



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

## Βιοδείκτες στη νεφρική βλάβη

---

**A. Ευθυμίου, Φ. Βερονίκη, Π. Αμοιρίδου**

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας Αναισθησιολογίας, Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

**Διεύθυνση Επικοινωνίας:** Ευθυμίου Αικατερίνη  
Αναισθησιολόγος- Εντατικολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ1  
Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας  
ΓΠΝ ΑΧΕΠΑ  
Email: efthka@gmail.com

Λέξεις-Κλειδιά: βιοδείκτης, ONB, Οξεία νεφρική βλάβη κυστατίνη C, KIM-1, NGAL

Key words: cystatin C, Acute Kidney Injury (AKI), KIM-1, NGAL



ΕΕΕ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## Περίληψη

Ο όρος βιοδείκτης, που αποτελεί σύντμηση του όρου βιολογικός δείκτης, αναφέρεται σε μία ευρεία κατηγορία ιατρικών σημείων δηλαδή αντικειμενικών ενδείξεων μίας κατάστασης του ασθενούς, που μπορούν να μετρηθούν καταρχήν με ακρίβεια, αλλά και να μπορούν στη συνέχεια να αναπαραχθούν εύκολα. Τα τελευταία χρόνια έχουν ταυτοποιηθεί νεότεροι βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν να εντοπίσουν και προβλέψουν την ΟΝΒ με μεγαλύτερη ευαισθησία, αλλά και έχουν μελετηθεί πολυάριθμοι βιοδείκτες για την προγνωστική και διαγνωστική τους αξία στη ΧΝΒ. Κάθε ένας από αυτούς έχει τα δικά του χαρακτηριστικά. Κανένας όμως δεν έχει απόλυτη ειδικότητα ή ευαισθησία. Έτσι δεν είναι δυνατή επί του παρόντος η κλινική τους εφαρμογή.



EEI



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## Abstract

The term "biomarker," a shortened form of the term "biological indicator," refers to a broad category of medical markers, i.e., objective indicators of a patient's condition that can be measured with precision and easily reproduced. In recent years, newer biomarkers have been identified, capable of detecting and predicting Acute Kidney Injury (AKI) with greater sensitivity. Numerous biomarkers have been studied for their prognostic and diagnostic value in Chronic Kidney Injury (CKI). Each has its own characteristics, but none possesses absolute specificity or sensitivity. Consequently, their clinical application is currently not feasible.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## Εισαγωγή

Ο όρος βιοδείκτης, που αποτελεί σύντμηση του όρου βιολογικός δείκτης, αναφέρεται σε μία ευρεία κατηγορία ιατρικών σημείων δηλαδή αντικειμενικών ενδείξεων μίας κατάστασης του ασθενούς, που μπορούν να μετρηθούν καταρχήν με ακρίβεια, αλλά και μπορούν στη συνέχεια να αναπαραχθούν εύκολα. Τα ιατρικά σημεία σε αντίθεση με τα ιατρικά συμπτώματα δεν επηρεάζονται από την υποκειμενική αντίληψη του ασθενούς(1). Στη βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα ορισμών που αλληλεπικαλύπτονται σε σχέση με τους βιοδείκτες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι ένας ευρύς ορισμός του βιοδείκτη είναι σχεδόν οποιαδήποτε μέτρηση, που αντανακλά την αλληλεπίδραση ανάμεσα σε βιολογικά συστήματα και πιθανούς κινδύνους για αυτά, που μπορεί να είναι χημικοί, φυσικοί ή βιολογικοί. Η μετρούμενη απόκριση στον κίνδυνο μπορεί να είναι και λειτουργική (2).

Από την άλλη μεριά, ως νεφρική βλάβη ορίζεται η διαταραχή της λειτουργίας των νεφρών και ταξινομείται σε οξεία και χρόνια νεφρική (Acute – Chronic Kidney Injury αντίστοιχα). Ο όρος οξεία νεφρική βλάβη (ONB) τα τελευταία χρόνια αντικατέστησε το όρο οξεία νεφρική ανεπάρκεια και αναφέρεται σε απότομη – μέσα σε λίγες ώρες ή λίγες μέρες- ελάττωση της λειτουργικότητας των νεφρών και περιλαμβάνει στον ορισμό τόσο τη δομική βλάβη του νεφρού, όσο και την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (3). Η εισαγωγή των κριτηρίων (Risk, injury, failure, loss, and ESKD) RIFLE, (Acute Kidney Injury Network) AKIN και (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) KDIGO καθιέρωσαν μία πιο συστηματική προσέγγιση της οξείας νεφρικής νόσου (4). Στην πλειοψηφία των ασθενών με ONB συνυπάρχουν πολλοί αιτιολογικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην παθολογία αυτή όπως σήψη, ισχαιμία και η επίδραση νεφροτοξικών φαρμάκων. Ανάλογα με την αιτιολογία της ONB, αυτή ταξινομείται σε προνεφρική, μετανεφρική και ενδογενή (intrinsic) νεφρική βλάβη (5). Ως χρόνια νεφρική βλάβη (ΧΝΒ), παραδοσιακά γνωστή ως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ορίζεται οποιαδήποτε παθολογία, που αφορά τη δομή ή τη λειτουργία των νεφρών για τουλάχιστον τρεις μήνες. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του KDIGO 2012 στα κριτήρια για τη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής βλάβης περιλαμβάνονται τα παρακάτω ευρήματα (ένα ή περισσότερα) : αλβουμινουρία (Albumin excretion rate  $\geq 30$  mg/24 hours - Albumin/Creatinine ratio  $\geq 30$  mg/g [3 mg/mmol]), ενεργό ίζημα ούρων, ενδείξεις σωληναριακής βλάβης (ηλεκτρολυτικές και διαταραχές



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

συμπύκνωσης), ιστολογικές βλάβες, δομικές διαταραχές από απεικονιστικές εξετάσεις, η μεταμόσχευση νεφρού και τέλος η ελάτπωση του GFR ( $GFR \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) που διαρκεί τουλάχιστον τρεις μήνες(6).

## Βιοδείκτες και οξεία νεφρική βλάβη

Παρά την αδιαμφισβήτητη πρόοδο στη διαχείριση και θεραπεία της ONB, αυτή παραμένει μία νοσολογική οντότητα που συνοδεύεται με υψηλή θνητότητα και θνησιμότητα. Η ONB ακόμη και στις μέρες μας διαγιγνώσκεται με βάση την αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης, ωστόσο αυτοί αποτελούν περισσότερο λειτουργικούς δείκτες με χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία (7). Είναι γνωστό ότι η αύξηση της κρεατινίνης στον ορό γίνεται με χρονική καθυστέρηση σε σχέση με τη νεφρική βλάβη και επίσης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως ο ενδαγγειακός όγκος, η μυϊκή μάζα, η διατροφή και οι αιμοδυναμικές μεταβολές (8). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση (υποκλινική νεφρική βλάβη) και ίσως την αδυναμία διάγνωσης της ONB και ως εκ τούτου τη μη έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση (9).

Τα τελευταία χρόνια έχουν ταυτοποιηθεί νεότεροι βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν να εντοπίσουν και να προβλέψουν την ONB με μεγαλύτερη ευαισθησία από ότι η κρεατινίνη ορού (10). Έτσι χρησιμοποιούνται για την έγκαιρη διάγνωση της ONB, ώστε να μπορεί να ακολουθείται στρατηγική πρόληψης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου. Οι νέοι αυτοί δείκτες, οφείλουν να είναι ακριβείς ως προς την εκτίμηση της βαρύτητας της νεφρικής βλάβης, να προσδιορίζουν χρονικά όσο το δυνατό γρηγορότερα την έναρξη της νεφρικής βλάβης (νωρίτερα από την κρεατινίνη ορού) καθώς και να ακολουθούν την πορεία εξέλιξής της ώστε να εκτιμούν και τη διάρκειά της, να μπορούν να μετρηθούν με όσο το δυνατόν απλούστερο και ανώδυνο τρόπο για τους ασθενείς, να είναι οικονομικά συμφέροντες και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ευρεία κλίμακα. Επιπλέον ελκυστικά χαρακτηριστικά αυτών των βιοδεικτών είναι η δυνατότητα εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας της βλάβης (εγγύς, άπω σωληνάριο, διάμεσος ιστός, σπείραμα) και του προσδιορισμού της αιτίας της (ισχαιμία, σήψη, φάρμακα, συνδυασμός όλων). Από όλα τα παραπάνω διαφαίνεται η ανάγκη αναζήτησης ενός βιοδείκτη αντίστοιχου της τροπονίνης για την καρδιακή βλάβη, που θα κατευθύνει διαγνωστικά, αλλά και θα βοηθά στην παρακολούθηση και εξέλιξη της ONB (11).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Σύμφωνα με το Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference (ADQI) υπάρχουν τρεις κατηγορίες βιοδεικτών που μπορούν να καταδείξουν την ONB. Οι βιοδείκτες του stress, οι βιοδείκτες της βλάβης και οι λειτουργικοί βιοδείκτες. Η μέτρηση και συνολική εκτίμηση όλων των βιοδεικτών μπορούν να οδηγήσουν σε μία μεγαλύτερης ακρίβειας διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική παρέμβαση της νεφρικής βλάβης (12).

### *Κλασικοί δείκτες*

- **Ουρία:** Η ουρία αποτελεί έναν από τους κλασικούς βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Παράγεται στο ήπαρ, διηθείται και επανααρροφάται στο νεφρό. Ωστόσο επηρεάζεται από τη διατροφή και την ενυδάτωση του ασθενούς, οπότε αποτελεί πτωχό δείκτη για την εκτίμηση της ONB.
- **Κρεατινίνη:** Η κρεατινίνη χρησιμοποιείται από τα κριτήρια κατά RIFLE, AKIN και KDIGO για τη διάγνωση της ONB. **(1) RIFLE-** Η ταξινόμηση αυτή έγινε το 2002 στη Vicenza της Ιταλίας από νεφρολόγους και εντατικολόγους και τα αποτελέσματα της συνάντησης αυτής δημοσιεύτηκαν το 2004 στο Critical Care. Η ταξινόμηση αυτή στηρίζεται στην αύξηση της κρεατινίνης του ορού και στην αποβαλλόμενη ποσότητα ούρων. Τα κριτήρια RIFLE κυρίως χρησιμοποιήθηκαν για εκτίμηση νοσηλευόμενων ασθενών της ΜΕΘ, καρδιοχειρουργικών και σηπτικών που εμφάνισαν ONB. **(2) AKIN-** Η ταξινόμηση AKIN έγινε το 2005 στο Amsterdam, δημοσιεύθηκε τον Μάρτιο του 2007 στο Critical Care και προτείνει ορισμένες μικρές διαφοροποιήσεις στα κριτήρια RIFLE, με στόχο τη βελτίωση της ευαισθησίας τους. Οι τροποποιήσεις αυτές στηρίχτηκαν σε ενδείξεις ότι ακόμη και η μικρή αύξηση της κρεατινίνης του ορού σχετίζεται με φτωχή έκβαση (13). **(3) KDIGO-** ONB ορίζουν την αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά  $\geq 0,3$  mg/dl μέσα σε 48 ώρες ή την αύξηση της κρεατινίνης του ορού κατά πάνω από 1,5 φορά από την γνωστή αρχική της τιμή (ή από εκείνη που θεωρείται ότι υπήρχε κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες) ή όγκος ούρων  $< 0,5$  ml/kgΣΒ/ώρα για 6 ώρες. Μαζί η ουρία και η κρεατινίνη δεν έχουν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της ONB, διότι επηρεάζονται από πολλούς νεφρικούς και εξωνεφρικούς παράγοντες ανεξάρτητους από τη νεφρική λειτουργία(14).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- **GFR-MDRD-CKD EPI:** Οι δείκτες MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) και CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) αποτελούν εξισώσεις που βοηθούν στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και χρησιμοποιούνται διεθνώς. Οι εξισώσεις περιλαμβάνουν για τον υπολογισμό της GFR την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και την κρεατινίνη ορού (15). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της KDIGO του 2012, η εξίσωση CKD-EPI συστήνεται για να υπολογίσουμε τη σπειραματική διήθηση του νεφρού καθώς φάνηκε να έχει τη μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με άλλες εξισώσεις (16).
- **Όγκος των ούρων:** Παρά το ότι ο ρυθμός παραγωγής ούρων είναι ένας πτωχός δείκτης νεφρικής λειτουργίας, γενικά αντικατοπτρίζει ελαττωμένη σπειραματική διήθηση (GFR). Αν η GFR είναι φυσιολογική (περίπου 125 ml/min, δηλαδή 107 ml/kg/h για έναν ενήλικο 70 κιλών), τότε η ελάττωση του όγκου των ούρων σε <0.5 ml/kg/h υποδεικνύει επαναρρόφηση του 99.5% της σπειραματικής διήθησης, φαινόμενο που συμβαίνει σε περιπτώσεις σοβαρής αιμοδυναμικής αστάθειας. Ολιγουρία με φυσιολογική GFR μπορεί επίσης να συμβεί σε περίπτωση χαμηλής πρόσληψης υγρών και αυτό να οδηγήσει σε όγκο ούρων λιγότερο από 0.5 ml/kg/h για 6 ώρες ή 0.3 ml/kg/h για 24 ώρες.

#### *Νεότεροι δείκτες*

- **Κυστατίνη C (Cystatin C):** Η κυστατίνη C (ή κυστατίνη 3 ή παλαιότερα γνωστή ως γ-trace protein ή νευροενδοκρινικό βασικό πολυπεπτίδιο) είναι μια μικρομοριακή πρωτεΐνη -13kDa, που κωδικοποιείται από το γονίδιο CST3(17). Αποτελεί αναστολέα κυστεϊνικών πρωτεασών και παράγεται από εμπύρηννα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού(18). Διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα και επαναρροφάται σχεδόν πλήρως (>99%) στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, γεγονός που την καθιστά καλύτερο δείκτη της σπειραματικής διήθησης (GFR) από την κρεατινίνη ορού. Τα επίπεδα της κυστατίνης C αυξάνονται πολύ νωρίτερα από αυτά της κρεατινίνης στην ONB(19). Η επίδραση διαφόρων παραγόντων στις τιμές της κυστατίνης C, όπως η ηλικία, το φύλο, η χρήση στεροειδών, θυρεοειδική νόσος, κάπνισμα και κατάχρηση αιθανόλης, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την ευρεία χρήση αυτού του δείκτη στην πρόβλεψη της νεφρικής νόσου (20). Οι Nickolas et al. μελέτησαν μεταξύ άλλων βιοδεικτών και την κυστατίνη σε ασθενείς που παρουσιάστηκαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου και συμπέραναν ότι ο βιοδείκτης αυτός μπορεί να διαφοροδιαγνώσει εμμένουσα



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

από παροδική ONB(21). Επίσης σε άλλη μελέτη που περιλάμβανε 72 ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση οι Kouper et al. διαπίστωσαν ότι αυξημένα επίπεδα της κυστατίνης 6 ώρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ προβλέπουν καλύτερα την ONB ιδιαίτερα όταν αυτά μετρούνται στα ούρα(22).

- **Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη γελατινάση των ουδετεροφίλων (neutrophil gelatinase-associated lipocalin ή NGAL):** είναι μια πρωτεΐνη 25kDa που υπό φυσιολογικές συνθήκες εκφράζεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις και αυξάνει θεαματικά σε τραυματισμό του επιθηλίου ή φλεγμονή(23). Φυσιολογικά παράγεται από ιστούς όπως οι πνεύμονες, το στομάχι, το κόλον και τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων. Σε πρώιμο στάδιο η NGAL παράγεται ως αποτέλεσμα ισχαιμικής ή νεφροτοξικής βλάβης και αποτελεί ταυτόχρονα κακό προγνωστικό δείκτη(24). Από τις μελέτες φαίνεται ότι η NGAL αυξάνεται μέσα σε 3 ώρες από τη νεφρική βλάβη και φτάνει στο μέγιστο της τιμής της στις 6 ώρες. Τα επίπεδά της παραμένουν αυξημένα μέχρι και 5 ημέρες. Υπάρχουν ενδείξεις πως οι τιμές της NGAL του ορού αυξάνονται όσο βαρύτερη είναι η νεφρική βλάβη(25). Οι τιμές του NGAL επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες, γεγονός που ελαττώνει σε κάποιες περιπτώσεις τη διαγνωστική της αξία όπως η φλεγμονή/ σήψη, το φύλο, η ηλικία, η χρήση φαρμάκων όπως η φουροσεμίδα και τα σκιαγραφικά.
- **Μόριο νεφρικής βλάβης-1 (Kidney injury molecule –KIM 1):** είναι μία γλυκοπρωτεΐνη τύπου I της κυτταρικής μεμβράνης με εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και ενδοκυττάριο τμήμα. Δεν εκφράζεται σε φυσιολογικές συνθήκες, αντίθετα εκφράζεται ταχύτατα σε συνθήκες βλάβης των σωληναριακών κυττάρων. Η παρουσία του KIM-1 στα ούρα έχει υψηλή ειδικότητα για την ύπαρξη νεφρικής βλάβης και μάλιστα η ποσότητα στα ούρα είναι ανάλογη της βαρύτητας της ONB (26). Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που διαπίστωσαν ότι συνοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, τα φλεγμονώδη νοσήματα και η αθηροσκληρωτική εγκεφαλική ισχαιμία επηρεάζουν τα επίπεδα του KIM-1 με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την ειδικότητά του στην πρόβλεψη της ONB.
- **Ιντερλευκίνη-18 (IL 18) :** πρόκειται για μία προφλεγμονώδη κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και άλλα κύτταρα διαφόρων ιστών όπως τα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου (27). Μετά από συστηματική ανάλυση 11



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

μελετών η IL-18 θεωρείται πολλά υποσχόμενος βιοδείκτης για την πρόβλεψη της ONB (28). Παρόλ' αυτά υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν ότι η IL-18 δεν αποτελεί ισχυρό βιοδείκτη της ONB σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς όπως είναι αυτοί που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ (29).

- **β2-μικροσφαιρίνη:** Η β2 μικροσφαιρίνη (β2 M) αποτελεί μια χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη (11800 Da), η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες παράγεται σε σταθερή δόση εκτός από ασθενείς με συστηματική φλεγμονή και αιματολογική νεοπλασία και διηθείται από το σπείραμα. Μετά την διήθηση, επαναροφάται πλήρως από τα εγγύς σωληνάρια (30). Σε ασθενείς με ελαττωμένη σπειραματική διήθηση, τα επίπεδα της β2-M είναι αυξημένα, ενώ σε αυτούς που βρίσκονται σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο και βρίσκονται σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης, τα επίπεδα της β2-M είναι πάρα πολύ υψηλά. Αυξημένα επίπεδα της β2-M ούρων δείχνουν ότι το μόριο αυτό αποτελεί πρώιμο δείκτη οξείας νεφρικής βλάβης μετά από έκθεση σε νεφροτοξικές ουσίες (31), καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (32) και μεταμόσχευση νεφρού (33) και επιπλέον φαίνεται ότι προηγείται της αύξησης της κρεατινίνης ορού περίπου 4 έως 5 ημέρες (34). Δυστυχώς, η χρησιμότητα της β2-M ως βιοδείκτη της ONB έχει περιοριστεί από την αστάθεια που παρουσιάζει το μόριο αυτό στα ούρα.
- **Ηπατικού-τύπου πρωτεΐνη σύνδεσης των λιπαρών οξέων (liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP):** πρόκειται για μία πρωτεΐνη 14 kD, που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των πρωτεϊνών που συνδέονται με τα λιπαρά οξέα (FABP) (35). Το 2010 οι Mac Mahon και Murray ανέφεραν ότι διαρκής συσσώρευση ελεύθερων λιπαρών οξέων καθώς και των προϊόντων οξειδωσής τους στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο προκαλεί αυξημένη παραγωγή του L-FABP και βλάβη των επιθηλιακών τους κυττάρων (36). Επίσης αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής σε ούρα και πλάσμα συνδέθηκε με το βαθμό της νεφρικής βλάβης (37). Τέλος αυξημένες τιμές L-FABP κατά την εισαγωγή σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε Στεφανιαία Μονάδα αποτέλεσε αρνητικό προγνωστικό δείκτη επιβίωσής τους (38) επίσης και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε ότι αποτελεί αξιόπιστο βιοδείκτη για την πρόβλεψη της ONB (39). Ωστόσο τα επίπεδα του L-FABP αυξάνονται και σε άλλες παθολογικές οντότητες και κυρίως σε καταστάσεις που οδηγούν σε ηπατική ανεπάρκεια. Έτσι τελικά ο βιοδείκτης αυτός θεωρείται πολύ αξιόπιστος για την πρόβλεψη της ONB(40), αλλά πρέπει να μελετηθεί σε μεγαλύτερης κλίμακας έρευνες.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- **N-ακετυλ-β-D-γλυκοσαμινιδάση (N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG):** αποτελεί λυσοσωμικό ένζυμο που ανευρίσκεται στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων και δεν διηθείται υπό φυσιολογικές συνθήκες από το σπείραμα (41). Αποτελεί δείκτη σωληναριακής βλάβης η αξιοπιστία του οποίου έχει αποδειχθεί σε μελέτες σε ενήλικες μετά από νεφρική βλάβη από έκθεση σε βαρέα μέταλλα (καδμιο) (42) και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (43).
- **Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) και Tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) :** πρόκειται για πρωτεΐνες, που παράγουν τα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (44) και μάλιστα σε πρώιμο στάδιο της κυτταρικής βλάβης (45). Ο FDA (US Food and Drug Administration) ενέκρινε τους βιοδείκτες αυτούς για την πρόβλεψη της ONB μέσα σε 12 ώρες (46). Παρόλ' αυτά η πρωτεϊνουρία και η λευκωματουρία μπορούν να επηρεάσουν την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων (47) . Χρειάζονται επιπλέον μελέτες για να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητά τους.
- **calprotectin (S100A8/9):** Η καλπροτεκτίνη είναι μία πρωτεΐνη του ανοσοποιητικού συστήματος που αποτελεί σύμπλεγμα δύο άλλων πρωτεϊνών (S100A8 και S100A9) που βρίσκονται κυρίως στα ουδετερόφιλα και λιγότερο στα μονοκύτταρα και στα διεγερμένα μακροφάγα (48). Τα επιθηλιακά κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων μπορούν επίσης να παράγουν καλπροτεκτίνη και αυτός ο βιοδείκτης είναι ανιχνεύσιμος στα ούρα νωρίς μετά τη νεφρική βλάβη (49). Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού η καλπροτεκτίνη φάνηκε να υπερτερεί της κρεατινίνης ορού στην πρόβλεψη της νεφρικής βλάβης (50). Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν αξιολογήσει την καλπροτεκτίνη για την πρόβλεψη της ONB, αλλά σε κάθε περίπτωση αυτός ο βιοδείκτης πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα.

## Βιοδείκτες και χρόνια νεφρική βλάβη

Όπως αναφέρθηκε, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από την ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία ορίζεται από την ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης κάτω από τα 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> ή/και την παρουσία δεικτών νεφρικής βλάβης διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών. Στην κλινική πράξη η νεφρική λειτουργία εκτιμάται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR), τα



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

επίπεδα ορού της κρεατινίνης και της κυστατίνης C καθώς και την παρουσία πρωτεϊνουρίας. Ωστόσο, η εκτίμηση του βαθμού της νεφρικής βλάβης με βάση αυτές τις παραμέτρους είναι συχνά ανακριβής, καθώς δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στην τιμή της κρεατινίνης και της κυστατίνης C και στον βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, μικρές μεταβολές στις τιμές αυτών των δεικτών να αντιπροσωπεύουν μεγάλη ελάττωση του GFR.

Όπως είναι γνωστό, η κρεατινίνη ορού αυξάνεται όταν περίπου το 40-50% του νεφρικού παρεγχύματος έχει υποστεί βλάβη. Η πρωτεϊνουρία συνήθως προηγείται της ανόδου της κρεατινίνης, αλλά μπορεί να απουσιάζει σε περίπτωση διάμεσης βλάβης, στην υπερτασική βλάβη και σε ένα ποσοστό της διαβητικής νεφροπάθειας που αγγίζει το 30%. Κατά συνέπεια, τα πρώιμα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου συχνά υποδιαγιγνώσκονται, την στιγμή που η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει τη νεφρική λειτουργία ή έστω να καθυστερήσει της εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Για το λόγο αυτό, ένα πλήθος βιοδεικτών της νεφρικής λειτουργίας, που ανιχνεύονται στο αίμα και στα ούρα, μελετώνται ως προς τη διαγνωστική τους αξία στην πρώιμη εκτίμηση της χρόνιας νεφρικής νόσου(41).

### *Στοιχεία παθοφυσιολογίας*

Η διαβητική νεφροπάθεια και η νεφροαγγειακή σκλήρυνση λόγω αρτηριακής υπέρτασης αποτελούν τα συχνότερα αίτια χρόνιας νεφρικής νόσου. Η βιοψία του νεφρού αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής που προσδιορίζει επιπλέον το βαθμό της χρονιότητας. Η παθολογοανατομική βλάβη του νεφρού χαρακτηρίζεται προοδευτικά από τμηματική ή σφαιρική σωληναριακή σκλήρυνση, διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία. Με τους βιοδείκτες θα μπορούσε έγκαιρα και με μη επεμβατικό τρόπο να αναγνωριστεί η ενεργοποίηση της καταστροφικής διαδικασίας της ίνωσης και να προληφθεί η αναδόμηση του νεφρικού ιστού με τις κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της νεφρικής βλάβης, οι διάφορες δομικές και λειτουργικές μεταβολές που αναπτύσσονται μέσα στο νεφρό κατά την εξέλιξη της νόσου οδηγούν σε βλάβη σε επίπεδο σπειράματος, σωληναρίων, διάμεσου ιστού και αγγειακό. Ακόμη και όταν προεξάρχουσα είναι η βλάβη του σπειράματος, λόγω της κατωφερέστερης θέσης των σωληναρίων και των μεταβολών στις συνθήκες αιματικής ροής και διήθησης, προκύπτει και δευτεροπαθής βλάβη των σωληναρίων και του διάμεσου ιστού. Στα τελικά στάδια, η χρόνια νεφρική νόσος χαρακτηρίζεται από μία εμμένουσα κατάσταση φλεγμονής, από υποξία και οξειδωτικό stress που οδηγούν τελικά στην νεφρική ίνωση που αποτελεί



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

τον κοινό παρανομαστή όλων των χρόνιων νεφρικών παθήσεων. Ανάλογα με το προεξάρχον σημείο της νεφρικής βλάβης είναι δυνατόν να ανιχνευθεί μία πληθώρα βιοδεικτών, ωστόσο πρέπει να αξιολογηθούν αυτοί με τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία (41,42).

## Βιοδείκτες σπειραματικής βλάβης

- **Δενδρίνη** : Η δενδρίνη είναι μία πρωτεΐνη πλούσια σε προλίνη, η οποία ανιχνεύθηκε στους δενδρίτες ποντικών που είχαν υποβληθεί σε στέρηση ύπνου. Εκτός από τον εγκέφαλο η δενδρίνη βρίσκεται μόνο στους νεφρούς και συγκεκριμένα στα ποδοκύτταρα κατά μήκος των τριχοειδικών προσεκβολών του σπειράματος. Καθώς ελέγχει τη λειτουργία των ποδοκυττάρων, η δενδρίνη εμπλέκεται στη διαδικασία της σπειραματικής διήθησης. Σε περίπτωση σπειραματικής βλάβης η δενδρίνη μετατοπίζεται από την κυτταρική μεμβράνη προς τον πυρήνα, προάγοντας έτσι τη διαδικασία της απόπτωσης. Η μετατόπιση αυτή είναι ενδεικτική νεφρικής νόσου σε διάφορες παθήσεις του σπειράματος, όπως είναι η εστιακή σπειραματική σκλήρυνση, η νεφρίτιδα του λύκου, η μεμβρανώδης νεφροπάθεια, η IgA νεφροπάθεια και IgA αγγειίτιδα (43).
- **Νεφρίνη**: Η νεφρίνη είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στις προσεκβολές των ποδοκυττάρων του σπειράματος και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση, αλλά και στη διατήρηση της λειτουργικότητας του φραγμού διήθησης του σπειράματος. Ο κύριος ρόλος της νεφρίνης είναι να αποτρέπει την δίοδο των πρωτεϊνών διαμέσου του σπειραματικού φραγμού, ανεξάρτητα από το είδος της νεφρικής νόσου. Η βλάβη στα ποδοκύτταρα που προκαλεί διάφορες δομικές αλλαγές και τελικά την αποκοπή τους από τη βασική μεμβράνη του σπειράματος συναντάται σε διάφορες σπειραματοπάθειες όπως για παράδειγμα η μεμβρανώδης σπειραματοπάθεια, η εστιακή σπειραματική σκλήρυνση, η διαβητική νεφροπάθεια και η νεφρίτιδα του λύκου. Όλες αυτές οι ποδοκυττοπάθειες έχουν σαν αποτέλεσμα την ανίχνευση νεφρίνης στα ούρα. Η νεφρίνη στα ούρα είναι πιο ευαίσθητος βιοδείκτης συγκριτικά με την πρωτεϊνουρία στην πρώιμη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας. Η υπεργλυκαιμία μεταβάλλει την έκφραση της νεφρίνης και επίσης προκαλεί διάσπαση στα ποδοκύτταρα. Κατά συνέπεια, η νεφρινουρία εμφανίζεται σχεδόν στο σύνολο των διαβητικών ασθενών, ακόμα και σε εκείνους με φυσιολογικό λεύκωμα ούρων, γεγονός το



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

οποίο υποδηλώνει ότι η νεφρинуρία προηγείται της μικρολευκωματουρίας. Καθώς μάλιστα εξελίσσεται η βλάβη σε μακρολευκωματουρία αυξάνεται αναλογικά και η τιμή της νεφρίνης στα ούρα, γεγονός το οποίο αποκαλύπτει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν τα ποδοκύτταρα στη διαβητική νεφροπάθεια (43).

- **Ποδοκίνη** : Η ποδοκίνη είναι μία μεμβρανική πρωτεΐνη που αποτελεί βασικό στοιχείο του σπειραματικού διαφράγματος και σε συνδυασμό με τη νεφρίνη εξασφαλίζει τη δομή και τη λειτουργικότητα των ποδοκυττάρων. Η απουσία ποδοκίνης οδηγεί σε ταχέως εξελισσόμενη σπειραματοσκλήρυνση, βλάβη του διάμεσου ιστού και νεφρωσικό σύνδρομο. Η ποδοκίνη μπορεί να είναι ένας πρώιμος βιοδείκτης στη διαβητική νεφροπάθεια και μάλιστα είναι αυξημένη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ακόμη και χωρίς λευκωματουρία. Επιπλέον, η ανίχνευση ποδοκυττάρων στο ίζημα των ούρων μπορεί να είναι δείκτης σημαντικής νεφρικής βλάβης και βαρύτητας νόσου(43).
- **Ποδοκαλυξίνη**: Η ποδοκαλυξίνη (PCX) είναι μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία επίσης εκφράζεται στις προσεκβολές των ποδοκυττάρων και αποτελεί βασικό στοιχείο του σπειραματικού διαφράγματος. Συνεπώς, η ανίχνευση της ποδοκαλυξίνης στα ούρα αποτελεί έναν βιοδείκτη της δυσλειτουργίας των ποδοκυττάρων, η οποία αντανακλά στην ακεραιότητα του διηθητικού φραγμού του νεφρού. Παρ' όλο που ο ρόλος της δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη στα ούρα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης φαίνεται να εμφανίζει συσχέτιση με τους κλασικούς βιοδείκτες σε διάφορες παθήσεις όπως είναι η σχετιζόμενη με την παχυσαρκία νεφροπάθεια στα παιδιά και η νεφρίτιδα του λύκου(43).
- **Ανοσοσφαιρίνη G**: Η ανοσοσφαιρίνη G είναι μία πρωτεΐνη που αποτελεί σημαντικό στοιχείο της χυμικής ανοσίας. Στη χρόνια νεφρική νόσο η IgG διηθείται από το αίμα και αποβάλλεται στα ούρα, συνεπώς μπορεί να είναι δείκτης μηχανικής βλάβης στον φραγμό της σπειραματικής διήθησης. Η νεφρική απέκκριση IgG είναι σημαντικά αυξημένη στη διαβητική νεφροπάθεια, ακόμη και χωρίς συνοδό λευκωματουρία, συνεπώς είναι ένας ευαίσθητος βιοδείκτης στα πρώιμα στάδια της διαβητικής νεφροπάθειας. Επίσης, η γλυκοζυλίωση της IgG ανοσοσφαιρίνης σχετίζεται με ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας(43).



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

- **c-Myb:** Το c-myb είναι ένας μεταφραστικός παράγοντας που συνδέεται με το DNA και μπορεί να ενεργοποιήσει την έκφραση πρωτεϊνών (snail και slug) που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου προς ίνωση. Έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IgA αγγειίτιδα αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστεί η κλινική του σημασία (43,44,45).

## Βιοδείκτες της βλάβης των σωληναρίων και του διάμεσου ιστού

- **KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1):** Μία διαλυτή μορφή του KIM-1 ανιχνεύεται στα ούρα ασθενών με οξεία σωληναριακή νέκρωση αλλά και στη χρόνια σωληναριακή βλάβη των εγγύς σωληναρίων και μάλιστα σχετίζεται με την εξέλιξη και την πρόγνωση της χρόνιας νεφρικής βλάβης. Η χρόνια έκφραση της KIM-1 προάγει την προφλεγμονώδη κατάσταση και την ίνωση. Για παράδειγμα στη διαβητική νεφροπάθεια αυξάνεται με την εξέλιξη της νόσου και τη συνοδό ποδοκυττοπενία και πρωτεϊνουρία (43).
- **NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin ή siderocalin ή lipocalin-2):** Τα επίπεδα του NGAL σχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής βλάβης και μπορούν να μας βοηθήσουν να διακρίνουμε τους ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο ταχείας επιδείνωσης της νεφρικής τους λειτουργίας. Τα επίπεδα του NGAL εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με το εκτιμώμενο GFR, τη συστατίνη C και την κρεατινίνη ορού. Επίσης το NGAL στα ούρα είναι καλός προγνωστικός δείκτης της νεφρικής βλάβης πριν ανιχνευθούν αλλαγές στο εκτιμώμενο GFR (25,43).
- **L-FABP (Liver Fatty Acid Binding Protein):** Στον ασθενή με ΧΝΑ, τα λιπαρά οξέα υπερχειλίζουν το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και η προκαλούμενη πρωτεϊνουρία προάγει την έκφραση L-FABP, όπως και η υπεργλυκαιμία, η σωληναριακή ισχαιμία, οι τοξίνες και η αρτηριακή υπέρταση. Τα επίπεδα L-FABP στα ούρα αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια το βαθμό της βλάβης και σχετίζονται άμεσα με την πρόγνωση και την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι τα επίπεδα L-FABP είναι αυξημένα σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς πρωτεϊνουρία, αντικατοπτρίζοντας τα πρώιμα στάδια διαβητικής νεφροπάθειας(35,43,44).
- **Ιντερλευκίνη 18 (IL-18):** Στη χρόνια νεφρική νόσο αυξάνεται η παραγωγή της IL-18, με αποτέλεσμα να προάγει την εξέλιξη της νεφρικής ίνωσης. Αυξημένα επίπεδα IL-18 έχουν



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

βρεθεί στη διαβητική νεφροπάθεια, για την οποία αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, όπως επίσης και στην ANCA αγγειίτιδα, την IgA νεφροπάθεια και άλλες αυτοάνοσες παθήσεις που συνοδεύονται από νεφρική βλάβη(27,43).

- **Uromodulin:** Η ουρομοντουλίνη (uromodulin) ή Tamm-Horsfall πρωτεΐνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται μόνο στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα του παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle και του άπω σωληναρίου. Σε φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται στα ούρα σε μεγάλα σύμπλοκα, όπου επιτελεί διάφορες λειτουργίες: αναστέλει την κρυσταλλοποίηση του ασβεστίου, δρα προστατευτικά έναντι ουρολοιμώξεων, αποτελεί μεταφορέα διαφόρων ιόντων στον νεφρό, διαθέτει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και πιθανώς δρα ως συστηματικός αντιοξειδωτικός παράγοντας. Η ουρομοντουλίνη ενεργοποιεί ορισμένα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να λειτουργεί σαν εκφραστικό μόριο στη νεφρική σωληναριακή βλάβη. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα ουρομοντουλίνης ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και μάλιστα οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ανευρίσκονταν στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου. Τα επίπεδα ουρομοντουλίνης εμφανίζουν θετική συσχέτιση με το εκτιμώμενο GFR και αντίστροφη συσχέτιση με την πρωτεϊνουρία (44,45).
- **Βανίνη 1 (Vanin 1):** Η Vanin 1 (Vascular non inflammatory molecule) είναι ένα συνδεδεμένο με τη γλυκοσυλφωσφατιδυλοϊνοσιτόλη ένζυμο, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανακύκλωση του παντοθενικού οξέος (βιταμίνη B5), το οποίο είναι πρόδρομη ουσία του σενζύμου A και κατά συνέπεια ιδιαίτερα σημαντικό στην παραγωγή ενέργειας, αλλά και στο οξειδωτικό stress και στη φλεγμονή. Το ένζυμο αυτό έχει ιδιαίτερη έκφραση στο ήπαρ, το έντερο και στους νεφρούς. Σε πειραματικές μελέτες σε επίμυες, η βανίνη 1 ανιχνεύτηκε ως πρώιμος βιοδείκτης νεφρικής σωληναριακής βλάβης στην υπερτασική νεφρική νόσο, αλλά και σε νορμοτασικούς επίμυες που υποβλήθηκαν σε υψηλή πρόσληψη νατρίου. Σε μελέτες σε ανθρώπους, η βανίνη 1 ανιχνεύθηκε ως πρώιμος βιοδείκτης νεφρικής βλάβης στη χρόνια νεφρική νόσο, αλλά και ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς(44,45).
- **Γκαλεκτίνη-3 (Galectin-3):** Η γκαλεκτίνη-3 ανιχνεύεται στα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα καθώς και στα μακροφάγα. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε ένα πλήθος βιολογικών



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

λειτουργιών, όπως είναι η κυτταρική ανάπτυξη, η απόπτωση, η διαφοροποίηση, ο μετασχηματισμός, η αγγειογένεση, η προσκόλληση, η ανοσοποίηση, η φλεγμονή και η ίνωση. Μία αύξηση στη συγκέντρωση της γκαλεκτίνης-3 σχετίζεται με την ανάπτυξη νεφρικής ίνωσης, τον αυξημένο κίνδυνο ταχείας έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας, την πρόοδο της νεφρικής ανεπάρκειας και την συνολική αύξηση της θνητότητας από οποιοδήποτε αίτιο στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Συνεπώς, η γκαλεκτίνη-3 όχι μόνο προστατεύει τα νεφρικά σωληνάρια από τη χρόνια βλάβη περιορίζοντας την απόπτωση, αλλά μπορεί να προάγει την αναδιαμόρφωση του νεφρικού ιστού και να περιορίζει την ίνωση. Υψηλότερα επίπεδα γκαλεκτίνης ανευρίσκονται σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς με μακρολευκωματουρία και στους ασθενείς στα προχωρημένα στάδια χρόνιας νεφρικής νόσου (στάδιο 4 και 5)(44,45).

- **Metabolomics:** Η ανάπτυξη της τεχνολογίας των metabolomics και proteomics έχει επιτρέψει την αναγνώριση διαφόρων μεταβολιτών που μπορεί να σχετίζονται με τη χρόνια νεφρική νόσο, όπως είναι η 5-μεθοξυτρυπτοφάνη (5-MTP), η καναβινοσουκινάτη (CSA), η ακετυλκαρνιτίνη, η τιγλυλκαρνιτίνη και η ταυρίνη. Για παράδειγμα, τα επίπεδα της 5-MTP ελαττώνονται με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου. Επιπρόσθετα, βιοδείκτες που σχετίζονται με την πρώιμη ανίχνευση της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι διάφοροι νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί στα γονίδια MYH9/APOL1 και UMOD, ο μεταβολίτης παντοθενικό οξύ και το πρωτεομικό panel βιοδεικτών CKD273. Αυτό το panel που βασίζεται στην τεχνολογία των proteomics είναι ένα panel βιοδεικτών που αναπτύχθηκε από 273 πεπτίδια των ούρων που διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους υγιείς και στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Το CKD273 είναι εμπορικά διαθέσιμο σαν in vitro διαγνωστικό test για την πρώιμη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς λευκωματουρία, ένα υψηλό score από το panel CKD273 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε μικρολευκωματουρία μέσα στα επόμενα 2,5 έτη και συνεπώς έχει προγνωστική αξία. Οι περιορισμοί της μεθόδου συνίστανται στο γεγονός ότι σε κάθε δειγματοληψία ουσιαστικά λαμβάνουμε ένα στιγμιότυπο της κλινικής εξέλιξης, συνεπώς απαιτούνται πολλαπλές δειγματοληψίες για να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα, το κόστος είναι ιδιαίτερα υψηλό και γενικότερα η εφαρμογή των νέων μοριακών τεχνολογιών στην κλινική πράξη απαιτεί τη διενέργεια πολλών κλινικών μελετών προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αξία τους (44,45).



ΕΕΙ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## Συμπεράσματα

Η ανάγκη να βρεθούν βιοδείκτες για την διαστρωμάτωση κινδύνου της ONB όπως και τη διάγνωση και παρακολούθηση της ΧΝΝ φαίνεται με την πάροδο του χρόνου ολοένα και περισσότερο. Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί πολυάριθμοι βιοδείκτες για την προγνωστική και διαγνωστική τους αξία στην νεφρική νόσο και κάθε ένας από αυτούς έχει τα δικά του χαρακτηριστικά. Κανένας όμως δεν έχει απόλυτη ειδικότητα ή ευαισθησία. Έτσι δεν είναι δυνατή επί του παρόντος η κλινική τους εφαρμογή. Οι μελλοντικές έρευνες πρέπει να επικεντρωθούν στους μηχανισμούς της νεφρικής βλάβης ώστε να γίνουν κατανοητοί όλοι οι φαινότυποί της και η παθοφυσιολογία της. Αυτό θα μπορέσει να οδηγήσει σε σωστότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις και σε καλύτερη πρόγνωση στην επιβίωση των ασθενών.

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



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## Βιβλιογραφία

1. Strimbu K, Tavel J. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 November; 5(6): 463–466.
2. WHO International Programme on Chemical Safety. *Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles*. 1993.
3. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes, *Clin Biochem* 2016; Rev 37 (2) :85
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P. 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 Acute Dialysis Quality Initiative workgroup
5. Kellum J, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury - nature reviews - disease primers - Article citation ID: 2021; 7:52
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *KDIGO CKD Work Group Kidney Int Suppl*. 2013; **3**: 1-150 2012
7. Consensus Statement | Critical Care Medicine Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference A Consensus Statement Marlies Ostermann, *AMA Netw Open*. 2020;3 (10): e2019209.
8. Doi K, Yuen PST, Eisner C, Hu X, Leelahavanichkul A, Schnermann J, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(6):1217–1221.
9. Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV. Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3263–3265.
10. Hoste E, Bihorac A, Al-Khafaji A, et al; RUBY Investigators. Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):943-953.
11. Szczech LA. The Development of Urinary Biomarkers for Kidney Disease Is the Search for Our Renal Troponin, *Journal of the American Society of Nephrology* 2009;20(8): p 1656-1657.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

12. Ostermann, M, Zarbock, A, Goldstein, S, Kashani, K, Macedo, E, Murugan, R, Bell, M, Forni, L, Guzzi, L, Joannidis, M, 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.
13. Mehta R, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, RoncoC, Warnock D, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.
14. Edelstein CL. MD, PhD. Biomarkers of Kidney Disease (Second edition). Edited by Charles L. Edelstein, 2017; Elsevier inc.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9):604–612.
16. Levin A, Stevens P. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85:49–61.
17. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *The Biochemical journal.* 1990; 268(2):287-94.
18. Filler G, Huang SH, Yasin A. The usefulness of cystatin C and related formulae in pediatrics. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC.* 2012;50(12):2081-91
19. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352(20):2049–2060.
20. Séronie-Vivien S, Delanaye P, Piéroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol JP, et al. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(12):1664–1686.
21. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148(11): 810–819.
22. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008;74(8):1059– 1069.



EEI

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

23. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Critical care*. 2007;11(4): R84.
24. 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(10):2534–2543.
25. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Bennett M, Story D, Matalanis G, et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009 Nov;24(11):3349-54.
26. Bonventre JF. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265–3268
27. Gauer S., Sichler O., Obermuller N., Holzmann Y., Kiss E., Sobkowiak E., et al. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int*. 2007;72, 1081–1087.
28. Lin X., Yuan J., Zhao Y., Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis. *J. Nephrol*. 2015;28, 7–16.
29. Hishikari K., Hikita H., Nakamura S., Nakagama S., Mizusawa M., Yamamoto T., et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiorenal Med*. 2017; 7 (4), 267–275.
30. Cho E., Yang H. N., Jo S. K., Cho W. Y., Kim H. K. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *J. Korean Med. Sci*. 2013; 28, 100–105.
31. Vento M, Sastre J, Asensi MA, Vina J. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(11):1393-8.
32. Bosomworth MP, Aparicio SR, Hay AW. Urine N-Acetyl-Beta-D-glucosaminidase--a marker of tubular damage? *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999;14(3):620-6.
33. Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, El-Lebedy D, Thabet EH. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*. 2013; 6:7-13.



ΕΕΙ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

34. Bhosale S. J, Kulkarni A. P. Biomarkers in acute kidney injury. *Indian J. Crit. Care Med.* 2020;24 (3), S90–S93.
35. Cavalcante C. T. M. B., Cavalcante M. B., Castello Branco K. M. P., Chan T., Maia I. C. L., Pompeu R. G., et al. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Pediatr. Nephrol.* 2022; 37 (1), 61–78.
36. Guzzi L. M, Bergler T, Binnall B, Engelman D. T, Forni L, Germain M. J, et al. Clinical use of [TIMP-2] [IGFBP7] biomarker testing to assess risk of acute kidney injury in critical care: Guidance from an expert panel. *Crit. Care.* 2019; 23, 225.
37. Vijayan A, Faubel S, Askenazi D. J, Cerda J, Fissell W. H, Heung M, et al. Clinical use of the urine biomarker [TIMP-2] × [IGFBP7] for acute kidney injury risk assessment. *Am. J. Kidney Dis.* 2016;68 (1), 19–28.
38. van den Bergh FA, Kolkman JJ, Russel MG, Vlaskamp RT, Vermes I. [Calprotectin: a fecal marker for diagnosis and follow-up in patients with chronic inflammatory bowel disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2003;147(48):2360-5.
39. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017;219(3):554-72.
40. Tepel M, Borst C, Bistrup C, Marcussen N, Pagonas N, Seibert FS, et al. Urinary calprotectin and posttransplant renal allograft injury. *PLoS One.* 2014;9(11).
41. Younes-Ibrahim MS, Younes-Ibrahim M. Biomarkers and kidney diseases: a brief narrative review. *J Lab Precis Med* 2022; 7:20
42. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease. *Annu Rev Physiol.* 2019 (10); 81: 309–333
43. Mizdrak M, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Bozic J. Emerging biomarkers for early detection of chronic kidney disease. *J Pers Med* 2022;12: 548
44. New potential biomarkers for chronic kidney disease management-a review of the literature. Lousa I, Reis F, Beirao I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22:43
45. Plasma and urine biomarkers in chronic kidney disease: closer to clinical application. Zabetian A and Coca S. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30: 531-37