



## Přehledový článek | Review article

# Biomarkery renálních funkcí v prognostické stratifikaci pacientů s akutním koronárním syndromem

(Biomarkers of renal function in prognostic stratification of patients with acute coronary syndrome)

Jan Přechek<sup>a</sup>, Martin Hutýra<sup>a</sup>, František Kováčik<sup>a</sup>, Jiří Orság<sup>b</sup>, Miloš Táborský<sup>a</sup>

<sup>a</sup> I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

<sup>b</sup> III. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 21. 3. 2017

Přepřacován: 30. 5. 2017

Přiját: 31. 5. 2017

Dostupný online: 29. 6. 2017

## Klíčová slova:

Akutní koronární syndrom

Biomarkery

Kreatinin

Cystatin C

Glomerulární filtrace

Interleukin 18

Nestabilní angina pectoris

NGAL

Non-STEMI

Prognostická stratifikace

Renální funkce

STEMI

Urea

## Keywords:

Acute coronary syndrome

Biomarkers

Creatinine

Glomerular filtration

NSTEMI

Prognostic stratification

Renal function

STEMI

Unstable angina

Urea

Cystatin C

NGAL

Interleukin-18

## SOUHRN

Mezi ledvinami a srdcem probíhá těsná patofyziologická interakce, která mimo jiné ovlivňuje riziko vzniku i prognózu mnoha kardiovaskulárních onemocnění. Časná riziková stratifikace pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) je důležitá pro optimalizaci terapie. V předloženém přehledu jsou uvedeny možnosti prognostické stratifikace pacientů s AKS na základě vstupních koncentrací biomarkerů renálních funkcí. Zmíněny jsou klasické biomarkery (kreatinin, urea), které mají dominantní význam spíše již u rozvinutého chronického onemocnění ledvin, a také některé novější biomarkery (cystatin C, NGAL, interleukin 18), které přinášejí přidanou hodnotu díky přesahu těchto biomarkerů přímo do patofyziologických mechanismů průběhu AKS.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

There is close pathophysiological interaction between the kidneys and the heart, affecting, among others, the risk for development and prognosis of many cardiovascular diseases. Early risk stratification of patients with acute coronary syndrome (ACS) is important for optimizing their therapy. Presented is an overview of prognostic stratification of ACS patients according to baseline levels of renal function biomarkers. Apart from classic biomarkers (creatinine, urea) having a dominant role in advanced chronic kidney disease, some novel biomarkers are listed (cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-18) that bring an added value as they are directly associated with the pathological mechanisms of the course of ACS.

Adresa: MUDr. Jan Přechek, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: [jan.preckek@seznam.cz](mailto:jan.preckek@seznam.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.05.018

## Úvod

Kardiovaskulární onemocnění v čele s akutními koronárními syndromy (AKS) stále zůstávají zodpovědné za podstatnou část úmrtí ve vyspělých zemích, a představují tak významný socioekonomický problém. Podle registru CZECH-2, který analyzoval neselektovaný vzorek populace ve čtyřech regionech České republiky (ČR) v období od října do listopadu 2012, je předpokládaná incidence akutních koronárních syndromů v ČR 2 149 případů/1 000 000 obyvatel/rok. Z tohoto počtu tvoří většinu pacienti s infarktem myokardu bez elevací úseku ST (non-STEMI) – 47,6 %, dále 30,8 % tvoří pacienti s infarktem myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) a zbylé případy pacienti s nestabilní anginou pectoris (NAP) – 21,6 % [1].

Prognóza pacientů s akutním koronárním syndromem je heterogenní a závisí na celé řadě faktorů. V registru CZECH-2 byla hospitalizační mortalita v celém souboru na úrovni 4,2 %, 30denní mortalita pak dosahovala 5,7 %. Nejvyšší mortalita byla zaznamenána ve skupině s výstupní diagnózou Q-infarktu myokardu – 10 % hospitalizační mortalita a 12 % 30denní mortalita, nejnižší mortalita pak ve skupině NAP – 0,5 % hospitalizační mortalita a 1,6 % 30denní mortalita. Ve skupině pacientů s non-Q infarktem myokardu byla hospitalizační mortalita na úrovni 3,8 %, 30denní mortalita pak 4,8 % [1]. Časná riziková stratifikace pacientů s AKS je užitečná jednak tím, že poskytuje informace o prognóze jako takové, především pro identifikaci vysoce rizikových pacientů, pro které je prospěšná např. časnější invazivní léčba nebo také intenzivnější monitorace a prolongovaná observace směřující k prevenci závažných komplikací, a jednak pomáhá odlišit pacienty s nízkým rizikem, kteří mohou být například časné předání do ambulantní péče.

Jedním z prognostických faktorů pacientů s AKS je vstupní úroveň renálních funkcí a eventuálně přítomnost určitého stupně chronického onemocnění ledvin. Souvislost kardiovaskulárních onemocnění s funkcí ledvin a přítomností chronického onemocnění ledvin je dobře známá. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou vystaveni většímu riziku rozvoje kardiovaskulárních příhod a také současně větší míře komplikací po jejich proděláních [2]. Mezi ledvinami a srdcem probíhá, podobně jako mezi jinými orgány, komplexní výměna biologických

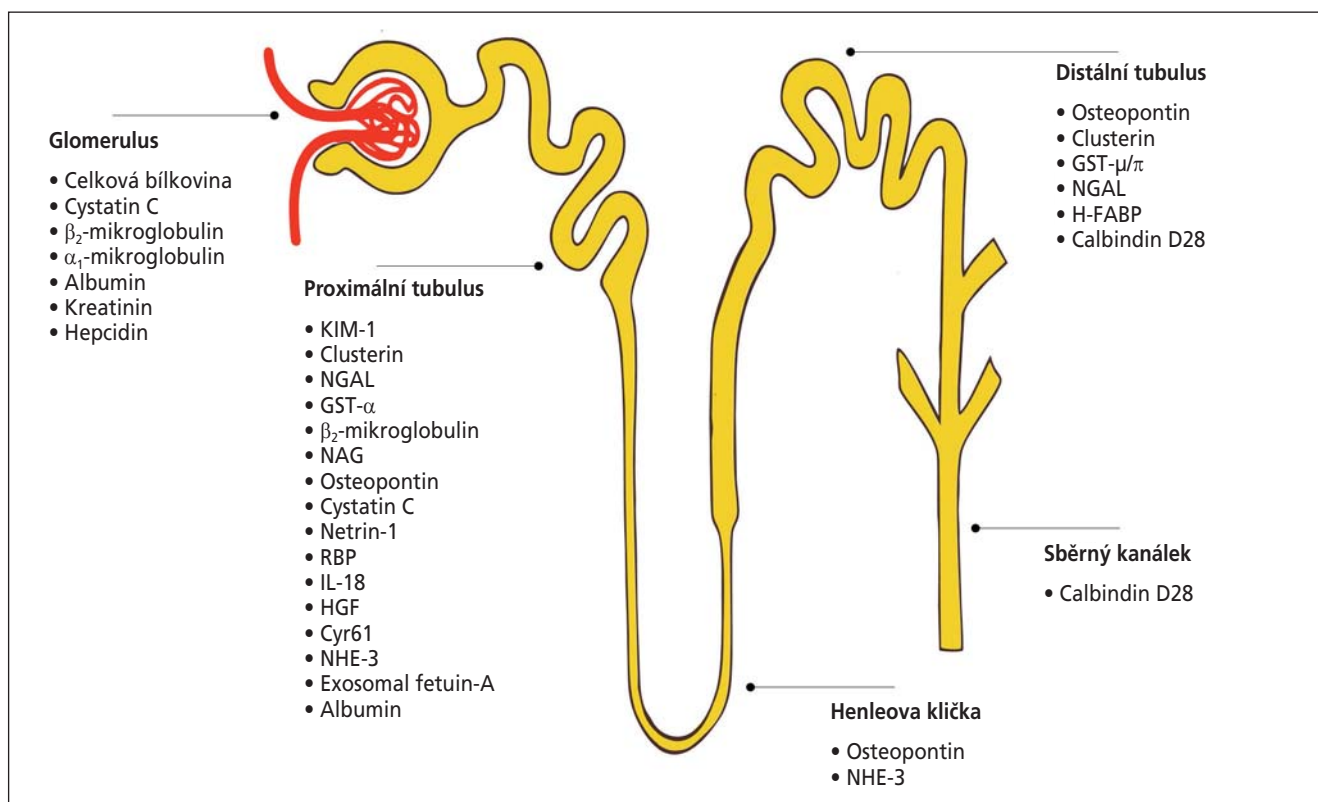
informací a systém zpětných vazeb zajišťovaných četnými solubilními i buněčnými mediátory. Tento mechanismus zajišťuje za fyziologického stavu homeostázu a normální funkci organismu, během patologických dějů však může potencovat dysfunkce jednoho orgánu i dysfunkci ostatních. Tyto složité interakce jsou zahrnuty pod pojmem **kardioresenální syndrom**, který je definován jako komplexní patofyziologická porucha srdce a ledvin, kdy akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu může způsobit akutní nebo chronickou dysfunkci orgánu druhého [3]. Podle časových souvislostí a toho, který orgán je postižen primárně a který sekundárně, lze kardioresenální syndrom rozdělit do několika subtypů, jak je uvedeno v tabulce 1 [4].

Prognózu pacientů neovlivňuje pouze vstupní hodnota renálních funkcí, ale také případné zhoršení funkcí ledvin v návaznosti na prodělaný AKS [5]. Jak vyplývá z přehledu jednotlivých subtypů kardioresenálního syndromu, jednou z významných klinických jednotek, která může komplikovat průběh akutního koronárního syndromu a mít těsný vztah ke krátkodobé i dlouhodobé prognóze pacientů s AKS, je **akutní poškození ledvin** (acute kidney injury, AKI). Akutní poškození ledvin je charakterizováno rychlým (v řádu hodin nebo dnů) zhoršením renálních funkcí. Jedná se o dynamický proces s různorodou klinickou manifestací – od klinicky asymptomatického malého zvýšení hodnot sérové koncentrace kreatininu (hranici pro první stupeň AKI je zvýšení sérové koncentrace kreatininu o 50 % nebo pokles glomerulární filtrace o 25 % vstupních hodnot) až po anurické renální selhání vyžadující použití hemodilučních metod [6].

Při léčbě pacientů s kardiovaskulárními onemocněními je nutno vždy respektovat tyto kardioresenální souvislosti, zhodnotit aktuální úroveň renálních funkcí a terapii zvolit i s ohledem na možné inzulty, které mohou vést k renálnímu poškození (např. použití potenciálně nefrotoxicke farmakoterapie, kontrastních látek, úprava dávkování léčiv apod.). Existuje celá řada laboratorních markerů renálních funkcí, které se odlišují svým původem, funkcí, distribucí a časem uvolnění (obr. 1). V následujícím sdělení prezentujeme přehled jednotlivých laboratorních markerů využitelných ve vstupní rizikové stratifikaci pacientů s AKS.

**Tabulka 1 – Klasifikace jednotlivých subtypů kardioresenálního syndromu**

Subtyp	Popis	Klinická situace
<b>Typ 1 – akutní kardioresenální syndrom</b>	Náhlé zhoršení srdeční funkce vede k akutnímu poškození ledvin (AKI)	Akutní dekompenzace srdečního selhání, akutní koronární syndrom...
<b>Typ 2 – chronický kardioresenální syndrom</b>	Chronické srdeční onemocnění vede k progresivnímu zhoršování chronického onemocnění ledvin	Chronické srdeční selhání, chronická ICHS, arteriální hypertenze, vrozené srdeční vady...
<b>Typ 3 – akutní renokardiální syndrom</b>	Náhlé zhoršení renálních funkcí vede k akutní kardiální dysfunkci (srdeční selhání, arytmie, ischemie...)	Akutní renální poškození, glomerulonefritidy...
<b>Typ 4 – chronický renokardiální syndrom</b>	Chronické onemocnění ledvin snižuje srdeční funkci (zhoršení diastolické dysfunkce, progresivní hypertrofie LK...)	Chronické onemocnění glomerulů, polycystická choroba ledvin...
<b>Typ 5 – sekundární kardioresenální syndrom</b>	Systémová příčina způsobuje kombinované kardioresenální postižení	Sepse, diabetes mellitus, systémový lupus erythematosus, amyloidóza...



Obr. 1 – Přehled biomarkerů renálních funkcí (upraveno podle [37,38]).

Cyr61 – cystein rich protein 61; GST – glutathion S-transferáza; H-FABP – srdeční izoforma vazebného proteinu pro mastné kyseliny (heart fatty-acid binding protein); HGF – růstový faktor pro hepatocyty (hepatocyte growth factor); IL-18 – interleukin 18; KIM-1 – kidney injury molecule-1; NAG – N-acetyl-beta-d-glukózáminidáza; NGAL – lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů; NHE-3 – sodium-hydrogen exchanger 3; RBP – bílkovina vázající retinol (retinol binding protein).

## Sérová koncentrace kreatininu

Sérová koncentrace kreatininu ( $S_{\text{kreat}}$ ) je nejčastěji používaným laboratorním markerem k hodnocení funkce ledvin. Navzdory širokému a dlouhodobému používání se ovšem nejedná o ideální laboratorní ukazatel a může vést k celé řadě nepřesností. Kreatinin vzniká ve svalové tkáni jako konečný produkt metabolismu kreatinu a kreatinfosfátu, který slouží pro sval jako energetický zdroj. Vylučuje se glomerulární filtrací a při průtoku tubuly se při fyziologické koncentraci kreatininu v séru jeho množství v primární moči již nemění. Při zvýšeném množství kreatininu v séru však již dochází k tubulární sekreci. Koncentrace kreatininu v séru závisí kromě glomerulární filtrace a případné tubulární sekrece také na množství svalové hmoty jedince, příjmu proteinů v potravě, syntetické funkci jater a rovněž na věku, protože se stárnutím dochází k poklesu svalové hmoty. Vzhledem k četným limitacím samotné hodnoty sérové koncentrace kreatininu je jeho hodnota využívána k výpočtu clearance kreatinu a následně k odhadu glomerulární filtrace (GF), která vypovídá lépe o skutečné hodnotě funkce ledvin [7].

Souvislost mortality pacientů po prodělaném AKS s poklesem renálních funkcí vyjádřeným hodnotou glomerulární filtrace vypočtené z hodnoty sérové koncentrace kreatininu byla potvrzena v celé řadě studií. Mezi již klasické a robustní práce lze zařadit analýzu Shlipaka a spol. z roku 2002 [8] a Anavekara a spol. z roku 2004 [9]. Shlipak

ve své práci analyzoval data 130 099 pacientů starších 65 let s potvrzeným akutním koronárním syndromem, mortalita v jednom roce po proběhlém infarktu myokardu (IM) kontinuálně narůstala s poklesem renálních funkcí vyjádřeným sérovou koncentrací kreatininu – pro pacienty bez renální insuficience ( $S_{\text{kreat}} < 132 \mu\text{mol/l}$ ) dosahovala jednorocní mortalita 24 %, pro pacienty s renální insuficiencí hodnocenou jako mírnou ( $S_{\text{kreat}} 132\text{--}212 \mu\text{mol/l}$ ) 46 % a pro pacienty s renální insuficiencí hodnocenou jako středně závažnou ( $S_{\text{kreat}} 221\text{--}345 \mu\text{mol/l}$ ) 66 %. Po adjustaci na další rizikové faktory bylo riziko mortality spojené s mírnou (hazard ratio 1,68; 95% CI 1,63–1,73) a středně závažnou (hazard ratio 2,35; 95% CI 2,26–2,45) renální insuficiencí nejvyšší v prvním měsíci po proběhlém IM. Nezvykle vysoká jednorocní mortalita ve studované populaci je dána zařazením pacientů vyššího věku, kteří byli hospitalizováni pro AKS v 90. letech 20. století, a poměrně nízkým počtem provedených perkutánních koronárních angioplastik v této kohortě pacientů. Závěry z této práce hodnotící prognostickou hodnotu kreatininu jsou ovšem konzistentní s pozdějšími studiemi [8]. Ve studii Anavekara a spol. z roku 2004 bylo v rámci analýzy studie VALIANT sledováno 14 527 pacientů s AKS (dvě třetiny pacientů se STEMI) komplikovaným akutním srdečním selháním. Renální funkce byly hodnoceny pomocí hodnoty glomerulární filtrace vypočtené podle rovnice MDRD ( $GF_{\text{MDRD}}$ ). Mortalita po třech letech od proběhlého AKS opět narůstala s poklesem glomerulární filtrace – pro

skupinu pacientů s  $GF_{MDRD} \geq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla 14,1 %, pro pacienty s  $GF_{MDRD} \geq 60$ –74,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 20,5 %, pro skupinu s  $GF_{MDRD} \geq 45$ –59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 28,9 % a pro pacienty s  $GF_{MDRD} < 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> odpovídala 45,5 %. Po adjustaci na ostatní rizikové faktory riziko úmrtí nebo nefatální kardiovaskulární příhody kontinuálně narůstalo s poklesem GF (hazard ratio 1,10 pro každý pokles GF o 10 jednotek pod  $GF_{MDRD}$  81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [9].

Ke stanovení glomerulární filtrace z hodnot sérové koncentrace kreatininu lze využít různé metody. Tradičně byla využívána rovnice podle Cockcrofta a Gaulta ( $GF_{CG}$ ), vzhledem k určitým limitacím však byly vyvinuty další rovnice. V současné době je pravděpodobně nejužívanějším modelem rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease,  $GF_{MDRD}$ ), postupně je však nahrazována stanovením glomerulární filtrace podle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration,  $GF_{CKD-EPI}$ ). Rovnice podle CKD-EPI podává přesnější odhad glomerulární filtrace pro jedince s normálními nebo jen mírně sníženými renálními funkcemi, pro jedince s  $GF < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je přesnost odhadu GF srovnatelná při stanovení metodou MDRD i CKD-EPI [10]. Srovnáním různých metod stanovení GF v prognostické stratifikaci pacientů s AKS se zabývala nedávná práce izraelských autorů [11], která analyzovala kromě tří výše uvedených rovnic ke stanovení GF (tedy  $GF_{CG}$ ,  $GF_{MDRD}$  a  $GF_{CKD-EPI}$ ) také kvadratickou rovnici Mayo ( $GF_{Mayo}$ ) a rovnici založenou na clearance inulinu ( $GF_{inul}$ ) – obě tyto metody vykazují přesnější odhad GF u pacientů se zachovanou funkcí ledvin. Při srovnání těchto pěti metod bylo jako referenční metoda zvoleno stanovení GF podle MDRD. Podle provedené analýzy vycházející z retrospektivního hodnocení údajů od téměř 9 000 pacientů z izraelského národního registru pacientů s AKS (46,3 % STEMI) vykazovala glomerulární filtrace stanovená podle kvadratické rovnice Mayo jako jediná vyšší přesnost v predikci jednorocní mortality oproti  $GF_{MDRD}$ , ostatní metody odhadu GF byly méně přesné než  $GF_{MDRD}$ . V multivariační analýze zvyšovaly zhoršené renální funkce nezávisle riziko mortality, a to o 30–40 % pro každý pokles GF o 10 jednotek v případě pacientů se STEMI a o 25–30 % v případě akutních koronárních syndromů bez elevací úseku ST podle všech pěti rovnic [11].

Význam, ale jistě také dostupnost vstupní hodnoty sérové koncentrace kreatininu v rizikové stratifikaci pacientů s AKS reflektuje také zařazení této hodnoty do skórovacího systému GRACE, který je preferovaným skórovacím systémem pro pacienty se všemi formami AKS podle platných doporučení Evropské kardiologické společnosti. Systém GRACE také jako jediný ze šířeji používaných rizikových stratifikačních systému pro AKS (mj. TIMI,

PURSUIT, ZWOLLE, GUSTO I, GUSTO II, InTIME-2) zahrnuje v hodnocení renální funkce jako samostatnou komponentu [12,13].

## Urea

Urea je konečným produktem metabolismu proteinů. Urea se vylučuje glomerulární filtrací a přibližně 40 % profiltrovaného množství se v tubulech opět vstřebává pasivně společně se sodíkem a vodou [7]. Sérová koncentrace urey inverzně koreluje s glomerulární filtrací, ale obecně je urea považována za méně přesný ukazatel renálních funkcí, především z důvodu jejího ovlivnění dalšími faktory nezávislými na glomerulární filtraci. Produkce urey je variabilní a může být zvýšena například nadměrným přívodem proteinů v potravě, zvýšeným katabolismem (sepe, febrilie, traumata, generalizované malignity), krvácením do gastrointestinálního traktu nebo terapií glukokortikoidy [7,14]. Vzhledem k tomu, že reabsorpce urey v tubulech je převážně pasivní proces závislý na reabsorpci sodíku a vody, stavy, které vedou k reabsorpci těchto látek, také zvyšují sérovou koncentraci urey nezávisle na poklesu GF. Hodnota urey, případně poměr urea/kreatinin je pak velmi citlivým ukazatelem reakce ledvin na systémovou hypotenzi, renální hypoperfuzi při hypovolemii nebo snížený srdeční výdej a přináší přidanou informaci k samotné hodnotě glomerulární filtrace.

Poměr urea/kreatinin je užitečným klinickým nástrojem pro stanovení příčiny akutního poškození ledvin. Snížená perfuze ledvin, např. v důsledku srdečního selhání nebo dehydratace, vede k vzestupu poměru urea/kreatinin. V této situaci je absorpce urey zvýšena vůči kreatininu a sérová koncentrace urey je tedy disproporčně zvýšena vůči sérové koncentraci kreatininu. Vyšší produkce urey rovněž vede ke zvýšení poměru urea/kreatinin – např. při gastrointestinálním krvácení, při traumatech apod. Naproti tomu snížená reabsorpce urey v důsledku intrarenálních poškození vede ke snížení poměru urea/kreatinin. V naprosté většině případů chronického renálního onemocnění zůstává tento poměr relativně normální. Tabulka 2 poskytuje přehled použití poměru urea/kreatinin v diferenciální diagnostice akutního poškození ledvin [15,16].

Koncentrace urey je kromě změn úrovně GF v těchto stavech také obrazem zapojení dalších mechanismů (aktivace sympatiku a systému renin–angiotensin–aldosteron) [17]. Dalším faktorem, který nezávisle zvyšuje koncentraci urey, je použití diuretik z důvodu konkomitantního srdečního selhání, jež je rovněž nepříznivým prognostickým ukazatelem u pacientů s AKS [18].

**Tabulka 2 – Poměr urea/kreatinin v diferenciální diagnostice akutního poškození ledvin (urea a kreatinin jsou vyjádřeny v jednotkách SI - mmol/l :  $\mu$ mol/l)**

Urea/kreatinin	Příčina AKI	Mechanismus
> 100 : 1	Pre-renální příčina	Absorpce urey je zvýšena vůči kreatininu. Urea v séru je disproporčně zvýšena vůči koncentraci kreatininu v séru – např. dehydratace nebo hypoperfuze.
40–100 : 1	Normální stav nebo post-renální příčina	Reabsorpce urey je v normálních mezích.
< 40 : 1	Intrarenální příčina	Reabsorpce urey je snížena v důsledku poškození ledvin – poměr urea/kreatinin je snížen.



V pracích zabývajících se rizikovou stratifikací pacientů s AKS pomocí laboratorních markerů je urea oproti kreatininu a GF využívána mnohonásobně méně. Je však prokázána nezávislá (na GF, ale i dalších faktorech) korelace urey a krátkodobé [19] i dlouhodobé [17] mortality pacientů s AKS a také s výskytem některých komplikací [18]. Stanovení urey tedy přináší přidanou informaci ke vstupní sérové koncentraci kreatininu s akcentací využití v některých výše zmíněných specifických hemodynamických situacích.

## Cystatin C

Další molekulou, která se již zařadila do standardního nefrologického laboratorního panelu, je cystatin C. Jedná se o malý sérový peptid (120 aminokyselin, molekulová hmotnost 13 kDa) mající funkci inhibitoru cysteinových proteáz. Cystatin C je produkován všemi jadernými buňkami v těle v konstantní míře, je volně filtrován glomerulární membránou, kompletně reabsorbován a katabolizován v proximálním tubulu a dále není tubuly secernován. Výhodou je na rozdíl od kreatininu nezávislost na věku, dietě, katabolismu, obsahu svalové hmoty a také menší závislost na pohlaví. Koncentraci cystatinu C ovšem ovlivňuje užívání glukokortikoidů, diabetes mellitus a přítomnost thyroideální dysfunkce. Cystatin C vykazuje oproti sérové koncentraci kreatininu lepší korelaci s glomerulární filtrací, především u jedinců se zachovanou nebo jen mírně sníženou funkcí ledvin a je schopen lépe postihnout mírné výchylky glomerulární filtrace [14,20]. Kromě větší přesnosti v hodnocení renálních funkcí je koncentrace cystatinu C také nezávisle spojena s rizikem celkové mortality i mortality z kardiovaskulárních příčin v obecné populaci [20] a cystatin C je rovněž nezávislým prognostickým faktorem u celé řady kardiovaskulárních onemocnění, a to i v nepřítomnosti významnějšího onemocnění ledvin [21].

Superiorita vstupní hodnoty cystatinu C v prognostické stratifikaci pacientů s AKS byla demonstrována v práci autorů García Acuña a spol. z roku 2009. Do prospektivní analýzy bylo zařazeno 203 pacientů s AKS (37,9 % se STEMI). Skupina pacientů se zvýšenou hodnotou cystatinu C ( $> 0,95$  mg/l) vykazovala oproti skupině s normální hodnotou cystatinu C signifikantně vyšší frekvenci rozvoje srdečního selhání (51,3 % vs. 13,3 %;  $p = 0,001$ ), vyšší nemocniční mortalitu (17,6 % vs. 3,3 %;  $p = 0,001$ ) i vyšší mortalitu během střednědobého (průměrně 186 dní) sledování (22,0 % vs. 5,6 %;  $p = 0,001$ ). V předpovědi kardiovaskulárních komplikací (srdeční selhání, IM, úmrtí z kardiovaskulárních příčin) během sledování vykazoval cystatin C statisticky signifikantně lepší prediktivní hodnotu (plocha pod křivkou [AUC] 0,695 v analýze ROC) než sérová koncentrace kreatininu (AUC 0,620) a glomerulární filtrace stanovená podle MDRD (AUC 0,685) [22]. Rovněž studie Abu-Assiho a spol. realizovaná na 1 200 pacientech s IM prokázala lepší predikci nemocniční mortality při použití rovnice výpočtu GF založené na cystatinu C oproti rovnici pro výpočet GF podle hodnot kreatininu (CKD-EPI) [23]. Naproti tomu v pracích Silvy a spol. hodnotící 153 pacientů se STEMI [24] a Ristiniemiho a spol. sledující 245 pacientů s non-STEMI [25] (obě publikace

z roku 2012) byla sice potvrzena pozice cystatinu C jako nezávislého prognostického ukazatele pro jednoróční mortalitu na AKS, nicméně cystatin C nebyl superiorní, co se týče prognostické informace získané z kreatininu, resp. GF stanovené podle kreatininu.

Výhodou sledování hodnot sérové koncentrace cystatinu C v čase je schopnost postihnout event. zhoršení renálních funkcí dříve a citlivěji oproti sérové koncentraci kreatininu. Cystatin je dobrým markerem rozvoje případného akutního poškození ledvin, podle některých prací je cystatin C schopen detekovat AKI o 24–48 h dříve než kreatinin a také predikovat jeho závažnost [26], což bylo potvrzeno i samostatně na populaci pacientů s AKS [27].

Mechanismem vysvětlujícím dobrou korelaci cystatinu C s prognózou po prodělaném AKS i v nepřítomnosti závažnější poruchy ledvinových funkcí může být skutečnost, že cystatin C je produkován kardiomyocyty v důsledku oxidačního stresu a vyvolání kardiomyopatie nebo myokardiální ischemie vede ke zvýšení sérové koncentrace cystatinu C, což bylo potvrzeno na animálním modelu [28].

## Lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů (NGAL)

Lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) je dalším intenzivně sledovaným biomarkerem, který má významný přesah z oblasti nefrologie do problematiky kardiovaskulárních onemocnění. NGAL je malým proteinem o molekulové hmotnosti 25 kDa. Původně byl izolován ze specifických granul neutrofilů, je však uvolňován epitelovými buňkami, včetně buněk renálních tubulů, dále je přítomen v endotelových buňkách, v makrofázích a adipocytech. Exprese a sekrece tohoto proteinu narůstá v důsledku buněčného poškození. NGAL je považován za protein akutní fáze a tvoří součást přirozené imunity jako antibakteriální faktor. NGAL je výborným prediktorem akutního poškození ledvin, jeho množství v séru i v moči při AKI narůstá mnohem časněji než hodnota kreatininu. U chronického onemocnění ledvin je koncentrace NGAL schopna predikovat progresi onemocnění do závažnějších stadií [29,30]. V oblasti kardiovaskulárních onemocnění byla zvýšená koncentrace NGAL nalezena v souvislosti s arteriální hypertenzí, aterosklerotickým postižením, srdečním selháním a u pacientů po akutní cerebrovaskulární příhodě.

U pacientů s akutním koronárním syndromem dochází ke zvýšené expresi NGAL v infarktové nekrotické zóně i v okolní zdravé tkáni a následně stoupá i jeho koncentrace v séru. NGAL je v tomto případě považován za aktivní mediátor postischemického zánětlivého postižení a remodelace. NGAL je schopen inhibovat inaktivaci, a tedy zvyšovat proteolytickou aktivitu matrixové metaloproteinázy-9 (MMP-9), která je považována za významný faktor remodelace levé komory po prodělaném IM. Výrazněji zvýšená sérová koncentrace NGAL je spojena s nepříznivou prognózou. V nedávné studii se 673 pacienty se STEMI potvrdila Helánová a spol. [31] NGAL stanovený při přijetí do nemocnice jako nezávislý prognostický faktor jednoróční mortality (odds ratio 1,939; 95% CI 1,313–2,863;  $p < 0,001$ ). V analýze ROC NGAL predikoval kombinovaný

cílový ukazatel jednorroční mortality a srdečního selhání o něco hůře (AUC 74,2; 95% CI 67,1–81,2) než koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP) (AUC 80,6, 95% CI 72,3–89,0). Výrazně zvýšená koncentrace NGAL (> 110 pg/ml) se ukázala jako jednoduchý nástroj pro identifikaci vysoce rizikových pacientů s jednorroční mortalitou na úrovni 20 % [31]. V další práci byla u 47 pacientů s non-STEMI prokázána pozitivní korelace koncentrace NGAL a závažnosti a komplexnosti aterosklerotického poškození koronárního řečiště vyjádřené pomocí skórovacích systémů (SYNTAX, GRACE a Gensini risk score) [32].

## Interleukin 18

Interleukin 18 (IL-18) je prozánětlivým cytokinem o molekulové hmotnosti 18 kDa. V nefrologii nalézá uplatnění jako potenciální časný marker AKI, při němž je po inzultu uvolňován v proximálním tubulu a vylučuje se do moči. Vzhledem ke klíčové úloze zánětu v patofyziologii kardiovaskulárních onemocnění je však IL-18 jako prozánětlivý cytokin schopen predikovat predispozice k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a také jejich závažnost a následnou prognózu. Bylo prokázáno spojení IL-18 s regulací hypertrofie kardiomyocytů, indukci kontraktilní dysfunkce a remodelací extracelulární matrix [33]. U pacientů s IM byla prokázána zvýšená exprese IL-18 v infarktovém ložisku, která korelovala s rozsahem ischemické oblasti. V séru začíná nárůst koncentrace IL-18 po 2,2 h od inzultu a dosahuje vrcholu po 13 h [34].

Ve studii Hartforda a spol. byla u 1 261 pacientů s AKS (42 % se STEMI) sledována korelace s krátkodobou (do tří měsíců) a dlouhodobou mortalitou (medián 7,6 roku) a výskytem některých kardiovaskulárních příhod. Zvýšená hodnota IL-18 nebyla spojena signifikantně s krátkodobou celkovou mortalitou (hazard ratio 1,22; 95% CI 0,94–1,59;  $p = 0,14$ ), predikce výskytu srdečního selhání, reinfarktu a kompozitního cílového ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin, srdečního selhání a IM v krátkodobém horizontu však již signifikantní byla (hazard ratio 1,35; 95% CI 1,20–1,51;  $p < 0,0001$ ). V dlouhodobém sledování byla pozorována signifikantní korelace hodnot IL-18 s celkovou mortalitou (hazard ratio 1,19; 95% CI 1,07–1,33;  $p = 0,002$ ), mortalitou z kardiovaskulárních příčin (hazard ratio 1,36; 95% CI 1,11–1,67;  $p = 0,003$ ) a také v predikci výskytu srdečního selhání, reinfarktu a kompozitního cílového ukazatele úmrtí z kardiovaskulárních příčin, srdečního selhání a IM [35]. Jako užitečné se jeví také hodnocení poměru interleukinu 18 a protizánětlivého cytokinu interleukinu 10 (IL-10). U 186 pacientů s AKS (40 % se STEMI) byl prokázán při přijetí stanovený poměr IL-18/IL-10 jako nezávislý prediktor výskytu závažných kardiovaskulárních příhod po jednom roce od proděláné AKS (odds ratio 1,91; 95% CI 1,37–2,65;  $p < 0,001$ ) [36].

## Závěr

Vzájemné patofyziologické souvislosti na ose srdce–ledviny ovlivňují riziko vzniku, charakter průběhu i následné komplikace pro celou řadu kardiovaskulárních onemocnění, včetně akutních koronárních syndromů. Analýza

vstupní hodnoty biomarkerů renálních funkcí je využitelná v prognostické stratifikaci pacientů s AKS. Klasický a nejvíce využívaný laboratorní marker funkce ledvin – kreatinin – má nejsilnější prognostický význam spíše již u rozvinutého chronického onemocnění ledvin. Oproti tomu cystatin C a některé další novější biomarkery dokáží poskytnout přesnější stratifikaci vstupní úrovně renálních funkcí u pacientů se zachovanými ledvinovými funkcemi podle hodnocení kreatininu, časněji odhalit rozvoj případného AKI a poskytují prognostickou stratifikaci jdoucí za pouhé hodnocení ledvinových funkcí díky přesahu těchto biomarkerů přímo do patofyziologických mechanismů průběhu AKS. Přes existenci velkého množství nových biomarkerů je náš vhled do jejich úlohy v patofyziologii stále omezený. V některých případech je obtížné vyvodit konkrétní závěry a rozlišit vliv na případnou změnu léčebné strategie konkrétních pacientů. Určitou limitací těchto nových biomarkerů je ovšem cena vyšetření a také omezená dostupnost. Pro srovnání těchto nových biomarkerů mezi sebou a ve vztahu k dalším možnostem rizikové stratifikace (především různým typům skórovacích systémů) budou potřeba ještě další studie.

### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

### Financování

Žádné.

### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

## Literatura

- [1] P. Tousek, F. Tousek, D. Horak, et al., The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: results of the CZECH-2 registry, *International Journal of Cardiology* 173 (2014) 204–208.
- [2] M. Sarnak, C.M. Gibson, W.L. Henrich, Chronic kidney disease and coronary heart disease, in: UpToDate, T.W. Post (Eds.), UpToDate, Waltham, MA (accessed 10. 3. 2016).
- [3] C. Ronco, M. Haapio, A.A. House, et al., Cardioresenal syndrome, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 1527.
- [4] C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker, et al., Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative, *European Heart Journal* 31 (2010) 703–711.
- [5] G. Marenzi, N. Cosentino, A.L. Bartorelli, Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes, *Heart* 101 (2015) 1778–1785.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, *Kidney International Supplements* 2 (2012) 1–138.
- [7] J. Racek (Ed.), *Klinická biochemie*, 2. vydání, Praha: Galén, 2006, s. 75–77.
- [8] M.G. Shlipak, P.A. Heidenreich, H. Noguchi, et al., Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients, *Annals of Internal Medicine* 137 (2002) 555–562.
- [9] N.S. Anavekar, J.J. McMurray, E.J. Velazquez, et al., Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction, *New England Journal of Medicine* 351 (2004) 1285–1295.

- [10] A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid, et al., A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Annals of Internal Medicine* 150 (2009) 604–612.
- [11] K. Orvin, A. Eisen, I. Goldenberg, et al., The proxy of renal function that most accurately predicts short- and long-term outcome after acute coronary syndrome, *American Heart Journal* 169 (2015) 702–712.e3.
- [12] E. Ganovská, S. Littnerová, J. Špinar, J. Pařenica, Skórovací systémy u pacientů s akutním koronárním syndromem, *Kardiologická Revue – Interní Medicína* 17 (2015) 117–120.
- [13] C.B. Granger, R.J. Goldberg, O. Dabbous, et al., Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events, *Archives of Internal Medicine* 163 (2003) 2345–2353.
- [14] L.A. Inker, R.D. Perrone, Assessment of kidney function, in: UpToDate, T.W. Post (Eds), UpToDate, Waltham, MA (accessed 10. 3. 2016).
- [15] D.B. Morgan, M.E. Carver, R.B. Payne, Plasma creatinine and urea: creatinine ratio in patients with raised plasma urea, *British Medical Journal* 2 (1977) 929–932.
- [16] D.A. Feinfeld, H. Bargouthi, Q. Niaz, C.P. Carvounis, Massive and disproportionate elevation of blood urea nitrogen in acute azotemia, *International Urology and Nephrology* 34 (2002) 143–145.
- [17] D. Aronson, H. Hammerman, R. Beyar, et al., Serum blood urea nitrogen and long-term mortality in acute ST-elevation myocardial infarction, *International Journal of Cardiology* 127 (2008) 380–385.
- [18] A. Gruber, R. Smith, B. Barker, et al., Serum urea and total cholesterol independently predict re-hospitalisation with a cardiac-related event following an acute ST-elevation myocardial infarction, *European Journal of Internal Medicine* 18 (2007) 531–534.
- [19] A.J. Kirtane, D.M. Leder, S.S. Waikar, et al., Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates, *Journal of the American College of Cardiology* 45 (2005) 1781–1786.
- [20] J. Luo, L.P. Wang, H.F. Hu, et al., Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: a meta-analysis, *Clinica Chimica Acta* 450 (2015) 39–45.
- [21] J.V. Salgado, F.L. Souza, B.J. Salgado, How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: imbalance, counterbalance, or consequence? *Journal of Cardiology* 62 (2013) 331–335.
- [22] J.M. García Acuña, E. González-Babarro, L. Grigorian Shamagian, et al., Cystatin C provides more information than other renal function parameters for stratifying risk in patients with acute coronary syndrome, *Revista Espanola de Cardiologia* 62 (2009) 510–519.
- [23] E. Abu-Assi, S. Raposeiras-Roubin, A. Riveiro-Cruz, et al., Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration rate in acute myocardial infarction: a disparity in estimating renal function and in mortality risk prediction, *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 4300–4301.
- [24] D. Silva, N. Cortez-Dias, C. Jorge, et al., Cystatin C as prognostic biomarker in ST-segment elevation acute myocardial infarction, *American Journal of Cardiology* 109 (2012) 1431–1438.
- [25] N. Ristiniemi, J. Lund, R. Tertti, et al., Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome, *Clinical Biochemistry* 45 (2012) 535–540.
- [26] Z. Zhang, B. Lu, X. Sheng, N. Jin, Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis, *American Journal of Kidney Diseases* 58 (2011) 356–365.
- [27] M. Fouad, M. Boraie, Cystatin C as an early marker of acute kidney injury and predictor of mortality in the intensive care unit after acute myocardial infarction, *Arab Journal of Nephrology and Transplantation* 6 (2013) 21–26.
- [28] L. Xie, J. Terrand, B. Xu, et al., Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation, *Cardiovascular Research* 87 (2010) 628–635.
- [29] D. Bolognino, G. Coppolino, A. Lacquaniti, M. Buemi, From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology, *European Journal of Clinical Investigation* 40 (2010) 273–276.
- [30] K. Helánová, J. Pařenica, V. Dlouhý, et al., Význam biomarkerů NGAL a cystatinu C u kardiovaskulárních onemocnění, *Vnitřní lékařství* 58 (2012) 286–290.
- [31] K. Helanova, S. Littnerova, P. Kubena, et al., Prognostic impact of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and B-type natriuretic in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI: a prospective observational cohort study, *BMJ Open* 5 (2015) e006872.
- [32] K. Soyulu, G. Aksan, G. Nar, et al., Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome, *Anatolian Journal of Cardiology* 15 (2015) 450–455.
- [33] L.C. O'Brien, E. Mezzaroma, B.W. Van Tassel, et al., Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure, *Molecular Medicine* 20 (2014) 221–229.
- [34] T.C. van der Pouw Kraan, F.J. Bernink, C. Yildirim, et al., Systemic toll-like receptor and interleukin-18 pathway activation in patients with acute ST elevation myocardial infarction, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 67 (2014) 94–102.
- [35] M. Hartford, O. Wiklund, L.M. Hultén, et al., Interleukin-18 as a predictor of future events in patients with acute coronary syndromes, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 30 (2010) 2039–2046.
- [36] G.K. Chalikias, D.N. Tziakas, J.C. Kaski, et al., Interleukin-18/interleukin-10 ratio is an independent predictor of recurrent coronary events during a 1-year follow-up in patients with acute coronary syndrome, *International Journal of Cardiology* 117 (2007) 333–339.
- [37] F. Lombi, A. Murryan, R. Canzonieri, H. Trimarchi, Biomarkers in acute kidney injury: evidence or paradigm?, *Nefrologia (English Version)* 36 (2016) 339–346.
- [38] J.V. Bonventre, V.S. Vaidya, R. Schmolder, et al., Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity, *Nature Biotechnology* 28 (2010) 436–440.

*Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.*