

stenoza mitrală – 25 pacienți (36%). Majoritatea defectelor au fost detectate la sexul feminin.

Prognosticul pacienților vârstnici cu sincope cardiogene rămâne rezervat, fiind influențat de etiologia sincopelor, evoluția bolii, tratamentul continuu, tratamentul chirurgical și cel postoperatoriu.

## Bibliografie

1. Peeters S.Y., Hoek A.E., Mollink S.M., Huff J.S. (April 2014). *Syncope: risk stratification and clinical decision making*. In: Emergency medicine practice, nr. 16 (4), p. 1–22; quiz 22–3. PMID 25105200.
2. Kenny R.A., Bhangu J., King-Kallimanis B.L. (2013). *Epidemiology of syncope/collapse in younger and older Western patient populations*. In: Progress in cardiovascular diseases, nr. 55(4), p. 357-363. doi:10.1016/j.pca.2012.11.006. PMID 23472771.
3. Ruwald M.H. (August 2013). *Epidemiological studies on syncope – a register based approach*. In: Danish medical journal, nr. 60 (8), B4702. PMID 24063058.
4. Kaufmann H., Bhattacharya K. (May 2002). *Diagnosis and treatment of neurally mediated syncope*. In: The neurologist, nr. 8 (3), p. 175-185. PMID 12803689.
5. Gaynor D., Egan J. (2011). *Vasovagal syncope (the common faint): what clinicians need to know*. In: The Irish Psychologist, nr. 37 (7), p. 176-179. hdl:10147/135366.
6. Bracha H.S. (July 2006). *Human brain evolution and the 'Neuroevolutionary Time-depth Principle': Implications for the Reclassification of fear-circuitry-related traits in DSM-V and for studying resilience to warzone-related posttraumatic stress disorder*. In: Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, nr. 30 (5), p. 827–853.

## Ala Soroceanu

e-mail: ala.soroceanu@gmail.com  
tel.: 069346444

## ROLUL BIOMARKERILOR ÎN DIAGNOSTICUL SINDROMULUI CARDIORENAL TIP 2

*Elena BIVOL,*

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu*

### Summary

#### *The role of biomarkers in the type 2 cardiorenal syndrome' diagnosis*

*Heart failure is a serious and expanding public health problem and it is one of the leading causes of mortality worldwide. Heart failure management is a challenging task within itself, but the presence of associated renal disorders can considerably increase mortality and morbidity. Early diagnosis and treatment may prevent re-hospitalizations and reduce healthcare costs. In the clinical setting of chronic heart failure the evaluation of renal dysfunction is essential.*

*Heart failure patients often develop renal function worsening, termed as cardiorenal syndrome. Biomarkers have been proven superior to conventional laboratory tests in heart failure and chronic kidney disease patients' diagnostic and prognostic.*

**Keywords:** *heart failure, renal function worsening, biomarkers*

### Резюме

#### *Роль биомаркеров в диагностике кардиоренального синдрома 2 типа*

*Сердечная недостаточность является важной и распространенной проблемой общественного здравоохранения, одной из основных причин смертности в мире. Ведение больных с сердечной недостаточностью является сложной задачей, а сопутствующие почечные изменения могут значительно повысить риск заболеваемости и смертности. Ранняя диагностика и лечение могут предотвратить повторные госпитализации и снизить стоимость медицинского обслуживания. В клиническом контексте сердечной недостаточности, определение ренальной дисфункции является ключевым моментом, так как у пациентов с сердечной недостаточностью часто возникает нарушение функции почек, определяя появление кардиоренального синдрома. Было выявлено, что биомаркеры являются более информативными показателями чем лабораторные исследования в диагностике и прогнозе сердечной недостаточности и хронических заболеваний почек.*

**Ключевые слова:** *сердечная недостаточность, почечная дисфункция, биомаркеры*

### Introducere

Insuficiența cardiacă este o problemă importantă și răspândită a sănătății publice, una dintre principalele cauze ale mortalității pe globul pământesc. Managementul insuficienței cardiace este o adevărată provocare, iar patologiile concomitente asociate (diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemia, patologia hepatică, afecțiunile renale) duc la creșterea considerabilă a morbidității, a mortalității și a incapacității de muncă.

În normă, între sistemele de organe există o conexiune de tip feedback informațional biologic, ce susține buna funcționare a întregului organism. În patologie însă, afectarea importantă a unui organ induce afectarea sau disfuncția unui alt organ, aflat în conexiune; un exemplu poate fi relația cord–rinichi. Disfuncția concomitentă cord–rinichi poate fi observată la mulți dintre pacienții spitalizați, mai ales la cei aflați în stare gravă. Această interacțiune patologică a fost descrisă și denumită *sindrom cardiorenal* încă din 1950-1951 de Ledoux, Rakhlin și alții [1], însă pe parcursul a 50 de ani, noțiunea a fost ignorată. În ultimii 10 ani, noi studii și-au concentrat atenția asupra acestui sindrom. Deși este intens studiată, interacțiunea

cardiorenală rămâne insuficient înțelesă, cert este că atât boala cronică renală, cât și modificările renale asociate agravează semnificativ prognosticul acestor pacienți. Diagnosticul și tratamentul timpuriu ar putea preveni spitalizările repetate, mortalitatea și ar reduce costurile de îngrijire medicală.

O atenție sporită în cercetare se acordă identificării noilor tehnologii de diagnostic timpuriu. Biomarkerii s-au dovedit a fi superiori testelor de laborator convenționale în diagnosticul și prognosticul insuficienței cardiace și al bolii cronice renale.

Biomarkerii sunt secretați ca răspuns la stres și sunt utilizați pe scară largă pentru a monitoriza evoluția și severitatea bolii. Capacitatea lor de a reflecta modificările fiziopatologice distincte din insuficiența cardiacă și cea renală îi face superiori markerilor convenționali [2].

Condiția ca un biomarker cardiorenal să fie considerat ideal este:

- să apară în fazele incipiente ale bolii;
- să poată preciza timpul dezvoltării afecțiunii;
- să fie cuantificabil și să poată preciza severitatea bolii;
- să poată fi utilizat în stratificarea riscului;
- să fie bun predictor al prognosticului;
- să fie sensibil și specific;
- să fie util în clasificarea sindromului cardiorenal;
- să fie util în monitorizarea tratamentului;
- să nu fie costisitor.

### Biomarkeri cardiaci

**Peptidul natriuretic de tip B (BNP) și N-terminal proBNP (NT-proBNP)** sunt secretați de miocard ca răspuns la stresul parietal și au un rol important în homeostaza volemică și a sodiului. Încărcarea volemică este cel mai puternic stimul al secreției BNP și proBNP [3, 4]. Studiul REDHOT (Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial) din 2004 a demonstrat că peptidele natriuretice sunt predictorii independenți ai accidentelor cardiovasculare și ai mortalității la pacienții cu IC [2]. Mai mult, a fost relatat rolul lor prognostic la pacienți cu diferite stadii de insuficiență renală, ceea ce demonstrează aplicarea potențială a acestor markeri în sindromul cardiorenal tip 2 și tip 4 [3, 4].

În unele stări patologice, concentrația plasmatică a BNP crește, în special atunci când are loc dilatarea peretelui cardiac, creșterea volumului circulant (insuficiență cardiacă, insuficiență renală, hiperaldosteronism primar) sau reducerea clearance-ului peptidelor (insuficiență renală) [4].

Nivelul BNP inițial, la spitalizarea urgentă, poate identifica riscul de deces sau de respitalizare în termen de 30 de zile [2]. În studiul ADHERE s-a de-

monstrat că BNP este un bun predictor al mortalității intraspitalicești. Valoarea NT-proBNP s-a dovedit a fi superioară omologului său în diagnosticul și stratificarea riscului pacienților cu insuficiență cardiacă [2, 5].

Perioada de înjumătățire este de 20 minute pentru BNP și 120 minute pentru NTproBNP.

Excreția este de 5% pe cale renală pentru BNP și exclusiv pe cale renală pentru NTproBNP.

Deoarece disfuncția renală influențează nivelul NT, la pacienții cu agravare a funcției renale nivelul crescut al peptidelor natriuretice reflectă severitatea afecțiunii, și nu simpla acumulare [2, 5]:

- BNP și NT-proBNP sunt investigate prin imunofluorescență [5].
- BNP mai mic de 100 pg /ml are sensibilitatea 90% și specificitatea 76%.
- BNP mai mic de 50 pg /ml are sensibilitatea 97% și specificitatea 62%.

Nivelul NT-proBNP (în pg/ml) după clasa funcțională NYHA [6]

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
5 percentile	33	103	126	148
Mediana	1015	1666	3029	3465
95 percentile	3410	6567	10449	12188

**Troponinele cardiace:** în IC există o pierdere progresivă a miocitelor din cauza necrozei sau apoptozei celulare. Dovada morții miocitelor a fost obținută prin studii histologice și, mai nou, prin testarea troponinelor (Tn) T și I [3, 4]. Acești markeri pot identifica leziunea miocardică subclinică. De Vecchis et al. au demonstrat majorarea TnI la un grup de pacienți cu IC severă nonischemică, în plus, a observat că la ameliorarea IC nivelul troponinelor scade [2, 3, 4].

Studiile existente au cuprins loturi relativ mici de pacienți și au exclus pacienții cu insuficiență cronică renală (ICR) severă, de aceea semnificația clinică a troponinelor la bolnavii cu IC și ICR severă nu este pe deplin clară. Tsutamoto et al., după măsurarea diferenței troponinelor între sinusul carotid și aorta bazală, presupun că creșterea troponinelor s-ar datoră scăderii filtrației glomerulare [7].

**Troponinele înalt sensibile** permit stratificarea riscului pacienților cu IC. Într-o cohortă de 4053 pacienți cu IC TnT s-a depistat la 10,4% pacienți, pe când TnT înalt sensibilă – la 92% [2, 7].

Corelarea cu prognosticul bolii cronice renale a fost stabilită și în cazul homocisteinei și proteinei C reactive.

### Biomarkeri renali

Majoritatea trialurilor clinice randomizate existente (Heywood, 2007 – ADHERE; Cruz, 2010) s-au

axat pe mortalitatea și evenimentele cardiovasculare (CV) și foarte puține au examinat și evoluția pe termen lung a modificărilor renale (Capes, 2000; Testani, 2011) prin evaluarea în dinamică a creatininei, RFG și a unor markeri inflamatori. A fost demonstrat rolul prognostic al modificărilor renale (creșterea creatininei și/sau scăderea RFG) în ICC, fiind asociat cu creșterea ratei spitalizării și a mortalității CV (Jackson, 2009).

**Creatinina** este un marker accesibil, însă poate varia cu până la 5% pe parcursul unei zile, are o latență de 2-3 zile (se modifică cu o întârziere de 2-3 zile), este influențată de infecții, procese inflamatorii, consum de carne, greutate. Rata filtrației glomerulare (RFG) măsurată poate scădea până la 50% până la creatinina ajunge la limita de sus a normei (adică RFG estimată va fi în normă).

Pe parcursul ultimelor decenii a fost înregistrat un progres important în depistarea și prognosticul patologiei cardiace, prin utilizarea diferitor markeri. În patologia renală însă, în ultimii 50 de ani, s-a utilizat doar nivelul seric al creatininei și doar în ultimii 5-8 ani au apărut noi biomarkeri mai specifici și mai sensibili, ce permit identificarea timpurie a patologiei renale [3, 4] (figura 1).

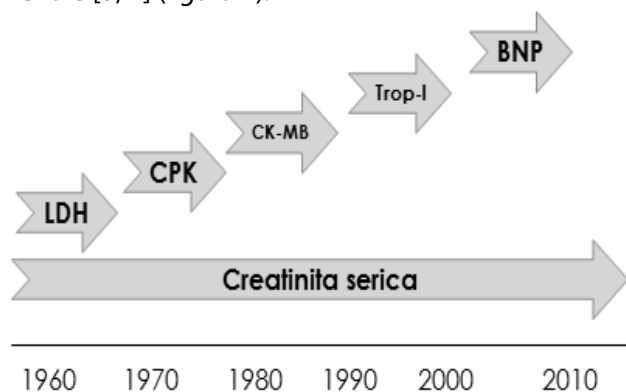


Figura 1. Evoluția biomarkerilor cardiorenali

**Cistatina C** este un marker de leziune tubulară proximală, utilizat mai frecvent pentru depistarea timpurie a BCR [3, 8]. Este liber filtrată în glomeruli, se reabsoarbe complet și este degradată în tubuli, de aceea nivelul său în sânge este considerat marker ideal pentru aprecierea ratei filtrației glomerulare [7, 9]. Conform studiilor efectuate, cistatina C constituie un indicator mai bun al funcției renale decât creatinina. Cistatina C are specificitate mai mare decât creatinina în diferențierea pacienților cu rata anormală a filtrației glomerulare (numărul rezultatelor fals-pozitive este mai mic).

Majoritatea studiilor sugerează că nivelul cistatinei nu este influențat de vârstă, sex, masa musculară sau dietă; este net superior creatininei în depistarea timpurie a afectării renale, a afectării renale preclinice sau în stările acute (figurile 2, 3).

Până acum însă nu se cunoaște rolul comparativ al cistatinei cu cel al creatininei în luarea deciziilor de diagnostic/tratament la pacienți cu IC cronică stabilă sau relativ stabilă. Nivelurile crescute de cistatina C indică o rată scăzută a filtrației glomerulare. Conform studiilor efectuate, valorile cistatinei C serice cresc semnificativ pe măsură ce RFG scade <80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Beneficiile testării cistatinei C sunt mai mari în următoarele situații:

- rata filtrației glomerulare moderat scăzută (între 80 și 40 mL/min);
- pacienți cu insuficiență renală acută, care necesită administrarea medicamentelor cu eliminare glomerulară;
- vârstnici, copii, gravide cu suspiciune de preeclampsie, diabetici, pacienți cu diverse afecțiuni musculare sau cu transplant renal [1, 9].

Există dovezi că preparatele cortizonice ar reduce producția de cistatină și acest fapt ar putea conduce la o supraestimare a funcției renale [11].

Mutațiile genice ale cistatinei sunt implicate în angiopatia amiloidă cerebrală, astfel, nivelul cistatinei este asociat cu această angiopatie, precum și cu boala Alzheimer.

Rolul cistatinei în patologii demielizante rămâne controversat. Nivelul seric al cistatinei C scade în ateroscleroză și anevrism de aortă.

Nu există limite standartizate ale acestui marker, însă un studiu extins National Health and Nutrition Examination Survey din SUA a determinat intervale de referință ale cistatinei (între 1 și 99 percentile) de 0.55-1.18 mg/L pentru femei și de 0.60-1.11 mg/L pentru bărbați [12].

**KIM-1 (Kidney injury molecule 1)** este detectat în leziunea epitelului tubilor proximali și se modifică rapid în insuficiența cronică acută. Are rol predictiv pentru pacienții cu risc de deteriorare rapidă a funcției renale; scade după tratament antihipertensiv. Există dovezi limitate despre valoarea KIM-1 la pacienți cu IC [3, 15]. Poate fi util în aprecierea severității sindromului.

**NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase)** este o enzimă formată în tubul proximal ca răspuns la leziuni tubulare. Este marker sensibil de afectare renală acută sau de agravare a disfuncției renale. În IC congestivă crește semnificativ, având un important rol prognostic, independent de rata filtrației glomerulare [4, 7].

**NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin)** este secretat de pulmoni, rinichi, trahee, stomac și colon, de aceea este mai puțin specific; poate crește în procese inflamatorii, sepsis sau cancer. Este liber filtrat în glomeruli, se reabsoarbe complet în tubulii proximali. Este marker de afectare

renală acută sau agravare a disfuncției renale. În IC crește, însă fără rol prognostic demonstrat.

NGAL poate fi utilizat ca marker timpuriu și sensibil al insuficienței/leziunii renale, pentru a selecta strategia adecvată și a reduce riscul în sindromul cardiorenal (figurile 2, 3).

NGAL acționează și ca un factor de protecție împotriva apoptozei și stresului oxidativ prin intermediul activării neutrofilelor. Au fost depistate concentrații crescute NGAL în plăcile aterosclerotice. În boala coronariană, concentrațiile crescute NGAL corelează cu severitatea acesteia [2].

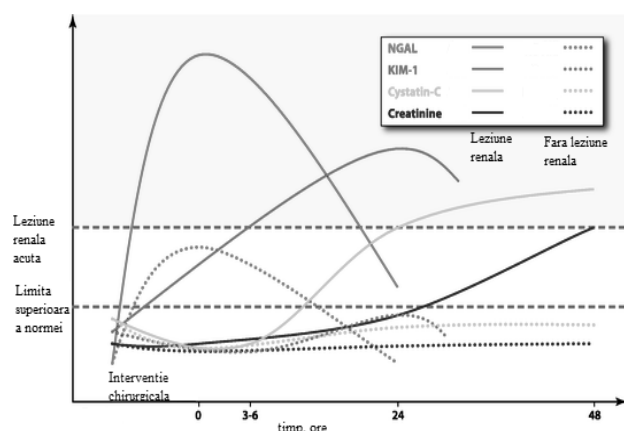


Figura 2. Modificările temporale ale biomarkerilor renali post-intervenție cardiacă [13]

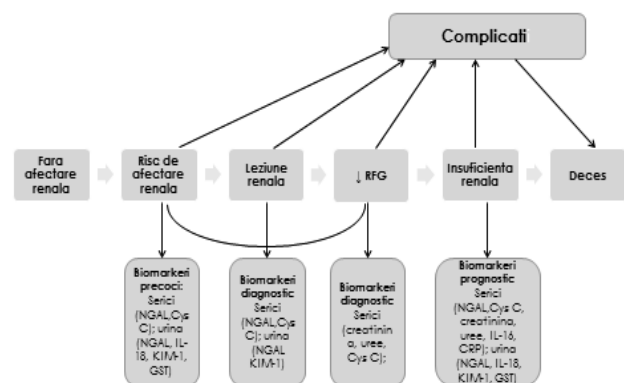


Figura 3. Asocierea dintre stadiul afectării renale și utilitatea biomarkerilor renali [14]

### Alți markeri

**Interleukina 18** este o citokină proinflamatorie, precedă creșterea creatininei, însă este secretată mai puțin decât NGAL. Crește în insuficiența renală acută. Nu există însă studii suficiente ce ar demonstra rolul său predictiv în agravarea afectării renale în IC.

**Procalcitonin** – corelează strâns cu proteina C reactivă ca marker inflamator. Are valoare prognostică independentă. Apare frecvent la pacienți cu insuficiență cardiacă ce necesită dializă renală.

**Proteina C-reaktivă înalt sensibilă** are o valoare prognostică în afecțiunile cardiovasculare.

**Copeptinul** este porțiunea C-terminală a pro-hormonului vasopresinei – biomarker prognostic important în IC, dar și în albuminurie și insuficiența renală.

**Insulinorezistența, leptina, adiponectina, procalcitonina, adrenomodulina, interleukina 6, interleukina 1, factorul de necroză tumorală a** sunt markeri cu rol discutabil.

Din cauza inaccesibilității pe scară largă și a costului ridicat al biomarkerilor specifici sindromului, a daunelor grave ce le provoacă (crește mortalitatea post-infarct), apare necesitatea evidențierii factorilor predispozanți (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea și bolile metabolice, cașexia, afecțiunile renale preexistente, proteinuria, uremia, anemia, chimioterapia, deficiențele minerale și osoase, dezechilibrele electrolitice și acidobazice etc.).

### Probleme neresoluate

Deși s-au făcut progrese remarcabile în studiul sindromului cardiorenal, este necesară implementarea noilor biomarkeri, ce ar da posibilitatea diagnosticării timpurii, înainte de apariția modificărilor renale ireversibile, care ar contribui mai mult la încetinirea progresiei complicațiilor cardiorenale la pacienții cu ICC, cu impact negativ asupra duratei și calității vieții pacientului. De asemenea, nu există criterii pentru aprecierea severității și evoluției sindromului cardiorenal. În practica clinică se apreciază severitatea insuficienței renale din cadrul sindromului prin clasificarea insuficienței renale KDOQI și a insuficienței cardiace prin criteriile NYHA.

Există multiple studii ce evaluează coexistența IC și disfuncției renale, însă nu sunt criterii clare, obiective (altele decât cel cronologic) ce ar putea contribui la diferențierea sindromului cardiorenal tip 2 de tip 4. De obicei, în studiu se înrolează pacienții internați într-o secție de cardiologie sau pacientul care se prezintă la medicul-cardiolog și convențional a fost considerat ca având patologia cardiacă primară, adică SCR tip 2; dacă același pacient ar fi mers la nefrolog, ar fi putut fi considerat convențional ca având patologie renală primară și, respectiv, SCR tip 4. Din această cauză, are de suferit acuratețea studiului.

### Bibliografie

1. Ronco C., Cruz D. *Biomarkers in the cardiorenal syndromes*. In: Ligand Assay, nr. 14 (4), 2009.
2. Choudhary R. *Cardiorenal biomarkers in acute heart failure*. In: Journal of Geriatric Cardiology, 2012, nr. 9, p. 292–304. doi:www.jgc301.com

3. Ronco C. et al. *Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative*. In: *European Heart Journal*, 2010, nr. 31, p. 703–711. doi:10.1093/eurheartj/ehp507
4. Cruz D. et al. *Pathophysiology of Cardiorenal Syndrome Type 2 în Stable Chronic Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*. In: *Contrib. Nephrol.*, 2013; nr. 182, p. 117-136. doi: 10.1159/000349968.
5. Clerico A., Zaninotto M., Prontera C., Giovannini S. et al. *State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study*. In: *Clin. Chim. Acta*, 2012, nr. 414, p. 112–119.
6. *N-terminal-pro-BNP*. The University of Iowa Department of Pathology Laboratory Services Handbook, doi: [http://www.healthcare.uiowa.edu/path\\_handbook/handbook/test2621.html](http://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/handbook/test2621.html)
7. Iwanaga Y., Miyazaki S. *Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and Biomarkers An Integrated Viewpoint*. In: *Circulation Journal*, 2010; nr. 74, p. 1274–1282. doi: 10.1253/circj.CJ-10-0444
8. Bock Gottlieb. *Cardiorenal Syndrome: New Perspectives*. In: *Circulation*, 2010; doi: 10.1161/circulationaha.109.886473
9. DeVecchis R. *Cardiorenal syndrome type 2: from diagnosis to optimal management*. In: *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2014, nr. 10, p. 949–961.
10. Tsigou E. et al. *Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage*. In: *Critical Care Research and Practice*, Vol. 2013, Article ID 361078, 13 p.
11. Richard A. et al. *Evaluation of Renal Function, Water, Electrolytes and Acid-Base Balance*. In: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods-Sauders Elsevier 21-Ed 2007*, p. 153-154.
12. Kötting A., Selvin E., Stevens L.A., Levey A.S., Van Lente F., Coresh J. *Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. In: *Am. J. Kidney Dis.*, March 2008, nr. 51 (3), p. 385–394. doi:10.1053/j.ajkd.2007.11.019. PMID 18295054
13. McIlroy D.R., Wagener G., Lee H.T. *Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain*. In: *Anesthesiology*, 2010, nr. 112(4), p. 998–1004.
14. Bellmodo R. et al. *Acute kidney injury*. In: *The Lancet*, 2012, vol. 380, nr. 9843, p. 756–766.
15. Han W.K. *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury*. In: *Kidney Int.*, 2002, Jul; nr. 62(1), p. 237-244.

**Elena Bivol**, doctorandă,  
 Disciplina Cardiologie,  
 Departamentul Medicină Internă,  
 IP USMF Nicolae Testemițanu  
 Tel.: 069152453,  
 E-mail: bivol.e@gmail.com