

## Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a diagnostic marker for pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis

Wang Ch, Wang Q, Liu T, Zhang B.  
Clin Biochem. 2023; 114: 30-38.  
DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2023.01.010.

### Krebs von den Lungen-6 (KL-6) jako marker diagnostyczny zwłóknienia płuc: przegląd systematyczny i meta-analiza

Zwłóknienie płuc (PF) jest chorobą układu oddechowego ze schyłkowymi zmianami patologicznymi śródmiąższowej choroby płuc, która poważnie wpływa na przeżycie pacjentów. Spośród wielu zidentyfikowanych biomarkerów, Krebs von den Lungen-6 (KL-6) w surowicy jest zdecydowanie najczęstszym markerem do wykrywania zwłóknienia płuc. Obecnie biomarkery surowicy dotyczące zwłóknienia płuc dzielą się na te związane z uszkodzeniem komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, fibroplazją i przebudową macierzy zewnątrzkomórkowej oraz dysfunkcją immunologiczną. I tak białka substancji czynnej powierzchni płuc A i D (SP-A i D), Krebs Von den Lungen-6 (KL-6), metaloproteinazy macierzy (MMP) i różne cytokiny (np. IL-6, IL-17A, TGF- $\beta$  itp.) są czynnikami, które nie tylko biorą udział w progresji zwłóknienia płuc, lecz także są istotne w diagnostyce zwłóknienia płuc. Wśród nich szczególną rolę odgrywa KL-6, ulegający ekspresji głównie w komórkach nabłonkowych pęcherzyków płucnych typu II i komórkach nabłonka oskrzeli. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) jest rodzajem transbłonowej mukoproteiny o wysokiej masie cząsteczkowej, wydzielanej przez proliferujące lub uszkodzone komórki nabłonka pęcherzyków płucnych typu II, która wykazuje wysoką swoistość w ocenie funkcji komórek nabłonka pęcherzyków płucnych typu II. Ekspresja KL-6 wzrasta w uszkodzonej tkance płucnej i jest ona wydzielana do krwi w znacznych ilościach. Tak więc KL-6 jest znacznie podwyższona w surowicy pacjentów z różnymi postaciami śródmiąższowej choroby płuc (idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc o nieznannej etiologii, autoimmunologiczne śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc wywołane lekami, popromienne zapalenie płuc). Chociaż KL-6 jest najczęściej badany markerem diagnostycznym zwłóknienia płuc i stopniowo wchodzi do kliniki, skuteczność KL-6 w diagnostyce zwłóknienia płuc pozostaje do wyjaśnienia z powodu różnych czynników, takich jak małe rozmiary próby w większości badań, mieszany lub słaby projekt badania oraz niejasne standardy referencyjne. Analiza tych badań sugeruje, że KL-6 w surowicy jest lepszym narzędziem do diagnozowania zwłóknienia płuc, gdy czynniki – takie jak przyczyna choroby i kategoria grupy kontrolnej – nie są jednoznacznie określone.

## Non-coding RNA as biomarkers of myocardial infarction

Almaghrbi H, Giordo R, Pintus G, Zayed H.  
Clinica Chimica Acta. 2023; 540: 117222.  
DOI: doi.org/10.1016/j.cca.2023.117222.

## Niekodujące RNA jako biomarkery zawału mięśnia sercowego

Niekodujące RNA (ncRNA) obejmują rodzinę powszechnie występujących cząsteczek RNA, które nie mają potencjału kodowania białek i wykazują swoistą tkankowo ekspresję. Coraz więcej dowodów wskazuje, że nieprawidłowa ekspresja ncRNA odgrywa kluczową rolę zarówno w patogenezie, jak i rozwoju wielu chorób. Cechy biochemiczne ncRNA, takie jak zmiany stężenia związane z chorobą, stabilność strukturalna i wysoka ekspresja w płynach ustrojowych, czynią je obiecującymi biomarkerami prognostycznymi i diagnostycznymi. Zawał mięśnia sercowego jest główną przyczyną śmiertelności na całym świecie. Ostry zawał mięśnia sercowego, termin używany do opisanie wczesnej fazy zawału, jest ogólnie diagnozowany przez badanie fizykalne, elektrokardiogram (EKG) i obecność swoistych biomarkerów. Pod tym względem, w porównaniu ze standardowymi biomarkerami, takimi jak sercowe izoformy troponin (cTnT i cTnI) i kinaza kreatynowa (CK), ncRNA wydają się zapewniać lepszą czułość i swoistość, umożliwiając tym samym szybką i prawidłowe rozpoznanie, wcześniejsze leczenie, a w konsekwencji dobre rokowanie dla pacjentów. Niniejszy przegląd stanowi ważne i ciekawe podsumowanie oraz omówienie najbardziej obiecujących i najnowszych danych dotyczących potencjalnego zastosowania klinicznego krążących ncRNA jako biomarkerów zawału. W szczególności skupiono się na cząsteczkach mikroRNA (miRNA) i cząsteczkach długiego niekodującego RNA (lncRNA), podkreślając ich znaczną specyficzność i czułość, a także omawiając ich ograniczenia i sugerując możliwe strategie diagnostyczne.

## Multi-marker risk assessment in patients hospitalized with COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry

Bhatt AS, Daniels LB, de Lemos J, et al.  
Am Heart J. 2023; 258: 149-156.  
DOI: 10.1016/j.ahj.2022.12.014.

### Wielomarkerowa ocena ryzyka u pacjentów hospitalizowanych z COVID-19: wyniki z rejestru chorób sercowo-naczyniowych COVID-19 American Heart Association

Autorzy przeanalizowali wyniki badań pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych od stycznia 2020 do kwietnia 2021 r. w 122 amerykańskich szpitalach w rejestrze chorób sercowo-naczyniowych COVID-19 American Heart Association. Włączono pacjentów z danymi dotyczącymi stężenia D-dimeru, białka C-reaktywnego, ferrytyny, peptydów natriuretycznych oraz sercowej troponiny (cTn) przy przyjęciu do szpitala. Kwintyle cTn indeksowano do specyficznych dla testu granic odniesienia (99 percentyla). Korzystając z wielowymiarowej regresji logistycznej, oceniano związek między każdym biomarkerem a prawdopodobieństwem zgonu wewnątrzszpitalnego oraz rokowaniem incydentów sercowo-naczyniowych i zakrzepowych.

W badaniu uczestniczyło 32 636 pacjentów. Każdy biomarker ujawnił znaczący gradient śmiertelności wewnątrzszpitalnej od Q1 do Q5: D-dimer 14% do 35%, CRP 11-32%, ferrytyna 11% do 30%, cTn 13% do 43% i NPs 7% do 35% (p dla każdego < 0,001). Po dostosowaniu do innych biomarkerów i zmiennych klinicznych, Q5 dla peptydów natriuretycznych (OR: 4,67, 95% CI: 3,05-7,14) prezentował największe prawdopodobieństwo zgonu wewnątrzszpitalnego; sercowe troponiny (OR: 2,68, 95% CI: 2,00-3,59) i NP (OR: 7,14; 95% CI: 4,92-10,37) były związane z największym ryzykiem sercowo-naczyniowym, Q5 dla D-dimeru wiązał się z najwyższym ryzykiem zdarzeń zakrzepowych (OR: 9,02, 95% CI: 5,36-15,18).

Wnioski (ryc. 1):

1. Zintegrowane podejście wielomarkerowe pozwoliło – na podstawie wysokich stężeń sercowych troponin i peptydów natriuretycznych – zidentyfikować pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia śmiertelności wewnątrzszpitalnej lub niekorzystnego rokowania sercowo-naczyniowego.
2. Zwiększenie stężenia D-dimeru identyfikowało pacjentów zagrożonych powikłaniami zakrzepowymi, w szczególności zakrzepicą żylną.
3. Autorzy sugerują, że przedstawione wyniki mogą mieć ważne implikacje kliniczne, zwiększając ocenę ryzyka COVID-19.

### Decreased Testosterone Levels Precede a Myocardial Infarction in Both Men and Women

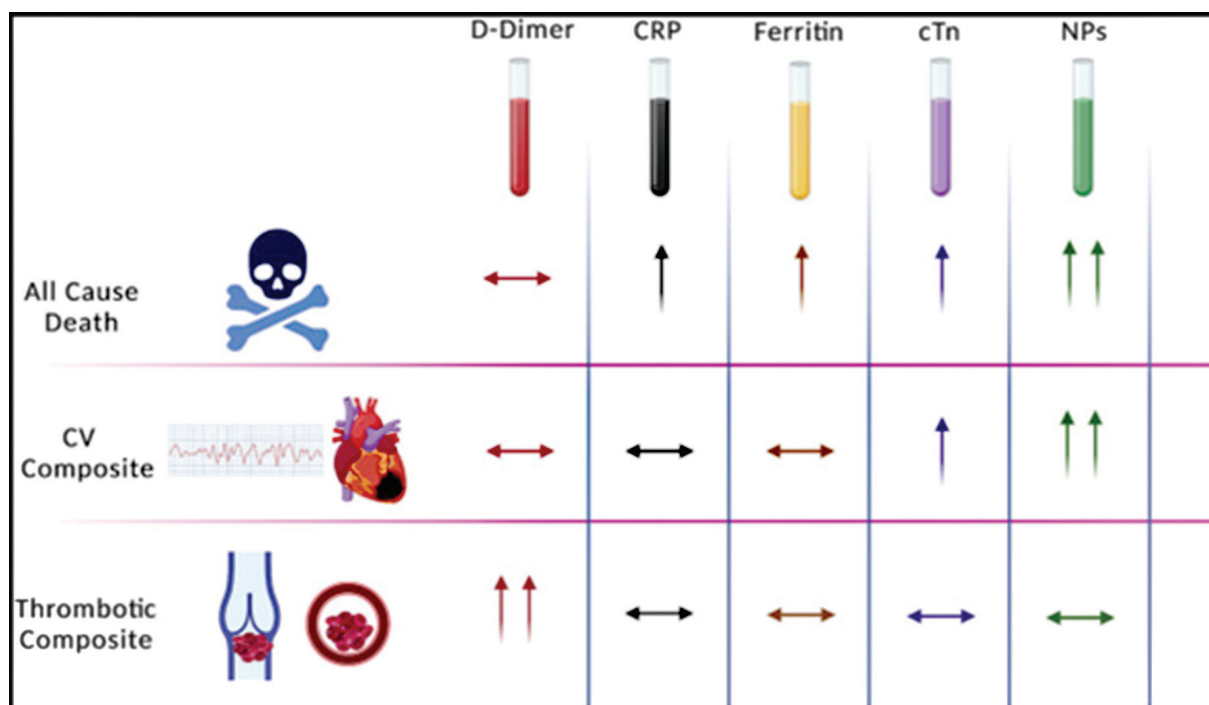
Faresjo A, Preinbergs J, Jones M, et al.  
Am J Cardiol. 2023; 186: 223-227.  
DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.10.004.

### Obniżony poziom testosteronu poprzedza zawał mięśnia sercowego zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet

Badania na zwierzętach wykazały, że ekspozycja na stres z podwyższonym poziomem kortyzolu tłumi poziom testosteronu. Biomechanizm łączący testosteron z kortyzolem jest również istotny dla ludzi, gdy analizuje się ekspozycję na stres i choroby sercowo-naczyniowe. Jednak przyczynowa rola testosteronu w chorobach sercowo-naczyniowych jest intrygująca i wymaga dalszych szczegółowych badań. Badania poziomu testosteronu przed ciężkim zdarzeniem sercowym są rzadkie. Pomiar stężenia testosteronu i kortyzolu we włosach umożliwia retrospektywną analizę poziomu hormonów na kilka miesięcy przed wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego. Celem pracy było ustalenie, czy poziom testosteronu we włosach około 3 miesiące i 1 miesiąc przed zawałem mięśnia sercowego wykazuje znaczenie predykcyjne.

**Materiał i metody:** W prezentowanej pracy badano grupę 168 mężczyzn i kobiet w średnim wieku (44 do 65 lat). Grupę odniesienia stanowiła duża losowo wybrana próba z populacji ogólnej w podobnym wieku. Poziom testosteronu w grupie badanej oznaczano we włosach testem radioimmunologicznym około 1 miesiąc i 3 miesiące przed ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST lub bez uniesienia odcinka ST. W grupie odniesienia (n = 3 150) stężenie testosteronu we włosach mierzono tylko w 1 punkcie czasowym.

**Wyniki:** Nie stwierdzono istotnej różnicy w poziomie testosteronu we włosach 3 miesiące przed zawałem dla mężczyzn i kobiet, w porównaniu z grupą kontrolną. Poziom testosteronu 1 mie-



Rycina 1. Graficzne zilustrowanie wniosków przez Autorów.

siąc przed zawałem zmniejszał się ( $p < 0,001$ ) zarówno u mężczyzn (z 2,84 do 2,10 pg/mg), jak i kobiet (z 1,43 do 1,10 pg/mg). Wskazuje to, że spadek stężenia testosteronu poprzedza ciężkie zdarzenie sercowe. Konwencjonalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego były badane jako ewentualne czynniki zakłócające, ale nie zmieniły obserwowanej tendencji. Przypadki zawału porównano również z losowo wybraną, drugą grupą kontrolną z populacji ogólnej ( $n = 205$ ), dla której przeprowadzono porównywalne segmentowe analizy włosów. Tendencja do obniżania poziomu testosteronu, również w tej małej grupie

kontrolnej, była istotna tylko dla mężczyzn. Ta grupa kontrolna była małą próbą i może istnieć pewna naturalna biologiczna zmienność poziomu testosteronu w czasie.

**Wnioski:** Zmiany stężenia testosteronu poprzedzające zawał mięśnia sercowego następują zgodnie z mechanizmem reakcji na stres, który wcześniej obserwowano tylko w badaniach na zwierzętach. Obniżony poziom testosteronu może być częścią związanego ze stresem procesu patofizjologicznego, poprzedzającego zawał mięśnia sercowego.