



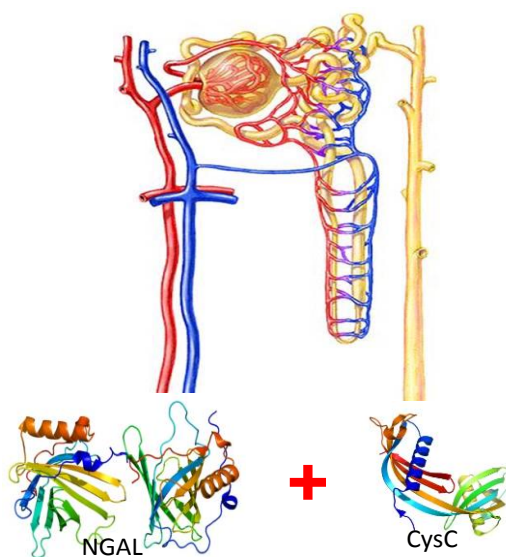
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

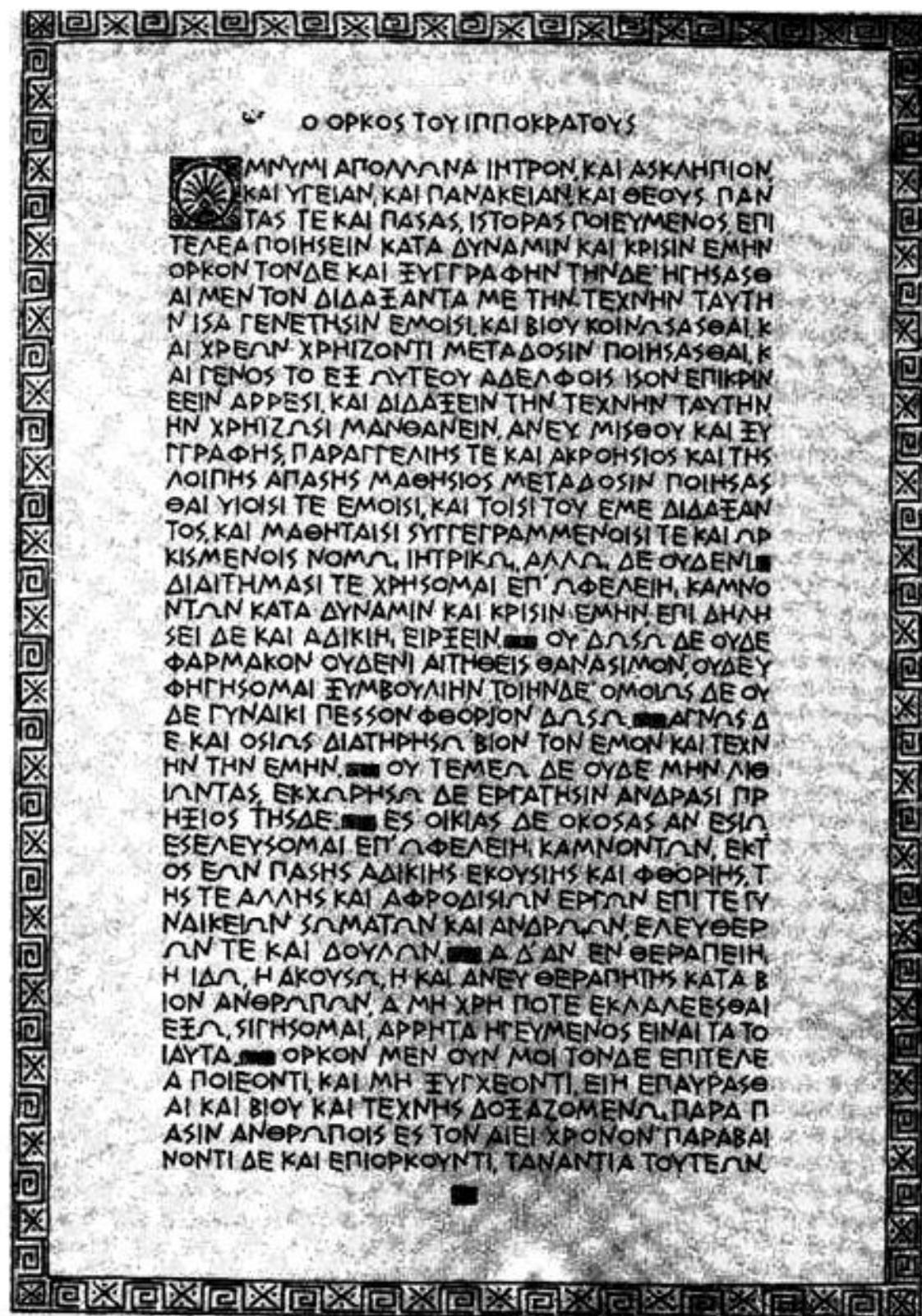
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ Π. ΚΟΚΚΟΡΗΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ



ΑΘΗΝΑ 2013



Στους επιστήθιους φίλους μου, ιατρούς
Μάριο Νικολάου και
Λεονάρδο Σαλβάνο,
για την ανεκτίμητη φιλία τους

Στον Καθηγητή μου Σεραφείμ Νανά,
για ότι μου έχει απλόχερα προσφέρει
και για τις ευκαιρίες που μου έχει δώσει

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1) ΣΕΡΑΦΕΙΜ ΝΑΝΑΣ (Επιβλέπον μέλος)

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ - Α' ΚΕΘ ΕΚΠΑ, ΝΟΣ. 'Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ'

2) ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ - Α' ΚΕΘ ΕΚΠΑ, ΝΟΣ. 'Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ'

3) ΙΩΑΝΝΑ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ - Β' ΚΕΘ ΕΚΠΑ, ΝΟΣ. 'ΑΤΤΙΚΟΝ'

- Ημερομηνία υποβολής αιτήσεως για ορισμό τριμελούς επιτροπής: 12/05/2010
- Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 30/06/2010
- Ημερομηνία κατάθεσης πρωτοκόλλου και ορισμού του θέματος της διατριβής: 08/11/2010
- Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 03/07/2013
- Η διατριβή παρουσιάστηκε ενώπιον της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής στις 19/09/2013 και έγινε αποδεκτή με το βαθμό **ΑΡΙΣΤΑ**

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ ΑΡΜΑΓΑΝΙΔΗΣ
- 2) ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΕΡΑΦΕΙΜ ΝΑΝΑΣ
- 3) ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΗΛΙΑΣ ΛΙΑΝΟΣ
- 4) ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΚΟΤΑΝΙΔΟΥ
- 5) ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΩΑΝΝΑ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ
- 6) ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΡΟΥΤΣΗ
- 7) ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΙΡΗΝΗ ΓΡΑΨΑ

Ο εκτελών χρέη Προέδρου της Ιατρικής Σχολής

ΠΡΥΤΑΝΗΣ ΘΕΟΔΟΣΙΟΣ ΠΕΛΕΓΡΙΝΗΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΡΟΚΥΨΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ	12
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	13
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18
A.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	19
A.2. ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΤΗ ΜΕΘ	19
A.2.1. ΟΡΙΣΜΟΙ	19
A.2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΝΑ/ΟΝΒ ΣΤΗ ΜΕΘ	21
A.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΟΝΑ/ΟΝΒ ΣΤΗ ΜΕΘ	23
A.3.1. ΣΗΠΤΙΚΗ ΟΝΒ ΣΤΗ ΜΕΘ	23
A.3.2. ΟΝΒ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΥΧΝΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	24
A.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΝΒ	25
A.4.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ΟΝΒ	25
A.4.2. ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ	28
A.4.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΟΝΒ	30
A.5. ΝΕΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ	30
A.5.1. ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΚΑΙ Η ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΝΕΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ	30
A.5.2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΙΔΑΝΙΚΟΥ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ ΟΝΒ	31
A.5.3. ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ	32
A.5.3.1. INTERLEUKIN-18 (ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-18) (IL-18)	32
A.5.3.2. LIVER TYPE-FATTY ACID-BINDING PROTEIN (ΗΠΙΑΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΠΡΩΤΕΙΝΗ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ) (L-FABP)	36

A.5.3.3. KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (ΜΟΡΙΟ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ-1) (KIM-1).....	36
A.5.3.4. N-ACETYL-β-D-GLUCOSAMINIDASE (N-ΑΚΕΤΥΛ-β-D- ΓΛΥΚΟΣΑΜΙΝΙΔΑΣΗ) (NAG)	37
A.5.3.5. ΑΛΛΟΙ ΝΕΦΡΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	38
A.6. NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (ΛΙΠΟΚΑΛΙΝΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗ ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΗ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ) (NGAL)	41
A.6.1. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ NGAL	41
A.6.2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΤΗΣ NGAL ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ	42
A.6.3. Η NGAL ΩΣ ΝΕΟΣ ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ: ΒΑΣΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	45
A.6.4. Η NGAL ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (Πίνακας 8)	46
A.6.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ NGAL ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘ ΕΝΗΛΙΚΩΝ	48
A.6.6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ NGAL ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ONB	48
A.7. CYSTATIN C (ΣΥΣΤΑΤΙΝΗ C) (CysC)	49
A.7.1. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ CysC	49
A.7.2. CysC ΚΑΙ ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (ΡΣΔ).....	50
A.7.3. CysC ΚΑΙ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	50
A.7.4. Η CysC ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	51
A.7.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ CysC ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘ ΕΝΗΛΙΚΩΝ	52
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	53
B.1. ΥΠΟΘΕΣΗ.....	54
B.2. ΣΚΟΠΟΣ.....	54
B.3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	55
B.3.1. Σχεδιασμός μελέτης	55
B.3.2. Συλλογή δεδομένων	58

B.3.3. Εργαστηριακές μετρήσεις βιοδεικτών	58
B.3.4. Στατιστική ανάλυση	59
B.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	62
B.4.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	62
B.4.2. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ONB	67
B.4.3. ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΤΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ONB 7 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΘ.....	81
B.4.4. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ	90
B.4.5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ.....	96
B.4.6. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΗΨΗ	101
B.4.7. ΜΕΓΙΣΤΕΣ ΤΙΜΕΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ.....	104
B.5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	107
Παθοφυσιολογία	107
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	108
Cystatin C.....	114
Μέγιστες τιμές βιοδεικτών.....	118
Συνδυασμοί βιοδεικτών	118
Κριτική αποτίμηση μελετών: περιορισμοί και πρακτικές δυσκολίες των νέων βιοδεικτών	120
B.5.1. ΕΠΙΚΡΙΣΗ.....	124
B.5.1.1 Κλινική σημασία	124
B.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	126

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	127
ABSTRACT.....	129
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	131

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Παρά το ότι η κρεατινίνη ορού χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης, είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης κατά τη διάρκεια οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας. Η συγκέντρωση της κρεατινίνης δεν αυξάνει έως ότου το 50% της νεφρικής λειτουργίας έχει απολεσθεί. Παρά το ότι είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για την ανίχνευση νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με σταθερή χρόνια νεφρική νόσο, αποδίδει φτωχά σε καταστάσεις οξείας νεφρικής βλάβης. Η έλλειψη ενός πρώιμου βιοδείκτη είναι ένα μεγάλο εμπόδιο για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών πρόληψης της οξείας νεφρικής βλάβης. Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έχουν παγιώσει την ανάγκη της έγκαιρης παρέμβασης για την αναστροφή της οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας. Με την επίπτωση της οξείας νεφρικής βλάβης να προσεγγίζει επιδημικές διαστάσεις, η ανάγκη για νεότερους βιοδείκτες είναι επείγουσα.

Η βελτίωση της έκβασης των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τις τελευταίες δεκαετίες βοηθήθηκε από τη διαθεσιμότητα μίας ομάδας βιοδεικτών. Η απουσία παρόμοιας ομάδας βιοδεικτών στην οξεία νεφρική βλάβη αποτελεί μεγάλο εμπόδιο για τη βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος. Η NGAL και η CysC εμφανίζονται ως πολλά υποσχόμενα μόρια και είναι πιθανό κάποιο από αυτά να γίνει το αντίστοιχο της τροπονίνης για την οξεία νεφρική βλάβη.

Η πρώιμη ανίχνευση της οξείας νεφρικής βλάβης από νέους δείκτες (ή το συνδυασμό τους) θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρες παρεμβάσεις, ώστε να αποφευχθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις της όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε ασθενείς της ΜΕΘ.

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να συγκρίνει τους παραπάνω βιοδείκτες και τους συνδυασμούς τους όσον αφορά την προβλεπτική τους ικανότητα στην ανίχνευση της οξείας νεφρικής βλάβης στους ενήλικες ασθενείς της ΜΕΘ. Στο γενικό μέρος περιγράφεται

το μέγεθος του προβλήματος, η παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης, καθώς και οι διάφοροι βιοδείκτες που είναι μέχρι σήμερα διαθέσιμοι. Στο ειδικό μέρος γίνεται παράθεση και συζήτηση των αποτελεσμάτων της διατριβής.

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση διδακτορικής διατριβής αποτελεί σταθμό στη σταδιοδρομία κάθε νέου ιατρού. Ωστόσο, πρόκειται για μία επίπονη και περίπλοκη διαδικασία για την πραγματοποίηση της οποίας απαιτείται η συμβολή πολλών συνεργατών.

Πρώτα απ'όλα, θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη και τις θερμές μου ευχαριστίες στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια και μέλος της τριμελούς επιτροπής **Αναστασία Κοτανίδου**, για την ηθική της στήριξη και την πολύτιμη συνεισφορά της όχι μόνο στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής, αλλά και καθόλη τη διάρκεια της εξειδίκευσής μου στον 'Ευαγγελισμό'. Ήταν αυτή η οποία με την επιμονή της με έπεισε να ξεκινήσω, σε μια δύσκολη για μένα περίοδο, που είχα αποφασίσει να μην κάνω καθόλου διατριβή.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την αναπληρώτρια καθηγήτρια **Ιωάννα Δημοπούλου**, μέλος της τριμελούς επιτροπής για τη συμβολή της στην πραγματοποίηση της διατριβής μου.

Θερμές ευχαριστίες στην Επιμελήτριά μου στη ΜΕΘ **Λίνα Δούκα**, η οποία μου έκανε την πρώτη 'γνωριμία' με τους νέους βιοδείκτες του νεφρού και μου έδωσε την ιδέα και το έναυσμα για το θέμα της διατριβής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την **Κυπαρισσία Αβράμη**, για την πολύτιμη βοήθειά της στη συλλογή των δειγμάτων των ασθενών και τη **Σοφία Ιωαννίδου**, η οποία πραγματοποίησε τις εργαστηριακές μετρήσεις στο εργαστήριο Βιοχημείας του Νοσ. 'Ο Ευαγγελισμός'.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στην ερευνητική ομάδα του καθηγητή Σεραφείμ Νανά στο Νοσ. 'Ο Ευαγγελισμός' και συγκεκριμένα στη **Μαρία Παρίση**, **Χρυσούλα Πιπιλή**, **Μαρία**

Δακουτρού, Μαρία Μητσογιάννη, Έλλη Τριποδάκη, Ηλία Παπακωνσταντίνου, Έφη Καμπισιούλη, Δήμητρα Τσιμπούκη, Μαρία Κίτσου, για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή των δεδομένων και τις καταγραφές των ασθενών.

Θερμές ευχαριστίες στον Λέκτορα Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων **Τάκη Κοραντζόπουλο** και στον Επιμελητή μου, Παθολόγο στη Β' Παθολογική Κλινική στο Γεν. Νοσ. Πειραιά 'Τζάνειο', **Γιάννη Πρωτοψάλτη**. Είναι αυτοί που με έμαθαν να γράφω επιστημονικά άρθρα, με βοήθησαν πολύ στα πρώτα μου ερευνητικά βήματα και επίσης με τιμούν με την φιλία τους.

Ευχαριστώ ιδιαίτερος τον Καθηγητή της Βιολογικής Χημείας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων και προπαντός πολύτιμο φίλο μου **Δημήτριο Γαλάρη**, στο Εργαστήριο του οποίου εργάστηκα ως επιστημονικός συνεργάτης επί τέσσερα έτη, κατά τη διάρκεια των φοιτητικών μου χρόνων και ουσιαστικά με μύησε στον κόσμο της βασικής έρευνας, της μοριακής βιολογίας και του οξειδωτικού στρες, για τα οποία του είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων. Δε διστάζω να πω ότι είναι το πρόσωπο-κλειδί στη σταδιοδρομία μου, την οποία επηρέασε περισσότερο από οποιονδήποτε άλλον.

Τέλος, θα ήθελα να κάνω ιδιαίτερη μνεία στον επιβλέποντα της διατριβής μου, καθηγητή **Σεραφείμ Νανά**, έναν από τους εμπειρότερους ερευνητές στην Ελλάδα στο χώρο της Εντατικής Θεραπείας και με τεράστια εμπειρία και επιτυχία στην επίβλεψη διδακτορικών διατριβών. Θεωρώ τον εαυτό μου ιδιαίτερα τυχερό που εκπόνησα την παρούσα διατριβή υπό την εποπτεία του. Μαζί του δεν έκανα απλά μία διατριβή, αλλά έμαθα τα βασικά της κλινικής έρευνας. Ο ρόλος του υπήρξε καθοριστικός σε όλα τα επίπεδα. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την υπομονή του, την επιμονή του, τη διαθεσιμότητά του οποιαδήποτε ώρα και ημέρα, την εντιμότητα και το ήθος του και του αφιερώνω αυτή τη διατριβή ως ελάχιστο δείγμα σεβασμού και ευγνωμοσύνης στο πρόσωπό του.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΠΡΟΚΥΨΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Δημοσιεύσεις σε ξενόγλωσσα επιστημονικά περιοδικά:

1. **Kokkoris S**, Parisi M, Ioannidou S, Douka E, Pipili C, Kyprianou T, Kotanidou A, Nanas S. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. **Ren Fail** 2012;34(9):1100-1108.
2. **Kokkoris S**, Pipili C, Grapsa E, Kyprianou T, Nanas S. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU. A review. **Ren Fail** 2013;35(4):579-91.

Δημοσίευση σε ελληνικό επιστημονικό περιοδικό:

Σ. Κόκκορης, Ε. Γράψα, Σ. Νανάς. Οξεία νεφρική βλάβη και πρώιμοι βιοδείκτες στη ΜΕΘ ενηλίκων. **Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής** 2012;29(5):550-561.

Κεφάλαιο σε ξενόγλωσσο βιβλίο:

Kokkoris S, Nanas S, Andrews P. Possible role of NGAL as an early renal biomarker. In: *Annual Update In Intensive Care And Emergency Medicine 2012*. Editor: J.L. Vincent. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2012, p. 609-617.

Περίληψεις σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια:

1. **S. Kokkoris**, C. Pipili, M. Parisi, C. Avrami, E. Tripodaki, M. Ioannidou, E. Douka, M. Kitsou, D. Zervakis, S. Nanas. Cystatin C as a predictive biomarker for early detection of acute kidney injury in ICU patients. **15th State-of-the-Art**. Athens, Greece, 7-9 April 2011, p94.
2. **S. Kokkoris**, S. Ioannidou, M. Parisi, K. Avrami, E. Tripodaki, E. Douka, C. Pipili, M. Kitsou, D. Zervakis, S. Nanas. Early detection of acute kidney injury by novel biomarkers in ICU patients. A prospective follow up study. **24th ESICM Annual Congress**. Berlin, Germany, 1-5 October 2011, p. S238.
3. **S. Kokkoris**, M. Parisi, S. Ioannidou, E. Douka, C. Pipili, M. Kitsou, C. Avrami, A. Kotanidou, S. Nanas Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin And Cystatin C For Early Detection Of Acute Kidney Injury In Critically Ill Adults. An Observational Study. **American Thoracic Society (ATS) 2012 Congress**. San Fransisco, May 2012. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:A3162.
4. **S. Kokkoris**, M. Parisi, S. Ioannidou, E. Douka, C. Pipili, M. Mitsogianni, T. Kyprianou, A. Kotanidou, S. Nanas. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. **25th ESICM Annual Congress**. Lisbon, Portugal. 13–17 October 2012. *Intensive Care Medicine Supplement 1*, Volume 38, October 2012.
5. C. Vrettou, **S. Kokkoris**, K. Apostolou, M. Parisi, E. Haritatos, S. Dimopoulos, S. Nanas. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic and nonseptic ICU patients. *Crit Care* 2012, 16 (Suppl 1): P352. **32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine**. Brussels, Belgium, 20-23 March 2012.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο : Κόκκορης Στυλιανός
Πατρώνυμο : Πέτρος
Ημ/νία Γεννήσεως : 30/11/1974
Τόπος Γεννήσεως : Πειραιάς
Υπηκοότητα : Ελληνική
Διεύθυνση : Ερμού 30, Κορυδαλλός. ΤΚ: 18122.
Τηλέφωνα : +30 2104966459, +30 6946182837
E-mail : *skokkoris2003@yahoo.gr*

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 1992: Αποφοίτησα από το 3^ο Γενικό Λύκειο Κορυδαλλού με βαθμό απολυτηρίου **ΑΡΙΣΤΑ (19 5/11)**.
- 1993: Εισήχθηκα στην **ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΥ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ** κατόπιν πανελληνίων εισαγωγικών εξετάσεων.
- 8-Νοε-1999: Αποφοίτησα με βαθμό πτυχίου Ιατρικής **ΑΡΙΣΤΑ (8 40/69)**.
- Δεκ.1999-Μάρ.2000: Τρίμηνη Εκπαίδευση στο Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου, στις κλινικές Παθολογίας, Καρδιολογίας και Χειρουργικής.
- Μάρ.2000-Μάρ.2001: Εργάστηκα ως Αγροτικός Ιατρός στο Περιφερειακό Ιατρείο Μάννας του Κέντρου Υγείας Ξυλοκάστρου (Νομός Κορινθίας).
- Μάρ.2001-Νοέ.2001: Εκπλήρωσα τις στρατιωτικές μου υποχρεώσεις στο Στρατό Ξηράς, ως ιατρός στρατιωτικής μονάδας (Διδυμότειχο, Νομός Έβρου).
- Από 5/11/2002 έως 4/8/2007 εργάστηκα ως **ειδικευόμενος Παθολόγος** στο **Β' Παθολογικό Τμήμα** του **'ΤΖΑΝΕΙΟΥ'** Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά (Διευθυντής: Δρ. Γρ. Γιαννούλης). Στα πλαίσια της κύριας ειδικότητάς μου, εκπαιδεύτηκα 3 μήνες στη **ΜΕΘ**, 3 μήνες στη **Μονάδα Εμφραγμάτων**, 3 μήνες στο εξωτερικό **Ηπατολογικό Ιατρείο** και 3 μήνες στο **Διαβητολογικό Κέντρο** του ίδιου νοσοκομείου.
- Στις 28-9-2007 έλαβα τον τίτλο χρησιμοποίησης της ιατρικής ειδικότητας της **ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ**, κατόπιν επιτυχούς εξέτασεως (5/9/2007).
- Από 3/7/2008 έως 31/5/2011 εργάστηκα ως **εξειδικευόμενος Εντατικολόγος** στην **Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Παν/μίου Αθηνών** στο Γεν. Νοσ. Αθηνών **'Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ'** (Διευθυντής: Καθηγητής Σερ. Νανάς).
- Στις 26-10-2010 έλαβα τον τίτλο εξειδίκευσης της **ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**, κατόπιν επιτυχούς εξέτασεως.
- Από 31-7-2013 εργάζομαι ως **Επικουρικός Ιατρός** στο **Β' Παθολογικό Τμήμα** του **Γ.Ν. Νίκαιας 'ΑΓ. ΠΑΝΤΕΛΕΗΜΩΝ'** (Διευθυντής: Δρ. Χαρ. Μπιλίνης).
- Είμαι κάτοχος των πιστοποιητικών **FCCS** (Fundamental Critical Care Support) και **BLS** (Basic Life Support).
- Είμαι πολύ καλός γνώστης της θεωρίας της **ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ**.
- Χειρίζομαι με άνεση **Η/Υ**.
- Ξένες Γλώσσες: Πολύ καλή γνώση της **ΑΓΓΛΙΚΗΣ ΓΛΩΣΣΑΣ** (**TOEFL** total score: **104/120**) (23/07/2011) και της **Αγγλικής ιατρικής ορολογίας**.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου στην Παθολογία και της εξειδίκευσής μου στην Εντατικολογία συμμετείχα ενεργά στο σχεδιασμό, την εκπόνηση, τη στατιστική ανάλυση και τη συγγραφή αρκετών κλινικών μελετών, κάποιες από τις οποίες δημοσιεύθηκαν σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά (**Σύνολο δημοσιευμένων άρθρων σε international peer reviewed journals: 34**). Επίσης, έχω **58 abstracts** σε διεθνή επιστημονικά συνέδρια.
- Υπήρξα άμισθος επιστημονικός συνεργάτης στο **Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας (Τομέας Ελευθέρων Ριζών) της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων**. Συνεργάστηκα με τον Καθηγητή Δ. Γαλάρη επί 4 έτη (1995-1999). Απέκτησα θεωρητικές και τεχνικές γνώσεις σε θέματα Μοριακής Βιολογίας και βασικής έρευνας. Πιο συγκεκριμένα, συμμετείχα στα ακόλουθα ερευνητικά αντικείμενα: **α)** Μελέτη του μοριακού μηχανισμού της αλληλεπίδρασης των υδροϋπεροξειδίων με αιμοπρωτεΐνες και **β)** Ο προστατευτικός ρόλος διαφόρων αντιοξειδωτικών στη μυοκαρδιακή βλάβη κατά τη διάρκεια της επανοξυγόνωσης μετά από περίοδο ισχαιμίας.
- Από τις **30/6/2010** είμαι **υποψήφιος διδάκτορας** της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Αθηνών (Α' Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Νοσ. 'Ευαγγελισμός'). Το θέμα της διατριβής μου είναι *'Βιοδείκτες οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς της ΜΕΘ'* και έχω επιβλέποντα τον Καθηγητή Σεραφείμ Νανά.
- Από 22-08-2011 έως 21-08-2012 εργάστηκα ως **clinical research fellow** στη **ΜΕΘ του Western General Hospital of Edinburgh (Edinburgh, Scotland, UK)**. Supervisor: Professor Peter Andrews.
- Από 01/09/2012 έως 30/06/2013 εργάστηκα ως **research fellow** στη **ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας (Κύπρος)**. Επιβλέπον: Δρ. Θεόδωρος Κυπριανού, Διευθυντής ΜΕΘ.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Από 01/09/2012 έως 30/06/2013, εργάστηκα ως **clinical skills tutor** των πρωτοετών και δευτεροετών φοιτητών στο παράρτημα της αγγλόφωνης Ιατρικής Σχολής του St. George's University of London στο Παν/μιο Λευκωσίας (**St. George's University of London Medical Program at University of Nicosia, Cyprus**).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

ORIGINAL ARTICLES

1. **Kokkoris S**, Parisi M, Ioannidou S, Douka E, Pipili C, Kyprianou T, Kotanidou A, Nanas S. Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults. **Ren Fail** 2012;34(9):1100-1108.
2. Stamatakis E, Stathopoulos A, Garini E, **Kokkoris S**, Glynos C, Psachoulia C, Pantzou H, Nanas S, Routsis C. Serum S100B protein is increased and correlates with interleukin-6, hypoperfusion indices and outcome in patients admitted for surgical control of haemorrhage. **Shock** 2013 (In Press).
3. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, **Kokkoris S**, Gerlach H, Andrews P, Cook D, Jaeschke R. The Effect of Selenium Therapy on Mortality in Patients with Sepsis Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Critical Care Med** 2013;41(6):1555-1564.

4. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, **Kokkoris S**, Zakyntinos E, Makris D, Magira E, Markaki V, Roussos C, Zakyntinos SG. Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in ARDS. **Eur Respir J** 2012;39(3):635-647.
5. Mentzelopoulos S, Malachias S, **Kokkoris S**, Roussos C, Zakyntinos S. HFO and tracheal gas insufflation versus standard HFO: Comparison of gas exchange at two levels of tracheal pressure. **Intensive Care Med** 2010;36:810-816.
6. Koutsovasilis A, Protopsaltis J, Triposkiadis F, **Kokkoris S**, Milionis H, Zairis M, Skoularigis J, Koukoulis G, Korantzopoulos P, Melidonis A, Foussas S. Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. **Inter Med** 2009;48:179-187.
7. Protopsaltis J, **Kokkoris S**, Korantzopoulos P, Milionis H, Karzi E, Anastasopoulou A, Filioti K, Antonopoulos S, Melidonis A, Giannoulis G. Prediction of long-term functional outcome in patients with acute ischemic non-embolic stroke. **Atherosclerosis** 2009;203:228-235.
8. Antonopoulos S, **Kokkoris S**, Gerakari S, Mikros S, Nitsotolis T, Vikeli D, Korantzopoulos P, Giannoulis G. Comparison of monotherapy versus combination anti-hypertensive therapy in elderly patients with essential hypertension. **Angiology** 2008;59(2):230-5.
9. Protopsaltis I, Korantzopoulos P, Milionis H, Koutsovasilis A, Nikolopoulos GK, Dimou E, **Kokkoris S**, Brestas P, Elisaf M, Melidonis A. Metabolic syndrome and its components as predictors of ischemic stroke in type 2 diabetes patients. **Stroke** 2008; 39(3):1036-8.
10. Protopsaltis J, **Kokkoris S**, Nikolopoulos G, Spyropoulou P, Katsaros T, Salvanos L, Brestas P, Korantzopoulos P, Melidonis A. Correlation between Increased Serum sFas Levels and Microalbuminuria in Type 1 Diabetic Patients. **Med Princ Pract** 2007;16(3):222-5.
11. Protopsaltis I, Nikolopoulos G, Dimou E, Brestas P, **Kokkoris S**, Korantzopoulos P, Melidonis A. Metabolic syndrome and its components as predictors of all-cause mortality and coronary heart disease in type 2 diabetic patients. **Atherosclerosis** 2007;195(1):189-94.
12. Antonopoulos S, **Kokkoris S**, Stasini F, Mylonopoulou M, Lepeniotis G, Mikros S, Korantzopoulos P, Giannoulis G. High prevalence of subclinical peripheral artery disease in Greek hospitalized patients. **Eur J Intern Med** 2005;16(3):187-191.

REVIEWS

1. **Kokkoris S**, Pipili C, Grapsa E, Kyprianou T, Nanas S. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU. A review. **Ren Fail** 2013;35(4):579-91.
2. **Kokkoris S**, Andrews P, Webb DJ. Role of calcitonin gene-related peptide in cerebral vasospasm, and as a therapeutic approach to subarachnoid hemorrhage. **Front Endocrinol (Lausanne)** 2012;3:135.
3. Korantzopoulos P, **Kokkoris S**, Liu T, Protopsaltis I, Li G, Goudevenos JA. Atrial fibrillation in end-stage renal disease. **Pacing Clin Electrophysiol** 2007;30(11):1391-1397.
4. Alevizos A, Lentzas J, **Kokkoris S**, Mariolis A, Korantzopoulos P. Physical activity and stroke risk. **Int J Clin Pract** 2005;59(8):922-30.

CASE REPORTS

1. Protosaltis J, Katsantonis J, **Kokkoris S**, Agapitos E, Lavranos G, Korantzopoulos P, Giannoulis G. Isolated primary cardiac amyloidosis associated with porokeratosis of Mibelli. **Int J Cardiol** 2008;126(2):e22-24.
2. Korantzopoulos P, **Kokkoris S**, Kountouris E, Protosaltis J, Siogas K, Melidonis A. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy. **Int J Cardiol** 2008;125(3):e51-53.
3. Katsantonis J, Protosaltis J, **Kokkoris S**, Brestas P, Aroni K, Tournis S, Giannoulis G. Systemic sclerosis associated with generalized vasculitis and hypopituitarism. **Rheumatol Int** 2008;28:1165-1168.
4. Chrysos G, Gerakari S, Stasini F, **Kokkoris S**, Kourousis D, Velegraki A. Intracranial haemorrhage possibly related to Tipranavir in an HIV-1 patient with cryptococcal meningitis. **J Infect** 2008;57(1):85-7.
5. Chrysos G, Mikros S, **Kokkoris S**, Pastelli A, Kontochristopoulos G. Alopecia induced by lopinavir plus ritonavir therapy in an HIV patient. **J Drugs Dermatol** 2007;6(7):742-3.
6. Protosaltis J, **Kokkoris S**, Brestas PS, Chrysos G, Salvanos L, Samara C, Giannoulis G. Neurolisteriosis mimicking herpes simplex encephalitis in an immunocompromized patient. **Scand J Infect Dis** 2006;38(9):825-828.
7. Antonopoulos S, Mikros S, **Kokkoris S**, Protosaltis J, Filioti K, Karamanolis D, Giannoulis G. A case of acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and simvastatin treatment. **JOP** 2005;6(3):264-8.
8. Chrysos G, **Kokkoris S**, Protosaltis J, Korantzopoulos P, Giannoulis G. Coxsackievirus infection associated with acute pancreatitis. **JOP** 2004;5(5):384-7.

LETTERS TO THE EDITOR

1. Kamaratos A, Lentzas J, Papathanasiou M, Gerakari S, Mariolis A, Alevizos A, Salvanos L, **Kokkoris S**, Melidonis A. Two-year follow up experience in type 1 diabetic patients with continuous subcutaneous insulin pump therapy. The role of general practice. **Rural Remote Health** 2007;7(1):657.
2. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulou M, **Kokkoris S**, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. **Atherosclerosis** 2006;184(1):233-4.
3. Kamaratos A, **Kokkoris S**, Tzanakari A, Protosaltis J, Varytimiadis K, Lentzas J, Giannoulis G. Group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) meningitis in a diabetic adult. **Acta Diabetol** 2005;42(3):117-8.
4. Korantzopoulos P, **Kokkoris S**, Papaioannides D. The association of metabolic syndrome with atrial fibrillation: an emerging epidemiological and pathophysiological hypothesis. **Cardiology** 2005;104(3):148-9.
5. Korantzopoulos P, **Kokkoris S**, Siogas K, Galaris D. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease. **Lancet** 2004;363(9426):2092.
6. Korantzopoulos P, **Kokkoris S**. The antioxidant effects of statins may extend beyond atherosclerosis: potential benefits for atrial fibrillation and heart failure. **Atherosclerosis** 2004;175(1):187.
7. Kamaratos A, **Kokkoris S**, Protosaltis J, Agorgianitis D, Koumpoulis H, Lentzas J, Melidonis A, Giannoulis G. Simultaneous bilateral facial palsy in a diabetic patient. **Diabetes Care** 2004;27(2):623-4.

8. Korantzopoulos P, Papaioannides D, Galaris D, **Kokkoris S**. On the role of oxidative stress in accelerated atherosclerosis observed in rheumatic diseases. **Joint Bone Spine** 2003;70(4):311-2.
9. Korantzopoulos P, Papaioannides D, Galaris D, **Kokkoris S**. Does C-reactive protein represent an oxidative stress marker in cardiovascular disease? **Int J Clin Pract** 2003;57(3):252.
10. Korantzopoulos P, Galaris D, Papaioannides D, **Kokkoris S**. C-reactive protein and oxidative stress in atrial fibrillation. **Int J Cardiol** 2003;88(1):103-4.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. **Κόκκορης Σ**, Γράψα Ε, Νανάς Σ. Οξεία νεφρική βλάβη και πρώιμοι βιοδείκτες στη ΜΕΘ ενηλίκων. **ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ** 2012;29(5):550-561.
2. Πρωτοψάλτης Ι, **Κόκκορης Σ**, Χαραμής Α, Κακάτσος Ι, Λεβισιανού Δ, Καμαράτος Α, Δαδιώτης Λ, Πουλοπούλου Χ, Μελιδώνης Α. Συσχέτιση μορίων με αποπτωτική και αντι-αποπτωτική δράση με τα επίπεδα μικρολευκωματουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. **ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ** 2006;19(4):300-305
3. Λέντζας Ι, **Κόκκορης Σ**, Αλεβίζος Α, Δασκαλάκης Π, Καμαράτος Α, Μαριόλης Α. Νέοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: Δείκτες φλεγμονής, θρόμβωσης και οξειδωτικού stress. **ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ** 2005;17(3):139-145.
4. Αντωνόπουλος Σ, **Κόκκορης Σ**, Στασινή Φ, Κεραμίδας Γ, Γιαννούλης Γ. Δείκτης σφυρού-βραχίονα. Μία απλή μέτρηση ανιχνεύει την αδιάγνωστη περιφερική αρτηριοπάθεια. **ΙΑΤΡ. ΕΠΙΘ. ΕΝ. ΔΥΝ.** 2004;38:109-112.

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΒΙΒΛΙΑ

1. **Kokkoris S**, Nanas S, Andrews P. Possible role of NGAL as an early renal biomarker. In: **Annual update in Intensive care and emergency medicine 2012**. *Editor: J.L. Vincent*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2012, p. 609-617.
2. Galaris D, **Kokkoris S**, Toumpoulis I, Korantzopoulos P. The Molecular Mechanism of Interaction of H₂O₂ with Metmyoglobin. In: **Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants**. *Editor: T. Ozben*. Plenum Press, New York 1998, p. 93-101.

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΒΙΒΛΙΑ

- 1) **Σ. Κόκκορης**, Θ. Βασιλακόπουλος. Monitoring κατά την αποδέσμευση από τον αναπνευστήρα: Εντατική Θεραπεία και Επείγουσα Ιατρική: Monitoring. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2009. Σελ. 562-567.
- 2) Α.Καμαράτος, **Σ. Κόκκορης**. Υγιεινοδιαιτητική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Σακχαρώδης Διαβήτης, Μεταβολικό Σύνδρομο και Αθηρωμάτωση. Υπεύθυνος έκδοσης Α. Μελιδώνης. Αθήνα 2004. Σελ. 133-150.
- 3) Α. Καμαράτος, **Σ. Κόκκορης**, Α. Βράνου. Η συντηρητική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Ο ρόλος της φυσικής άσκησης. Σακχαρώδης Διαβήτης και Αθηροσκλήρωση. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο- Τόμος Πρακτικών. Πειραιάς 2003. Σελ. 110-117.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κρεατινίνη του ορού (sCr), η οποία χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), είναι ένας μη ευαίσθητος δείκτης κατά τη διάρκεια οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας (1). Η έλλειψη ενός πρώιμου νεφρικού βιοδείκτη είναι εμπόδιο για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών πρόληψης και έγκαιρων παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της ONB. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα νέων βιοδεικτών με πρώιμη διαγνωστική και/ή προγνωστική αξία έχουν αναδείξει αρκετά υποψήφια μόρια, όπως η λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη ζελατινάση των ουδετεροφίλων [neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)], η συστατίνη C (cystatin C), το μόριο νεφρικής βλάβης-1 [kidney injury molecule-1 (KIM-1)] και η ιντερλευκίνη-18 [interleukin-18 (IL-18)], μεταξύ άλλων, με την NGAL να είναι το πιο πολλά υποσχόμενο μόριο μέχρι σήμερα.

A.2. ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΤΗ ΜΕΘ

A.2.1. ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο όρος οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) εισήχθηκε αρχικά από τον Homer Smith το 1951 και αναφερόταν στη νεφρική δυσλειτουργία που σχετιζόταν με τραυματικές βλάβες. Έκτοτε, αυτός ο όρος έχει εκτεταμένα χρησιμοποιηθεί στην ιατρική βιβλιογραφία για να περιγράψει μία απότομη και παρατεταμένη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Όμως, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε σαφής ορισμός της ONA. Μία ανασκόπηση έδειξε ότι υπήρχαν τουλάχιστο 35 ορισμοί στη βιβλιογραφία (2), οδηγώντας σε ευρεία διακύμανση στις δημοσιευμένες επιπτώσεις και εκβάσεις της ONA. Η ανάγκη για έναν ορισμό κοινής αποδοχής ήταν εμφανής. Έτσι, ο όρος ONB προτάθηκε να περιλαμβάνει ολόκληρο το φάσμα του συνδρόμου, από τις ελάχιστες (υποκλινικές) μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας έως την ανάγκη για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (ΘΝΥ) (3, 4). 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] (πίνακας 1) (4). Για περαιτέρω ακρίβεια του ορισμού της ONB, η ομάδα της ONB [acute kidney injury network (AKIN)] πρότεινε μία τροποποιημένη εκδοχή της κατηγοριοποίησης κατά RIFLE, επίσης γνωστή ως κριτήρια AKIN (πίνακας 2) (3). Όπως προκύπτει από τους παραπάνω ορισμούς η ONB δεν είναι ταυτόσημη της ONA.

Πίνακας 1. RIFLE κριτήρια για τη διάγνωση της ONB

RIFLE κριτήρια

Στάδιο	Κριτήρια ΡΣΔ	Κριτήρια ρυθμού διούρησης
Risk (R)	Αύξηση κρεατινίνης x 1.5 ή μείωση του ΡΣΔ >25%	Ρυθμός διούρησης <0.5 ml/kg/h x 6 h
Injury (I)	Αύξηση κρεατινίνης x 2 ή μείωση του ΡΣΔ >50%	Ρυθμός διούρησης <0.5 ml/kg/h x 12 h
Failure (F)	Αύξηση κρεατινίνης x 3 ή μείωση του ΡΣΔ >75% ή κρεατινίνη ≥ 4 mg/dl (οξεία αύξηση ≥ 0.5 mg/dl)	Ρυθμός διούρησης <0.3 ml/kg/h x 24 h ή ανουρία x 12 h
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, ONB=Οξεία Νεφρική Βλάβη

Πίνακας 2. AKIN κριτήρια για τη διάγνωση της ONB

Στάδιο	Κριτήρια sCr	Κριτήρια ρυθμού διούρησης
1	Αύξηση κρεατινίνης ≥ 0.3 mg/dl ή αύξηση ≥ 150 έως 200% από την τιμή αναφοράς	Ρυθμός διούρησης < 0.5 ml/kg/h x 6 h
2	Αύξηση κρεατινίνης > 200 έως 300% από την τιμή αναφοράς	Ρυθμός διούρησης < 0.5 ml/kg/h x 12 h
3	Αύξηση κρεατινίνης $> 300\%$ από την τιμή αναφοράς (ή κρεατινίνη ορού ≥ 4.0 mg/dl με οξεία αύξηση τουλάχιστο κατά 0.5 mg/dl)	Ρυθμός διούρησης < 0.3 ml/kg/h x 24 h ή ανουρία x 12 h

AKIN = Acute Kidney Injury Network, ONB=Οξεία Νεφρική Βλάβη

A.2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ONA/ONB ΣΤΗ ΜΕΘ

Σε μία μελέτη από τη βορειοανατολική Ιταλία, η επίπτωση της ONB ήταν 10.8% στο σύνολο των ασθενών από 19 ΜΕΘ (2164) όταν εφαρμόστηκαν τα κριτήρια κατά RIFLE (5). Ο Hoste και συν. σε αναδρομική μελέτη με 5383 ασθενείς που εισήχθησαν κατά τη διάρκεια ενός έτους στις 7 ΜΕΘ ενός κέντρου βρήκαν ότι εμφάνισε ONB το 67.2% των ασθενών ΜΕΘ, όταν τα κριτήρια RIFLE εφαρμόστηκαν στο μέγιστο επίπεδο της κρεατινίνης κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (6). Ο Uchino και συν. (7) πραγματοποίησαν μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς ΜΕΘ που είτε αντιμετωπίστηκαν με ΘΝΥ ή εκπληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα προκαθορισμένα κριτήρια ONA σε 54 νοσοκομεία από 23 χώρες. Από τους 29269 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εισήχθησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, 1738 (5.7%) είχαν ONA κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ, περιλαμβάνοντας 1260 που αντιμετωπίστηκαν με ΘΝΥ. Μία μελέτη από τους Ostermann και Chang (8), ανέλυσε 41972 ασθενείς που εισήχθησαν σε 22 ΜΕΘ στη Μεγάλη Βρετανία και τη Γερμανία μεταξύ 1989 και 1999 ως μέρος της βάσης δεδομένων του προγράμματος Riyadh Intensive Care. ONB οριζόμενη με τα κριτήρια RIFLE εμφανίστηκε σε 15019 (35.8%) ασθενείς: 7207 (17.2%) σταδίου R, 4613 (11%) σταδίου I,

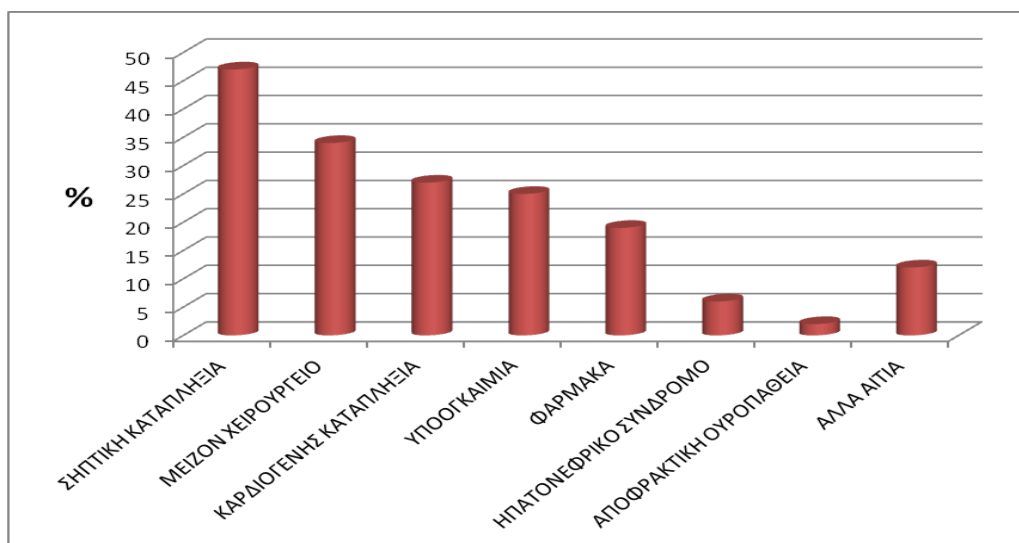
και 3199 (7.6%) σταδίου F. Ο Bagshaw και συν. (9) μελέτησαν 120123 ασθενείς που εισήχθησαν σε 57 ΜΕΘ της Αυστραλίας για τουλάχιστο 24 ώρες από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Δεκέμβριο του 2005. ONB συνέβη σε 36.1% των ασθενών μέσα σε 24 ώρες από την εισαγωγή τους, με μέγιστο στάδιο R στο 16.3%, I στο 13.6%, και F στο 6.3%.

A.2.3. ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ONA/ONB

Ο Υμπρα και συν. (10), σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1956 έως το 2003, παρατήρησαν αμετάβλητη θνησιμότητα της τάξης του 50% των ασθενών με ONA σε ένα σύνολο 80 μελετών. Ο Uchino και συν. ανακοίνωσαν νοσοκομειακή θνησιμότητα 60.3% στους ασθενείς με ONA (7). Ο Hoste και συν. (6) 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. Στη μελέτη των Ostermann και Chang (8) 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. Μία πολυκεντρική εκτίμηση των κριτηρίων κατά RIFLE από τον Bagshaw και συν. (9) έδειξε αδρή νοσοκομειακή θνησιμότητα 17.7% 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 σχετιζόταν ανεξάρτητα με τη νοσοκομειακή θνησιμότητα (OR: R 1.58, I 2.54, F 3.22). Σε συστηματική ανασκόπηση των Ricci και συν. (11) βρέθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος θανάτου όσο αυξανόταν η σοβαρότητα της ONB (RR: R 2.40, I 4.15, F 6.15), σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ONB. Τέλος, στη μελέτη του Hoste και συν. (6), οι 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).

A.3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΟΝΑ/ΟΝΒ ΣΤΗ ΜΕΘ

Τα κυριότερα αίτια ΟΝΑ στους ασθενείς της ΜΕΘ φαίνονται στην **εικόνα 1**.



Εικόνα 1. Αίτια ΟΝΑ σε ασθενείς της ΜΕΘ. Από αναφορά (7).

A.3.1. ΣΗΠΤΙΚΗ ΟΝΒ ΣΤΗ ΜΕΘ

Η ΟΝΑ συμβαίνει περίπου σε 19% των ασθενών με μέτρια σήψη, 23% με σοβαρή σήψη και 51% με σηπτική καταπληξία, όταν υπάρχουν θετικές καλλιέργειες αίματος (12). Στη μελέτη του Uchino και συν. (7), ο πιο συχνός προδιαθεσικός παράγοντας ΟΝΑ στους ασθενείς της ΜΕΘ ήταν η σηπτική καταπληξία (47.5%). Μία άλλη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη σε 57 ΜΕΘ, περιλαμβάνοντας 120123 ασθενείς, βρήκε ότι στο 32% των ασθενών η σήψη ήταν προδιαθεσικός παράγοντας και ότι 12% των ασθενών είχε σηπτική ΟΝΒ κατά την εισαγωγή τους. Επίσης, η σηπτική ΟΝΒ σχετιζόταν με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα τόσο στη ΜΕΘ (19.8% vs 13.4%; OR 1.60, 95% CI: 1.5-1.7) όσο και στο νοσοκομείο (29.7% vs 21.6%; OR 1.53, 95% CI: 1.46-1.60), σε σύγκριση με τη μη σηπτική ΟΝΒ (13).

Α.3.2. ONB ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΥΧΝΑ ΣΤΗ ΜΕΘ

Στον **πίνακα 3** φαίνονται τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνότερα στη ΜΕΘ και ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλούν ONB.

Πίνακας 3. ONB από φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στη ΜΕΘ. Από αναφορά (14).

Τύπος νεφρικής βλάβης	Φάρμακα
Απώλεια όγκου	Διουρητικά
Μεταβολές της ενδονεφρικής αιμοδυναμικής κατάστασης	ΜΣΑΦ, ΑΜΕΑ, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης 2, κυκλοσπορίνη/τακρόλιμους
Σπειραματονεφρίτιδα	ΜΣΑΦ, ζολενδρονάτη, παμιδρονάτη
Μικροαγγειοπάθεια	Τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη, κυκλοσπορίνη
Σωληναριακή βλάβη	Ιωδιούχα σκιαγραφικά, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, πενταμιδίνη, φωσκαρνέτη, σισπλατίνη, ακεταμινοφαίνη, μελφαλάνη, γ-σφαιρίνη, hetastarch, μαννιτόλη
Διάμεση νεφρίτιδα	ΜΣΑΦ, β-λακτάμες, διουρητικά (θειαζίδες, διουρητικά της αγκύλης), αναστολείς αντλίας πρωτονίων
Εναπόθεση κρυστάλλων (ενδονεφρική απόφραξη)	Σουλφαδιαζίνη, σουλφαμεθοξαζόλη, μεθοτρεξάτη, ακυκλοβίρη
Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση (απόφραξη ουρητήρων)	Σοταλόλη, προπρανολόλη, βρωμοκρυπτίνη

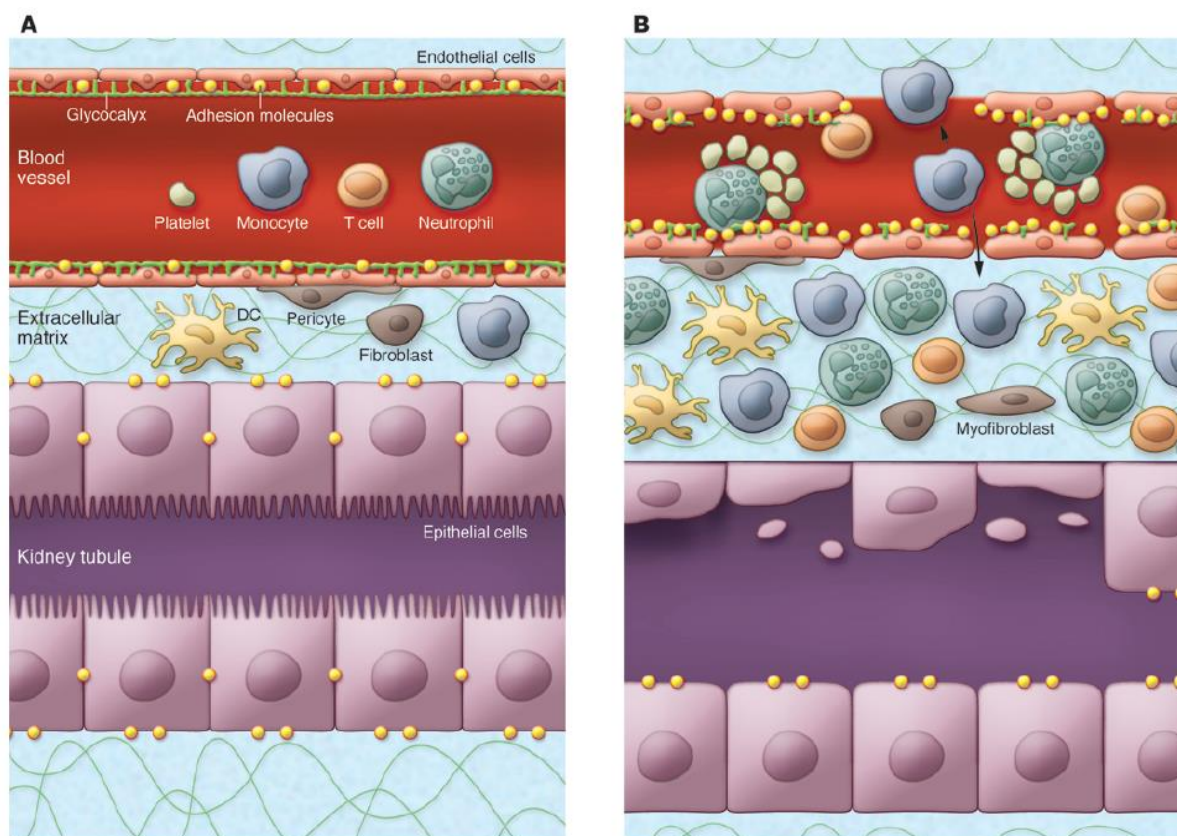
ΜΣΑΦ: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ΑΜΕΑ: αναστολείς μετρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

A.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ONB

A.4.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗΣ ONB

Τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα της μικροκυκλοφορίας παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ONB. Σε πολλές περιπτώσεις, σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, η μείωση της συνολικής νεφρικής αιματικής ροής δεν μπορεί εξ'ολοκλήρου να εξηγήσει τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ONB, αφού μεγαλύτερη σημασία φαίνεται ότι έχουν τοπικές μεταβολές της νεφρικής αιματικής ροής που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια ONB (15). Επίσης, ο τραυματισμός του ενδοθηλίου παίζει σημαντικό ρόλο, αφού όπως είναι γνωστό τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθορίζουν σημαντικά τον αγγειακό τόνο, τη λειτουργία των λευκοκυττάρων και την απαντητικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων. Στην ONB το ενδοθήλιο είναι τραυματισμένο, έχοντας ως επακόλουθο μειωμένη αγγειοδιαστολή σε απάντηση στο μονοξειδίο του αζώτου (NO) (16). Η αγγειοσυστολή είναι αυξημένη εξαιτίας εν μέρει της μειωμένης παραγωγής NO και άλλων αγγειοδιασταλτικών ουσιών από το τραυματισμένο ενδοθηλιακό κύτταρο (16). Το ενδοθηλιακό κύτταρο συμβάλει στην παθολογία της ισχαιμικής ONB με πολλούς άλλους τρόπους. Συγκεκριμένα, υπάρχει αυξημένη αλληλεπίδραση ενδοθηλίου-λευκοκυττάρου εξαιτίας της αυξημένης έκφρασης μορίων προσκόλλησης, όπως το ICAM-1, από τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και αυξημένη έκφραση υποδοχέων στα λευκοκύτταρα (17). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, την απόφραξη των τριχοειδών, περαιτέρω ενεργοποίηση και μετανάστευση των λευκοκυττάρων, την παραγωγή κυτταροκινών και μία έντονη φλεγμονώδη κατάσταση. Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί στην καταστροφή του κυτταροσκελετού της ακτίνης και στην απώλεια των κυτταρικών συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, που οδηγούν στην αυξημένη μικροαγγειακή διαπερατότητα και απώλεια υγρού στο διάμεσο χώρο (**εικόνα 2**) (18). Το τραυματισμένο σωληναριακό επιθήλιο

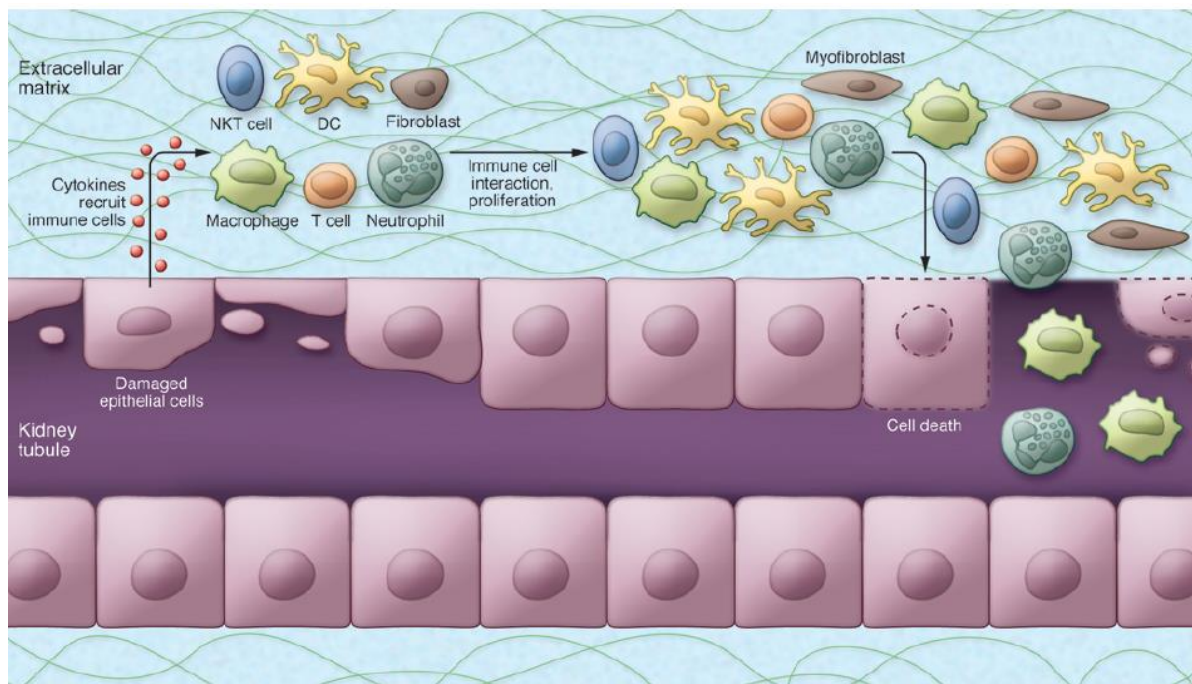
συμμετέχει και αυτό στην ανοσολογική απάντηση εκκρίνοντας φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (εικόνα 3). Μία σύνοψη των μοριακών συμβάντων που εμπλέκονται στην παθογένεια της ONB φαίνεται στην **εικόνα 4**.



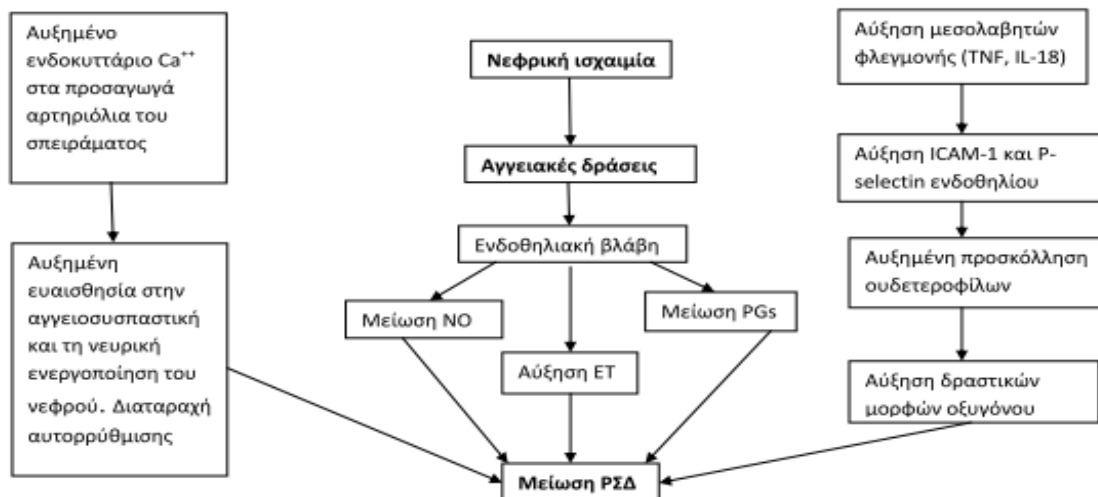
Εικόνα 2. Ενδοθηλιακή βλάβη στην ONB λόγω ισχαιμίας/επαναιμάτωσης.

A) Φυσιολογικό επιθήλιο και ενδοθήλιο διαχωριζόμενα από μικρό διαμέρισμα διάμεσου ιστού. Ένας γλυκοκάλυκας επικαλύπτει το ενδοθήλιο.

B) Η ισχαιμία/επαναιμάτωση προκαλεί οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων, καταστροφή του γλυκοκάλυκα και της ενδοθηλιακής μονοστιβάδας και αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, όπως ICAM, VCAM, σελεκτίνες, με αποτέλεσμα τις αυξημένες αλληλεπιδράσεις λευκοκυττάρων-ενδοθηλίου. Υπάρχει σχηματισμός μικροθρόμβων και μερικά λευκοκύτταρα μεταναστεύουν στο διάμεσο χώρο, ο οποίος μεγαλώνει περιέχοντας μεγάλο αριθμό φλεγμονωδών κυττάρων, ενώ σχηματίζεται και διάμεσο οίδημα [Από αναφορά (19)]. ICAM: inter-cellular adhesion molecules, VCAM: vascular-cellular adhesion molecules.



Εικόνα 3. Ανοσολογική απάντηση στην ΟΝΒ. Το τραυματισμένο σωληναριακό επιθήλιο απελευθερώνει φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες οι οποίες βοηθούν στην επιστράτευση ανοσολογικών κυττάρων. Τα επιθηλιακά κύτταρα επίσης εκφράζουν μόρια προσκόλλησης, TLRs, και συνεργιστικά (co-stimulatory) μόρια των T κυττάρων, τα οποία ενεργοποιούν τα μόρια ανοσίας και ενισχύουν τις φλεγμονώδεις απαντήσεις. Ουδετερόφιλα, μακροφάγα και κύτταρα-φυσικοί φονείς προκαλούν άμεση βλάβη στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα. Τα δενδριτικά κύτταρα εμπλέκονται τόσο στη φυσική όσο και την επίκτητη ανοσία μέσω έκκρισης φλεγμονωδών κυτταροκινών και παρουσίασης αντιγόνων στα T λεμφοκύτταρα [Από αναφορά (19)]. TLR: Toll-like receptor.

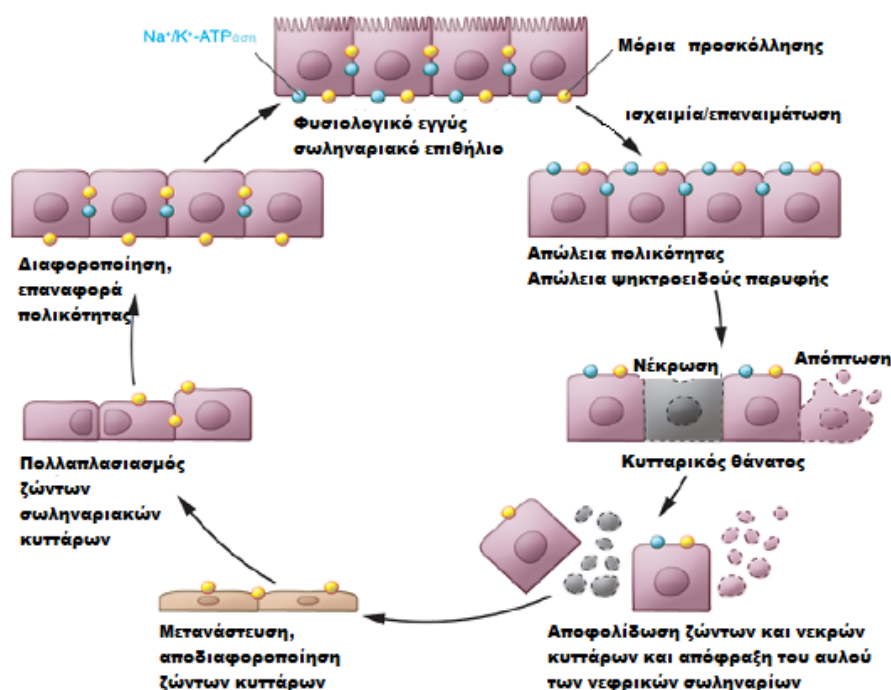


Εικόνα 4. Καταρράκτης μοριακών συμβάντων που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της οξείας νεφρικής βλάβης. NO: μονοξειδίο του αζώτου; ET: ενδοθηλίνη; PGs: προσταγλανδίνες; TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκου; IL-18: ιντερλευκίνη-18; ΡΣΔ: ρυθμός σπειραματικής διήθησης. (Διάγραμμα τροποποιημένο από αναφορά (20)).

A.4.2. ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ

Σε αντίθεση με την καρδιά ή τον εγκέφαλο, ο νεφρός μπορεί να ανανήψει τελείως από μία ισχαιμική ή τοξική προσβολή. Όμως, αυτό φαίνεται ότι συμβαίνει λιγότερο συχνά σε ανθρώπους από ότι αρχικά πιστευόταν, αφού αναγνωρίζεται ολοένα και πιο συχνά ότι η ONB, ειδικά όταν υπάρχει υποκείμενη νεφρική νόσος, μπορεί να οδηγήσει σε επιτάχυνση της χρόνιας νεφρικής νόσου με πιο γρήγορη έναρξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου. Στη φάση της ανάνηψης, τα επιθηλιακά κύτταρα που επιβίωσαν αποδιαφοροποιούνται, μεταναστεύουν κατά μήκος της βασικής μεμβράνης, πολλαπλασιάζονται για να αποκαταστήσουν τον αριθμό των κυττάρων και μετά διαφοροποιούνται, οδηγώντας έτσι στην αποκατάσταση της λειτουργικής ακεραιότητας του νεφρώνα (21) (εικόνα 5).

Η φάση της αποκατάστασης μετά από ONB, όμως, μπορεί να έχει μη επιθυμητά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η ONB μπορεί να οδηγήσει σε μη πλήρη επιδιόρθωση των



Εικόνα 5. Φυσιολογική επιδιόρθωση της ισχαιμικής ONB. Μετά από νεφρική ισχαιμία/επαναιμάτωση, το φυσιολογικό νεφρικό σωληναριακό κύτταρο χάνει την πολικότητά του και την ψυκτροειδή παρυφή του, ενώ οι πρωτεΐνες τοποθετούνται λανθασμένα στην κυτταρική μεμβράνη. Όσο αυξάνει ο χρόνος και η σοβαρότητα της ισχαιμίας επισυμβαίνει κυτταρικός θάνατος μέσω νέκρωσης ή απόπτωσης. Κάποια από τα νεκρωμένα κύτταρα αποπίπτουν μέσα στον αυλό. Τα ζωντανά επιθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν και καλύπτουν τις απογυμνωμένες περιοχές της βασικής μεμβράνης. Τα κύτταρα αυτά υφίστανται διαίρεση και αντικαθιστούν τα χαμένα κύτταρα. Τελικά, τα κύτταρα συνεχίζουν να διαφοροποιούνται και αποκαθιστούν τη φυσιολογική πολικότητα του επιθηλίου [Από αναφορά (19)].

νεφρικών σωληναρίων, παρατεταμένη σωληναριοδιάμεση φλεγμονή, πολλαπλασιασμό ινοβλαστών και υπερβολική εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας. Πολλοί παράγοντες, ειδικά η παρατεταμένη απώλεια των περισωληναριακών μικροαγγείων (22), μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια υποξία και αυτή με τη σειρά της σε αυξημένη σωληναριακή βλάβη και διαμεσο-σωληναριακή ίνωση μετά από ισχαιμία (23). Ο αριθμός των μικροαγγείων στην εξωτερική μυελώδη μοίρα μειώνεται μετά από νεφρική ισχαιμία-επαναιμάτωση, πιθανόν

εξαιτίας της μειωμένης έκφρασης αγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο VEGF, και της αυξημένης έκφρασης ανασταλτών της αγγειογένεσης (24).

A.4.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΗΠΤΙΚΗΣ ONB

Η κλασική θεωρία ότι η ONB που σχετίζεται με τη σήψη οφείλεται πρωτίστως στη μειωμένη νεφρική αιματική ροή, τη νεφρική αγγειοσύσπαση σε απάντηση στη μειωμένη αιμάτωση, την υποξία των σωληναριακών κυττάρων και τον κυτταρικό θάνατο (π.χ. οξεία σωληναριακή νέκρωση), φαίνεται ότι δεν ευσταθεί πλήρως. Πειραματικά δεδομένα σε ανθρώπους υποστηρίζουν την άποψη ότι τόσο η βλάβη η μεσολαβούμενη από την φυσική και την επίκτητη ανοσία όσο και η απόπτωση εμπλέκονται στην παθογένεση της σηπτικής ONB (25). Για μεγάλο διάστημα, η ONB θεωρούνταν πρωτίστως μία αιμοδυναμική κατάσταση χαρακτηριζόμενη από μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, επαγόμενη είτε από καρδιογενή ή από σηπτική καταπληξία. Πρόσφατα όμως δεδομένα από πειραματικά μοντέλα σηπτικής καταπληξίας έχουν ανατρέψει αυτές τις απόψεις. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η νεφρική αιματική ροή διατηρούνταν ή αυξάνονταν κατά τη διάρκεια σηπτικής καταπληξίας (26).

A.5. ΝΕΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ONB

A.5.1. ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΚΑΙ Η ΑΝΑΓΚΗ ΓΙΑ ΝΕΟΥΣ

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ONB

Μέχρι σήμερα, η μεταβολή της sCr έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ONB. Όμως, είναι ένας μη πρώιμος δείκτης κατά τη διάρκεια οξέων μεταβολών της νεφρικής λειτουργίας και υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη χρήση της ως βιοδείκτη ONB (27). Είναι γνωστό ότι τα επίπεδά της επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη διαίτα, τη μυϊκή μάζα, τη λήψη φαρμάκων, την εξαντλητική άσκηση, τη σωληναριακή έκκρισή της κλπ.. Έτσι, υπάρχει μία καθυστέρηση ανάμεσα στη νεφρική βλάβη και την αύξηση της sCr η οποία πιθανώς να χρειάζεται έως και 24 ώρες μέχρι η συγκέντρωσή της να αυξηθεί αισθητά στο

αίμα (27). 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 γίνεται έκδηλη με την αύξηση της sCr. Όμως, μέχρι τώρα, η έλλειψη ενός πρώιμου βιοδείκτη ONB έχει εμποδίσει την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης της ONB. Από την άλλη μεριά, είναι αναγκαία η διενέργεια κλινικών μελετών σε ανθρώπους που θα ελέγχουν την αξία της έγκαιρης παρέμβασης (με βάση τα επίπεδα ενός πρώιμου βιοδείκτη) για την επιτυχημένη πρόληψη ή θεραπεία της ONB. Με την επίπτωση της ONB να παίρνει επιδημικές διαστάσεις, η ανάγκη για νέους βιοδείκτες φαίνεται να είναι επιτακτική.

A.5.2. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΙΔΑΝΙΚΟΥ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ ONB

Ένας ιδανικός βιοδείκτης θα ταυτοποιεί τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για ONB έγκαιρα, επιτρέποντας έτσι την πρώιμη και δυνητικά αποτελεσματική παρέμβαση. Τα χαρακτηριστικά του ιδανικού βιοδείκτη περιλαμβάνουν την πρώιμη ταυτοποίηση της βλάβης, τη σταδιοποίηση ανάλογα με τη σοβαρότητα της βλάβης και την ειδικότητα ως προς την αιτιολογία της βλάβης, παρέχοντας ταυτόχρονα χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες (28) (πίνακας 4). Επιπρόσθετα, ο ιδανικός βιοδείκτης θα μπορούσε να διακρίνει τα προνεφρικά από τα ενδο- και μετα-νεφρικά αίτια ONB, να διαφοροδιαγνώσει τα αίτια της ONB (σήψη, ισχαιμία, τοξίνες) και να εκτιμήσει την απάντηση μετά από θεραπευτική παρέμβαση. Από πρακτική άποψη, θα πρέπει να είναι μη επεμβατικός και εύκολος να αναλυθεί παρά την κλίνη του ασθενούς ή στο εργαστήριο με προτυποποιημένες μεθόδους.

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά του ιδανικού βιοδείκτη της ONB. [Από αναφορά (28)].

Βιολογικές ιδιότητες

Γρήγορη και αξιόπιστη αύξηση σε απάντηση στη βλάβη

Υψηλή ευαισθησία για ONB

Υψηλή ειδικότητα για ONB

Αιτιολογική ειδικότητα (δεδομένης της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας της ONB)

Επίπεδα συσχετιζόμενα με τη σοβαρότητα της βλάβης

Υψηλή προγνωστική ικανότητα

Εφαρμόσιμος σε διαφορετικούς πληθυσμούς

Φυσικοχημικές ιδιότητες

Σταθερός σε μεγάλο εύρος θερμοκρασιών και pH

Εύκολα μετρήσιμος στα ούρα ή τον ορό

Γρήγορη, αξιόπιστη και φθηνή μέτρηση, χρησιμοποιώντας προτυποποιημένες μεθόδους

Μη επηρεαζόμενα επίπεδα από φάρμακα ή άλλες ενδογενείς ουσίες

ONB: οξεία νεφρική βλάβη

A.5.3. ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ONB

Εδώ ανήκουν κυρίως οι παρακάτω δείκτες: NGAL, CysC, KIM-1, IL-18, liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) και N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG).

A.5.3.1. INTERLEUKIN-18 (INTEPΛEYKINH-18) (IL-18)

Πρόκειται για μία φλεγμονώδη κυτταροκίνη που εκφράζεται σταθερά στα ενδιάμεσα (intercalated) κύτταρα του άπω εσπειραμένου και του αθροιστικού σωληναρίου του υγιούς

ανθρώπινου νεφρού. Αυτά τα κύτταρα περιέχουν τρία σημαντικά στοιχεία για την απελευθέρωση της ενεργού φλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-18, δηλαδή την pro-IL-18, τον πουρινεργικό υποδοχέα P2X7 και την ενδοκυττάρια πρωτεάση κυστεΐνης caspase-1, που μετατρέπουν την πρόδρομη μορφή της IL-18 στην ενεργή μορφή της. Κατά τη διάρκεια ισχαιμικής ONB, η caspase-1 μετατρέπει την pro-IL-18 στην ενεργή IL-18, η οποία απελευθερώνεται από τα σωληναριακά κύτταρα και συμβάλει στην διήθησή τους από ουδετερόφιλα (29).

Μελέτες σε ΜΕΘ ενηλίκων (πίνακας 5)

Ο Parikh και συν. (30) πραγματοποίησαν μία μελέτη τύπου ασθενών-μαρτύρων, χρησιμοποιώντας ασθενείς από τη μελέτη του δικτύου ARDSnet. Συμπεριέλαβαν 52 ασθενείς με ONB και 86 ασθενείς χωρίς ONB. Η συγκέντρωση της IL-18 των ούρων (uIL-18) ήταν σημαντικά υψηλότερη 24 και 48 ώρες πριν από την ανίχνευση ONB στους ασθενείς με ONB σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές των μαρτύρων. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι επίπεδα uIL-18 > 100 pg/mL σχετίζονταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ONB (OR: 6.5, 95% CI: 2.1-20.4) τις επόμενες 24 ώρες. Οι αντίστοιχες areas under curve (AUCs) (επιφάνειες κάτωθεν της καμπύλης) για την πρόβλεψη της ONB στις 24 και στις 48 ώρες ήταν 0.73 και 0.65, αντίστοιχα. Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, η uIL-18 της εισαγωγής ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας. Επιπλέον, η παρουσία σήψης δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της uIL-18, τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες. Ο Siew και συν. (31) ανέλυσαν δεδομένα από 451 ασθενείς, 86 από τους οποίους ανέπτυξαν ONB εντός 48 ωρών από την εισαγωγή τους στη μελέτη. Οι AUCs της uIL-18 για την πρόβλεψη ONB 24 και 48 ώρες μετά την είσοδο ήταν 0.62 και 0.60, αντίστοιχα. Ο Endre και συν. (32) βρήκαν ότι οι AUCs της uIL-18 για τη διάγνωση ONB στην εισαγωγή και την πρόβλεψή της εντός 48 ωρών μετά από αυτή (σε ασθενείς χωρίς ONB στην εισαγωγή) ήταν 0.62 και 0.55, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι AUCs της uIL-18 για την πρόβλεψη ανάγκης ΘΝΥ

και για θάνατο ήταν 0.73 και 0.68, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τον Doi και συν. (33), οι AUCs της uIL-18 για την πρόγνωση ONB μέσα σε μία εβδομάδα μετά την εισαγωγή ήταν 0.68, ενώ η AUC για την πρόβλεψη θανάτου μέσα σε 14 ημέρες μετά την είσοδο ήταν 0.82.

Πίνακας 5. Ικανότητα της IL-18 για ανίχνευση ONB στο μεικτό πληθυσμό της ΜΕΘ ενηλίκων.

Συγγραφέας (Βιβλιογραφική αναφορά)	Μέγεθος δείγματος	Εκτίμηση τιμής sCr αναφοράς	Ορισμός ONB	% ONB κατά την εισαγωγή	% ολική ONB	Χρόνος ONB	Δείγμα / Μέθοδος μέτρησης	%AUC (95%CI) για ONB	%AUC (95%CI) για ΘΝΥ	%AUC (95%CI) για θάνατο
Parikh (30)	138 [#]	ΜΔ	>50% αύξηση της sCr	0	37	ΜΔ	Ούρα ^a / ELISA kit	73 (ΜΔ) ^{s,p} 65 (ΜΔ) ^{*,p}	ΜΔ	ΜΔ
Siew (31)	451	ΜΔ	AKIN	ΜΔ	19	48 ώρες	Ούρα ⁱ / ELISA kit	62 (54-69) ^{1,t} 60 (53-67) ^{2,t}	ΜΔ	ΜΔ
Endre (32)	529 ⁺	Η μικρότερη από την τιμή εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ	AKIN	28	43	48 ώρες	Ούρα ⁱ / ELISA kit	62 (56-67) ^d 55 (47-62) ^p	73 (59-86)	68 (60-76)
Doi (33)	339	MDRD εξίσωση	RIFLE	19	39	7 ημέρες	Ούρα ^a / ELISA kit	78 (70-84) ^d 59 (51-67) ^p 68 (62-74) ^t	ΜΔ	82 (68-91)

§: 1 ημέρα προ της διαγνώσεως ONB, *: 2 ημέρες προ της διαγνώσεως ONB, 1: ONB σε 24 ώρες μετά την εισαγωγή, 2: ONB σε 48 ώρες μετά την εισαγωγή, i: διορθωμένο ως προς τη συγκέντρωση της Cr στα ούρα, a: απόλυτη τιμή, d: διάγνωση εγκατεστημένης ONB στην εισαγωγή, p: πρόγνωση νεοδιαγνωσθείσας ONB μετά την εισαγωγή, σε ασθενείς χωρίς ONB κατά την εισαγωγή, t: ολική προβλεπτική απόδοση (d+p), #: cross-sectional μελέτη, +: δικεντρική μελέτη, ΜΔ: μη διαθέσιμο ή μη εφαρμόσιμο, ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

A.5.3.2. LIVER TYPE-FATTY ACID-BINDING PROTEIN (ΗΠΑΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΠΡΩΤΕΙΝΗ ΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ) (L-FABP)

Η L-FABP είναι ένα γνωστό ενδοκυττάριο συνοδευτικό μόριο (chaperone), με κύρια λειτουργία την πρόσληψη των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το πλάσμα και τη μεταφορά τους: α) στα μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ενδοκυττάριου μεταβολισμού τους, β) στο ενδοπλασματικό δίκτυο για σχηματισμό μεμβρανών, γ) στον πυρήνα για ρύθμιση μεταγραφικών παραγόντων, δ) στο κυτταρόπλασμα για ρύθμιση πρωτεϊνών, κλπ (34).

Μελέτες σε ΜΕΘ ενηλίκων (πίνακας 6)

Ο Nakamura και συν. (35) μελέτησαν ασθενείς με σηπτική καταπληξία και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της L-FABP των ούρων (uL-FABP) μπορεί να αντανακλούν τη σοβαρότητα της σωληνιακής βλάβης σε αυτούς τους ασθενείς. Ο Matsui και συν. (36) σε μία μικρή μελέτη 25 ασθενών ΜΕΘ, βρήκαν ότι η μέγιστη τιμή των επιπέδων της uL-FABP συνέβαινε μεταξύ 30 και 0 ωρών πριν την αντίστοιχη τιμή της sCr σε αυτούς που εμφάνισαν ONB (AUC=0.95). Σε μία άλλη προοπτική κλινική μελέτη, συμμετείχαν 145 ασθενείς με σηπτική καταπληξία που διαγνώστηκαν με ONB τη στιγμή της εισαγωγής τους στη ΜΕΘ (37). Τα επίπεδα της uL-FABP ήταν σημαντικά υψηλότερα στους μη-επιβίωσαντες και η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι η uL-FABP σχετιζόταν σημαντικά με τη θνησιμότητα. Η αντίστοιχη AUC ήταν 0.99. Παρομοίως, ο Doi και συν. (33) βρήκαν ότι η AUC της uL-FABP εισαγωγής για την πρόβλεψη της θνησιμότητας στις 14 ημέρες ήταν 0.90. Η AUC της uL-FABP για την πρόβλεψη ONB μία εβδομάδα μετά την εισαγωγή ήταν 0.75.

A.5.3.3. KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (ΜΟΡΙΟ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ-1) (KIM-1)

Πρόκειται για μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που δεν είναι ανιχνεύσιμη στο φυσιολογικό νεφρικό ιστό ή στα ούρα, αλλά εκφράζεται σε πολύ υψηλά επίπεδα σε

αποδιαφοροποιημένα εγγύς σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα σε νεφρά ανθρώπου και ποντικού μετά από ισχαιμική ή τοξική βλάβη. Το KIM-1 βρέθηκε ότι αυξάνει αρκετά μετά 24-48 ώρες στο εγγύς σωληνάριο των νεφρών ποντικού (38). Η διαλυτή μορφή Α του ανθρώπινου KIM-1 μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα ασθενών με οξεία σωληναριακή νέκρωση και μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο βιοδείκτη της βλάβης των νεφρικών εγγύς σωληναρίων διευκολύνοντας την πρόιμη διάγνωση της νόσου (39).

Μελέτες σε ΜΕΘ ενηλίκων (πίνακας 6)

Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη 529 ασθενών, ο Endre και συν. (32) βρήκαν ότι οι AUCs του KIM-1 των ούρων (uKIM-1) για την πρόβλεψη ONB 48 ώρες μετά την εισαγωγή, ανάγκη για ΘΝΥ και θνησιμότητα μέσα σε 7 ημέρες, ήταν 0.55, 0.62 και 0.56, αντίστοιχα. Αναλύοντας δεδομένα από τον ίδιο πληθυσμό, η Nejat και συν. (40) βρήκαν ότι τα επίπεδα του uKIM-1 ήταν σημαντικά αυξημένα σε προνεφρικής αιτιολογίας ONB, συγκρινόμενα με αυτά ασθενών χωρίς ONB.

A.5.3.4. N-ACETYL-β-D-GLUCOSAMINIDASE (N-ΑΚΕΤΥΛ-β-D-ΓΛΥΚΟΣΑΜΙΝΙΔΑΣΗ) (NAG)

Η NAG είναι ένα λυσοσωματικό ένζυμο, ευρισκόμενο κυρίως στα εγγύς σωληνάκια και έτσι η αυξημένη ενεργότητά της στα ούρα σημαίνει βλάβη στα σωληναριακά κύτταρα. Εξαιτίας του σχετικά υψηλού μοριακού του βάρους, η διήθηση του ενζύμου από το σπείραμα εμποδίζεται (28). Συνεπώς, η αύξηση της NAG των ούρων (uNAG) θα μπορούσε να είναι ενδεικτική βλάβης των σωληναριακών κυττάρων.

Μελέτες σε ΜΕΘ ενηλίκων (πίνακας 6)

Ο Westhuyzen και συν. (41) σε μία μικρή πιλοτική προοπτική μελέτη 26 διαδοχικών βαρέως πασχόντων ασθενών βρήκε ότι η uNAG είχε AUC 0.84 για την πρόβλεψη ONA, ενώ μία άλλη μικρή μελέτη από τον Matsui και συν. (36) ανέφερε αντίστοιχη AUC της τάξης του 0.63. Ο Doi και συν. (33) σε μία μεγάλη μελέτη 339 ασθενών ΜΕΘ βρήκαν ότι η uNAG

ήταν ένας μέτριος δείκτης, τόσο για την πρόβλεψη ONB εντός μίας εβδομάδας από την εισαγωγή (AUC=0.62) όσο και για την πρόβλεψη θανάτου εντός 14 ημερών (AUC=0.66).

A.5.3.5. ΑΛΛΟΙ ΝΕΦΡΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Μερικές πρωτεΐνες των ούρων που απελευθερώνονται από κατεστραμμένα σωληναριακά κύτταρα (στην πλειοψηφία τους είναι ένζυμα), έχουν χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτες.

Μελέτες σε ΜΕΘ ενηλίκων (πίνακας 7)

Ο Westhuyzen και συν. (41) σε μία μικρή πιλοτική προοπτική μελέτη βρήκαν τις ακόλουθες AUCs για την πρόβλεψη ONA: 0.89, 0.93, 0.86 και 0.95, για τα παρακάτω μόρια στα ούρα: α -glutathione S transferase (α -GST), π -GST, alkaline phosphatase (AP) και γ -glutamyl-transferase (γ -GT), αντίστοιχα. Ο Endre και συν. (32) βρήκαν ότι οι AUCs για την πρόβλεψη ONB μέσα σε 48 ώρες από την εισαγωγή για την AP και τη γ GT των ούρων ήταν 0.56 και 0.57, αντίστοιχα. Επίσης, η αλβουμίνη (Alb) των ούρων (uAlb) έχει και αυτή μελετηθεί ως βιοδείκτης ONB. Ο Matsui και συν. (36) βρήκαν μία AUC 0.70 για την uAlb όσον αφορά την πρόβλεψη της ONB σε ένα μικρό πληθυσμό 25 ασθενών ΜΕΘ, ενώ ο Doi και συν. (33) σε μία μεγάλη μελέτη 339 βαρέως πασχόντων ασθενών ανέφεραν παρόμοια AUC για την uAlb (0.69).

Πίνακας 6. Ικανότητα των L-FABP, KIM-1 και NAG για ανίχνευση ONB στον μεικτό πληθυσμό της MEΘ ενηλίκων.

Συγγραφέας (Βιβλιογραφική αναφορά)	Μέγεθος δείγματος	Εκτίμηση τιμής sCr αναφοράς	Ορισμός ONB	% ONB κατά την εισαγωγή	% ολική ONB	Χρόνος ONB	Δείγμα / Μέθοδος μέτρησης	%AUC (95%CI) για ONB	%AUC (95%CI) για ΘΝΥ	%AUC (95%CI) για θάνατο
<u>L-FABP</u>										
Doi (33)	339	MDRD εξίσωση	RIFLE	19	39	7 ημέρες	Ούρα ^a / ELISA kit	80 (73-86) ^d 70 (62-76) ^p 75 (69-80) ^t	MΔ	90 (83-94)
Matsui (36)	25	MΔ	AKIN	MΔ	56	Διάρκεια νοσηλείας στη MEΘ	Ούρα ⁱ / ELISA kit	95 (MΔ)	MΔ	MΔ
<u>KIM-1</u>										
Endre (32)	529 ⁺	Η μικρότερη από την τιμή sCr εισαγωγής ή εξόδου από τη MEΘ	AKIN	28	43	48 ώρες	Ούρα ⁱ / Luminex xMAP τεχνολογία	66 (61-72) ^d 55 (47-62) ^p	62 (48-76)	56 (47-64)
<u>NAG</u>										
Doi (33)	339	MDRD εξίσωση	RIFLE	19	39	7 ημέρες	Ούρα ^a / 4-HP-NAG μέθοδος υποστρώματος	70 (62-76) ^d 55 (47-62) ^p 62 (56-68) ^t	MΔ	66 (50-80)
Matsui (36)	25	MΔ	AKIN	MΔ	56	Διάρκεια νοσηλείας στη MEΘ	Ούρα ⁱ / MΔ	63 (MΔ)	MΔ	MΔ
Westhuyzen (41)	26	MΔ	>50% αύξηση της sCr και έως συγκέντρωση >0.15mmol/L	0	15	7 ημέρες	Ούρα ⁱ / Χρωματομετρία	84 (64-95) ^p	MΔ	MΔ

i: διορθωμένο ως προς τη συγκέντρωση της Cr στα ούρα, a: απόλυτη τιμή, d: διάγνωση εγκατεστημένης ONB στην εισαγωγή, p: πρόγνωση νεοδιαγνωσθείσας ONB μετά την εισαγωγή, σε ασθενείς χωρίς ONB κατά την εισαγωγή, t: ολική προβλεπτική απόδοση (d+p), +: δικεντρική μελέτη, MΔ: μη διαθέσιμο ή μη εφαρμόσιμο

Πίνακας 7. Ικανότητα των γGT, AP και Alb για ανίχνευση ONB στο μεικτό πληθυσμό της ΜΕΘ ενηλίκων.

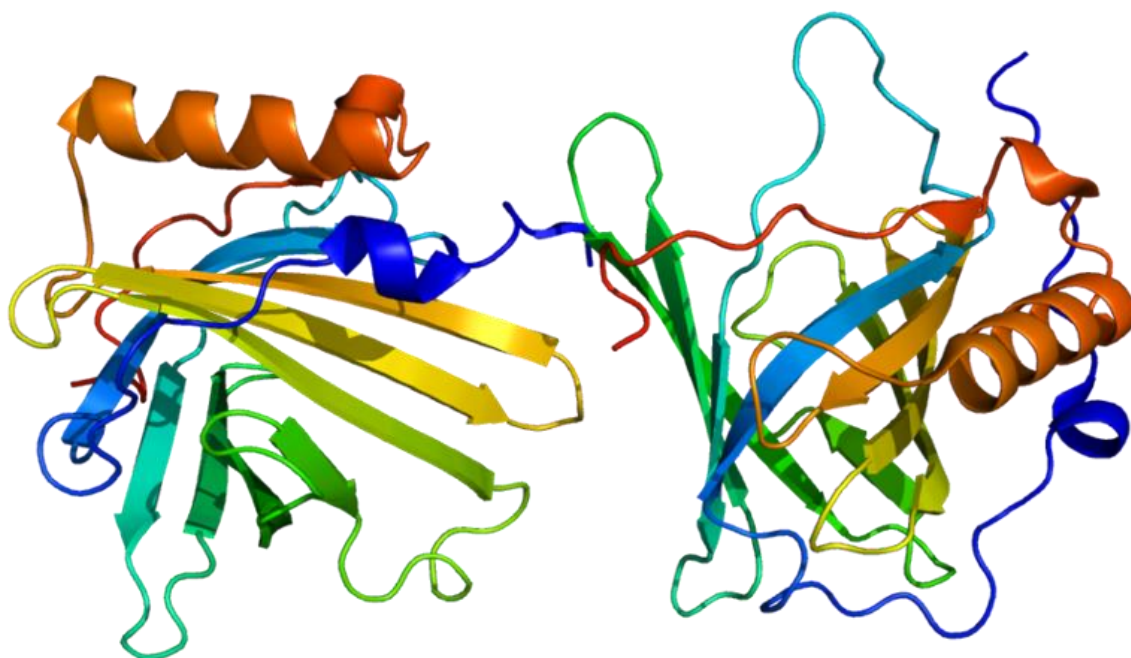
Συγγραφέας (Βιβλιογραφική αναφορά)	Μέγεθος δείγματος	Εκτίμηση τιμής sCr αναφοράς	Ορισμός ONB	% ONB κατά την εισαγωγή	% ολική ONB	Χρόνος ONB	Δείγμα / Μέθοδος μέτρησης	%AUC (95%CI) για ONB	%AUC (95%CI) για ΘΝΥ	%AUC (95%CI) για θάνατο
<u>γGT</u>										
Westhuyzen (41)	26	ΜΔ	>50% αύξηση της sCr και έως συγκέντρωση >0.15mmol/L	0	15	7 ημέρες	Ούρα ⁱ / Standard μέθοδος	95 (79-99) ^p	ΜΔ	ΜΔ
Endre (32)	529 ⁺	Η μικρότερη από την τιμή sCr εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ	AKIN	28	43	48 ώρες	Ούρα ⁱ / G-glutamyl-p-nitroanilide rate	59 (54-65) ^d 57 (50-64) ^p	60 (46-74)	65 (56-73)
<u>AP</u>										
Westhuyzen (41)	26	ΜΔ	>50% αύξηση της sCr και έως συγκέντρωση >0.15mmol/L	0	15	7 ημέρες	Ούρα ⁱ / Standard μέθοδος	86 (67-97) ^p	ΜΔ	ΜΔ
Endre (32)	529 ⁺	Η μικρότερη από την τιμή sCr εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ	AKIN	28	43	48 ώρες	Ούρα ⁱ / P-nitrophenol rate αντιδράσεις	45 (40-50) ^d 56 (49-63) ^p	63 (49-77)	61 (53-70)
<u>Alb</u>										
Matsui (36)	25	ΜΔ	AKIN	NA	56	Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ	Ούρα ⁱ / ΜΔ	70 (ΜΔ)	ΜΔ	ΜΔ
Doi (33)	339	MDRD εξίσωση	RIFLE	19	39	7 ημέρες	Ούρα ^a / Ανοσονεφελομετρία	78 (72-84) ^d 59 (51-67) ^p 69 (63-74) ^t	ΜΔ	72 (61-81)

i: διορθωμένο ως προς τη συγκέντρωση της Cr στα ούρα, a: απόλυτη τιμή, d: διάγνωση εγκατεστημένης ONB στην εισαγωγή, p: πρόγνωση νεοδιαγνωσθείσας ONB μετά την εισαγωγή, σε ασθενείς χωρίς ONB κατά την εισαγωγή, t: ολική προβλεπτική απόδοση (d+p), +: δικεντρική μελέτη, ΜΔ: μη διαθέσιμο ή μη εφαρμόσιμο

A.6. NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (ΛΙΠΟΚΑΛΙΝΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗ ΖΕΛΑΤΙΝΑΣΗ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ) (NGAL)

A.6.1. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ NGAL

Η NGAL (εικόνα 6) ανήκει στην υπεροικογένεια της λιποκαλίνης με αρκετές δομικά σχετιζόμενες πρωτεΐνες που πιστεύεται ότι μεταφέρουν ποικιλία μορίων-συνδετών μέσα σε έναν κάλυκα δομής β-βαρελιού (β-barrel).



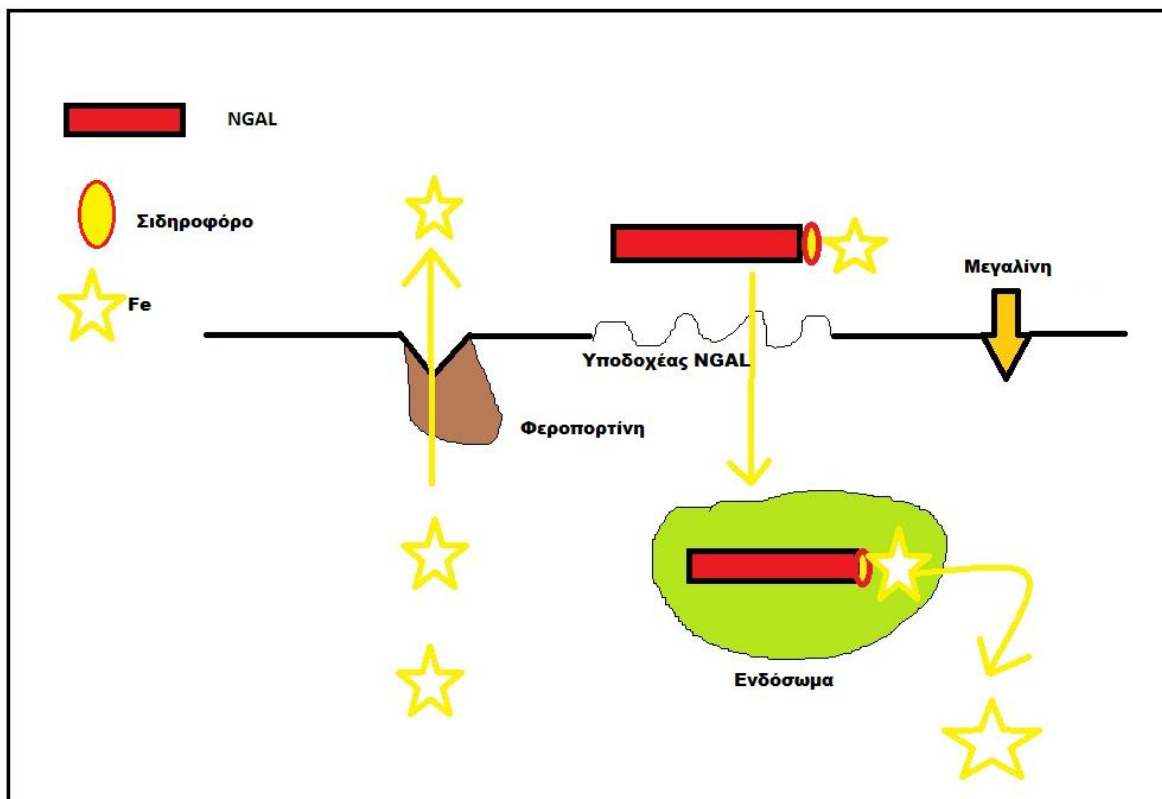
Εικόνα 6. Μοριακή δομή της NGAL. Από Protein Data Bank (PDB:1DFV) (<http://www.rcsb.org>)

Η ανθρώπινη NGAL αρχικά ταυτοποιήθηκε σαν μία πρωτεΐνη μοριακού βάρους 25 kD, ομοιοπολικά συνδεδεμένη με τη ζελατινάση (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) των ανθρώπινων ουδετερόφιλων (42). Η NGAL εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε αρκετούς ανθρώπινους ιστούς, όπως η τραχεία, οι πνεύμονες, ο στόμαχος και το παχύ έντερο, μεταξύ άλλων (43). Η έκφραση της NGAL αυξάνεται χαρακτηριστικά σε ενεργοποιημένα επιθήλια. Για παράδειγμα, αυξάνεται σε επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου, σε περιοχές

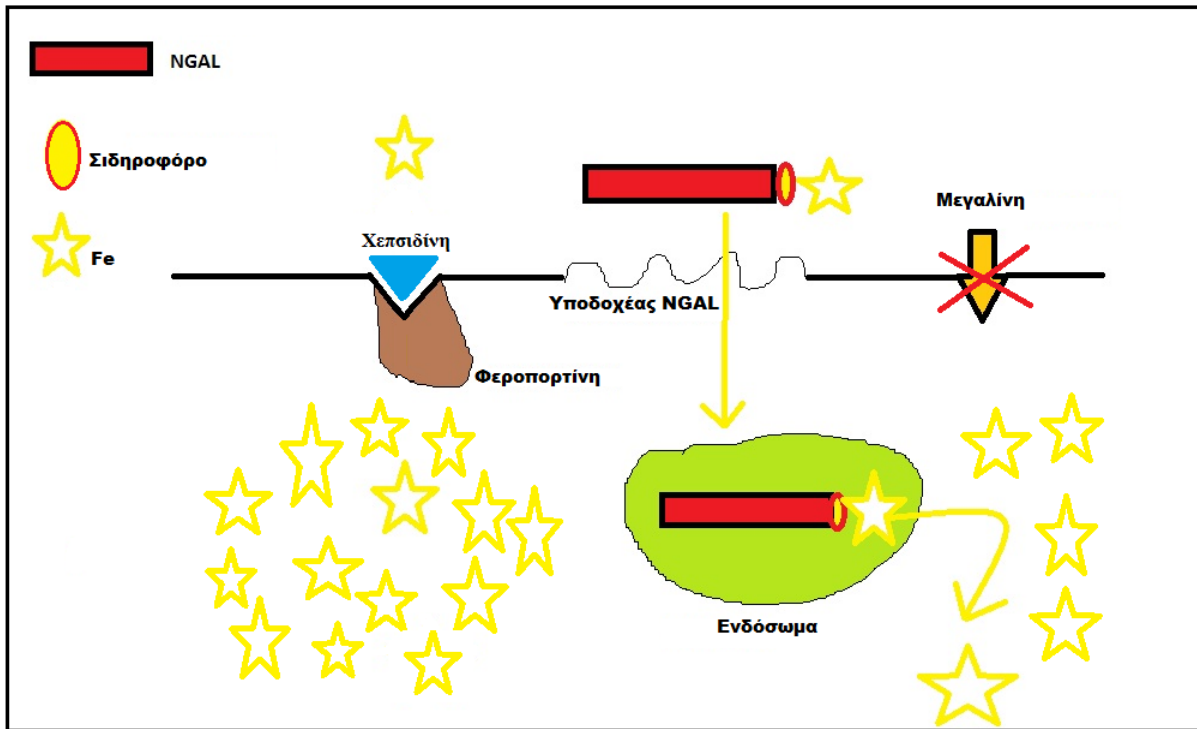
φλεγμονής ή νεοπλασίας, αλλά είναι απύσα σε μη εμπλεκόμενες περιοχές ή μέσα σε μεταστατικές βλάβες (44). Οι συγκεντρώσεις της NGAL είναι αυξημένες στον ορό ασθενών με οξείες βακτηριακές λοιμώξεις (45), το οποίο είναι συμβατό με την προτεινόμενη λειτουργία της σαν μία ενδογενή βακτηριοστατική πρωτεΐνη που δεσμεύει βακτηριακά σιδηροφόρα (το σιδηροφόρο είναι μικρό μόριο που δεσμεύει σίδηρο και στα βακτήρια ονομάζεται εντεροχηλίνη), στη σίελο των ασθενών με άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (46) και στο βρογχικό έκπλυμα από εμφυσηματικούς πνεύμονες (47). Ο Goetz και συν. (48) 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 τους ενήλικες (49).

A.6.2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ ΤΗΣ NGAL ΤΩΝ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Η γένεση και οι πηγές της NGAL του πλάσματος (pNGAL) και των ούρων (uNGAL) μετά από ONB χρειάζονται περαιτέρω αποσαφήνιση. Παρόλο που η pNGAL διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, επαναρροφάται σε μεγάλο ποσοστό στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια μέσω ενδοκύττωσης που μεσολαβείται από τη μεγαλίνη (megalin) (50) (**εικόνα 7**). Η **εικόνα 8** αναπαριστά πιθανούς μηχανισμούς παρόντες σε ONB, στους οποίους συμμετέχει και η NGAL. Η όποια απέκκριση της NGAL είναι πιθανή όταν υπάρχει ταυτόχρονη βλάβη των σωληναρίων που εμποδίζει την επαναρρόφησή της και/ή αυξάνει τη σύνθεσή της.



Εικόνα 7. Προτεινόμενο μοντέλο της μεσολαβούμενης από την NGAL μεταφοράς του σιδήρου στο εγγύς σωληνάριο. Η NGAL δεσμευμένη με το σιδηροφόρο και το σίδηρο μεταφέρει το σίδηρο στα κύτταρα μέσω της μεγαλίνης και του υποδοχέα της NGAL. Στο ενδόσωμα, η NGAL απελευθερώνει το σίδηρο, ο οποίος επάγει την έκφραση γονιδίων εξαρτώμενων από το σίδηρο (π.χ. φερριτίνη), ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και μετριάζει τη νεφρική βλάβη. Ο σίδηρος μεταφέρεται έξω από τα κύτταρα μέσω της πρωτεΐνης *ferroportin* (φεροπορτίνη). Διάγραμμα τροποποιημένο από Moore και συν. (51).



Εικόνα 8. Μοντέλο αναπαράστασης πιθανών μηχανισμών παρόντων σε νεφρική βλάβη. Η τοπική και συστηματική παραγωγή της NGAL αυξάνει. Η σωληναριακή βλάβη οδηγεί σε καταστροφή της λειτουργίας του υποδοχέα της μεγαλίνης, μειωμένα ενδοκυττάρια πρόσληψη σιδήρου μεσολαβούμενη από την NGAL και επακόλουθη αύξηση της συγκέντρωσης της NGAL στα ούρα και το πλάσμα. Η φλεγμονή οδηγεί σε αύξηση της χεψιδίνης (hepcidin) η οποία συνδέεται στη φεροπορτίνη και εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου με ενδοκύτωση όπου και καταστρέφεται. Η απουσία της οδού της φεροπορτίνης για την απομάκρυνση του σιδήρου επάγει τη συσσώρευση του ενδοκυττάριου σιδήρου και με αυτό τον τρόπο μειώνεται ο δραστήριος ελεύθερος σίδηρος και το οξειδωτικό στρες. Η σχέση των υψηλότερων επιπέδων χεψιδίνης με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ONB έναντι εκείνων που εμφανίζουν μετά από επεμβάσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης είναι συμβατή με αυτό τον προτεινόμενο μηχανισμό. Διάγραμμα τροποποιημένο από Moore και συν. (51).

Μελέτες γονιδιακής έκφρασης στην ONB έχουν δείξει μειωμένη επαναρρόφηση της NGAL σε ποντίκια με διαβητική νεφροπάθεια και αυξημένη παραγωγή NGAL-mRNA στο άπω τμήμα του νεφρώνα, ειδικά στο παχύ ανιόν τμήμα της αγκύλης του Henle και στο αθροιστικό σωληνάριο, σε νεφρούς ποντικών με ONB λόγω αποφρακτικής ουροπάθειας (52). Σε φυσιολογικούς ανθρώπους έχει βρεθεί ότι η NGAL παράγεται σε μικρές ποσότητες στον άπω νεφρώνα (53). Η σύνθεση αυτή της πρωτεΐνης της NGAL και η απέκκρισή της στα ούρα φαίνεται ότι αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό της uNGAL. Συμβατή με τα παραπάνω είναι η υψηλή κλασματική απέκκριση NGAL που βρέθηκε σε μελέτες ONB σε ανθρώπους (53). Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις για τη λειτουργία της NGAL ως επαγωγικού μορίου της επιβίωσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, με αντι-αποπτωτικές ιδιότητες (53). Λαμβάνοντας υπόψη και τα πρόσφατα δεδομένα από μοντέλα ONB σε πειραματόζωα, που αποκαλύπτουν τον καίριο ρόλο που παίζει η απόπτωση στην ONB (54), θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η NGAL αυξάνει μετά από ONB για να προστατέψει τα νεφρικά σωληνάρια.

Σε σχέση με την pNGAL, ο νεφρός ο ίδιος δε φαίνεται να αποτελεί την κύρια πηγή προέλευσης. Είναι γνωστό ότι η ONB έχει ως αποτέλεσμα μία δραματική αύξηση της έκφρασης του NGAL-mRNA σε μακρινά όργανα, ειδικά στους πνεύμονες (55), ενώ η υπερέκφραση της πρωτεΐνης της NGAL στο αίμα μάλλον αντιπροσωπεύει μία συστηματική δεξαμενή (56). Επίσης, η NGAL μπορεί να αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης και να απελευθερώνεται από ουδετερόφιλα, μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος. Επιπλέον, η όποια μείωση του ΡΣΔ εξαιτίας ONB είναι αναμενόμενο να μειώσει τη νεφρική κάθαρση της NGAL, με συνεπαγόμενη άθροισή της στη συστηματική κυκλοφορία (56).

A.6.3. Η NGAL ΩΣ ΝΕΟΣ ΝΕΦΡΙΚΟΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ: ΒΑΣΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Ο Supavekin και συν. (54) ταυτοποίησαν το γονίδιο της NGAL σαν ένα από τα γονίδια που επάγονται περισσότερο στην πρώιμη μετα-ισχαιμική φάση στα νεφρά ποντικών,

χρησιμοποιώντας μικροσυστοιχίες cDNA. Ο Mishra και συν. (57) χρησιμοποίησαν τεχνικές transcriptome-wide interrogation για να ταυτοποιήσουν γονίδια του νεφρού που επάγονται πρώιμα μετά από νεφρική ισχαιμία και βρήκαν ότι η επαγωγή της NGAL αντιπροσωπεύει μία 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 ONA στα ποντίκια. Μία άλλη μελέτη (53), χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας σε ποντίκια μέσω βλάβης ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, έδειξε ότι μία δόση NGAL κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της διαταραχής προστάτευε δραματικά το νεφρό και περιορίζε την αζωθαιμία, υπονοώντας ότι η ενδογενής NGAL θα μπορούσε να παίζει προστατευτικό ρόλο. Η δράση της ενεργοποιείτο μέσω της υπερέκφρασης της οξυγενάσης της αίμης-1 (HO-1), τη διατήρηση της N-cadherin των εγγύς σωληναρίων και την αποτροπή του κυτταρικού θανάτου (53). Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επαγωγή της NGAL κάτω από επιβλαβείς συνθήκες είναι μία αντισταθμιστική απάντηση που προσπαθεί να ελαττώσει την μεσολαβούμενη από οξειδωτικό στρες τοξικότητα (58).

A.6.4. Η NGAL ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (Πίνακας 8)

Τα προαναφερόμενα ευρήματα έδωσαν έναυσμα για μια σειρά από προκαταρκτικές κλινικές μελέτες για την εκτίμηση της NGAL ως νέου βιοδείκτη της ONB σε ανθρώπους. Σε μία προοπτική μελέτη ορόσημο σε παιδιά μετά από καρδιοπνευμονική παράκαμψη (59), η διάγνωση της ONB χρησιμοποιώντας την sCr ήταν δυνατή μόνο μετά από την πάροδο 1-3 ημερών μετά το χειρουργείο. Αντίθετα, οι μετρήσεις της NGAL με αποτύπωση Western (Western blotting) και ELISA ανέδειξαν δεκαπλάσια ή και μεγαλύτερη αύξηση στα ούρα και το πλάσμα μέσα σε 2-6 ώρες από την επέμβαση σε ασθενείς που στη συνέχεια ανέπτυξαν ONB. Τόσο η uNGAL όσο και η pNGAL, με επίπεδο ουδού 50 ng/mL, ήταν άριστοι

ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες ONB, με AUC 0.998 για την uNGAL 2-ώρου και 0.91 για την pNGAL 2-ώρου (59). Αυτά τα ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί σε άλλες προοπτικές μελέτες σε παιδιά που ανέπτυξαν ONB μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση, στα οποία η NGAL των ούρων και/ή του πλάσματος ήταν σημαντικά αυξημένες 1-3 ώρες μετά την επέμβαση (60-62). Τα παραπάνω ευρήματα στα παιδιά έχουν επιβεβαιωθεί σε ενήλικες ασθενείς. Όμως, οι AUCs για την πρόβλεψη της ONB σε ενήλικες ασθενείς έχουν αποδειχθεί σαφώς κατώτερες συγκρινόμενες με εκείνες των παιδιατρικών μελετών και κυμαίνονται ευρέως από 0.50-0.96 (63-70). Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί σε ποικίλους συγχυτικούς παράγοντες, όπως η μεγάλη ηλικία, οι διάφορες συννοσηρότητες ή ο παρατεταμένος χρόνος παράκαμψης. Επιπλέον, η pNGAL ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της διάρκειας και της σοβαρότητας της ONB (64), της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ (64), όπως επίσης και της ανάγκης ΘΝΥ και της νοσοκομειακής θνησιμότητας (63). Η προγνωστική αξία της NGAL ήταν μεγαλύτερη όταν ο ορισμός της ONB ήταν πιο αυστηρός (>50% έναντι >25% αύξηση της sCr) ή όταν το στάδιο της ONB ήταν πιο προχωρημένο (68). Μία μεταανάλυση 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 sCr (71). Μία σύνοψη των μελετών για την προγνωστική αξία της NGAL στους ενήλικες καρδιοχειρουργημένους ασθενείς φαίνεται στον **πίνακα 8**.

Πίνακας 8. Η NGAL ως προγνωστικός δείκτης ONB σε ενήλικες καρδιοχειρουργημένους ασθενείς.

Συγγραφέας (Βιβλιογραφική αναφορά)	Μέγεθος δείγματος	Ορισμός ONB (αύξηση sCr)	Χρόνος ONB	AUC uNGAL	AUC pNGAL
Liangos (70)	103	>50%	72 ώρες	0.50	
Tuladhar (66)	50	>44.2 $\mu\text{mol/L}$ (0.5mg/dL)	48 ώρες	0.96	0.85
Han (69)	90	>26.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.3mg/dL)	72 ώρες	0.59	
Haase-Fielitz (63)	100	>50%	5 ημέρες		0.80
Haase-Fielitz (68)	100	>25%	5 ημέρες		0.67
Haase (64)	100	>50% ή >26.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.3mg/dL) ή $\Omega\Delta < 0.5\text{mL/Kg/h}$ για >6 ώρες	48 ώρες		0.77
Wagener (67)	426	>50% ή >26.5 $\mu\text{mol/L}$ (0.3mg/dL)	48 ώρες	0.57	
Koyner (65)	72	>25% ή ΘNY εντός 3 ημερών	72 ώρες	0.71	0.53

ONB:οξεία νεφρική βλάβη, $\Omega\Delta$: ωριαία διούρηση, AUC: area under curve, sCr: κρεατινίνη ορού, uNGAL: NGAL ούρων, pNGAL: NGAL πλάσματος, ΘNY : θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

A.6.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ NGAL ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Η NGAL είναι το μόριο που έχει μελετηθεί καλύτερα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ. Μία σύνοψη των μελετών αυτών γίνεται στο ειδικό μέρος.

A.6.6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ NGAL ΩΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗΣ ONB

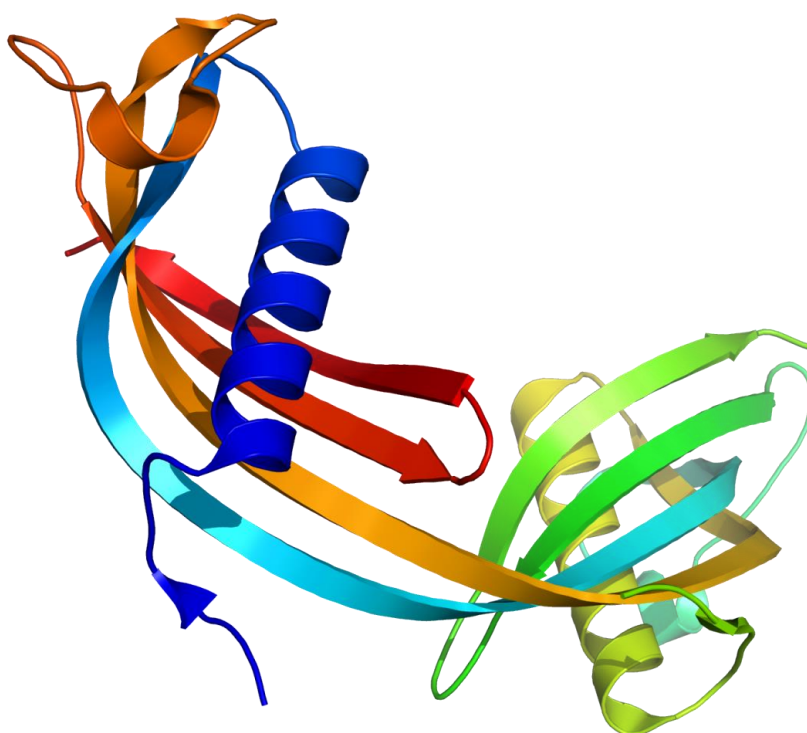
Η NGAL αποτελεί ξεκάθαρα ένα νέο προγνωστικό βιοδείκτη ONB και των αποτελεσμάτων της. Όμως, φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητη και ειδική σε ομογενείς πληθυσμούς ασθενών με χρονικά προβλέψιμες μορφές ONB. Οι δημοσιευμένες μελέτες έχουν επίσης ταυτοποιήσει την ηλικία σαν ένα παράγοντα ικανό να τροποποιήσει την απόδοση της NGAL ως βιοδείκτη ONB, με μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα στα παιδιά (overall AUC 0.93) από ότι στους ενήλικες (overall AUC 0.78) (71). Επίσης, τα επίπεδα της pNGAL μπορεί να επηρεαστούν από διάφορες συνοδές καταστάσεις, όπως

χρόνια νεφρική νόσο, χρόνια υπέρταση, συστηματικές λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις, αναιμία, υποξία και κακοήθειες (56).

A.7. CYSTATIN C (ΣΥΣΤΑΤΙΝΗ C) (CysC)

A.7.1. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ CysC

Η CysC (εικόνα 9) ήταν γνωστή ως post γ -trace και περιγράφηκε αρχικά το 1961 σαν συστατικό των ούρων σε ασθενείς με νεφρική σωληναριακή βλάβη (72).



Εικόνα 9. Μοριακή δομή της CysC. Από Protein Data Bank (PDB:1R4C) (<http://www.rcsb.org>)

Η CysC είναι ένας ενδογενής αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης μοριακού βάρους 13 kD που συντίθεται και απελευθερώνεται στο αίμα με σχετικά σταθερό ρυθμό από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα. Δηθείται ελεύθερα από το σπείραμα, επαναροφάται πλήρως από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, όπου και διασπάται γρήγορα, και δεν εκκρίνεται (73). Η επαναρόφηση γίνεται μέσω υποδοχών μεγαλίνης (megalin) (74). Έτσι, η CysC μπορεί να

αντιπροσωπεύει έναν υποσχόμενο δείκτη, υποψήφιο να περιληφθεί στο πανελ δεικτών της ONB.

A.7.2. CysC ΚΑΙ ΡΥΘΜΟΣ ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ (ΡΣΔ)

Τα επίπεδα της CysC του πλάσματος (pCysC) σχετίζονται σημαντικά με το ΡΣΔ (μετρημένο με ραδιοϊσότοπα) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (75, 76). Επίσης, η μεταξύ των μετρήσεων διακύμανση φαίνεται να είναι συγκρίσιμη με αυτή της κρεατινίνης (77). Έτσι, η μείωση του ΡΣΔ συσχετίζεται ικανοποιητικά με την αύξηση των επιπέδων της pCysC. Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τη CysC σαν ενδογενή δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας σε πληθυσμούς σε κίνδυνο για ή με χρόνια νεφρική νόσο. Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση από τους Zhang και συν. (78), οι οποίοι ανέλυσαν στοιχεία από 19 εργασίες και 3336 ασθενείς, βρέθηκε ότι η diagnostic odds ratio (DOR) της CysC πλάσματος (pCysC) για την πρόβλεψη της ONB ήταν 23.5 (95% CI: 14.2-38.9), με AUC 0.86 (95% CI: 0.85-0.87) και με ευαισθησία και ειδικότητα 0.84 και 0.82, αντίστοιχα. Για τη CysC των ούρων (uCysC) η DOR ήταν 2.60 (95% CI: 2.01-3.35), η AUC 0.64 (95% CI: 0.62-0.66), ενώ η ευαισθησία και ειδικότητα ήταν 0.52 και 0.70, αντίστοιχα. Ακόμα, η CysC μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη σε πρώιμες και ήπιες αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας συγκρινόμενη με την κρεατινίνη (75, 76).

A.7.3. CysC ΚΑΙ ΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Επειδή η CysC διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα και επαναρροφάται 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 επαναρρόφιση μπορεί να σημαίνει ότι η μέτρηση της uCysC θα μπορούσε να δώσει πληροφορίες για τη σωληναριακή λειτουργία. Μία πρόσφατη μελέτη της προγνωστικής αξίας των πρωτεϊνών των ούρων σε μη-ολιγουρική οξεία σωληναριακή νέκρωση βρήκε ότι η CysC και η α1-μικροσφαιρίνη είχαν την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια στην ανίχνευση ασθενών που χρειάζονταν ΘΝΥ (79). Η συγκέντρωση της uCysC σε φυσιολογικά άτομα είναι συνήθως

χαμηλή (42 ± 20 $\mu\text{g/L}$) και σταθερή, ανεξάρτητα από ηλικία και μυϊκή μάζα (80). 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 (81).

A.7.4. Η CysC ΣΕ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΗΜΕΝΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Τόσο η pCysC όσο και η uCysC έχουν εκτιμηθεί όσον αφορά την προβλεπτική τους ικανότητα για την ανάπτυξη ONB μετεγχειρητικά σε αρκετές μικρές κλινικές μελέτες καρδιοχειρουργημένων ασθενών. Ο Haase και συν. (64), μελέτησαν προοπτικά 100 ενήλικες ασθενείς μετά από εγχείρηση καρδιάς για πρώιμες μεταβολές της pNGAL και της pCysC και τη συσχέτισή τους με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της ONB, οριζόμενη με τα κριτήρια AKIN. Μετεγχειρητική ONB εμφανίστηκε σε 46% των ασθενών. Η pCysC είχε σχετικά καλή προγνωστική ικανότητα για την ONB με AUC 0.76 (ευαισθησία 0.74, ειδικότητα 0.67). Η πρώιμη μετεγχειρητική pCysC συσχετιζόταν μέτρια με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της ONB. Η Haase-Fielitz και συν. (63) έδειξαν ότι η pCysC ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ONB μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση και είχε άριστη προβλεπτική ικανότητα για την ανάγκη ΘΝΥ και τη νοσοκομειακή θνησιμότητα. Πρόσφατα, η pCysC μετρημένη 2 ώρες μετά το πέρας της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, φάνηκε να έχει μέτρια διακριτική ικανότητα για την ανάπτυξη ONB (AUC=0.68) (82). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η pCysC ήταν τουλάχιστο ισοδύναμη με την sCr για τη διάκριση ONB στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο (83, 84). Σε μία προοπτική μελέτη 110 ηλικιωμένων ασθενών, όπου ONB συνέβη σε 56.4% των ασθενών, η pCysC και η sCr έδειξαν παρόμοια χαρακτηριστικά (84). Σε μία μικρή προοπτική μελέτη παρατήρησης 72 ενηλίκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη επέμβαση καρδιάς, η μέγιστη τιμή της uCysC μέσα στις πρώτες 6 ώρες μετεγχειρητικά βρέθηκε να έχει AUC 0.73 για την πρόβλεψη του σύνθετου τελικού

σημείου: ONB (οριζόμενη ως αύξηση της sCr 25% ή περισσότερο) ή ανάγκη ΘΝΥ (65). Μία σύνοψη των μελετών που χρησιμοποίησαν τη CysC ως προγνωστικό δείκτη ONB σε ενήλικες καρδιοχειρουργημένους ασθενείς φαίνεται στον **πίνακα 9**.

Πίνακας 9. Η CysC ως προγνωστικός δείκτης ONB σε ενήλικες καρδιοχειρουργημένους ασθενείς.

Συγγραφέας (Βιβλιογραφική αναφορά)	Μέγεθος δείγματος	Ορισμός ONB (αύξηση sCr)	Χρόνος ONB (ώρες)	AUC uCysC	AUC pCysC
Liangos (70)	103	>50%	72	0.50	
Haase (64)	100	>50% ή >26.5μg/l ή ωριαία διούρηση<0.5mL/Kg/h	48		0.76
Koynar (65)	72	>25% ή ΘΝΥ εντός 3 ημερών	72	0.69	0.62
Ristikankare (84)	110	RIFLE	48		0.77
Wald (82)	150	>50% ή >26.5μg/l	72		0.67

ONB: οξεία νεφρική βλάβη, ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης

A.7.5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ CysC ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Παρόλο που υπάρχει η δυνατότητα για γρήγορη και αξιόπιστη μέτρηση της CysC, ο συνολικός αριθμός ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ που έχουν μελετηθεί για ανάπτυξη ONB παραμένει μικρός και με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μία σύνοψη των μελετών που έχουν διερευνήσει την προβλεπτική ικανότητα της CysC σε πληθυσμό ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ γίνεται στο ειδικό μέρος.

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1. ΥΠΟΘΕΣΗ

Είναι γνωστό ότι στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς υπάρχει συχνά ιστική υποάρδευση και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε φαινόμενα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Είναι πολύ πιθανό οι παραπάνω διαταραχές να ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την εμφάνιση ONB σε αυτούς τους ασθενείς. Τα μέχρι τώρα δεδομένα τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της NGAL τόσο του πλάσματος όσο και των ούρων αυξάνονται πρώιμα σε νεφρούς που έχουν υποστεί βλάβη τύπου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Αποτελεί δηλαδή το μόριο αυτό βιολογικό δείκτη βλάβης, ο οποίος αυξάνεται όταν η διαταραχή βρίσκεται ακόμη σε κυτταρικό ή υποκυτταρικό επίπεδο, πολύ πριν εμφανιστούν οι κλινικές εκδηλώσεις της. Όσον αφορά τη pCysC, έχει βρεθεί ότι αυξάνεται πρώιμα σε καταστάσεις που συνοδεύονται από μείωση του ΡΣΔ, όπως π.χ. στην υποογκαιμία και στη βλάβη τύπου ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, καταστάσεις που συναντώνται πολύ συχνά σε ασθενείς της ΜΕΘ. Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, υποθέσαμε ότι τόσο η NGAL όσο και η CysC, ξεχωριστά, θα μπορούσαν να προβλέψουν την ανάπτυξη ONB σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ. Επειδή η ONB αντιπροσωπεύει μία σύνθετη, πολυπαραγοντική και ετερογενή κλινική οντότητα, υποθέσαμε ότι ο συνδυασμός τους θα είναι ακόμη καλύτερος προγνωστικός δείκτης ONB σε αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά.

B.2. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να συγκρίνουμε την ικανότητα των: pNGAL, pCysC, uNGAL και sCr, ξεχωριστά, αλλά και των συνδυασμών τους όσον αφορά την πρόβλεψη των παρακάτω καταληκτικών σημείων:

- Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Η ανάπτυξη ONB έως 7 ημέρες μετά την εισαγωγή.

- Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Ανάγκη ΘΝΥ κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, τελική έκβαση (επιβίωση/θάνατος) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

Επίσης, υπολογίστηκε η προβλεπτική ικανότητα της μέγιστης τιμής (peak value) της pNGAL, της sCr και της pCysC και των συνδυασμών τους για κάθε ένα από τα παραπάνω καταληκτικά σημεία.

B.3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

B.3.1. Σχεδιασμός μελέτης

Το διάγραμμα ροής ασθενών στη μελέτη φαίνεται στην **εικόνα 10**. Ήταν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης ενηλίκων ασθενών που εισήχθησαν σε μία πολυδύναμη Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας (δυναμικότητας 30 κλινών) ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Αθήνας, από τις 4 Οκτωβρίου 2010 έως τις 18 Μαρτίου 2011. Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν διαδοχικά στη ΜΕΘ ελέγχθησαν για την καταλληλότητά τους να συμμετάσχουν στη μελέτη.

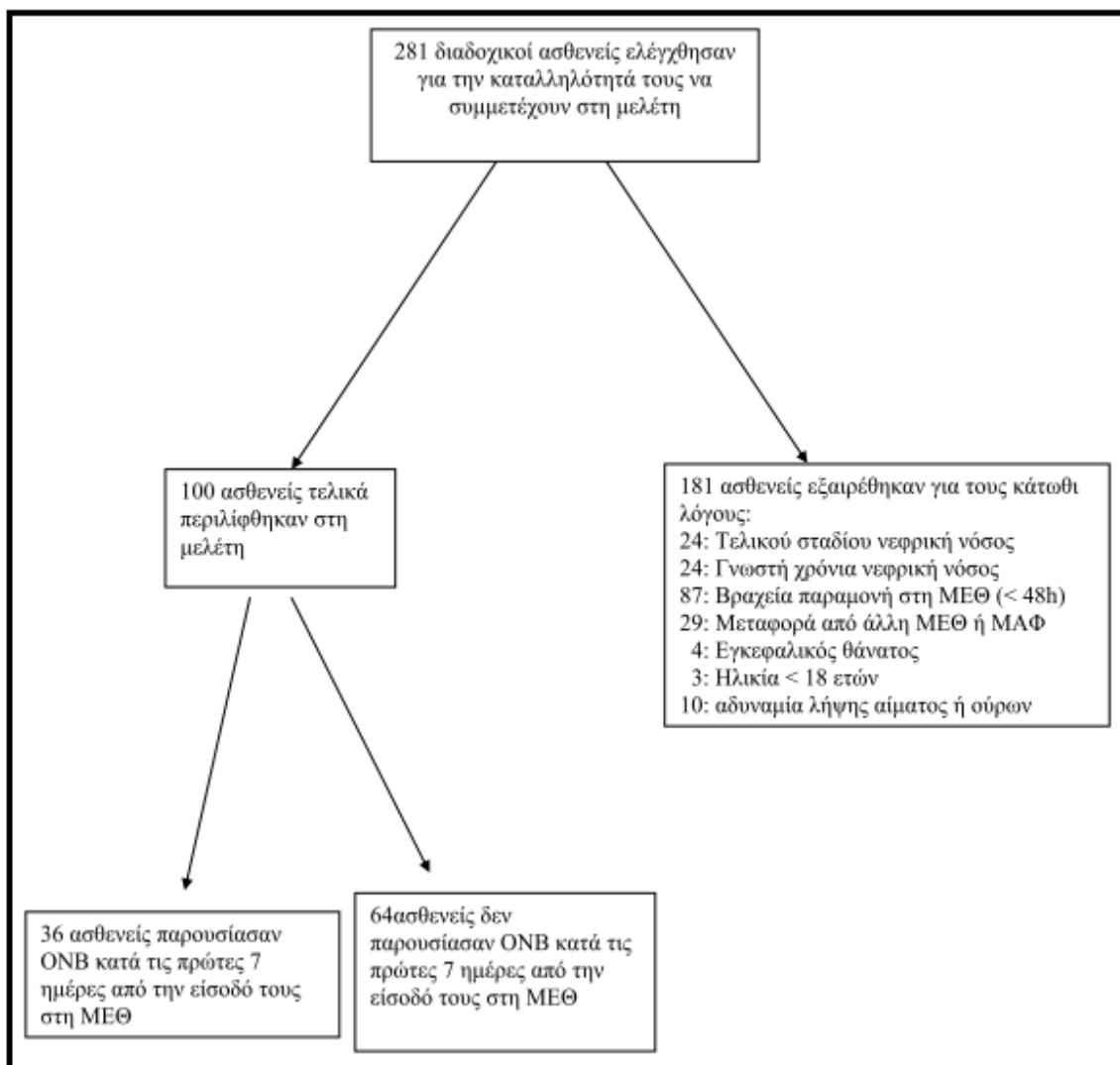
Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν:

- i. τελικού σταδίου νεφρική νόσος
- ii. γνωστή νεφρική νόσος ή νεφρεκτομή ή μεταμόσχευση νεφρού
- iii. αναμενόμενη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ή επικείμενος θάνατος σε λιγότερες από 48 ώρες
- iv. μεταφορά από άλλη ΜΕΘ ή ΜΑΦ
- v. εγκεφαλικός θάνατος
- vi. ηλικία < 18 ετών
- vii. αδυναμία λήψης αίματος ή ούρων (ανουρία)

Το χαμηλότερο επίπεδο sCr μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ χρησιμοποιήθηκε σαν τιμή αναφοράς (baseline). Εάν δεν ήταν διαθέσιμο, τότε

χρησιμοποιήθηκε όποια ήταν χαμηλότερη από την τιμή εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ. Παρόμοια προσέγγιση έχει δειχθεί ότι είναι πιο ακριβής σε σύγκριση με αυτή που χρησιμοποιεί την εξίσωση Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), χρησιμοποιώντας τον ίδιο υποτιθέμενο ΡΣΔ για να υπολογίσει την sCr αναφοράς (85)]. Οι ασθενείς εισήχθησαν στη μελέτη μέσα σε 12 ώρες από την είσοδό τους στη ΜΕΘ το αργότερο.

Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου ‘Ο Ευγγελισμός’ και πληροφορημένη συναίνεση ζητήθηκε από τους συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών. Η ONB ορίστηκε χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της sCr και της ωριαίας αποβολής ούρων, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά RIFLE (4). Οι ασθενείς ελέγχονταν καθημερινά για την ανάπτυξη ONB και το στάδιο κατά RIFLE, σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια. Επίσης, ελέγχονταν σε καθημερινή βάση για την παρουσία σήψης σύμφωνα με τους ορισμούς των ACCP/SCCM (86). Ο εκτιμώμενος ΡΣΔ υπολογιζόταν χρησιμοποιώντας την εξίσωση MDRD: estimated glomerular filtration rate (eGFR) = $175 \times (\text{sCr σε mg/dL})^{-1.154} \times (\text{ηλικία σε έτη})^{-0.203}$. Το αποτέλεσμα πολλαπλασιάζεται επί 0.742 εάν ο ασθενής είναι γυναίκα και επί 1.212 εάν ανήκει στη μαύρη φυλή (87). Η τελικού σταδίου νεφρική νόσος ορίστηκε σύμφωνα με τον ορισμό της ομάδας εργασίας KDIGO (CKD-MBD): eGFR < 15ml/h ή αιμοκάθαρση (88). Οι χρόνιες νεφρικές νόσοι περιελάμβαναν σπειραματονεφρίτιδες, διάμεσες νεφροπάθειες, αποφρακτικές ουροπάθειες, νεφρεκτομές και μεταμοσχεύσεις νεφρού. Η έναρξη ΘΝΥ αποφασιζόταν από τον εκάστοτε θεράποντα ιατρό, ο οποίος δε γνώριζε τις τιμές των βιοδεικτών, πλήν της sCr.



Εικόνα 10. Διάγραμμα ροής ασθενών στη μελέτη.

B.3.2. Συλλογή δεδομένων

Δημογραφικά στοιχεία, συννοσηρότητες, διάγνωση εισόδου, πρόσφατη έκθεση σε νεφροτοξικούς παράγοντες, κλίμακες βαρύτητας νόσου, όπως Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, Sequential Organ failure Assessment (SOFA) score και Simplified Acute Physiology Score (SAPS) III, καταγράφονταν κατά την είσοδο του ασθενούς στη ΜΕΘ. Εργαστηρικά δεδομένα, όπως γλυκόζη, ουρία, sCr, SGOT, SGPT, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), pH, γαλακτικό οξύ, χολερυθρίνη, Alb, λευκά αιμοσφαίρια, αιματοκρίτης, αιμοπετάλια, international normalization ratio (INR), μετρούνταν καθημερινά στα πλαίσια της κλινικής πράξης ρουτίνας. Καταληκτικά σημεία, όπως θνησιμότητα μέσα στη ΜΕΘ, έναρξη ΘΝΥ εντός της ΜΕΘ, διάρκεια μηχανικού αερισμού και διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, καταγράφονταν επίσης.

B.3.3. Εργαστηριακές μετρήσεις βιοδεικτών

Δείγματα αίματος για τη μέτρηση των pNGAL, pCysC και sCr συλλέγονταν μέσα σε διάστημα 1 ώρας από την είσοδο στη μελέτη, το αργότερο. Επιπλέον συλλογές αίματος πραγματοποιούνταν 24 και 48 ώρες μετά για τη μέτρηση των pNGAL, pCysC και sCr. Αρτηριακό αίμα συλλέγονταν σε σωληνάρια που περιείχαν EDTA από αρτηριακή γραμμή και φυγοκεντρούνταν στις 3000 rpm στους 4°C για 10 λεπτά. Το υπερκείμενο αποθηκεύονταν στους -70°C. Η pNGAL μετρούνταν χρησιμοποιώντας το Triage® NGAL Test (Biosite Inc, San Diego, CA, USA), a point-of-care, fluorescence-detected immunoassay. Η παραπάνω δοκιμασία έχει ένα εύρος ανίχνευσης από 60-1300 ng/mL με ένα συντελεστή μεταβλητότητας 10-15%. Τα επίπεδα sCr καθορίζονταν με μεθόδους ρουτίνας και τα επίπεδα της pCysC μετρούνταν με το νεφελόμετρο MNII (Dade Behring GmbH, Marburg, Germany). Δείγματα ούρων για τη μέτρηση της uNGAL συλλέγονταν από τον ουροκαθετήρα μέσα σε διάστημα 1 ώρας από την είσοδο στη μελέτη το αργότερο και αμέσως αποθηκεύονταν στους -70°C. Η uNGAL υπολογιζόταν με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας μικροσωματιδίων (chemiluminescent microparticle assay),

χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα ARCHITECT (Abbott Diagnostics Inc., Abbott Park, IL, USA). Το προσωπικό που διενεργούσε τις εργαστηριακές μετρήσεις των βιοδεικτών δεν είχε καμία πρόσβαση στις κλινικές πληροφορίες των ασθενών. Η μέγιστη τιμή (peak value) καθενός εκ των pNGAL, pCysC και sCr, αναφέρεται στη μέγιστη τιμή εκ των τριών διαδοχικών μετρήσεων (στις 0, 24 και 48 ώρες, αντίστοιχα) καθεμιάς. Όλες οι παραπάνω μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Βιοχημείας του νοσοκομείου 'Ο Ευαγγελισμός'.

B.3.4. Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα των κατανομών των διαφόρων μεταβλητών ελέγχθηκε με το Shapiro-Wilk's test. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονταν ως διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος] ή μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση και οι συγκρίσεις τους γίνονταν με Mann-Whitney U test. Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονταν ως αριθμός (%) και συγκρίνονταν με χ^2 ή Fischer's exact test. Οι απλές συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών υπολογίστηκαν με τη μη παραμετρική μέθοδο Spearman. Οι συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών ομάδων (> 2) γίνονταν με το Kruskal-Wallis test. Οι post hoc συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων γίνονταν με το Mann-Whitney U test, αφού λαμβάνονταν υπόψη η διόρθωση κατά Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις, όπου ήταν αναγκαίο. Οι συγκρίσεις μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων έγιναν με τη μη παραμετρική repeated measures ANOVA (Friedman's test).

Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές λογιστικές παλινδρομήσεις πραγματοποιήθηκαν για κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά και για όλους τους δυνατούς συνδυασμούς τους. Το Hosmer-Lemeshow test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο του μοντέλου. Receiver operating characteristics (ROC) ανάλυση πραγματοποιήθηκε για κάθε βιοδείκτη και κάθε συνδυασμό τους ξεχωριστά. Υπολογίσαμε την ολική *προβλεπτική* απόδοση των βιοδεικτών για την εμφάνιση ONB, η οποία συνίσταται τόσο στην *προγνωστική* ικανότητα ανίχνευσης της νεο-εμφανιζόμενης ONB (μέσα στις πρώτες 7 ημέρες μετά την

εισαγωγή στη ΜΕΘ) όσο και στην ικανότητα *διάγνωσης* της ήδη εγκατεστημένης ONB κατά την εισαγωγή. Η σύγκριση της προβλεπτικής ικανότητάς τους για την ανάπτυξη ONB έγινε συγκρίνοντας τις AUCs με τη μέθοδο DeLong (89). Οι καλύτεροι από τους συνδυασμούς χρησιμοποιήθηκαν στις επόμενες αναλύσεις. Η ιδανική τιμή (ideal cut off point) βάσει της οποίας έγινε ο υπολογισμός της ευαισθησίας, της ειδικότητας και των διαφόρων προγνωστικών αξιών, υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη Youden (90).

Υπολογίσαμε τη βελτίωση που προκαλεί ο κάθε βιοδείκτης και κάθε συνδυασμός όσον αφορά την επαναταξινόμηση κινδύνου για ONB με νεότερες στατιστικές μεθόδους: category-free net reclassification improvement (NRI) και integrated discrimination improvement (IDI) indices. Ο NRI θεωρεί ως ‘βελτίωση’ της επαναταξινόμησης κάθε αύξηση στις προβλεπτικές πιθανότητες του μοντέλου, μετά την προσθήκη της μεταβλητής, για την εμφάνιση του καταληκτικού σημείου (ONB) στην ομάδα που το εμφάνισε και οποιαδήποτε μείωση στις πιθανότητες για εμφάνιση του καταληκτικού σημείου στην ομάδα που δεν το εμφάνισε. Παρόμοια, ως ‘επιδείνωση’ της επαναταξινόμησης ορίζεται η μείωση στις προβλεπτικές πιθανότητες του μοντέλου μετά την προσθήκη της μεταβλητής για την εμφάνιση του καταληκτικού σημείου στην ομάδα που το εμφάνισε και οποιαδήποτε αύξηση στις πιθανότητες για εμφάνιση του καταληκτικού σημείου στην ομάδα που δεν το εμφάνισε. Η διαφορά ανάμεσα στη ‘βελτίωση’ και την ‘επιδείνωση’ αποτελεί τον τελικό NRI. Με πιο απλά λόγια, ο NRI υπολογίζει το ολικό ποσοστό των περιπτώσεων που ‘μετακινούνται’ σωστά σε υψηλότερη ή χαμηλότερη κατηγορία κινδύνου, μετά την προσθήκη της εξεταζόμενης μεταβλητής. Ο IDI μπορεί να οριστεί ως η διαφορά στις discrimination slopes μεταξύ του νέου και του παλαιού μοντέλου, ή αλλιώς, η διαφορά στο μέσο όρο των προβλεπτικών πιθανοτήτων μεταξύ των ατόμων με και χωρίς το καταληκτικό σημείο στο νέο μοντέλο μείον την αντίστοιχη διαφορά στο παλιό μοντέλο. Θεωρείται ότι ποσοτικοποιεί από κοινού τη συνολική βελτίωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας (91, 92). Οι μεσαίου μεγέθους επιδράσεις (medium effect sizes) έχουν NRI από 0.4-0.6, ενώ οι μεγάλες (large

effect sizes) >0.6 . Παρόμοια, οι μεσαίου μεγέθους επιδράσεις έχουν IDI περίπου 0.05, ενώ οι μεγάλες >0.10 (92).

Πρώτα καθορίστηκε το καλύτερο κλινικό προγνωστικό μοντέλο (περιείχε το SAPS III και το INR) χρησιμοποιώντας πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με stepwise backward elimination. Δυνητικοί προγνωστικοί δείκτες για την ανάπτυξη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ που εισήχθησαν στο μοντέλο ήταν η ηλικία, το φύλο, οι κλίμακες APACHE II, SOFA, SAPS III, η παρουσία αιμοδυναμικής αστάθειας, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα λευκά αιμοσφαίρια, το INR, το γαλακτικό οξύ και το pH. Πολλαπλές λογιστικές παλινδρομήσεις πραγματοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της απόδοσης των προγνωστικών μοντέλων, όταν προσετίθετο κάθε βιοδείκτης ή συνδυασμός τους στο κλινικό μοντέλο αναφοράς. Η βελτίωση στο μοντέλο υπολογίστηκε βάσει των AUC, NRI και IDI.

Επίσης, υπολογίσαμε τις καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά με βάση την τιμή εισαγωγής που χωρίζει το ανώτερο τεταρτημόριο από τα υπόλοιπα. Η σύγκριση μεταξύ των καμπυλών έγινε με το Log-Rank test. Τέλος, πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση αναλογικών κινδύνων Cox (multivariate Cox proportional hazards analysis) για την ανάδειξη ανεξάρτητων συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων μεταβλητών και της θνησιμότητας εντός της ΜΕΘ.

Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τα ακόλουθα λογισμικά: MedCalc v. 12.2.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgium), R v. 2.10.1; package Hmisc (R Foundation, Vienna, Austria) και SPSS v. 12 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

B.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

B.4.1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Όπως φαίνεται στην **εικόνα 10**, 281 διαδοχικά εισαγόμενοι στη ΜΕΘ ασθενείς ελέγησαν αρχικά για την καταλληλότητά τους να περιληφθούν στη μελέτη. Από αυτούς, 100 ασθενείς οι οποίοι δεν πληρούσαν κανένα από τα κριτήρια αποκλεισμού, επελέγησαν τελικά να συμμετάσχουν στη μελέτη. Οι μέσες τιμές (± 1 τυπική απόκλιση) των κυριότερων παραμέτρων εισαγωγής ήταν οι ακόλουθες: ηλικία 56 ± 19 έτη, APACHE II score 15 ± 5 , MDRD eGFR 110 ± 58 mL/min/1.73m², sCr 0.8 ± 0.4 mg/dL, pNGAL 117 ± 113 ng/mL, pCysC 1.0 ± 0.5 mg/L and uNGAL 196 ± 425 ng/mL. Από τους συμμετέχοντες, 57% ήταν άνδρες, 40% ανέπτυξαν σήψη μέσα στις πρώτες 7 ημέρες από την είσοδό τους στη ΜΕΘ, 10% χρειάστηκαν ΘΝΥ, ενώ το ποσοστό θνησιμότητας στη ΜΕΘ ήταν 33%. Από το σύνολο των ασθενών, 12% (33% από αυτούς που τελικά ανέπτυξαν ONB) είχαν εγκατεστημένη ONB κατά την εισαγωγή τους, ενώ ONB αναπτύχθηκε συνολικά σε 14%, 22%, 26% και 36% των ασθενών, μέσα σε 24 ώρες, 48 ώρες, 72 ώρες και 7 ημέρες μετά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, αντίστοιχα. Μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν ONB, το μέγιστο στάδιο κατά RIFLE μέσα στις πρώτες 7 ημέρες ήταν: RIFLE R 52%, RIFLE I 36% και RIFLE F 12%.

Τα χαρακτηριστικά εισόδου του συνόλου των ασθενών φαίνονται στους **πίνακες 11** και **12**, ενώ οι **πίνακες 13** και **14** δείχνουν τα χαρακτηριστικά εισόδου, σύμφωνα με το αν ανέπτυξαν ONB ή όχι μέσα στις 7 πρώτες ημέρες. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν ONB ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν υψηλότερους δείκτες βαρύτητας, υψηλότερες τιμές εισαγωγής στις νεφρικές παραμέτρους και υψηλότερη θνησιμότητα και ανάγκη ΘΝΥ σε σχέση με αυτούς που δεν ανέπτυξαν ONB.

Πίνακας 11. Δημογραφικά, συννοσηρότητες, διάγνωση εισόδου και παράμετροι εισαγωγής του συνόλου των ασθενών.

Δημογραφικά		
Ηλικία, έτη	58.0	[42.3 72.8]
Φύλο, άνδρας	57	(57)
Συννοσηρότητες		
Σακχαρώδης Διαβήτης	15	(15)
Υπέρταση	30	(30)
Στεφανιαία νόσος	12	(12)
ΧΑΠ	7	(7)
Καρδιακή Ανεπάρκεια	6	(6)
Καρκίνος	25	(25)
Κατηγορία ασθενούς		
Παθολογικός	47	(47)
Προγραμματισμένο χειρουργείο	17	(17)
Επείγον χειρουργείο	31	(31)
Διάγνωση εισόδου		
Νευρολογικό	44	(44)
Αναπνευστικό	24	(24)
Καρδιαγγειακό	5	(5)
Πολυτραυματίας	14	(14)
Τραύμα ΚΝΣ	12	(12)
Γαστρεντερικό	9	(9)
Παράμετροι εισαγωγής		
APACHE II	15.0	[10.3 - 19.0]
SOFA	7.0	[5.0 - 8.0]
SAPS III	58.0	[48.0 - 68.0]
INR	1.2	[1.1 - 1.3]
Γλυκόζη, mg/dL	143.5	[120.0 - 184.3]
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/L	7.9	[3.0 - 19.2]
Γαλακτικό, mg/L	1.4	[1.0 - 2.5]
Λευκά αιμοσφαίρια ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12,9	[9,9 - 16,7]
Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος].		

Πίνακας 12. Παράγοντες κινδύνου για ONB, νεφρικοί παράμετροι αναφοράς/εισαγωγής και έκβαση στο σύνολο των ασθενών.

**Νεφροτοξικοί παράγοντες
(έκθεση προ της εισαγωγής)**

Διουρητικά	5	(5)
Αντιβιοτικά	29	(29)
Σκιαγραφικά	20	(20)
Χημειοθεραπεία	5	(5)
Καταπληξία	24	(24)

Νεφρικές παράμετροι αναφοράς

sCr, mg/dL	0.7	[0.6 - 0.9]
eGFR, mL/min/1,73m ²	109.1	[81.9 - 137.1]

Νεφρικές παράμετροι εισόδου

sCr, mg/dL	0.7	[0.6 - 1.0]
pUrea, mg/dL	39.5	[25.0 - 55.8]
pNGAL, ng/mL	60.0	[60.0 - 150.0]
uNGAL, ng/mL	51.7	[9.9 - 153.4]
pCysC, mg/L	0.9	[0.7 - 1.3]

Έκβαση

Θνησιμότητα ΜΕΘ	33	(33.0)
Ανάγκη ΘΝΥ (κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ)	10	(10.0)
Σήψη (κατά την πρώτη εβδομάδα)	40	(40.0)
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ημέρες	16.0	[8.0 - 25.8]
Διάρκεια μηχανικού αερισμού, ημέρες	13.5	[5.0 - 22.0]

Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος]. ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Πίνακας 13. Δημογραφικά, συννοσηρότητες, διάγνωση εισόδου και παράμετροι εισαγωγής του συνόλου των ασθενών, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ONB εντός 7 ημερών από της εισαγωγής.

	ΧΩΡΙΣ ONB (n=64)	ONB (n=36)	Τιμή p
Δημογραφικά			
Ηλικία, έτη	49 [35.0-66.3]	63 [50.3-80.8]	0.004
Φύλο, άνδρας	34 (53.1)	23 (63.9)	0.40
Συννοσηρότητες			
Σακχαρώδης Διαβήτης	9 (14.1)	6 (16.7)	0.77
Υπέρταση	20 (31.3)	10 (27.8)	0.82
Στεφανιαία νόσος	5 (7.8)	7 (19.4)	0.11
ΧΑΠ	4 (6.3)	3 (8.3)	0.70
Καρδιακή Ανεπάρκεια	2 (3.1)	4 (11.1)	0.18
Καρκίνος	16 (25.0)	9 (25.0)	1.0
Κατηγορία ασθενούς			
Παθολογικός	28 (43.8)	19 (52.8)	0.41
Προγραμματισμένο χειρουργείο	14 (21.9)	3 (8.3)	0.10
Επείγον χειρουργείο	19 (29.7)	12 (33.3)	0.82
Διάγνωση εισόδου			
Νευρολογικό	32 (50.0)	12 (33.3)	0.14
Αναπνευστικό	12 (18.8)	12 (33.3)	0.14
Καρδιαγγειακό	2 (3.1)	3 (8.3)	0.35
Πολυτραυματίας	8 (12.5)	6 (16.7)	0.56
Τραύμα ΚΝΣ	9 (14.1)	3 (8.3)	0.53
Γαστρεντερικό	5 (7.8)	4 (11.1)	0.72
Παράμετροι εισαγωγής			
APACHE II	13.9 (5.6)	16.8 (5.2)	0.012
SOFA	6.2 (2.6)	7.2 (3.2)	0.206
SAPS III	54.2 (12.1)	64.6 (14.2)	0.000
INR	1.1 [1.1-1.2]	1.3 [1.1-1.5]	0.01
Γλυκόζη, mg/dL	130 [112.0-168.0]	160.5 [125.5-205.5]	0.004
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/L	5.7 [2.8-15.9]	13.0 [3.4-22.8]	0.117
Γαλακτικό, mg/L	1.3 [0.9-2.3]	1.7 [1.0-2.7]	0.185
Λευκά αιμοσφαίρια (x 10 ³ /μL)	11,8 [9,5-15,3]	13,8 [11,4-20,9]	0.017

Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος].

Πίνακας 14. Παράγοντες κινδύνου για ONB, νεφρικοί παράμετροι αναφοράς/εισαγωγής και έκβαση, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ONB εντός 7 ημερών από της εισαγωγής.

	ΧΩΡΙΣ ONB (n=64)	ONB (n=36)	Τιμή p
Νεφροτοξικοί παράγοντες (έκθεση προ της εισαγωγής)			
Διουρητικά	3 (4.7)	2 (5.6)	1.0
Αντιβιοτικά	20 (31.3)	9 (25.0)	0.64
Σκιαγραφικά	12 (18.8)	8 (22.2)	0.80
Χημειοθεραπεία	1 (1.6)	4 (11.1)	0.055
Καταπληξία	11 (17.2)	13 (36.1)	0.050
Νεφρικές παράμετροι αναφοράς			
sCr, mg/dL	0.7 [0.6-0.8]	0.8 [0.6-1.0]	0.016
eGFR, mL/min/1,73m ²	116.7 [88.7-138.4]	88.2 [68.3-125.1]	0.02
Νεφρικές παράμετροι εισόδου			
sCr, mg/dL	0.7 [0.5-0.8]	1.0 [0.7-1.3]	0.000
pUrea, mg/dL	32.5 [22.0-44.5]	55.5 [40.0-90.8]	0.000
pNGAL, ng/mL	60.0 [60.0-61.0]	152 [60.0-245.0]	0.000
uNGAL, ng/mL	29.8 [7.3-80.7]	106.8 [61.0-343.6]	0.000
pCysC, mg/L	0.8 [0.6-1.0]	1.3 [0.8-1.8]	0.000
Έκβαση			
Θνησιμότητα ΜΕΘ	12 (18.8)	21 (58.3)	0.000
Ανάγκη ΘΝΥ (κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ)	0 (0.0)	10 (27.8)	0.000
Σήψη (κατά την πρώτη εβδομάδα)	23 (35.9)	17 (47.2)	0.29
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ημέρες	15.0 [6.3-23.8]	16.0 [11.3-31.0]	0.052
Διάρκεια μηχανικού αερισμού, ημέρες	12.5 [4.0-20.0]	15.0 [9.3-27.8]	0.093
Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος]. ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.			

B.4.2. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΙΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ONB

Οι πίνακες 15 και 16 δείχνουν τα χαρακτηριστικά εισόδου των ασθενών ανάλογα με το μέγιστο στάδιο κατά RIFLE που αναπτύχθηκε κατά τις 7 πρώτες ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν το βαρύτερο στάδιο, RIFLE F, είχαν μεγαλύτερη ηλικία, υψηλότερη κλίμακα βαρύτητας APACHE II, μεγαλύτερο ποσοστό καταπληξίας πριν ή κατά την εισαγωγή τους και είχαν λάβει σε μεγαλύτερα ποσοστά χημειοθεραπεία ή ακτινοσκιερά υλικά, σε σύγκριση με τους ασθενείς σταδίου R. Επίσης, είχαν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας μέσα στη ΜΕΘ και ανάγκης ΘΝΥ, σε σύγκριση με τους ασθενείς σταδίου R. Τέλος, όλοι οι νεφρικοί βιοδείκτες εισαγωγής ήταν σημαντικά υψηλότεροι στα στάδια R και I+F, σε σύγκριση με την ομάδα που δεν ανέπτυξε ONB, όπως φαίνεται στην **εικόνα 11**, η οποία αναπαριστά γραφικά τις συγκεντρώσεις εισαγωγής των τεσσάρων βιοδεικτών, ανάλογα με το ανώτατο στάδιο κατά RIFLE.

Οι συγκεντρώσεις εισαγωγής των βιοδεικτών ανάλογα με τα χρονικά όρια μέσα στα οποία αναπτύχθηκε ONB φαίνονται στην **εικόνα 12**. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν ONB, οι τιμές εισαγωγής των pNGAL, pCysC, uNGAL και sCr ήταν υψηλότερες στους ασθενείς που εμφάνισαν ONB τόσο μέσα στις πρώτες 24 ώρες (pNGAL 171 ± 133 vs 76 ± 38 ng/mL, $p < 0.001$, pCysC 1.34 ± 0.67 vs 0.90 ± 0.31 mg/L, $p = 0.01$, uNGAL 191 ± 195 vs 128 ± 355 ng/mL, $p = 0.01$, και sCr 1.36 ± 0.77 vs 0.69 ± 0.27 mg/dL, $p < 0.001$), όσο και μεταξύ 24 και 48 ωρών (pNGAL 279 ± 210 vs 76 ± 38 ng/mL, $p < 0.001$, pCysC 1.65 ± 0.71 vs 0.90 ± 0.31 mg/L, $p < 0.001$, uNGAL 570 ± 766 vs 128 ± 355 ng/mL, $p = 0.001$ και sCr 1.16 ± 0.43 vs 0.69 ± 0.27 mg/dL, $p < 0.001$) μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Σε αντίθεση, οι ασθενείς που εμφάνισαν ONB μετά τις 48 ώρες είχαν υψηλότερη pNGAL εισαγωγής (143 ± 114 vs 76 ± 38 ng/mL, $p = 0.007$) και sCr (0.88 ± 0.29 vs 0.69 ± 0.27 mg/dL, $p < 0.05$), αλλά η pCysC και η uNGAL ήταν παρόμοιες με αυτές των ασθενών που δεν εμφάνισαν ONB.

Πίνακας 15. Δημογραφικά, συννοσηρότητες, διάγνωση εισόδου και παράμετροι εισαγωγής του συνόλου των ασθενών, ανάλογα με το μέγιστο στάδιο κατά RIFLE μέσα σε 7 ημέρες από την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

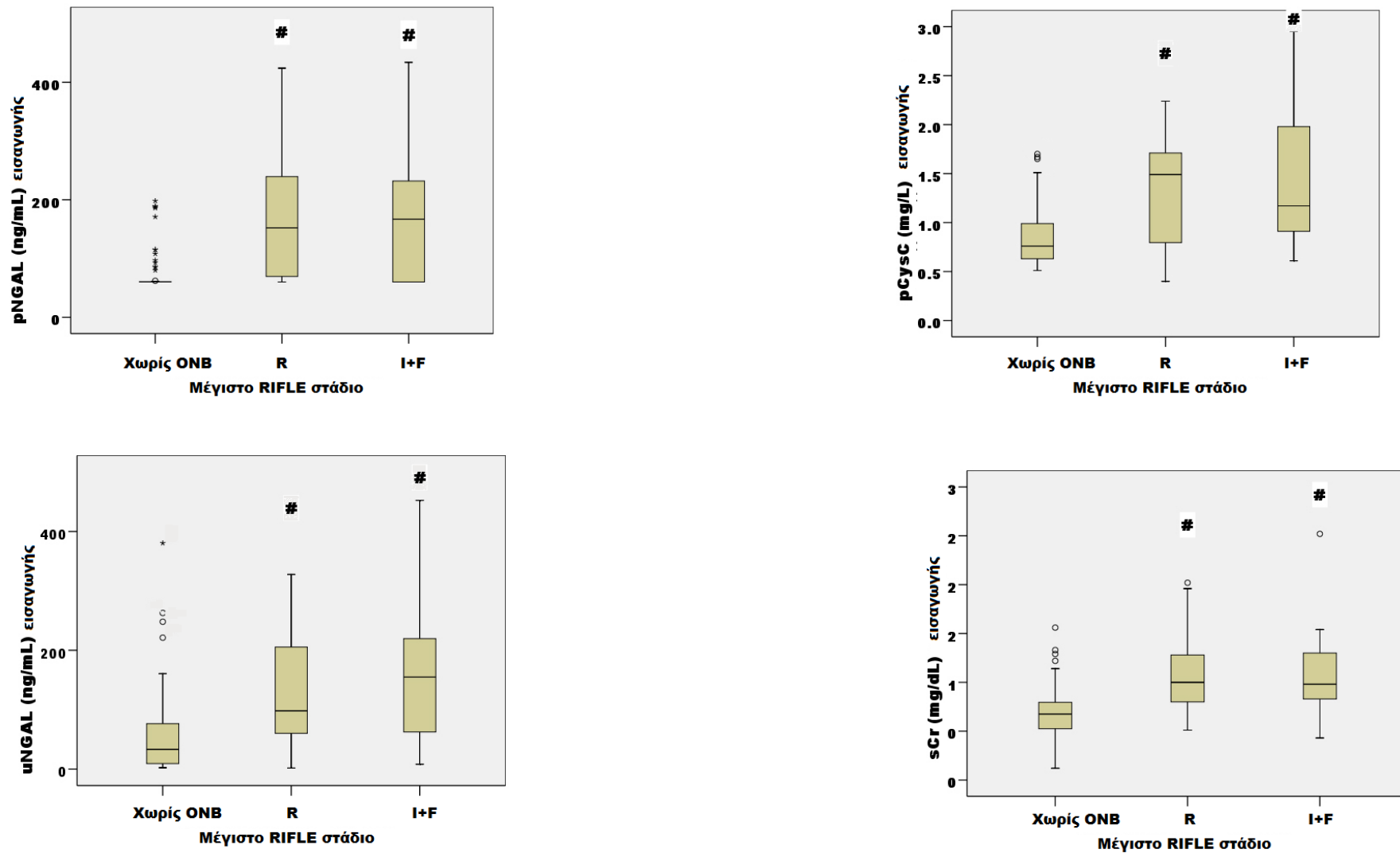
	Χωρίς ONB (N=64)		RIFLE R (N=19)		RIFLE I (N=13)		RIFLE F (N=4)		Τιμή p
Δημογραφικά									
Ηλικία, έτη	49.5	[35.0 - 66.3]	60.0	[50.0 - 80.0]	64.0	[55.0 - 82.0]	67.0	[53.0 - 80.3]*	0.034
Φύλο, άνδρας	34	(53.1)	12	(63.2)	8	(61.5)	3	(75.0)	0.723
Συννοσηρότητες									
Σακχαρώδης Διαβήτης	9	(14.1)	4	(21.1)	1	(7.7)	1	(25.0)	0.694
Υπέρταση	20	(31.3)	5	(26.3)	4	(30.8)	1	(25.0)	0.974
Στεφανιαία νόσος	5	(7.8)	5	(26.3)	0	(0)	2	(50.0)	0.007
ΧΑΠ	4	(6.3)	2	(10.5)	1	(7.7)	0	(0)	0.866
Καρδιακή Ανεπάρκεια	2	(3.1)	1	(5.3)	1	(7.7)	2	(50.0)	0.002
Καρκίνος	16	(25.0)	4	(21.1)	4	(30.8)	1	(25.0)	0.943
Κατηγορία ασθενούς									
Παθολογικός	28	(43.8)	10	(52.6)	6	(46.2)	3	(75.0)	0.620
Προγραμματισμένο χειρουργείο	14	(21.9)			3	(23.1)			0.105
Επείγον χειρουργείο	19	(29.7)	9	(47.4)	2	(15.4)	1	(25.0)	0.264
Διάγνωση εισόδου									
Νευρολογικό	32	(50.0)	5	(26.3)	6	(46.2)	1	(25.0)	0.266
Αναπνευστικό	12	(18.8)	6	(31.6)	4	(30.8)	2	(50.0)	0.337
Καρδιαγγειακό	2	(3.1)	1	(5.3)	2	(15.4)	0	(0)	0.303
Πολυτραυματίας	8	(12.5)	4	(21.1)	2	(15.4)	0	(0)	0.665
Τραύμα ΚΝΣ	9	(14.1)	2	(10.5)	1	(7.7)	0	(0)	0.784
Γαστρεντερικό	5	(7.8)	2	(10.5)	1	(7.7)	1	(25.0)	0.696
Παράμετροι εισαγωγής									
APACHE II	13.0	[9.0 - 17.0]	15.0	[12. - 19.0]	15.0	[13.0 - 22.5]	19.5	[16.5 - 21.8]*	.045
SOFA	6.0	[5.0 - 8.0]	7.5	[4.8 - 9.0]	6.0	[4.0 - 8.5]	8.5	[7.3 - 9.8]	.241
SAPS III	53.0	[44.5 - 62.0]	70.0	[57.0 - 75.5]	59.0	[52.5 - 76.5]	68.5	[64.3 - 72.0]	.001
INR	1.1	[1.1 - 1.2]	1.3	[1.1 - 1.5]	1.2	[1.1 - 1.4]	1.4	[1.1 - 1.5]	.006
Γλυκόζη, mg/dL	130	[112 - 168]	165	[124 - 206]	156	[127 - 192]	186	[127 - 268]	.035
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/L	5.7	[2.8 - 15.9]	16.8	[2.4 - 23.0]	7.7	[2.4 - 23.2]	14.4	[6.3 - 29.9]	.308
Γαλακτικό, mg/L	1.3	[.9 - 2.3]	1.7	[1.1 - 2.7]	1.3	[.9 - 3.2]	2.3	[1.5 - 7.6]	.290
Λευκά αιμοσφαίρια (x 10 ³ /μL)	11,8	[9,5 - 15,3]	14,0	[11,3 - 21,5]	13,5	[9,6 - 20,6]	14,8	[13,1 - 54,6]	.090

Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος]. Η τιμή p αναφέρεται στο Kruskal-Wallis test. *p<0.05 vs RIFLE R (Mann-Whitney U test).

Πίνακας 16. Παράγοντες κινδύνου για ONB, νεφρικοί παράμετροι αναφοράς/εισαγωγής και έκβαση, ανάλογα με το μέγιστο στάδιο κατά RIFLE μέσα σε 7 ημέρες από την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

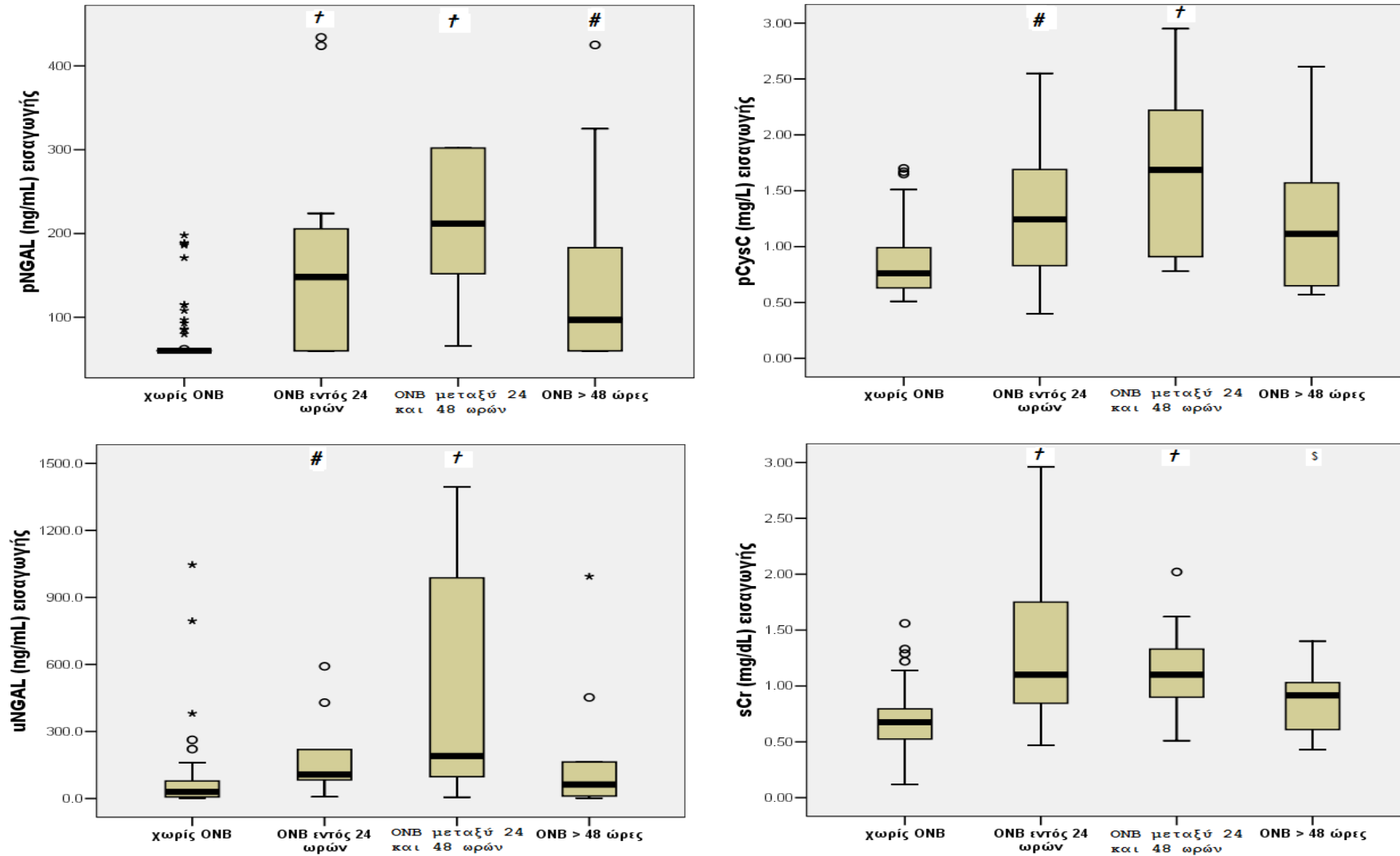
	Χωρίς ONB (N=64)		RIFLE R (N=19)		RIFLE I (N=13)		RIFLE F (N=4)		Τιμή p
Νεφροτοξικοί παράγοντες									
Διουρητικά	3	(4.7)	0	(0.0)	2	(15.4)	0	(0.0)	0.243
Αντιβιοτικά	20	(31.3)	5	(26.3)	2	(15.4)	2	(50.0)	0.522
Σκιαγραφικά	12	(18.8)	5	(26.3)	0	(0)	3	(75.0)*	0.010
Χημειοθεραπεία	1	(1.6)	3	(15.8)	0	(0)	1	(25.0)*	0.016
Καταπληξία	11	(17.2)	5	(26.3)	5	(38.5)	3	(75.0)*	0.031
Νεφρικές παράμετροι αναφοράς									
sCr, mg/dL	0.7	[0.6 - 0.8]	0.9	[0.7 - 1.0]	0.7	[0.6 - 1.0]	1.0	[0.7 - 1.7]	0.033
eGFR, mL/min/1,73m ²	113.86	[84.9- 137.9]	80.1	[76.1- 83.9]	82.3	[52.8- 131.0]	85.1	[45.6- 145.1]	0.069
Νεφρικές παράμετροι εισόδου									
sCr, mg/dL	0.7	[0.5 - 0.8]	1.0	[0.7 - 1.3]	1.0	[0.5 - 1.4]	1.1	[1.0 - 1.4]	.000
pUrea, mg/dL	32.5	[22.0 - 44.5]	56.0	[41.0 - 71.0]	48.0	[26.5 - 76.0]	100.0	[91.3 - 117.0]	.000
pNGAL, ng/mL	60.0	[60.0 - 60.8]	152.0	[66.0 - 296.0]	167.0	[60.0 - 228.0]	154.5	[60.0 - 381.0]	.000
uNGAL, ng/mL	29.8	[7.3 - 80.7]	99.0	[61.0 - 424.7]	159.2	[24.0 - 217.1]	528.7	[60.6 - 1293.8]	.003
pCysC, mg/L	0.8	[0.6 - 1.0]	1.5	[0.8 - 1.7]	1.2	[0.8 - 1.8]	1.8	[1.0 - 2.9]	.000
Έκβαση									
Θνησιμότητα ΜΕΘ	12	(18.8)	11	(57.9)	7	(53.8)	3	(75.0)*	0.001
Ανάγκη ΘΝΥ (κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ)	0	(0.0)	3	(15.8)	3	(23.1)	4	(100.0)*	0.001
Σήψη (κατά την πρώτη εβδομάδα)	23	(35.9)	8	(42.1)	5	(38.5)	4	(100.0)	0.09
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ημέρες	15.0	[6.3 - 23.8]	22.0	[14.0 - 36.0]	15.0	[8.5 - 24.0]	21.5	[6.5 - 38.0]	.129
Διάρκεια μηχανικού αερισμού, ημέρες	12.5	[4.0 - 20.0]	16.0	[10.0 - 30.0]	15.0	[6.0 - 19.5]	21.5	[6.5 - 38.0]	.300

Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος]. ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Η τιμή p αναφέρεται στο Kruskal-Wallis test. *p<0.05 vs RIFLE R (Mann-Whitney U test).



Εικόνα 11. Γραφική παράσταση (ραβδογράμματα-boxplots) των τιμών εισαγωγής των βιοδεικτών, ανάλογα με το ανώτατο στάδιο κατά RIFLE που ανέπτυξαν κατά τις 7 πρώτες ημέρες της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ.

$p < 0.002$, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ONB.



Εικόνα 12. Γραφική παράσταση (ραβδογράμματα-boxplots) των τιμών εισαγωγής των βιοδεικτών, ανάλογα με τα χρονικά όρια της ανάπτυξης ONB.

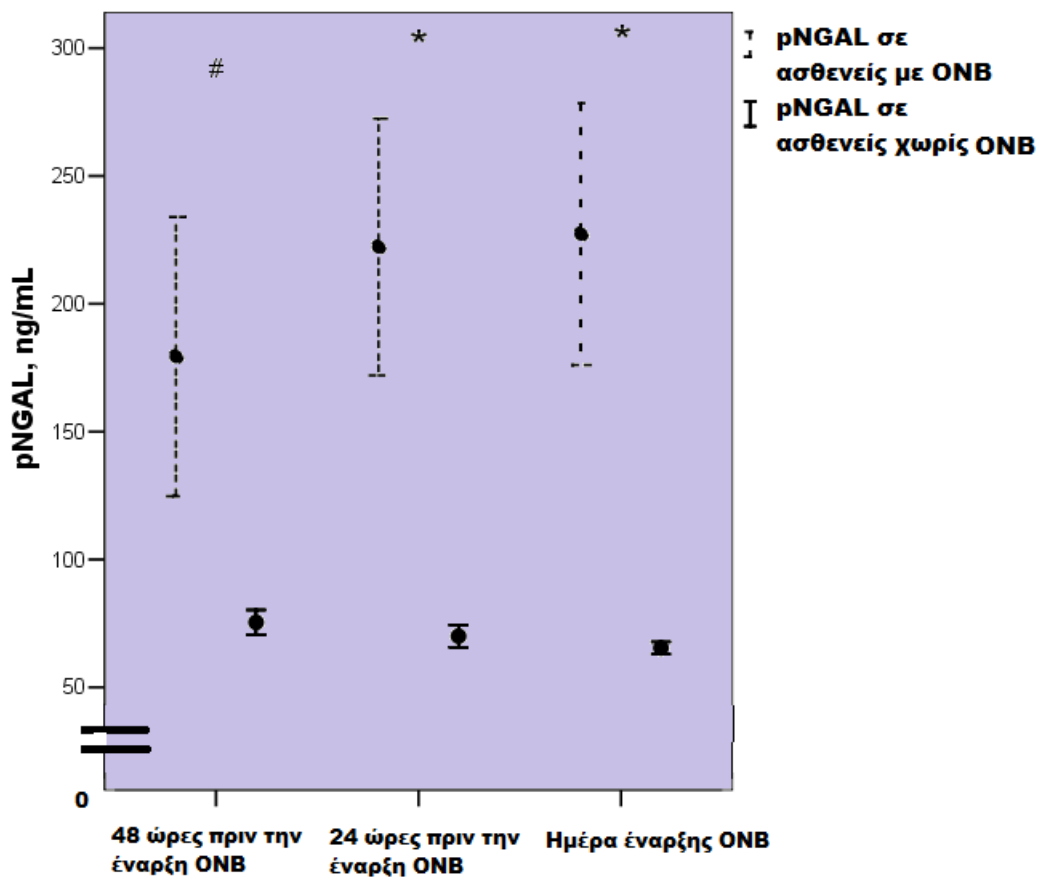
† $p < 0.001$, # $p < 0.01$, § $p < 0.05$, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ONB.

Οι εικόνες **13**, **14** και **15** παρουσιάζουν τις συγκεντρώσεις της pNGAL, της pCysC και της sCr, 48 ώρες και 24 ώρες πριν την έναρξη της ONB, καθώς και την ημέρα εμφάνισης της ONB, στους ασθενείς που εμφάνισαν και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν ONB. Σαράντα οκτώ ώρες πριν την έναρξη της ONB οι συγκεντρώσεις της pNGAL και της sCr ήταν σημαντικά υψηλότερες (pNGAL 184 ± 168 vs 77 ± 38 ng/mL, $p < 0.02$ και sCr 1.03 ± 0.63 vs 0.69 ± 0.27 mg/dL, $p < 0.01$), ενώ η συγκέντρωση της pCysC δεν ήταν (1.50 ± 1.05 vs 0.87 ± 0.31 mg/L, $p = 0.13$), σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB. Επιπλέον, 24 ώρες πριν από την έναρξη της ONB, τόσο η pNGAL όσο και η pCysC και η sCr ήταν σημαντικά υψηλότερες (pNGAL 222 ± 194 vs 70 ± 34 ng/mL, $p < 0.001$, pCysC 1.57 ± 0.79 vs 0.89 ± 0.29 mg/L, $p < 0.001$, και sCr 1.05 ± 0.40 vs 0.66 ± 0.28 mg/dL, $p < 0.001$), σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB. Παρόμοια, την ημέρα έναρξης της ONB, τόσο η pNGAL όσο και η pCysC και η sCr ήταν σημαντικά υψηλότερες (pNGAL 227 ± 261 vs 65 ± 18 ng/mL, $p < 0.001$, pCysC 1.38 ± 0.76 vs 0.90 ± 0.28 mg/L, $p < 0.001$, και sCr 1.29 ± 0.57 vs 0.63 ± 0.27 mg/dL, $p < 0.001$), σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB. Τόσο η pNGAL όσο και η pCysC δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών στην ομάδα των ασθενών με ONB. Όμως, η sCr ήταν σημαντικά χαμηλότερη 48 ώρες πριν την εμφάνιση ONB σε σύγκριση με την ημέρα εμφάνισης της ONB (1.03 ± 0.63 vs 1.29 ± 0.57 , $p < 0.05$), στην ομάδα των ασθενών με ONB. Συνοψίζοντας, όπως φαίνεται από τις εικόνες **13-15**, η pNGAL και η pCysC παρουσίασαν πρόωμη αύξηση (48 ώρες πριν την εμφάνιση της ONB) σε σύγκριση με την sCr, η οποία παρουσίασε αύξηση 24 ώρες πριν από την εμφάνιση της ONB.

Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις των βιοδεικτών (pNGAL, pCysC και sCr) συναρτήσε του χρόνου και ανάλογα με το αν αναπτύχθηκε ONB ή όχι φαίνεται στις εικόνες **16**, **17** και **18**. Και οι τρεις βιοδείκτες είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις στην ομάδα της ONB σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB (όπως αποδείχθηκε από

τα Mann-Whitney U tests ανάμεσα στις δύο ομάδες για κάθε χρονική στιγμή), ενώ δεν αναδείχθηκαν σημαντικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις των βιοδεικτών με την πάροδο του χρόνου, τόσο για την ομάδα που ανέπτυξε όσο και για αυτή που δεν ανέπτυξε ONB (Friedman's tests). Με άλλα λόγια, οι συγκεντρώσεις και των τριών βιοδεικτών ήταν σημαντικά υψηλότερες κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ στην ομάδα της ONB σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB, χωρίς όμως να υπάρχει σημαντική διαφορά από τη μία μέτρηση στην άλλη.

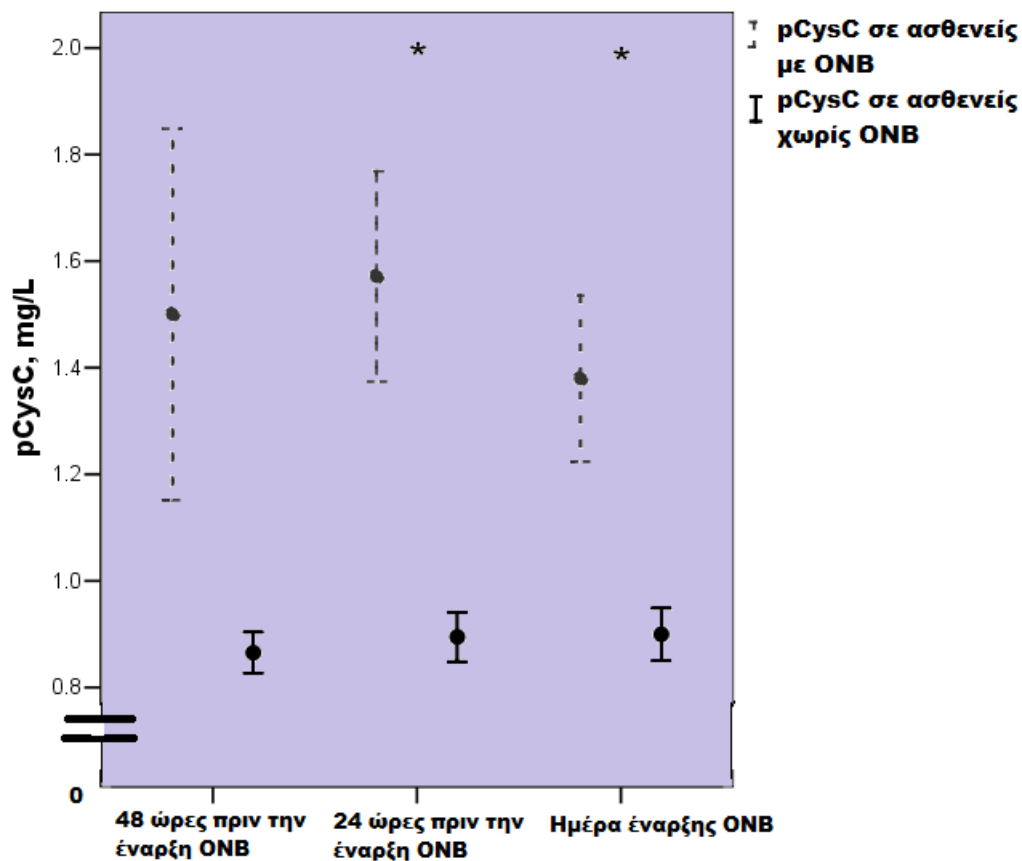
Οι συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων παραμέτρων εισαγωγής φαίνονται στο **πίνακα 17**. Οι καλύτερες συσχετίσεις ήταν μεταξύ pCysC και sCr (Spearman's $\rho=0.57$, $p<0.001$), pCysC και uNGAL (Spearman's $\rho=0.62$, $p<0.001$) και pCysC και ουρίας (0.68, $p<0.001$). Η συσχέτιση μεταξύ pNGAL και uNGAL ήταν μέτρια (Spearman's $\rho=0.55$, $p<0.001$).



Εικόνα 13. Διαγράμματα τυπικού σφάλματος των συγκεντρώσεων της pNGAL 48 ώρες πριν, 24 ώρες πριν και την ημέρα ανάπτυξης ONB. Επίσης, φαίνονται οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις σε ασθενείς χωρίς ONB. Τα διαγράμματα τυπικού σφάλματος (error bars) αναπαριστούν τυπικά σφάλματα του μέσου όρου (μέσος όρος ± 1 τυπικό σφάλμα).

Τα επίπεδα pNGAL δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών στην ομάδα των ασθενών με ONB.

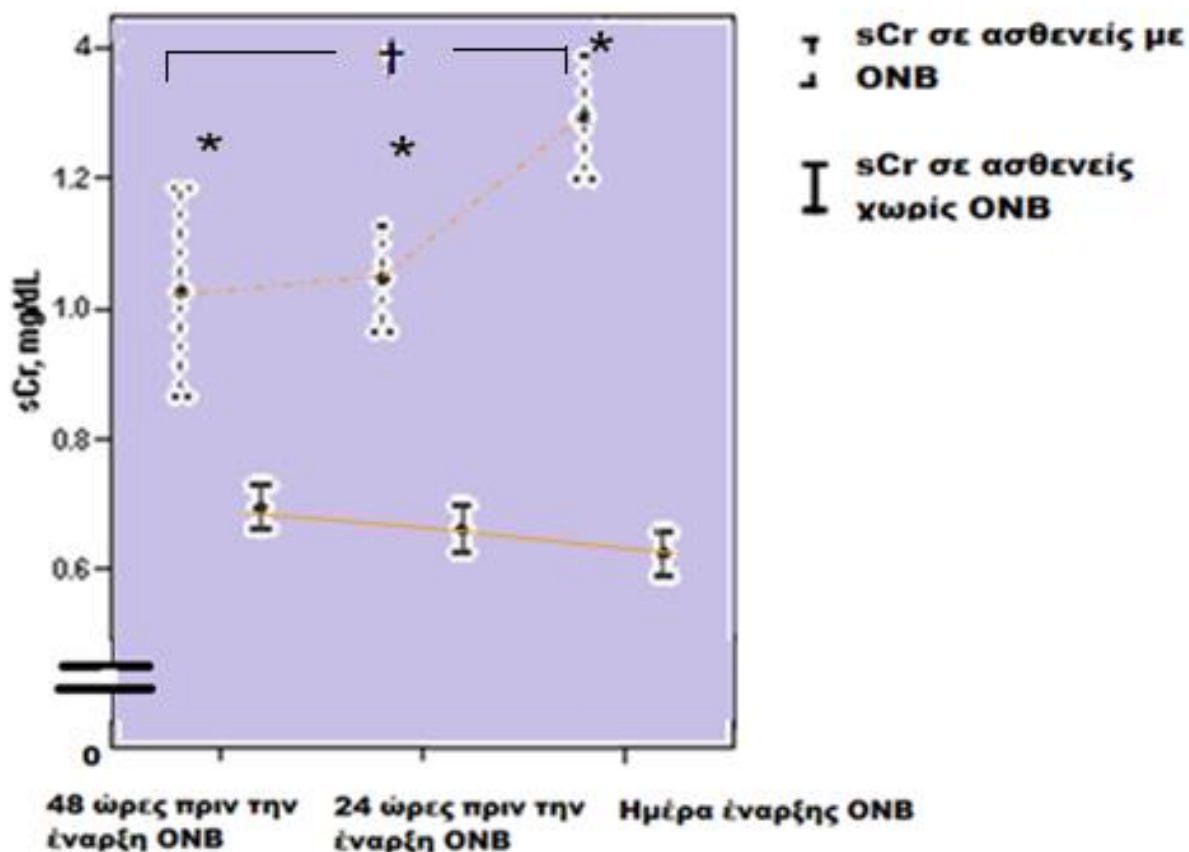
* $p < 0.001$, # $p < 0.01$, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ONB.



Εικόνα 14. Διαγράμματα τυπικού σφάλματος των συγκεντρώσεων της pCysC 48 ώρες πριν, 24 ώρες πριν και την ημέρα ανάπτυξης ONB. Επίσης, φαίνονται οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις σε ασθενείς χωρίς ONB. Τα διαγράμματα τυπικού σφάλματος (error bars) αναπαριστούν τυπικά σφάλματα του μέσου όρου (μέσος όρος ± 1 τυπικό σφάλμα).

Τα επίπεδα pCysC δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών χρονικών στιγμών στην ομάδα των ασθενών με ONB.

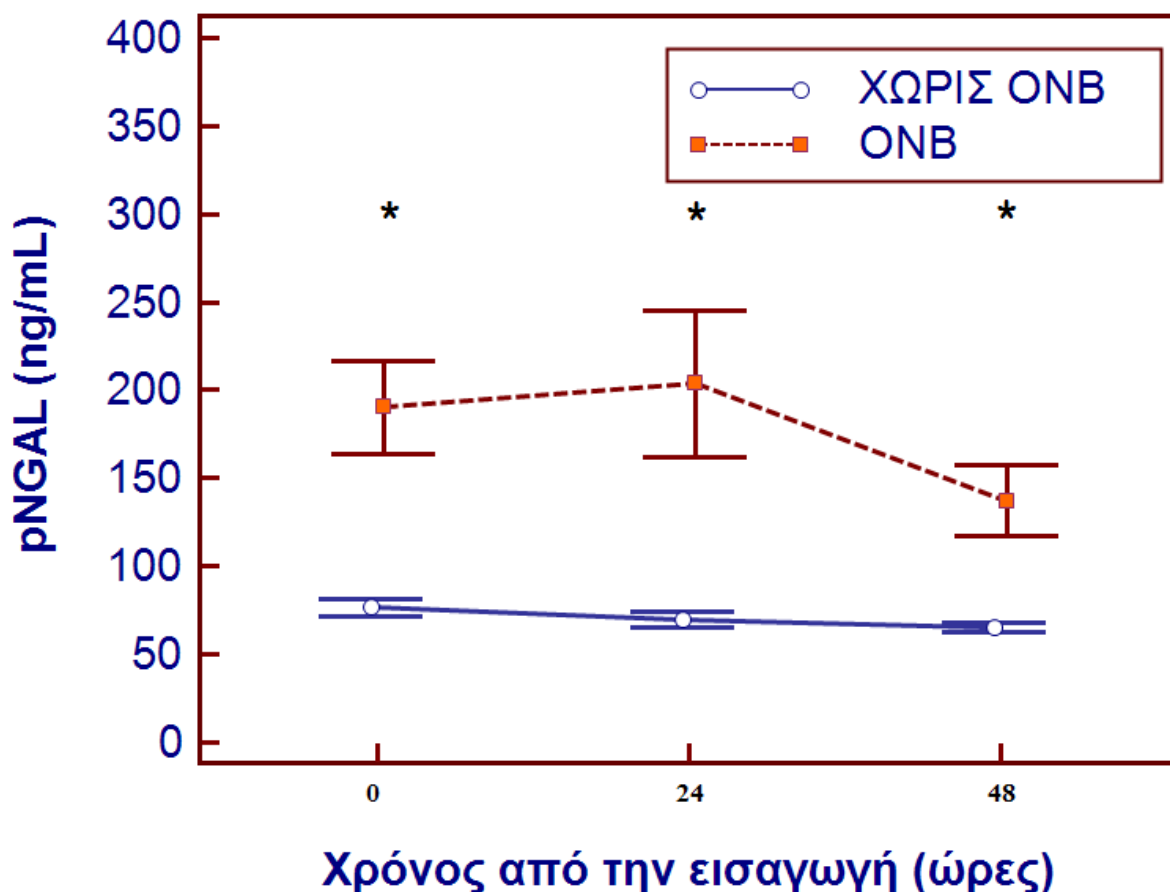
* $p < 0.001$, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ONB.



Εικόνα 15. Διαγράμματα τυπικού σφάλματος των συγκεντρώσεων της sCr 48 ώρες πριν, 24 ώρες πριν και την ημέρα ανάπτυξης ONB. Επίσης, φαίνονται οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις σε ασθενείς χωρίς ONB. Τα διαγράμματα τυπικού σφάλματος (error bars) αναπαριστούν τυπικά σφάλματα του μέσου όρου (μέσος όρος \pm 1 τυπικό σφάλμα).

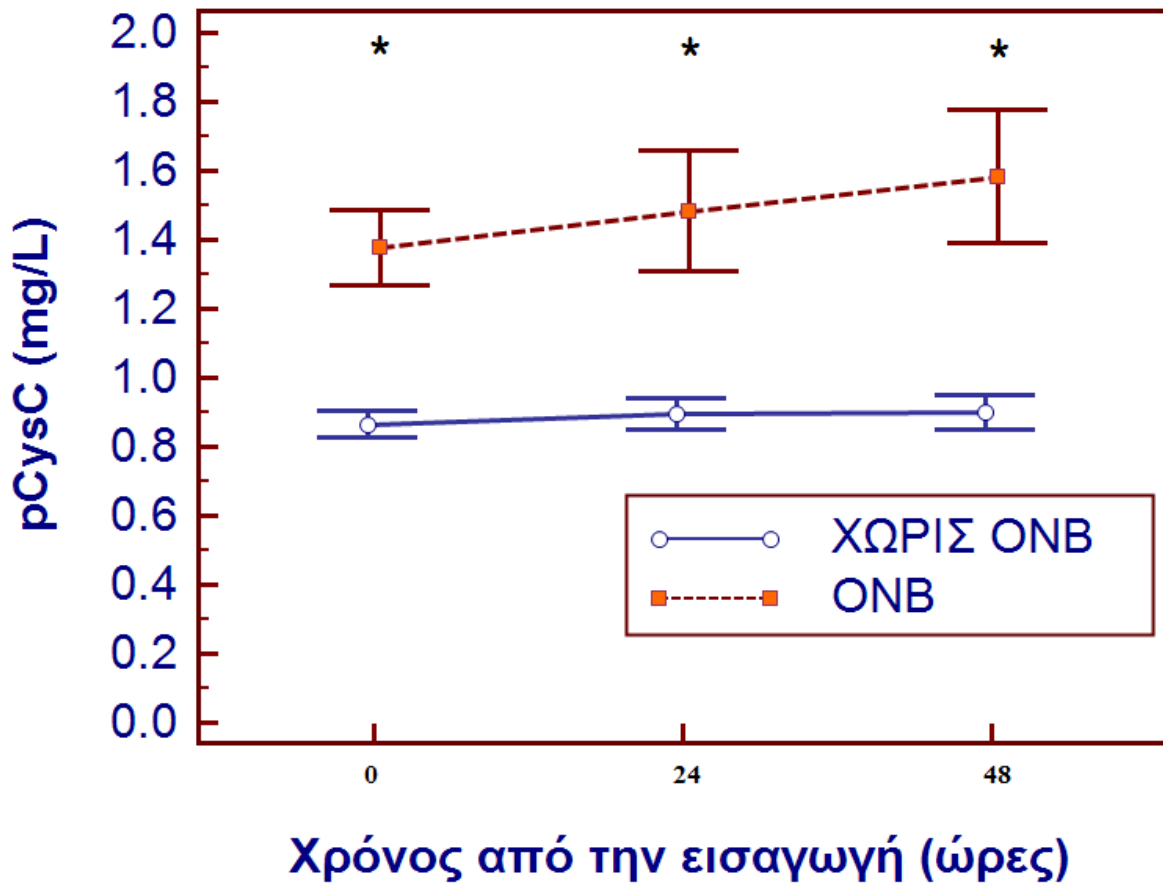
* $p < 0.001$, # $p < 0.01$, σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς ONB.

† $p < 0.05$, σε σύγκριση με την ημέρα έναρξης ONB, στην ομάδα των ασθενών με ONB.



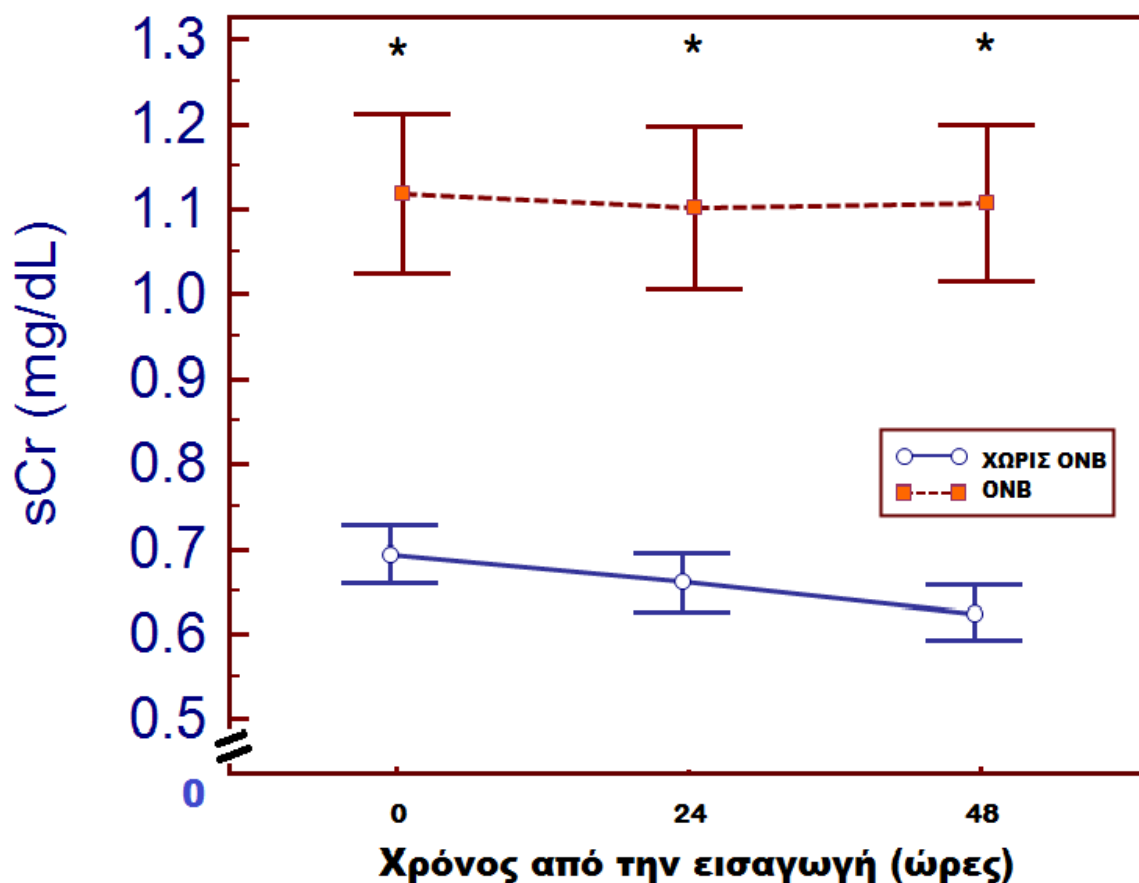
Εικόνα 16. Μεταβολές της συγκεντρώσεως της pNGAL συναρτήσει του χρόνου και ανάλογα με το αν αναπτύχθηκε ONB ή όχι μέσα στις πρώτες 7 ημέρες μετά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ. Τα διαγράμματα τυπικού σφάλματος (error bars) αναπαριστούν τυπικά σφάλματα του μέσου όρου (μέσος όρος ± 1 τυπικό σφάλμα). Η συγκέντρωση της pNGAL ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ONB σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB σε όλες τις χρονικές στιγμές, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές στη συγκέντρωση της pNGAL με την πάροδο του χρόνου, τόσο για την ομάδα που ανέπτυξε όσο και για αυτή που δεν ανέπτυξε ONB (Friedman's test).

* $p < 0.05$ έναντι της ομάδας χωρίς ONB της αντίστοιχης χρονικής στιγμής (Mann-Whitney U test).



Εικόνα 17. Μεταβολές της συγκεντρώσεως της pCysC συναρτήσει του χρόνου και ανάλογα με το αν αναπτύχθηκε ONB ή όχι μέσα στις πρώτες 7 ημέρες μετά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ. Τα διαγράμματα τυπικού σφάλματος (error bars) αναπαριστούν τυπικά σφάλματα του μέσου όρου (μέσος όρος ± 1 τυπικό σφάλμα). Η συγκέντρωση της pCysC ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ONB σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB σε όλες τις χρονικές στιγμές, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές στη συγκέντρωση της pCysC με την πάροδο του χρόνου, τόσο για την ομάδα που ανέπτυξε όσο και για αυτή που δεν ανέπτυξε ONB (Friedman's test).

* $p < 0.05$ έναντι της ομάδας χωρίς ONB της αντίστοιχης χρονικής στιγμής (Mann-Whitney U test).



Εικόνα 18. Μεταβολές της συγκεντρώσεως της sCr συναρτήσει του χρόνου και ανάλογα με το αν αναπτύχθηκε ONB ή όχι μέσα στις πρώτες 7 ημέρες μετά την είσοδο των ασθενών στη ΜΕΘ. Τα διαγράμματα τυπικού σφάλματος (error bars) αναπαριστούν τυπικά σφάλματα του μέσου όρου (μέσος όρος \pm 1 τυπικό σφάλμα). Η συγκέντρωση της sCr ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα της ONB σε σύγκριση με την ομάδα που δεν εμφάνισε ONB σε όλες τις χρονικές στιγμές, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές στη συγκέντρωση της sCr με την πάροδο του χρόνου, τόσο για την ομάδα που ανέπτυξε όσο και για αυτή που δεν ανέπτυξε ONB (Friedman's test).

* $p < 0.05$ έναντι της ομάδας χωρίς ONB της αντίστοιχης χρονικής στιγμής (Mann-Whitney U test).

Πίνακας 17. Συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων μεταβλητών εισαγωγής.

		sCr	pNGAL	pCysC	uNGAL	Ουρία	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	Λευκά αιμοσφαίρια	APACHE II	SOFA	SAPS III	Γαλακτικό
sCr	r	.322	.569	.307	.630	.175	.183	.210	.109	.368	.158	
	p	.001	.000	.005	.000	.082	.068	.036	.289	.000	.116	
pNGAL	r		.424	.556	.320	.234	.178	.161	.245	.234	.177	
	p		.000	.000	.001	.019	.077	.109	.016	.022	.079	
pCysC	r			.623	.683	.220	.088	.342	.256	.529	-.058	
	p			.000	.000	.028	.387	.000	.012	.000	.566	
uNGAL	r				.396	.283	.066	.312	.270	.412	.130	
	p				.000	.010	.554	.004	.016	.000	.240	
Ουρία	r					.139	.089	.182	.108	.490	.015	
	p					.168	.380	.070	.293	.000	.878	
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	r						.092	.211	.388	.262	-.067	
	p						.365	.036	.000	.010	.507	
Λευκά αιμοσφαίρια	r							.338	.245	.398	.218	
	p							.001	.016	.000	.029	
APACHE II	r								.570	.556	.162	
	p								.000	.000	.107	
SOFA	r									.388	.212	
	p									.000	.038	
SAPS III	r										.252	
	p										.014	
Γαλακτικό	r											
	p											

r: Spearman's rho συντελεστής συσχέτισης, p: τιμή p

B.4.3. ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΕΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΩΝ ΤΟΥΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ONB 7 ΗΜΕΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΟΔΟ ΣΤΗ ΜΕΘ

Υπολογίσαμε την ολική προβλεπτική απόδοση των βιοδεικτών για την εμφάνιση ONB, η οποία συνίσταται τόσο στην προγνωστική ικανότητα ανίχνευσης της νεοεμφανιζόμενης ONB όσο και στην ικανότητα διάγνωσης της ήδη εγκατεστημένης ONB κατά την εισαγωγή. Και οι τρεις νεότεροι βιοδείκτες όσο και η sCr είχαν μέτρια προβλεπτική αξία για την εμφάνιση ONB και κανένας από αυτούς δεν είχε σημαντικά υψηλότερη AUC έναντι των άλλων, όπως φαίνεται στον **πίνακα 18**. Η συντριπτική πλειοψηφία των συνδυασμών τους είχαν υψηλότερες AUCs από αυτή κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά, αλλά μόνο δύο από τους συνδυασμούς αυτούς (pNGAL+sCr και pNGAL+uNGAL+sCr) είχαν στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.05$ vs sCr) και επελέγησαν να συμμετάσχουν στις επακόλουθες αναλύσεις (**πίνακας 18**). Αξίζει να σημειωθεί ότι στο πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, στο οποίο συμμετείχαν και οι τέσσερις βιοδείκτες, μόνο η pNGAL και η sCr σχετίζονταν ανεξάρτητα με την ανάπτυξη ONB (**πίνακας 18**). Ο **πίνακας 19** δείχνει τις εξισώσεις των πολλαπλών μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης των δύο συνδυασμών. Οι καμπύλες ROC των δύο συνδυασμών και κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά φαίνονται στην **εικόνα 19**. Ο **πίνακας 20** δείχνει διάφορα διαγνωστικά χαρακτηριστικά, βασισμένα στην ιδανική τιμή σύμφωνα με τον δείκτη Youden. Και οι δύο συνδυασμοί είχαν καλύτερη ειδικότητα (specificity (Sp)), θετική αναλογία πιθανοτήτων (positive likelihood ratio (+ LR)) και θετική προγνωστική αξία (positive predictive value (PPV)) από τις αντίστοιχες τιμές καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο συνδυασμός της pNGAL και της sCr είχε εξαιρετικές τιμές για ειδικότητα (97%), (+) LR (20) και PPV (92%).

Πίνακας 18. Προβλεπτική ικανότητα καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά και όλων των δυνατών συνδυασμών τους, για την ανάπτυξη ONB μέσα σε 7 ημέρες μετά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ.

	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης	Τιμή P στο μοντέλο	AUC	95%ΔΕ
Μονοπαραγοντικά μοντέλα	pNGAL	0.0001	0.777	0.68-0.85
	pCysC	0.0001	0.750	0.65-0.83
	uNGAL	0.0003	0.743	0.64-0.82
	sCr	0.0001	0.765	0.67-0.84
Πολυπαραγοντικά μοντέλα	pNGAL +pCysC	0.0005 0.034	0.799	0.71-0.87
	pNGAL +uNGAL	0.0002 0.36	0.814	0.72-0.88
	pNGAL +sCr	0.0001 0.0016	0.823*	0.73-0.89
	pCysC +uNGAL	0.0037 0.13	0.759	0.66-0.84
	pCysC +sCr	0.043 0.015	0.776	0.68-0.85
	uNGAL +sCr	0.014 0.0005	0.805	0.71-0.87
	pNGAL +pCysC +uNGAL	0.0013 0.053 0.85	0.801	0.71-0.87
	pNGAL +pCysC +sCr	0.0004 0.76 0.012	0.821	0.73-0.89
	pNGAL +uNGAL +sCr	0.0012 0.54 0.0019	0.835*	0.75-0.90
	pCysC +uNGAL +sCr	0.29 0.065 0.008	0.807	0.71-0.88
	pNGAL +pCysC +uNGAL +sCr	0.0016 0.89 0.58 0.010	0.822	0.74-0.90

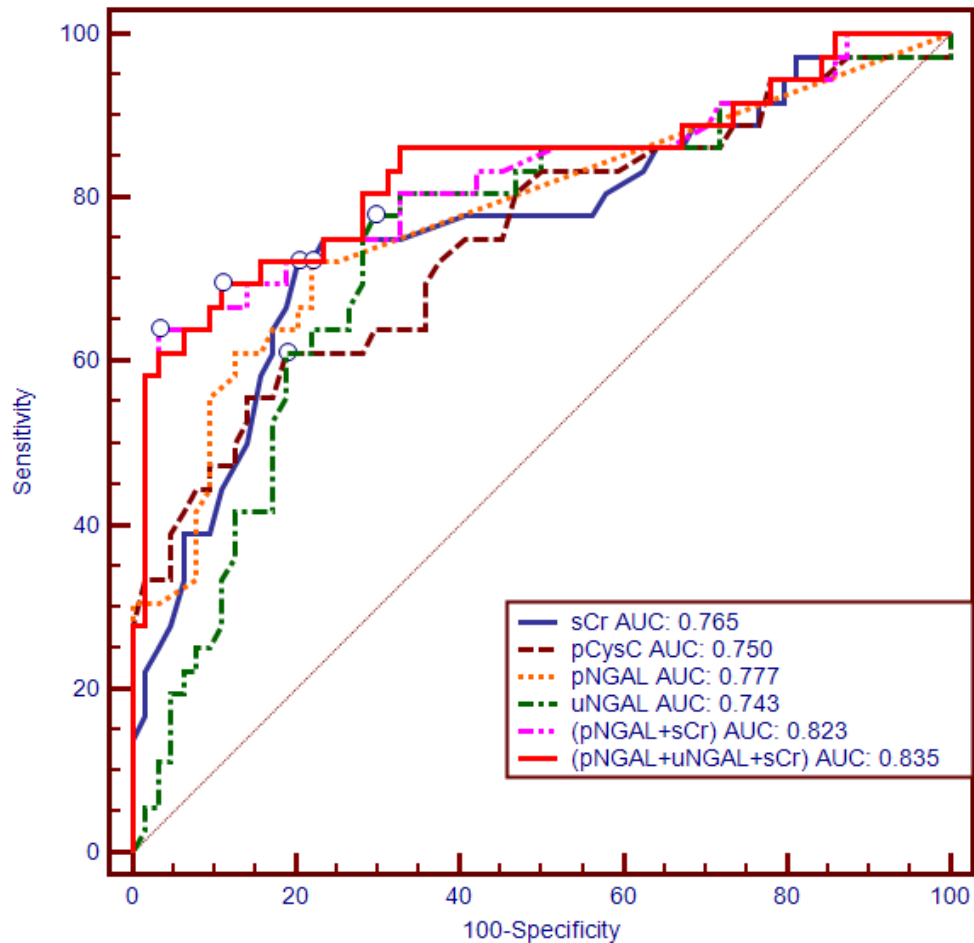
ONB: οξεία νεφρική βλάβη, AUC: area under curve (περιοχή κάτωθεν της καμπύλης), ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, *p<0.05 vs. sCr_{AUC}, σύμφωνα με το τεστ του DeLong για συγκρίσεις μεταξύ των AUCs.

Πίνακας 19. Εξισώσεις των πολυπαραγοντικών μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης των δύο συνδυασμών.

ONB (n=36) vs χωρίς ONB (n=64)

pNGAL, sCr $-9.1131 + 4.5981 \mathbf{X} \text{ pNGAL} + 4.8566 \mathbf{X} \text{ sCr}$

pNGAL, uNGAL, sCr $-8.9421 + 4.2611 \mathbf{X} \text{ pNGAL} + 0.2758 \mathbf{X} \text{ uNGAL} + 4.7366 \mathbf{X} \text{ sCr}$



Εικόνα 19. Καμπύλες ROC των βιοδεικτών εισαγωγής και των συνδυασμών τους για την πρόβλεψη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Και οι δύο συνδυασμοί είχαν σημαντικά μεγαλύτερη AUC σε σύγκριση με αυτή της sCr ($p < 0.05$), σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong.

Πίνακας 20. Προγνωστικά χαρακτηριστικά των βιοδεικτών εισαγωγής και των συνδυασμών τους για την ανάπτυξη ONB εντός 7 ημερών από την εισαγωγή.

Μεταβλητή	Ιδανική τιμή [§]	Ευαισθησία	95% ΔΕ	Ειδικότητα	95% ΔΕ	(+) LR	95% ΔΕ	(-) LR	95% ΔΕ	PPV	95% ΔΕ	NPV	95% ΔΕ
pNGAL	62 ng/mL	72.2	54.8 - 85.8	78.1	66.0 - 87.5	3.3	2.6 - 4.2	0.36	0.2 - 0.7	65.0	48.3 - 79.4	83.3	71.5 - 91.7
pCysC	1.04 mg/L	61.1	43.5 - 76.9	81.2	69.5 - 89.9	3.2	2.4 - 4.3	0.48	0.2 - 0.9	64.7	46.5 - 80.3	78.8	67.0 - 87.9
uNGAL	58.5 ng/mL	77.8	60.8 - 89.9	71.8	59.2 - 82.4	2.7	2.2 - 3.5	0.31	0.1 - 0.6	60.9	45.4 - 74.9	85.2	72.9 - 93.4
sCr	0.86 mg/dL	72.2	54.8 - 85.8	79.7	67.8 - 88.7	3.5	2.8 - 4.5	0.35	0.2 - 0.7	66.7	49.8 - 80.9	83.6	71.9 - 91.8
pNGAL +sCr	0.52 *	63.9	46.2 - 79.2	96.9	89.2 - 99.6	20.4	15.9 - 26.2	0.37	0.09 - 1.6	92.0	74.0 - 99.0	82.7	72.2 - 90.4
pNGAL +uNGAL +sCr	0.42 *	69.4	51.9 - 83.7	89.0	78.8 - 95.5	6.3	5.0 - 8.0	0.34	0.1 - 0.8	78.1	59.7 - 90.9	83.8	72.9 - 91.6

ONB: οξεία νεφρική βλάβη, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, (+) LR: positive likelihood ratio (θετική αναλογία πιθανοτήτων), (-) LR: negative likelihood ratio (αρνητική αναλογία πιθανοτήτων), PPV: positive predictive value (θετική προγνωστική αξία), NPV: negative predictive value (αρνητική προγνωστική αξία),
[§]Σύμφωνα με το δείκτη Youden, *Predictive probability (προβλεπτική πιθανότητα) του πολυπαραγοντικού λογιστικού μοντέλου παλινδρόμησης.

Στη συνέχεια, βρήκαμε το πιο αποδοτικό κλινικό μοντέλο αναφοράς, το οποίο περιελάμβανε το SAPS III και το INR, χρησιμοποιώντας πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με stepwise backward elimination. Η AUC αυτού του μοντέλου ήταν 0.756. Ο κάθε βιοδείκτης προστέθηκε στο μοντέλο για να υπολογιστεί η βελτίωση της προβλεπτικής του ικανότητας (**πίνακας 21**). Μόνο η προσθήκη της pNGAL αύξησε την AUC σημαντικά, από 0.756 σε 0.852 ($p=0.03$). Επιπλέον, η προσθήκη της pNGAL στο μοντέλο αναφοράς βελτίωσε την ικανότητα επαναταξινόμησης κινδύνου, όπως αυτή μετρήθηκε με τους δείκτες category-free NRI (0.78, $p=0.0002$) και IDI (0.16, $p=0.0004$), περισσότερο από όσο κάθε ένας από τους υπόλοιπους τρεις βιοδείκτες (**πίνακας 21, εικόνα 20A**).

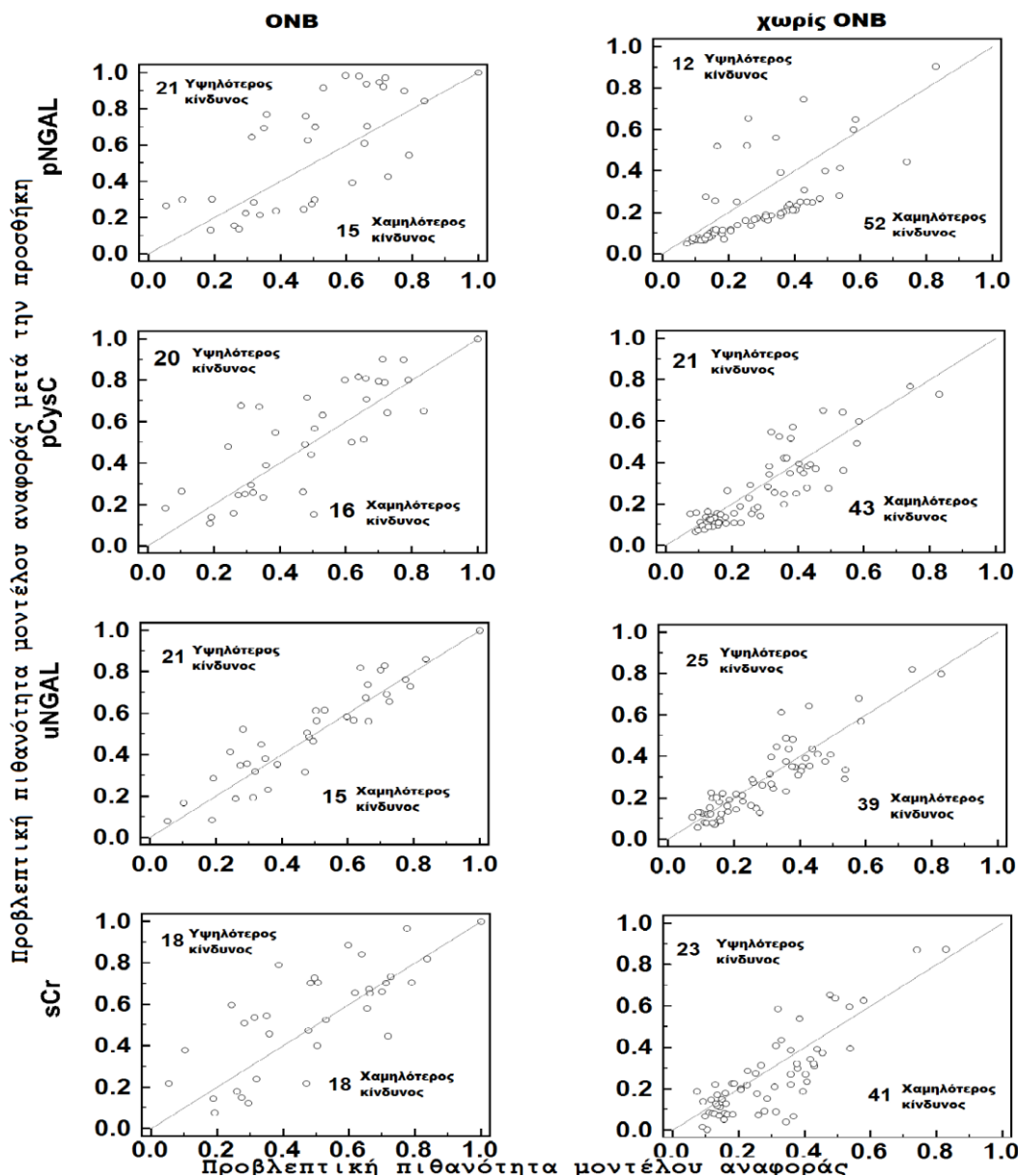
Στη συνέχεια, ακολουθήσαμε την ίδια διαδικασία με τους δύο συνδυασμούς βιοδεικτών. Και οι δύο, όταν προστέθηκαν στο μοντέλο αναφοράς, αύξησαν την AUC σημαντικά και ελαφρώς περισσότερο από όσο η pNGAL (0.858, $p=0.04$). Ο δείκτης NRI καθενός από τους συνδυασμούς ήταν ίσος με αυτόν της pNGAL (0.78, $p=0.0002$), αλλά υψηλότερος από αυτόν του κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά από τους υπόλοιπους τρεις, ενώ ο δείκτης IDI ήταν υψηλότερος από αυτόν του κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά, περιλαμβανομένης της pNGAL, (0.23, $p=0.0001$) (**πίνακας 21, εικόνα 20B**).

Όσον αφορά την προγνωστική ικανότητα των βιοδεικτών για την ανίχνευση της νεο-εμφανιζόμενης ONB εντός 7 ημερών από την εισαγωγή, βρήκαμε τις ακόλουθες AUCs: για την pNGAL 0.75 (95% CI: 0.63-0.87), για την pCysC 0.72 (95% CI: 0.60-0.84), για την uNGAL 0.68 (95% CI: 0.56-0.81) και για την sCr 0.68 (95% CI: 0.56-0.80), αντίστοιχα. Τέλος, οι AUCs για τη διάγνωση της ήδη εγκατεστημένης ONB κατά τη στιγμή της εισαγωγής ήταν: για την pNGAL 0.67 (95% CI: 0.49-0.84), για την pCysC 0.66 (95% CI: 0.49-0.83), για την uNGAL 0.71 (95% CI: 0.58-0.85) και για την sCr 0.76 (95% CI: 0.59-0.92), αντίστοιχα.

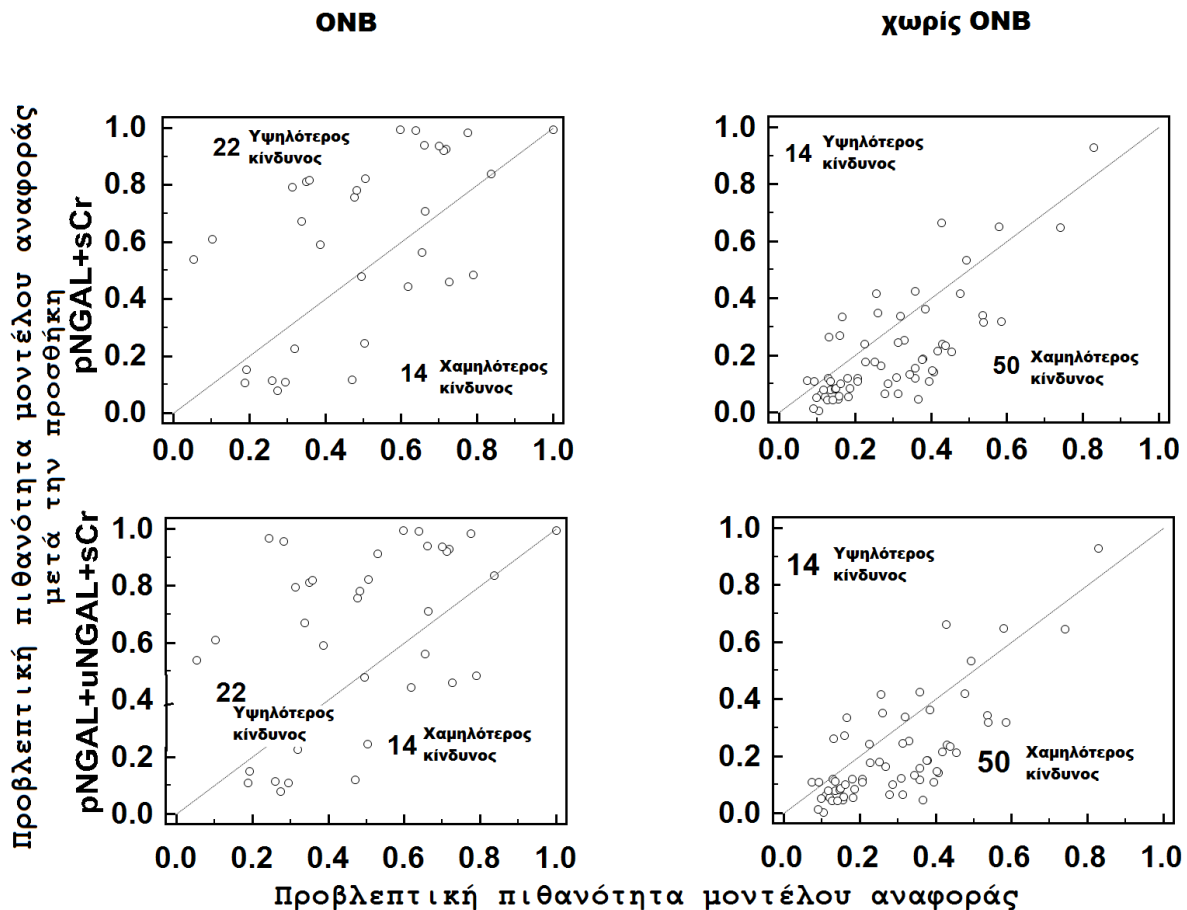
Πίνακας 21. Category-free NRI και IDI των περιλαμβανόμενων βιοδεικτών και των συνδυασμών τους στο κλινικό μοντέλο αναφοράς για την πρόβλεψη της ONB.

Μοντέλο αναφοράς	Προστιθέμενος δείκτης ή συνδυασμός	Τιμή p στο μοντέλο	AUC	ΔAUC	Τιμή p έναντι μοντέλου αναφοράς [§]	NRI (ΤΣ), Τιμή p (ολικό)	NRI (ΤΣ), Τιμή p (σε ασθενείς με ONB)	NRI (ΤΣ), Τιμή p (σε ασθενείς χωρίς ONB)	IDI (ΤΣ), Τιμή p
SAPS III + INR AUC: 0.756 95% ΔΕ: 0.66-0.83	pNGAL	0.0002	0.852	0.097	0.03	0.78 (0.208), 0.0002	0.16 (0.167), 0.31	0.62 (0.125), 0.0001	0.16 (0.045), 0.0004
	pCysC	0.01	0.786	0.03	0.40	0.45 (0.208), 0.031	0.11 (0.167), 0.51	0.34 (0.125), 0.006	0.056 (0.028), 0.049
	uNGAL	0.058	0.781	0.025	0.37	0.38 (0.208), 0.068	0.16 (0.167), 0.31	0.22 (0.125), 0.08	0.032 (0.018), 0.09
	sCr	0.002	0.816	0.06	0.13	0.28 (0.208), 0.18	0.0 (0.167), 1.0	0.28 (0.125), 0.025	0.10 (0.034), 0.003
	pNGAL +sCr	0.0008 0.01	0.858	0.102	0.04	0.78 (0.208), 0.0002	0.22 (0.167), 0.18	0.56 (0.125), 0.0001	0.23 (0.051), 0.0001
	pNGAL +uNGAL	0.002 0.98	0.858	0.102	0.04	0.78 (0.208), 0.0002	0.22 (0.167), 0.18	0.56 (0.125), 0.0001	0.23 (0.051), 0.0001
	pNGAL +sCr	0.01							

NRI: net reclassification improvement, IDI: integrated discrimination improvement, ΤΣ: τυπικό σφάλμα, ONB: οξεία νεφρική βλάβη, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, AUC: area under curve, ΔAUC: μεταβολή στην AUC μεταξύ του μοντέλου που περιλαμβάνει τον προστιθέμενο βιοδείκτη ή συνδυασμό και του μοντέλου αναφοράς, SAPS III: simplified acute physiology score III, INR: international normalized ratio, [§] σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong et al. για σύγκριση μεταξύ των AUC.



Εικόνα 20Α. Διαγράμματα NRI μεμονωμένων βιοδεικτών. Βελτιώσεις στον προβλεπόμενο κίνδυνο ανάπτυξης ONB μετά την προσθήκη καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά (pNGAL, pCysC, uNGAL, sCr) στο κλινικό μοντέλο αναφοράς. Τα διαγράμματα αναπαριστούν τις αλλαγές στη διαστρωμάτωση κινδύνου για ασθενείς με και χωρίς ONB, μετά την προσθήκη καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά στο κλινικό μοντέλο. Ο άξονας των χ αναπαριστά τον προβλεπόμενο κίνδυνο σύμφωνα μόνο με το κλινικό μοντέλο και ο άξονας των γ τον προβλεπόμενο κίνδυνο σύμφωνα με το κλινικό μοντέλο μετά την προσθήκη καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά. Για τα σημεία πάνω από τη διαγώνιο ο προβλεπόμενος κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από αυτόν του κλινικού μοντέλου, ενώ για τα σημεία κάτω από τη διαγώνιο μικρότερος. Το κάθε διάγραμμα ξεχωριστά δείχνει τον αριθμό των ασθενών που ήταν σε αυξημένο και μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, μετά την προσθήκη καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά.



Εικόνα 20B. Διαγράμματα NRI των συνδυασμών των βιοδεικτών. Βελτιώσεις στον προβλεπόμενο κίνδυνο ανάπτυξης ONB μετά την προσθήκη καθενός από τους συνδυασμούς των βιοδεικτών [(pNGAL+sCr) και (pNGAL+uNGAL+sCr)] στο κλινικό μοντέλο αναφοράς. Τα διαγράμματα αναπαριστούν τις αλλαγές στη διαστρωμάτωση κινδύνου για ασθενείς με και χωρίς ONB, μετά την προσθήκη κάθε συνδυασμού στο κλινικό μοντέλο. Ο άξονας των χ αναπαριστά τον προβλεπόμενο κίνδυνο σύμφωνα μόνο με το κλινικό μοντέλο και ο άξονας των γ τον προβλεπόμενο κίνδυνο σύμφωνα με το κλινικό μοντέλο μετά την προσθήκη καθενός συνδυασμού ξεχωριστά. Για τα σημεία πάνω από τη διαγώνιο ο προβλεπόμενος κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από αυτόν του κλινικού μοντέλου, ενώ για τα σημεία κάτω από τη διαγώνιο μικρότερος. Το κάθε διάγραμμα ξεχωριστά δείχνει τον αριθμό των ασθενών που ήταν σε αυξημένο και μειωμένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, μετά την προσθήκη καθενός συνδυασμού ξεχωριστά.

B.4.4. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΓΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Οι ασθενείς που χρειάστηκαν τελικά ΘΝΥ ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, έπασχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό από σακχαρώδη διαβήτη, είχαν υψηλότερα APACHE II και SAPS III scores εισαγωγής, είχαν μεγαλύτερη θνησιμότητα κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ και εμφάνισαν σε μεγαλύτερα ποσοστά σήψη τις πρώτες 7 ημέρες της νοσηλείας τους. Επίσης, όλοι οι νεφρικοί βιοδείκτες εισαγωγής ήταν υψηλότεροι σε αυτή την ομάδα ασθενών (πίνακες 22 και 23). Όλοι οι βιοδείκτες κατά την εισαγωγή των ασθενών είχαν μέτρια προγνωστική απόδοση όσον αφορά την ανάγκη ΘΝΥ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ. Εξετάσαμε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς των βιοδεικτών για την πρόβλεψη της ΘΝΥ και επιλέξαμε τον καλύτερο από αυτούς βάσει της AUC (πίνακας 24). Οι AUCs για pNGAL, pCysC, uNGAL, sCr και του καλύτερου συνδυασμού τους (pNGAL+uNGAL+sCr) ήταν 0.75 (95% CI: 0.65-0.83), 0.79 (95% CI: 0.69-0.86), 0.78 (95% CI: 0.68-0.85), 0.77 (95% CI: 0.67-0.85) και 0.82 (95% CI: 0.66-0.98), αντίστοιχα. Επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις AUC μεταξύ των διαφόρων βιοδεικτών και του συνδυασμού τους, σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong (εικόνα 21). Αξιοσημείωτες είναι οι υψηλές τιμές Sp και (+) LR για τις pNGAL και pCysC, καθώς επίσης και οι υψηλές τιμές αρνητικής προγνωστικής αξίας (negative predictive value (NPV)) όλων των βιοδεικτών και του συνδυασμού τους (πίνακας 25). Επίσης, η πολυπαραγοντική ανάλυση στην οποία συμμετείχαν και οι τέσσερις βιοδείκτες δεν ανέδειξε κάποιον από αυτούς ως ανεξάρτητη μεταβλητή (πίνακας 26).

Πίνακας 22. Δημογραφικά, συννοσηρότητες, διάγνωση εισόδου και παράμετροι εισαγωγής του συνόλου των ασθενών, ανάλογα με την ανάγκη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ή όχι.

	Χωρίς ΘΝΥ (N=90)		ΘΝΥ (N=10)		Τιμή p
Δημογραφικά					
Ηλικία, έτη	55.5	[38.8 - 72.0]	71.5	[59.3 - 81.3]	0.017
Φύλο, άνδρας	50	(55.6)	7	(70.0)	0.508
Συννοσηρότητες					
Σακχαρώδης Διαβήτης	11	(12.2)	4	(40.0)	0.041
Υπέρταση	26	(28.9)	4	(40.0)	0.482
Στεφανιαία νόσος	9	(10.0)	3	(30.0)	0.098
ΧΑΠ	5	(5.6)	2	(20.0)	0.144
Καρδιακή Ανεπάρκεια	4	(4.4)	2	(20.0)	0.109
Καρκίνος	22	(24.4)	3	(30.0)	0.708
Κατηγορία ασθενούς					
Παθολογικός	39	(43.3)	8	(80.0)	0.043
Προγραμματισμένο χειρουργείο	17	(18.9)	0	(.0)	0.204
Επείγον χειρουργείο	29	(32.2)	2	(20.0)	0.720
Διάγνωση εισόδου					
Νευρολογικό	41	(45.6)	3	(30.0)	0.506
Αναπνευστικό	19	(21.1)	5	(50.0)	0.057
Καρδιαγγειακό	5	(5.6)	0	(.0)	1.0
Πολυτραυματίας	13	(14.4)	1	(10.0)	1.0
Τραύμα ΚΝΣ	12	(13.3)	0	(.0)	0.604
Γαστρεντερικό	8	(8.9)	1	(10.0)	1.0
Παράμετροι εισαγωγής					
APACHE II	14.0	[10.0 - 18.0]	18.5	[16.0 - 22.3]	.005
SOFA	6.0	[4.8 - 8.0]	7.5	[7.0 - 9.3]	.106
SAPS III	57.0	[47.0 - 65.0]	71.0	[64.0 - 74.8]	.002
INR	1.2	[1.1 - 1.3]	1.3	[1.2 - 1.5]	.029
Γλυκόζη, mg/dL	139.0	[117.5 - 178.8]	176.0	[133.8 - 246.0]	.067
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/L	7.0	[2.6 - 17.2]	20.6	[7.4 - 33.0]	.018
Γαλακτικό, mg/L	1.3	[1.0 - 2.3]	2.2	[1.6 - 4.4]	.018
Λευκά αιμοσφαίρια (x 10 ³ /μL)	12,6	[9,7 - 15,8]	16,8	[12,6 - 36,0]	.028
Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος]. ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.					

Πίνακας 23. Παράγοντες κινδύνου για ONB, νεφρικοί παράμετροι αναφοράς/εισαγωγής και έκβαση, ανάλογα με την ανάγκη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης ή όχι.

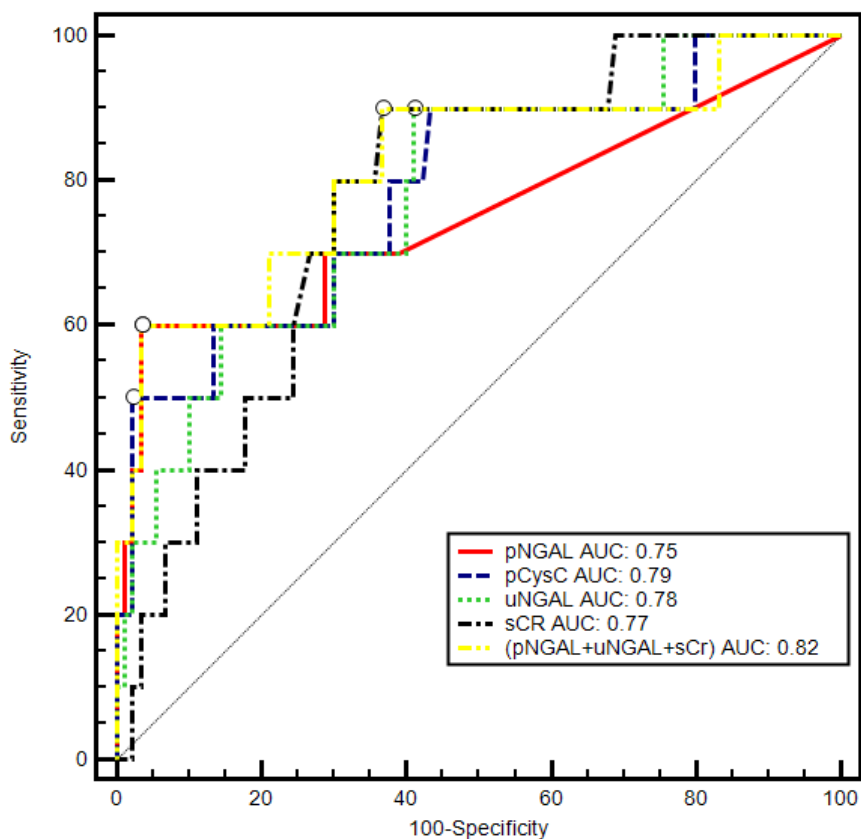
	Χωρίς ΘΝΥ (N=90)		ΘΝΥ (N=10)		Τιμή p
Νεφροτοξικοί παράγοντες (έκθεση προ της εισαγωγής)					
Διουρητικά	5	(5.6)	0	(.0)	1.0
Αντιβιοτικά	25	(27.8)	4	(40.0)	0.470
Σκιαγραφικά	17	(18.9)	3	(30.0)	0.414
Χημειοθεραπεία	4	(4.4)	1	(10.0)	0.416
Καταπληξία	19	(21.1)	5	(50.0)	0.057
Νεφρικές παράμετροι αναφοράς					
sCr, mg/dL	.7	[.6 - .9]	.9	[.6 - 1.2]	.053
eGFR, mL/min/1,73m ²	110.7	[84.2- 137.21]	80.6	[48.9- 131.0]	0.089
Νεφρικές παράμετροι εισόδου					
sCr, mg/dL	.7	[.6 - 1.0]	1.0	[.9 - 1.5]	.005
pUrea, mg/dL	37.0	[24.0 - 52.8]	91.5	[45.0 - 111.0]	.003
pNGAL, ng/mL	60.0	[60.0 - 115.0]	272.5	[60.0 - 462.8]	.004
uNGAL, ng/mL	43.7	[8.8 - 126.9]	215.2	[62.7 - 1093.7]	.004
pCysC, mg/L	.8	[.7 - 1.2]	1.8	[1.0 - 2.3]	.003
Έκβαση					
Θνησιμότητα ΜΕΘ	24	(26.7)	9	(90.0)	0.001
Σήψη (κατά την πρώτη εβδομάδα)	32	(35.6)	8	(80.0)	0.013
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ημέρες	15.5	[7.8 - 24.3]	22.0	[10.5 - 33.0]	.260
Διάρκεια μηχανικού αερισμού, ημέρες	12.5	[4.8 - 20.3]	19.5	[10.5 - 33.0]	.072

Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος]. ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Πίνακας 24. Προγνωστική ικανότητα καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά και όλων των δυνατών συνδυασμών τους, για την ανάγκη ΘΝΥ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης	AUC	95%ΔΕ
Μονοπαραγοντικά μοντέλα	pNGAL	0.75	0.55 - 0.95
	pCysC	0.79	0.63 - 0.95
	uNGAL	0.78	0.63 - 0.93
	sCr	0.77	0.64 - 0.91
Πολυπαραγοντικά μοντέλα	pNGAL +pCysC	0.78	0.61 - .96
	pNGAL +uNGAL	0.79	0.62 - 0.96
	pNGAL +sCr	0.81	0.66 - 0.97
	pCysC +uNGAL	0.80	0.64 - 0.96
	pCysC +sCr	0.79	0.64 - 0.95
	uNGAL +sCr	0.81	0.68 - 0.97
	pNGAL +pCysC +uNGAL	0.79	0.62 - 0.96
	pNGAL +pCysC +sCr	0.80	0.63 - 0.97
	pNGAL +uNGAL +sCr	0.82	0.66 - 0.98
	pCysC +uNGAL +sCr	0.81	0.66 - 0.97
	pNGAL +pCysC +uNGAL +sCr	0.81	0.65 - 0.97

ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, AUC: area under curve



Εικόνα 21. Καμπύλες ROC των βιοδεικτών εισαγωγής και του συνδυασμού τους για την πρόβλεψη της ανάγκης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις AUCs μεταξύ των διαφόρων βιοδεικτών και του συνδυασμού τους, σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong.

Πίνακας 25. Προγνωστικά χαρακτηριστικά βιοδεικτών για την ανάγκη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.

Μεταβλητή	Ιδανική τιμή [§]	Ευαισθησία	95% ΔΕ	Ειδικότητα	95% ΔΕ	(+) LR	95% ΔΕ	(-) LR	95% ΔΕ	PPV	95% ΔΕ	NPV	95% ΔΕ
pNGAL	232 ng/mL	60.0	26.2 - 87.8	96.6	90.6 - 99.3	18.00	10.8 - 29.9	0.41	0.1 - 1.6	66.7	29.9 - 92.5	95.6	89.1 - 98.8
pCysC	1.89 mg/mL	50.0	18.7 - 81.3	97.7	92.2 - 99.7	22.50	12.1 - 41.9	0.51	0.1 - 2.3	71.4	29.0 - 96.3	94.6	87.9 - 98.2
uNGAL	58.5 ng/mL	90.0	55.5 - 99.7	58.8	48.0 - 69.2	2.19	1.7 - 2.9	0.17	0.03 - 1.1	19.6	9.4 - 33.9	98.1	90.1 - 100.0
sCr	0.8 mg/dL	90.0	55.5 - 99.7	63.3	52.5 - 73.2	2.45	1.9 - 3.2	0.16	0.02 - 1.0	21.4	10.3 - 36.8	98.3	90.7 - 100.0
pNGAL+ uNGAL+	0.25 *	60.0	26.2 - 87.8	96.6	90.6 - 99.3	18.0	10.8 - 29.9	0.41	0.1 - 1.6	66.7	29.9 - 92.5	95.6	89.1 - 98.8

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, (+) LR: positive likelihood ratio (θετική αναλογία πιθανοτήτων), (-) LR: negative likelihood ratio (αρνητική αναλογία πιθανοτήτων), PPV: positive predictive value (θετική προγνωστική αξία), NPV: negative predictive value (αρνητική προγνωστική αξία), [§]Σύμφωνα με το δείκτη Youden, *Predictive probability (προβλεπτική πιθανότητα) του πολυπαραγοντικού λογιστικού μοντέλου παλινδρόμησης για τον συνδυασμό.

Πίνακας 26. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της ανάγκης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.

Μεταβλητή	Συντελεστής b	TΣ	Τιμή p	OR	95%ΔΕ
sCr	-0.14	0.96	0.89	0.87	0.13 - 5.67
pCysC	1.14	1.02	0.26	3.14	0.42 - 23.1
pNGAL	0.01	0.00	0.08	1.01	0.99 - 1.01
uNGAL	0.00	0.00	0.66	1.00	0.99 - 1.01

TΣ: τυπικό σφάλμα, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, OR: odds ratio

B.4.5. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Οι ασθενείς που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, είχαν υψηλότερα APACHE II και SAPS III scores εισαγωγής, είχαν υψηλότερους δείκτες φλεγμονής (CRP, WBC) και δείκτες οργανικών ανεπαρκειών (INR, καταπληξία στην εισαγωγή, γαλακτικό οξύ). Επίσης, χρειάστηκαν σε μεγαλύτερα ποσοστά ΘΝΥ κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ και εμφάνισαν σε μεγαλύτερα ποσοστά σήψη τις πρώτες 7 ημέρες της νοσηλείας τους. Τέλος, όλοι οι νεφρικοί βιοδείκτες εισαγωγής ήταν υψηλότεροι σε αυτή την ομάδα ασθενών (πίνακες 27 και 28).

Όλοι οι βιοδείκτες κατά την εισαγωγή των ασθενών είχαν μέτρια απόδοση όσον αφορά την πρόβλεψη της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ. Εξετάσαμε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς των βιοδεικτών για την πρόβλεψη της θνησιμότητας και επιλέξαμε τον καλύτερο από αυτούς με βάση την AUC (πίνακας 29). Οι AUCs για pNGAL, pCysC, uNGAL, sCr και του καλύτερου συνδυασμού τους (pCysC + uNGAL) ήταν 0.58 (95% CI: 0.48-0.68), 0.69 (95% CI: 0.59-0.78), 0.68 (95% CI: 0.58-0.77), 0.68 (95% CI: 0.58-0.77) και 0.72 (95% CI: 0.56-0.80), αντίστοιχα. Η AUC του συνδυασμού των βιοδεικτών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή της pNGAL ($p=0.027$), σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong. Άλλες σημαντικές διαφορές στις AUCs μεταξύ των διαφόρων βιοδεικτών και του συνδυασμού τους δεν υπήρχαν (εικόνα 22).

Πίνακας 27. Δημογραφικά, συννοσηρότητες, διάγνωση εισόδου και παράμετροι εισαγωγής του συνόλου των ασθενών, ανάλογα με το αν επιβίωσαν ή όχι.

	Επιβιώσαντες (N=67)		Μη επιβιώσαντες (N=33)		Τιμή p
Δημογραφικά					
Ηλικία, έτη	55.5	[38.8 - 72.0]	71.5	[59.3 - 81.3]	0.017
Φύλο, άνδρας	39	(58.2)	18	(54.5)	0.831
Συννοσηρότητες					
Σακχαρώδης Διαβήτης	8	(11.9)	7	(21.2)	0.244
Υπέρταση	19	(28.4)	11	(33.3)	0.647
Στεφανιαία νόσος	5	(7.5)	7	(21.2)	0.057
ΧΑΠ	4	(6.0)	3	(9.1)	0.681
Καρδιακή Ανεπάρκεια	1	(1.5)	5	(15.2)	0.014
Καρκίνος	16	(23.9)	9	(27.3)	0.807
Κατηγορία ασθενούς					
Παθολογικός	27	(40.3)	20	(60.6)	0.088
Προγραμματισμένο	14	(20.9)	3	(9.1)	0.167
Επείγον χειρουργείο	22	(32.8)	9	(27.3)	0.650
Διάγνωση εισόδου					
Νευρολογικό	28	(41.8)	16	(48.5)	0.669
Αναπνευστικό	15	(22.4)	9	(27.3)	0.624
Καρδιαγγειακό	2	(3.0)	3	(9.1)	0.328
Πολυτραυματίας	10	(14.9)	4	(12.1)	1.0
Τραύμα ΚΝΣ	11	(16.4)	1	(3.0)	0.097
Γαστρεντερικό	5	(7.5)	4	(12.1)	0.472
Παράμετροι εισαγωγής					
APACHE II	14.0	[10.0 - 18.0]	18.5	[16.0 - 22.3]	.005
SOFA	6.0	[4.8 - 8.0]	7.5	[7.0 - 9.3]	.106
SAPS III	57.0	[47.0 - 65.0]	71.0	[64.0 - 74.8]	.002
INR	1.2	[1.1 - 1.3]	1.3	[1.2 - 1.5]	.029
Γλυκόζη, mg/dL	139.0	[117.5 - 178.8]	176.0	[133.8 - 246.0]	.067
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη,	7.0	[2.6 - 17.2]	20.6	[7.4 - 33.0]	.018
Γαλακτικό, mg/L	1.3	[1.0 - 2.3]	2.2	[1.6 - 4.4]	.018
Λευκά αιμοσφαίρια (x 10 ³ /μL)	12,6	[9,7 - 15,8]	16,8	[12,6 - 36,0]	.028

Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος].

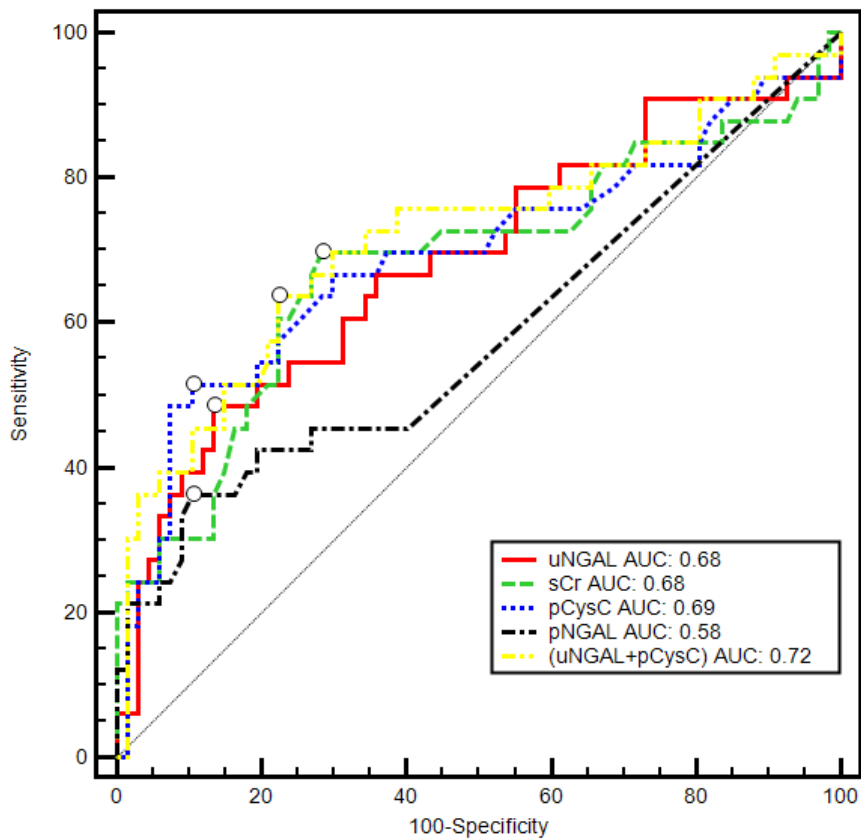
Πίνακας 28. Παράγοντες κινδύνου για ONB, νεφρικοί παράμετροι αναφοράς/εισαγωγής και έκβαση, ανάλογα με την επιβίωση ή όχι των ασθενών.

	Επιβιώσαντες (N=67)		Μη επιβιώσαντες (N=33)		Τιμή p
Νεφροτοξικοί παράγοντες (έκθεση προ της εισαγωγής)					
Διουρητικά	5	(7.5)	0	(0.0)	0.168
Αντιβιοτικά	17	(25.4)	12	(36.4)	0.349
Σκιαγραφικά	14	(20.9)	6	(18.2)	1.0
Χημειοθεραπεία	0	(0.0)	5	(15.2)	0.003
Καταπληξία	12	(17.9)	12	(36.4)	0.050
Νεφρικές παράμετροι αναφοράς					
sCr, mg/dL	0.7	[0.6 - 0.9]	0.9	[0.6 - 1.2]	0.053
eGFR, mL/min/1,73m ²	117.1	[89.8- 138.8]	86.5	[62.8- 128.3]	0.011
Νεφρικές παράμετροι εισόδου					
sCr, mg/dL	0.7	[0.6 - 1.0]	1.0	[0.9 - 1.5]	.005
pUrea, mg/dL	37.0	[24.0 - 52.8]	91.5	[45.0 - 111.0]	.003
pNGAL, ng/mL	60.0	[60.0 - 115.0]	272.5	[60.0 - 462.8]	.004
uNGAL, ng/mL	43.7	[8.8 - 126.9]	215.2	[62.7 - 1093.7]	.004
pCysC, mg/L	0.8	[0.7 - 1.2]	1.8	[1.0 - 2.3]	.003
Έκβαση					
Ανάγκη ΘΝΥ	1	(1.5)	9	(27.3)	0.001
Σήψη (κατά την πρώτη εβδομάδα)	22	(32.8)	18	(54.5)	0.05
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, ημέρες	15.5	[7.8 - 24.3]	22.0	[10.5 - 33.0]	.260
Διάρκεια μηχανικού αερισμού, ημέρες	12.5	[4.8 - 20.3]	19.5	[10.5 - 33.0]	.072
Οι τιμές εκφράζονται ως αριθμός (%) ή διάμεσος [διατεταρτημοριακό εύρος]. ΘΝΥ: θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.					

Πίνακας 29. Προγνωστική ικανότητα καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά και όλων των δυνατών συνδυασμών τους, για τη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ.

	Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης	AUC	95%ΔΕ
Μονοπαραγοντικά μοντέλα	pNGAL	0.58	0.46 - 0.71
	pCysC	0.69	0.57 - 0.81
	uNGAL	0.68	0.56 - 0.80
	sCr	0.68	0.56 - 0.81
Πολυπαραγοντικά μοντέλα	pNGAL +pCysC	0.70	0.57 - .82
	pNGAL +uNGAL	0.68	0.46 - 0.71
	pNGAL +sCr	0.67	0.57 - 0.81
	pCysC +uNGAL	0.72*	0.56 - 0.80
	pCysC +sCr	0.69	0.56 - 0.81
	uNGAL +sCr	0.71	0.57 - 0.82
	pNGAL +pCysC +uNGAL	0.71	0.56 - 0.80
	pNGAL +pCysC +sCr	0.68	0.55 - 0.80
	pNGAL +uNGAL +sCr	0.71	0.60 - 0.83
	pCysC +uNGAL +sCr	0.72	0.56 - 0.81
	pNGAL +pCysC +uNGAL +sCr	0.72	0.59 - 0.83

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, AUC: area under curve. *p<0.05 vs pNGAL

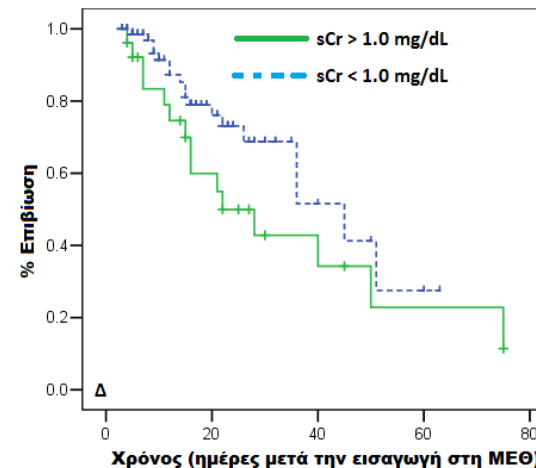
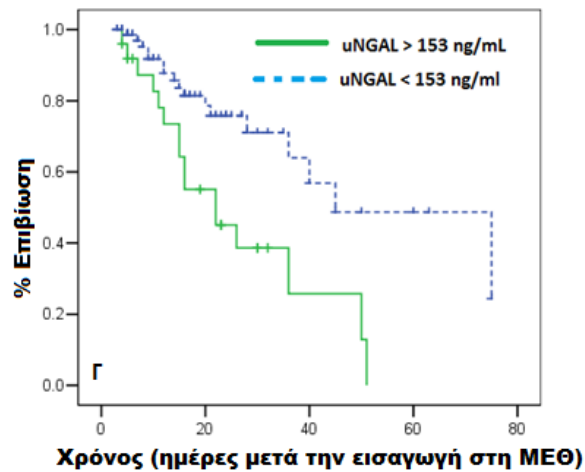
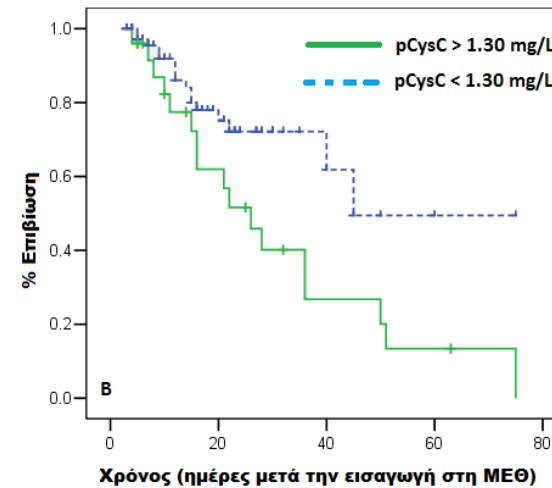
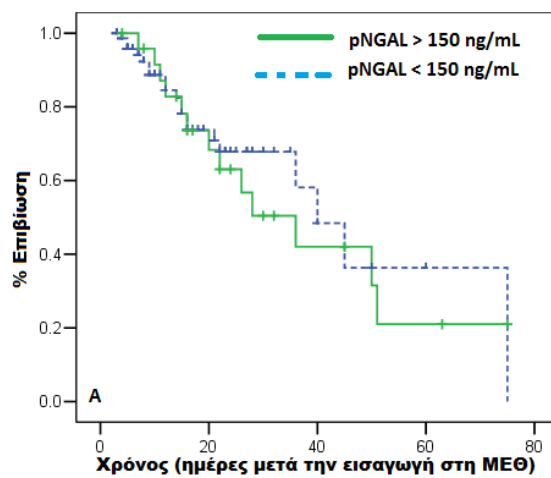


Εικόνα 22. Καμπύλες ROC των βιοδεικτών εισαγωγής και του καλύτερου συνδυασμού τους για την πρόβλεψη θανάτου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ. Η AUC του συνδυασμού των βιοδεικτών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή της pNGAL ($p=0.026$), σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong.

Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά, με βάση την τιμή εισαγωγής που χωρίζει το ανώτερο τεταρτημόριο από τα υπόλοιπα φαίνονται στην **εικόνα 23**. Τα Log-Rank tests ανέδειξαν σημαντικές διαφορές για τα ανώτερα τεταρτημόρια των pCysC και uNGAL, σε σύγκριση με τα κατώτερα τεταρτημόρια. Αξιοσημείωτες είναι οι υψηλές τιμές Sp για τις pNGAL και pCysC (**πίνακας 30**). Τέλος, η πολυπαραγοντική Cox proportional hazards analysis ανέδειξε την uNGAL (ανώτερο τεταρτημόριο) ως τη μοναδική ανεξάρτητη μεταβλητή για την πρόβλεψη μη επιβίωσης (HR: 2.9, p=0.01) (**πίνακας 31**).

B.4.6. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΗΨΗ

Από τους 100 ασθενείς της μελέτης, οι 40 εμφάνισαν σήψη την πρώτη εβδομάδα της νοσηλείας τους και από αυτούς, οι 17 ανέπτυξαν και ONB. Σε αυτή την υποομάδα των ασθενών που εμφάνισαν και σήψη και ONB, οι τιμές εισαγωγής των βιοδεικτών ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές των ασθενών που εμφάνισαν μόνο σήψη χωρίς ONB (pNGAL: 246 ± 203 vs 91 ± 56 ng/mL, $p < 0.001$; pCysC: 1.59 ± 0.73 vs 0.95 ± 0.30 mg/L, $p < 0.001$; uNGAL: 467 ± 699 vs 163 ± 274 ng/mL, $p < 0.01$, sCr: 1.21 ± 0.60 vs 0.77 ± 0.37 mg/dL, $p < 0.001$). Επίσης, αυτή η υποομάδα χρειάστηκε σε μεγαλύτερα ποσοστά ΘΝΥ (47% vs 0%, $p < 0.001$) και είχε υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (76% vs 22%, $p < 0.001$). Οι AUCs για pNGAL, pCysC, uNGAL και sCr για την πρόβλεψη ONB στην υποομάδα των ασθενών με σήψη 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν 0.77 (95% CI: 0.61-0.93), 0.78 (95% CI: 0.62-0.94), 0.69 (95% CI: 0.49-0.89) και 0.76 (95% CI: 0.63-0.88), αντίστοιχα.



Εικόνα 23. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά μετρημένο τη στιγμή της εισαγωγής. Η τιμή που αναφέρεται σε κάθε διάγραμμα αντιστοιχεί σε αυτή που χωρίζει το ανώτερο τεταρτημόριο του πληθυσμού από τα υπόλοιπα. Οι συγκρίσεις των δύο ομάδων έγιναν με το Log-Rank test: A) Για την pNGAL, $p=0.69$, B) Για την pCysC, $p=0.014$, Γ) Για την uNGAL, $p=0.002$, Δ) Για την sCr, $p=0.10$.

Πίνακας 30. Προγνωστικά χαρακτηριστικά βιοδεικτών για μη επιβίωση.

Μεταβλητή	Ιδανική τιμή [§]	Ευαισθησία	95% ΔΕ	Ειδικότητα	95% ΔΕ	(+) LR	95% ΔΕ	(-) LR	95% ΔΕ	PPV	95% ΔΕ	NPV	95% ΔΕ
pNGAL	175 ng/mL	36.3	20.4 - 54.9	89.5	79.7 - 95.7	3.48	2.2 - 5.5	0.71	0.3 - 1.5	63.2	38.4 - 83.7	74.1	63.1 - 83.2
pCysC	1.3 mg/mL	51.5	33.5 - 69.2	89.5	79.7 - 95.7	4.93	3.5 - 6.9	0.54	0.2 - 1.2	70.8	48.4 - 87.7	78.9	68.1 - 87.5
uNGAL	147 ng/mL	48.4	30.8 - 66.5	86.5	76.0 - 93.7	3.61	2.5 - 5.2	0.60	0.3 - 1.2	64.0	42.5 - 82.0	77.3	66.1 - 86.3
sCr	0.8 mg/dL	69.7	51.3 - 84.4	71.6	59.3 - 82.0	2.46	1.9 - 3.2	0.42	0.2 - 0.8	54.8	38.7 - 70.2	82.8	70.4 - 91.5
uNGAL+ pCysC	>0.35 *	63.6	45.1 - 79.6	77.6	65.8 - 86.9	2.84	2.1 - 3.8	0.47	0.2 - 0.9	58.3	40.8 - 74.5	81.2	69.4 - 90.0

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, (+) LR: positive likelihood ratio (θετική αναλογία πιθανοτήτων), (-) LR: negative likelihood ratio (αρνητική αναλογία πιθανοτήτων), PPV: positive predictive value (θετική προγνωστική αξία), NPV: negative predictive value (αρνητική προγνωστική αξία), [§]Σύμφωνα με το δείκτη Youden, *Predictive probability (προβλεπτική πιθανότητα) του πολυπαραγοντικού λογιστικού μοντέλου παλινδρόμησης για τον συνδυασμό.

Πίνακας 31. Μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox για την πρόβλεψη θανάτου εντός της ΜΕΘ.

Μεταβλητή	Συντελεστής b	ΤΣ	Τιμή p	HR	95% ΔΕ
sCre (ανώτερο έναντι υπολοίπων τεταρτημορίων)	0.29	0.38	0.45	1.33	0.62 - 2.86
pNGAL (ανώτερο έναντι υπολοίπων τεταρτημορίων)	-0.64	0.44	0.15	0.52	0.22 - 1.26
pCysC (ανώτερο έναντι υπολοίπων τεταρτημορίων)	0.69	0.43	0.10	1.99	0.85 - 4.63
uNGAL (ανώτερο έναντι υπολοίπων τεταρτημορίων)	1.02	0.40	0.01	2.79	1.26 - 6.17

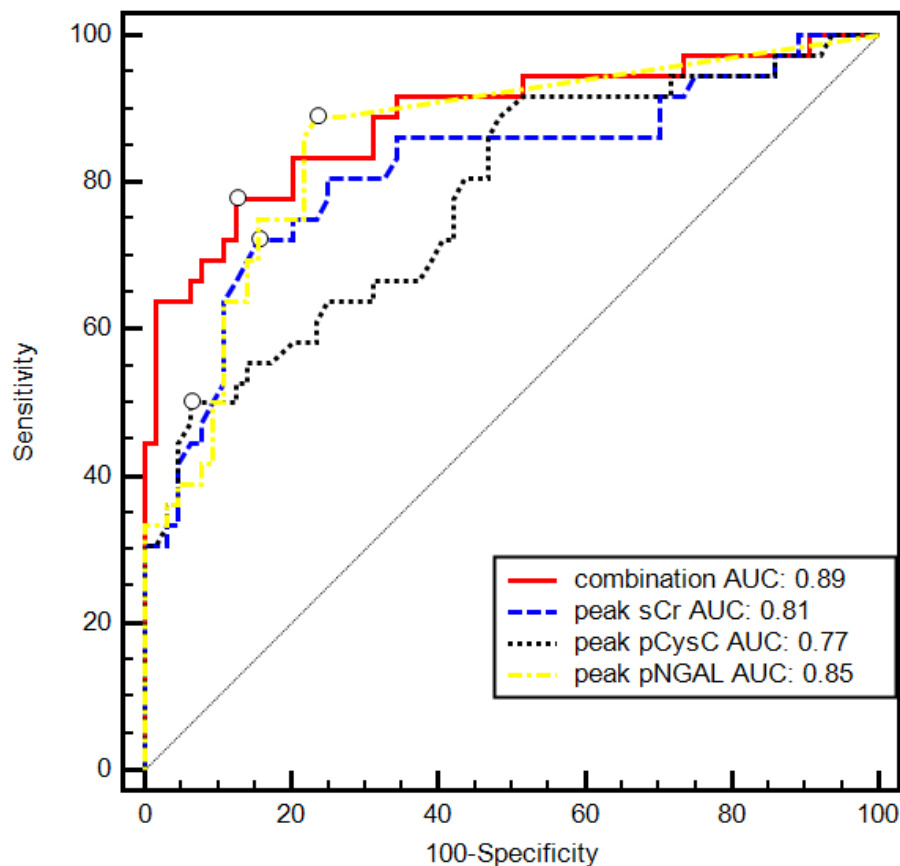
ΤΣ: τυπικό σφάλμα, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, HR: hazard ratio

B.4.7. ΜΕΓΙΣΤΕΣ ΤΙΜΕΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΙ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Οι AUCs των μέγιστων τιμών pNGAL, pCysC, sCr και του συνδυασμού τους (peak pNGAL + peak pCysC + peak sCr) για την πρόβλεψη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν 0.85 (95% CI: 0.77-0.93), 0.77 (95% CI: 0.68-0.87), 0.81 (95% CI: 0.72-0.91) και 0.89 (95% CI: 0.80-0.94), αντίστοιχα (**εικόνα 24**). Ο συνδυασμός είχε σημαντικά υψηλότερη AUC σε σύγκριση με αυτή της sCr ($p=0.02$) και της pCysC ($p=0.007$), σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong. Η πολυπαραγοντική ανάλυση στην οποία συμμετείχαν και οι τρεις βιοδείκτες ανέδειξε την peak pNGAL και την peak sCr ως ανεξάρτητες μεταβλητές (**πίνακας 32**).

Όσον αφορά την πρόγνωση για την ανάγκη ΘΝΥ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, οι AUCs των μέγιστων τιμών pNGAL, pCysC, sCr και του συνδυασμού τους ήταν 0.82 (95% CI: 0.68-0.97), 0.79 (95% CI: 0.61-0.96), 0.84 (95% CI: 0.83-1.031) και 0.82 (95% CI: 0.73-0.89), αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των AUCs. Η πολυπαραγοντική ανάλυση στην οποία συμμετείχαν και οι τρεις βιοδείκτες ανέδειξε μόνο την peak pCysC ως ανεξάρτητη μεταβλητή (**πίνακας 33**).

Τέλος, οι AUCs των μέγιστων τιμών pNGAL, pCysC, sCr και του συνδυασμού τους για την πρόγνωση της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 0.66 (95% CI: 0.56-0.76), 0.70 (95% CI: 0.60-0.78), 0.71 (95% CI: 0.61-0.80) και 0.71 (95% CI: 0.61-0.80), αντίστοιχα. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των AUCs. Καμία από τις παραπάνω μεταβλητές δεν είχε ανεξάρτητη συσχέτιση με τη θνησιμότητα, όταν εισήχθησαν σε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (**πίνακας 34**).



Εικόνα 24. Καμπύλες ROC των μέγιστων τιμών (*peak values*) των βιοδεικτών και του συνδυασμού τους για την πρόβλεψη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Ο συνδυασμός (*peak pNGAL + peak pCysC + peak sCr*) είχε σημαντικά υψηλότερη AUC σε σύγκριση με αυτή της *sCr* ($p=0.02$) και της *pCysC* ($p=0.007$), σύμφωνα με τη μέθοδο DeLong.

Πίνακας 32. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης των μέγιστων τιμών των βιοδεικτών για την πρόβλεψη ONB 7 ημέρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ.

Μεταβλητή	Συντελεστής b	TΣ	Τιμή p	OR	95%ΔΕ
Peak sCr	2.87	0.98	0.003	17.6	2.5 - 121.1
Peak pCysC	-0.42	0.91	0.64	0.6	0.1 - 3.9
Peak pNGAL	0.016	0.005	0.001	1.01	1.006 - 1.02

ONB: οξεία νεφρική βλάβη, TΣ: τυπικό σφάλμα, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, OR: odds ratio

Πίνακας 33. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης των μέγιστων τιμών των βιοδεικτών για την πρόβλεψη ανάγκης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης.

Μεταβλητή	Συντελεστής b	TΣ	Τιμή p	OR	95%ΔΕ
Peak sCr	0.72	0.74	0.33	2.06	0.4 - 8.9
Peak pCysC	1.27	0.62	0.04	3.58	1.05 - 12.1
Peak pNGAL	0.002	0.001	0.21	1.002	0.9 - 1.005

TΣ: τυπικό σφάλμα, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, OR: odds ratio

Πίνακας 34. Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης των μέγιστων τιμών των βιοδεικτών για την πρόβλεψη θανάτου.

Μεταβλητή	Συντελεστής b	TΣ	Τιμή p	OR	95%ΔΕ
Peak sCr	1.23	0.65	0.059	3.4	0.9 - 12.3
Peak pCysC	0.70	0.53	0.18	2.08	0.7 - 5.7
Peak pNGAL	-0.00005	0.001	0.97	0.99	0.9 - 1.002

TΣ: τυπικό σφάλμα, ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης, OR: odds ratio

B.5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πραγματοποιήσαμε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης σε έναν ετερογενή πληθυσμό ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ, το κύριο εύρημα της οποίας ήταν ότι ο συνδυασμός των βιοδεικτών είχε καλύτερη απόδοση για την πρόβλεψη της ONB, σε σύγκριση με κάθε βιοδείκτη μόνο του. Πιο συγκεκριμένα, συγκρίναμε την προβλεπτική ικανότητα τεσσάρων νεφρικών βιοδεικτών (pNGAL, pCysC, uNGAL and sCr) και των καλύτερων από τους συνδυασμούς τους, όσον αφορά την ανάπτυξη ONB μέσα σε μία εβδομάδα μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

Η pNGAL και η pCysC έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτες ONB σε μελέτες παρατήρησης ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ, με AUCs που κυμαίνονται από 0.67-0.92 (93-96) για την pNGAL, 0.64-0.86 για την uNGAL (32, 33, 93, 96, 97) και 0.72-0.88 για την pCysC (98-101), αντίστοιχα. Η μεγάλη πλειοψηφία των παραπάνω μελετών δεν χρησιμοποίησε δείκτες επαναταξινόμησης (NRI και/ή IDI) και οι προβλέψεις τους βασίστηκαν κυρίως στις AUCs. Η De Geus και συν. (96) ανέφεραν μη σημαντικά NRIs για την NGAL τόσο του πλάσματος όσο και των ούρων και ο Siew και συν. (97) ανέφεραν μη σημαντικό NRI για την uNGAL. Όμως, και οι δύο μελέτες κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς σε τρεις ομάδες για τον υπολογισμό του NRI και γι' αυτό το λόγο τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να συγκριθούν με τα δικά μας, τα οποία είναι βασισμένα σε υπολογισμό του ελεύθερου κατηγοριών (category free) NRI. Επίσης, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν υπολόγισε τον δείκτη IDI.

Παθοφυσιολογία

Θεωρείται ότι η αύξηση των επιπέδων της pNGAL μετά από οξεία σωληναριακή βλάβη μπορεί να χρησιμεύει στη μείωση της βλάβης ακόμη και στα αρχικά στάδια της προσβολής. Σε νεφρική σωληναριακή βλάβη, τα επίπεδα της ανθρώπινης pNGAL αυξάνονται 7 φορές και της αντίστοιχης uNGAL 25 φορές (53). Η σύνθεση της πρωτεΐνης της NGAL στον άπω νεφρώνα και η απέκκρισή της στα ούρα φαίνεται ότι επάγει την

κυτταρική επιβίωση και πολλαπλασιασμό. Σχετικά με την pNGAL, πιστεύεται ότι προέρχεται από απομακρυσμένα όργανα (η ONB έχει σαν αποτέλεσμα μία δραματική αύξηση στα επίπεδα του mRNA της NGAL στους πνεύμονες) (55), καθώς επίσης και από τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος σαν πρωτεΐνη οξείας φάσης, ενώ και η οποιαδήποτε μείωση του ΡΣΔ θα μπορούσε να οδηγήσει στη συσσώρευσή της στη συστηματική κυκλοφορία (56). Από την άλλη μεριά, η pCysC είναι κατά κύριο λόγο ένας ευαίσθητος δείκτης της ελάττωσης του ΡΣΔ (102) και φαίνεται ότι είναι ένας καλός βιοδείκτης για την πρόβλεψη της ONB (78).

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

Στην παρούσα μελέτη, η pNGAL είχε καλύτερη προβλεπτική ικανότητα για την ανάπτυξη ONB σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τρεις βιοδείκτες. Συγκρινόμενη με τους δύο συνδυασμούς, η pNGAL είχε τον ίδιο NRI, αλλά χαμηλότερες AUCs, IDI, Sp, (+) LR και PPV. Υπάρχουν έξι μελέτες μέχρι τώρα που έχουν εξετάσει προοπτικά την προβλεπτική ικανότητα της NGAL για την ανάπτυξη ONB στο μεικτό πληθυσμό της ΜΕΘ ενηλίκων. Ο Endre και συν. (32) πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 529 ενήλικες ασθενείς ΜΕΘ, 28% από τους οποίους είχαν ONB τη στιγμή της εισαγωγής, σύμφωνα με τα AKIN κριτήρια. Σαν τιμή αναφοράς για την sCr χρησιμοποιήθηκε η χαμηλότερη τιμή εκ των: sCr εισαγωγής ή sCr κατά την έξοδο από τη ΜΕΘ. Η μελέτη αυτή συνέκρινε 6 διαφορετικούς βιοδείκτες των ούρων (γGT, AP, CysC, NGAL, IL-18, KIM-1), όσον αφορά την προβλεπτική τους ικανότητα, τόσο για τη διάγνωση τη στιγμή της εισαγωγής όσο και την πρόγνωση, 48 ώρες μετά την εισαγωγή, της ONB. Οι AUCs για τη διάγνωση της ONB κατά την είσοδο και την πρόγνωση της νεο-εξελισσόμενης ONB για την uNGAL ήταν 0.66 και 0.55, αντίστοιχα, σαφώς μικρότερες από τις τιμές της παρούσας μελέτης (103). Ωστόσο, οι τιμές αυτές δεν είναι απόλυτα συγκρίσιμες με τις δικές μας, δεδομένου ότι στη μελέτη αυτή οι AUCs αναφέρονται στην ανάπτυξη ONB 48 ώρες μετά την εισαγωγή, ενώ η δική μας η

μελέτη αναφέρεται στο ενδεχόμενο ανάπτυξης ONB 7 ημέρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ. Η AUC για την πρόβλεψη της ανάγκης ΘΝΥ ήταν 0.79 για την uNGAL, που ήταν παρόμοια με τη δική μας. Σε μία άλλη πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης, ο Doi και συν. (33) περιέλαβαν 339 ασθενείς, εκ των οποίων 19% είχαν ONB κατά την εισαγωγή, σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE. Σαν 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. Στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσει την αξιοπιστία 5 νεότερων βιοδεικτών των ούρων (L-FABP, NAG, IL-18, NGAL, Alb) για την πρόβλεψη ONB. Η AUC της uNGAL για εμφάνιση ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή ήταν 0.70, τιμή κοντά σε αυτή της δικής μας μελέτης (0.74). Η De Geus και συν. (96) πραγματοποίησαν μία μεγάλη προοπτική μελέτη που περιέλαβε 632 διαδοχικούς ασθενείς, εκ των οποίων 16% είχαν ONB στην είσοδο. Το ποσοστό των ασθενών με πιο σοβαρή ONB (στάδιο F) ήταν 9%. Μία σταθερή τιμή 4 εβδομάδες πριν την εισαγωγή χρησιμοποιήθηκε σαν τιμή αναφοράς για την sCr και αν δεν ήταν διαθέσιμη, τότε η τιμή εισόδου χρησιμοποιούνταν σαν εναλλακτική τιμή. Οι AUCs για την πρόβλεψη της ONB μία εβδομάδα μετά την εισαγωγή ήταν 0.77 για την τιμή εισόδου της pNGAL και 0.80 για την τιμή εισόδου της uNGAL, συμβατές με τις αντίστοιχες της δικής μας μελέτης. Οι AUCs για την ανάγκη ΘΝΥ ήταν 0.88 για την pNGAL εισόδου και 0.89 για την uNGAL εισόδου, σαφώς μεγαλύτερες από τις τιμές της παρούσας μελέτης. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην αναλογία των ασθενών με ήδη εγκατεστημένη ONB στην εισαγωγή (59% των ασθενών που τελικά ανέπτυξαν ONB, σε σύγκριση με 33% των ασθενών της δικής μας μελέτης) και στη συμμετοχή ασθενών με πιο προχωρημένο στάδιο ONB (RIFLE F) (9% του συνόλου των ασθενών έναντι 4% του δικού μας δείγματος). Η Cruz και συν. (95) πραγματοποίησαν μία άλλη προοπτική μελέτη παρατήρησης με 301 διαδοχικούς ασθενείς. Οι AUCs για την pNGAL εισόδου σχετικά με την πρόγνωση της ONB μέσα σε 48 ώρες μετά την εισαγωγή και για την ανάγκη ΘΝΥ κατά την παραμονή στη ΜΕΘ

ήταν 0.78 και 0.82, αντίστοιχα, τιμές πολύ κοντά στις δικές μας. Σαν 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. Αντίθετα, ο Siew και συν. (97), σε μία προοπτική μελέτη που περιέλαβε 451 ασθενείς, βρήκαν πτωχή απόδοση για την τιμή εισαγωγής της uNGAL (AUC=0.64) σχετικά με τη διάγνωση ONB 48 ώρες μετά την εισαγωγή. Η uNGAL παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με την ανάπτυξη ONB μετά από προσαρμογή, όταν άλλοι συγχυτικοί παράγοντες περιελήφθησαν σε ένα κλινικό μοντέλο, όμως δεν βελτίωσε την προγνωστική ικανότητα αυτού του κλινικού μοντέλου, όταν προστέθηκε σε αυτό. Επιπρόσθετα, η τιμή εισαγωγής της uNGAL προέβλεπε ανεξάρτητα την έναρξη ΘΝΥ 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). Αυτή η μελέτη είχε κάποιες ιδιαιτερότητες συγκρινόμενη με τις υπόλοιπες. Για παράδειγμα, σε 52% των ασθενών η τιμή αναφοράς της sCr δεν ήταν διαθέσιμη, χρησιμοποιήθηκε μεθοδολογία multiple imputations για να οριστεί η τιμή αναφοράς της sCr και για τον ορισμό της ONB χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια AKIN αντί για τα κριτήρια RIFLE. Τέλος, ο Constantin και συν. (94) ανακοίνωσαν άριστη προγνωστική ικανότητα για την pNGAL εισαγωγής αναφορικά με την ανάπτυξη ONB μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά την εισαγωγή (AUC=0.92). Η AUC για την ανάγκη ΘΝΥ ήταν 0.78. Η μελέτη περιέλαβε 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.

Η επίδραση της σήψης στα επίπεδα NGAL στο πλάσμα και τα ούρα των βαρέως πασχόντων ενηλίκων ασθενών είναι αμφιλεγόμενη. Ο Martensson και συν. (104) μελέτησαν την προγνωστική αξία της pNGAL και της uNGAL για την πρόιμη ανίχνευση ONB σε 65 σηπτικούς ασθενείς, κανένας από τους οποίους δεν είχε ONB στην είσοδο. Οι AUCs για την

πρόβλεψη ONB μετά από 12 ώρες σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία ήταν 0.86 για την uNGAL και 0.67 για την pNGAL, αντίστοιχα. Βρήκαν επίσης ότι η uNGAL είναι πιο ισχυρός δείκτης ONB από ότι η pNGAL σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία, διότι τα επίπεδα της uNGAL παραμένουν σε φυσιολογικά όρια ακόμη και όταν η pNGAL αυξάνει σε ασθενείς χωρίς ONB. Επίσης, ο Bagshaw και συν. (93) πραγματοποίησαν μία 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 (ασθενείς με σήψη αλλά χωρίς ONB), για σύγκριση. Η ONB οφειλόμενη σε σήψη 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 την εισαγωγή ήταν 0.77 και 0.70 για την μέγιστη τιμή pNGAL και την μέγιστη τιμή uNGAL, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι AUCs για την πρόβλεψη της ανάγκης ΘΝΥ ήταν 0.78 και 0.70, για την μέγιστη τιμή pNGAL και την μέγιστη τιμή uNGAL, αντίστοιχα. Αντίθετα, η Cruz και συν. (95) δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στην τιμή pNGAL μεταξύ ασθενών με και χωρίς σήψη ή SIRS. Τέλος, ο Kumpers και συν. (105) πραγματοποίησαν μία προοπτική μελέτη σε 109 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ONB κατά την έναρξη ΘΝΥ και ταυτοποίησαν την pNGAL σαν έναν ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση 28 ημερών (HR: 1.6, 95% CI: 1.15-2.23). Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η pNGAL ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με σήψη σε σύγκριση με αυτούς χωρίς σήψη. Τα αντιφατικά αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών θα μπορούσαν να αποδοθούν κυρίως στο διαφορετικό σχεδιασμό που είχαν οι μελέτες αυτές. Φαίνεται λοιπόν ότι ο ρόλος της NGAL στη σήψη παραμένει αδιευκρίνιστος και χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες σε σηπτικούς ασθενείς για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Ο βαθμός κατά τον οποίο η ONB συμβάλει στα επίπεδα pNGAL θα

μπορούσε να συγχυσθεί από την έκλυση της NGAL στην κυκλοφορία σε σηπτικές καταστάσεις (104).

Όσον αφορά την προγνωστική ικανότητα της NGAL για την επιβίωση των ασθενών της ΜΕΘ, τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα δημοσιευμένων μελετών δείχνουν ότι η σχέση αυτή είναι μάλλον από πτωχή έως μέτρια. Πιο συγκεκριμένα, για την pNGAL οι AUCs όσον αφορά την πρόγνωση θανάτου κυμαίνονταν από 0.63-0.74 (93, 96, 105). Για την uNGAL, οι αντίστοιχες τιμές κυμαίνονταν από 0.62-0.82 (32, 33, 93, 96). Οι δικές μας τιμές ήταν 0.58 και 0.68, για την pNGAL και την uNGAL, αντίστοιχα. Επίσης, η uNGAL αναδείχθηκε ως η μοναδική ανεξάρτητη μεταβλητή σχετιζόμενη με μη επιβίωση μετά από Cox-regression analysis.

Τέλος, η αύξηση των επιπέδων της pNGAL προηγούνταν αυτής των επιπέδων της sCr στην ομάδα που ανέπτυξε ONB, κάτι που δεν έχει δειχθεί ξανά σε μελέτες ασθενών γενικής ΜΕΘ.

Πίνακας 35. Ικανότητα της NGAL για ανίχνευση ONB στο μεικτό πληθυσμό της ΜΕΘ ενηλίκων.

Συγγραφέας (Βιβλιογραφική αναφορά)	Μέγεθος δείγματος	Εκτίμηση τιμής sCr αναφοράς	Ορισμός ONB	% ONB κατά την εισαγωγή	% ολική ONB	Χρόνος ONB	Δείγμα / Μέθοδος μέτρησης	%AUC (95%CI) για AKI	%AUC (95%CI) για ΘΝΥ	%AUC (95%CI) για θάνατο
Endre (32)	529 ⁺	Η μικρότερη από την τιμή sCr εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ	AKIN	28	43	48 ώρες	Ούρα ⁱ / ELISA kit	66 (60-72) ^{u,d} 55 (48-63) ^{u,p}	78 (61-95)	66 (57-74)
Doi (33)	339	MDRD εξίσωση	RIFLE	19	39	7 ημέρες	Ούρα ^a / ELISA kit	80 (71-86) ^{u,d} 60 (52-67) ^{u,p} 70 (63-75) ^{u,t}	ΜΔ	83 (69-91)
deGeus (96)	632	sCr εισαγωγής	RIFLE	16	27	7 ημέρες	Ορός και ούρα ^a / Triage Biosite	77 (72-82) ^{s,t} 80 (76-84) ^{u,t}	88 (82-94) ^s 89 (85-93) ^u	63 (57-69) ^s 64 (58-70) ^u
deGeus (106)	510	sCr εισαγωγής	RIFLE	0	13	ΜΔ	Ορός και ούρα ^a / Triage Biosite ^{s,u}	76 (67-85) ^{s,s,p} 80 (72-88) ^{u,a,s,p}	ΜΔ	ΜΔ
Siew (97)	451	Multiple imputation μεθοδολογία	AKIN	ΜΔ	19	48 ώρες	Ούρα ^a / ELISA kit	64 (57-71) ^{u,a,t}	ΜΔ	ΜΔ
Cruz (95)	301	MDRD εξίσωση	RIFLE	ΜΔ	44	48 ώρες	Ορός / Triage Biosite	78 (65-90) ^{s,t}	82 (70-95)	67 (58-77)
Constantin (94)	88	MDRD εξίσωση	RIFLE	11	59	7 ημέρες	Ορός / Triage Biosite	92 (85-97) ^{s,t}	79 (69-87)	ΜΔ
Kokkoris (103)	100	Η μικρότερη από την τιμή sCr εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ	RIFLE	12	36	7 ημέρες	Ορός και ούρα ^a / Triage Biosite ^s and ARCHITECT πλατφόρμα ^u	78 (68-85) ^{s,t} 74 (64-82) ^{u,a,t}	ΜΔ	ΜΔ

+ : δικεντρική μελέτη, i: διορθωμένο ως προς τη συγκέντρωση της Cr στα ούρα, a: απόλυτη τιμή, d: διάγνωση εγκατεστημένης ONB στην εισαγωγή, p: πρόγνωση νεοδιαγνωσθείσας ONB μετά την εισαγωγή, σε ασθενείς χωρίς ONB κατά την εισαγωγή, t: ολική προβλεπτική απόδοση (d+p), s: δείγμα ορού ή πλάσματος, u: δείγμα ούρων, \$: παρατεταμένη ONB (> 24 ώρες διάρκεια), ΜΔ: μη διαθέσιμο ή μη εφαρμόσιμο

Cystatin C

Παρόλο που υπάρχει η δυνατότητα για γρήγορη και αξιόπιστη μέτρηση της CysC, ο συνολικός αριθμός ενηλίκων ασθενών ΜΕΘ που έχουν μελετηθεί σχετικά με το ρόλο της CysC στην πρόβλεψη της ONB παραμένει μικρός και με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Herget-Rosenthal και συν. (98) σε προοπτική μελέτη με 85 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με φυσιολογικές τιμές sCr εισαγωγής αλλά 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 ταξινόμησης κατά RIFLE. Οι αυξήσεις της pCysC προηγήθηκαν εκείνων της sCr, εκπληρώνοντας τα κριτήρια RIFLE-R κατά προσέγγιση 1.5 ημέρες πριν από την sCr, σε συμφωνία με τα δικά μας αποτελέσματα. Η AUC της pCysC δύο ημέρες πριν την έναρξη της ONB ήταν 0.82. Η pCysC επίσης έδειξε άριστη διακριτική ικανότητα για την ανίχνευση των σταδίων RIFLE-I και RIFLE-F πριν από την sCr, αλλά μέτρια ικανότητα για την πρόβλεψη της ανάγκης ΘΝΥ. Ωστόσο, η μελέτη αυτή δεν είναι άμεσα συγκρίσιμη με τη δική μας, διότι δεν ήταν σχεδιασμένη για την εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας της pCysC εισαγωγής. Η Nejat και συν. (99) πραγματοποίησαν μία δικεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης σε 442 ασθενείς ΜΕΘ, μετρώντας διαδοχικά την pCysC και την sCr στην εισαγωγή και καθημερινά, για να εκτιμήσουν την εμφάνιση ONB, οριζόμενη ως μία αύξηση 25% ή μεγαλύτερη και 50% ή μεγαλύτερη, είτε στην pCysC ή την sCr, από την τιμή αναφοράς. Συνολικά, ONB αναπτύχθηκε σε 44% των ασθενών (σε ποσοστό 28% ήταν παρούσα στην εισαγωγή στη ΜΕΘ, σε 16% συνέβη μέσα σε 7 ημέρες μετά την εισαγωγή, ενώ σε 3.2% χρειάστηκε ΘΝΥ). Η pCysC βρέθηκε ότι αυξάνει πρωιμότερα από την sCr πιο συχνά από ότι το αντίστροφο, τόσο στους ασθενείς που εμφάνισαν αύξηση της τάξης του 25% ή περισσότερο (29 vs 8%, $p < 0.0001$), όσο και σε αυτούς που εμφάνισαν αύξηση 50% ή περισσότερο (15 vs 3.8%, $p < 0.0001$). Η AUC της pCysC για την πρόγνωση της ONB μία εβδομάδα μετά την εισαγωγή στους ασθενείς που δεν

είχαν ONB στην είσοδο ήταν 0.65, λίγο μικρότερη από τη δική μας τιμή, ενώ για τη διάγνωση της ONB κατά την είσοδο στη ΜΕΘ 0.78. Η μελέτη αυτή δεν αναφέρει τη συνολική προβλεπτική απόδοση που να περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως του αν είχαν ONB κατά την είσοδό τους στη ΜΕΘ ή όχι. Η Ahlstrom και συν. (101) μελέτησαν 202 ασθενείς γενικής ΜΕΘ και βρήκαν ότι η pCysC είχε άριστη προγνωστική ικανότητα για τη διάγνωση της ONB (AUCs 0.88, 0.89, 0.90, για την 1^η, 2^η και 3^η ημέρα μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, αντίστοιχα). Τέλος, σε μία πολυκεντρική προοπτική μελέτη η Royakkers και συν. (100) βρήκαν μέτρια προβλεπτική ικανότητα για την CysC τόσο του ορού (0.72) όσο και των ούρων (< 0.50), δύο ημέρες πριν τη διάγνωση της ONB. Επίσης, η προγνωστική ικανότητα και των δύο για την ανάγκη εφαρμογής ΘΝΥ ήταν πτωχή, ενώ η pCysC δεν αυξανόταν πρωιμότερα σε σχέση με την sCr στους ασθενείς που εμφάνισαν ONB, σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα. Όμως, ούτε η μελέτη αυτή είναι άμεσα συγκρίσιμη με τη δική μας, διότι δεν ήταν σχεδιασμένη για την εκτίμηση της προβλεπτικής ικανότητας της pCysC εισαγωγής.

Εάν η παρουσία της σήψης επηρεάζει ή όχι τα επίπεδα της CysC δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη. Η Nejat και συν. (107) σε μία δίκεντρική μελέτη 444 βαρέως πασχόντων ασθενών βρήκαν ότι η AUC της uCysC για τη διάγνωση της σήψης ήταν 0.80. Μετά από διόρθωση για διάφορους συγχυτικούς 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 εισαγωγής για την ανίχνευση ONB 48 ώρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, σε σηπτικούς ασθενείς μόνο, ήταν 0.75. Η τιμή αυτή είναι παρόμοια με αυτή της δικής μας μελέτης (0.78). Αντίθετα, ο Martensson και συν. (108) σε μία άλλη προοπτική μελέτη 327 ασθενών ΜΕΘ, βρήκαν ότι η παρουσία σήψης δεν είχε καμία επίδραση στα επίπεδα της pCysC κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας στη ΜΕΘ, ούτε στην AUC της pCysC για

την πρόβλεψη του σύνθετου τελικού σημείου (παρατεταμένη ή επιδεινούμενη ONB ή θάνατος). Μετά από κάθε ιστική καταστροφή, όπως π.χ. στη σήψη, απελευθερώνονται πρωτεολυτικά ένζυμα (π.χ. πρωτεάσες κυστεΐνης). Η CysC που είναι ένας γνωστός αναστολέας πρωτεασών, θα μπορούσε να καταναλώνεται σε τέτοιου τύπου αντιδράσεις και γι' αυτό να μη βρίσκεται αυξημένη στο πλάσμα των σηπτικών ασθενών (108).

Όσον αφορά την ικανότητα της pCysC για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, μόνο τρεις μελέτες έως τώρα έχουν δώσει σχετικά στοιχεία. Σύμφωνα λοιπόν με τη Nejat και συν. (99), η σχετική AUC της pCysC για την πρόβλεψη θανάτου 30 ημέρες μετά την εισαγωγή ήταν 0.63, παρόμοια με τη δική μας τιμή (0.69). Σε μία άλλη μελέτη 845 ασθενών ΜΕΘ, η pCysC φάνηκε ότι είναι ανεξάρτητα σχετιζόμενη με τη μακροχρόνια θνησιμότητα γι' αυτούς με ή χωρίς ONB. Όμως, η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη γι' αυτούς με ONB (109). Τέλος, η Ahlstrom και συν. (101) ανέφεραν μέτρια προγνωστική ικανότητα για τη νοσοκομειακή θνησιμότητα (AUC=0.62).

Πίνακας 36. Ικανότητα της CysC για πρόβλεψη ONB στο μεικτό πληθυσμό της ΜΕΘ ενηλίκων.

Συγγραφέας (Βιβλιογραφική αναφορά)	Μέγεθος δείγματος	Εκτίμηση τιμής sCr αναφοράς	Ορισμός ONB	% ONB κατά την εισαγωγή	% ολική ONB	Χρόνος ONB	Δείγμα / Μέθοδος μέτρησης	%AUC (95%CI) for AKI	%AUC (95%CI) για ΘΝΥ	%AUC (95%CI) για θάνατο
Herget-Rosenthal (98)	85	ΜΔ	RIFLE	0	52	ΜΔ	Ορός / Νεφελομετρία	82 (71-92) ^{s,*p} 97 (94-99) ^{s,\$p}	69 (51-84) [*] 75 (62-85) [§]	ΜΔ
Ahlstrom (101)	202	ΜΔ	RIFLE	ΜΔ	24	24 ώρες	Ορός / BNII automat	88 (NA) ^{s,1,t} 89 (NA) ^{s,2,t} 90 (NA) ^{s,3,t}	ΜΔ	62
Nejat (99)	444 ⁺	Η μικρότερη από την τιμή sCr εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ	AKIN	28	45	7 ημέρες	Ορός / Νεφελομετρία	78 (73-83) ^{s,d} 65 (58-71) ^{s,p}	84 (69-99) ^p	62 (53-72)
Royakkers (100)	151 [#]	MDRD εξίσωση	RIFLE	37	60	ΜΔ	Ορός και ούρα ^{a and i} / Νεφελομετρία ^{s,u}	72 (NA) ^{s,*p} 49 (NA) ^{u,a,*p} 50 (NA) ^{u,i,*p}	66 (NA) ^{s,b} 61 (NA) ^{u,a,b} 60 (NA) ^{u,i,b}	ΜΔ
deGeus (106)	510	sCr εισαγωγής	RIFLE	0	13	ΜΔ	Ορός και ούρα ^a / Triage Biosite ^{s,u}	71 (61-80) ^{s,\$p} 61 (52-70) ^{u,\$p}	ΜΔ	ΜΔ
Kokkoris (103)	100	Η μικρότερη από την τιμή sCr εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ	RIFLE	12	36	7 ημέρες	Ορός / Νεφελομετρία	75 (65-83) ^{s,t}	ΜΔ	ΜΔ

[§]: 1 ημέρα προ της διαγνώσεως ONB, *: 2 ημέρες προ της διαγνώσεως ONB, b: την ημέρα διάγνωσης της ONB, i: διορθωμένο ως προς τη συγκέντρωση της Cr στα ούρα, a: απόλυτη τιμή, d: διάγνωση εγκατεστημένης ONB στην εισαγωγή, p: πρόγνωση νεοδιαγνωσθείσας ONB μετά την εισαγωγή, σε ασθενείς χωρίς ONB κατά την εισαγωγή, t: ολική προβλεπτική απόδοση (d+p), s: δείγμα ορού ή πλάσματος, u: δείγμα ούρων, \$: παρατεταμένη ONB (>24 ώρες διάρκεια), +: δικεντρική μελέτη, #: πολυκεντρική μελέτη, ΜΔ: μη διαθέσιμο ή μη εφαρμόσιμο

Μέγιστες τιμές βιοδεικτών

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε επίσης τις μέγιστες τιμές των pNGAL και pCysC από τις πρώτες τρεις μετρήσεις εντός των πρώτων 48 ωρών μετά την εισαγωγή και υπολογίσαμε τις σχέσεις τους με διάφορα καταληκτικά σημεία. Σε σχέση με την πρόβλεψη της ONB μία εβδομάδα μετά την εισαγωγή, οι AUCs για τις peak pNGAL και peak pCysC ήταν 0.85 και 0.78, αντίστοιχα, ενώ σε σχέση με την πρόγνωση για την ανάγκη ΘΝΥ κατά τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, οι αντίστοιχες AUCs ήταν 0.82 και 0.79. Το μοντέλο που περιλάμβανε τις μέγιστες τιμές και των τριών βιοδεικτών είχε πολύ καλή AUC (0.89) για την πρόβλεψη της ONB. Οι καλύτερες προβλεπτικές ικανότητες των μέγιστων τιμών σε σύγκριση με αυτές των τιμών εισαγωγής, θα μπορούσε να σημαίνει ότι αυτές οι τιμές αντί των τιμών εισαγωγής θα έπρεπε να χρησιμοποιούνται πιο εκτεταμένα σαν προγνωστικοί δείκτες της ONB σε μελλοντικές μελέτες. Δεδομένης της μεγάλης μεταβλητότητας όσον αφορά το χρονικό προφίλ των διαφόρων βιοδεικτών, οι εν σειρά μετρήσεις παρά μία στατική μέτρηση των βιοδεικτών, θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα ανεύρεσης του χρονικού σημείου με την μέγιστη διακριτική ικανότητα, ειδικά σε έναν μεικτό πληθυσμό ασθενών ΜΕΘ όπου ούτε η χρονική στιγμή, ούτε η σοβαρότητα, ούτε το πλήθος των νεφρικών προσβολών είναι γνωστά.

Συνδυασμοί βιοδεικτών

Στην παρούσα μελέτη κάθε συνδυασμός είχε υψηλότερη AUC, υψηλότερο IDI, όπως επίσης και καλύτερη Sp, (+) LR και PPV, σε σύγκριση με κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά. Ο δείκτης NRI κάθε συνδυασμού ήταν ίσος με αυτόν της pNGAL, αλλά υψηλότερος από αυτόν καθενός από τους υπόλοιπους τρεις βιοδείκτες. Όσον αφορά κάθε μεμονωμένο βιοδείκτη, η pNGAL είχε υψηλότερους δείκτες NRI και IDI σε σύγκριση με αυτούς των pCysC, uNGAL και sCr, παρόλο που η AUC της δεν ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτές των τριών άλλων βιοδεικτών. Οι περισσότερες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν επικεντρωθεί στην απόδοση

καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά για την ανίχνευση της ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Μόνο μία από αυτές έχει υπολογίσει την προγνωστική ικανότητα των συνδυασμών τους σε ενήλικους ασθενείς ΜΕΘ (31), όπου η αιτιολογία της ONB είναι πολυπαραγοντική και όχι καλά κατανοητή. Επειδή πολλές προσβολές με στόχο το νεφρό συμβαίνουν στους ασθενείς αυτούς, θεωρείται ότι ο οποιοσδήποτε βιοδείκτης από μόνος του δεν θα είναι επαρκώς ευαίσθητος και ειδικός κατά μήκος όλου του φάσματος της ONB και επομένως, οι συνδυασμοί βιοδεικτών με διαφορετικά χαρακτηριστικά μπορεί να αποδειχθούν πιο ακριβείς. Η χρησιμότητα του συνδυασμού των βιοδεικτών για την πρόβλεψη της ONB έχει δειχθεί από έναν αριθμό μελετών κυρίως σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων έχουν αναφέρει βελτιωμένες προβλεπτικές ικανότητες για τους διάφορους συνδυασμούς που χρησιμοποιήθηκαν (31, 69, 70, 110-113). Η μελέτη των συνδυασμών στους ασθενείς της ΜΕΘ έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Siew και συν. (31) αναφέρουν ότι η προσθήκη της uIL-18 στην uNGAL δεν βελτίωσε την προβλεπτική της ικανότητα, ενώ εμείς βρήκαμε ότι οι συνδυασμοί των νεότερων βιοδεικτών (uNGAL και sNGAL) με έναν συμβατικό (sCr) είναι καλύτεροι στον ετερογενή πληθυσμό μιας γενικής ΜΕΘ ενηλίκων σε σχέση με τους μεμονωμένους βιοδείκτες (103). Παρόλα αυτά, ποιοί είναι οι ιδανικοί συνδυασμοί βιοδεικτών δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμη. Μεγαλύτερες μελέτες που θα ταυτοποιήσουν τους πιο αποδοτικούς συνδυασμούς βιοδεικτών και θα αναπτύξουν και επικυρώσουν συστήματα βαθμολόγησης είναι αναγκαίες.

Λαμβάνοντας υπόψη τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, περιλαμβανομένης και της παρούσης, θα μπορούσαμε να πούμε ότι στον ετερογενή πληθυσμό της ΜΕΘ ενηλίκων οι νεότεροι νεφρικοί βιοδείκτες έχουν μέτρια προγνωστική αξία για την ανίχνευση ONB. Υποθέτουμε ότι ένα πανελ τέτοιων βιοδεικτών θα μπορούσε να έχει μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα. Επιπρόσθετα, η χρήση των μέγιστων τιμών των πρώτων ημερών μετά την εισαγωγή, αντί των τιμών εισαγωγής, θα μπορούσε να βελτιώσει ακόμα

περισσότερο την προγνωστική ικανότητα αυτών των μοντέλων. Μεγαλύτερες μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις υποθέσεις θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν.

Κριτική αποτίμηση μελετών: περιορισμοί και πρακτικές δυσκολίες των νέων

βιοδεικτών

Αναλύσαμε τα δεδομένα μας χρησιμοποιώντας τόσο την απόλυτη όσο και την διαιρεμένη με την κρεατινίνη των ούρων (uCr) τιμή για την uNGAL, ώστε να ληφθούν υπόψη οι διακυμάνσεις στην επαναρρόφηση του ύδατος, και βρήκαμε ότι τα αποτελέσματα δεν διέφεραν σημαντικά. Πιο συγκεκριμένα, η AUC της διαιρεμένης τιμής για την πρόβλεψη της ONB ήταν 0.69 (CI 95%: 0.58–0.80, $p=0.15$ vs απόλυτης τιμής uNGAL). Όμως, όταν χρησιμοποιήθηκε στα διάφορα πολυπαραγοντικά μοντέλα αντί της απόλυτης τιμής, οι προβλεπτικές ικανότητες των συνδυασμών της ήταν χαμηλότερες εκείνων της απόλυτης τιμής. Έτσι, αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την απόλυτη τιμή στις περαιτέρω στατιστικές αναλύσεις. Μέχρι τώρα στη βιβλιογραφία έχει χρησιμοποιηθεί είτε η απόλυτη είτε η διαιρεμένη τιμή σε τυχαίο δείγμα ούρων, χωρίς να υπάρχουν ισχυρά επιχειρήματα υπέρ της μίας ή της άλλης μορφής. Όταν αναφερόμαστε στην απόλυτη τιμή ενός βιοδείκτη, θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι υπάρχουν μερικές παγίδες. Για παράδειγμα, η ολιγουρία θα προκαλέσει αύξηση και η πολυουρία μείωση στην απόλυτη συγκέντρωσή του, όταν οι ρυθμοί παραγωγής και απέκκρισης παραμένουν σταθεροί. Έτσι, η διαιρεμένη τιμή ενός βιοδείκτη λαμβάνει υπόψη το ρυθμό αποβολής των ούρων. Από την άλλη μεριά, όταν ομαλοποιούμε την τιμή ενός βιοδείκτη των ούρων, αυτό γίνεται υπό την προϋπόθεση ότι η αποβολή της uCr είναι σταθερή. Όμως, ο Waikar και συν. (114), χρησιμοποιώντας μοντέλα εξομοίωσης σε υπολογιστές για την κινητική της uCr σε παθολογικές καταστάσεις όπως π.χ. ONB, βρήκαν ότι ο ρυθμός αποβολής της uCr αλλάζει σε συνάρτηση με το χρόνο. Συνεπώς, αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει είτε σε υπερεκτίμηση ή σε υποεκτίμηση των συγκεντρώσεων των διορθωμένων βιοδεικτών, ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο. Η τελευταία

μελέτη ανέφερε ότι η πιο ακριβής μέθοδος για τον υπολογισμό βιοδεικτών στα ούρα ήταν η χρονομετρημένη συλλογή δείγματος ούρων ώστε να εκτιμηθεί ο πραγματικός ρυθμός αποβολής τους. Οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να αναφέρουν τα αποτελέσματά τους βασισμένα τόσο στις απόλυτες όσο και στις διαιρεμένες τιμές των βιοδεικτών των ούρων, μέχρι να ανακαλυφθεί κάποια καλύτερη μέθοδος.

Οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα έχουν αρκετές μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ τους που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη, δηλαδή διαφορές: α) στο σχεδιασμό: οι περισσότερες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τις τιμές εισαγωγής των βιοδεικτών, ενώ οι υπόλοιπες έχουν πραγματοποιήσει διαδοχικές μετρήσεις και χρησιμοποιήσαν τις τιμές των βιοδεικτών δύο ημέρες και μία ημέρα πριν την εμφάνιση της ONB, για να εκτιμήσουν την προγνωστική τους ικανότητα, β) στον ορισμό της ONB: κάποιες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει τα κριτήρια RIFLE, ενώ κάποιες άλλες τα κριτήρια AKIN. Επιπλέον, κάποιες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει και τα δύο στοιχεία του ορισμού (sCr και ωριαία διούρηση), ενώ άλλες μόνο την sCr, γ) στο μέγεθος του δείγματος: οι περισσότερες μελέτες είναι μονοκεντρικές και έχουν συμπεριλάβει μικρό αριθμό ασθενών, δ) στη χρονική περίοδο μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ για τη διάγνωση της ONB: εκτεινόμενο από μία έως επτά ημέρες, ε) στο ποσοστό των ασθενών με ήδη εγκατεστημένη ONB στην εισαγωγή, κυμαινόμενο από 0-37% και στ) στον ορισμό της sCr αναφοράς (baseline sCr): γενικά, ο ορισμός της sCr αναφοράς είναι πολύ κρίσιμος, διότι θα καθορίσει εάν ο ασθενής έχει ONB ή όχι. Μεταξύ των μελετών, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια σχετικά με αυτό τον ορισμό. Στις περισσότερες από αυτές, όταν η sCr πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν άγνωστη, χρησιμοποιούνταν μία τιμή που βασιζόταν στη λύση της εξίσωσης MDRD-eGFR (παίρνοντας αυθαίρετα την τιμή των 75 ml/h/m² για την εκτιμώμενη GFR). Αυτό οδηγούσε σε υψηλό ποσοστό ασθενών που είχαν ήδη αναπτύξει ONB κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ. Στην παρούσα μελέτη, το χαμηλότερο επίπεδο sCr μέσα στους προηγούμενους 12

μήνες πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ χρησιμοποιήθηκε σαν τιμή αναφοράς. Εάν δεν ήταν διαθέσιμο, τότε χρησιμοποιήθηκε όποια ήταν χαμηλότερη από τις τιμή εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ. Παρόμοια προσέγγιση έχειδειχθεί ότι είναι πιο ακριβής σε σύγκριση με αυτή που χρησιμοποιεί την εξίσωση MDRD, χρησιμοποιώντας τον ίδιο υποτιθέμενο ΡΣΔ για να υπολογίσει την sCr αναφοράς (85).

Επίσης, οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες δεν περιλαμβάνουν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Αυτό δημιουργεί πρόβλημα, όχι μόνο επειδή με τον τρόπο αυτό εξαιρείται ένας μεγάλος αριθμός ασθενών που συχνά αναπτύσσει ONB στην κλινική πράξη, αλλά επίσης επειδή η χρόνια νεφρική νόσος από μόνη της μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των βιοδεικτών, αντιπροσωπεύοντας έτσι ένα συγχυτικό παράγοντα.

Οι πρώτες κλινικές μελέτες οι οποίες είχαν διεξαχθεί σε σχετικά ομοιογενείς πληθυσμούς είχαν δώσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα για την προβλεπτική ικανότητα των νέων βιοδεικτών. Όταν όμως αυτοί δοκιμάστηκαν σε ενήλικες ασθενείς της ΜΕΘ, ο αρχικός ενθουσιασμός γρήγορα μειώθηκε. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι ενήλικοι ασθενείς μιας γενικής ΜΕΘ αποτελούν έναν εξαιρετικά ανομοιογενή πληθυσμό με διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, μεγάλη διακύμανση ως προς τη σοβαρότητα της νόσου, μεγάλη συννοσηρότητα και πολλές παρεμβάσεις. Σε τέτοιους ασθενείς, η ONB θα μπορούσε να αποδοθεί σε πολλαπλά αίτια, κάθε ένα επιδρώντας σε διαφορετική χρονική στιγμή, που θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί οι νεότεροι βιοδείκτες παρουσιάζουν μεγαλύτερη αξιοπιστία σε ομοιογενείς πληθυσμούς με προβλέψιμες μορφές ONB, όπως οι παιδιατρικοί ή οι καρδιοχειρουργημένοι ασθενείς.

Ένα άλλο σημαντικό θέμα είναι τα διαφορετικά πρωτογενή καταληκτικά σημεία που έχουν χρησιμοποιήσει οι διάφορες μελέτες, π.χ. διάγνωση ήδη εγκατεστημένης ONB στην εισαγωγή, πρόγνωση νέου επεισοδίου εξελισσόμενης ONB κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, και τα δύο προηγούμενα μαζί (ολική προβλεπτική απόδοση), πρόβλεψη

παρατεινόμενης ONB (διάρκειας > 24 ωρών) ή διάγνωση προνεφρικής αιτιολογίας ONB. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι η διαγνωστική ικανότητα όλων των νέων βιοδεικτών για την ήδη εγκατεστημένη ONB κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ είναι σταθερά καλύτερη σε όλες τις έως τώρα μελέτες, συγκρινόμενη με την προγνωστική τους ικανότητα για νεο-εξελισσόμενη ONB κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ (πίνακες 35 και 36).

Ένα άλλο μεθοδολογικό ζήτημα είναι οι στατιστικές μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της διαγνωστικής και/ή προβλεπτικής ικανότητας του κάθε βιοδείκτη. Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών έχουν βασιστεί σε αναλύσεις AUC-ROC. Όμως, υπάρχουν πιο σύγχρονες μέθοδοι που θεωρούνται συμπληρωματικές των προηγούμενων, όπως τα NRI και IDI, οι οποίες θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πιο εκτεταμένα στις μελλοντικές μελέτες. Επιπλέον, λίγες μελέτες έως τώρα έχουν χρησιμοποιήσει κατάλληλες στατιστικές δοκιμασίες για τη σύγκριση των AUCs των διαφόρων βιοδεικτών, όπως το DeLong test (89).

Τέλος, οι μελέτες των βιοδεικτών για τη διάγνωση της ONB μπορεί να είχαν δώσει διαφορετικά αποτελέσματα, αν είχαν χρησιμοποιήσει μία πραγματική μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση της ONB, αντί της μεταβολής της sCr. Ακόμα και ένας υποθετικά τέλειος βιοδείκτης (με 100% ειδικότητα και ευαισθησία) θα μπορούσε να έχει πολύ χαμηλότερη μετρούμενη ευαισθησία και ειδικότητα, όταν για τη διάγνωση της ONB χρησιμοποιείται ένας μέτριος δείκτης με μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα, όπως η sCr.

B.5.1. ΕΠΙΚΡΙΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι μία προοπτική μελέτη παρατήρησης διαδοχικά εισαγόμενων ενήλικων ασθενών στη γενική ΜΕΘ ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου των Αθηνών. Τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι τα ακόλουθα: πρώτον, χρησιμοποιήσαμε μοντέρνους δείκτες βελτίωσης της ταξινόμησης κινδύνου και δεν στηριχθήκαμε μόνο στις συγκρίσεις των AUCs. Δεύτερον, όλοι οι νεότεροι βιοδείκτες μετρήθηκαν με μεθόδους που είναι ή σύντομα θα γίνουν ευρέως διαθέσιμοι στους κλινικούς ιατρούς. Τρίτον, για τη διάγνωση της ONB χρησιμοποιήσαμε τόσο το κριτήριο της sCr όσο και της ωριαίας διούρησης.

Αναγνωρίζουμε επίσης ότι η μελέτη μας έχει συγκεκριμένα μειονεκτήματα. Πρώτον, είναι μονοκεντρική και τα ευρήματά της δεν είναι το ίδιο γενικεύσιμα όπως εκείνα μιας πολυκεντρικής μελέτης. Δεύτερον, το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος θα μπορούσε να ελαττώσει την ισχύ της μελέτης. Τρίτον, η συμμετοχή μόνο 100 από ένα σύνολο 281 ασθενών που ελέγησαν αρχικά για την καταλληλότητά τους να συμμετέχουν στη μελέτη, θα μπορούσε να οδηγήσει σε προδιάθεση επιλογής (selection bias). Και επειδή ο κύριος λόγος αποκλεισμού ήταν η αναμενόμενη νοσηλεία στη ΜΕΘ λιγότερο από 48 ώρες, οι περισσότεροι σοβαρά ασθενείς θα ήταν πιο πιθανό να επελέγησαν τελικά. Τέταρτον, ο βαθμός στον οποίο η ONB από μόνη της συμμετέχει στα επίπεδα της pNGAL θα μπορούσε να συγχυθεί από την πιθανή έκλυση της NGAL στην κυκλοφορία των ασθενών με SIRS ή σήψη.

B.5.1.1 Κλινική σημασία

Η έλλειψη ενός πρώιμου βιοδείκτη είναι ένα μεγάλο εμπόδιο για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών πρόληψης της ONB. Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έχουν παγιώσει την ανάγκη της έγκαιρης παρέμβασης για την αναστροφή της οξείας νεφρικής δυσλειτουργίας. Με την επίπτωση της ONB να προσεγγίζει επιδημικές διαστάσεις, η ανάγκη για νεότερους βιοδείκτες είναι επείγουσα. Η βελτίωση της έκβασης των ασθενών με οξύ στεφανιαίο

σύνδρομο τις τελευταίες δεκαετίες βοηθήθηκε από τη διαθεσιμότητα μίας ομάδας βιοδεικτών. Η απουσία παρόμοιας ομάδας βιοδεικτών στην ONB αποτελεί μεγάλο εμπόδιο για τη βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος. Η NGAL και η CysC εμφανίζονται ως πολλά υποσχόμενα μόρια και είναι πιθανό κάποιο από αυτά να γίνει το αντίστοιχο της τροπονίνης για την ONB. Η πρόιμη ανίχνευση της ONB από νέους δείκτες (ή το συνδυασμό τους) θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρες παρεμβάσεις, ώστε να αποφευχθούν οι δυσμενείς επιπτώσεις της στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα στους ασθενείς της ΜΕΘ.

B.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αύξηση των επιπέδων τόσο της pNGAL όσο και της pCysC προηγούνταν αυτής των επιπέδων της sCr στους ασθενείς που εμφάνισαν ONB. Όταν υπολογίσαμε την προβλεπτική ικανότητα για εμφάνιση ONB μόνο μέσω των AUCs, κανένας από τους νεότερους βιοδείκτες δεν ήταν ανώτερος έναντι κάποιου άλλου ή έναντι της sCr, ενώ οι δύο συνδυασμοί ήταν ανώτεροι από την sCr. Όμως, όταν εκτιμήσαμε την προβλεπτική απόδοση με μοντέρνους δείκτες βελτίωσης της επαναταξινόμησης, δηλαδή τον ελεύθερο κατηγοριών NRI και τον IDI, οι δύο συνδυασμοί ήταν ανώτεροι όχι μόνο από την sCr, αλλά και από κάθε έναν από τους νεότερους βιοδείκτες. Όσον αφορά τους μεμονωμένους βιοδείκτες, η pNGAL ήταν ανώτερη από τους άλλους τρεις.

Μέχρι σήμερα εκτός από την NGAL, όλοι οι υπόλοιποι βιοδείκτες δεν έχουν μελετηθεί επισταμένως όσον αφορά την πρόβλεψη της ανάπτυξης ONB στον μεικτό πληθυσμό μίας γενικής ΜΕΘ. Από την άλλη μεριά, οι μέχρι τώρα μελέτες έχουν αναφέρει μέτρια αποτελέσματα στον παραπάνω πληθυσμό. Όμως, το ερώτημα είναι εάν ένας βιοδείκτης μόνος του είναι ικανός για την πρόβλεψη ONB ή ένα πανελ τέτοιων δεικτών θα είχε καλύτερη απόδοση. Η πρόωμη ανίχνευση ONB από νέους βιοδείκτες ή το συνδυασμό τους, θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρες παρεμβάσεις (π.χ. αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων, πρόωμη έναρξη ΘΝΥ) για την πρόληψη των καταστροφικών επιπλοκών της ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Επίσης, είναι αναγκαία η πραγματοποίηση μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών για την επικύρωση του ρόλου καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά (ή ενός πανελ νεφρικών βιοδεικτών) στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων σχετικά με την πρωιμότερη υλοποίηση πιο επιθετικών παρεμβάσεων, π.χ. συνεχής φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση όταν οι δείκτες είναι αυξημένοι, πριν συμβεί μη αντιστρεπτή νεφρική βλάβη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Παρά την τεχνολογική και φαρμακευτική πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών, η επίπτωση και η θνησιμότητα που σχετίζονται με την οξεία νεφρική βλάβη (ONB) σε ασθενείς της ΜΕΘ παραμένουν αμετάβλητες. Δυστυχώς, ο μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενος δείκτης νεφρικής δυσλειτουργίας, η κρεατινίνη του ορού (sCr), έχει μειονεκτήματα, όπως π.χ. η χρονική καθυστέρηση στην αύξησή της σε καταστάσεις ONB και η επίδραση άλλων παραγόντων στη συγκέντρωσή της στον ορό. Επομένως, η αναζήτηση βιοδεικτών ONB με σκοπό την πρωιμότερη παρέμβαση για την αναστροφή της κρίνεται αναγκαία. 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 οξείας νεφρικής βλάβης είναι η NGAL και η CysC.

ΣΚΟΠΟΣ: Να συγκρίνουμε την ικανότητα των: pNGAL, pCysC, uNGAL και sCr, ξεχωριστά, αλλά και των συνδυασμών τους όσον αφορά την πρόβλεψη των παρακάτω καταληκτικών σημείων: Πρωτεύων καταληκτικό σημείο: Η ανάπτυξη ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: Ανάγκη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης κατά τη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, τελική έκβαση (επιβίωση/θάνατος) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ. Επίσης, υπολογίστηκε η προβλεπτική ικανότητα της μέγιστης τιμής (peak value) της pNGAL, της sCr και της pCysC και των συνδυασμών τους για κάθε ένα από τα παραπάνω καταληκτικά σημεία.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Ήταν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης ενηλίκων ασθενών που εισήχθησαν στην Πανεπιστημιακή Κλινική Εντατικής Θεραπείας (δυναμικότητας 30 κλινών) του νοσοκομείου 'Ο Ευαγγελισμός'. Όλοι οι ασθενείς που εισήχθησαν διαδοχικά στη ΜΕΘ ελέγχθηκαν για την καταλληλότητά τους να συμμετάσχουν στη μελέτη. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: τελικού σταδίου νεφρική νόσος, γνωστή νεφρική νόσος ή νεφρεκτομή ή μεταμόσχευση νεφρού, αναμενόμενη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ ή επικείμενος θάνατος σε λιγότερες από 48 ώρες, μεταφορά από άλλη ΜΕΘ ή ΜΑΦ, εγκεφαλικός θάνατος, ηλικία <18 ετών, αδυναμία λήψης αίματος ή ούρων (ανουρία). Το χαμηλότερο επίπεδο sCr μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ χρησιμοποιήθηκε σαν τιμή αναφοράς (baseline). Εάν δεν ήταν διαθέσιμο, τότε χρησιμοποιήθηκε όποια ήταν χαμηλότερη από τις τιμές εισαγωγής ή εξόδου από τη ΜΕΘ. Η ONB ορίστηκε σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά RIFLE. Δημογραφικά στοιχεία, συννοσηρότητες, διάγνωση εισόδου, καταληκτικά σημεία, δείκτες βαρύτητας και εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας καταγράφονταν σε καθημερινή βάση. Δείγματα αίματος για τη μέτρηση των pNGAL, pCysC και sCr και ούρων για τη μέτρηση της uNGAL συλλέγονταν μέσα σε διάστημα 1 ώρας από την είσοδο στη μελέτη, το αργότερο. Επιπλέον συλλογές αίματος πραγματοποιούνταν 24 και 48 ώρες μετά για τη μέτρηση των pNGAL, pCysC και sCr. Η pNGAL μετρούνταν χρησιμοποιώντας το Triage[®] NGAL test, τα επίπεδα της pCysC μετρούνταν με το νεφελόμετρο MNII, ενώ η uNGAL υπολογιζόταν χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα ARCHITECT. **Στατιστική ανάλυση:** χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δοκιμασίες: πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση, ROC ανάλυση, DeLong test για σύγκριση μεταξύ των AUCs, Youden's test, log-rank-test, Cox regression analysis. Επίσης, υπολογίσαμε τη βελτίωση που προκαλεί ο κάθε βιοδείκτης και κάθε συνδυασμός όσον αφορά την πρόγνωση ONB με νεότερες στατιστικές μεθόδους, όπως category-free net reclassification improvement (NRI) και integrated discrimination improvement (IDI) indices.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τους 100 ασθενείς που τελικά εισήχθησαν στη μελέτη, 36 ανέπτυξαν ONB μέσα σε 7 ημέρες, 10 χρειάστηκαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ, ενώ η θνησιμότητά τους κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ ήταν 33%. Η αύξηση των επιπέδων τόσο της pNGAL όσο και της

pCysC προηγούνταν αυτής των επιπέδων της sCr στους ασθενείς που ανέπτυξαν ONB. Και οι τρεις νεότεροι βιοδείκτες όσο και η sCr είχαν μέτρια προβλεπτική αξία για την εμφάνιση ONB και κανένας από αυτούς δεν είχε σημαντικά υψηλότερη AUC έναντι των άλλων. Η συντριπτική πλειοψηφία των συνδυασμών τους είχαν υψηλότερες AUCs από αυτή κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά, αλλά μόνο δύο από τους συνδυασμούς αυτούς (pNGAL+sCr and pNGAL+uNGAL+sCr) είχαν στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.05$ vs sCr) και επελέγησαν να συμμετάσχουν στις επακόλουθες αναλύσεις. Και οι δύο συνδυασμοί είχαν καλύτερη ειδικότητα, θετική αναλογία πιθανοτήτων (+ LR) και θετική προγνωστική αξία (PPV) από τις αντίστοιχες τιμές καθενός βιοδείκτη ξεχωριστά. Στη συνέχεια, βρήκαμε το πιο αποδοτικό κλινικό μοντέλο αναφοράς, το οποίο περιελάμβανε το SAPS III και το INR, χρησιμοποιώντας πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με *stepwise backward elimination*. Η AUC αυτού του μοντέλου ήταν 0.756. Ο κάθε βιοδείκτης προστέθηκε στο μοντέλο για να υπολογιστεί η βελτίωση της προβλεπτικής του ικανότητας. Μόνο η προσθήκη της pNGAL αύξησε την AUC σημαντικά, από 0.756 σε 0.852 ($p = 0.03$). Επιπλέον, η προσθήκη της pNGAL στο μοντέλο αναφοράς βελτίωσε την προβλεπτική του ικανότητα, όπως αυτή μετρήθηκε με τους δείκτες *category-free NRI* (0.78, $p = 0.0002$) και *IDI* (0.16, $p = 0.0004$), περισσότερο από όσο κάθε ένας από τους υπόλοιπους τρεις βιοδείκτες. Στη συνέχεια, ακολουθήσαμε την ίδια διαδικασία με τους δύο συνδυασμούς βιοδεικτών. Και οι δύο, όταν προστέθηκαν στο μοντέλο αναφοράς, αύξησαν την AUC σημαντικά και ελαφρώς περισσότερο από όσο η pNGAL (0.858, $p = 0.04$). Ο δείκτης *NRI* καθενός από τους συνδυασμούς ήταν ίσος με αυτόν της pNGAL (0.78, $p = 0.0002$), αλλά υψηλότερος από αυτόν του κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά από τους υπόλοιπους τρεις, ενώ ο δείκτης *IDI* ήταν υψηλότερος από αυτόν του κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά, περιλαμβανομένου του pNGAL, (0.23, $p = 0.0001$). Όσον αφορά την ικανότητα πρόβλεψης της ανάγκης θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ, οι AUCs για pNGAL, pCysC, uNGAL, sCr και του καλύτερου συνδυασμού τους (pNGAL+uNGAL+sCr) ήταν 0.75 (95% CI: 0.65-0.83), 0.79 (95% CI: 0.69-0.86), 0.78 (95% CI: 0.68-0.85), 0.77 (95% CI: 0.67-0.85) και 0.82 (95% CI: 0.66-0.98), αντίστοιχα. Επίσης, όλοι οι βιοδείκτες και οι συνδυασμοί τους κατά την εισαγωγή των ασθενών είχαν μέτρια απόδοση όσον αφορά την πρόβλεψη της θνησιμότητας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ. Η uNGAL αναδείχθηκε ως η μοναδική ανεξάρτητη μεταβλητή σχετιζόμενη με τη θνησιμότητα από το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox (HR: 2.9, $p < 0.01$). Τέλος, ένα μοντέλο που περιλάμβανε τις μέγιστες τιμές των ανωτέρω παραμέτρων είχε πολύ καλή AUC 0.89 (95% CI: 0.80-0.94) για την πρόβλεψη της ONB 7 ημέρες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η αύξηση των επιπέδων τόσο της pNGAL όσο και της pCysC προηγούνταν αυτής των επιπέδων της sCr στους ασθενείς που ανέπτυξαν ONB. Όταν υπολογίσαμε την προβλεπτική ικανότητα για εμφάνιση ONB μόνο μέσω των AUCs, κανένας από τους νεότερους βιοδείκτες δεν ήταν ανώτερος έναντι κάποιου άλλου ή έναντι της sCr, ενώ οι δύο συνδυασμοί ήταν ανώτεροι από την sCr. Όμως, όταν εκτιμήσαμε την προβλεπτική απόδοση με μοντέρνους δείκτες βελτίωσης της επαναταξινόμησης, δηλαδή τον ελεύθερο κατηγοριών *NRI* και τον *IDI*, οι δύο συνδυασμοί ήταν ανώτεροι όχι μόνο από την sCr, αλλά και από κάθε έναν από τους νεότερους βιοδείκτες. Επίσης, η pNGAL ήταν ανώτερη από τους άλλους τρεις βιοδείκτες. Η πρώιμη ανίχνευση της ONB από ένα συνδυασμό νεφρικών βιοδεικτών θα μπορούσε να οδηγήσει σε έγκαιρες παρεμβάσεις (π.χ. αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων, πρώιμη έναρξη θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης) για την πρόληψη των καταστροφικών συνεπειών της ONB στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the technological and pharmaceutical advances made during the last decades, both incidence and mortality associated with acute kidney injury (AKI) in the critically ill patients remain unchanged. Serum creatinine (sCr), 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. 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. Two such promising biomarkers are neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C (CysC).

PURPOSE: To compare the predictive abilities of admission pNGAL, pCysC, uNGAL, sCr and their combinations for the prediction of the following outcomes: a) Primary outcome: AKI development within 7 days post-ICU admission b) Secondary outcomes: renal replacement therapy need during ICU stay and ICU mortality. Moreover, the predictive ability of the peak value of pNGAL, pCysC and sCr for the aforementioned outcomes will be estimated.

METHODS: This was a prospective observational study of adult patients admitted to a 30-bed general Academic Critical Care Department of 'Evangelismos' General Hospital of Athens. All consecutive patients admitted to the ICU were screened for eligibility. Exclusion criteria were the following: End stage renal disease, known chronic kidney disease or nephrectomy or renal transplantation, expected ICU stay or imminent death in less than 48 h, transfer from another ICU or HDU, brain death, age < 18 years, inability to draw blood or urine (anuria). The lowest sCr level found within 12 months prior to ICU admission was used as baseline. If it was not available, then the lowest of the on-admission sCr or final ICU sCr was used. AKI was defined according to RIFLE classification. Demographics, comorbidities, admission diagnosis, outcome measures, disease severity scores and routine laboratory data were recorded on a daily basis. Blood samples for pNGAL, pCysC, sCr and urine sample for uNGAL were collected within 1 h, at the latest, of enrolment. In addition to that, blood samples were obtained 24 and 48 h after admission for pNGAL, pCysC and sCr. pNGAL was measured by Triage[®] NGAL test, pCysC by MNII nephelometer, while uNGAL by the ARCHITECT platform. **Statistical analysis:** the following tests were used: multiple logistic regression, ROC analysis, DeLong test for AUCs comparison, Youden's test, log-rank-test and Cox regression analysis. Furthermore, we quantified the improvement of biomarkers and their combinations on AKI risk prediction with modern statistical methods, such as the category-free net reclassification improvement (NRI) and integrated discrimination improvement (IDI) indices.

RESULTS: Of the 100 patients enrolled, 36 developed AKI within 7 days, 10 needed renal replacement therapy during ICU stay, while the ICU mortality rate was 33%. Both pNGAL and pCysC levels increased earlier than sCr levels in the AKI group. All three novel biomarkers and sCr had moderate predictive ability for AKI occurrence and none of them had significantly higher AUC over the others. The vast majority of their combinations had higher AUCs than that of each biomarker alone, but only two of these biomarker combinations (pNGAL+sCr and pNGAL+uNGAL+sCr) reached statistical significance ($p < 0.05$ vs sCr) and were selected to participate in the subsequent analyses. Both combinations had better specificities, positive likelihood ratios (+) LR) and positive predictive values (PPV) than those of any individual biomarker. We then developed the most efficient reference clinical model for AKI prediction, which included SAPS III and INR, using multivariate logistic regression with stepwise backward elimination. The AUC of this model was 0.756. Each biomarker was then added to the reference model to assess improvement in the predictive

ability of the model. Of the individual biomarkers, only the addition of pNGAL to the model increased the AUC significantly from 0.756 to 0.852 ($p=0.03$). Moreover, the addition of pNGAL to the reference model improved its predictive ability, as measured by the category-free NRI (0.78, $p=0.0002$) and IDI (0.16, $p=0.0004$) indices, more than each of the other three biomarkers did. Next, we followed the same procedure with the two biomarker combinations. Both of them, when added to the reference model, increased its AUC significantly and slightly more than pNGAL did (0.858, $p=0.04$); their NRI was equal to that of pNGAL (0.78, $p=0.0002$), but higher than that of the other three biomarkers, whereas their IDI was higher than that of each individual biomarker (0.23, $p=0.0001$). With regard to the predictive capacity for renal replacement therapy need during ICU stay, the AUCs of pNGAL, pCysC, uNGAL, sCr and their best combination (pNGAL+uNGAL+sCr) were 0.75 (95% CI: 0.65-0.83), 0.79 (95% CI: 0.69-0.86), 0.78 (95% CI: 0.68-0.85), 0.77 (95% CI: 0.67-0.85) and 0.82 (95% CI: 0.66-0.98), respectively. Moreover, all admission individual biomarkers and their combinations had moderate performance for death prediction during ICU stay. Cox proportional hazards model revealed that uNGAL was the only independently associated biomarker with ICU mortality (HR: 2.9, $p<0.01$). Finally, a model including the peak values of the above biomarkers had very good AUC (0.90, 95% CI: 0.81–0.98) for AKI prediction 7 days after ICU admission.

CONCLUSIONS: Both pNGAL and pCysC levels increased earlier than sCr levels in the AKI group. When we evaluated the predictive ability for AKI occurrence only by means of AUC, then none of the three novel biomarkers was superior to each other or to sCr, while the two combinations were better than sCr. However, when we assessed the predictive performance with modern indices of reclassification improvement, namely the category-free NRI and the IDI, the two combinations were superior not only to sCr, but also to the other three novel biomarkers. Moreover, pNGAL was superior to the other three. Early AKI detection by a combination of renal biomarkers could lead to timely interventions (e.g. avoidance of nephrotoxic drugs, early renal replacement therapy initiation) to prevent the detrimental effects of AKI in critically ill patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bellomo,R., Kellum,J.A., and Ronco,C. (2004) Defining acute renal failure: physiological principles, *Intensive Care Med.* 30, 33-37.
2. Kellum,J.A., Levin,N., Bouman,C., and Lameire,N. (2002) Developing a consensus classification system for acute renal failure, *Curr. Opin. Crit Care* 8, 509-514.
3. Mehta,R.L., Kellum,J.A., Shah,S.V., Molitoris,B.A., Ronco,C., Warnock,D.G., and Levin,A. (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury, *Crit Care* 11, R31.
4. Bellomo,R., Ronco,C., Kellum,J.A., Mehta,R.L., and Palevsky,P. (2004) 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* 8, R204-R212.
5. Cruz,D.N., Bolgan,I., Perazella,M.A., Bonello,M., de,C.M., Corradi,V., Polanco,N., Ocampo,C., Nalesso,F., Piccinni,P., and Ronco,C. (2007) North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2, 418-425.
6. Hoste,E.A., Clermont,G., Kersten,A., Venkataraman,R., Angus,D.C., De,B.D., and Kellum,J.A. (2006) RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis, *Crit Care* 10, R73.
7. Uchino,S., Kellum,J.A., Bellomo,R., Doig,G.S., Morimatsu,H., Morgera,S., Schetz,M., Tan,I., Bouman,C., Macedo,E., Gibney,N., Tolwani,A., and Ronco,C. (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study, *JAMA* 294, 813-818.

8. Ostermann,M. and Chang,R.W. (2007) Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE, *Crit Care Med.* 35, 1837-1843.
9. Bagshaw,S.M., George,C., Dinu,I., and Bellomo,R. (2008) A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients, *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 1203-1210.
10. Ympa,Y.P., Sakr,Y., Reinhart,K., and Vincent,J.L. (2005) Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature, *Am. J. Med.* 118, 827-832.
11. Ricci,Z., Cruz,D., and Ronco,C. (2008) The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review, *Kidney Int.* 73, 538-546.
12. Rangel-Frausto,M.S., Pittet,D., Costigan,M., Hwang,T., Davis,C.S., and Wenzel,R.P. (1995) The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study, *JAMA* 273, 117-123.
13. Bagshaw,S.M., George,C., and Bellomo,R. (2008) Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation, *Crit Care* 12, R47.
14. Crowley,S.T. and Peixoto,A.J. (2009) Acute kidney injury in the intensive care unit, *Clin. Chest Med.* 30, 29-viii.
15. Vetterlein,F., Petho,A., and Schmidt,G. (1986) Distribution of capillary blood flow in rat kidney during postischemic renal failure, *Am. J. Physiol* 251, H510-H519.
16. Kwon,O., Hong,S.M., and Ramesh,G. (2009) Diminished NO generation by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia-reperfusion, *Am. J. Physiol Renal Physiol* 296, F25-F33.
17. Kelly,K.J., Williams,W.W., Jr., Colvin,R.B., Meehan,S.M., Springer,T.A., Gutierrez-Ramos,J.C., and Bonventre,J.V. (1996) Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are protected against ischemic renal injury, *J. Clin. Invest* 97, 1056-1063.

18. Sutton,T.A., Mang,H.E., Campos,S.B., Sandoval,R.M., Yoder,M.C., and Molitoris,B.A. (2003) Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia, *Am. J. Physiol Renal Physiol* 285, F191-F198.
19. Bonventre,J.V. and Yang,L. (2011) Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury, *J. Clin. Invest* 121, 4210-4221.
20. Schrier,R.W., Wang,W., Poole,B., and Mitra,A. (2004) Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy, *J. Clin. Invest* 114, 5-14.
21. Witzgall,R., Brown,D., Schwarz,C., and Bonventre,J.V. (1994) Localization of proliferating cell nuclear antigen, vimentin, c-Fos, and clusterin in the postischemic kidney. Evidence for a heterogenous genetic response among nephron segments, and a large pool of mitotically active and dedifferentiated cells, *J. Clin. Invest* 93, 2175-2188.
22. Choi,Y.J., Chakraborty,S., Nguyen,V., Nguyen,C., Kim,B.K., Shim,S.I., Suki,W.N., and Truong,L.D. (2000) Peritubular capillary loss is associated with chronic tubulointerstitial injury in human kidney: altered expression of vascular endothelial growth factor, *Hum. Pathol.* 31, 1491-1497.
23. Basile,D.P., Donohoe,D.L., Roethe,K., and Mattson,D.L. (2003) Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage, *Am. J. Physiol Renal Physiol* 284, F338-F348.
24. Basile,D.P., Fredrich,K., Chelladurai,B., Leonard,E.C., and Parrish,A.R. (2008) Renal ischemia reperfusion inhibits VEGF expression and induces ADAMTS-1, a novel VEGF inhibitor, *Am. J. Physiol Renal Physiol* 294, F928-F936.
25. Lerolle,N., Nochy,D., Guerot,E., Bruneval,P., Fagon,J.Y., Diehl,J.L., and Hill,G. (2010) Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration, *Intensive Care Med.* 36, 471-478.

26. Langenberg,C., Wan,L., Egi,M., May,C.N., and Bellomo,R. (2007) Renal blood flow and function during recovery from experimental septic acute kidney injury, *Intensive Care Med.* 33, 1614-1618.
27. Bagshaw,S.M. and Gibney,R.T. (2008) Conventional markers of kidney function, *Crit Care Med.* 36, S152-S158.
28. McIlroy,D.R., Wagener,G., and Lee,H.T. (2010) Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain, *Anesthesiology* 112, 998-1004.
29. Gauer,S., Sichler,O., Obermuller,N., Holzmann,Y., Kiss,E., Sobkowiak,E., Pfeilschifter,J., Geiger,H., Muhl,H., and Hauser,I.A. (2007) IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney, *Kidney Int.* 72, 1081-1087.
30. Parikh,C.R., Abraham,E., Ancukiewicz,M., and Edelstein,C.L. (2005) Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit, *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 3046-3052.
31. Siew,E.D., Ikizler,T.A., Gebretsadik,T., Shintani,A., Wickersham,N., Bossert,F., Peterson,J.F., Parikh,C.R., May,A.K., and Ware,L.B. (2010) Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 1497-1505.
32. Endre,Z.H., Pickering,J.W., Walker,R.J., Devarajan,P., Edelstein,C.L., Bonventre,J.V., Frampton,C.M., Bennett,M.R., Ma,Q., Sabbiseti,V.S., Vaidya,V.S., Walcher,A.M., Shaw,G.M., Henderson,S.J., Nejat,M., Schollum,J.B., and George,P.M. (2011) Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function, *Kidney Int.* 79, 1119-1130.

33. Doi,K., Negishi,K., Ishizu,T., Katagiri,D., Fujita,T., Matsubara,T., Yahagi,N., Sugaya,T., and Noiri,E. (2011) Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit, *Crit Care Med.* 39, 2464-2469.
34. Furuhashi,M. and Hotamisligil,G.S. (2008) Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets, *Nat. Rev. Drug Discov.* 7, 489-503.
35. Nakamura,T., Sugaya,T., and Koide,H. (2009) Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion, *Shock* 31, 454-459.
36. Matsui,K., Kamijo-Ikemori,A., Hara,M., Sugaya,T., Kodama,T., Fujitani,S., Taira,Y., Yasuda,T., and Kimura,K. (2011) Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury, *Clin. Exp. Nephrol.* 15, 220-225.
37. Doi,K., Noiri,E., Maeda-Mamiya,R., Ishii,T., Negishi,K., Hamasaki,Y., Fujita,T., Yahagi,N., Koide,H., Sugaya,T., and Nakamura,T. (2010) Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury, *Crit Care Med.* 38, 2037-2042.
38. Ichimura,T., Bonventre,J.V., Bailly,V., Wei,H., Hession,C.A., Cate,R.L., and Sanicola,M. (1998) Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury, *J. Biol. Chem.* 273, 4135-4142.
39. Han,W.K., Bailly,V., Abichandani,R., Thadhani,R., and Bonventre,J.V. (2002) Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury, *Kidney Int.* 62, 237-244.
40. Nejat,M., Pickering,J.W., Devarajan,P., Bonventre,J.V., Edelstein,C.L., Walker,R.J., and Endre,Z.H. (2012) Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury, *Kidney Int.* 81, 1254-1262.

41. Westhuyzen,J., Endre,Z.H., Reece,G., Reith,D.M., Saltissi,D., and Morgan,T.J. (2003) Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit, *Nephrol. Dial. Transplant.* 18, 543-551.
42. Kjeldsen,L., Cowland,J.B., and Borregaard,N. (2000) Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse, *Biochim. Biophys. Acta* 1482, 272-283.
43. Cowland,J.B. and Borregaard,N. (1997) Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans, *Genomics* 45, 17-23.
44. Nielsen,B.S., Borregaard,N., Bundgaard,J.R., Timshel,S., Sehested,M., and Kjeldsen,L. (1996) Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases, *Gut* 38, 414-420.
45. Xu,S.Y., Pauksen,K., and Venge,P. (1995) Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections, *Scand. J. Clin. Lab Invest* 55, 125-131.
46. Keatings,V.M. and Barnes,P.J. (1997) Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects, *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 155, 449-453.
47. Betsuyaku,T., Nishimura,M., Takeyabu,K., Tanino,M., Venge,P., Xu,S., and Kawakami,Y. (1999) Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema, *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 159, 1985-1991.
48. Goetz,D.H., Holmes,M.A., Borregaard,N., Bluhm,M.E., Raymond,K.N., and Strong,R.K. (2002) The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition, *Mol. Cell* 10, 1033-1043.

-
49. Yang,J., Goetz,D., Li,J.Y., Wang,W., Mori,K., Setlik,D., Du,T., Erdjument-Bromage,H., Tempst,P., Strong,R., and Barasch,J. (2002) An iron delivery pathway mediated by a lipocalin, *Mol. Cell* 10, 1045-1056.
 50. Hvidberg,V., Jacobsen,C., Strong,R.K., Cowland,J.B., Moestrup,S.K., and Borregaard,N. (2005) The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake, *FEBS Lett.* 579, 773-777.
 51. Moore,E., Bellomo,R., and Nichol,A. (2010) Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice, *Minerva Anesthesiol.* 76, 425-440.
 52. Kuwabara,T., Mori,K., Mukoyama,M., Kasahara,M., Yokoi,H., Saito,Y., Yoshioka,T., Ogawa,Y., Imamaki,H., Kusakabe,T., Ebihara,K., Omata,M., Satoh,N., Sugawara,A., Barasch,J., and Nakao,K. (2009) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons, *Kidney Int.* 75, 285-294.
 53. Mori,K., Lee,H.T., Rapoport,D., Drexler,I.R., Foster,K., Yang,J., Schmidt-Ott,K.M., Chen,X., Li,J.Y., Weiss,S., Mishra,J., Cheema,F.H., Markowitz,G., Suganami,T., Sawai,K., Mukoyama,M., Kunis,C., D'Agati,V., Devarajan,P., and Barasch,J. (2005) Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury, *J. Clin. Invest* 115, 610-621.
 54. Supavekin,S., Zhang,W., Kucherlapati,R., Kaskel,F.J., Moore,L.C., and Devarajan,P. (2003) Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion, *Kidney Int.* 63, 1714-1724.

-
55. Grigoryev,D.N., Liu,M., Hassoun,H.T., Cheadle,C., Barnes,K.C., and Rabb,H. (2008) The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury, *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 547-558.
56. Devarajan,P. (2010) Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury, *Nephrology. (Carlton.)* 15, 419-428.
57. Mishra,J., Ma,Q., Prada,A., Mitsnefes,M., Zahedi,K., Yang,J., Barasch,J., and Devarajan,P. (2003) Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury, *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2534-2543.
58. Roudkenar,M.H., Halabian,R., Bahmani,P., Roushandeh,A.M., Kuwahara,Y., and Fukumoto,M. (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a new antioxidant that exerts its cytoprotective effect independent on Heme Oxygenase-1, *Free Radic. Res.* 45, 810-819.
59. Mishra,J., Dent,C., Tarabishi,R., Mitsnefes,M.M., Ma,Q., Kelly,C., Ruff,S.M., Zahedi,K., Shao,M., Bean,J., Mori,K., Barasch,J., and Devarajan,P. (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery, *Lancet* 365, 1231-1238.
60. Bennett,M., Dent,C.L., Ma,Q., Dastrala,S., Grenier,F., Workman,R., Syed,H., Ali,S., Barasch,J., and Devarajan,P. (2008) Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 665-673.
61. Dent,C.L., Ma,Q., Dastrala,S., Bennett,M., Mitsnefes,M.M., Barasch,J., and Devarajan,P. (2007) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study, *Crit Care* 11, R127.

62. Portilla,D., Dent,C., Sugaya,T., Nagothu,K.K., Kundi,I., Moore,P., Noiri,E., and Devarajan,P. (2008) Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery, *Kidney Int.* 73, 465-472.
63. Haase-Fielitz,A., Bellomo,R., Devarajan,P., Story,D., Matalanis,G., Dragun,D., and Haase,M. (2009) Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study, *Crit Care Med.* 37, 553-560.
64. Haase,M., Bellomo,R., Devarajan,P., Ma,Q., Bennett,M.R., Mockel,M., Matalanis,G., Dragun,D., and Haase-Fielitz,A. (2009) Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults, *Ann. Thorac. Surg.* 88, 124-130.
65. Koyner,J.L., Bennett,M.R., Worcester,E.M., Ma,Q., Raman,J., Jeevanandam,V., Kasza,K.E., O'Connor,M.F., Konczal,D.J., Trevino,S., Devarajan,P., and Murray,P.T. (2008) Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery, *Kidney Int.* 74, 1059-1069.
66. Tuladhar,S.M., Puntmann,V.O., Soni,M., Punjabi,P.P., and Bogle,R.G. (2009) Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 53, 261-266.
67. Wagener,G., Gubitosa,G., Wang,S., Borregaard,N., Kim,M., and Lee,H.T. (2008) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery, *Am. J. Kidney Dis.* 52, 425-433.
68. Haase-Fielitz,A., Bellomo,R., Devarajan,P., Bennett,M., Story,D., Matalanis,G., Frei,U., Dragun,D., and Haase,M. (2009) The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury, *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 3349-3354.

-
69. Han,W.K., Wagener,G., Zhu,Y., Wang,S., and Lee,H.T. (2009) Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 873-882.
 70. Liangos,O., Tighiouart,H., Perianayagam,M.C., Kolyada,A., Han,W.K., Wald,R., Bonventre,J.V., and Jaber,B.L. (2009) Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass, *Biomarkers* 14, 423-431.
 71. Haase,M., Bellomo,R., Devarajan,P., Schlattmann,P., and Haase-Fielitz,A. (2009) 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.* 54, 1012-1024.
 72. BUTLER,E.A. and FLYNN,F.V. (1961) The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality, *J. Clin. Pathol.* 14, 172-178.
 73. Tenstad,O., Roald,A.B., Grubb,A., and Aukland,K. (1996) Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat, *Scand. J. Clin. Lab Invest* 56, 409-414.
 74. Kaseda,R., Iino,N., Hosojima,M., Takeda,T., Hosaka,K., Kobayashi,A., Yamamoto,K., Suzuki,A., Kasai,A., Suzuki,Y., Gejyo,F., and Saito,A. (2007) Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 357, 1130-1134.
 75. Hoek,F.J., Kemperman,F.A., and Krediet,R.T. (2003) A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate, *Nephrol. Dial. Transplant.* 18, 2024-2031.
 76. Coll,E., Botey,A., Alvarez,L., Poch,E., Quinto,L., Saurina,A., Vera,M., Piera,C., and Darnell,A. (2000) 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.* 36, 29-34.
77. Delanaye,P., Cavalier,E., Depas,G., Chapelle,J.P., and Krzesinski,J.M. (2008) New data on the intraindividual variation of cystatin C, *Nephron Clin. Pract.* 108, c246-c248.
78. Zhang,Z., Lu,B., Sheng,X., and Jin,N. (2011) Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis, *Am. J. Kidney Dis.* 58, 356-365.
79. Herget-Rosenthal,S., Poppen,D., Husing,J., Marggraf,G., Pietruck,F., Jakob,H.G., Philipp,T., and Kribben,A. (2004) Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis, *Clin. Chem.* 50, 552-558.
80. Uchida,K. and Gotoh,A. (2002) Measurement of cystatin-C and creatinine in urine, *Clin. Chim. Acta* 323, 121-128.
81. Conti,M., Moutereau,S., Zater,M., Lallali,K., Durrbach,A., Manivet,P., Eschwege,P., and Loric,S. (2006) Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction, *Clin. Chem. Lab Med.* 44, 288-291.
82. Wald,R., Liangos,O., Perianayagam,M.C., Kolyada,A., Herget-Rosenthal,S., Mazer,C.D., and Jaber,B.L. (2010) Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 1373-1379.
83. Heise,D., Waeschle,R.M., Schlobohm,J., Wessels,J., and Quintel,M. (2009) Utility of cystatin C for assessment of renal function after cardiac surgery, *Nephron Clin. Pract.* 112, c107-c114.
84. Ristikankare,A., Poyhia,R., Kuitunen,A., Skrifvars,M., Hammainen,P., Salmenpera,M., and Suojaranta-Ylinen,R. (2010) Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients, *Ann. Thorac. Surg.* 89, 689-694.

-
85. Pickering, J.W. and Endre, Z.H. (2010) Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit, *Clin. J Am Soc Nephrol* 5, 1165-1173.
 86. Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J.L., and Ramsay, G. (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Intensive Care Med.* 29, 530-538.
 87. Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., and Roth, D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, *Ann. Intern. Med.* 130, 461-470.
 88. (2009) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), *Kidney Int. Suppl* S1-130.
 89. DeLong, E.R., DeLong, D.M., and Clarke-Pearson, D.L. (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach, *Biometrics* 44, 837-845.
 90. YODEN, W.J. (1950) Index for rating diagnostic tests, *Cancer* 3, 32-35.
 91. Pencina, M.J., D'Agostino, R.B., Sr., and Demler, O.V. (2012) Novel metrics for evaluating improvement in discrimination: net reclassification and integrated discrimination improvement for normal variables and nested models, *Stat. Med.* 31, 101-113.
 92. Koyner, J.L., Garg, A.X., Coca, S.G., Sint, K., Thiessen-Philbrook, H., Patel, U.D., Shlipak, M.G., and Parikh, C.R. (2012) Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery, *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 905-914.

-
93. Bagshaw,S.M., Bennett,M., Haase,M., Haase-Fielitz,A., Egi,M., Morimatsu,H., D'amico,G., Goldsmith,D., Devarajan,P., and Bellomo,R. (2010) Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness, *Intensive Care Med.* 36, 452-461.
 94. Constantin,J.M., Futier,E., Perbet,S., Roszyk,L., Lautrette,A., Gillart,T., Guerin,R., Jabaudon,M., Souweine,B., Bazin,J.E., and Sapin,V. (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study, *J. Crit Care* 25, 176.
 95. Cruz,D.N., de,C.M., Garzotto,F., Perazella,M.A., Lentini,P., Corradi,V., Piccinni,P., and Ronco,C. (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population, *Intensive Care Med.* 36, 444-451.
 96. de Geus,H.R., Bakker,J., Lesaffre,E.M., and le Noble,J.L. (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients, *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 183, 907-914.
 97. Siew,E.D., Ware,L.B., Gebretsadik,T., Shintani,A., Moons,K.G., Wickersham,N., Bossert,F., and Ikizler,T.A. (2009) Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults, *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 1823-1832.
 98. Herget-Rosenthal,S., Marggraf,G., Husing,J., Goring,F., Pietruck,F., Janssen,O., Philipp,T., and Kribben,A. (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C, *Kidney Int.* 66, 1115-1122.
 99. Nejat,M., Pickering,J.W., Walker,R.J., and Endre,Z.H. (2010) Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit, *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 3283-3289.

100. Royakkers,A.A., Korevaar,J.C., van Suijlen,J.D., Hofstra,L.S., Kuiper,M.A., Spronk,P.E., Schultz,M.J., and Bouman,C.S. (2011) Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy, *Intensive Care Med.* 37, 493-501.
101. Ahlstrom,A., Tallgren,M., Peltonen,S., and Pettila,V. (2004) Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure, *Clin. Nephrol.* 62, 344-350.
102. Dharnidharka,V.R., Kwon,C., and Stevens,G. (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis, *Am. J. Kidney Dis.* 40, 221-226.
103. Kokkoris,S., Parisi,M., Ioannidou,S., Douka,E., Pipili,C., Kyprianou,T., Kotanidou,A., and Nanas,S. (2012) Combination of renal biomarkers predicts acute kidney injury in critically ill adults, *Ren Fail.* 34, 1100-1108.
104. Martensson,J., Bell,M., Oldner,A., Xu,S., Venge,P., and Martling,C.R. (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury, *Intensive Care Med.* 36, 1333-1340.
105. Kumpers,P., Hafer,C., Lukasz,A., Lichtinghagen,R., Brand,K., Fliser,D., Faulhaber-Walter,R., and Kielstein,J.T. (2010) Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury, *Crit Care* 14, R9.
106. de Geus,H.R., Woo,J.G., Wang,Y., Devarajan,P., Betjes,M.G., le Noble,J.L., and Bakker,J. (2011) Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Admission to the Intensive Care Unit Accurately Discriminates between Sustained and Transient Acute Kidney Injury in Adult Critically Ill Patients, *Nephron Extra.* 1, 9-23.

-
107. Nejat,M., Pickering,J.W., Walker,R.J., Westhuyzen,J., Shaw,G.M., Frampton,C.M., and Endre,Z.H. (2010) Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit, *Crit Care* 14, R85.
 108. Martensson,J., Martling,C.R., Oldner,A., and Bell,M. (2011) Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients, *Nephrol. Dial. Transplant.*
 109. Bell,M., Granath,F., Martensson,J., Lofberg,E., Ekblom,A., and Martling,C.R. (2009) Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury, *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 3096-3102.
 110. Che,M., Xie,B., Xue,S., Dai,H., Qian,J., Ni,Z., Axelsson,J., and Yan,Y. (2010) Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery, *Nephron Clin. Pract.* 115, c66-c72.
 111. Han,W.K., Waikar,S.S., Johnson,A., Betensky,R.A., Dent,C.L., Devarajan,P., and Bonventre,J.V. (2008) Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury, *Kidney Int.* 73, 863-869.
 112. Katagiri,D., Doi,K., Honda,K., Negishi,K., Fujita,T., Hisagi,M., Ono,M., Matsubara,T., Yahagi,N., Iwagami,M., Ohtake,T., Kobayashi,S., Sugaya,T., and Noiri,E. (2012) Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery, *Ann. Thorac. Surg.* 93, 577-583.
 113. Krawczeski,C.D., Goldstein,S.L., Woo,J.G., Wang,Y., Piyaphanee,N., Ma,Q., Bennett,M., and Devarajan,P. (2011) Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass, *J Am Coll. Cardiol.* 58, 2301-2309.
 114. Waikar,S.S., Sabbiseti,V.S., and Bonventre,J.V. (2010) Normalization of urinary biomarkers to creatinine during changes in glomerular filtration rate, *Kidney Int.* 78, 486-494.

