

## Volný PAPP-A je prediktorem mortality hemodialyzovaných nemocných, ale nesouvisí s „omráčením“ myokardu indukovaným hemodialýzou

*Jefferies HJ, Tertti R, Wittfooth S, et al. Elevated serum free pregnancy-associated plasma protein-A independently predicts mortality in haemodialysis patients but is not associated with recurrent haemodialysis-induced ischaemic myocardial injury. Nephron 2015;129:171–178.*

**K**ardiovaskulární mortalita nemocných léčených hemodialýzou (HD) je oproti běžné populaci zvýšena a ne zcela vysvětlena tradičními rizikovými faktory. Nejčastějšími příčinami úmrtí jsou náhlá smrt a srdeční selhání. Bylo prokázáno, že běžná HD indukuje akutní globální a segmentální ischémii myokardu, označovanou jako „omráčení“ myokardu (myocardial stunning). Predisponujícími faktory jsou cévní kalcifikace, dysfunkce mikrocirkulace, nedostatečná koronární rezerva a neefektivní vazoregulace během HD. Myokardiální „omráčení“ indukované HD se vyskytuje asi u dvou třetin HD nemocných a je provázeno zvýšením markerů nekrózy myokardu a markerů zánětu. Má za následek snížení ejekční frakce a zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod a mortality. Myokardiální ischémie indukovaná HD rovněž souvisí s intradialytickou hemodynamickou nestabilitou a smykovým napětím (shear stress), které může zvyšovat nestabilitu aterosklerotických plátů a následně opět působit ischémii.

S těhotenstvím asociovaný protein A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) je novým markerem nestabilních aterosklerotických plátů a indikátorem ischémie myokardu před vývojem nekrotických změn. PAPP-A (tPAPP-A, total PAPP-A) existuje ve dvou formách – volné (fPAPP-A, free PAPP-A) a v komplexu 2 : 2 s pro-formou hlavního eosinofilního bazického proteinu (proMBP, pro-form of eosinophil major basic protein), který je fyziologickým inhibítorem PAPP-A (cPAPP-A, complexed PAPP-A). tPAPP-A je prediktorem kardiovaskulárních příhod a mortality HD nemocných. fPAPP-A je uvolňován při akutním koronárním syndromu, ale také během HD po aplikaci heparinu. cPAPP-A je při akutním koronárním syndromu přítomen pouze v minimálním množství, ale je hlavní formou v těhotenství. Cílem práce bylo studovat souvislost fPAPP-A s HD-indukovaným myokardiálním omráčením a mortalitou.

Jde o observační studii zahrnující 130 HD nemocných ve dvou nemocničních centrech (Derby, Velká Británie – 68 nemocných – a Turku, Finsko – 62 nemocných). Ve skupině nemocných bylo 87 % mužů a 67 % žen, průměrný věk činil  $65,3 \pm 13,8$  roku. Koncentrace tPAPP-A a cPAPP-A v séru byla stanovena imunofluorimetricky, metodou vyvinutou na pracovišti autorů, a koncentrace fPAPP-A byla vypočítána jako rozdíl získaných výsledků (tPAPP-A – cPAPP-A). Troponin T (cTnT) byl měřen metodou třetí generace pomocí elektrochemiluminiscence a IL-6 a hsCRP byly stanoveny metodou ELISA. U 62 nemocných byla prováděna opakovaná echokardiografie pro určení „omráčení“ myokardu indukovaného HD. Byl hodnocen výskyt a rozsah HD-indukovaných regionálních změn kinetiky stěny v čase 0 a 12 měsíců, a to před HD, za 4 hodiny (maximální stres) a 30 minut po HD ve fázi zotavení. Vyšetření bylo provedeno jedním zkušeným echokardiografistou vždy během prostřední dialýzy v týdnu po krátkém mezidialyzačním období. Byly hodnoceny dva apikální pohledy (dvou- a čtyřkomorový), každý pohled byl rozdělen

na pět segmentů a výsledky z obou pohledů zprůměrovány, takže najednou bylo hodnoceno 10 okrsků. Okrsky, které vykazovaly funkční změny o více než 20 % během HD proti ostatním a následné zotavení v postdialyzačním období, byly hodnoceny jako „omráčené“. Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru SPSS a pro hodnocení byly kromě běžných srovnávacích a korelačních testů využity mnohorozměrové lineární regrese, logistická regrese a prediktivní grafy. fPAPP-A měl neparametrickou distribuci, takže byl normalizován pomocí přirozeného logaritmu.

Koncentrace PAPP-A v séru se nelišily v závislosti na pohlaví, ani nesouvisely s věkem. Koncentrace cPAPP-A byla významně vyšší u pacientů s diabetes mellitus. fPAPP-A nad horním referenčním limitem pro zdravou populaci (97,5 percentil – 1,3 mIU/l) mělo 92 % nemocných a tPAPP-A nad horním referenčním limitem (4,9 mIU/l) mělo 32 %. Známký myokardiálního „omráčení“ mělo vstupně 61 % nemocných. Po 12 měsících se počet echokardiograficky vyšetřených nemocných snížil z 62 na 46 (8× úmrtí, 6× transplantace, 2× jiný důvod). Známký myokardiálního „omráčení“ byly patrný u 74 % nemocných a zvýšil se také počet regionálních změn. Volný, komplexovaný ani celkový PAPP-A neměly vztah k ejekční frakci a nebyl rozdíl mezi nemocnými, kteří vykazovali známky „omráčení“ myokardu, a nemocnými bez těchto známek, ani souvislost s parametry změny kinetiky myokardiální stěny v průběhu sledování. Koncentrace fPAPP-A významně korelovala s hodnotami cTnT i cTnI před HD, cTnT rovněž s tPAPP-A. Byla zjištěna také korelace PAPP-A s markery zánětu IL-6 a hsCRP. fPAPP-A dále koreloval s koncentracemi triacylglycerolů, ale ne s koncentracemi HDL ani LDL cholesterolu a hemoglobinu. Signifikantními prediktory fPAPP-A byly doba dialyzační léčby a cTnT (celkový model  $R = 0,463$ ). V průběhu sledování (407 ± 98 dní) 25 nemocných zemřelo. Koncentrace fPAPP-A a tPAPP-A byly významně vyšší u těch nemocných, kteří zemřeli. Významnými prediktory úmrtí byly fPAPP-A (OR 1,190 [1,034–1,368],  $p = 0,011$ ), cTnT (OR 1,012 [1,005–1,020],  $p < 0,001$ ) a věk (OR 1,062 [1,011–1,115],  $p = 0,009$ ); tPAPP-A ani cPAPP-A ale úmrtí nepredikovaly.

Studie popisuje fPAPP-A jako nový prediktor mortality s lepším prognostickým potenciálem než tPAPP-A. Jeho sérové koncentrace nesouvisí s výskytem ischemického „omráčení“ myokardu indukovaného HD, ale korelují s markery myokardiální ischemie cTnT a cTnI, což ukazuje na možnou souvislost nestability aterosklerotických plátů a rozvoje myokardiální ischemie.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.**

Práce Jefferies a spol. se věnuje těhotenskému proteinu PAPP-A a jeho vztahu k myokardiálnímu poškození. Zaměřuje se především na volnou formu PAPP-A, fPAPP-A, u níž podrobnější informace dosud nebyly k dispozici. Tento protein, byť označen jako těhotenský, má značný význam i mimo těhotenství. Původně byl izolován z plazmy těhotných žen již před 40 lety a 20 let je užíván pro screening Downova syndromu v prvním trimestru gravidity. První zmínka o jeho existenci u netěhotných je z roku 2001, kdy byl nalezen v rupturovaných aterosklerotických plátech a byla zjištěna asociace plazmatických koncentrací s akutním koronárním syndromem. O dva roky později jsme popsali jeho zvýšení také u pacientů s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou a následně také jeho vztah k funkci ledvin.

PAPP-A je metalloproteináza vázající zinek, která štěpí růstové faktory podobné inzulinu (IGFBP), především 4, ale také 2 a 5, a tak zvyšuje biologickou dostupnost růstového faktoru podobného inzulinu IGF-1. V těhotenství je hlavním místem jeho syntézy pla-

centa, nicméně je exprimován řadou buněk v reprodukčních i ne-reprodukčních tkáních včetně ledviny. Je nezbytný pro správný růst a vývoj prenatálně, účastní se folikulogeneze či hojení ran, nicméně jeho trvalý zvýšený koncentrace v pozdějším období, i když mnohem nižší než během gravidity, jsou spojeny s patologickými stavy. Nejvíce je pozornost věnována kardiovaskulárnímu poškození. V metaanalýze 14 studií s 12 830 nemocnými s ischemickou chorobou srdeční byl PAPP-A asociován s celkovou mortalitou (poolované RR 1,74; 95% interval spolehlivosti [IS] 1,45–2,09;  $p < 0,001$ ), s celkovou mortalitou spojenou s nefatálním infarktem myokardu (RR 1,59; 95% IS 1,37–1,85;  $p < 0,001$ ) a kardiovaskulárními příhodami (RR 1,50; 95% IS 1,22–1,85;  $p < 0,001$ ) (Li et al., 2013). Diagnostický význam PAPP-A není na rozdíl od jeho prognostického významu t. č. akceptován.

Komentovaná práce vyzvedá fPAPP-A jako nezávislý prediktor mortality, a naopak zatlačuje do pozadí celkové a komplexované PAPP-A. Hodnota PAPP-A byla stanovena imunofluorimetrickou metodou vyvinutou autory publikace a umožňující detekci celkového PAPP-A a PAPP-A v komplexu s proMBP s následným výpočtem koncentrace volného PAPP-A jako rozdílu obou testů. Dosavadní komerčně dostupné metody toto separátní stanovení neumožňují. Volný PAPP-A je hlavní formou PAPP-A u akutního koronárního syndromu, naopak PAPP-A v komplexu je zde zanedbatelný (opačně oproti těhotenství). Logické by tedy bylo předpokládat, že významným by mohl být i celkový PAPP-A. Je uvedeno, že oba tyto parametry (cPAPP-A a tPAPP-A) vypadly z modelu logistické regrese, i když byly nabídnuty do statistické analýzy. Není ale detailněji rozebráno, zda byly statisticky hodnoceny všechny formy PAPP-A současně, či zda byla analýza provedena s každou formou PAPP-A samostatně. Prognostický význam PAPP-A u pacientů s onemocněním ledvin je znám již déle, první zmínky jsou z doby před více než deseti lety (Kalousová et al., 2004). V pilotní studii byly u 40 HD nemocných zjištěny vstupně vyšší sérové koncentrace u těch, kteří v průběhu 20měsíčního sledování zemřeli. Zjištění, že PAPP-A je nezávislým prediktorem celkové mortality HD nemocných, bylo prokázáno u švýcarské (Etter et al., 2010), české (Kalousová et al., 2012) a německé populace HD nemocných (Kalousová et al., 2014). Ve všech případech šlo o větší soubory nemocných (170, 261 a 1 098) i delší dobu sledování (17 měsíců, 5 let a 4 roky). PAPP-A byl ve všech třech pracích stanoven stejnou metodou TRACE (time resolved amplified cryptate emission), používanou rutinně pro prvotrimestrový screening a využívající k detekci anti-PAPP-A protilátku. Tímto testem bylo prokázáno také zvýšení hodnot PAPP-A v průběhu dialýzy po aplikaci heparinu, které je způsobeno zvýšením koncentrace volného PAPP-A, tzn. evidentně je detekován těhotenský komplexovaný PAPP-A i volný PAPP-A. Prognostický význam PAPP-A je dán zřejmě především jeho volnou frakcí, nicméně význam měření celkového PAPP-A by na základě tří výše zmíněných publikací neměl být zatracen.

V práci nebyla popsána souvislost mezi myokardiálním poškozením indukovaným HD a ani jednou z forem PAPP-A. Podobně nebyla popsána souvislost PAPP-A s echokardiografickými parametry v prospektivní studii nemocných s chronickým onemocněním ledvin (Peiskerová et al., 2013). Komentovaná práce i další publikace přitom ukazují korelaci PAPP-A s kardiomarkery i s markery zánětu. Tato problematika jistě zasluhuje další pozornost zvláště ve světle možné produkce PAPP-A kardiálními progenitorovými buňkami (D'Elia et al., 2013).

## Literatura

D'Elia P, Ionta V, Chimenti I, et al. Analysis of pregnancy-associated plasma protein A production in human adult cardiac progenitor cells. *Biomed Res Int* 2013;2013:190178, doi: 10.1155/2013/190178

Etter C, Straub Y, Hersberger M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is an independent short-time predictor of mortality in patients on maintenance haemodialysis. *Eur Heart J* 2010;31:354–359.

Kalousová M, Horejsí M, Fialová L, et al. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein A are associated with mortality in hemodialysis patients: preliminary results. *Blood Purif* 2004;22:298–300.

Kalousová M, Benáková H, Kuběna AA, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as an independent mortality predictor in long-term hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:192–201.

Kalousová M, Zima T, Krane V, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Pregnancy-associated plasma protein A associates with cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2014;236:263–269.

Li Y, Zhou C, Zhou X, et al. Pregnancy-associated plasma protein A predicts adverse vascular events in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2013;9:389–397.

Peiskerová M, Kalousová M, Danzig V, et al. Placental growth factor may predict increased left ventricular mass index in patients with mild to moderate chronic kidney disease – a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2013;14:142.