

Glomerulární filtrace a albuminurie souvisejí s biomarkery subklinického kardiálního poškození i v hodnotách, které nesplňují kritéria chronického onemocnění ledvin

Martens RJ, Kimenai DM, Kooman JP, et al.

Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria Are Associated with Biomarkers of Cardiac Injury in a Population-Based Cohort Study: The Maastricht Study. Clin Chem 2017;63:887–897.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) souvisí se zvýšeným rizikem mortality z kardiovaskulárních příčin. I když na toto téma existuje celá řada studií, není zcela jasné, v kterém bodě od normální funkce ledvin po CKD tento vztah začíná. Autoři studie se zaměřili na studium souvislosti dvou charakteristik CKD – eGFR (estimated glomerular filtration rate, odhadovaná glomerulární filtrace) a albuminurie s vybranými biomarkery kardiovaskulárního poškození – srdečními troponiny T a I (cTnT a cTnI) a natriuretickým peptidem (NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického peptidu typu B). Sníženou eGFR a albuminurii hodnotili nezávisle na sobě, protože každá z nich může být asociována s biomarkery kardiovaskulárního poškození různě: eGFR může působit mikrozánět a endoteliální dysfunkci a též snižovat renální eliminaci kardiomarkerů, albuminurie je markerem generalizované endotelové a mikrovaskulární dysfunkce.

Pro hodnocení byla využita data z Maastrichtské studie (observační prospektivní populační kohortová studie), která se zaměřovala na studium etiopatogeneze a komplikací diabetes mellitus 2. typu (DM2) v jižním Nizozemsku v letech 2010–2013. Z tohoto důvodu bylo do studie zahrnuto více nemocných s DM2 (27,7 %), než je běžný výskyt tohoto onemocnění v populaci. Pro předloženou studii bylo k dispozici celkem 3 103 účastníků s kompletními daty nezbytnými pro analýzu. Glomerulární filtrace (GFR) byla primárně stanovena podle rovnice CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) pro kreatinin a cystatin (eGFR_{crcys}) a pro další analýzy byly též určeny samostatné rovnice pro jednotlivé parametry. Albuminurie (urine albumin excretion, UAE) byla určena z 24hodinového sběru moče u více než 90 % nemocných jako průměr ze dvou vzorků. Kardiální biomarkery byly stanoveny z materiálu zamraženého na –80 °C vysoce senzitivními metodami (Elecsys Troponin T-hs assay,

analýzátor Cobas 6000, Roche – 10% CV – 13 ng/l; Architekt STAT High Sensitive Troponin-I assay, analyzátor Architekt i2000SR, Abbott – 1% CV – 4,7 ng/l; Elecsys proBNP II assay, analyzátor Cobas 6000, Roche – 20% CV 50 ng/l). Byly rovněž stanoveny parametry týkající se glukózového a lipidového metabolismu a získána další data jako hodnoty krevního tlaku a EKG, které byly použity pro komplexní hodnocení. Výsledky byly podrobně statisticky zpracovány. Pro vztahy s GFR a albuminurie s kardiomarkery byla použita mnohorozměrná lineární regrese. V několika modelech byla provedena adjustace na potenciální zkreslující faktory včetně eGFR a albuminurie a abnormality EKG.

Průměrná eGFR_{crcys} byla 88,2 ml/min/1,73 m², 48,2 % nemocných mělo eGFR_{crcys} > 90 ml/min/1,73 m², 47,7 % nemocných eGFR_{crcys} 60–90 ml/min/1,73 m² a 4,1 % eGFR_{crcys} < 60 ml/min/1,73 m². Medián albuminurie činil 6,7 mg/24 h. Střední hodnoty kardiomarkerů ve sledované populaci byly následující: hs-cTnT 5,4 ng/l, hs-cTnI 1,9 ng/l a NT-proBNP 50,9 ng/l. Celkově měli nemocní s nižší eGFR_{crcys} a vyšší albuminurií horší kardiovaskulární profil. Nižší eGFR_{crcys} byla provázena vyšší albuminurií a obráceně. Po adjustaci na potenciální zkreslující faktory byly jak eGFR, tak albuminurie asociovány se studovanými biomarkery kardiovaskulárního poškození, a to i v hodnotách, které nesplňují kritéria pro chronické onemocnění ledvin. Tento vztah byl více vyjádřen pro eGFR než pro albuminurii; eGFR byla dále statisticky významně silněji asociována s cTnT než s cTnI. Vztahy byly dále silnější, pokud byla pro hodnocení použita pouze eGFR pro cystatin a při samostatném hodnocení skupiny nemocných s DM2.

Autoři shrnují, že GFR a albuminurie souvisejí s kardiovaskulárním postižením v celém rozsahu hodnot, tedy i v oblasti, kde nejsou splněna kritéria pro CKD.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Práce se zaměřuje na studium kardiomarkerů a jejich souvislosti s renální funkcí u osob, které nesplňují kritéria pro chronické onemocnění ledvin (> 95 % studovaného souboru), tedy na abnormality struktury nebo funkce ledvin, které trvají déle než tři měsíce a mají dopad na zdraví (glomerulární filtrace snižena pod hodnotu $1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, známky poškození ledvin jako albuminurie $\geq 30 \text{ mg/24 h}$ nebo poměr albumin/kreatinin $\geq 3,0 \text{ mg/mmol}$, abnormality v močovém sedimentu, minerálové a další změny způsobené tubulárními poruchami, nález při histologickém vyšetření, strukturální změny zjištěné zobrazovacími metodami nebo anamnéza transplantace ledvin).

Z kardiomarkerů byly vyšetřeny cTnT, cTnI a NT-proBNP. Hodnoty cTnT a cTnI se nacházely pod 99. percentilem, který je hraniční hodnotou pro diagnózu akutního infarktu myokardu, a hodnota NT-proBNP v referenčním rozmezí (negativní prediktivní hodnota kardiálního poškození < 125 ng/l), tedy podobně jako glomerulární filtrace v rozmezí „normálních“ hodnot. Troponiny jsou součástí kontraktilního aparátu příčně pruhovaného svalu (srdce a kosterní svalstvo) a v kardiomyocytech produkovány troponiny I a T (cTnI a cTnT) jsou považovány za kardiospecifické. Většina srdečních troponinů je pevně vázána ve svalových vláknech myokardu a méně než 10 % je volně v cytoplazmě kardiomyocytů. K jejich uvolnění může dojít nejen při nekróze kardiomyocytů, ale též při

jejich apoptóze a fyziologické obnově. Hodnoty cTnI a cTnT u mužů jsou významně vyšší než u žen a rostou s věkem. Koncentrace srdečních troponinů se zvyšují nejen v případě akutního infarktu myokardu, ale i za jiných okolností, např. při arytmiích, kardiomyopatiích, srdečním selhání, myokarditidě, plicní embolii, po chirurgických výkonech, po podání kardiotoxických léčiv, v případě sepse, při renálním selhání, po extrémní fyzické zátěži atp. Podobně zvýšené hodnoty natriuretických peptidů nemusejí znamenat jen srdeční selhání, ale můžeme je pozorovat např. i u hypoxie, arytmií, plicní embolie, endotelové dysfunkce, renálního selhání, hypertyreózy, sepse atd. Je známo, že koncentrace NT-proBNP je více ovlivněna funkcí ledvin než koncentrace samotného BNP, ta však ve studii nebyla stanovena.

Je třeba si uvědomit, že obecně u biomarkerů existuje interindividuální variabilita a že každý v podstatě zdravý člověk bude mít „svoje“, „normální“ hodnoty, které mohou i nemusejí ležet v referenčním rozmezí zahrnujícím většinu (95 %) populace. Je otázkou, zda vyšší hodnoty kardiomarkerů reflektující snižování funkce ledvin skutečně znamenají kardiální poškození, i když subklinické, nebo se jedná jen o vliv snížené renální eliminace (i když byla provedena adjustace na renální funkci) či o souvislost s konstitucí organismu a s celkovým stavem, příp. s určitým „oslabením“ organismu v rámci „normy“.

LITERATURA

1. Friedecký B, Jabor A, Kratochvíla J, et al. Doporučení ČSKB: Používání kardiálních troponinů při podezření na akutní koronární syndrom. *Klin Biochem Metab* 2015;23:71–77.
2. Kalousová M. „Normální“ laboratorní nálezy. *Klin Biochem Metab* 2017;25:92–95.
3. Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest* 2014;44:303–308.
4. Zima T, Racek J, Tesář V, et al. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) České nefrologické společnosti ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP. *Klin Biochem Metab* 2014;22:138–152.