



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Προσέγγιση της οξείας νεφρικής βλάβης με βάση την ταξινόμηση της σε κλινικούς υποφαινότυπους

Χριστίνα-Χρυσάνθη Θεοχαρίδου, Φωτεινή Αμπατζίδου
Γ ΜΕΘ Γ.Ν.Γ. Παπανικολάου Θεσσαλονίκης

Διεύθυνση Επικοινωνίας: Φωτεινή Αμπατζίδου
Πνευμονολόγος – Εντατικολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
Γ ΜΕΘ Γ.Ν.Γ. Παπανικολάου Θεσσαλονίκης
e- mail: fampatzidou@gmail.com

Λέξεις-Κλειδιά: οξεία νεφρική βλάβη, ONB, Φαινότυποι, υποφαινότυποι, Cystatin C, NGAL

Key words: Acute renal injury, AKI, phenotype, subphenotypes, KIM-1 Cystatin C, NGAL, KIM-1



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Περίληψη

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αποτελεί συχνό σύνδρομο σε νοσηλευόμενους ασθενείς, που σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η διάγνωση βασίζεται στην κρεατινίνη ορού και τη διούρηση, δοκιμασίες που έχουν περιορισμούς, όπως καθυστερημένη διάγνωση και μη συσχέτιση με την υποκείμενη αιτία. Η ανάγκη αντιμετώπισης των περιορισμών αυτών οδηγεί στην προσέγγιση της ONB με βάση την αιτία (φαινότυπος) και το μηχανισμό της βλάβης (υποφαινότυπος). Οι βιοδείκτες ανιχνεύουν πρωιμότερα τη νεφρική βλάβη και συμβάλλουν στη διάκριση υποφαινότυπων. Καλύτερα μελετημένοι δείκτες σωληναριακής βλάβης είναι οι NGAL, KIM-1 και L-FABP, ενώ σωληναριακού stress οι TIMP-2 - IGFBP7. Η σύγχρονη κλινική προσέγγιση πρέπει να βασίζεται στην κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας και στην έγκαιρη διάγνωση της υποκλινικής ONB, ώστε να λαμβάνονται μέτρα για την προστασία της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντικός ο ρόλος των βιοδεικτών.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common syndrome in hospitalized patients that is associated with increased morbidity and mortality. The diagnosis is based on serum creatinine and urine output, tests that have limitations such as delayed diagnosis and poor correlation with the underlying cause. The need to address these limitations leads to the approach of AKI diagnosis based on the cause (phenotype) and injury mechanism (subphenotype). Biomarkers detect kidney injury early and help distinguish subphenotypes. Markers of tubular injury include NGAL, KIM-1, and L-FABP. Markers of tubular stress are mainly TIMP-2 - IGFBP7. The modern clinical approach should be based in the understanding of the underlying pathophysiology and in the early diagnosis of subclinical AKI so that it will be possible to take interventions to protect kidney function. Kidney biomarkers could be useful in this direction.



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Εισαγωγή

Η οξεία νεφρική βλάβη (ONB, Acute Kidney Injury, AKI) αποτελεί σύνδρομο που εμφανίζεται συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς και ιδιαίτερα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ, όπου αφορά ποσοστό 30-60% (1). Η εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης μπορεί να πυροδοτήσει μηχανισμούς δυσλειτουργίας και άλλων οργάνων όπως το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα (organ crosstalk), με αποτέλεσμα νοσηρότητα και επιπλοκές από διάφορα συστήματα (2). Έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη νοσηλεία και μπορεί να οδηγήσει στην ανάγκη νεφρικής υποκατάστασης και σε εμμένουσα νεφρική δυσλειτουργία (3). Η άμεση και απώτερη θνητότητα των ασθενών με ONB είναι υψηλότερη και μπορεί να φτάσει το 50-80%, όταν το σύνδρομο απαιτεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ιδιαίτερα σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, σε σήψη, δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων και κυκλοφορική καταπληξία (4,5). Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων είναι δύο φορές μεγαλύτερη στους ασθενείς της ΜΕΘ με ONB (6,7). Ακόμα και οι επιβιώσαντες ασθενείς που εμφάνισαν ONB κατά τη νοσηλεία τους αναπτύσσουν συχνότερα χρόνια νεφρική νόσο (chronic kidney disease – CKD) και τελικού σταδίου νεφρική νόσο (end-stage kidney disease – ESKD) (8).

Η πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση της ONB αλλά και η έγκαιρη εφαρμογή μέτρων πρόληψης είναι ζωτικής σημασίας για την καλύτερη έκβαση των ασθενών και την πρόληψη των επιπλοκών (9). Τα τρέχοντα διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση της ONB εστιάζουν κυρίως στις εργαστηριακές τιμές της κρεατινίνης ορού (serum Creatinine – sCr) και την αποβολή ούρων, δύο δείκτες που αφορούν τη νεφρική λειτουργία αλλά όχι απαραίτητα τη νεφρική βλάβη. Πλέον αναδεικνύεται όλο και πιο επιτακτική η ανάγκη για τη χρήση νέων εργαλείων, όπως οι βιοδείκτες, με τη βοήθεια των οποίων η ONB θα εντοπίζεται πρώιμα, ακόμα και σε υποκλινική μορφή (10).

Ορισμός ONB – AKI

Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) τα κριτήρια για τον ορισμό της ONB βασίζονται στην άνοδο της τιμής της κρεατινίνης ορού και τη μείωση του ρυθμού διούρησης. Συγκεκριμένα, ως ONB ορίζεται κάθε αύξηση της κρεατινίνης ορού (sCr)



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μεγαλύτερη από 0,3 mg/dL μέσα σε 48 ώρες ή 1,5 φορά πάνω από την τιμή baseline της sCr εντός 7 ημερών, ή η αποβολή ποσότητας ούρων λιγότερης από 0,5ml/kg/h για 6 ώρες (11).

Η κρεατινίνη ορού αντικατοπτρίζει τη μείωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης (GFR), ενώ υστερεί στη διαγνωστική αξία όσον αφορά τη σωληναριακή βλάβη. Τα μειονεκτήματα της τιμής της κρεατινίνης ορού ως δείκτη νεφρικής βλάβης είναι σημαντικά όσον αφορά τις δομικές βλάβες του νεφρού, αφού δεν παρέχει πληροφορίες για την αιτιολογία, τους μηχανισμούς, την πρόγνωση και την πιθανή ανταπόκριση στη θεραπεία (12,13). Σχετικά με την προγνωστική αξία της, η άνοδος της κρεατινίνης σε ασθενείς ΜΕΘ με σήψη, αιμοδυναμική αστάθεια και στοιχεία δομικής νεφρικής βλάβης, όπως η ανεύρεση επιθηλιακών κυλίνδρων στα ούρα, αποτελεί δυσμενή προγνωστικό δείκτη (12). Αντίθετα, παρόμοια αύξηση σε ασθενείς με απορρύθμιση της καρδιακής τους ανεπάρκειας, σε ασθενείς με νεφρική νόσο λόγω σακχαρώδη διαβήτη που ξεκινούν θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης–αγγειοτενσίνης–αλδοστερόνης (RAAS) και χωρίς δομικές βλάβες στο νεφρό, δεν σχετίζεται με την ίδια πτωχή πρόγνωση (12). Η κρεατινίνη ορού παρουσιάζει καθυστερημένη αύξηση έως 24 με 36 ώρες μετά από την εγκατάσταση της νεφρικής βλάβης (14), ενώ η τιμή της μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα, όπως για παράδειγμα η τριμεθοπρίμη, που αυξάνει την τιμή λόγω της μείωσης της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης που προκαλεί, χωρίς να μειώνεται η GFR. Μπορεί επίσης η υψηλή τιμή κρεατινίνης να μην αντιστοιχεί σε ανάλογα σοβαρή βλάβη των νεφρών. Σε καρδιονεφρικά ή ηπατονεφρικά σύνδρομα η υψηλή τιμή μπορεί να οφείλεται στη μείωση της νεφρικής ροής αίματος και στη μείωση της GFR, χωρίς να συνυπάρχει δομική βλάβη (15). Η χρήση της κρεατινίνης για τη διάγνωση της ONB δεν αντικατοπτρίζει σωστά τις νεφρικές εφεδρείες ή τη σοβαρότητα της νεφρικής βλάβης. Περιπτώσεις αιμοαραιώσης, μειωμένης παραγωγής κρεατινίνης ή μειωμένης μυϊκής μάζας και σήψης μπορεί να οδηγήσουν σε υποδιάγνωση του συνδρόμου. Τέλος, ένα βασικό πρόβλημα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται και βασίζονται στην τιμή της κρεατινίνης είναι η αδυναμία να διαγνώσουν με λεπτομέρεια και σαφήνεια τους υποφαινότυπους της ONB αλλά και την υποκλινική ONB.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Υποκλινική ONB

Υπάρχουν περιπτώσεις ONB στις οποίες δεν παρατηρείται άνοδος της κρεατινίνης (υποκλινική ONB – subclinical AKI) και αφορούν ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια KDIGO με βάση την κρεατινίνη ή την αποβολή ούρων, αλλά παρουσιάζουν θετική δοκιμασία κάποιου βιοδείκτη (16–18). Η υποκλινική ONB θεωρείται ένα πρώιμο στάδιο στο φάσμα της νεφρικής βλάβης, μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και στο 20% των ασθενών στη ΜΕΘ και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση όσον αφορά στη θνητότητα και την ανάγκη για νεφρική υποκατάσταση (19). Οι νεφροί χαρακτηρίζονται από σημαντικές λειτουργικές εφεδρείες. Όταν η δυσλειτουργία τους ορίζεται με βάση τη μειωμένη σπειραματική διήθηση, αυτή γίνεται αντιληπτή μόνο όταν ποσοστό άνω του 50% της νεφρικής μάζας θα προσβληθεί από βλάβη (20). Η υποκλινική ONB συμβαίνει εξαιτίας του φαινομένου των νεφρικών εφεδρειών (“renal reserve”), κατά το οποίο οι μη προσβεβλημένοι και λειτουργικοί νεφρώνες αναλαμβάνουν να αντιροπήσουν τη σωληναριακή βλάβη και τη μειωμένη σπειραματική διήθηση των προβληματικών νεφρώνων (20). Χαρακτηριστικό είναι ότι σε ιστολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις ασθενών με οξεία σωληναριακή βλάβη (acute tubular injury – ATI) μόνο το 21% παρουσίαζε αύξηση των τιμών κρεατινίνης (21). Οι δείκτες της σωληναριακής βλάβης ανιχνεύουν πιο πρώιμα την ONB και μάλιστα την υποκλινική μορφή παρέχοντας τη δυνατότητα για έγκαιρη λήψη μέτρων προστασίας της νεφρικής λειτουργίας, όπως η αποφυγή χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων (10).

Φαινότυποι και Υποφαινότυποι ONB

Οι ασθενείς με ONB παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στην αιτιολογία του συνδρόμου, στις συνθήκες, στη βαρύτητα, στην πορεία, στην έκβαση, στο μηχανισμό και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Στη ΜΕΘ οι κλινικοί γιατροί βασίζονται για τη διάγνωση κυρίως στην αποβολή ούρων και την άνοδο της κρεατινίνης, δύο παραμέτρους που δεν προσφέρουν ξεκάθαρη εικόνα του τρόπου με τον οποίο συνέβη η ONB. Μια προσέγγιση που προτείνεται στη βιβλιογραφία είναι η ταξινόμηση της ONB με βάση την αιτία (φαινότυπος) και το μηχανισμό πρόκλησης (υποφαινότυπος) (22). Όπως προτείνουν οι Rodrigues και Endre (23), η ταξινόμηση σε φαινότυπο αφορά πληροφορίες σχετικές με τον εκλυτικό παράγοντα, τη γενετική προδιάθεση και τις συννοσηρότητες του ασθενούς ενώ η



ΕΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ταξινόμηση σε υποφαινότυπο αφορά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της βλάβης και του στρες. Η ταξινόμηση που προτείνουν φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση της ONB κατά Rodrigues και Endre (23) – LIION – 2022

Φαινότυπος	Υποφαινότυπος
Εξαρτώμενη από υποάρδευση (Μείωση ενδαγγειακού όγκου/ Μείωση καρδιακής παροχής/ Υποάρδευση λόγω αγγειακών αιτιών)	Υποξία
Σχετιζόμενη με φλεγμονώδεις/ ανοσιακούς μηχανισμούς (π.χ. αγγειίτιδα, σήψη)	Φλεγμονή
Αποφρακτική	Φλεγμονή/ Αύξηση ενδοσωληναριακής πίεσης/ Απόπτωση
Νεφροτοξική/ Δηλητηρίαση	Άμεση και έμμεση τοξικότητα

Διαφορετικοί βιοδείκτες ανιχνεύονται σε κάθε φαινότυπο και υποφαινότυπο. Είναι προφανές ότι τα τελευταία χρόνια γίνονται μελέτες ώστε να βρεθούν βιοδείκτες μεγαλύτερης διαγνωστικής ακρίβειας συγκριτικά με την κρεατινίνη, με στόχο τη διάκριση της ONB σε φαινότυπους και υποφαινότυπους. Ήδη έχει προταθεί η ενημέρωση του ορισμού και της σταδιοποίησης της ONB από το Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference (ADQI) (17) έτσι ώστε να συμπεριληφθεί η χρήση των βιοδεικτών. Στην νέα ταξινόμηση συμπεριλαμβάνεται και η υποκλινική ONB (στάδιο 1S). Επίσης όλα τα ήδη γνωστά κατά KDIGO στάδια τροποποιούνται με βάση την παρουσία ή όχι βιοδείκτη (Πίνακας 2).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Πίνακας 2. Πρόταση ADQI για το νέο ορισμό της Οξείας Νεφρικής Βλάβης(17) – 2020

Λειτουργικά Κριτήρια	Στάδιο	Κριτήρια Βλάβης
Καμία αλλαγή ή αύξηση κρεατινίνης <0,3 mg/dL και κανένα κριτήριο αποβολής ούρων	S	Θετικός βιοδείκτης
Αύξηση κρεατινίνης $\geq 0,3$ mg/dL εντός 48 ωρών ή αύξηση κρεατινίνης $\geq 1,5$ φορές τη βασική τιμή, που προκύπτει εντός 7 ημερών ή διούρηση <0,5 mL/kg/ώρα για 6-12 ώρες	1A	Αρνητικός βιοδείκτης
	1B	Θετικός βιοδείκτης
Αύξηση κρεατινίνης $\geq 2,0$ - $2,9$ φορές τη βασική τιμή, που προκύπτει εντός 7 ημερών ή διούρηση <0,5 mL/kg/ώρα για ≥ 12 ώρες	2A	Αρνητικός βιοδείκτης
	2B	Θετικός βιοδείκτης
Αύξηση κρεατινίνης $\geq 3,0$ φορές τη βασική τιμή ή κρεατινίνη $\geq 4,0$ mg/dL με αύξηση τουλάχιστον 0,5 mg/dL ή έναρξη θεραπείας υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας ή διούρηση <0,3 mL/kg/ώρα για ≥ 24 ώρες ή ανουρία για ≥ 12 ώρες	3A	Αρνητικός βιοδείκτης
	3B	Θετικός βιοδείκτης

Προσέγγιση της ONB με βάση βιοδείκτες και λειτουργικές δοκιμασίες

Βιοδείκτης είναι κάθε μόριο, γονίδιο ή ουσία που εντοπίζεται σε βιολογικά υλικά και του οποίου η έκφραση σηματοδοτεί μια φυσιολογική ή παθολογική διαδικασία (18). Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι διαγνωστικοί, πρώιμης ανίχνευσης (screening), προγνωστικοί, προβλεπτικοί (απάντηση σε θεραπεία) και παρακολούθησης ασθενών. Ο αριθμός των βιοδεικτών που αφορούν τη νεφρική λειτουργία είναι πολύ μεγάλος (24).

Η χρήση των βιοδεικτών για την πρώιμη ανίχνευση της ONB είναι πιο ακριβής όταν το κλινικό εκλυτικό αίτιο είναι σαφώς ορισμένο (για παράδειγμα μετά από χορήγηση ενός νεφροτοξικού φαρμάκου ή μετά από ένα χειρουργείο καρδιάς). Σε ασθενείς με συννοσηρότητες όπου η προσβολή της νεφρικής



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

βλάβης δεν προσδιορίζεται με ακρίβεια χρονικά η αποτελεσματικότητα των βιοδεικτών δεν είναι σαφής (9,10,16).

Δείκτες που αφορούν το ρυθμό σπειραματικής διήθησης

Οι δείκτες που αξιολογούν το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης είναι συνήθως μικρά μόρια που παράγονται στον οργανισμό με σταθερό ρυθμό και φιλτράρονται στο σπείραμα, ενώ επιπλέον δεν επαναρροφώνται ούτε εκκρίνονται από τα νεφρικά σωληνάκια. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι είναι η **κρεατινίνη ορού (SCr)** και η **Cystatin C**. Η κρεατινίνη χρησιμοποιείται πολύ περισσότερο και έχει πολύ μικρότερο κόστος (12). Η Cystatin C αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και βαρύτητας, συγκριτικά με την εκτιμώμενη GFR με βάση την τιμή της κρεατινίνης (25). Επίσης πλεονεκτεί στην ταχύτερη διάγνωση της ONB καθώς και στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, όπως αυτοί που έχουν υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση, στους κίρρωτικούς, ογκολογικούς ασθενείς και σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική βλάβη (26). Φαίνεται επίσης ότι η Cystatin C αποτελεί έναν πιο πρώιμο δείκτη της αποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (renal recovery) συγκριτικά με την κρεατινίνη (27).

Έλεγχος σωληναριακής λειτουργίας

Οι δομικές αλλοιώσεις του νεφρού χαρακτηρίζονται από απώλεια της λειτουργικότητας των νεφρικών σωληναρίων. Συχνά ως δείκτες σωληναριακής λειτουργίας χρησιμοποιούνται η **κλασματική απέκκριση του νατρίου (fractional excretion of sodium – FENa)** και η δοκιμασία φουροσεμίδης (**Furosemide Stress Test – FST**) (12). Σε σωληναριακή βλάβη επηρεάζεται η ικανότητα επαναρρόφησης του νατρίου με αποτέλεσμα υψηλότερη τιμή της κλασματικής απέκκρισης νατρίου. Η δοκιμασία φουροσεμίδης αποτελεί μια κλινική δοκιμασία έμμεσου ελέγχου της σωληναριακής λειτουργίας (28) αφού πρόκειται για διουρητικό της αγκύλης που δεν φιλτράρεται από το σπείραμα, και έτσι η συγκέντρωσή της στα σωληνάκια δεν εξαρτάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης. Η δοκιμασία πραγματοποιείται χορηγώντας ενδοφλέβια φουροσεμίδα 1mg/Kg σε bolus δόση ή 1,5mg/Kg (για όσους έλαβαν φουροσεμίδα τις τελευταίες 7 ημέρες). Θετική απαντητικότητα (FST responsive) ή θετικό αποτέλεσμα του τεστ είναι η αποβολή >200 ml ούρων στις επόμενες 2 ώρες (29). Η απαντητικότητα στη φουροσεμίδα αποτελεί δείκτη ικανοποιητικής νεφρικής αιματικής ροής και λειτουργικότητας των σωληναρίων. Στους ασθενείς με ONB σταδίου 1 και 2, αν η αποβολή ούρων



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

είναι λιγότερη από 200 ml, η πιθανότητα εξέλιξης σε ONB σταδίου 3 αλλά και ανάγκης νεφρικής υποκατάστασης είναι μεγάλη.

Δείκτες σωληναριακής βλάβης

Η μικροαλβουμίνη των ούρων αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη χαμηλού κόστους εξέταση της σωληναριακής λειτουργίας (30). Για τον ίδιο σκοπό προτείνονται διάφοροι δείκτες που απελευθερώνονται πρώιμα από τα σωληνάκια σε περίπτωση βλάβης όπως, από τα εγγύς σωληνάκια, η Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) και η πρωτεΐνη Liver Fatty Acid Binding Protein (L-FABP) και από τα άπω σωληνάκια, η Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – NGAL. Η **KIM-1** είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, που φυσιολογικά είναι μη ανιχνεύσιμη στο νεφρικό ιστό και στα ούρα και έχει ρόλο τόσο στη νεφρική βλάβη όσο και την αποκατάσταση. Αυξάνεται στα ούρα μετά από ισχαιμικής αρχής ή νεφροτοξική νεφρική βλάβη (31). Η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από τον πληθυσμό και από τη χρονική στιγμή της μέτρησης (32). Η απέκκριση της **L-FABP** στα ούρα αντιστοιχεί σε βλάβη στα εγγύς σωληνάκια και σχετίζεται με τη βαρύτητα της ισχαιμικής σωληναριακής βλάβης (33). Η FABP στα ούρα είναι ιδιαίτερα αυξημένη αμέσως μετά από επέμβαση καρδιάς σε ασθενείς που τελικά θα αναπτύξουν ONB και φτάνει στο μέγιστο της τιμής μετά από 6 ώρες (34). Οι βασικές λειτουργίες της **NGAL** στο νεφρό είναι η συμβολή στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στη διαδικασία επανόρθωσης και στην επανεπιθηλιοποίηση, Σε περίπτωση νεφρικής βλάβης παρατηρείται ταχεία και σημαντική αύξηση της σύνθεσης της NGAL στο άπω σωληνάριο των νεφρών. Η αύξηση της NGAL στα ούρα μπορεί να ανιχνευθεί ήδη 2 ώρες μετά από ισχαιμική ή νεφροτοξική νεφρική βλάβη (35) ενώ η αύξηση της NGAL στο πλάσμα σχετίζεται με λοίμωξη και φλεγμονή (16). Η μέτρηση της NGAL στο πλάσμα και στα ούρα έχει μελετηθεί στην πρόβλεψη της εμφάνισης και της εξέλιξης της ONB και κυκλοφορεί ως διαθέσιμο τεστ. Είναι αρκετά αποτελεσματικό στην πρώιμη διάγνωση της οξείας σωληναριακής νέκρωσης και μπορεί να συμβάλει στη διάκρισή της από την προνεφρική ONB (36). Σε μελέτες έχει φανεί συγκριτικό πλεονέκτημα της εκτίμησης της NGAL των ούρων σε σχέση με την NGAL πλάσματος (37,38).

Δείκτες σωληναριακού stress

Ο ιστικός αναστολέας της metalloproteinase-2 (TIMP2) και ο παράγοντας insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) συμμετέχουν στις πρώιμες φάσεις της κυτταρικής βλάβης και είναι δείκτες σωληναριακού stress (39). Το γινόμενο TIMP-2 x IGFBP-7 αναδείχθηκε ως βιοδείκτης της ONB στη



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μελέτη SAPPHIRE (40), αφού ήταν αποτελεσματικό στην πρόβλεψη ONB σταδίου 2 ή 3 μέσα σε διάστημα 12 ωρών. Επίπεδα **TIMP-2 x IGFBP-7** > 0,3 ανιχνεύονται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και επίπεδα >2 ανιχνεύονται σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (41). Το τεστ αυτό έχει εγκριθεί από τον FDA (ΗΠΑ) το 2014 και είναι πλέον διαθέσιμο και στην Ευρώπη.

Φλεγμονώδεις δείκτες ΑΚΙ

Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της φλεγμονής και η επιστράτευση των φλεγμονωδών κυττάρων συμβαίνει πρώιμα κατά τη νεφρική βλάβη με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης δεικτών όπως η ιντερλευκίνη 18 (IL-18) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ενώ έχουν προταθεί και δείκτες που η παρουσία τους είναι ενδεικτική επανόρθωσης της νεφρικής λειτουργίας, όπως ο παράγοντας ΥΚL-40 (42). Η IL-18 αυξάνεται στους νεφρούς μετά από βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Τα επίπεδά της στα ούρα είναι αυξημένα τις πρώτες 6 ώρες μετά τη νεφρική βλάβη με το μέγιστο της τιμής στις 12 με 18 ώρες.

Ο προγνωστικός ρόλος των βιοδεικτών στην ONB

Η μικροσκοπική εξέταση των ούρων αν και όχι συχνά χρησιμοποιούμενη, είναι χρήσιμη για τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης. Στους ασθενείς με οξεία σωληναριακή βλάβη ανιχνεύονται κυρίως επιθηλιακά κύτταρα νεφρικών σωληναρίων και κύλινδροι αυτών, όπως και κοκκιωματώδεις κύλινδροι, ενώ στην προνεφρική αζωθαιμία είναι πιο τυπικοί οι κύλινδροι υαλίνης (43). Αρκετοί νεότεροι βιοδείκτες όπως η NGAL των ούρων, η IL-18, η KIM-1, και η L-FABP που παρουσιάζουν άνοδο κατά τη διάρκεια της οξείας νεφρικής βλάβης φαίνεται να σχετίζονται με την απώτερη θνητότητα (46).



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Συμπέρασμα

Η προσέγγιση της ONB με γνώμονα αποκλειστικά την κρεατινίνη ορού και τον εκτιμώμενο με βάση την τιμή της ρυθμό σπειραματικής διήθησης παρουσιάζει αρκετές αδυναμίες, όπως η καθυστερημένη διάγνωση του συνδρόμου, η εξάρτηση της τιμής από τη μυϊκή μάζα ή από τη φαρμακευτική αγωγή του ασθενή. Το κυριότερο μειονέκτημα είναι η αδυναμία ταξινόμησης της ONB με βάση τον παθογενετικό μηχανισμό, ώστε να ληφθούν οι ανάλογες παρεμβάσεις που μπορούν να προφυλάξουν ή να βελτιώσουν τη νεφρική λειτουργία και την πρόγνωση.

Η σύγχρονη κλινική προσέγγιση πρέπει να περιλαμβάνει την κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας της βλάβης και σε αυτή την κατεύθυνση φαίνεται ότι και σήμερα αλλά και στο εγγύς μέλλον σημαντικός είναι ο ρόλος των βιοδεικτών της νεφρικής λειτουργίας .

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων: Οι συγγραφείς δηλώνουν πως δεν υπάρχει καμιά σύγκρουση συμφερόντων



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Βιβλιογραφία

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14: 607-6252.
2. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 81:942-948.
3. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16:193-205.
4. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest.* 2019; 155: 626-638.
5. Friedericksen DV, Van der Merwe L, Hattingh TL, et al. Acute renal failure in the medical ICU still predictive of high mortality. *S Afr Med J.* 2009; 99: 873–875.
6. Bernier-Jean A, Beaubien-Souligny W, Ducruet T, et al. Risk of de novo infection following acute kidney injury: A retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2018; 48: 9–14.
7. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol.* 2019; 39: 96–106.
8. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care.* 2015;19: 221.
9. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* 2017; 219: 554–572.
10. Cruz DN, Bagshaw SM, Maisel A, et al. Use of biomarkers to assess prognosis and guide management of patients with acute kidney injury. *Contrib Nephrol.* 2013; 182: 45–64.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120: 179–184.
12. Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: Beyond Serum Creatinine. *Semin Nephrol.* 2018; 38: 3–11.
13. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre J V. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 13–21.
14. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit*



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- Care. 2016; 20: 299.
15. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, et al. False-positive rate of AKI using consensus creatinine-based criteria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10: 1723–1731.
 16. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55: 1074–1089.
 17. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *JAMA Netw open*. 2020; 3: e2019209.
 18. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 69: 89–95.
 19. Boutin L, Latosinska A, Mischak H, et al. Subclinical and clinical acute kidney injury share similar urinary peptide signatures and prognosis. *Intensive Care Med*. 2023; 49: 1191–1202.
 20. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care*. 2012; 16: 313.
 21. Chu R, Li C, Wang S, et al. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1175–1182.
 22. Endre ZH, Mehta RL. Identification of acute kidney injury subphenotypes. *Cur Opin Crit Care*. 2020; 26: 519–524.
 23. Rodrigues CE, Endre ZH. Definitions, phenotypes, and subphenotypes in acute kidney injury- Moving towards precision medicine. *Nephrol (Carlton)*. 2023; 28: 83–96.
 24. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:1677–1685.
 25. Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med*. 2019; 25: 1753–1760.
 26. Moreira CL, Cunha L, Correia S, et al. Does Cystatin C have a role as metabolic surrogate in peritoneal dialysis beyond its association with residual renal function? *J Bras Nefrol*. 2020; 42: 31–37.
 27. Gharaibeh KA, Hamadah AM, El-Zoghby ZM, et al. Cystatin C Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep*. 2018; 3: 337–342.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

28. Koyner JL, Chawla LS. Use of stress tests in evaluating kidney disease. *Cur Opin Nephrol Hypertens*. 2017; 26: 31–35.
29. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care*. 2013; 17: R207.
30. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011; 121: 4210–4221.
31. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: A sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2006; 290: F517–529.
32. Shao X, Tian L, Xu W, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e84131.
33. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Cur Opin Crit Care*. 2010;16: 545–549.
34. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of aki after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1079–1088.
35. Mishra J, Qing MA, Prada A, 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.
36. Au V, Feit J, Barasch J, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) Distinguishes Sustained From Transient Acute Kidney Injury After General Surgery. *Kidney Int Rep*. 2016; 1: 3–9.
37. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15: 3073–3082.
38. Schmidt IM, Hall IE, Kale S, et al. Chitinase-like protein Brp-39/YKL-40 modulates the renal response to ischemic injury and predicts delayed allograft function. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 309–319.
39. Emler DR, Pastor-Soler N, Marciszyn A, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 and tissue inhibitor of metalloproteinases-2: Differential expression and secretion in human kidney



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- tubule cells. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2017; 312: F284–296.
40. Gunnerson KJ, Shaw AD, Chawla LS, et al. TIMP2•IGFBP7 biomarker panel accurately predicts acute kidney injury in high-risk surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 80: 243–249.
 41. Hoste EAJ, McCullough PA, Kashani K, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 2054–2061.
 42. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, et al. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 402–408.
 43. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 2023–2031.
 44. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, et al. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int.* 2010; 78: 926–933.
 45. Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary biomarkers of AKI and mortality 3 years after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1063–1071.
 46. Bhatraju PK, Zelnick LR, Chinchilli VM, et al. Association Between Early Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury and Long-term Clinical Outcomes. *JAMA Netw open.* 2020; 3: e202682.