

Poruchy funkce ledvin a nové biomarkery

Používání biomarkerů pro diagnostiku, monitorování nebo určení prognózy pacientů s poškozením ledvin je nejen zajímavá, ale i široká a vyvíjející se oblast. V tomto čísle jsou dvě publikace M. Gerlichové a kolektivu s tematikou poškození ledvin a použití nových biomarkerů [1, 2]. Téma je velmi závažné, protože jak klasifikace akutního poškození ledvin (RIFLE, AKIN) nebo chronického onemocnění ledvin (pět stupňů CKD), tak nástup nových biomarkerů změnil pohled na diagnostiku, terapii a monitorování renálních poruch. Nefrologie je jednou z oblastí, kde je k dispozici obrovský počet laboratorních testů a funkčních zkoušek a kde je také široká testovací baterie hojně využívána. Základem ale zůstávají testy, které za sebou mají mnoho desítek let historie (sledování diurézy, stanovení kreatininu, urey, chemické a morfologické vyšetření moče). Některé nově zavedené testy se z celkem neznámých důvodů vůbec neujaly, nebo se vyšetřují okrajově (cystatin C, alfa-1-mikroglobulin). Naopak je vysoce validní využití některých imunologických postupů v nefrologické diagnostice, především v oblasti detekce autoprotilátek. Hledání ideálního biomarkeru v nefrologii je samozřejmě fikcí, žádný biomarker nikdy nebude ideální, jsou a budou dostupné pouze biomarkery splňující roli v určitých situacích, společně s klinickými známkami a/nebo s dalšími biomarkery.

V tabulce 1 práce Gerlichové [2] jsou uvedeny „charakteristiky ideálního markeru AKI“, v textu je rovněž věta „často nazývaný renální troponin“. Podívejme se pohledem klinického biochemika na požadavky (tab. 1) z hlediska kardiologicky dnes již nezpochybnitelného troponinu a NGAL, jehož éra v nefrologické diagnostice právě nastává (čas jistě prověří, zda naděje do něj nyní vkládané jsou oprávněné).

Snadná měřitelnost v séru nebo moči (eventuálně bedside): troponiny lze relativně snadno měřit, ale porovnatelnost výsledků mezi výrobci souprav na stanovení TnI neexistuje a porovnatelnost souprav na stanovení TnT není ideální. Určité komplikace přinesly tzv. vysoce senzitivní metody stanovení troponinů, které často se staršími generacemi nekorelují ani u stejného výrobce. První požadavek proto splňují troponiny jen částečně. Soupravy na stanovení NGAL (dostupné na našem trhu) se do laboratorii teprve dostávají a minimálně porovnatelnost cut-off hodnot neexistuje, podobně jako neexistuje referenční materiál umožňující metrologickou návaznost.

Vysoká senzitivita a specifita pro AKI: troponiny jsou specifické pro tkáň, nikoli pro konkrétní onemocnění myokardu. Nově zaváděnými vysoce senzitivními metodami stanovení troponinů lze ukázat, že existuje

kontinuální přechod mezi normálním myokardem, myokardem nespecificky a reverzibilně zatíženým (dosud není jasné, co vše může tyto změny způsobit, v úvahu přichází např. velká fyzická zátěž nebo i hypoxie myokardu) a myokardem, kde došlo k ireverzibilním změnám. Problematika cut-off hodnot pro nové vysoce citlivé metody troponinů je ve stadiu diskusí. V případě NGAL není rovněž situace jednoznačná: zvýšení je možné u chronických onemocnění ledvin, patofyziologie NGAL naznačuje, že jeho zvýšená exprese může nastat i v rámci běžné odpovědi na přechodný inzult.

Detekce i subklinického poškození: jak již bylo naznačeno, mezi fyziologickými koncentracemi troponinů a mírnými reverzibilními změnami myokardu existuje koncentrační kontinuum, takže „subklinické“ poškození myokardu nelze pomocí troponinu potvrdit a pravděpodobně ani vyloučit. Není důvod se domnívat, že by NGAL mohl mít z tohoto hlediska nějaké výsadní postavení, každopádně včasnost zvýšení při AKI ukazuje počátek tohoto stavu v době, kdy běžnými postupy není zjistitelný.

Diagnostika etiologie inzultu: zde nelze považovat ani troponiny, ani NGAL za markery, které by k rozpoznání etiologie zásadním způsobem přispěly.

Vývoj hladin podle účinnosti léčby: zde selhávají především troponiny, protože přetrvávání zvýšených koncentrací v rámci akutního koronárního syndromu je řádově ve dnech. Krátký poločas eliminace u NGAL naopak tento marker pro monitorování terapie favorizuje, zkušenosti se ale teprve sbírají.

Prognostická funkce (potřeba RRT, repace): zde lze oba markery považovat za efektivní jak troponiny, tak NGAL prognózu pacienta predikují. Prognostický potenciál se u obou markerů zvyšuje při multi-markerové strategii.

Vzhledem k uvedeným skutečnostem se tedy nelze divit, proč jeden z hlavních propagátorů NGAL v nefrologické problematice, prof. Claudio Ronco, srovnání NGAL a troponinů nepovažuje za vhodné: žádný z ukazatelů nesplňuje požadavky na ideální marker, troponin si ale za roky používání našel jasné místo v diagnostice, pro NGAL se toto místo teprve hledá a můžeme doufat, že se najde.

NGAL lze považovat z řady aspektů za velmi nadějný biomarker. Jak vyplývá i z přehledu Gerlichové [2], jsou k dispozici i metaanalytické studie. Zajímavým systematickým přehledem, který autorka nezmiňuje, je práce kriticky hodnotící současný stav biomarkerů tubulární proteinurie s výhledem do budoucnosti [3]. V tomto přehledu se autoři zabývali diagnostickou predikcí a určením prognózy akutního poškození ledvin

rozborem recentní literatury. Uvádějí, že více než 10 použitelných citací je pro NGAL a IL-18, pro ostatní markery bylo možné vyhodnotit pouze 4 a méně prací. Zatímco efektivita byla nejvyšší pro NGAL, IL-18 a alfa-1-mikroglobulin, pro využití stanovení IL-18 existují i kritické práce.

Praktické řešení

Co je tedy pro pacienty nově přínosné? Klasické biomarkery funkce ledvin i nadále zůstávají metodou volby. Glomerulární funkce lze dobře charakterizovat pomocí cystatinu C, který je v laboratořích běžně dostupný a většímu rozšíření brání snad jen cena stanovení. Naopak žádná z rovnic po odhad glomerulární filtrace z koncentrace sérového kreatininu (MDRD, CKD-EPI, Lund-Malmö, Mayo clinic) neodstraní nevýhody stanovení kreatininu – cystatin C je proto nutnou alternativou v řadě klinických situací (děti, odchylky svalové hmoty od normy, počínající poruchy funkce ledvin). Nelze souhlasit s tvrzením, že rovnice MDRD – buď originální [4], nebo upravená pro novou kalibraci kreatininu [5] – je „celosvětově doporučována“. Její autor (Andrew Levey) po deseti letech od své publikace doporučuje opustit rovnici MDRD a nahradit ji novými rovnicemi, které označuje CKD-EPI [6]. Za ideální lze považovat využití vhodné rovnice odhadu GFR: autor osobně preferuje rovnici Lund-Malmö [7, 8, 9] společně se stanovením cystatinu C (smysl neztrácí ani určení GFR pomocí clearance kreatininu se sběrem moči – volba časového intervalu sběru závisí samozřejmě na klinické situaci). Tubulární funkce lze charakterizovat z různých aspektů; nezpochybnitelné jsou frakční exkrece a další výpočty, mikroskopický nálezní renálních tubulárních buněk v moči nebo výskyt patologických válců mají vysokou diagnostickou hodnotu. Další oblastí jsou proteinová vyšetření – klasický alfa-1-mikroglobulin nebo určení mikroalbuminurie musí být doplněno o (alespoň) jeden z nových biomarkerů AKI [10]. Zde je nejslibnější právě NGAL, proto-

že jeho stanovení se stává rutinně dostupné i v běžných klinických laboratořích.

Literatura

1. Gerlichová, M., Živný, P., Matějovič, M., Černý, V. Klasifikace a diagnostika renálního poškození – stále nedokonalá? *Anest. intenziv. Med.*, 2011, roč. 22, č. 1, s. 19–22.
2. Gerlichová, M., Živný, P., Matějovič, M., Černý, V. Nové biomarkery v diagnostice poruch renálních funkcí. *Anest. intenziv. Med.*, 2011, roč. 22, č. 1, s. 23–27.
3. Parikh, C. R., Lu, J. C., Coca, S. G., Devarajan, P. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann. Clin. Biochem.*, 47, 2010, č. 4, p. 301–312.
4. Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am. Intern. Med.*, 1999, 130 (6), p. 461–470.
5. Levey, A. S., Coresh, J., Greene, T., Marsh, J., Stevens, L. A., Kusek, J. W., Van Lente, F., **Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration** Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin. Chem.*, 2007, 53 (4), p. 766–772.
6. Levey, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, 150, 2009, p. 604–612.
7. Björk, J. et al. Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: new improved equations based on Swedish caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 67, 2007, p. 678–695.
8. Nyman, U. et al. The Lund-Malmö creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 68, 2008, p. 568–576.
9. Jabor, A. Rovnice Lund-Malmö pro odhad glomerulární filtrace. *FONS*, 2010, 19, č. 2, s. 37–38.
10. Jabor, A., Franeková, J. Význam některých metod posouzení renálních funkcí. Část 3. Proteinové markery tubulárních lézí u akutního poškození ledvin. *FONS*, 2010, 19, č. 3, s. 23–28.

Prof. MUDr. Antonín Jabor
Pracoviště laboratorních metod, IKEM, Praha