

DIJAGNOSTIČKO ZNAČENJE SRČANIH TROPONINA U KRONIČNOM ZATAJENJU BUBREGA

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CARDIAC TROPONINS IN CHRONIC RENAL FAILURE

Poštovani glavni uredniče,

Akutni srčani infarkt uzrok je smrti u gotovo 50% bolesnika na dijalizi. Unatoč značajnom napretku dijagnostike i liječenja koronarne bolesti petogodišnje preživljenje dijaliziranih bolesnika ne premašuje 40%. Prevalencija koronarne bolesti u populaciji bolesnika na dijalizi zabrinjavajuće je visoka, a 40% do 60% bolesnika ima značajnu stenozu i/ili je bolešću zahvaćeno više žila.^{1,2} U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega (KZB) često je prvi znak ateroskleroze iznenadna srčana smrt³ ili akutni srčani infarkt, zbog čega je od presudne važnosti rano postavljanje dijagnoze koronarne bolesti.^{1,2} Bolesnici koji su kandidati za transplantaciju bubrega moraju se u sklopu pripreme za stavljanje na listu čeka obvezatno podvrgnuti kardiolškoj obradi radi isključenja srčane, a posebno koronarne bolesti. Koronarna bolest, koja je posebno česta u bolesnika s KZB-om i šećernom bolesti, nije kontraindikacija za transplantaciju bubrega ako je moguće kirurški ili uz pomoć perkutane koronarne dilatacije ili postavljanjem stenta, poboljšati prokrvljenost miokarda.⁴

Za rano otkrivanje nekroze srčanog mišića tradicionalno se rabe srčani enzimi poput kreatinin kinaze i kreatinin kinaze-MB. Međutim, dobro je poznato da u bolesnika s KZB-om koncentracija ovih enzima u plazmi može biti povećana i bez infarkta miokarda, što može dovesti do pogrešnih zaključaka. Uvođenjem srčanih troponina T i I (cTnT i cTnI) povećana je specifičnost, no tumačenje povišenih vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om i dalje ostavlja mjesta za dijagnostičke nedoumice.⁵ Utvrđeno je da koncentracije troponina mogu biti povišene u bolesnika sa zatajenjem bubrega, čak i kada ne postoje sumnja i/ili klinički znakovi srčane ishemije.⁶

Freda i sur.⁵ utvrdili su da čak u 71% bolesnika s KZB-om postoje povišene vrijednosti cTnT u odsutnosti kliničkih pokazatelja akutne ishemije srca. Prvotno tumačenje ovakvog nalaza bilo je da uremija potiče otpuštanje cTnT iz poprečno-prugastih mišića.⁵ Kasnije je ovo objašnjenje odbačeno, jer se utvrdilo da su reagensi koji su rabljeni za određivanje troponina u plazmi nedovoljno specifični budući da dovode do križne reakcije s enzimima iz poprečno-prugastih mišića.⁷ Temelj novih generacija reagensa čini rekombinantni ljudski cTnT. Ipak, usprkos značajnomu dijagnostičkom napretku, još se smatra da je u bolesnika s KZB-om cTnT povišen više nego cTnI. Stoviše, čak 53% bolesnika s KZB-om ima povišen cTnT, a 17% bolesnika ima povišen cTnI bez kliničkih i/ili elektrokardiografskih znakova akutne ishemije srca.⁸ Pri tome se ne radi o smanjenom klirensu troponina jer su to vrlo velike molekule koje se ne uklanjaju putem bubrega. Molekularna masa cTnT-a je 37 kDa, a cTnI-a 22,5 kDa. cTnT se otpušta iz stanice kao kompleks TnT-I-C (77 kDa), dok se cTnT otpušta kao slobodan TnT ili kao TnT-I-C kompleks.⁵ Novija istraživanja

pokazuju da se cTnT i cTnI u srčanim stanicama rastavljaju na odsječke i otpuštaju kao male molekule koje reagensi mogu otkriti.⁹ Tako su npr. odsječki cTnT veličine 8 do 25 kDa dovoljno maleni da se u normalnim okolnostima mogu ukloniti bubrežima, što nije moguće u bolesnika s KZB-om. Za povišene vrijednosti troponina izmjerene u bolesnika s KZB-om mogli bi biti odgovorni ovi mali dijelovi molekula troponina, budući da ih osjetljivi reagensi mogu izmjeriti. Osim proizvoda proteolitičke razgradnje troponina reagensi koji se temelje na imunosnim reakcijama mogu otkriti i kovalentno vezane troponinske komplekse.⁹

U bolesnika s KZB-om, ali i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i nestabilnom anginom, moguće je nakon perkutanih koronarnih intervencija naći povišene vrijednosti troponina, ali ne kreatinin kinaze i kreatinin kinaze-MB.⁶ U takvim će slučajevima većina liječnika pretpostaviti da se radi o srčanoj nekrozi, budući da su troponin T i I specifični za srce. Moguće je da tijekom reverzibilne ishemije srčanog mišića dođe do otpuštanja troponina,¹⁰ ali ne i kreatinin kinaze odnosno kreatinin kinaze-MB koji se otpuštaju samo kada dođe do nepovratnog oštećenja miokarda.¹¹ Oko 7% cTnT-a i 3,5% cTnI-a nalazi se slobodno u citoplazmi miocita, dok je većina srčanih troponina vezana za kontraktilne bjelančevine sarkomera.⁶ Kada dođe do akutnog oštećenja srčanog mišića, slobodni troponini iz citosola miocita otpuštaju se ranije i zato mogu biti povišeni unatoč normalnim vrijednostima kreatinin kinaze i kreatinin kinaze-MB. Moguće je da uremija povećava plazmatsku koncentraciju i klirens slobodnoga srčanog troponina i njegovih odsječaka.¹² Jedan od mogućih mehanizama odgovornih za povišene vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om mogla bi biti pojava supkliničkog oštećenja srčanih stanica u sklopu mikroinfarkta.^{6,12} Povišene koncentracije troponina nađene su i u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke, ali bez akutne ishemije srca.⁸ Hipertrofija lijeve klijetke česta je u bolesnika s KZB-om.^{1,2,4} Postoji mogućnost da hipertrofični miokard otpušta troponine različitim mehanizmima u usporedbi s normalnim srcem, što može biti posljedica promjena srčanih bjelančevina i/ili poremećene propustljivosti stanične membrane.⁶ U približno 25% do 33% bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca mogu se naći povišene koncentracije cTnT-a u plazmi, a da pri tome ne postoje klinički znakovi infarkta miokarda.⁶ Missov i Mair¹³ pokazali su da je povišena koncentracija troponina povezana s težinom srčanog zatajenja te može služiti kao prognostički biljeg. Povećanje koncentracije troponina u plazmi bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca vjerojatno je posljedica kontinuirane nekroze srčanog mišića i smanjene glomerularne filtracije malih odsječaka enzima.^{1,2}

Bez obzira na različite teorije i objašnjenja povišenih vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om, važnost povišene koncentracije ovih enzima u kroničnih bubrežnih bolesnika ne smije se relativizirati niti shvatiti površno. Brojna istra-

živanja pokazuju da povišene vrijednosti troponina u bolesnika s KZB-om imaju veliko prognostičko značenje. Tako je analiza rezultata istraživanja GUSTO-IV ACS pokazala da kombinacija bubrežnog zatajenja i koncentracije cTnT >0,1 ng/ml dodatno povećava rizik od smrti i srčanog infarkta u okviru 30 dana.¹⁴ Povišene plazmatske koncentracije troponina u inače stabilnih bolesnika s KZB-om povezane su s 2 do 5 puta većim kratkoročnim i dugoročnim rizikom od smrti.¹⁵ Zanimljivo je da koncentracija troponina u plazmi raste usporedno s godinama liječenja dijalizom,^{8,9} što se može dovesti u vezu s većom učestalosti hipertrofije lijeve klijetke i/ili kongestivnog zatajenja srca u tih bolesnika.^{1,2} Izgleda da bolesnici s KZB-om kojima je koncentracija cTnT-a trajno <0,1 ng/ml imaju manji rizik od ishemijske bolesti srca.⁹

Nerijetko se liječnici hitne službe, kardiolozi i nefrolozi, susreću s dijaliziranim bolesnicima koji imaju povišenu koncentraciju troponina u plazmi i u kojih treba utvrditi da li se radi o akutnome koronarnom sindromu. Postavljanje točne dijagnoze od presudne je važnosti zbog toga što se radi o visokorizičnim bolesnicima, ali i različitim mogućnostima liječenja. Obično se moraju osloniti na laboratorijske pretrage, budući da će se u čak četvrtine bolesnika raditi o tihoj ishemiji,¹⁶ a različiti poremećaji prisutni u uremičara poput hipertrofije lijeve klijetke, bloka lijeve grane, uremijskog perikarditisa i poremećaja elektrolita mogu prikriti elektrokardiografske znakove ishemije.^{2,3} U slučaju akutnog oštećenja srčanog mišića koncentracija troponina porast će nakon 6 do 8 sati i ostati povišena do 10 dana. Zbog toga je bitno određivati koncentraciju troponina u plazmi u određenim vremenskim razmacima i utvrditi da li dolazi do izrazitog porasta ili pada koncentracije u odnosu na bazalne vrijednosti enzima. Van Lente i sur.¹⁷ preporučuju da se vrijednosti iznad 0,5 µg/l uzmu u obzir kao pokazatelj nekroze srčanog mišića u bolesnika s bubrežnim zatajenjem i akutnim koronarnim sindromom. DeFilippi i sur.¹⁸ nedavno su istakli prognostičku vrijednost kombinacije povišene koncentracije cTnT-a i C-reaktivnog proteina u dijaliziranih bolesnika s koronarnom bolesti srca. Apple i sur.¹⁹ pratili su N-terminalni pro-B-tip natriuretskog peptida (NT-proBNP), visokoosjetljivi C-reaktivni protein, cTnT i cTnI, te pokazali da ovi biomarkeri imaju prediktivno značenje za određivanje rizika od smrti kod kroničnih bubrežnih bolesnika.

U bolesnika s KZB-om vrijednost srčanih troponina je nedvojbeno unatoč često povišenim bazalnim vrijednostima. Srčani troponini imaju prognostičko značenje, ulogu u određivanju rizika, a periodički mjerene rastuće vrijednosti upućuju na akutnu nekrozu srčanog mišića. Troponini u plazmi mogu biti povišeni i kod hipertrofije lijeve klijetke, kongestivnog zatajenja srca, plućne embolije, sepse, kao i u trkača maratona.⁶ Ulažu se veliki napor u pronalaženje novih bioloških biljega za otkrivanje ishemije i određivanje rizika u akutnome koronarnom sindromu koji bi bili osjetljiviji i specifičniji pokazatelji ishemije miokarda. Kao mogući budući biljezi spominju se topljivi CD40 ligand, mijeloperoksidaza, matriks metaloproteaza 9 i ishemijom modi-

ficirani albumin,²⁰ ali potvrda njihove dijagnostičke i prognostičke vrijednosti iziskuje daljnja istraživanja osobito u skupini bolesnika s KZB-om.

Petar Kes, Nikolina Bašić-Jukić,
Ivana Jurić i Bruna Brunetta

Zavod za dijalizu

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

LITERATURA

1. Kes P, Druško Đ, Šefer S. The natural history of myocardial disease in end-stage renal failure. *Acta Clin Croat* 1998;37:41-50.
2. Kes P, Ljutić D. Cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Acta Med Croat* 1998;52(Suppl 1):1-10.
3. Kes P, Dujmović V, Šefer S, Ratković-Gusić I. Effect of dialysis adequacy on hemodialysis - associated cardiac arrhythmias. *Acta Med Croat* 1998;52:36-41.
4. Kes P, Brunetta B, Bašić-Jukić N. Određivanje srčanožilnog rizika prije transplantacije bubrega. *Liječ Vjesn* 2005;127:330-2.
5. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F i sur. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
6. Francis GS, Tang WH. Cardiac troponins in renal insufficiency and other non-ischemic cardiac conditions. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:196-206.
7. Apple FS, Sharkey SW, Hoelt P i sur. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:399-403.
8. Fernandez-Reyes MJ, Mon C, Heras M i sur. Predictive value of troponin T levels for ischemic heart disease and mortality in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2004;17:721-7.
9. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP i sur. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004;109:23-5.
10. Wu AH, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999;284:161-74.
11. Sobel BE, LeWinter MM. Ingenuous interpretation of elevated blood levels of macromolecular markers of myocardial injury: a recipe for confusion. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1355-8.
12. Kanderian AS, Francis GS. Cardiac troponins and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;69:1112-4.
13. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138:95-9.
14. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B i sur. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-52.
15. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;106:2941-5.
16. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:56-63.
17. Van Lente F, McElean ES, DeLuca SA i sur. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:471-8.
18. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S i sur. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353-9.
19. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004;50:2279-85.
20. Apple FS, Wu AH, Mair J i sur. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51:810-24.