Původní sdělení | Original research article

Vztah kardiorenálních biomarkerů k predikci renální dysfunkce u pacientů po transplantaci srdce

(Relationship of cardiorenal biomarkers for prediction of renal dysfunction in patients after heart transplantation)

Lenka Hošková^a, Janka Franeková^b, Ivan Málek^a, Peter Sečnick Jr.^b, Jan Pirk^c, Josef Kautzner^a, Ondřej Szárszoi^c, Antonín Jabor^b

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^b *Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^c *Klinika kardiovaskulární chirurgie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 9. 1. 2013

Přepřacován: 3. 3. 2013

Přijat: 6. 3. 2013

Dostupný online: 14. 3. 2013

SOUHRN

Úvod: U pacientů po transplantaci srdce dochází často ke zhoršení renálních funkcí. V běžné klinické praxi se k hodnocení funkce ledvin používá sérový kreatinin a glomerulární filtrace. Tyto tradiční markery však nejsou schopné detekovat počínající stadia poškození ledvin, kdy ještě nedošlo ke zhoršení glomerulární filtrace, ale v moči se již objevují proteiny uvolněné z poškozených tubulárních buněk. Ve své práci jsme se zaměřili na hodnocení mikroalbuminurie, cystatinu C, lipocalinu-2 (NGAL) a α_1 -mikroglobulinu (A1M).

Cílem: bylo posoudit vztah měřených biomarkerů k renálním funkcím v průběhu šestiměsíčního sledování.

Metody: Do studie jsme zařadili 77 pacientů, kteří podstoupili ortotopickou transplantaci srdce (OTS) v období od 10/2010 do 8/2012, hodnocení funkce ledvin po šesti měsících bylo provedeno u 50 pacientů. Vzorky krve a moči byly měřeny standardními laboratorními metodami. Koncentrace sérového cystatinu C a NGAL v moči byly stanoveny automatizovanou imunoanalýzou (Abbott, Architect), A1M byl hodnocen nefelometricky (Beckman, Immage). Odhad glomerulární filtrace (eGFR) byl proveden z koncentrace cystatinu C v séru. Index ACR (g/mol) byl vypočten jako poměr močového albuminu a kreatininu.

Výsledky: Porucha funkce ledvin hodnocená podle sérové koncentrace cystatinu byla spojena se zvýšenými koncentracemi A1M a NGAL. Zvýšená koncentrace A1M v moči třicátý den a šestý měsíc korelovala se zvýšením cystatinu C v séru šestý měsíc po OTS ($p < 0,05$ a $p < 0,001$). Zvýšení hodnoty NGAL v moči třetí den po transplantaci bylo spojeno se zvýšením sérového cystatinu šestý měsíc po transplantaci ($p < 0,01$). Hodnocení NGAL bezprostředně po OTS a v prvních dvou dnech nemělo výpovědní hodnotu. Významná porucha funkce ledvin (nutnost použití eliminační metody v časném pooperačním období pro akutní renální selhání) byla spojena s vyšší hodnotou NGAL třetí den po OTS ve srovnání s pacienty bez eliminační metody ($p < 0,01$). Mikroalbuminurie (resp. index ACR) poskytuje jinou informaci než hodnota A1M. V průběhu sledování se hodnota indexu ACR postupně normalizovala, ve třetím měsíci po transplantaci má zvýšené hodnoty ACR pouze 16 % pacientů. Naopak A1M v moči zůstává zvýšený ve třetím měsíci u 56 % pacientů. Korelace mezi ACR a A1M je 0,372 pro všechny párové hodnoty ($n = 510$, $p < 0,0001$). Hodnota sérového cystatinu $> 1,5$ mg/l desátý den po OTS byla spojena s horší prognózou (úmrtí, $p < 0,05$).

Závěr: Tato studie ukázala, že stanovení A1M a NGAL třetí den po transplantaci může předpovědět funkční stav ledvin za šest měsíců po OTS. Zvýšení sérového cystatinu C desátý den po OTS bylo spojeno s horší prognózou.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Klíčová slova:

α_1 -mikroglobulin

Cystatin C

Mikroalbuminurie

NGAL

Renální dysfunkce

Transplantace srdce

Adresa: MUDr. Lenka Hošková, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: lenka.hoskova@ikem.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.03.004

ABSTRACT

Introduction: Renal dysfunction is a frequent complication after heart transplantation (HTx). It is mainly a result of ischaemic-reperfusion injury and/or the use of calcineurin inhibitors (CNIs). Serum creatinine and glomerular filtration rate (GFR) are widely used parameters for evaluation of renal function. However, serum creatinine is not accurate indicator, especially when kidney function changes. In our study, we focused on the assessment of microalbuminuria, cystatin C, lipocalin-2 (NGAL) and alpha-1-microglobulin (α -1M).

Aim: To describe the association between the measured biomarkers and renal functions during 6 months of follow-up.

Methods: We studied 77 patients undergoing HTx (mean age 50.1 ± 12.8 , 64 males/13 females), using serial blood and urine sampling up to 6 months after the transplant. Serum cystatin C and NGAL were estimated by automated immunoanalysis (Abbott, Architect), α -1M was evaluated using nephelometry (Beckman, Image). Estimation of glomerular filtration rate (eGFR) was based on serum concentrations of cystatin C. ACR ratio (g/mol) was calculated as the ratio of urinary albumin and creatinine.

Results: Renal dysfunction evaluated using the serum concentrations of cystatin was associated with increased concentrations of α -1M and NGAL. Elevated urinary concentration of α -1M on day 30 and during month 6 correlated with increased serum concentration of cystatin C during month 6 after HTx ($p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively). Elevated urinary concentration of NGAL on day 3 after HTx was associated with increase in the serum concentration of cystatin during month 6 after HTx ($p < 0.01$), however, no correlation was found with cystatin C early after surgery.

Patients with impaired renal function (necessity to use an elimination method) showed significantly higher serum NGAL on day 3 after HTx than in patient without renal impairment ($p < 0.01$). The value of albumin/creatinine ratio (ACR) gradually normalized during the follow-up, increased ACR being seen in only 16% of patients during month 3 after HTx. On the contrary, the urinary concentration of α -1M remains elevated during month 3 in 56% of patients. As for the association between ACR and α -1M, correlation coefficients were 0.372 for all paired values ($n = 510$, $p < 0.0001$). Serum cystatin C concentration values above 1.5 mg/L on day 10 after HTx were associated with worse prognosis (increased risk of death, $p < 0.05$).

Conclusion: The study has shown that evaluation of α -1M and NGAL on day 3 after the transplantation can predict the renal function 6 months after HTx. Increased serum cystatin C concentration on day 10 after HTx is associated with worse prognosis.

Keywords:

Alpha-1-microglobulin
Cystatin C
Heart transplantation
Microalbuminuria
NGAL
Renal dysfunction

Úvod

Renální dysfunkce patří mezi závažné komplikace po transplantaci srdce (OTS). V časném pooperačním období je nejčastější příčinou selhání ledvin ischemicko-reperfuční poškození. [1]. Mimotělní oběh a vysoké operační riziko mohou v některých případech vést k akutnímu renálnímu poškození (AKI). V běžné klinické praxi se k hodnocení funkce ledvin používá sérový kreatinin a glomerulární filtrace. Tyto tradiční markery však nejsou schopny detekovat počínající stadia poškození ledvin, kdy ještě nedošlo ke zhoršení glomerulární filtrace, ale v moči se již objevují proteiny uvolněné z poškozených tubulárních buněk. K tomu se v dalším období po transplantaci přidružuje rozvoj renální dysfunkce v důsledku nefrotoxicity kalcineurinových inhibitorů [2,3]. Mechanismus chronické nefropatie není zcela objasněn, zahrnuje aktivaci systému renin-angiotensin, zvýšenou produkci endotelinu-1 a poruchy syntézy oxidu dusnatého, zvýšenou expresi transformujícího růstového faktoru β (TGF- β). Dlouhodobá vasokonstrikce vede ke strukturálním změnám v ledvinách, které se projevují tubulární atrofii, intersticiální fibrózou a fokální hyalinózou aferentních arteriol [4,5]. K rozvoji renální dysfunkce přispívají další faktory, jako jsou preexistující renální onemocnění, dyslipidemie, hypertenze, diabetes mellitus, věk nebo hmotnost [6], anamnéza ICHS zvyšuje riziko rozvoje renální dysfunkce po OTS dvojnásobně [7]. Většina pacientů, kterým je podáván kalcineurinový inhibitor, vykazuje určitý stupeň renálního poškození již za šest měsíců po transplantaci srdce [8–10] a 5–10 % nemocných dospěje do stadia nezvratného selhání led-

vin [11,12]. Renální dysfunkce po transplantaci vede ke zvýšení morbidit a mortality [13].

Používání biomarkerů pro diagnostiku, monitorování nebo určení prognózy pacientů s poškozením ledvin se stále vyvíjí. K novějším markerům, které hodnotí poškození ledvin, patří cystatin C, lipocalin-2 (NGAL) a α ₁-mikroglobulin (A1M).

Cystatin C je protein patřící mezi inhibitory cysteiny-ových proteáz, je volně filtrován glomeruly, resorbován a kompletně degradován v buňkách proximálního tubulu. Plazmatická koncentrace cystatinu je tedy výhradně určena rychlostí glomerulární filtrace (GFR), což činí cystatin C výborným markerem glomerulární filtrace [14]. Není ovlivněn zánětem, věkem, pohlavím ani svalovou hmotností a neváže se na proteiny. *α ₁-mikroglobulin* je tubulární protein, tvoří se v játrech, volně se filtruje v glomerulu a je z 99 % reabsorbován z ultrafiltrátu plazmy přes megalinový receptor v proximálním tubulu. Zvýšená přítomnost v moči je důsledkem porušené reabsorpce v proximálním tubulu, proto je A1M časným markerem poškození proximálního tubulu [15]. NGAL (lipocalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, také známý jako lipocalin-2) je malý protein, nachází se nejen v neutrofilech, ale i v jiných tkáních. V renálních tubulech je jeho tvorba výrazně zvýšena v časně fázi ischemického nebo toxického poškození. Není podstatně ovlivněn diuretiky a volumovou deplecí. NGAL je považován za vysoce senzitivní a specifický marker časněho tubulárního poškození [16].

Cílem naší práce bylo posoudit vztah měřených biomarkerů k renálním funkcím v průběhu šestiměsíčního sledování u pacientů po OTS.

Obr. 1 – α_1 -mikroglobulin. Zvýšená koncentrace A1M v moči ≥ 12 mg/l první a šestý měsíc byla spojena se zvýšeným sérovým cystatinem C za šest měsíců po OTS.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$; A1M – α_1 -mikroglobulin.

Metody

Do studie jsme prospektivně zařadili 77 pacientů bezprostředně po OTS (64 mužů a 13 žen), průměrného věku $50,1 \pm 12,8$ roku, medián věku 54 let (22–74 let). Všichni nemocní byli sledováni šest měsíců. Základním onemocněním před transplantací byla u 46 kardiomyopatie, u 30 ischemická choroba srdeční a u jednoho pacienta vrozená vada srdeční.

Imunosuprese

Všichni nemocní dostali indukční léčbu Thymoglobulinem. Tacrolimus a mykofenolát byly podány dle protokolu. Hodnota tacrolimu byla udržována v rozmezí 10–15 $\mu\text{g/l}$. Podávání mykofenolátu bylo 30. den ukončeno u dvou pacientů pro leukopenii, ve třetím měsíci počet stoupl na sedm (šestkrát pro leukopenii a jednou pro gastrointestinální obtíže) a v šestém měsíci po OTS bylo pět nemocných bez mykofenolátu.

Monitorace akutní rejekce

V prvních šesti měsících měli všichni nemocní provedeno sedm endomyokardiálních biopsií dle protokolu.

Monitorace renálních funkcí

Vzorky krve a moči byly měřeny standardními laboratorními metodami. Cystatin v séru 0., 1., 7., 10., 30. den, 3. a 6. měsíc po OTS. A1M byl stanoven v moči před operací, 0., 1., 3., 10., 30. den, 3. a 6. měsíc, NGAL v moči za 1–3 hodiny po transplantaci, 1. a 3. den. Koncentrace sérového kreatininu byla hodnocena enzymově. Koncentrace sérového cystatinu C, albuminu v moči a NGAL v moči byly stanoveny automatizovanou imunoanalýzou (Abbott, Architect), A1M byl hodnocen nefelometricky (Beckman, Image, norma do 12,5 mg/l). Odhad glomerulární filtrace (eGFR) byl proveden z koncentrace cystatinu C v séru. Mikroalbuminurie byla vyjádřena jako index ACR (g/mol), norma $< 2,5$ g/mol pro muže a $< 3,5$ g/mol pro ženy.

Statistická analýza

Pro statistické výpočty byl použit software MedCalc, verze 11.6.1.0. Neparametrický Kruskalův-Wallisův test byl použit pro testování hypotézy o shodnosti nezávislých populací, pro výpočet korelačního koeficientu byl použit neparametrický postup (Spearmanův koeficient) a pro párové hodnoty Wilcoxonův test. Hodnoty přesahující 95 % pravděpodobnosti ($p < 0,05$) byly považovány za statisticky významné. Výpočet rizika pro predikci mortality po OTS byl proveden z logistického regresního modelu výpočtem z bodů, které se přiřadily jednotlivým proměnným a jejich hodnotám (věk, bilirubin, eGFR, dialýza, ženské pohlaví, etiologie srdečního selhání, infekce, umělá plicní ventilace a mechanická srdeční podpora), tzv. IMPACT skóre. Přežívání bylo hodnoceno dle Kaplana a Meiera.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 77 pacientů *de novo* po OTS. Základní charakteristiku souboru v době zařazení uvádí tabulka 1. Hodnocení funkce ledvin v šestém měsíci po OTS bylo provedeno u 50 pacientů. Hodnoty měřených biomarkerů vyjádřené v mediánech (25.–75. percentil) jsou zobrazeny v tabulce 2. Imunosupresivní profylaxe byla podávána dle protokolu, všichni měli tacrolimus a prednison, mykofenolát užívalo 93 % pacientů. V prvním měsíci po OTS byli dva nemocní léčeni pro akutní celulární rejekci a jedna nemocná pro těžkou humorální rejekci a v šestém měsíci po OTS jsme léčili akutní celulární rejekci ve třech případech, u jednoho pacienta se závažným hemodynamickým dopadem. V průběhu sledování zemřelo pět pacientů (tři na infekční komplikace, jeden pacient na multiorgánové selhání a jeden náhlou smrtí).

Porucha funkce ledvin hodnocená podle sérové koncentrace cystatinu byla spojena se zvýšenými koncentracemi A1M a NGAL. Zvýšená koncentrace A1M v moči třicátý den a šestý měsíc korelovala se zvýšením cystatinu C v séru šestý měsíc po OTS ($p < 0,05$ a $p < 0,001$) (obr. 1). Zvýšení hodnoty NGAL v moči třetí den po transplantaci bylo spojeno se zvýšením sérového cystatinu C šest měsíců po OTS ($p < 0,01$).

Obr. 2 – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Zvýšená koncentrace NGAL v moči třetí den po transplantaci byla spojena se zvýšeným sérovým cystatinem C šest měsíců po OTS.

** $p < 0,01$; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Obr. 3 – Zvýšená koncentrace NGAL v moči třetí potransplantační den byla spojena s AKI (použití eliminační metody).

** $p < 0,01$; AKI – akutní renální postižení.

(obr. 2). Hodnocení NGAL bezprostředně po OTS a v prvních dvou dnech nemělo výpovědní hodnotu. Pacienti s významnou poruchou funkce ledvin (AKI s nutností eliminační metody) měli významně vyšší hodnoty NGAL třetí den po OTS než pacienti bez postižení ledvin ($p < 0,01$) (obr. 3). Mikroalbuminurie (resp. index ACR) poskytuje jinou informaci než hodnota A1M. V průběhu sledování se hodnota indexu ACR postupně normalizovala, ve třetím měsíci po OTS má zvýšené hodnoty ACR pouze 16 pacientů. Naopak A1M v moči zůstává zvýšeno ve třetím měsíci u 56 % pacientů. Korelace mezi ACR a A1M je 0,372 pro všechny párové hodnoty ($n = 510$, $p < 0,0001$). Zvýšená hodnota sérového cystatinu C ($> 1,5$ mg/l) desátý den po OTS byla spojena s horší prognózou (úmrtí, $p < 0,05$) (obr. 4).

Diskuse

V této studii jsme sledovali vztah cystatinu C, α_1 -mikroglobulinu a NGAL k renálním funkcím v průběhu šestiměsíčního sledování. V klinické praxi se k hodnocení renálních funkcí běžně používá sérový kreatinin. Hodnota kreatini-

nu se liší podle věku a pohlaví a je závislá na objemu svalové hmoty. Měření glomerulární filtrace je v ambulantní péči obtížnější a většinou bývá odhadována právě z koncentrace sérového kreatininu. Žádná z rovnic pro odhad glomerulární filtrace z koncentrace sérového kreatininu (MDRD, CKD-EPI, Lund-Malmö, Mayo Clinic) neodstraní nevýhodu stanovení kreatininu [17].

V naší práci jsme glomerulární filtraci (eGFR) hodnotili pomocí cystatinu C, tato metoda je v laboratoři běžně dostupná a k vyhodnocení je nutný pouze jeden odběr krve bez nutnosti sběru moče. Lze ji využít zvláště u nemocných s velkou změnou svalové hmoty v průběhu sledování. Další výhodou cystatinu C je jeho nezávislost na věku, není ovlivněn zánětem a neváže se na proteiny. Četné studie a metaanalýzy zahrnující 4 492 vzorků prokázaly, že sérový cystatin C je lepší marker GFR než sérový kreatinin [18].

V některých pracích se objevuje cystatin C jako marker kardiiovaskulárního rizika. Studie Kellera a spol. s 2 162 pacienty s ICHS prokázala, že cystatin C je vedle klasických rizikových faktorů také prognostickým markerem kardiiovaskulární mortality [19]. V práci skandinávských autorů byla hodnota sérového cystatinu $> 1,55$ mg/l u nemocných s akutním srdečním selháním spojena se zhoršeným jednorocím přežíváním [20]. Ve studii se 79 dětskými pacienty po OTS vyšetření cystatinu C a NGAL vedlo k dva- až třikrát častějšímu odhalení renální dysfunkce než při klasickém stanovení GFR [21]. Ve studii Kniepeissově a spol. [22] byl sérový cystatin C stanoven jako časný prognostický marker renální dysfunkce u pacientů více než pět let po OTS a ukázalo se, že cystatin C v séru je lepším prognostickým markerem renální dysfunkce než konvenčně stanovený kreatinin. V naší práci jsme prokázali vztah mezi zvýšenou hodnotou sérového cystatinu C a zhoršenou prognózou u pacientů po OTS. Ti nemocní, u nichž byla hodnota sérového cystatinu C desátý den po OTS $> 1,5$ mg/l, měli horší přežívání ($p < 0,01$). Podobnou souvislost jsme však neprokázali u pacientů třicátý den po OTS ($p = 0,074$). Ke zpřesnění výsledků bude potřeba další pozorování.

Obr. 4 – Vliv zvýšeného sérového cystatinu C na přežití. Kaplanovy-Meierovy křivky u pacientů s normálním sérovým cystatinem C desátý den po OTS (plná čára, cystatin C $< 1,5$ mg/l) a u pacientů se zvýšeným sérovým cystatinem C desátý den po OTS (prerušovaná čára, cystatin C $\geq 1,5$ mg/l).

Mikroalbuminurie, respektive index ACR patří mezi markery glomerulární léze, α_1 -mikroglobulin naopak mezi markery poškození tubulů. Oba ukazatele se vzájemně nemohou nahradit, jak ukazuje i poměrně nízký, byť statisticky významný korelační koeficient.

Vyšetření A1M jako časného markeru poškození proximálního tubulu u pacientů po OTS srdce nebylo dosud systematicky sledováno. Zkušeností s hodnocením A1M je velmi málo a práce se týkají spíše akutního poškození ledvin po kardiochirurgických výkonech [23], nejčastěji po aortokoronárním bypassu. Interpretace výsledků není zcela jednoduchá, protože tento nízkomolekulární protein má diurnální variaci a hodnoty se mění s věkem, přesto je v moči stabilní. Ve studii Heiseho a spol. [24] došlo ke zvýšení A1M první a druhý pooperační den. V našem sledování jsme biomarkery vyšetřovali opakovaně a zjistili jsme, že zvýšení A1M ≥ 12 mg/l ve třicátém dni a šestém měsíci koreluje se zvýšením cystatinu C za šest měsíců po OTS.

Tabulka 1 – Základní charakteristika souboru

	n = 77
Věk (roky)	50,5 $\pm$ 12,6 roku
Pohlaví muži/ženy (No) (%)	64/13 (83,1/16,9)
Výška (cm)	174,3 $\pm$ 14,6
Váha (kg)	77,9 $\pm$ 18,2
Kreatinin před transplantací (μ mol/l)	103,9 $\pm$ 35,2
ICD nebo BIV ICD před transplantací (No) (%)	49 (63,6)
Mechanická podpora před transplantací (No) (%)	32 (41,5)
Aditivní EuroSCORE	11,5 $\pm$ 3,2
Logistické EuroSCORE	32,3 $\pm$ 19,9
Délka ECC (min)	147,1 $\pm$ 41,2
Doba svorky (min)	144,3 $\pm$ 55,5

Jak jsme již zmínili výše, identifikovat riziko poškození ledvin pomocí změn sérového kreatininu je málo citlivé a pozdní. Pozornost se stále častěji obrací k markerům tubulární dysfunkce, kde nejvíce dat je u stanovení NGAL. U akutního srdečního selhání NGAL predikuje zhoršení renálních funkcí, což potvrdila i studie GALLANT, kde nejhorší prognózu měli pacienti s hodnotou NGAL > 100 μ g/l a současně s BNP > 330 ng/l [25]. U chronického srdečního selhání je výpovědní hodnota NGAL podobná [26]. Nejvíce prací zabývajících se hodnocením NGAL nalezneme opět po kardiochirurgických operacích [27]. Právě při mimotělním oběhu je přibližně 30% riziko rozvoje AKI. Důvodem jsou nejen vliv ischemie a reperfuze, ale také zánětlivé změny, hemodynamické faktory (nepulsatilní průtok, mikroembolizace), exogenní a endogenní toxiny, volný hemoglobin, oxidační stres a další faktory, především však dominuje délka mimotělního oběhu.

Vyšetřením NGAL u pacientů po OTS se již zabývaly některé práce, které potvrdily zvýšení NGAL bezprostředně po OTS, a to zvláště tam, kde měli pacienti další rizikové faktory jako hypertenzi nebo diabetes [28,29]. Nevýhodou těchto prací je však to, že vzorky moči ke stanovení NGAL byly většinou odebírány jen první nebo druhý den po transplantaci. Průběžné výsledky NGAL v našem souboru však neukazovaly pouze strmý vzestup NGAL bezprostředně po operaci s následným poklesem druhý den, ale u některých nemocných jsme naopak zaznamenali vzestup NGAL až po prvním pooperačním dnu, proto jsme zařadili hodnocení NGAL také třetí den po OTS. Díky tomuto protokolu jsme našli významnou souvislost mezi zvýšenou hodnotou NGAL třetí den a zvýšenou hodnotou sérového cystatinu šestý měsíc po OTS. Zvýšená hodnota NGAL bezprostředně po transplantaci a v prvním dnu tuto výpovědní hodnotu neměla. Pacienti s významnou poruchou funkce ledvin (nutnost eliminační metody po OTS) měli v našem souboru významně vyšší hodnoty NGAL (medián 70,3 mg/l; první až čtvrtý kvartil 38,1–99,9 mg/l) než pacienti bez nutnosti eliminační metody (medián 14,9 mg/l; první až čtvrtý

Tabulka 2 – Biomarkery měřené v průběhu šesti měsíců po OTS. Hodnoty biomarkerů jsou vyjádřeny jako medián (25. až 75. percentil)

	Před transplantací	0. den	1. den	2. den	10. den	30. den	3. měsíc	6. měsíc	Hodnota p
ACR g/mol	2,0 (1,2–4,3)	13,0 (5,5–27,5)	5,0 (2,2–10,8)	3,1 (1,6–8,0)	1,8 (0,8–3,8)	1,2 (0,6–3,4)	1,3 (0,6–2,1)	1,35 (0,7–3,1)	■ $p < 0,0001$
S-cystatin C mg/l		1,31 (1,1–1,8)	1,43 (1,1–2,0)		1,44 (1,2–1,9)	1,29 (1,1–1,6)	1,25 (1,1–1,6)	1,36 (1,2–1,7)	NS
S-kreatinin μ mol/l		114,8 (94,5–136,3)	117,0 (85,2–147,8)		71,8 (60,0–88,6)	76,4 (63,2–87,2)	90,9 (76,0–110,2)	100,9 (88,3–123,8)	NS
U-A1M mg/l	15,3 (5,5–32,8)	77,7 (53,0–187,0)	46,0 (21,8–86,8)	22 (7,715–57,6)	36,4 (24,6–66,2)	25,8 (11,1–48,1)	16,2 (5,6–32,8)	15,4 (6,3–38,1)	■ $p < 0,0001$
U-NGAL μ g/l		598,4 (70,2–2445,4)	55 (20,7–243,2)	17,2 (6,7–35,1)					● $p < 0,0001$
eGFRcystC ml/s							0,9 (0,7–1,2)	1,01 (0,7–1,1)	
MDRD ml/s/1,73 m ²							1,22 (0,9–1,6)	1,08 (0,9–1,3)	

■ $p < 0,0001$ (rozdíl mezi nultým dnem a šestým měsícem)

● $p < 0,0001$ (rozdíl mezi nultým a třetím dnem)

tý kvartil 6,7–26,7 mg/l, $p < 0,001$). Výše uvedené výsledky ukazují, že NGAL je perspektivním markerem pro hodnocení akutního poškození ledvin pro svou vysokou senzitivitu a specifitu. V časném období po operaci NGAL předchází zvýšení kreatininu o jeden až dva dny.

Obě vyšetřovací metody NGAL pro hodnocení tubulárního poškození a cystatin C jako marker poruchy filtrace jsou důležitými ukazateli poškození ledvin, protože reagují dříve, než dojde k vzestupu kreatininu a urey. Výhodou je dobrá dostupnost v laboratoři a možnost stanovení na automatických analyzátoch, které urychlí zpracování výsledků pro lékaře. Nevýhodou NGAL je to, že nemá orgánovou specifitu: produkuje je neutrofily, buňky ledvin, jater a myokardu. Proto i výsledky dosud publikovaných studií je třeba hodnotit s ohledem na to, že byly prováděny v přesně definovaných souborech (pacienti s akutním nebo chronickým srdečním selháním, po aortokoronárním bypassu apod.), k přesnému vyhodnocení a stanovení hodnot pro poškození ledvin budou potřeba další data ve více heterogenních skupinách.

Závěr

Výsledky studie ukázaly vztah mezi hodnotou sérového cystatinu C a markery tubulárního poškození. Stanovení A1M a NGAL bezprostředně po transplantaci napomáhá nejen k časné diagnostice akutního renálního poškození, ale může předpovědět funkční stav ledvin za šest měsíců po transplantaci. K cystatinu C lze přistupovat jako ke kardiorenálnímu biomarkeru. Zjistili jsme, že zvýšení sérového cystatinu C desátý den po transplantaci bylo spojeno s horší prognózou. Bude potřeba dalšího sledování, abychom mohli přesněji pochopit dynamiku „nových“ biomarkerů a jejich klinického využití při diagnostice renálního poškození u pacientů po OTS.

Tato práce byla podpořena projekty Ministerstva zdravotnictví České republiky pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 00023001 a Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví České republiky No. NT/11269-5 a No. NT/11262-6.

Literatura

- [1] B.O. Eriksen, K.R. Hoff, S. Solberg, et al., Prediction of acute renal failure after cardiac surgery: retrospective cross-validation of a clinical algorithm, *Nephrology Dialysis Transplantation* 18 (2003) 77–81.
- [2] A. Greenberg, M.E. Thompson, B.J. Griffith, et al., Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients: a seven-year follow-up, *Transplantation* 50 (1990) 589–593.
- [3] G. Parry, B. Meiser, G. Rabago, The clinical impact of cyclosporine nephrotoxicity in heart transplantation, *Transplantation* 69 (2000) S23–S26.
- [4] R.C. Akker, E.M. Scholten, J.W. de Fijter, et al., Chronic cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation, *Transplantation Reviews* 18 (2004) 54–64.
- [5] M.J. Mihatsch, G. Thiel, B. Ryffel, et al., Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity, *Transplantation Proceedings* 20 (Suppl. 3) (1998) S759.
- [6] A.O. Ojo, P.J. Held, F.K. Port, et al., Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ, *The New England Journal of Medicine* 349 (2003) 931–940.
- [7] L. Hošková, O. Viklický, I. Málek, et al., Ischaemic heart disease is a risk factor for renal failure after heart transplantation, *International Journal of Cardiology* 123 (3) (2008) 358–360.
- [8] M. Tinami, L. Miller, B. Bastani, et al., Renal function in cardiac transplant recipients: retrospective analysis of 133 consecutive patients in a single center, *Clinical Transplantation* 11 (1997) 1–8.
- [9] P. Ruggenenti, N. Perico, C.S. Amuchastegui, et al., Following an initial decline, glomerular filtration rate stabilizes in heart transplant patients on chronic cyclosporine, *American Journal of Kidney Diseases* 24 (1994) 549–553.
- [10] M. Waser, M. Maggiorini, U. Binswanger, et al., Irreversibility of cyclosporine-induced renal function impairment in heart transplant recipients, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 12 (1993) 846–850.
- [11] D.J. Goldstein, N. Zuech, V. Seghal, et al., Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation, *Transplantation* 63 (1997) 644–666.
- [12] L. Frimat, J.P. Villemot, L. Cormier, et al., Treatment of end-stage renal failure after heart transplantation, *Nephrology Dialysis Transplantation* 13 (1998) 2905–2908.
- [13] M. Senecal, R. Dorent, S.T. Montcel, et al., End-stage of renal failure and cardiac mortality after heart transplantation, *Clinical Transplantation* 18 (2004) 1–6.
- [14] A. Jabor, Poruchy funkce ledvin a nové biomarkery, *Anesteziologie a intenzivní medicína* 22 (1) (2011) 3–4.
- [15] A. Jabor, J. Franecková, Proteinové markery tubulárních lézí u akutního poškození ledvin, *FONS* 20 (2010) 23–28.
- [16] J. Franecková, A. Jabor, NGAL – klinické využití a nové poznatky, *FONS* 21 (2011) 40–41.
- [17] A. Jabor, L. Straka, J. Franecková, Několik poznámek k současnému pohledu na určování eGFR, *FONS* 3 (2009) 27–28.
- [18] V.R. Dhamidharka, Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis, *American Journal of Kidney Diseases* 40 (2002) 221–226.
- [19] T. Keller, C.M. Messow, E. Lubos, et al., Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study, *European Heart Journal* 30 (2009) 314–320.
- [20] J. Lassus, V.P. Harjola, R. Sund, et al., Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP, *European Heart Journal* 28 (2007) 1841–1847.
- [21] B.P. Abraham, E.A. Frazier, R.W. Morrow, et al., Cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as markers of renal function in pediatric heart transplant recipients, *Pediatric Transplantation* 15 (6) (2011) 564–569.
- [22] D. Kniepeiss, D. Wagner, G. Wirsberger, et al., Serum cystatin is an easy to obtain biomarker for the onset of renal impairment in heart transplant recipients, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 140 (3) (2010) 688–693.
- [23] O. Liangos, H. Tighiouart, M.C. Perianayagam, et al., Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass, *Biomarkers* 14 (6) (2009) 423–431.
- [24] D. Heise, K. Rentsch, A. Braeuer, et al., Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and $\alpha 1$ -microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 39 (1) (2011) 38–43.
- [25] A.S. Maisel, C. Mueller, R. Fitzgerald, et al., Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure (GALLANT) trial, *European Journal of Heart Failure* 13 (2011) 846–851.
- [26] K. Damman, D.J. Van Veldhuisen, G. Navis, et al., Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate, *Heart* 96 (16) (2010) 1297–1302.
- [27] M. Gerlichová, V. Černý, P. Dostál, P. Živný, Hodnocení spolehlivosti Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin jako markeru renální dysfunkce v kardiokirurgii dospělých – prospektivní studie, *Anesteziologie a intenzivní medicína* 19 (6) (2008) 297–303.
- [28] P. Przybyłowski, J. Malyszko, J.S. Malyszko, Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in heart allograft recipients, *Transplantation Proceedings* 42 (2010) 1797–1802.
- [29] S.S. Soni, C. Ronco, N. Katz, et al., Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers, *Blood Purification* 28 (3) (2009) 165–174.