

Význam biomarkerů NGAL a cystatinu C u kardiovaskulárních onemocnění

K. Helánová¹, J. Pařenica¹, V. Dlouhý², M. Pávková Goldbergová³, Z. Čermáková^{4,5}, J. Gottwaldová^{4,5}, J. Špinar¹

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² Lékařská fakulta MU Brno, děkan prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.

³ Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty MU Brno, přednostka prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

⁴ Oddělení klinické biochemie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prim. doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

⁵ Katedra laboratorních metod Lékařské fakulty MU Brno, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

Souhrn: Cystatin C je inhibitor lyzozomálních proteáz a extracelulárních cysteinových proteáz, podílí na regulaci metabolismu extracelulárních proteinů. Je plně filtrovatelný glomerulem a zcela se vstřebává a katabolizuje buňkami proximálního tubulu ledvin. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) je protein akutní fáze, podílí se na antibakteriální imunitě a jeho důležitou vlastností je tvorba komplexu s matrix metaloproteázou 9 (MMP-9), čímž zvyšuje její aktivitu a brání její degradaci. NGAL je volně filtrován přes glomerulární membránu a v proximálním tubulu ledvin je reabsorbován endocytózou. NGAL detekovaný v moči je produkován zejména v distálním nefronu. Podle sérové hladiny cystatinu C a NGAL je možné diagnostikovat akutní poškození ledvin o 1,5–2 dny dříve než při monitoraci funkce ledvin podle sérové hladiny kreatininu. Ve srovnání s informacemi, které poskytuje kreatinin nebo odhadovaná GFR, zvýšení hladiny cystatinu C přináší u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním navíc informaci o prognóze těchto pacientů. Zvýšená hladina NGAL byla detekována u pacientů s akutním infarktem myokardu, srdečním selháním nebo po cévní mozkové příhodě. O prognostickém významu NGAL u pacientů po infarktu myokardu nebo se srdečním selháním je zatím minimum dat, rovněž chybí jejich srovnání navzájem a porovnání s běžně stanovovanými natriuretickými peptidy.

Klíčová slova: cystatin C – NGAL – biomarker

The importance of NGAL and cystatin C biomarkers in cardiovascular diseases

Summary: Cystatin C is an inhibitor of lysosomal proteases and extracellular cysteine protease, it participates in the regulation of metabolism of extracellular proteins. It is fully glomerular filterable, completely absorbed and catabolised in proximal tubule cells. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) is an acute phase protein, participating in antibacterial immunity and his important feature is the formation of complex with metalloproteinase 9 (MMP-9), thereby increasing its activity and prevents its degradation. NGAL is freely filtered across the glomerular membrane and is reabsorbed by endocytosis in the proximal tubule. NGAL detected in urine is produced mainly in the distal nephron. The serum cystatin C and NGAL can diagnose acute renal impairment one or two days earlier in the comparison with the monitoring of renal function by serum creatinine. Moreover, compared with the information provided by creatinine or by estimated GFR, the elevated cystatin C gives, in patients with cardiovascular disease, information about worse prognosis. Increased level of NGAL was detected in patients with acute myocardial infarction, heart failure or stroke. There is a lack of data about the prognostic significance of NGAL in patients after myocardial infarction or heart failure, no data about their comparison or interaction with natriuretic peptides exists up today.

Key words: cystatin C – NGAL – biomarker

Cystatin C

Fyziologické funkce cystatinu C

Cystatin C (také cystatin 3) je sérový protein tvořený 120 aminokyselinami s molekulovou hmotností 13,3 kDa. Poprvé byl izolován v roce 1961 z cerebrospinálního likvoru zdravých dobrovolníků a z moči pacientů s renálním selháním, sekvenční aminokyselin byla popsána v roce 1982 [1]. Cystatin C je syntetizován všemi jadernými buňkami. Jeho fyziologickou funkcí je inhibice lyzozomálních proteáz a je zřejmě

nejdůležitějším extracelulárním inhibitorem cysteinových proteáz (enzymů, které se podílí na degradaci extracelulárních proteinů). Cystatin C je plně filtrovatelný glomerulem a zcela se vstřebává a katabolizuje buňkami proximálního tubulu. Cystatin C není sečernován ledvinami a za fyziologických podmínek se nachází v moči množství o koncentraci menší než 120 µg/l. Při poklesu glomerulární filtrace klesá množství cystatinu C, které je filtrováno a následně metabolizováno tu-

bulárními buňkami, a tím stoupá jeho sérová koncentrace. Při poklesu schopnosti vstřebávání látek z glomerulárního filtrátu, tedy u pacientů s tubulární a smíšenou nefropatií, je v moči detekovatelný cystatin C v koncentraci nad 120 µg/l. Cut-off hodnota pro cystatin C je pro dospělé 0,95. Hodnoty cystatinu C jsou ve srovnání s kreatininem méně závislé na věku, pohlaví, etniku a množství svalové hmoty. Hladiny cystatinu C jsou mimo glomerulární filtrace ovlivněny vyšší hladinou

HDL-cholesterolu, nižším body mass indexem, hypertenzí a proteinurií. Hladinu sérového cystatinu C mohou ovlivňovat hormony, které se podílí na regulaci syntézy proteinů, tj. hormony štítné žlázy a steroidní hormony [2,3].

Odhad glomerulární filtrace

Glomerulární filtrace (GFR) vyjadřuje množství plazmy filtrované za jednotku času z glomerulu do Bowmanova váčku, při normální funkci ledvin je hodnota GFR 100–130 ml/min/1,73 m². Běžně užívanou metodou ke stanovení GFR je výpočet kreatininové clearance. Ta se provádí výpočtem z plazmatické koncentrace kreatininu a množství kreatininu vyloučeného do moči za 24 hod. Limitací metody je nutnost přesného sběru moči za 24 hod. Hodnota kreatininové clearance je mírně nadhodnocena oproti GFR o 10–20 %, protože k vylučování kreatininu dochází i jeho sekrecí v tubulech. K odhadu GFR se v praxi užívají vzorce vycházející z plazmatické hladiny kreatininu. Tyto vzorce byly stanoveny na základě rozsáhlých souborů pacientů se známou hladinou kreatininu a GFR. Vzorec na odhad kreatininové clearance dle Cockcroft-Gaulta vyžaduje informace o hladině kreatininu, věku, pohlaví a váze. Dalším užívaným vzorcem pro odhad GFR je tzv. MDRD vzorec (Modification on Diet in Renal Disease). Zde je nutné znát hladiny kreatininu, věk, pohlaví a etnikum, starší verze vzorce vyžadovaly i hladinu albuminu a urey. Nevýhodou tohoto vzorce je jeho validace pro chronická onemocnění ledvin, nikoli pro akutní renální selhání. Při odhadu GFR pomocí cystatinu C se vychází z jeho plazmatické hladiny a není nutný sběr moči [4]. Nevýhodou je ztráta validity výpočtu při těžké renální insuficienci při GFR pod 20 ml/min. Výhodou sledování renálních parametrů pomocí cystatinu C v intenzivní medicíně je možnost detekovat akutní renální selhání (definované jako nárůst cystatinu C ≥ 50 % a více, stadium R dle RIFLE kritérií) o 1,5–2 dny dříve než

v porovnání s nárůstem hladiny kreatininu [5].

Prognostický význam cystatinu C

Je obecně známo, že i mírné postižení renálních funkcí, většinou stanovené na základě zvýšené hodnoty kreatininu nebo odhadované GFR, představuje významný prediktivní faktor horší prognózy, zejména u pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční [6]. V posledním desetiletí byla publikována řada prací, které prokázaly, že mírně zvýšená hladina cystatinu C představuje biomarker k predikci zvýšeného rizika kardiovaskulární morbidity a mortality, a to nad rámec klasických rizikových faktorů a prediktorů nepříznivé prognózy, včetně kreatininu a odhadované GFR.

V práci, která prospektivně sledovala 4 637 pacientů, bylo prokázáno významně vzrůstající riziko celkové mortality s narůstající hodnotou cystatinu C i kreatininu (pro kreatinin křivka nebyla lineární, ale byla typu J, pro cystatin C byla závislost lineární). Důležité je, že pacienti v 5. quintilu dle cystatinu C (1/5 pacientů s nejvyšší hodnotou cystatinu C) měli zvýšené riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin [HR 2,27 (95% CI 1,73–2,97)], infarktu myokardu [HR 1,48 (95% CI 1,08–2,02)] a cévní mozkové příhody [HR 1,47 (95% CI 1,09–1,96)] oproti pacientům s nejnižší hodnotou cystatinu C, a to i po multivariátní adjustaci na ostatní rizikové faktory. Podobná prediktivní vlastnost se u kreatininu neprokázala [7]. Mírně zvýšená hladina cystatinu C představuje prognosticky vyšší riziko kardiovaskulární příhody (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozková příhoda) u pacientů, kteří se dopsud s ledvinami neléčili a jejichž odhadovaná GFR na základě sérové hladiny kreatininu je normální. Autoři došli k závěru, že se na tom podílejí buď renální faktory, které vedou k vyšší hladině cystatinu C, nebo že cystatin C představuje biomarker, který postihuje preklinické postižení ledvin, které ještě

není diagnostikovatelné hladinou kreatininu či odhadovanou GFR, a již může predikovat zvýšenou kardiovaskulární morbiditu [8]. Studie PREVEND, která hodnotila hladinu cystatinu C a GFR stanovenou na základě výpočtu kreatininové clearance u 8 058 subjektů, zjistila, že hodnota cystatinu C částečně závisí na věku, pohlaví, hmotnosti či kouření a koreluje s hladinou CRP [9]. Ve studii PRIME, která prospektivně sledovala 9 758 mužů ve věku 50–59 let po dobu 5 let, byla srovnána podskupina mužů, u kterých se vyskytl v průběhu sledování infarkt myokardu nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, s kontrolní podskupinou mužů bez kardiovaskulární příhody. Hodnota cystatinu C pozitivně korelovala s BMI, LDL-cholesterolem, triglyceridy a markery zánětu (CRP, IL-6, TNF- α a jeho receptory TNFR1A a TNF1B). Po adjustaci na tradiční rizikové faktory (kouření, věk, DM, hypertenze, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceridy) byla hladina cystatinu C nadále významným rizikovým prediktorem kardiovaskulární úmrtnosti. Předpovědní hodnota cystatinu C pozbyla významu, pokud byl do analýzy započítán CRP nebo IL-6. Zajímavé je rovněž zjištění, že vyšší hladina cystatinu C ve skupině pacientů s kardiovaskulární příhodou ve srovnání s kontrolami nebyla vysvětlitelná pouze poklesem glomerulární filtrace [10]. I další práce dokládají, že vyšší hodnota cystatinu C (dle ROC analýzy $> 1 051$ ng/ml) představuje nezávislý prediktor zvýšeného výskytu kardiovaskulárních příhod jak u pacientů po akutním infarktu myokardu [11,12], tak u stabilních pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční [13].

Velmi zajímavý pohled na zvýšení hladiny a patofyziologickou funkci cystatinu C přinesla experimentální práce na zvířecím modelu Xie et al [14]. Prokázali, že oxidační stres vede k produkci cystatinu C kardiomyocyty. Zároveň zjistili, že vyvolání kardiomyopatie po podání doxorubicinu nebo po myokardiální ischemii podvazem

r. interventricularis anterior na laboratorních zvířatech vede ke zvýšené hladině cystatinu C. Ten pak v ischemické tkáni myokardu inhibuje aktivitu katepsinu B a vede k akumulaci fibronektinu a kolagenu I/III. Cystatin C se tak podílí na regulaci metabolismu extracelulární matrix bez ovlivnění aktivity matrix metaloproteináz. Toto může být jednou z příčin nerenálního zvýšení hladiny cystatinu C u pacientů po infarktu myokardu a zároveň pomáhá vysvětlit, proč může být znalost jeho hladiny přínosem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a monitorací renálních funkcí pomocí kreatininu.

NGAL

Fyziologické funkce NGAL

Lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL nebo také lipocalin-2) je zástupce velké skupiny lipokalinů – malých extracelulárních proteinů s velkou funkční rozmanitostí. Tento protein akutní fáze je 25 kDa velký glykovaný monomer jednoduchých proteinových řetězců. Původně byl identifikován jako protein izolovaný ze specifických granul neutrofilů [15] a následně bylo prokázáno, že se kovalentně váže na neutrofilní gelatinázu (enzym ze skupiny matrix metaloproteináz – kolagenáza IV o velikosti 92 kDa, obsažená v neutrofilech) [16]. Kromě exkrece aktivovanými neutrofily může být NGAL uvolňován v malých koncentracích také epiteliálními buňkami, renálními tubulárními buňkami a během zánětu či zranění také hepatocyty [17]. Dále je přítomen v endoteliálních buňkách a buňkách makrofágů. Vysoké hladiny NGAL byly rovněž prokázány v adipocytech, potenciálně spojených s inzulinovou rezistencí u obezních [18].

NGAL – fyziologické funkce

NGAL tvoří důležitou součást přirozené antibakteriální imunity. Jeho bakteriostatické vlastnosti jsou dány vazbou na bakteriální siderofory, čímž brání bakteriím získávat železo

z okolí [17]. Během vývoje ledvin podporuje epiteliální diferenciaci mezenchymálních kmenových buněk, což vede k tvorbě glomerulů, proximálních tubulů, Henleovy kličky a distálních tubulů [19]. Expres NGAL je výrazně zvýšená při poškození epiteliálních buněk ledvin, tlustého střeva, jater a plic. To je pravděpodobně zprostředkováno skupinou transkripčních faktorů, označovaných jako NF- κ B, které dokážou po akutním poškození rychle aktivovat epitelové buňky [20]. Důležitou funkcí NGAL je tvorba komplexu s matrix metaloproteinázou 9 (MMP-9), čímž zpomaluje její inaktivaci tkáňovými inhibitory matrix metaloproteináz (TIMP-1), a vede tak k delšímu účinku její proteolytické aktivity a zároveň zvyšuje její aktivitu. MMP-9 se podílí na degradaci kolagenu [21,22]. Tvorba NGAL je často indukována u řady humánních nádorů, kde představuje prediktor špatné prognózy [23]. Samotný NGAL by se pak mohl podílet na invazivním chování nádoru.

NGAL – biomarker poškození ledvin

Plazmatický NGAL je volně filtrován přes glomerulární membránu a v proximálním tubulu je prakticky všechen reabsorbován pomocí endocytózy. Detekce NGAL v moči je možná pouze v případech, že došlo k poškození proximálního tubulu, a tím k poruše zpětného vstřebávání, anebo je výrazně zvýšená syntéza NGAL de novo. Studie zabývající se genovou expresí NGAL při akutním poškození ledvin prokázaly rychlou a masivní up-regulaci NGAL mRNA v distálním nefronu, a to zejména ve vzestupném raménku Henleovy kličky a sběrných kanálcích. Výsledná syntéza proteinu NGAL a jeho sekrece v distálním nefronu proto zřejmě tvoří hlavní část NGAL detekovaného v moči. Zvýšená exprese NGAL v distálním tubulu a jeho rychlá sekrece do dolních močových cest je v souladu s jeho antimikrobiální funkcí a odpovídá také podpoře buněčné proliferace.

Ve vztahu k plazmatické hladině NGAL se ovšem ledviny nezdají být jeho hlavním zdrojem. Ve zvířecích studiích odběr vzorku ipsilaterální renální žíly po unilaterální ischemii ukázal, že NGAL syntetizovaný v ledvinách není vyplaven do krevního řečiště, ale je hojně přítomen v ipsilaterálním ureteru [24]. Akutní renální poškození vede ke zvýšení exprese NGAL mRNA zejména v játrech a plicích. Nově vytvářený protein NGAL se uvolní do krevního oběhu a představuje většinu tzv. systémového poolu NGAL. Další část systémového NGAL pochází z neutrofilů a monocytů, je totiž reaktantem akutní fáze a během imunitní reakce je jimi uvolňován do systémového oběhu [25]. Navíc každý pokles GFR vyplývající z ledvinového poškození vede ke snížení renální clearance NGAL a jeho následné akumulaci v systémové cirkulaci. Přesný podíl těchto mechanismů na nárůstu plazmatické hladiny NGAL zatím není přesně určen. Velmi důležitou informací je, že ke zvýšení koncentrace NGAL v krvi i moči dochází již 2 hod po poškození ledvin (ischemickém, nefrotoxickém či septickém). Zvýšení jeho koncentrace tak předchází zvýšení kreatininu v séru o 12–24 hod [26]. Např. diagnostika kontrastem indukované nefropatie je možná s využitím stanovení hladin NGAL již po 2 hod po aplikaci kontrastní látky z moči i séra (senzitivita 71 %, specificita 100 %) [27]. U pacientů s chronickou renální insuficiencí (CHRI) hladiny NGAL korelují se závažností renálního poškození, sérovou hladinou kreatininu, glomerulární filtrací (GFR) a proteinurií. Nicméně je třeba poznamenat, že poměrné zvýšení plazmatické hladiny NGAL je obecně výrazně nižší, než se obvykle vyskytuje při akutním renálním postižení [28].

NGAL má jako biomarker akutního poškození ledvin téměř všechny ideální vlastnosti: jeho odběr je snadno proveditelný ze vzorku krve či moči, je měřitelný pomocí standardizovaných laboratorních metod, je dostatečně citlivý pro včasné rozpoznání poškození led-

vin a má široký dynamický rozsah a cut-off hodnoty, které umožní stratifikaci rizika. Nevýhodou je, že hladina plazmatického NGAL může být zároveň ovlivněna dalšími podmínkami, jako je hypertenze, systémová zánětlivá onemocnění, anémie, ischemie nebo malignity [23,29].

NGAL a kardiovaskulární onemocnění

V rámci kardiovaskulárních onemocnění může být více příčin a mechanismů zvýšené hladiny NGAL a zároveň se jejich aktivita může uplatňovat na více místech.

U hypertoniků byla v porovnání s normotoniky zjištěna zvýšená hladina NGAL, která závisela především na funkci ledvin (vyjádřené glomerulární filtrací, hladinou kreatininu nebo cystatinu), věku a délce trvání hypertenze [29]. Ve skupině hypertoniků s aterosklerotickým postižením karotid byla prokázána korelace sérové hladiny NGAL s výší diastolického krevního tlaku a s věkem [30].

V rámci aterosklerotického postižení cév se NGAL může podílet na vasculární remodelaci a nestabilitě aterosklerotických plátů. Přítomnost NGAL byla prokázána v cévní medii, a to jak ve své volné formě, tak i v komplexu s MMP-9. Jak bylo konstatováno výše, tvorbou komplexu s MMP-9 brání jeho degradaci a zároveň potencuje jeho proteolytickou aktivitu, která se může podílet na tvorbě nestabilního plátu. Tento komplex se nachází v aterosklerotických plátech a jeho zvýšená koncentrace byla detekována v plátech s intramurálním hematoma a centrální nekrotizací [31–34]. Zvýšená hladina sérového NGAL byla prokázána u pacientů po akutní cerebrovaskulární příhodě (CMP, TIA) a přetrvávala až 1 rok [35].

Ke zvýšené expresi NGAL dochází i u pacientů s akutním infarktem myokardu. Lze jej považovat za aktivní mediátor postischemického zánětu a remodelační reakce. Jeho hladina v infarktové nekrotické zóně, ale

i v okolní zdravé tkáni, je vyšší. Souběžně s tím narůstá ve srovnání se zdravými jedinci i jeho sérová hladina. Bylo zjištěno, že výrazně vyšší hladiny NGAL po IM predikují nepříznivý vývoj.

NGAL se zřejmě podílí na patogenezi srdečního selhání. Aktivace neutrofilů a následné uvolnění NGAL se účastní na rozvoji zánětlivé reakce v průběhu srdečního selhání. Remodelace levé komory, která vede k rozvoji a progresi srdečního selhání, je velmi složitý proces, jehož součástí jsou nejen změny kardiomyocytů, ale také změny v extracelulární matrix. A právě aktivované metaloproteinázy jsou velmi důležitým prostředníkem v tomto procesu. Yndestad et al. ve své studii prokázali, že pacienti se srdečním selháním po IM, stejně jako pacienti s chronickým srdečním selháním jakékoli jiné etiologie, mají zvýšené sérové hladiny NGAL, které významně korelují s jejich klinickým stavem [36].

Význam cystatinu C a NGAL jako markeru poškození ledvin a prediktoru prognózy u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním

Řada studií prokázala, že prostřednictvím stanovení sérové hladiny cystatinu C i NGAL je možné odhalit akutní poškození ledvin o 1,5–2 dny dříve než při sledování funkce ledvin podle sérové hladiny kreatininu. Ve srovnání s informacemi, které poskytuje kreatinin nebo odhadovaná GFR, zvýšení hladiny cystatinu C přináší u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním navíc informaci o prognóze těchto pacientů. Zvýšená hladina NGAL byla detekována u pacientů s akutním infarktem myokardu, srdečním selháním nebo po cévní mozkové příhodě. Dosud je málo dat o prognostickém významu zvýšené hodnoty NGAL u pacientů po akutním infarktu myokardu nebo pacientů se srdečním selháním. Zároveň chybí srovnání jednotlivých markerů mezi sebou a informace, zda stanovení těchto markerů přináší předatnou prognostickou informaci v po-

rovnání s prediktory prognózy, jako jsou natriuretické peptidy, ejekční frakce levé komory, hodnota kreatininu či přítomnost anémie.

Práce byla podpořena VVZ MŠMT 0021624202.

Literatura

1. Grubb A, Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 3024–3027.
2. Manetti L, Pardinin E, Genovesi M et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 346–349.
3. Risch L, Herklotz R, Blumberg A et al. Effects of Glucocorticoid Immunosuppression on Serum Cystatin C Concentrations in Renal Transplant Patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055–2059.
4. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115–1122.
5. Hertlová M, Šurel S, Šenkyřík M et al. Cystatin C in estimates of glomerular filtration in patients with renal disease – initial experience. *Vnitř Lék* 2001; 47: 10–16.
6. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285–1295.
7. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049–2060.
8. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and Prognosis for Cardiovascular and Kidney Outcomes in Elderly Persons without Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237–246.
9. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65: 1416–1421.
10. Luc G, Bard JM, Lesueur C et al. PRIME Study Group. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis* 2006; 185: 375–380.
11. Kilic T, Oner G, Ural E et al. Comparison of the long-term prognostic value of Cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic dysfunction among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 207: 552–558.
12. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W et al. SIESTA Investigators. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 209: 300–305.
13. Koenig W, Twardella D, Brenner H et al. Plasma Concentrations of Cystatin C in Patients with Coronary Heart Disease and Risk for Secondary Cardiovascular Events: More than Simply a Marker of Glomerular Filtration Rate. *Clin Chem* 2005; 51: 321–327.

14. Xie L, Terrand J, Xu B et al. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation. *Cardiovasc Res* 2010; 87: 628–635.
15. Xu SY, Carlson M, Engström A et al. Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 365–376.
16. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425–10432.
17. Flo TH, Smith KD, Sato S et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917–921.
18. Yan QW, Yang Q, Mody N et al. The Adipokine Lipocalin 2 Is Regulated by Obesity and Promotes Insulin Resistance. *Diabetes* 2007; 56: 2533–2540.
19. Yang J, Blum A, Novak T et al. An Epithelial Precursor Is Regulated by the Ureteric Bud and by the Renal Stroma. *Dev Biol* 2002; 246: 296–310.
20. Meldrum KK, Hile K, Meldrum DR et al. Simulated Ischemia Induces Renal Tubular Cell Apoptosis Through a Nuclear Factor-κB Dependent Mechanism. *J Urol* 2002; 168: 248–252.
21. Gupta K, Shukla M, Cowland JB et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3326–3335.
22. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L et al. The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258–37265.
23. Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care. *Kidney Int* 2010; 77: 755–757.
24. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407–413.
25. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT et al. The Local and Systemic Inflammatory Transcriptome after Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 547–558.
26. Mishra J, Dent C, Tarabishi R et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231–1238.
27. Hirsch R, Dent C, Pfrim H et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 2089–2095.
28. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Reflects the Severity of Renal Impairment in Subjects Affected by Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31: 255–258.
29. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease. *Nephrology* 2008; 13: 153–156.
30. Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B et al. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis* 1997; 131: 79–84.
31. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C et al. Expression of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Atherosclerosis and Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 136–142.
32. Leclercq A, Houard X, Philippe M et al. Involvement of intraplaque hemorrhage in atherothrombosis evolution via neutrophil protease enrichment. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1420–1429.
33. te Boekhorst BC, Bovens SM, Hellings WE et al. Molecular MRI of murine atherosclerotic plaque targeting NGAL: a protein associated with unstable human plaque characteristics. *Cardiovasc Res* 2011; 89: 680–688.
34. Kalousek I, Röselová P, Otevřelová P. NGAL – neutrophil gelatinase associated lipocalin in biochemistry, physiology and clinical praxis. *Čas Lék Čes* 2006; 145: 373–376.
35. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L et al. Leukocyte Activation Detected by Increased Plasma Levels of Inflammatory Mediators in Patients With Ischemic Cerebrovascular Diseases. *Stroke* 1996; 27: 1734–1738.
36. Yndestad A, Landrö L, Ueland T et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J* 2009; 30: 1229–1236.

MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: jiri.parenica@atlas.cz

Doručeno do redakce: 1. 11. 2011

Přijato po recenzi: 27. 12. 2011



XVI. ČESKO-SLOVENSKÝ HEMATOLOGICKÝ A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD
XIII. ČESKO-SLOVENSKÁ KONFERENCE LABORATORNÍ HEMATOLOGIE

**XVI. ČESKO-SLOVENSKÝ
HEMATOLOGICKÝ
A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD
6.–8. září 2012**

**ČESKÁ REPUBLIKA
BRNO VÝSTAVIŠTĚ - PAVILON E**

**XIII. ČESKO-SLOVENSKÁ
KONFERENCE
LABORATORNÍ HEMATOLOGIE
5.–6. září 2012**



www.hematology2012.cz