

Placentární růstový faktor a kardiovaskulární riziko u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Matsui M, Uemura S, Takeda Y, et al.; NARA-CKD Investigators. Placental growth factor as a predictor of cardiovascular events in patients with CKD from the NARA-CKD Study. J Am Soc Nephrol 2015;26:2871–2881.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) se stává stále významnějším zdravotním problémem populace. Hlavní příčinou úmrtí pacientů s CKD jsou kardiovaskulární onemocnění, která se u těchto nemocných vyskytují mnohem častěji než v běžné

populaci. Přestože výzkumu kardiorenálních souvislostí a možností jejich ovlivnění je věnováno čím dál větší úsilí, modifikace pouze tradičních rizikových faktorů se jeví jako nedostatečná a je třeba se zaměřit na netradiční rizikové faktory a biomarkery. Jedním z nich je placentární růstový faktor (PIGF), který se spolupodílí na progresi aterosklerózy. Jde o cytokin s podobnou strukturou, jakou má vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Stimuluje angiogenezi, aktivuje monocyty a makrofágy a přispívá ke zvýšenému riziku ruptury aterosklerotických plátů. Naopak inhibice PIGF výskyt aterosklerotických plátů snižuje. Bylo prokázáno, že PIGF je prediktorem celkové a kardiovaskulární mortality u žen v běžné populaci a u pacientů s diabetes mellitus a akutním koronárním syndromem. Naopak jiné studie nezjistily nezávislý vztah PIGF k mortalitě u nemocných se srdečním selháním a s podezřením na infarkt myokardu. Cílem práce proto bylo otestovat ve studii NARA-CKD (Novel Assessment of Risk Management for Atherosclerotic Disease in Chronic Kidney Disease), zda je PIGF použitelným prediktorem celkové a kardiovaskulární mortality u nemocných s CKD.

NARA-CKD je multicentrická prospektivní kohortová studie, do které byli zařazeni nemocní, kteří podstoupili v letech 2004–2011 renální biopsii nebo koronární angiografii na univerzitní klinice v japonském městě Nara a ve čtyřech spolupracujících nemocnicích. Z celkového počtu 4 273 nemocných, kteří přicházeli v úvahu, bylo pro studii vybráno 1 351 pacientů (mezi vylučovací kritéria patřily především nedávná akutní kardiovaskulární příhoda, akutní poškození ledvin a malignita, následně ztráta ze sledování či nedostatek materiálu pro analýzy). Faktory PIGF a VEGF byly stanoveny metodou ELISA s využitím komerčně dostupných kitů. Pro určení renální funkce byly použity rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Byly přesně definovány jednotlivé klinické charakteristiky (hypertenze, dyslipidémie apod.) a sledované ukazatele (kardiovaskulární příčina úmrtí). Všichni účastníci studie byli po zařazení do studie sledováni po dobu alespoň jednoho roku. Statistická analýza zahrnovala χ^2 test pro porovnání kategorických dat a Kruskalův-Wallisův test pro porovnání spojitých proměnných mezi jednotlivými kvartily PIGF. Pro určení nezávislého vztahu s PIGF byla použita jednorozměrová a mnohorozměrová lineární regresní analýza. Vztah PIGF k mortalitě byl hodnocen pomocí Kaplanovy-Meierovy analýzy s log-rank testem a pomocí Coxovy regresní analýzy bez adjustace a po zohlednění potenciálních zkreslujících faktorů. Pro určení průkaznosti výsledků bylo provedeno také několik analýz citlivosti, např. s využitím rovnic CKD-EPI a MDRD pro posouzení funkce ledvin, přičemž byli vyloučeni nemocní starší 80 let a byly zahrnuty dalších laboratorní parametry apod. Za statisticky významné byly považovány výsledky s hodnotou $p < 0,05$.

Zkoumaný soubor tvořilo 1 351 nemocných s mediánem věku 65 let, 61 % tvořili muži. Medián sérových koncentrací PIGF byl 14,5 pg/ml (mezikvartilové rozmezí 10,1–19,6 pg/ml). Vysoké koncentrace PIGF byly nezávisle spojeny se stadiem CKD, s vysokými hodnotami C-reaktivního proteinu, s nízkou sérovou koncentrací albuminu a HDL a s užíváním antiagregancií. V průběhu sledování (medián 3,3 roku) 199 účastníků zemřelo a u 383 účastníků se vyskytla kardiovaskulární příhoda, definovaná jako nové aterosklerotické postižení nebo srdeční selhání vyžadující hospitalizaci. Koncentrace PIGF byly u jedinců, kteří zemřeli, významně vyšší než u těch, kteří přežili – 19,1 pg/ml (14,6–24,6 pg/ml) oproti 13,8 pg/ml (9,6–18,9 pg/ml) ($p < 0,001$). Podobně byly koncentrace PIGF významně vyšší u těch nemocných, u nichž se vy-

skytla kardiovaskulární příhoda – 20,0 pg/ml (15,8–24,6 pg/ml) oproti 12,8 pg/ml (9,1–16,6 pg/ml) ($p < 0,001$). Celková i kardiovaskulární mortalita se zvyšovala v každém následujícím kvartilu PIGF (adjustovaná analýza), konkrétně poměry rizik (HR) (95% intervaly spolehlivosti) pro celkovou mortalitu a kardiovaskulární riziko byly 1,59 (0,83–3,16) a 1,55 (0,92–2,66) pro 2. kvartil, 2,97 (1,67–5,59) a 3,39 (2,20–5,41) pro 3. kvartil a 3,87 (2,24–7,08) a 8,42 (5,54–13,3) pro 4. kvartil. Sledované ukazatele mortalita a výskyt kardiovaskulárních příhod byly v průběhu studie zaznamenány u 76,4 % nemocných s PIGF v nejvyšším kvartilu ($\geq 19,6$ pg/ml) a s odhadovanou glomerulární filtrací (eGF) v nejnižším tercilu (< 30 ml/min/1,73 m²), naopak u nemocných s PIGF v nejnižším kvartilu a eGF v nejvyšším tercilu se udály jen v 5,1 % případů. Analýza citlivosti, např. výměna eGF za MDRD či vyloučení některých podskupin, přinesla podobné výsledky. Na rozdíl od PIGF VEGF nekoreloval s renální funkcí, byl rizikovým faktorem v primární analýze, ale jeho úloha byla oslabena po adjustaci na další faktory. Při současném hodnocení vlivu PIGF a natriuretického peptidu typu B (BNP) na celkovou mortalitu nedošlo ke zlepšení statistických výsledků proti samotnému BNP, při hodnocení kardiovaskulárního rizika byly ale výsledky významně zlepšeny.

Předložená studie tak ukazuje, že vyšší sérové koncentrace PIGF jsou spojeny jak s celkovou mortalitou, tak s kardiovaskulárními příhodami, nezávisle na demografických parametrech, tradičních rizikových faktorech, medikací a běžných laboratorních parametrech.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Faktor PIGF patří do rodiny VEGF a vykazuje značnou homologii s VEGF. Podobně jako VEGF se váže na receptor VEGF-R1, ale neváže se na VEGF-R2. Faktor PIGF existuje ve čtyřech variantách s různou asociací s buněčnými membránami a afinitou k receptorům; byl poprvé identifikován v placentě. Bylo ale zjištěno, že je exprimován i mimo těhotenství, např. v srdci, plicích, štítné žláze či kosterních svalech. Zvýšení koncentrace PIGF bylo popsáno i v případě karcinomu, aterosklerózy, hojení ran či zlomenin kostí.

Fyziologicky je tedy PIGF nejvíce exprimován buňkami trofoblastu v průběhu těhotenství a má význam v angiogenezi a lymfangiogenezi, především v průběhu embryogeneze. Angiogeneze je klíčovým mechanismem pro tvorbu placenty, a je tedy nutná pro vývoj zdravé placenty a plodu. V průběhu fyziologického těhotenství se koncentrace PIGF postupně až do konce druhého trimestru zvyšuje a následně klesá směrem k porodu. Snížené koncentrace PIGF v mateřském séru v průběhu těhotenství jsou významným prediktorem preeklampsie a dalších komplikací souvisejících s placentární dysfunkcí. Úloha PIGF ale není zcela jednoznačná. I když se hovoří o angiogenetickém faktoru, za určitých patofyziologických podmínek může mít zřejmě i antiangiogenetické vlastnosti.

V literatuře je již několik let zdůrazňována role PIGF v patogenezi aterosklerózy a jako rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění. Faktor PIGF stimuluje růst buněk hladkého svalstva, působí jako chemoatraktant pro monocyty/makrofágy, zvyšuje jejich produkci cytokinů a působí patologickou angiogenezi.

Sérová koncentrace PIGF je zvýšena u nemocných s CKD včetně nemocných s terminálním selháním ledvin léčených hemodialýzou ve srovnání se zdravými jedinci. Faktor PIGF je detekovatelný také v moči nemocných s CKD a jeho močové koncentrace koreluje se sérovými koncentracemi. Vyšší hodnoty byly nalezeny u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (Zakiyanov et al.,

2011). Navíc PlGF nezávisle koreluje s indexem hmotnosti levé komory, což ukazuje na možnou souvislost PlGF s rozvojem srdeční hypertrofie (Peiskerová et al., 2013). Podobně myši nadměrně exprimující (transgenní) PlGF vykazovaly zvýšenou srdeční hypertrofickou odpověď. Faktor PlGF je ale zřejmě pro adaptaci myokardu na tlakovou zátěž nezbytný, protože myši bez PlGF uhynuly časně po tlakové zátěži na srdeční selhání.

Japonští autoři komentované práce v další studii samostatně hodnotili význam PlGF pouze u nemocných s terminálním selháním ledvin léčených dialýzou (205 nemocných sledovaných po dobu 20 měsíců) a zjistili, že i v této skupině je PlGF nezávisle spojen s celkovou mortalitou i kardiovaskulárními příhodami (Matsui et al., 2015). Na druhé straně v naší studii zahrnující 261 hemodialyzovaných nemocných sledovaných po dobu pěti let, v níž byl hodnocen prognostický význam řady biomarkerů se zaměřením na PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A, protein A asociovaný s těhotenstvím) a s ním související molekuly (PlGF jako další těhotenský protein, IGFBP-4 – vazebný protein pro inzulinu podobný růstový faktor 4, IGF-1 – inzulinu podobný růstový faktor 1 – jako parametry spojené s působením PAPP-A, další metaloproteinázy a kardiomarkery), byl PlGF horším prediktorem než PAPP-A ($p = 0,08$ v neadjustované analýze pro celkovou mortalitu, $p = 0,1$ pro kardiovaskulární mortalitu). V komentované studii ani v dalších studiích nebyly tyto parametry PlGF a PAPP-A hodnoceny současně, což znemožňuje další nezávislé posouzení jejich priorit, každopádně ale ukazuje na význam těhotenských proteinů u netěhotných, konkrétně u nemocných s kardiovaskulárními komplikacemi.

V experimentu byl prokázán úbytek aterosklerotických plátů po inhibici PlGF genetickým přístupem a při využití anti-PlGF protilátek (TB-403). Byla již také testována jejich bezpečnost a snášenlivost. Dále je ale třeba uskutečnit intervenční studie, které by prokázaly, zda má snížení koncentrace PlGF u nemocných s CKD kardioprotektivní účinky.

Literatura

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.

Matsui M, Samejima K, Takeda Y, et al. Prognostic impact of placental growth factor on mortality and cardiovascular events in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2015;42:117–125.

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.

Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T, Tesař V. Placental growth factor in patients with decreased renal function. *Ren Fail* 2011;33:291–297.