

N-terminální peptid pro-BNP a endotelin u hemodialyzovaných nemocných – editorial

J. Racek

Ústav klinické biochemie a hematologie Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Ludka O et al. Variabilita plazmatických hladin big endotelinu a NT-proBNP u nemocných se srdečním selháním v chronické hemodialyzačním programu. Vnitř Lék 2007; 53(11): 1177–1181.

Natriuretický peptid typu B (brain natriuretic peptide – BNP) je nejvýznamnější ze skupiny natriuretických peptidů, jejichž hlavním účinkem je zvýšení natriurézy a diurézy, a to vlivem na glomerulární filtraci a tubulární exkreci sodíkových iontů.

BNP je secernován především kardiomyocyty levé srdeční komory. Vzniká v nich jeho prekurzor proBNP, který je štěpen na účinný hormon BNP o 32 aminokyselinách (molekulová hmotnost 3,4 kDa) a neúčinnou N-terminální část, NT-proBNP, složenou ze 76 aminokyselin (molekulová hmotnost 8,5 kDa). Oba peptidy jsou secernovány do krve při objemovém přetížení levé srdeční komory [1] a liší se svým chováním v krevním oběhu. Zatímco BNP má biologický poločas asi 20 min a je z krevního oběhu odstraňován vazbou na specifické clearancové receptory NPR-C a zčásti i proteolýzou působením neutrální endopeptidázy, je poločas NT-proBNP 60–120 min; vylučován je především glomerulární filtrací [2].

Protože převodnění a kardiální insuficience často doprovázejí terminální fázi onemocnění ledvin (end-stage renal disease – ESRD), není překvapením,

že vysokou plazmatickou koncentrací obou peptidů nacházíme právě u dialyzovaných nemocných.

Endotelin 1 (ET-1) je peptid složený z 21 aminokyselin, produkován buňkami endotelu z prekurzoru o 39 aminokyselinách. Endotelin je považován za nejsilnější dlouhodobě působící vazokonstrikční látku [3]. Jeho tvorbu stimuluje mj. angiotenzin II, antidiuretický hormon (ADH), trombin, cytokiny či volné radikály (resp. oxidační stres); na druhé straně jeho uvolnění inhibuje prostacyklin a oxid dusnatý.

V cílových tkáních se ET-1 váže na receptory; rozeznáváme 2 typy: ETA a ETB. Vazba ET-1 na oba typy receptorů je spojena se signální cestou zahrnující Gq-protein, fosfolipázu C a inozitoltrisfosfát s následným uvolněním kalciových iontů ze sarkoplazmatického retikula hladkých svalových buněk, což vede k vazokonstrikci. Zatímco hladké svalstvo cévních stěn obsahuje oba typy receptorů, stimulace ETB receptorů na povrchu endotelových buněk vede k tvorbě oxidu dusnatého (NO) a přechodné vazodilataci. Stimulace ET-1 receptorů v srdci vyvolá zvýšení kontraktility srdečního

svalu a srdeční frekvence. K dalším účinkům ET-1 patří stimulace sekrece aldosteronu, snížení průtoku krve ledvinami i glomerulární filtrace.

Biologický poločas ET-1 je velmi krátký: 1,4–3,6 min; předpokládá se 2kompartimentový proces eliminace, neboť vazokonstrikční účinek ET-1 je prolongovaný a přetrvává několik hod.

Zvýšená produkce ET-1 s může podílet na vzniku systémové hypertenze, plicní hypertenze, či dokonce srdečního selhání.

Pokud se týká vztahu BNP (NT-proBNP) a ET-1 k hemodialýze (HD), vystávají následující problémy:

- Je stanovení BNP, resp. NT-proBNP využitelné k vyloučení srdečního selhání i u nemocných v terminálním stadiu selhání ledvin? Jestliže ano, platí stejné rozhodovací limity jako u osob s normální funkcí ledvin?
- Má výše hladiny BNP (NT-proBNP) prognostický význam vzhledem k celkové úmrtnosti resp. úmrtnosti z kardiálních příčin?
- Jak ovlivňuje hladinu BNP (NT-proBNP) a ET-1 dialýza? Závisí přitom na typu membrány a také na druhu očišťovací procedury?

Práce Ludky et al, zveřejněná v tomto čísle [4], se dotýká některých zmíněných otázek a snaží se najít na ně odpověď. Se stanovením těchto peptidů v diagnostice kardiálního selhání dialyzovaných nemocných mají již autoři zkušenosti [5]. Vycházejí z toho, že na ovlivnění hladin NT-proBNP a endotelinu dialýzou není jednotný názor a výsledky různých autorů se liší; přitom změny cirkulujícího krevního objemu a tlaku v průběhu dialýzy by mohly ovlivňovat sekreci a tedy i hladiny uvedených látek.

Různí autoři popsali zvýšení koncentrace BNP u dialyzovaných ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin 6krát [6], či dokonce až 40krát [7]. Podobná zvýšení byla popsána i v případech hladin NT-proBNP. Leowattana et al [8] či Sommer et al [9] našli zvýšenou koncentraci NT-proBNP v plazmě 100 % dialyzovaných pacientů a podle těchto autorů tento peptid nemůže být užít jako ukazatel srdečního selhání u chronicky dialyzovaných nemocných, aniž by byl stanoven jiný rozhodovací limit (cut-off hodnota). Autoři článku prezentovaného v tomto čísle [4] našli, stejně jako my v podobné studii [10], NT-proBNP u všech dialyzovaných přesahující hodnotu, považovanou za rozhodovací limit pro diagnózu srdečního selhání; v případě BNP to v naší studii bylo 94 %.

Mnozí autoři studovali chování BNP během HD. Podle Ishikury et al [11] plazmatická koncentrace BNP během HD významně neklesá. Kohse et al [6] pozoroval lehký pokles koncentrace BNP (o 1,5 pmol/l, tj. 9,3 %). Nitta et al [12] a Clerico et al [13] získali podobné výsledky – pokles hladiny BNP během HD byl 10 %, resp. 16 %. Jiní výzkumníci naproti tomu popsali mnohem výraznější pokles hladin BNP: o 47 % [7] a 67 % [14]. Clerico et al [13] našel významný vzestup koncentrace NT-proBNP v průběhu HD, a to o 9,5 %. Nevýznamnou tendenci k poklesu pozorovali Ludka et al [4]. Hladina BNP v naší studii po-

klesla o 17,5 %, zatímco NT-proBNP stoupl o 15,4 % [10].

Protože HD může být prováděna pomocí membrán o různé velikosti pórů, dá se očekávat, že přechod jednotlivých peptidů přes membránu bude záviset na kvalitě membrány (high-flux a low-flux). Protože NT-proBNP má větší molekulu než BNP, prochází low-flux dialyzační membránou hůře a hemodialýza, vedoucí obvykle ke zmenšení cirkulujícího objemu, vede k vzestupu plazmatické koncentrace tohoto peptidu. Menší BNP však i touto membránou prochází, proto tedy pokles jeho koncentrace pozorovaný v řadě studií včetně naší. Užijeme-li k dialýze high-flux membránu s větší velikostí pórů, je pokles koncentrace BNP výraznější a mírně klesá i NT-proBNP, neboť tato membrána je i pro tuto větší molekulu prostupná. K tomuto závěru dospěla nejen naše studie [10], ale i závěry Wahla et al či Dutina et al [14,15].

I když se práce Ludky et al [4] nezabývá vztahem výše koncentrace BNP resp. NT-proBNP a prognózy dialyzovaných nemocných, považují za účelné zmínit se o tomto potenciálním využití stanovení zmíněných peptidů. Tak Zoccali et al popisuje využití stanovení BNP pro předpověď celkové a kardiovaskulární mortality u dialyzovaných nemocných [16], Naganuma et al zmiňují využití BNP v predikci kardiální smrti těchto nemocných [17]. Carr et al popsali význam stanovení NT-proBNP pro předpověď budoucích kardiovaskulárních příhod a celkové mortality dialyzovaných [18]. Sommer et al považují NT-proBNP spolu s kardiálním troponinem T za ukazatele rizikových dialyzovaných nemocných [9], Longhitano et al i Madsen et al našli vztah NT-proBNP k celkové mortalitě těchto pacientů [19,20].

Koyama et al popsali vyšší hladiny endotelinu u dialyzovaných nemocných [21]. Rovněž Seeberger et al našli u dialyzovaných nemocných vyšší hladiny ET-1 a big endotelinu 1 [22];

jejich plazmatická koncentrace však v průběhu dialýzy významně klesala. Dialýza s užitím high-flux membrány vedla k většímu poklesu koncentrace ET-1 než při užití low-flux membrány. Naproti tomu Deray et al nepozorovali ve shodě s Ludkou et al [4] žádný účinek dialýzy na hladinu ET-1 [23]. I zde byly hodnoty před dialýzou téměř 3krát vyšší ve srovnání se zdravými kontrolami. Stefanidis et al popsali naopak vzestup plazmatické koncentrace ET-1 z $1,29 \pm 0,47$ pg/ml před HD na $1,46 \pm 0,56$ pg/ml po ní ($p < 0,05$) [24]. Tento vzestup byl výraznější u osob s hypertenzí než u normotenzních pacientů ($p < 0,05$). Změna krevního objemu a krevního tlaku během hemodialýzy pozitivně korelovala s plazmatickou hladinou ET-1 na konci dialýzy. I zde měli dialyzovaní vyšší koncentraci ET-1 ve srovnání s osobami se zdravými ledvinami (referenční rozmezí 0,3–0,9 pg/ml). Voss et al prokázali nárůst koncentrace BNP s expanzí krevního objemu mezi dialýzami a pokles při ultrafiltraci, zatímco hladina ET-1 se neměnila [25]. Podobně pozorovali vzestup plazmatické koncentrace ET-1 během u hemodialýzy u hypertenzních jedinců i Surdacki et al [26].

Co uvést závěrem? Není sporu o tom, že hladina BNP, NT-proBNP a ET-1 je u dialyzovaných nemocných zvýšena. Na jejich zvýšení se však zcela jistě nepodílí jen objemové přetížení srdce a poškození endotelu, ale i retence nízkomolekulárních peptidů při snížení glomerulární filtrace. Zatímco účinek zvýšení koncentrace BNP se nemůže příliš projevit (cílový orgán, ledviny, jsou významně poškozeny), vysoká hladina ET-1 se může významně podílet na arteriální hypertenzi nemocných. Chceme-li využít stanovení BNP či NT-proBNP pro diagnostiku srdečního selhání, bude nutné určit jiný, vyšší rozhodovací limit. Přestože v průměru se hladiny uvedených peptidů při dialýze příliš nemění, v individuálních případech je třeba počítat s významnými změnami.

Je to zejména při užití high-flux membrány, propouštějící větší množství peptidů, při změnách cirkulujícího volumu následkem vyšší ultrafiltrace v průběhu HD, při hypertenzi, poškození endotelu (AV píštěl) či při styku krve s méně biokompatibilní dialyzační membránou (oxidační stres). K podrobnějšímu vysvětlení výše uvedených (a jistě i jiných) vlivů bude třeba provést další studie s větším počtem nemocných, stratifikovaných podle přítomnosti uvedených faktorů.

Literatura

1. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33–50.
2. Hammerer-Lercher A, Puschedorf B, Mair J. Cardiac natriuretic peptides: new laboratory parameters in heart failure patients. *Clin Lab* 2001; 47: 265–277.
3. Davenport AP, Maguire JJ. Endothelin. *Handbook of Experimental Pharmacology* 2006; 176: 295–329.
4. Ludka O, Špinar J, Vítovcová L et al. Variabilita plazmatických hladin big endothelinu a NT-proBNP u nemocných se srdečním selháním v chronickém hemodialyzačním programu. *Vnitř Lék* 2007; 53(11): 1177–1181.
5. Ludka O, Špinar J, Vítovcová L et al. Význam stanovení NT-proBNP a big endothelinu pro diagnostiku chronického srdečního selhání u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu. *Vnitř Lék* 2007; 53: 38–45.
6. Kohse KP, Feifel K, Mayer-Wehrstein R. Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40: 83–90.
7. Ishizaka Y, Yamamoto Y, Fukunaga T et al. Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 461–472.
8. Leowattana W, Ong-Ajyooth L, Taruangri P et al. Circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in chronic dialysis patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(Suppl 1): S52–S58.
9. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V et al. Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 350–356.
10. Racek J, Králová H, Trefil L et al. Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) in chronic haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: c162–c172.
11. Ishikura F, Ando Y, Park YD et al. Changes of plasma atrial and brain natriuretic peptide levels during hemodialysis. *Ren Fail* 1996; 18: 261–270.
12. Nitta K, Kawashima A, Yumura W et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as an indicator of cardiac ventricular function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 411–415.
13. Clerico A, Caprioli R, Del Ry S et al. Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 24–30.
14. Wahl HG, Graf S, Renz H et al. Elimination of the cardiac natriuretic peptides B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP by hemodialysis. *Clin Chem* 2004; 50: 1071–1074.
15. Dulin G, Boudjeltia S, Soltani Z et al. The changes in NT-proBNP plasma concentrations during dialysis are highly dependent of the dialysis membrane ultrafiltration coefficient. *Clin Chim Acta* 2007; 376: 237–239.
16. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508–1515.
17. Naganuma T, Sugimura K, Wada S et al. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 437–444.
18. Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B et al. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 75–82.
19. Longhitano JP, Henrich WL, Light PD et al. N-Terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) predicts left ventricular function and mortality in hemodialysis patients but not cardiac death: a two-year outcome study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(Suppl 2): 269–269.
20. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548–554.
21. Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y et al. Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet* 1989; 1: 991–992.
22. Seeberger AO, Ahlborg G, Hemsén A et al. Hemodynamic effects of Endothelin-1 and Big endothelin-1 in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1037–1044.
23. Deray G, Carayon A, Maestre G et al. Endothelin in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 300–305.
24. Stefanidis I, Wurth P, Mertens PR et al. Plasma endothelin-1 in hemodialysis treatment – the influence of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: S43–S48.
25. Voss DM, Lynn KL, Baltimore AL et al. Changes in blood pressure and vasoactive hormones during volume expansion in stable patients on chronic haemodialysis. *Nephrology* 1995; 1: 577–581.
26. Surdacki A, Sulowicz W, Wiecek-Surdacka E et al. Effect of a hemodialysis session on plasma levels of endothelin-1 in hypertensive and normotensive subjects with end-stage renal failure. *Nephron* 1999; 81: 31–36.

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

www.fnplzen.cz

e-mail: racek@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 2. 9. 2007

www.vnitrnilekarstvi.cz