

Vztah mezi cystatinem C, odhadnutou hodnotou GF a zánětlivými biomarkery: studie Heart and Soul

Singh D, Whooley MA, Ix JH, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study

Cystatin C je marker renální funkce, který ale může být též vztažen k zánětlivým procesům. V uvedené studii autoři sledovali těsnost vztahu mezi stanovením cystatinu C spolu s odhadnutou hodnotou glomerulární filtrace (eGFR) a zánětlivými parametry.

Studie byla realizována celkem u 990 ambulantních pacientů vyšetřených pro ischemickou chorobu srdeční ve studii Heart and Soul. Glomerulární filtrace byla stanovena dle zkráceného výpočtu MDRD formule. Byly korelovány hodnoty hsCRP a fibrinogenu, jakožto parametry zánětu s hodnotami současně stanoveného cystatinu C a eGFR.

Studie Heart and Soul je prospektivní kohortová studie sledující psychosociální faktory při progresi ischemické choroby srdeční. Data byla získána mezi zářím 2000 až prosincem 2002 a údaje nemocných pocházely z databáze Department of Veterans Affairs Medical Centres in Palo Alto a San Francisco Medical Center a devíti zdravotních center v San Franciscu.

Z původních 1 024 zařazených nemocných bylo celkem u 990 provedeno vyšetření cystatinu C. Stanovení cystatinu C bylo provedeno nefelometricky (Dade Behring Inc., USA).

Formule MDRD pro výpočet byla následující (užity čtyři proměnné hodnoty):

$$eGFR = 186 \times [S_{CR}/88,4] - 1,154 \times (\text{věk}) - 0,203 \times (0,742 \text{ u žen}) \times (1,210 \text{ u Afroameričanů}).$$

Clearance kreatininu byla stanovena ze 24hodinového sběru moči dle známé formule (UV/P).

Hodnota hsCRP (vysoce senzitivní CRP) byla stanovena metodikou Roche Integra a Beckman (imunoturbidometricky) a fibrinogen pomocí metody Clauss assay.

Dále byly hodnoceny parametry věku, pohlaví, etnika, kouření, anamnestické údaje o diabetu, hypertenzi, ICHS včetně aorto-koronárního bypassu, srdečního selhání a anginy pectoris, fyzická aktivita a abúzus alkoholu. Během studie byly měřeny hodnoty TK, výšky a váhy a vypočítána hodnota BMI.

Po 12hodinovém lačnění byly odebrány krevní vzorky na stanovení kreatininu, celkového cholesterolu, HDL, LDL a triglyceridů. Echokardiograficky byla vyšetřena levá komora srdeční včetně ejekční frakce.

Účastníci studie byli rozděleni do kvartil (I–IV) na základě hodnot cystatinu C a eGFR, přičemž kvartila I znamenala nejlepší renální funkci. Diference v hodnotách kvartil pro cystatin C byly hodnoceny pomocí ANOVA testu (resp. Kruskal-Wallis testu pro neparametrické proměnné) a χ^2 testu pro diference jednotlivých kategorií kvartilových hodnot. Vztah mezi cystatinem C, eGFR a zánětlivými parametry byl hodnocen pomocí Pearsonova koeficientu. Měření cystatinu C se uskutečnila u 990 účastníků, z nichž

hsCRP byl vyšetřen u 984, fibrinogen u 986 a u 930 bylo provedeno vyšetření kreatininové clearance. Nemocní se zvýšenou hodnotou cystatinu C byli starší, převážně běloši/muži a méně často užívali alkohol či byli fyzicky aktivní. Při zvýšené hodnotě cystatinu C byla též častější anamnéza infarktu myokardu, hypertenze, diabetu, aortokoronárního bypassu a kongestivního srdečního selhání. Vyšší hodnoty cystatinu C byly spojeny s nižší ejekční frakcí, vyšším indexem hmoty levé komory srdeční a nižší hodnotou HDL. Dále s vyšší hodnotou systolického TK; nemocní častěji užívali inhibitory ACE, diuretika, substituční hormony a beta-blokátory. Koncentrace cystatinu C významně korelovala s hodnotou hsCRP ($r = 0,15$, $p < 0,001$) a s koncentrací fibrinogenu ($r = 0,26$, $p < 0,001$). Hodnota eGFR měla podobnou, ale negativní korelaci s hsCRP ($r = -0,17$, $p < 0,01$) a fibrinogenem ($r = -0,25$, $p < 0,001$) u osob s hodnotou eGFR ≤ 60 ml/min. Nebyl však prokázán vztah u osob s hodnotou eGFR > 60 ml/min ($r = 0,04$, $p = 0,32$, $r = -0,03$, $p = 0,38$). Kvartily cystatinu C korelovaly s hodnotou hsCRP ($p < 0,02$) a fibrinogenu ($p < 0,007$) při mnohorozměrové analýze, avšak pouze tehdy, pokud nebyly adjustovány k hodnotě clearance kreatininu ($p = 0,26$, resp. $p = 0,23$).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Vzhledem k vysokému výskytu kardiovaskulárních komplikací u renálních pacientů, ale i prokázanému zvýšenému riziku u kardiologických pacientů s renálním postižením, jsou intenzivně hledány možnosti časné detekce.

Cílem studie bylo ukázat vztah mezi hodnotou renální funkce a zánětlivými biomarkery. Pro měření byly vybrány metodiky stanovení cystatinu C a upravené výpočtové formule dle MDRD. Z tohoto

hlediska bylo ve studii ukázáno, že cystatin C je časnějším markerem pro přidružené zánětlivé procesy, neboli může být využit lépe k časné detekci rozvoje časných změn souvisejících s endoteliální dysfunkcí. Tato senzitivita nebyla prokázána při stanovení GFR pomocí výpočtu modifikovaně dle MDRD (eGFR). Zde byl vztah prokázán pouze při poklesu hodnoty pod 62 ml/min, tj. kolem 1 ml/s (stadium 2 CKD dle KDOQI guidelines). Z tohoto aspektu se liší závěry autorů této studie od nálezu autorů studie PREVEND (Knigh a spol., 2004), kteří uzavírají, že koncentrace cystatinu C mohou být významně ovlivněny přímo zánětlivými procesy či rozvojem katabolismu.

Prezentované závěry potvrzují dřívější nálezy vztahu mezi cystatinem C a kardiovaskulárními komplikacemi. Byly prezentovány studie ukazující lineární vztah mezi hodnotami cystatinu C a rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality (Shlipak et al., 2006). Pro srovnání, při hodnocení GFR pomocí stanovení kreatininu (přímé měření clearance kreatininu i dle výpočtové formule MDRD) existuje tento vztah až při poklesu GFR pod 60 ml/min. Z tohoto aspektu se jeví jako časnější indikátor kardiovaskulárního rizika vyšetření cystatinu C, a to i s event. námitkou, že není zcela jasné, zda jde o přesnější měření v časné fázi ledvinového onemocnění či vliv zánětlivých procesů na stanovení cystatinu C.

Literatura

- Hoec FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–2031.
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416–1421.
- Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497–505.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049–2060.