

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Οξεία νεφρική βλάβη και πρώιμοι βιοδείκτες στη μονάδα εντατικής θεραπείας ενηλίκων

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) είναι ένα από τα συχνότερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και είναι γνωστό ότι αυξάνει τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα των συγκεκριμένων ασθενών. Παρά την τεχνολογική και τη φαρμακευτική πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών, η επίπτωση (1–25%) και η θνησιμότητα (50–80%) που σχετίζονται με την ONB σε ασθενείς της ΜΕΘ παραμένουν αμετάβλητες. Δυστυχώς, ο μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενος δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας, η κρεατινίνη ορού, έχει μειονεκτήματα, όπως π.χ. η χρονική καθυστέρηση στην αύξησή της σε καταστάσεις ONB και η επίδραση άλλων παραγόντων στη συγκέντρωσή της στον ορό, όπως το φύλο, η ηλικία, η μυϊκή μάζα κ.ά. Επομένως, η αναζήτηση βιοδεικτών ONB με σκοπό την πρωιμότερη παρέμβαση για την αναστροφή της κρίνεται αναγκαία. Η έλλειψη ενός πρώιμου βιοδείκτη αποτελεί εμπόδιο για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών πρόληψής της. Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έχουν παγιώσει την ανάγκη της έγκαιρης παρέμβασης για την αναστροφή της οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας. Λόγω του γεγονότος ότι η επίπτωση της ONB προσεγγίζει επιδημικές διαστάσεις, η ανάγκη για νεότερους βιοδείκτες φαίνεται ότι είναι επείγουσα. Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον και η έρευνα σε παγκόσμιο επίπεδο για την ανεύρεση τέτοιων βιοδεικτών είναι αυξημένη. Δύο πολλά υποσχόμενα μόρια ως υποψήφιοι βιοδείκτες ONB είναι η NGAL και η CysC. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση των μελετών που έχουν ελέγξει την προγνωστική αξία των δύο αυτών μορίων (στα ούρα ή και στο πλάσμα) για την πρώιμη ανίχνευση της ανάπτυξης ONB στον ετερογενή πληθυσμό των βαρέως πασχόντων ενηλίκων ασθενών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συχνότητα της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς σήμερα βαινει αυξανόμενη.¹ Η κρεατινίνη του ορού (sCr), η οποία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της ONB, είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης κατά τη διάρκεια οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας.² Η έλλειψη ενός πρώιμου βιοδείκτη είναι εμπόδιο για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών πρόληψης και έγκαιρων παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της ONB.² Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα νέων βιοδεικτών με πρώιμη διαγνωστική ή και προγνωστική αξία έχουν αναδείξει αρκετά υποψήφια μόρια, όπως η λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL),^{3,4} η συστατίνη C (cystatin C),^{5,6} το μόριο νεφρικής βλάβης 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1)⁷ και η ιντερλευκίνη 18 (interleukin 18, IL-18),^{8–11} με τη NGAL να είναι το πιο πολλά υποσχόμενο μόριο μέχρι τώρα.

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση των μελετών που έχουν ελέγξει την προγνωστική αξία της NGAL και της CysC (στα ούρα ή και στο πλάσμα) για την πρώιμη ανίχνευση της ανάπτυξης ONB στον ετερογενή πληθυσμό των βαρέως πασχόντων ενηλίκων ασθενών, στους οποίους ούτε οι παράγοντες που προκαλούν ONB ούτε η χρονική στιγμή που δρουν είναι σαφή. Η αναζήτηση των μελετών επιτεύχθηκε μέσω του Medline, χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά τις ακόλουθες: “NGAL”, “CysC”, “acute kidney injury”, “ICU”.

2. ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

2.1. Ορισμοί

Ο όρος «οξεία νεφρική ανεπάρκεια» εισήχθη αρχικά από

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(5):550–561
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2012, 29(5):550–561

Σ. Κόκκορης,¹
Ε. Γράψα,²
Σ. Νανάς¹

¹Α΄ Κλινική Εντατικής Θεραπείας,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό
Νοσοκομείο Αθηνών «Ευαγγελισμός»,
Αθήνα

²Νεφρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
«Αρεταίειο», Αθήνα

Acute kidney injury and novel
markers of renal function in adult
intensive care unit patients

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βιοδείκτες ONB
ΜΕΘ
Οξεία νεφρική βλάβη

Υποβλήθηκε 10.2.2012

Εγκρίθηκε 22.2.2012

τον Homer Smith το 1951, και αναφερόταν στη νεφρική δυσλειτουργία που σχετιζόταν με τραυματικές βλάβες. Έκτοτε, ο συγκεκριμένος όρος έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στην ιατρική βιβλιογραφία για να περιγράψει μια απότομη και παρατεταμένη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Όμως, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε σαφής ορισμός της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι υπήρχαν τουλάχιστον 35 ορισμοί στη βιβλιογραφία,¹² οδηγώντας σε ευρεία διακύμανση στις δημοσιευμένες επιπτώσεις και εκβάσεις της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Η ανάγκη για έναν ορισμό κοινής αποδοχής για την ONB ήταν εμφανής. Έτσι, η ομάδα εργασίας της πρωτοβουλίας για την ποιότητα της επείγουσας κάθαρσης (acute dialysis quality initiative, ADQI) ανέπτυξε τη σταδιοποίηση κατά RIFLE (risk – injury – failure – loss – end-stage kidney disease) (πίν. 1).¹³ Για περαιτέρω ακρίβεια του ορισμού της ONB, η ομάδα της ONB (acute kidney injury network, AKIN) πρότεινε μια τροποποιημένη εκδοχή της κατηγοριοποίησης κατά RIFLE, επίσης γνωστή ως κριτήρια AKIN (πίν. 2).¹⁴

2.2. Επιδημιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης στη μονάδα εντατικής θεραπείας

Σε μελέτη από τη βορειοανατολική Ιταλία, η επίπτωση της ONB ήταν 10,8% στο σύνολο των ασθενών μονάδας εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), όταν τα κριτήρια κατά RIFLE εφαρμόστηκαν τη στιγμή της εισαγωγής.¹⁵ Οι Hoste et al, σε αναδρομική μελέτη με 5.383 ασθενείς που εισήχθησαν κατά τη διάρκεια ενός έτους στις 7 ΜΕΘ ενός κέντρου,

παρατήρησαν ότι ONB εμφανίστηκε σε ποσοστό 67,2% των ασθενών, όταν τα κριτήρια RIFLE εφαρμόστηκαν στο μέγιστο επίπεδο της sCr κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.¹⁶ Οι Uchino et al¹⁷ διεξήγαγαν μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς ΜΕΘ που είτε αντιμετωπίστηκαν με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης ή εκπληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα προκαθορισμένα κριτήρια οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε 54 νοσοκομεία από 23 χώρες. Από τους 29.269 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εισήχθησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, 1.738 (5,7%) είχαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ, περιλαμβάνοντας 1.260 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Ο πλέον συχνός προδιαθεσικός παράγοντας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ήταν η σηπτική καταπληξία (47,5%). Μια πρόσφατη μελέτη από τους Ostermann και Chang¹⁸ ανέλυσε 41.972 ασθενείς που εισήχθησαν σε 22 ΜΕΘ στη Μεγάλη Βρετανία και τη Γερμανία κατά το χρονικό διάστημα 1989–1999 ως τμήμα της βάσης δεδομένων του προγράμματος Riyadh Intensive Care. Οξεία νεφρική βλάβη οριζόμενη με τα κριτήρια RIFLE εμφανίστηκε σε 15.019 (35,8%) ασθενείς: 7.207 (17,2%) σταδίου R, 4.613 (11%) σταδίου I και 3.199 (7,6%) σταδίου F. Η νοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 20,9% για το στάδιο R, 45,6% για το στάδιο I και 56,8% για το στάδιο F, συγκρινόμενη με 8,4% μεταξύ των ασθενών χωρίς ONB. Οι Bagshaw et al¹⁹ μελέτησαν 120.123 ασθενείς που εισήχθησαν σε 57 ΜΕΘ της Αυστραλίας για τουλάχιστον 24 ώρες από τον Ιανουάριο του 2000 έως το Δεκέμβριο του 2005. Οξεία νεφρική βλάβη παρουσιάστηκε σε 36,1% των ασθενών, με μέγιστο στάδιο R στο 16,3%, I στο 13,6% και F στο 6,3%. Η ολική νοσοκομειακή θνησιμότητα ανά στάδιο RIFLE ήταν 17,9% για το R, 27,7% για το I και 33,2% για το F, αντίστοιχα.

Πίνακας 1. RIFLE κριτήρια για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης.

Στάδιο	RIFLE κριτήρια	
	Κριτήρια ΡΣΔ	Κριτήρια ρυθμού διούρησης
Risk (R)	Αύξηση κρεατινίνης×1,5 ή μείωση του ΡΣΔ >25%	Ρυθμός διούρησης <0,5 mL/kg/ώρα×6 ώρες
Injury (I)	Αύξηση κρεατινίνης×2 ή μείωση του ΡΣΔ >50%	Ρυθμός διούρησης <0,5 mL/kg/ώρα×12 ώρες
Failure (F)	Αύξηση κρεατινίνης×3 ή μείωση του ΡΣΔ >75% ή κρεατινίνη ≥4 mg/dL (οξεία αύξηση ≥0,5 mg/dL)	Ρυθμός διούρησης <0,3 mL/kg/ώρα×24 ώρες ή ανουρία×12 ώρες
Loss (L)	Επίμονη ONB=πλήρης απώλεια νεφρικής λειτουργίας >4 εβδομάδες	
ESKD (E)	Τελικού σταδίου νεφρική νόσος >3 μήνες	

RIFLE: Risk – Injury – Failure – Loss – End-stage kidney disease, ΡΣΔ: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

2.3. Συνέπειες της οξείας νεφρικής βλάβης

Οι Ympa et al,²⁰ σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1970–2004, παρατήρησαν αμετάβλητη θνησιμότητα της τάξης του 50% σε ένα σύνολο 80 μελετών. Οι Uchino et al ανακοίνωσαν νοσοκομειακή θνησιμότητα 60,3%.¹⁷ Οι Hoste et al¹⁶ βρήκαν ότι ασθενείς με μέγιστο στάδιο κατά RIFLE R, I και F είχαν ποσοστά νοσοκομειακής θνησιμότητας 8,8%, 11,4% και 26,3%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 5,5% στους ασθενείς χωρίς ONB. Μια πολυκεντρική εκτίμηση των κριτηρίων κατά RIFLE από τους Bagshaw et al¹⁹ έδειξε αδρή νοσοκομειακή θνησιμότητα 17,9% για το στάδιο R, 27,7% για το στάδιο I και 33,2% για το στάδιο F. Η ONB οποιασδήποτε κατηγορίας κατά RIFLE σχετιζόταν με αυξημένη νοσοκομειακή θνησιμότητα (OR: 3,29, 95% CI: 3,19–3,41), ενώ σύμφωνα με την πολυπαραγοντική ανάλυση, κάθε κατηγορία RIFLE

Πίνακας 2. AKIN κριτήρια για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης.

Στάδιο	Κριτήρια κρεατινίνης ορού	Κριτήρια ρυθμού διούρησης
1	Αύξηση κρεατινίνης $\geq 0,3$ mg/dL ή αύξηση ≥ 150 – 200% από την τιμή αναφοράς	Ρυθμός διούρησης $< 0,5$ mL/kg/ώρα $\times 6$ ώρες
2	Αύξηση κρεατινίνης > 200 – 300% από την τιμή αναφοράς	Ρυθμός διούρησης $< 0,5$ mL/kg/ώρα $\times 12$ ώρες
3	Αύξηση κρεατινίνης $> 300\%$ από την τιμή αναφοράς (ή κρεατινίνη ορού $\geq 4,0$ mg/dL με οξεία αύξηση τουλάχιστον κατά $0,5$ mg/dL)	Ρυθμός διούρησης $< 0,3$ mL/kg/ώρα $\times 24$ ώρες ή ανουρία $\times 12$ ώρες

AKIN: Acute kidney injury network, ΡΣΔ: Ρυθμός σπειραματικής διήθησης

σχετιζόταν ανεξάρτητα με τη νοσοκομειακή θνησιμότητα (OR: R 1,58, I 2,54, F 3,22). Σε συστηματική ανασκόπηση των Ricci et al²¹ βρέθηκε ενισχυμένος σχετικός κίνδυνος θανάτου όσο αυξανόταν η σοβαρότητα της ONB (OR: R 2,40, I 4,15, F 6,37), σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ONB. Επίσης, παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε μια άλλη μελέτη, κατά την οποία όσο αυξανόταν η σοβαρότητα της ONB αυξανόταν αναλογικά και η θνησιμότητα τόσο στον 1ο μήνα όσο και στο 1ο έτος, σε σχέση με ασθενείς χωρίς ONB.²² Επιπρόσθετα, η ανάπτυξη ONB σχετιζόταν με μεγαλύτερο χρόνο παραμονής τόσο στη ΜΕΘ όσο και στο νοσοκομείο. Σε μια μελέτη από τους Hoste et al,¹⁶ ασθενείς με ONB είχαν μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο (RIFLE R 8 ημέρες, I 10 ημέρες, F 16 ημέρες), σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ONB (6 ημέρες).

2.4. Οι περιορισμοί της κρεατινίνης και η ανάγκη για νέους βιοδείκτες οξείας νεφρικής βλάβης

Μέχρι σήμερα, η μεταβολή της sCr έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ONB. Όμως, δεν είναι πρώιμος δείκτης κατά τη διάρκεια οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας και υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη χρήση της ως βιοδείκτη ONB.²³ Πρώτον, τα επίπεδά της επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη διαίτα, τη μυϊκή μάζα, τη λήψη φαρμάκων και την εξαντλητική άσκηση. Δεύτερον, η σωληναριακή έκκρισή της ευθύνεται για την υπερεκτίμηση κατά 10–40% της κάθαρσης της κρεατινίνης, η οποία θα μπορούσε να αποκρύψει μια ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ). Τρίτον, η αύξηση της sCr σε παθολογικά επίπεδα αρχίζει όταν έχει απωλεσθεί $> 50\%$ του ΡΣΔ. Έτσι, υπάρχει μια καθυστέρηση ανάμεσα στη νεφρική βλάβη και την αύξηση της sCr, η οποία πιθανόν να χρειάζεται έως και 24 ώρες ωστόσο η συγκέντρωσή της αυξηθεί αισθητά στο αίμα.

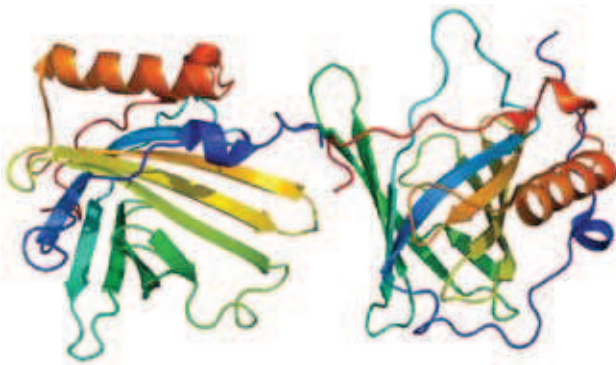
Πιθανολογείται ότι η βιολογική βλάβη σε κυτταρικό ή μοριακό επίπεδο προηγείται του κλινικού φάσματος της ONB. Για παράδειγμα, τα προσβεβλημένα σωληναριακά κύτταρα εκκρίνουν ποικιλία μορίων πολλές ώρες πριν από τη λειτουργική έκπτωση, η οποία καθίσταται έκδηλη με την αύξηση της sCr. Όμως, έως τώρα, η έλλειψη ενός πρώιμου

βιοδείκτη ONB έχει εμποδίσει την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης της ONB, ενώ είναι αναγκαία η διενέργεια κλινικών μελετών σε ανθρώπους που θα ελέγχουν την αξία της έγκαιρης παρέμβασης για την επιτυχή πρόληψη ή θεραπεία της ONB.²⁴ Συνεπώς, με την επίπτωση της ONB να λαμβάνει επιδημικές διαστάσεις, η ανάγκη για νέους βιοδείκτες φαίνεται να είναι επιτακτική.

3. ΛΙΠΟΚΑΛΙΝΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗ ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΗ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

3.1. Βιολογία και παθοφυσιολογία της λιποκαλίνης, της σχετιζόμενης με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων

Η σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων λιποκαλίνη (NGAL) ανήκει στην υπεροικογένεια της λιποκαλίνης, με > 20 δομικά σχετιζόμενες πρωτεΐνες που πιστεύεται ότι μεταφέρουν ποικιλία μορίων-συνδετών μέσα σε έναν κάλυκα δομής β-βαρελίου (β-barrel) (εικ. 1).²⁵ Η ανθρώπινη NGAL αρχικά ταυτοποιήθηκε ως μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25 kD, ομοιοπολικά συνδεδεμένη με τη ζελατινάση (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) των ανθρώπινων ουδετεροφίλων, όπου αντιπροσωπεύει μια από τις πρωτεΐνες των δευτερογενών κοκκίων.^{26,27} Η NGAL εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα και σε άλλους ανθρώπινους ιστούς, όπως ο προστάτης, η τραχεία, οι πνεύμονες, ο στόμαχος και το παχύ έντερο.²⁸ Η έκφραση της NGAL αυξάνεται χαρακτηριστικά σε ενεργοποιημένα επιθήλια. Για παράδειγμα, αυξάνεται σε επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου, σε περιοχές φλεγμονής ή νεοπλασίας, αλλά είναι απύσχα σε μη εμπλεκόμενες περιοχές ή μέσα σε μεταστατικές βλάβες.²⁹ Οι συγκεντρώσεις της NGAL είναι αυξημένες στον ορό ασθενών με οξείες βακτηριακές λοιμώξεις,³⁰ γεγονός συμβατό με την προτεινόμενη λειτουργία της ως μια ενδογενής βακτηριοστατική πρωτεΐνη που δεσμεύει βακτηριακά σιδηροφόρα (το σιδηροφόρο είναι μικρό μόριο που δεσμεύει σίδηρο και στα βακτήρια ονομάζεται εντεροχληλίνη) στο σίελο των ασθενών με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια³¹ και στο βρογχικό έκπλυμα από εμφυσηματικούς πνεύμονες.³² Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, η επαγωγή της NGAL πιστεύεται ότι είναι



Εικόνα 1. Μοριακή δομή της NGAL. Από: Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org>).

το αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων και του επιθηλιακού βλεννογόνου, με την αύξηση της έκφρασης της NGAL να είναι έκδηλη τόσο στα ουδετερόφιλα όσο και στο επιθήλιο.^{29–32} Οι Goetz et al³³ έδειξαν ότι η NGAL δεσμεύει το σύμπλοκο σιδηροφόρου-σιδήρου και έτσι θα μπορούσε να συμμετέχει στη μεταφορά του σιδήρου. Στα θηλαστικά δεν έχει ταυτοποιηθεί μέχρι τώρα σιδηροφόρο. Τα παραπάνω ευρήματα επιτεύχθηκαν με κρυσταλλογραφία ακτίνων X και μοριακή προτυποποίηση. Δεσμεύοντας σίδηρο, η NGAL θα μπορούσε να μεσολαβεί σε ποικίλες φυσιολογικές λειτουργίες (π.χ. βακτηριοστατική και αντιοξειδωτική δράση). Εναλλακτικά, θα μπορούσε να δρα ως αυξητικός παράγοντας, ρυθμίζοντας την απόπτωση ή την κυτταρική διαφοροποίηση. Πράγματι, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της NGAL ως ρυθμιστή του επιθηλιακού φαινοτύπου, επάγοντας το σχηματισμό των νεφρικών επιθηλίων στα έμβρυα και στους ενήλικες.³⁴

3.2. Η λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων ως νέος νεφρικός βιοδείκτης: Βασική έρευνα

Οι Supavekin et al³⁵ ταυτοποίησαν το γονίδιο της NGAL ως ένα από τα γονίδια που επάγονται περισσότερο στην πρώιμη μετα-ισχαιμική φάση στους νεφρούς ποντικών, χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες cDNA. Οι Mishra et al³⁶ χρησιμοποίησαν ειδικές μοριακές τεχνικές ανάλυσης του mRNA για να ταυτοποιήσουν γονίδια του νεφρού που επάγονται πρώιμα μετά από νεφρική ισχαιμία και εντόπισαν ότι η επαγωγή της NGAL αντιπροσωπεύει μια νέα ενδογενή απάντηση των εγγύς νεφρικών σωληναριακών κυττάρων στην ισχαιμική βλάβη. Πιο συγκεκριμένα, με ανάλυση μικροσυστοιχιών σε ποντίκια με μονόπλευρη νεφρική ισχαιμία βρέθηκε ότι το mRNA της NGAL ήταν σημαντικά αυξημένο στην πρώιμη φάση της ισχαιμίας, ενώ η αντίστοιχη πρωτεΐνη ανιχνευόταν εύκολα στα ούρα αμέσως

μετά την έναρξη της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στα ποντίκια. Μια άλλη μελέτη,³ χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας σε ποντίκια μέσω βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, έδειξε ότι μια δόση NGAL κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της διαταραχής προστάτευε δραστικά το νεφρό και περιόριζε την αζωθαιμία, υπονοώντας ότι η ενδογενής NGAL θα μπορούσε να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο. Η δράση της ενεργοποιείται μέσω της υπερέκφρασης της οξυγενάσης της αίμης-1 (HO-1), τη διατήρηση της N-cadherin των εγγύς σωληναρίων και την αποτροπή του κυτταρικού θανάτου. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επαγωγή της NGAL κάτω από επιβλαβείς συνθήκες είναι μια αντισταθμιστική απάντηση που προσπαθεί να ελαττώσει τη μεσολαβούμενη από το οξειδωτικό stress τοξικότητα.³⁷

3.3. Η λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων στην οξεία νεφρική βλάβη: Αρχικές κλινικές μελέτες

Τα προαναφερθέντα ευρήματα έδωσαν έναυσμα για μια σειρά από προκαταρκτικές κλινικές μελέτες για την εκτίμηση της NGAL ως νέου βιοδείκτη της ONB σε ανθρώπους. Σε μια προοπτική μελέτη-ορόσημο σε παιδιά μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη, η διάγνωση της ONB χρησιμοποιώντας την sCr ήταν δυνατή μόνο μετά από την πάροδο 1–3 ημερών από το χειρουργείο.⁴ Αντίθετα, οι μετρήσεις της NGAL με αποτύπωση Western (Western blotting) και ELISA ανέδειξαν δεκαπλάσια ή και μεγαλύτερη αύξηση στα ούρα και στο πλάσμα μέσα σε 2–6 ώρες από την επέμβαση σε ασθενείς οι οποίοι στη συνέχεια ανέπτυξαν ONB. Τόσο η NGAL των ούρων (urine NGAL, uNGAL) όσο και αυτή του πλάσματος (plasma NGAL, pNGAL), με επίπεδο ουδού 50 ng/mL, ήταν άριστοι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ONB, με επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης (area under the curve, AUC) 0,998 για την uNGAL 2ώρου και 0,91 για την pNGAL 2ώρου.⁴ Τα συγκεκριμένα ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί σε προοπτικές μελέτες τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες που ανέπτυξαν ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, στους οποίους η NGAL των ούρων ή και του πλάσματος ήταν σημαντικά αυξημένες 1–3 ώρες μετά την επέμβαση. Όμως, οι AUCs για την πρόβλεψη της ONB σε ενήλικες ασθενείς έχουν αποδειχθεί μάλλον απογοητευτικές, συγκρινόμενες με εκείνες των παιδιατρικών μελετών και κυμαίνονται ευρέως από 0,61–0,96.³⁸ Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε ποικίλους συνεπιδρώντες παράγοντες, όπως η μεγάλη ηλικία, οι διάφορες συννοσηρότητες ή ο παρατεταμένος χρόνος παράκαμψης. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δημοσιευμένων μελετών σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση ανέδειξε συνολική AUC 0,78 για την πρόβλεψη ONB, όταν η NGAL μετριόταν μέσα σε 6

ώρες από την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και η ONB οριζόταν ως >50% αύξηση της κρεατινίνης του ορού.³⁹ Εκτός από τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η NGAL έχει δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα ως προγνωστικός βιοδείκτης για την ανάπτυξη ONB σε ποικίλες άλλες συνθήκες, όπως μετά από μεταμόσχευση νεφρού ή ήπατος ή μετά από έκθεση σε σκιαγραφικά υλικά.

3.3.1. Ο ρόλος της λιποκαλίνης σχετιζόμενης με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων στη γενική μονάδα εντατικής θεραπείας ενηλίκων. Οι μελέτες που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα έχουν αρκετές μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ τους που θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη, δηλαδή διαφορές στο σχεδιασμό, στον ορισμό της ONB, στον ορισμό της sCr αναφοράς (baseline sCr) και στο ποσοστό των ασθενών που ήδη έχουν αναπτύξει ONB κατά την είσοδό τους στη ΜΕΘ. Γενικά, ο ορισμός της sCr αναφοράς είναι πολύ κρίσιμος, γιατί θα καθορίσει εάν ο ασθενής έχει ONB ή όχι. Μεταξύ των μελετών υπάρχει μεγάλη ετερογένεια σχετικά με αυτόν τον ορισμό. Στις περισσότερες από αυτές, όταν η κρεατινίνη του ορού πριν από την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν άγνωστη, χρησιμοποιείτο μια τιμή που βασιζόταν στη λύση της εξίσωσης modification of diet in renal disease-estimated glomerular filtration rate (MDRD-eGFR) ($MDRD-eGFR = 186 \times (sCr \text{ σε } \mu\text{g/L} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{ηλικία σε χρόνια})^{-0,203}$, το αποτέλεσμα πολλαπλασιάζεται επί 0,742, αν ο ασθενής είναι θηλυκού γένους, υποθέτοντας ότι δεν ανήκει στη μαύρη φυλή, ορίζοντας αυθαίρετα την τιμή των 75 mL/ώρα/m² για

την εκτιμώμενη GFR. Αυτό οδηγούσε σε υψηλό ποσοστό ασθενών που είχαν ήδη αναπτύξει ONB κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ (πίν. 3). Επί πλέον, οι ενήλικοι ασθενείς μιας γενικής ΜΕΘ αποτελούν έναν εξαιρετικά ανομοιογενή πληθυσμό με διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, μεγάλη διακύμανση ως προς τη σοβαρότητα της νόσου, με μεγάλη συννοσηρότητα και πολλές παρεμβάσεις. Σε τέτοιους ασθενείς, η ONB θα μπορούσε να αποδοθεί σε πολλαπλά αίτια, κάθε ένα σε διαφορετική χρονική στιγμή, γεγονός που θα ήταν δυνατόν να εξηγήσει γιατί η NGAL παρουσιάζει μεγαλύτερη αξιοπιστία σε ομοιογενείς πληθυσμούς με προβλέψιμες μορφές ONB, όπως οι παιδιατρικοί ή οι καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς.

Υπάρχουν μόνο τέσσερις μελέτες μέχρι τώρα που έχουν εξετάσει προοπτικά την προγνωστική ικανότητα της NGAL για την ανάπτυξη ONB στο μεικτό πληθυσμό της ΜΕΘ ενηλίκων. Οι De Geus et al⁴⁰ εκπόνησαν μια μεγάλη προοπτική μελέτη που περιέλαβε 632 διαδοχικούς ασθενείς, από τους οποίους 16% είχαν ONB στην είσοδο. Το ποσοστό των ασθενών με πιο σοβαρή ONB (στάδιο F) ήταν 9%. Μια σταθερή τιμή 4 εβδομάδες πριν από την εισαγωγή χρησιμοποιήθηκε ως τιμή αναφοράς για την sCr και αν δεν ήταν διαθέσιμη, τότε η τιμή εισόδου χρησιμοποιείτο ως εναλλακτική τιμή. Οι AUCs για την πρόβλεψη της ONB μία εβδομάδα μετά από την εισαγωγή ήταν 0,77 για την τιμή εισόδου της pNGAL και 0,80 για την τιμή εισόδου της uNGAL, ενώ οι AUCs για την ανάγκη νεφρικής υποκα-

Πίνακας 3. Μελέτες για την NGAL σε ενήλικες ασθενείς γενικών ΜΕΘ.

Βιβλιογραφική αναφορά και πρώτος συγγραφέας	Μέγεθος δείγματος	Ορισμός ONB	ONB στην είσοδο (% του συνόλου)	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Τιμή NGAL που χρησιμοποιήθηκε: τιμή αναφοράς ή μέγιστη τιμή	AUC για pNGAL	AUC για uNGAL
⁴⁰ De Geus	632	RIFLE	16	Πρόγνωση ONB μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά από την εισαγωγή	Τιμή αναφοράς	0,77	0,80
⁴¹ Cruz	301	RIFLE	30	Πρόγνωση ONB μέσα σε 48 ώρες μετά από την εισαγωγή	Τιμή αναφοράς	0,78	NA
⁴² Siew	451	AKIN	14	Πρόγνωση ONB μέσα σε 24 και 48 ώρες μετά από την εισαγωγή	Τιμή αναφοράς	NA	0,64*
⁴³ Constantin	88	RIFLE	36	Συσχέτιση μεταξύ pNGAL και ONB	Τιμή αναφοράς	0,92 [#]	NA
⁴⁴ Martensson	65	AKIN	0	Ανίχνευση ONB σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία	Μέγιστη τιμή	0,67 [§]	0,86 [§]
⁴⁵ Bagshaw	83	RIFLE	100	Διάκριση μεταξύ σηπτικής και μη σηπτικής ONB μέσα σε 48 ώρες	Μέγιστη τιμή	0,77	0,70
⁴⁶ Kumpers	109	RIFLE	100	Θνησιμότητα 28 ημερών μετά από την έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης	pNGAL κατά την έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης	0,74	NA

NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας, ONB: Οξεία νεφρική βλάβη, AUC: Area under curve, pNGAL: Plasma NGAL, uNGAL: Urine NGAL, NA: Μη διαθέσιμα (not available), *ONB μέσα σε 48 ώρες μετά από την εισαγωγή, [#]ONB μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά από την εισαγωγή, [§]ONB μέσα σε 12 ώρες μετά από την εισαγωγή

τάστασης ήταν 0,88 για την pNGAL εισόδου και 0,89 για την uNGAL εισόδου. Οι Cruz et al⁴¹ πραγματοποίησαν μια άλλη προοπτική μελέτη παρατήρησης με 301 διαδοχικούς ασθενείς, από τους οποίους 30% είχαν ONB στην εισαγωγή. Οι AUCs για την pNGAL εισόδου σχετικά με την πρόγνωση της ONB μέσα σε 48 ώρες μετά από την εισαγωγή και για την ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης κατά την παραμονή στη ΜΕΘ ήταν 0,78 και 0,82, αντίστοιχα. Ως τιμή αναφοράς για την sCr χρησιμοποιήθηκε η χαμηλότερη γνωστή τιμή κατά τους προηγούμενους 3 μήνες. Εάν δεν ήταν γνωστή, υπολογιζόταν από την επίλυση της εξίσωσης MDRD-eGFR. Οι Siew et al,⁴² σε μια προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 451 ασθενείς, από τους οποίους 14% είχαν ONB στην εισαγωγή, βρήκαν πτωχή απόδοση για την τιμή εισαγωγής της uNGAL (AUC=0,64) σχετικά με τη διάγνωση ONB 48 ώρες μετά από την εισαγωγή. Ωστόσο, η uNGAL παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με την ανάπτυξη ONB μετά από προσαρμογή, όταν άλλοι συγχυτικοί παράγοντες περιλήφθησαν σε ένα κλινικό μοντέλο, όμως βελτίωσε μόνο οριακά την προγνωστική ικανότητα αυτού του κλινικού μοντέλου (όταν προστίθετο σε αυτό). Επιπρόσθετα, η τιμή εισαγωγής της uNGAL προέβλεπε ανεξάρτητα την έναρξη νεφρικής υποκατάστασης κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (HR: 2,60 [95% CI: 1,55–4,35], όταν εισήχθη σε πολυπαραγοντικό μοντέλο αναλογικών κινδύνων, Cox proportional hazards model). Η συγκεκριμένη μελέτη είχε κάποιες ιδιαιτερότητες συγκρινόμενη με τις υπόλοιπες. Για παράδειγμα, σε 52% των ασθενών η τιμή αναφοράς της sCr δεν ήταν διαθέσιμη και χρησιμοποιήθηκε μεθοδολογία multiple imputations για να οριστεί, ενώ για τον ορισμό της ONB χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια AKIN αντί για τα κριτήρια RIFLE. Τελικά, οι Constantin et al⁴³ ανακοίνωσαν άριστη προγνωστική ικανότητα για την pNGAL εισαγωγής αναφορικά με την ανάπτυξη ONB μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά από την εισαγωγή (AUC=0,92). Η AUC για την ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης ήταν 0,78. Στη μελέτη συμμετείχαν 88 ασθενείς, 36% από τους οποίους είχαν ONB στην εισαγωγή. Η τιμή αναφοράς της sCr οριζόταν από το πρόσφατο ιατρικό ιστορικό και εάν δεν ήταν γνωστή, λύνοντας την εξίσωση MDRD-eGFR.

3.3.2. *Ο ρόλος της λιποκαλίνης σχετιζόμενης με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων στην οξεία νεφρική βλάβη που σχετίζεται με σήψη.* Η επίδραση της σήψης στα επίπεδα NGAL στο πλάσμα και στα ούρα των βαρέως πασχόντων ενηλίκων ασθενών είναι αμφιλεγόμενη. Οι Martensson et al⁴⁴ μελέτησαν την προγνωστική αξία της pNGAL και της uNGAL για την πρώιμη ανίχνευση ONB σε 65 σηπτικούς ασθενείς, κανένας από τους οποίους δεν είχε ONB στην είσοδο. Οι AUCs για την ONB μέσα σε 12 ώρες μετά την εισαγωγή σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία ήταν 0,86

για τη μέγιστη τιμή uNGAL και 0,67 για τη μέγιστη τιμή pNGAL, αντίστοιχα. Βρήκαν επίσης ότι η uNGAL είναι πιο ισχυρός δείκτης ONB απ' ό,τι η pNGAL σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, επειδή τα επίπεδα της uNGAL παραμένουν σε φυσιολογικά όρια, ακόμη και όταν η pNGAL αυξάνει σε ασθενείς χωρίς ONB. Επίσης, οι Bagshaw et al⁴⁵ πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 83 ασθενείς με ONB, σηπτικούς και μη, και προσπάθησαν να βρουν εάν υπάρχουν χαρακτηριστικά πρότυπα για την pNGAL και την uNGAL σε ONB οφειλόμενη σε σήψη σε σύγκριση με ONB μη οφειλόμενη σε σήψη. Όμως, δεν είχαν συμπεριλάβει ομάδα ελέγχου με σήψη αλλά χωρίς ONB, για σύγκριση. Η οφειλόμενη σε σήψη ONB σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερες τιμές εισαγωγής για την pNGAL και την uNGAL, συγκριτικά με την ONB μη οφειλόμενη σε σήψη. Οι AUCs για την πρόβλεψη ONB σχετιζόμενης με σήψη μέσα σε 48 ώρες μετά από την εισαγωγή ήταν 0,77 και 0,70 για τη μέγιστη τιμή pNGAL και τη μέγιστη τιμή uNGAL, αντίστοιχα. Επί πλέον, οι AUCs για την πρόβλεψη της ανάγκης νεφρικής υποκατάστασης ήταν 0,78 και 0,70, για τη μέγιστη τιμή pNGAL και τη μέγιστη τιμή uNGAL, αντίστοιχα. Αντίθετα, οι Cruz et al⁴¹ δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στην τιμή pNGAL μεταξύ ασθενών με και χωρίς σήψη ή SIRS. Τέλος, οι Kumpers et al⁴⁶ πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη σε 109 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ONB κατά την έναρξη νεφρικής υποκατάστασης και ταυτοποίησαν την pNGAL ως έναν ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση 28 ημερών (HR: 1,6, 95% CI: 1,15–2,23). Ο βαθμός κατά τον οποίο η ONB συμβάλλει στα επίπεδα pNGAL θα μπορούσε να συγχυστεί από την έκλυση της NGAL στην κυκλοφορία σε σηπτικές καταστάσεις. Φαίνεται λοιπόν ότι ο ρόλος της NGAL στη σήψη παραμένει αδιευκρίνιστος και απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες σε σηπτικούς ασθενείς για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

4. ΣΥΣΤΑΤΙΝΗ C

4.1. Βιολογία της συστατίνης C

Οι πρωτεάσες κυστεΐνης περιλαμβάνουν μια ομάδα πρωτεολυτικών ενζύμων που διασπούν πεπτιδικούς δεσμούς, χρησιμοποιώντας ένα ενεργό κατάλοιπο κυστεΐνης στο ενεργό τους κέντρο.^{47,48} Οι ενέργειες των πρωτεασών κυστεΐνης βρίσκονται υπό τον έλεγχο ανασταλτικών πρωτεϊνών, όπως η α₂-μακροσφαιρίνη και οι συστατίνες. Οι συγκεκριμένοι φυσικοί ανασταλτές προστατεύουν τους φυσιολογικούς ιστούς από την καταστρεπτική πρωτεόλυση των πρωτεασών κυστεΐνης. Η συστατίνη C (CysC) ήταν γνωστή ως γ-trace και περιγράφηκε αρχικά το 1961 ως συστατικό των ούρων σε ασθενείς με νεφρική σωληναριακή βλάβη,

καθώς και στο φυσιολογικό εγκεφαλονωτιαίο υγρό.^{49,50} Όταν η γ -trace αποδείχθηκε ότι αναστέλλει πρωτεάσες κυστεΐνης, μετονομάστηκε σε CysC από τον Barrett το 1984.⁵¹ Η CysC λοιπόν είναι ένας ενδογενής αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης μοριακού βάρους 13 kD και είναι μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον ενδοκυττάριο καταβολισμό ποικίλων πεπτιδίων και πρωτεϊνών (εικ. 2).⁵²

4.2. Ο ρόλος της συστατίνης C στην οξεία νεφρική βλάβη

4.2.1. Συστατίνη C και ρυθμός σπειραματικής διήθησης. Η CysC συντίθεται και απελευθερώνεται στο αίμα με σχετικά σταθερό ρυθμό από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα.⁵³ Διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, επαναροφάται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και δεν εκκρίνεται.^{54,55} Έτσι, η CysC μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν υποσχόμενο δείκτη, υποψήφιο να περιληφθεί στο panel δεικτών της ONB. Τα επίπεδα της CysC του πλάσματος (pCysC) σχετίζονται σημαντικά με το ΡΣΔ (μετρημένο με ραδιοϊσότοπα) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.^{6,56} Επίσης, η μεταξύ των μετρήσεων διακύμανση φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με αυτή της κρεατινίνης.⁵⁷ Έτσι, η μείωση του ΡΣΔ συσχετίζεται ικανοποιητικά με την αύξηση των επιπέδων της pCysC. Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη CysC ως ενδογενή δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας σε πληθυσμούς σε κίνδυνο για ή με χρόνια νεφρική νόσο. Φαίνεται λοιπόν ότι η CysC έχει καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από την κρεατινίνη για τη διάκριση της επηρεασμένης νεφρικής

λειτουργίας.^{5,6} Δύο μετα-αναλύσεις έχουν επίσης καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η CysC είναι ανώτερη από την κρεατινίνη για την ανίχνευση και τη διάγνωση της νεφρικής δυσλειτουργίας.^{58,59} Πιο συγκεκριμένα, οι Dharnidharka et al⁶⁰ σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 54 μελετών βρήκαν ότι το αντίστροφο της CysC (1/CysC) είχε μεγαλύτερη συσχέτιση (0,82 έναντι 0,74, $p < 0,001$) και AUC (0,93 έναντι 0,84, $p < 0,001$) για το ΡΣΔ σε σύγκριση με την sCr. Οι Roos et al,⁵⁹ σε μια άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 24 μελετών, βρήκαν ότι η διαγνωστική αναλογία πιθανοτήτων (diagnostic odds ratio, DOR) για την πρόβλεψη της νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν υψηλότερη για την pCysC σε σύγκριση με την sCr (3,99 έναντι 2,79). Ακόμη, η pCysC μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητη σε πρώιμες και ήπιες αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με την sCr.^{60,61}

4.2.2. Συστατίνη C και σωληναριακή δυσλειτουργία. Επειδή η CysC διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και επαναροφάται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, αρχικά θεωρήθηκε ότι μπορεί να είναι ένας καλός δείκτης του ΡΣΔ. Όμως, η συμμετοχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου στην επαναρρόφηση μπορεί να σημαίνει ότι η μέτρηση της CysC των ούρων (uCysC) θα μπορούσε να παράσχει πληροφορίες για τη σωληναριακή λειτουργία. Πράγματι, η μέτρηση ειδικών πρωτεϊνών στα ούρα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσπάθεια διαφοροποίησης της σπειραματικής από τη σωληναριακή πρωτεϊνουρία.^{56,62} Το ενδιαφέρον για τη CysC είναι σχετικά πρόσφατο. Η συγκέντρωση της uCysC σε φυσιολογικά άτομα είναι συνήθως χαμηλή (<120 μg/L).⁶³ Οι συγκεντρώσεις της uCysC είναι σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με σωληναριακή βλάβη σε σύγκριση με αυτούς με σπειραματική νόσο ή σε φυσιολογικά άτομα, έτσι ώστε η μέτρηση της uCysC θα μπορούσε να επιτρέψει την ανίχνευση της σωληναριακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με αμιγείς ή μεικτές νεφροπάθειες.⁶⁴ Μια πρόσφατη μελέτη της προγνωστικής αξίας των πρωτεϊνών των ούρων σε μη ολιγουρική οξεία σωληναριακή νέκρωση βρήκε ότι η uCysC και η β_2 -μικροσφαιρίνη έχουν την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση ασθενών που χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.⁵⁶

4.2.3. Ο ρόλος της συστατίνης C στη γενική μονάδα εντατικής θεραπείας ενηλίκων. Παρ' όλο ότι υπάρχει η δυνατότητα για ταχεία και αξιόπιστη μέτρηση της CysC, ο συνολικός αριθμός ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ που έχουν μελετηθεί για ανάπτυξη ONB παραμένει μικρός και με αντικρουόμενα αποτελέσματα (πίν. 4). Οι Herget-Rosenthal et al,⁵ σε προοπτική μελέτη με 85 βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε κίνδυνο για ONB, παρακολούθησαν την sCr και την pCysC καθημερινά. Η ONB ορίστηκε με βάση την αύξηση της sCr ή της pCysC σύμφωνα με τα κριτήρια της



Εικόνα 2. Μοριακή δομή της CysC. Από: Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org>).

Πίνακας 4. Μελέτες για τη CysC σε ενήλικες ασθενείς γενικών μονάδων εντατικής θεραπείας.

Βιβλιογραφική αναφορά και πρώτος συγγραφέας	Μέγεθος δείγματος	Ορισμός ONB	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Αποτελέσματα
⁵ Herget-Rosenthal	85	RIFLE	Εάν η pCysC αυξάνει νωρίτερα από την sCr στην ONB	Η pCysC αυξήθηκε >50% 1,5 ημέρα νωρίτερα από την sCr
⁶⁵ Nejat	444	AKIN	Προγνωστική ικανότητα της uCysC για σήψη και ONB	AUC για σήψη 0,80 AUC για ONB 0,70
⁶⁶ Nejat	442	AKIN	Εάν η pCysC αυξάνει νωρίτερα από την sCr στην ONB	Η pCysC αυξάνει νωρίτερα από την sCr στην ONB AUC της pCysC για εμμένουσα ONB 0,80
⁶⁷ Bell	845	RIFLE	Προγνωστική ικανότητα της pCysC για θάνατο	Η pCysC σχετίζεται με τη θνησιμότητα ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία
⁶⁸ Ahlstrom	202	RIFLE	Προγνωστική ικανότητα της pCysC για - ONA - Επιβίωση	Η pCysC ισοδύναμη της sCr στην ανίχνευση ONA Άριστη PPV για πρόγνωση ONA
⁶⁹ Royakkers	151	RIFLE	Προγνωστική ικανότητα της CysC για ONB και θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης	AUC για pCysC 0,72 AUC για uCysC <0,50
⁷⁰ Martensson	327	Αύξηση της sCr >50% σε σχέση με την τιμή αναφοράς	Επίδραση της σήψης στα επίπεδα pCysC σε ασθενείς με ONB και μη ONB	Η μεταβολή της pCysC δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ σηπτικών και μη ασθενών

ONB: Οξεία νεφρική βλάβη, ONA: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, AUC: Area under curve, pCysC: Συστατίνη C πλάσματος, uCysC: Συστατίνη C ούρων, sCr: Κρεατινίνη ορού, PPV: Positive predictive value

ταξινόμησης κατά RIFLE. Οι αυξήσεις της pCysC προηγήθηκαν εκείνων της sCr, εκπληρώνοντας τα κριτήρια RIFLE-R κατά προσέγγιση 1,5 ημέρα πριν από την κρεατινίνη. Η pCysC επίσης έδειξε άριστη διακριτική ικανότητα για την ανίχνευση των σταδίων RIFLE-I και RIFLE-F πριν από την sCr, με μέτρια ικανότητα για την πρόβλεψη της ανάγκης για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Σε μια άλλη δι-κεντρική μελέτη 444 βαρέως πασχόντων ασθενών, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, η αυξημένη τιμή εισαγωγής της uCysC σχετιζόταν ανεξάρτητα με την εμφάνιση ONB (OR: 1,60, 95% CI: 1,16–2,21), οριζόμενη ως αύξηση της sCr (>50% ή >27 μmol/L), με AUC 0,70.⁶⁵ Οι Nejat et al⁶⁶ διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 442 ασθενείς ΜΕΘ, μετρώντας διαδοχικά την pCysC και την sCr στην εισαγωγή και καθημερινά, για να εκτιμήσουν την εμμένουσα ONB, οριζόμενη ως μια αύξηση 25% ή μεγαλύτερη και 50% ή μεγαλύτερη από την τιμή αναφοράς, είτε στην pCysC είτε στην sCr, για τουλάχιστον 24 ώρες. Συνολικά, ONB αναπτύχθηκε σε 44,6% των ασθενών (σε ποσοστό 28,3% ήταν παρούσα στην εισαγωγή στη ΜΕΘ, σε 16,5% συνέβη μέσα σε 7 ημέρες μετά από την εισαγωγή και σε 3,2% χρειάστηκε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης). Η pCysC βρέθηκε ότι αυξάνει πρωιμότερα από την sCr, πιο συχνά στους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της τάξης του 25% ή περισσότερο (29% έναντι 8%, p<0,001) και 50% ή περισσότερο (15% έναντι 3,8%, p<0,001) και

στις δύο παραμέτρους. Η εν λόγω τάση βρέθηκε να είναι παρόμοια σε όλες τις υποομάδες (χρόνια νεφρική βλάβη, καρδιοχειρουργική επέμβαση με καρδιοπνευμονική παράκαμψη, σήψη). Σε μια άλλη μελέτη 845 ασθενών ΜΕΘ, η pCysC φάνηκε ότι είναι ανεξάρτητα σχετιζόμενη με το θάνατο μέσα στο νοσοκομείο γι' αυτούς με ή χωρίς ONB. Όμως, η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη γι' αυτούς με ONB.⁶⁷ Οι Ahlstrom et al⁶⁸ μελέτησαν 202 ασθενείς γενικής ΜΕΘ και βρήκαν ότι η pCysC είχε άριστη θετική προγνωστική αξία για τη διάγνωση της ONB μέσα στην πρώτη εβδομάδα. Τέλος, σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη, οι Royakkers et al⁶⁹ βρήκαν μέτρια διαγνωστική ικανότητα τόσο για την pCysC (0,72) όσο και την uCysC (<0,50), δύο ημέρες πριν από τη διάγνωση της ONB.

4.2.4. Ο ρόλος της συστατίνης C στη σήψη. Το εάν η παρουσία της σήψης επηρεάζει ή όχι τα επίπεδα της CysC δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη. Οι Nejat et al,⁶⁵ σε μια δι-κεντρική μελέτη 444 βαρέως πασχόντων ασθενών, βρήκαν ότι η AUC της uCysC για τη διάγνωση της σήψης ήταν 0,80 (95% CI: 0,74–0,87). Μετά από διόρθωση για διάφορους συνεπιδρώντες παράγοντες, η uCysC παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με τη σήψη (OR: 3,43, 95% CI: 2,46–4,78). Επίσης, η συγκέντρωση της uCysC ήταν σημαντικά υψηλότερη στους σηπτικούς ασθενείς (p<0,0001). Τέλος, ανέφεραν ότι η AUC της pCysC της εισαγωγής, για την ανίχνευση ONB

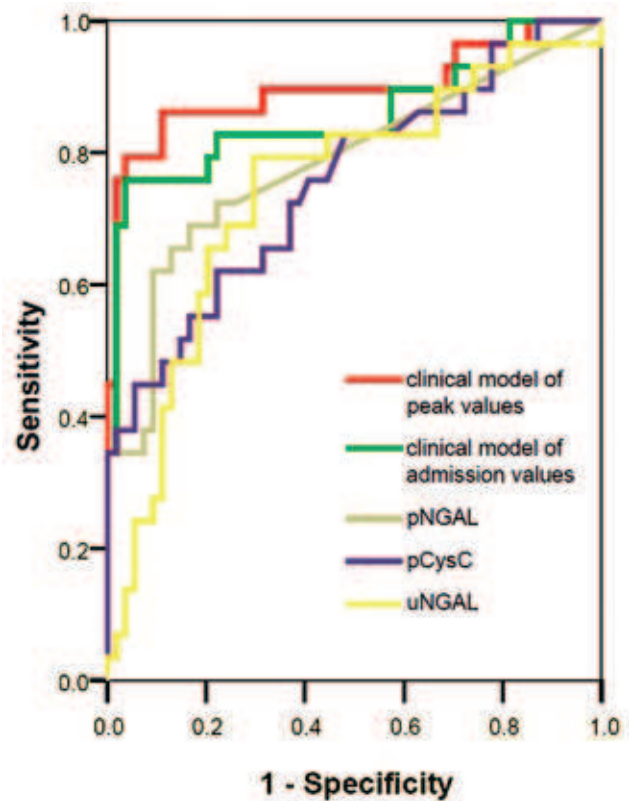
48 ώρες μετά από την εισαγωγή στη ΜΕΘ, σε σηπτικούς ασθενείς μόνο, ήταν 0,75. Αντίθετα, οι Martensson et al⁷⁰ σε μια άλλη προοπτική μελέτη 327 ασθενών ΜΕΘ βρήκαν ότι η παρουσία σήψης δεν είχε κάποια επίδραση στα επίπεδα της pCysC κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας στη ΜΕΘ.

5. Η ΔΙΚΗ ΜΑΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Μετρήσαμε την pNGAL, την uNGAL και την pCysC κατά την εισαγωγή σε 100 ασθενείς της δικής μας ΜΕΘ. Οι AUCs των ROC καμπυλών για την πρόβλεψη της ONB μέσα σε 7 ημέρες μετά από την εισαγωγή ήταν 0,78 (95% CI: 0,67–0,88), 0,75 (95% CI: 0,64–0,85) και 0,74 (95% CI: 0,62–0,86), για την pNGAL, την pCysC και την uNGAL (τιμές ημέρας εισόδου στη ΜΕΘ), αντίστοιχα. Όταν όμως οι παραπάνω βιοδείκτες συνδυάστηκαν σε έναν πίνακα (panel) νεφρικών δεικτών, η προβλεπτική τους ικανότητα αυξήθηκε σημαντικά (AUC=0,86, 95% CI: 0,76–0,96), για πρόβλεψη ONB εντός μίας εβδομάδας από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Τέλος, ένα κλινικό μοντέλο που περιελάμβανε τις μέγιστες τιμές των ανωτέρω παραμέτρων είχε άριστη AUC (0,90, 95% CI: 0,81–0,98) για την πρόβλεψη της ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (εικ. 3).⁷¹

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι σήμερα, η NGAL και η CysC είναι οι πλέον ισχυροί βιοδείκτες για την πρόβλεψη της ανάπτυξης ONB, ακόμη και στο μεικτό πληθυσμό μιας γενικής ΜΕΘ. Όμως, το ερώτημα είναι εάν ένας βιοδείκτης μόνος του είναι ικανός για την πρόβλεψη ONB ή ένα panel τέτοιων δεικτών θα είχε καλύτερη απόδοση. Η πρώιμη ανίχνευση ONB από νέους βιοδείκτες ή το συνδυασμό τους οδηγεί σε έγκαιρες παρεμβάσεις (π.χ. αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων, πρώιμη έναρξη νεφρικής υποκατάστασης κ.λπ.) για την πρόληψη των καταστροφικών επιπλοκών της ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Με την επίπτωση της ONB στις ΜΕΘ να αυξάνεται συνεχώς, είναι αναγκαία η διεξαγωγή μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών για την επικύρωση



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση της προγνωστικής ικανότητας της pNGAL, της pCysC, της uNGAL, καθώς και των συνδυασμών τους σε κλινικά μοντέλα για την πρόβλεψη της ONB μέσα σε 7 ημέρες από την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η ανάλυση των καμπυλών ROC ανέδειξε τις παρακάτω AUCs: 0,90 (95% CI: 0,81–0,98), 0,86 (95% CI: 0,76–0,96), 0,78 (95% CI: 0,67–0,88), 0,75 (95% CI: 0,64–0,85) και 0,74 (95% CI: 0,62–0,86), για το κλινικό μοντέλο των μέγιστων τιμών (peak pNGAL, peak pCysC, peak sCr), το κλινικό μοντέλο των τιμών εισαγωγής (pNGAL, pCysC, uNGAL), την pNGAL εισαγωγής, την pCysC εισαγωγής και την uNGAL εισαγωγής, αντίστοιχα.

του ρόλου της NGAL (ή ενός panel νεφρικών βιοδεικτών) στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων σχετικά με την πρωιμότερη υλοποίηση πιο επιθετικών παρεμβάσεων, όπως για παράδειγμα συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση, όταν οι δείκτες είναι αυξημένοι, πριν συμβεί μη αντιστρεπτή νεφρική βλάβη.

ABSTRACT

Acute kidney injury and novel markers of renal function in adult intensive care unit patients

S. KOKKORIS,¹ E. GRAPSA,² S. NANAS¹

¹First Critical Care Clinic, Medical School, University of Athens, "Evangelismos" General Hospital, Athens,

²Department of Nephrology, Medical School, University of Athens, "Areteio" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2012, 29(5):550–561

Acute kidney damage is one of the most common problems in the critically ill patients hospitalized in the intensive care unit (ICU) and it is well established that impaired renal function increases morbidity and mortality in these patients. Despite the technological and pharmaceutical advances made during recent decades, both the incidence (1–25%) and the mortality (50–80%) associated with acute kidney injury in these critically ill patients remain unchanged. Creatinine, which is the primary biomarker of renal dysfunction in use to date, has many disadvantages, such as the time delay in its increase in the serum, and the influence of other factors on its level, such as age, gender, muscle mass, etc. Hence, there is a need for identification of better renal biomarkers in order to provide timely intervention for prevention and treatment of acute kidney damage. The lack of an early biomarker is an obstacle to the development of new acute kidney injury prevention strategies. With the incidence of acute kidney injury reaching epidemic dimensions, the need for novel markers is urgent, and in recent years research directed at finding biomarkers has been intense. Two such promising biomarkers are neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (CysC). This is a review of the studies which have tested the predictive capability of these two markers, in urine and/or plasma, for the early detection of acute kidney damage in the mixed adult ICU population.

Key words: Acute kidney injury, Biomarkers, CysC, ICU, NGAL

Βιβλιογραφία

1. KELLUM JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008, 36(Suppl 4):S141–S145
2. DEVARAJAN P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008, 241:89–94
3. MORI K, LEE HT, RAPOPORT D, DREXLER IR, FOSTER K, YANG J ET AL. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005, 115:610–621
4. MISHRA J, DENT C, TARABISHI R, MITSNEFES MM, MA Q, KELLY C ET AL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005, 365:1231–1238
5. HERGET-ROSENTHAL S, MARGGRAF G, HÜSING J, GÖRING F, PIETRUCK F, JANSSEN O ET AL. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004, 66:1115–1122
6. VILLA P, JIMÉNEZ M, SORIANO MC, MANZANARES J, CASASNOVAS P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005, 9:R139–R143
7. HAN WK, BAILLY V, ABICHANDANI R, THADHANI R, BONVENTRE JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002, 62:237–244
8. PARIKH CR, ABRAHAM E, ANCUKIEWICZ M, EDELSTEIN CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16:3046–3052
9. PARIKH CR, JANI A, MELNIKOVA VY, FAUBEL S, EDELSTEIN CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004, 43:405–414
10. PARIKH CR, JANI A, MISHRA J, MA Q, KELLY C, BARASCH J ET AL. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006, 6:1639–1645
11. PARIKH CR, MISHRA J, THIESSEN-PHILBROOK H, DURSUN B, MA Q, KELLY C ET AL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006, 70:199–203
12. KELLUM JA, LEVIN N, BOUMAN C, LAMEIRE N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002, 8:509–514
13. BELLOMO R, RONCO C, KELLUM JA, MEHTA RL, PALEVSKY P; ACUTE DIALYSIS QUALITY INITIATIVE WORKGROUP. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004, 8:R204–R212
14. MEHTA RL, KELLUM JA, SHAH SV, MOLITORIS BA, RONCO C, WARNOCK DG ET AL. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007, 11:R31
15. CRUZ DN, BOLGAN I, PERAZELLA MA, BONELLO M, DE CAL M, CORRADI V ET AL. North-East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEIPHROS-AKI): Target-

- ing the problem with the RIFLE criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2:418–425
16. HOSTE EA, CLERMONT G, KERSTEN A, VENKATARAMAN R, ANGUS DC, DE BACQUER D ET AL. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* 2006, 10:R73
 17. UCHINO S, KELLUM JA, BELLOMO R, DOIG GS, MORIMATSU H, MORGERA S ET AL. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294:813–818
 18. OSTERMANN M, CHANG RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007, 35:1837–1843
 19. BAGSHAW SM, GEORGE C, DINU I, BELLOMO R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23:1203–1210
 20. YMPA YP, SAKR Y, REINHART K, VINCENT JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005, 118:827–832
 21. RICCI Z, CRUZ D, RONCO C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008, 73:538–546
 22. BAGSHAW SM, MORTIS G, DOIG CJ, GODINEZ-LUNA T, FICK GH, LAUPLAND KB. One-year mortality in critically ill patients by severity of kidney dysfunction: A population-based assessment. *Am J Kidney Dis* 2006, 48:402–409
 23. BAGSHAW SM, GIBNEY RT. Conventional markers of kidney function. *Crit Care Med* 2008, 36:S152–S158
 24. SCHRIER RW. Need to intervene in established acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:2756–2758
 25. FLOWER DR, NORTH AC, SANSOM CE. The lipocalin protein family: Structural and sequence overview. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1482:9–24
 26. KJELDSEN L, COWLAND JB, BORREGAARD N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1482:272–283
 27. XU S, VENGE P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1482:298–307
 28. COWLAND JB, BORREGAARD N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997, 45:17–23
 29. NIELSON BS, BORREGAARD N, BUNDGAARD JR, TIMSHEL S, SEHESTED M, KJELDSEN L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996, 38:414–420
 30. XU SY, PAUKSEN K, VENGE P. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections. *Scand J Clin Lab Invest* 1995, 55:125–131
 31. KEATINGS VM, BARNES PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: Comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:449–453
 32. BETSUYAKU T, NISHIMURA M, TAKEYABU K, TANINO M, VENGE P, XU S ET AL. Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:1985–1991
 33. GOETZ DH, HOLMES MA, BORREGAARD N, BLUHM ME, RAYMOND KN, STRONG RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell* 2002, 10:1033–1043
 34. YANG J, GOETZ D, LI JY, WANG W, MORI K, SETLIK D ET AL. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell* 2002, 10:1045–1056
 35. SUPAVEKIN S, ZHANG W, KUCHERLAPATI R, KASKEL FJ, MOORE LC, DEVARAJAN P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003, 63:1714–1724
 36. MISHRA J, MA Q, PRADA A, MITSNEFES M, ZAHEDI K, YANG J ET AL. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003, 14:2534–2543
 37. ROUDKENAR MH, HALABIAN R, BAHMANI P, ROUSHANDEH AM, KUWAHARA Y, FUKUMOTO M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on Heme Oxygenase-1. *Free Radic Res* 2011, 45:810–819
 38. MOORE E, BELLOMO R, NICHOL A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: From the bench to clinical research to clinical practice. *Minerva Anesthesiol* 2010, 76:425–440
 39. HAASE M, BELLOMO R, DEVARAJAN P, SCHLATTMANN P, HAASE-FIELITZ A, NGAL META-ANALYSIS INVESTIGATOR GROUP. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009, 54:1012–1024
 40. DE GEUS HR, BAKKER J, LESAFFRE EM, NOBLE JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:907–914
 41. CRUZ DN, DE CAL M, GARZOTTO F, PERAZELLA MA, LENTINI P, CORRADI V ET AL. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010, 36:444–451
 42. SIEW ED, WARE LB, GEBRETSADIK T, SHINTANI A, MOONS KG, WICKERSHAM N ET AL. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:1823–1832
 43. CONSTANTIN JM, FUTIER E, PERBET S, ROSZYK L, LAUTRETTE A, GILLARTT ET AL. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: A prospective study. *J Crit Care* 2010, 25:176.e1–e6
 44. MÅRTENSSON J, BELL M, OLDNER A, XU S, VENGE P, MARTLING CR. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010, 36:1333–1340
 45. BAGSHAW SM, BENNETT M, HAASE M, HAASE-FIELITZ A, EGI M, MORIMATSU H ET AL. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010, 36:452–461
 46. KÜMPERS P, HAFER C, LUKASZ A, LICHTINGHAGEN R, BRAND K, FLIS-

- ER D ET AL. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010, 14:R9
47. TURKV. Cysteine proteinases and their inhibitors. Proceedings of the International Symposium, Portoroz, Yugoslavia. Walter de Gruyter, Berlin, 1986
48. BARRETT A. The cystatins: A new class of peptidase inhibitors. *Trends Biochem Sci* 1987, 12:193–196
49. BUTLER EA, FLYNN FV. The occurrence of post-gamma protein in urine: A new protein abnormality. *J Clin Pathol* 1961, 14:172–178
50. CLAUSEN J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961, 107:170–172
51. BARRETT AJ, DAVIES ME, GRUBB A. The place of human gamma-trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1984, 120:631–636
52. BRZIN J, POPOVIC T, TURK V, BORCHART U, MACHLEIDT W. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984, 118:103–109
53. GRUBB AO. Cystatin C – Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000, 35:63–99
54. KASEDA R, IINO N, HOSOOJIMA M, TAKEDA T, HOSAKA K, KOBAYASHI A ET AL. Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007, 357:1130–1134
55. TENSTAD O, ROALD AB, GRUBB A, AUKLAND K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 1996, 56:409–414
56. HERGET-ROSENTHAL S, POPPEN D, HÜSING J, MARGGRAF G, PIETRUCK F, JAKOB HG ET AL. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004, 50:552–558
57. DELANAYE P, CAVALIER E, DEPAS G, CHAPELLE JP, KRZESINSKI JM. New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron Clin Pract* 2008, 108:c246–c248
58. DHARNIDHARKA VR, KWON C, STEVENS G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002, 40:221–226
59. ROOS JF, DOUST J, TETT SE, KIRKPATRICK CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007, 40:383–391
60. COLL E, BOTEY A, ALVAREZ L, POCH E, QUINTÓ L, SAURINA A ET AL. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000, 36:29–34
61. HOEK FJ, KEMPERMAN FA, KREDIET RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:2024–2031
62. D'AMICO G, BAZZI C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003, 12:639–643
63. UCHIDA K, GOTOH A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002, 323:121–128
64. CONTI M, MOUTEREAU S, ZATER M, LALLALI K, DURRBACH A, MANIVET P ET AL. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006, 44:288–291
65. NEJAT M, PICKERING JW, WALKER RJ, WESTHUYZEN J, SHAW GM, FRAMPTON CM ET AL. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care* 2010, 14:R85
66. NEJAT M, PICKERING JW, WALKER RJ, ENDRE ZH. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:3283–3289
67. BELL M, GRANATH F, MÅRTENSSON J, LÖFBERG E, EKBOM A, MARTLING CR ET AL. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24:3096–3102
68. AHLSTRÖM A, TALLGREN M, PELTONEN S, PETTILÄ V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004, 62:344–350
69. ROYAKKERS AA, KOREVAAR JC, VAN SUIJLEN JD, HOFSTRA LS, KUIPER MA, SPRONK PE ET AL. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011, 37:493–501
70. MÅRTENSSON J, MARTLING CR, OLDNER A, BELL M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27:576–581
71. KOKKORIS S, IOANNIDOU S, PARISI M, DOUKA E, PIPILI C, KITSOU M ET AL. Combined use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C for early detection of acute kidney injury in critically ill adults. An observational study. Accepted as poster presentation at ATS International Congress, San Francisco, USA, 2012

Corresponding author:

S. Nanas, Critical Care Clinic, “Evangelismos” General Hospital, 45–47 Ipsilantou street, GR-106 75 Athens, Greece
e-mail: a-icu@med.uoa.gr

