

Διαγνωστικοί Δείκτες ΟΝΒ

Πρόληψη

Αντιμετώπιση



Ξυδάκης Δημήτρης
Νεφρολόγος
Βενιζέλειο Νοσοκομείο

Ξυδάκης Δημήτρης : Διαγνωστικοί δείκτες ΟΝΒ

Ποιο από τα παρακάτω ευρήματα είναι πιο πολύ συμβατό με διατηρημένη σωληναριακή λειτουργία σε ένα υπογκαιμικό ασθενή και προηγούμενη φυσιολογική νεφρική λειτουργία?

1. οσμωτικότητα ούρων 800 mOsm/kg
2. Fe Ουρίας 45%
3. Ουρία 24 mg/dl
4. Νάτριο σε δείγμα ούρων : 40 mEq/l

Ποιο από τις παρακάτω προτάσεις για την FeNa , ΔΕΝ ισχύει:

1. Τιμή $< 1\%$ είναι συμβατή με προνεφρική αζωθαιμία
2. Δεν εξαρτάται από τον όγκο των ούρων όπως η [UNa]
3. Η τιμή $< 1\%$ για προνεφρική αζωθαιμία, ισχύει μόνο για ασθενείς με αρκετά μειωμένο ΡΣΔ
4. Η ONB από σκιαγραφικά, εμφανίζουν πάντα FeNa $> 1\%$

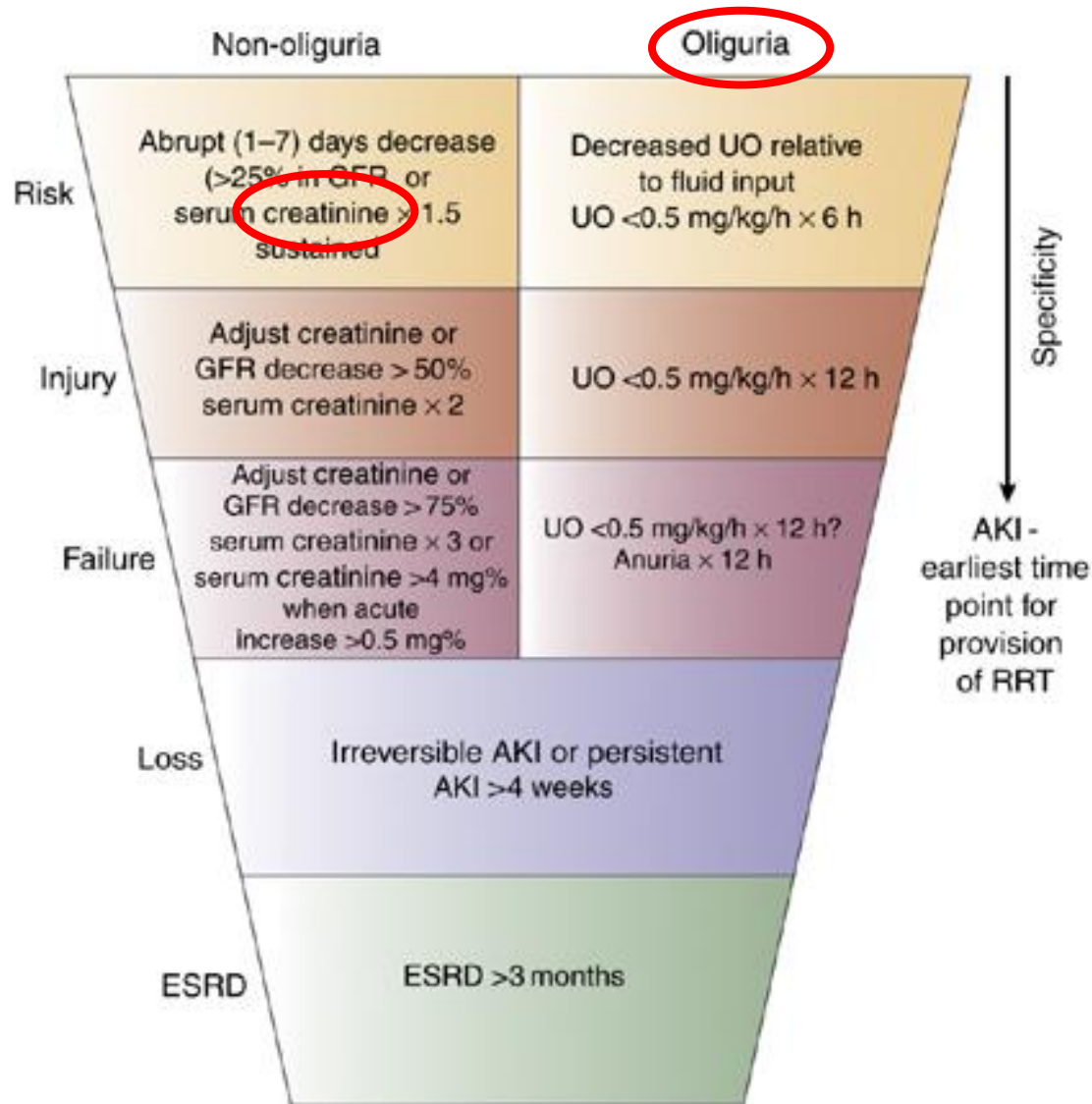
Ποιος από τους παρακάτω παράγοντες αναστέλλει τον κύκλο G1 κυττάρων που παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην πρόκληση νεφρικής βλάβης:

1. KIM1
2. NGAL
3. CYSTATIN –C
4. IGFBP7 & TIMP2

Για την Cystatin-C ισχύουν όλα τα παρακάτω **εκτός από ένα:**

1. 13 kDa, ενδογενής αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης.
2. Συντίθεται μόνο στα σωληναριακά κύτταρα με σταθερό ρυθμό
3. Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής (~2h)
4. Επαναρροφάται και καταβολίζεται σχεδόν στο σύνολο της στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

RIFLE



AKIN

Chapter 2.1: Definition and classification of AKI

Table 2 | Staging of AKI

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) increase	< 0.5 ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	< 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, In patients < 18 years, decrease in eGFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

Ορισμός ONB, υποξείας NB, ΧNN

Table 2. Definitions of AKI, CKD, and AKD

	Functional criteria	Structural criteria
AKI	Increase in SCr by 50% within 7 days, <i>OR</i> Increase in SCr by 0.3 mg/dl (26.5 μmol/l) within 2 days, <i>OR</i> Oliguria	No criteria
CKD	GFR <60 ml/min per 1.73 m ² for >3 months	Kidney damage for >3 months
AKD	AKI, <i>OR</i> GFR <60 ml/min per 1.73 m ² for <3 months, <i>OR</i> Decrease in GFR by ≥35% or increase in SCr by >50% for <3 months	Kidney damage for <3 months
NKD	GFR ≥60 ml/min per 1.73 m ² Stable SCr	No damage

GFR assessed from measured or estimated GFR. Estimated GFR does not reflect measured GFR in AKI as accurately as in CKD. Kidney damage assessed by pathology, urine or blood markers, imaging, and—for CKD—presence of a kidney transplant. NKD indicates no functional or structural criteria according to the definitions for AKI, AKD, or CKD. Clinical judgment is required for individual patient decision-making regarding the extent of evaluation that is necessary to assess kidney function and structure.

AKD, acute kidney diseases and disorders; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; NKD, no known kidney disease; SCr, serum creatinine.

2012

Διαγιγνώσκουμε την Οξεία Νεφρική Βλάβη ...με δείκτες λειτουργίας !

Κρεατινίνη

Διούρηση

Και τα δυο είναι δείκτες νεφρικής λειτουργίας.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ

Διούρηση

Κρεατινίνη

Διαγνωστικοί δείκτες ούρων

Μικροσκόπηση ούρων

Νέοι Βιοδείκτες

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ

Διούρηση

Κρεατινίνη

Διαγνωστικοί δείκτες ούρων

Μικροσκόπηση ούρων

Βιοδείκτες

Διούρηση – Διάγνωση ONB

Μειωμένη
Διούρηση

ONB

Φυσιολογική
μεταβολή προς
διατήρηση
ευογκαιμίας

Το θετικό ισοζύγιο υγρών αποτελεί ένα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνητότητας σε ασθενείς με ONB

{Crit Care. 2008;12(3):R74. Epub 2008, Kidney Int. 2009;76(4):422, Crit Care Med. 2012 Jun;40(6):1753-60}

Διάγνωση ONB και Διούρηση:

Πρώιμη αναγνώριση της μειωμένης διούρησης:

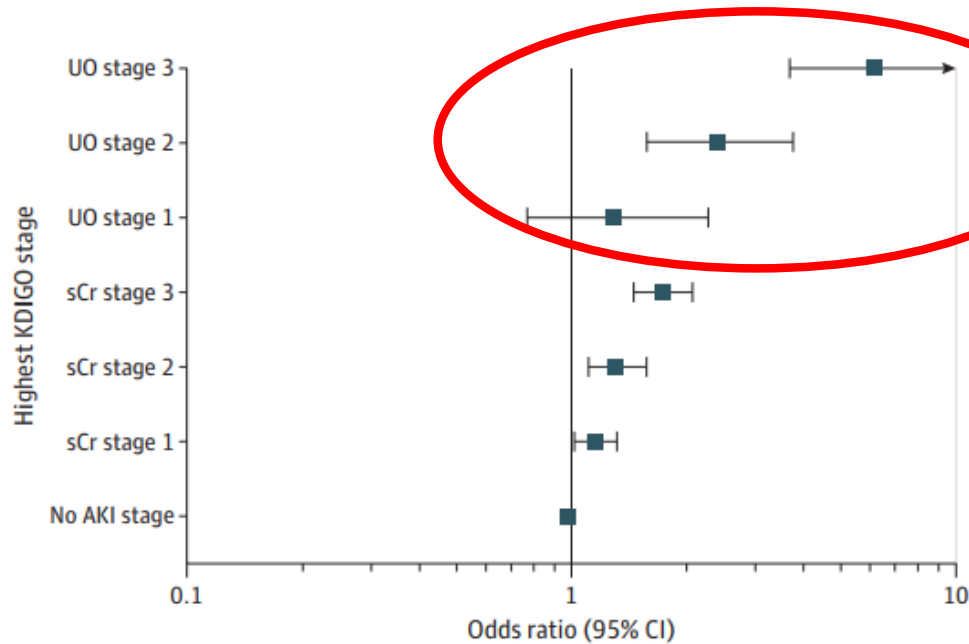
- πρώιμη διάγνωση ONB
- αυξάνει την ευαισθησία της διάγνωσης
- πρόληψη υπερφόρτωση κυκλοφορίας
- παρακολούθηση ανταπόκριση στην θεραπεία

Περίπλοκη σχέση ONB με διούρηση :

- σοβαρά μειωμένη διούρηση με άθικτα σωληνάρια σε υπογκαιμικό ασθενή
- Ακόμα και φυσιολογική διούρηση σε σωληναριακή βλάβη και επηρεασμένη δυνατότητα συμπύκνωσης των ούρων
- Ανουρικός ασθενής : απόφραξη χωρίς νεφρική βλάβη

Association of Oliguria With Acute Kidney Injury Diagnosis, Severity Assessment and Mortality Among Patients With Critical Illness

Nathan Axel Bianchi, MD; Louis Léon Stavart, MD; Marco Altarelli, MD; Tatiana Kelevina, RN; Mohamed Faouzi, PhD; Antoine Guillaume Schneider, MD, PhD



Multivariate Adjusted Odds Ratios for 90-Day Mortality

- adult patients admitted to a multidisciplinary intensive care unit from January 1, 2010, to June 15, 2020.
- The onset and severity of AKI according to the KDIGO classification was determined using UO and sCr criteria separately, and their agreement was assessed

CONCLUSIONS AND RELEVANCE

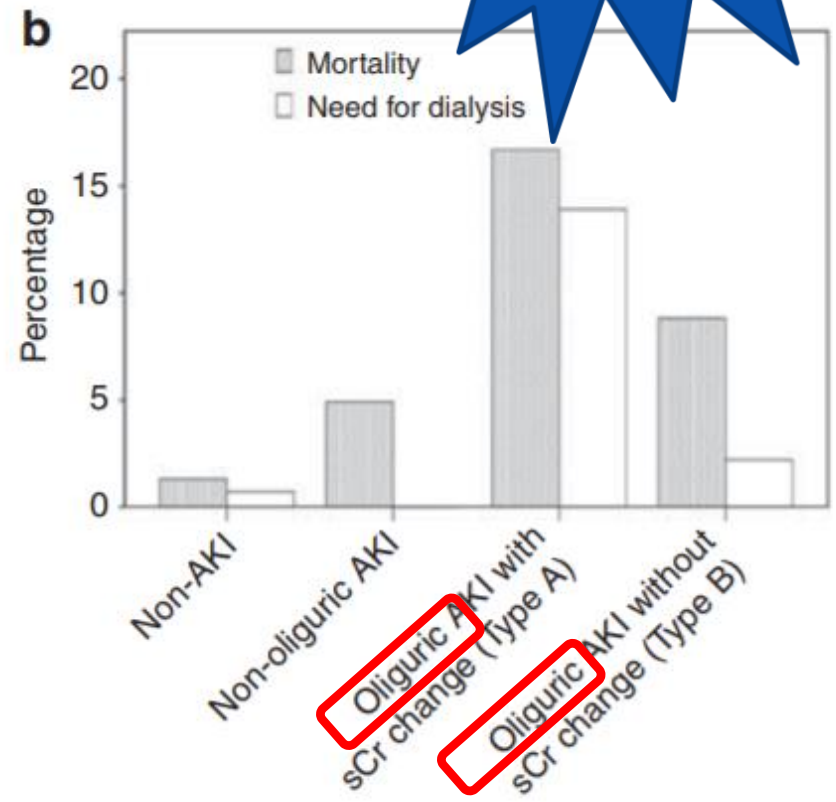
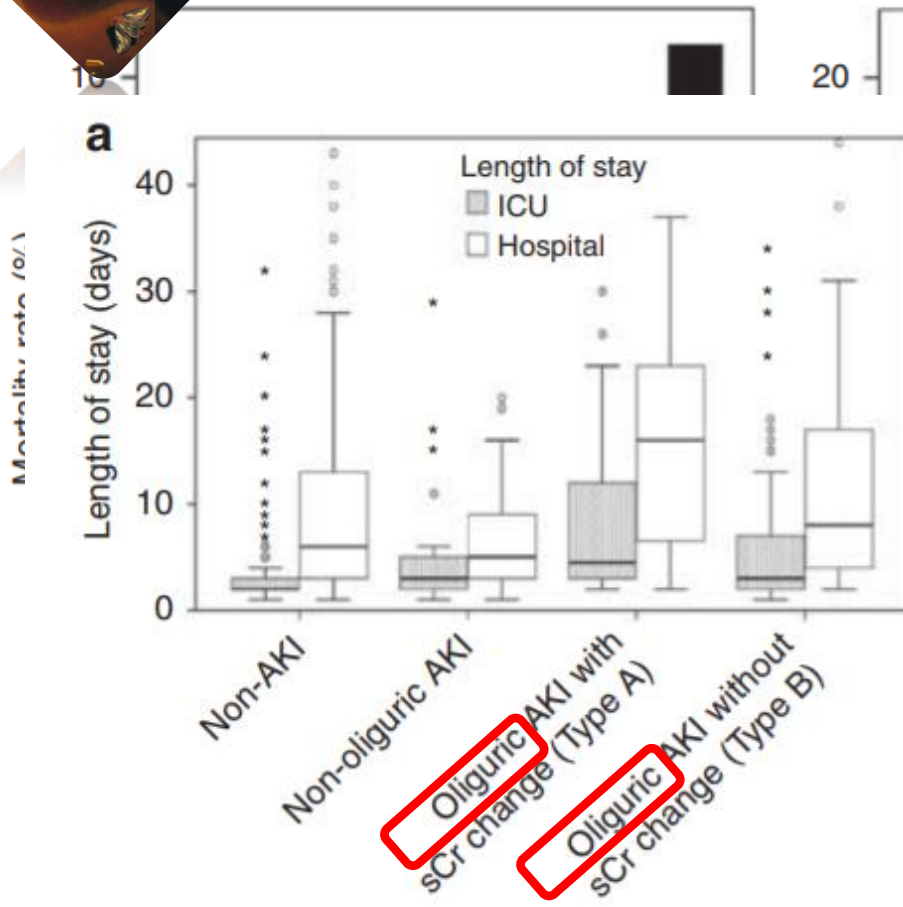
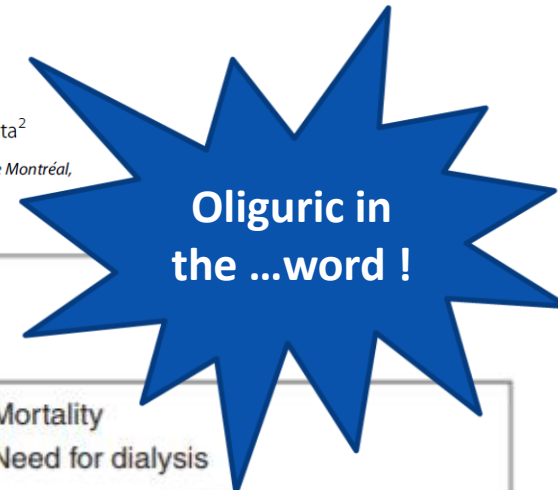
The findings of this cohort study suggest that **oliguria** lasting more than 12 hours (KDIGO stage 2 or 3) has major AKI diagnostic implications and is associated with outcomes irrespective of sCr elevations.

see commentary on page 699

Oliguria is an early predictor of higher mortality in critically ill patients

Etienne Macedo^{1,2}, Rakesh Malhotra², Josée Bouchard^{2,3}, Susan K. Wynn² and Ravindra L. Mehta²

¹University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil; ²University of California, San Diego, San Diego, California, USA and ³Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada



Συμπεράσματα για την Διούρηση

- Ιδιαίτερα σημαντική
- Διαγνωστική σημασία
- Προγνωστική σημασία
- Προώθηση στρατηγικών για παρακολούθηση της διούρησης... ταπεινό μεν...χρήσιμο δε!

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ

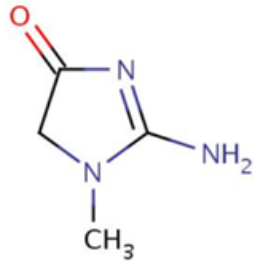
Διούρηση

Κρεατινίνη

Διαγνωστικοί δείκτες ούρων

Μικροσκόπηση ούρων

Βιοδείκτες



Κρεατινίνη (ορού)

- Η συνηθέστερη βιοχημική μέτρηση για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης
- Η κρεατινίνη κατανέμεται στο ολικό νερό σώματος (TBW) χωρίς να συνδέεται σε πρωτεΐνες
- Για αυτό : διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα.
- Είναι ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος δείκτης εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας
- Υπάρχουν οι εξισώσεις που ,με βάση την κρεατινίνη, υπολογίζουμε τον ΡΣΔ
- ΔΕΝ μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν σε μεταβαλλόμενο ΡΣΔ (ΟΝΒ) αλλά **μόνο σε steady state.**

Κρεατινίνη (ορού)

Τα «Αλλά» :

- Η κρεατινίνη διηθείται ελεύθερα στο σπείραμα ...
... αλλά παρουσιάζει και απέκκριση από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο!

Αρα...

... η κρεατινίνη συστηματικά υπερεκτιμά το GFR λόγω της σωληναριακής απέκκρισης

Η οποία είναι :

- 10-40% στα φυσιολογικά άτομα
- μεγαλύτερη και πιο απρόβλεπτη στη ΧΝΝ

Μειονέκτημα: Πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν την κρεατινίνη ορού, ανεξάρτητα από τον ΡΣΔ

Factors		Effect on Creatinine (Direction/ <i>Mechanism</i>)
Age	—	Decrease <i>Lower creatinine generation caused by age-related decline in muscle mass</i>
Female sex	—	Decrease <i>Lower creatinine generation caused by lower muscle mass</i>
Race African American	+	Increase <i>Higher creatinine generation caused by higher average muscle mass in African Americans; not known how muscle mass in other races compares with that of African Americans or Caucasians</i>
Diet Vegetarian	—	Decrease <i>Lower creatinine generation</i>
Ingestion of cooked meats and creatinine supplements	+	Increase <i>Transient increase in creatinine generation, although this may be blunted by transient increase in GFR</i>
Body Habitus Larger muscle mass	+	Increase <i>Higher muscle generation caused by increased muscle mass and/or increased protein intake</i>
Smaller muscle mass (e.g., amputation, anorexia)	—	Decrease <i>Lower creatinine generation caused by reduced muscle mass and/or reduced protein intake</i>
Malnutrition, muscle wasting, in context of chronic illness	—	Decrease <i>Lower creatinine generation caused by reduced muscle mass and/or reduced protein intake</i>
Obesity		No change <i>Excess fat mass, not muscle mass, which does not contribute to creatinine generation</i>
Medications Trimethoprim, cimetidine, fibric acid derivatives other than gemfibrozil Ketoacids, some cephalosporins	+	Increase <i>Reduced tubular secretion of creatinine Interference with alkaline picrate assay for creatinine</i>

Επιπλέον περιορισμοί στην Χρήση της sCr

Μεταβολές στην σωληναριακή απέκκριση της κρεατινίνης:

- Καθώς μειώνεται ο ΡΣΔ → αύξηση απέκκρισης κρεατινίνης από το ΕΕΣ
- Σε τιμές 1,5-2 mg/dl επέρχεται ο κορεσμός στην διαδικασία της απέκκρισης, άρα τότε μια σταθερή Cr αντικατοπτρίζει ένα σταθερό ΡΣΔ
- Αύξηση σωληναριακής απέκκρισης στο Νεφρωσικό Σύνδρομο

Εξωνεφρική απέκκριση κρεατινίνης:

- Αυξάνει σε προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια
- Η κρεατινίνη βρίσκεται και στις εντερικές εκκρίσεις και διασπάτε από βακτήρια:
 - Η εντερική αποβολή της, αυξάνει με την αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού
 - Μπορεί και να μειωθεί, όταν έχουμε αλλαγές στην εντερική χλωρίδα, πχ από χρήση αντιβιοτικών

Άλλες ουσίες που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τις μεθόδους μέτρησης της κρεατινίνης:

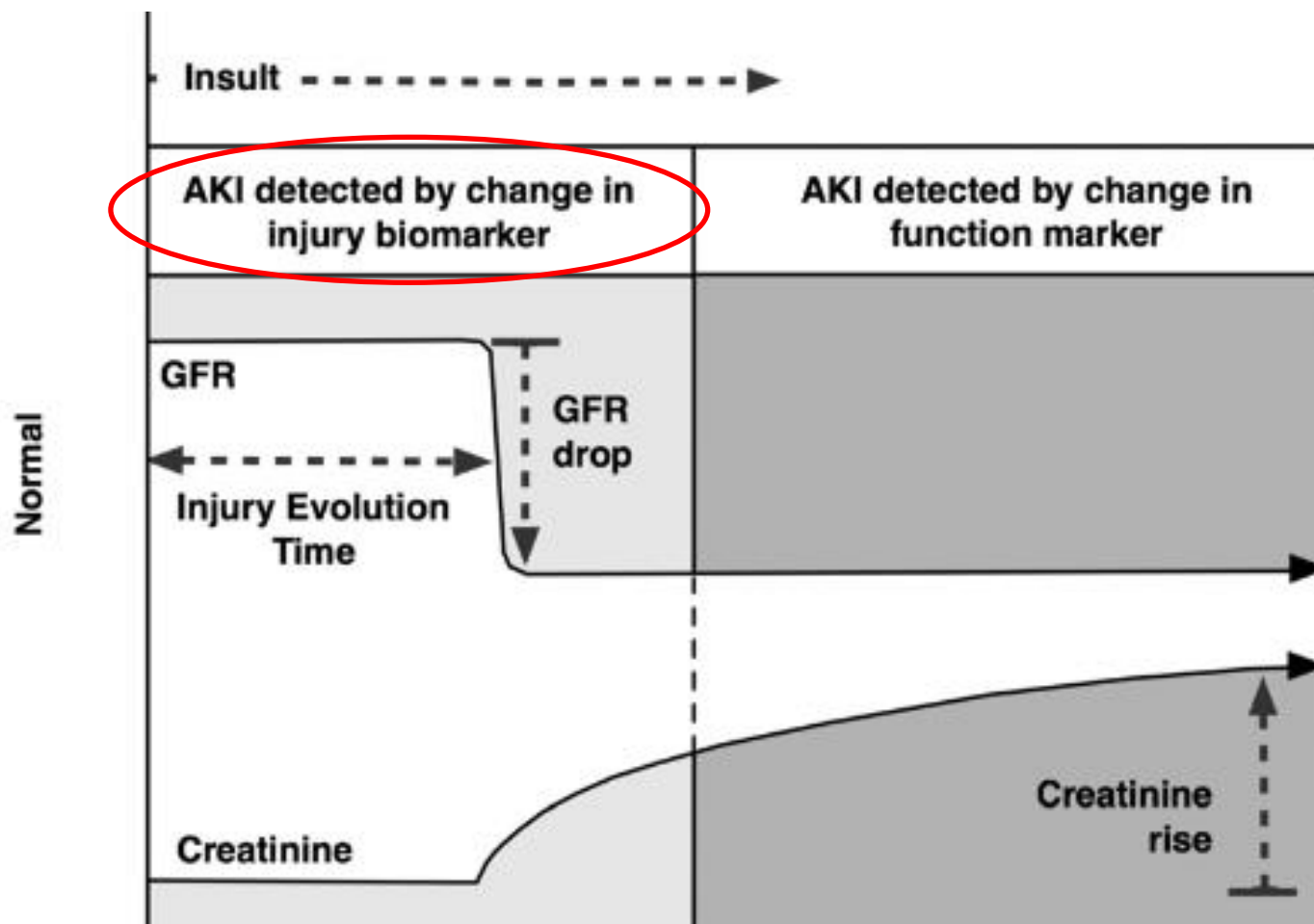
Κετόνες/κετοξέα
Χολερυθρίνη
Γλυκόζη
Λιπαρά οξέα
Κεφαλοσπορίνες
5-Φλουοκυτοσίνη
Φαινυλακετυλουρία
Ακετοεξιμίδη
Μεταβολίτες μεθανόλης

Έως 2
mg/dl σε
ΔΚΟ

ΨΕΥΔΗ αύξηση της τιμής κρεατινίνης του πλάσματος και υποεκτίμηση της GFR.

Αργές Μεταβολές

- Και 72 ώρες μετά την βλάβη για να αυξηθεί
- 2-3 μέρες για να φτάσει σε ισορροπία μετά την βλάβη



Συμπερασματικά Κρεατινίνη: είναι καλός δείκτης για την διάγνωση της ONB?

1. Επηρεάζεται από πολλούς **εξωνεφρικούς παράγοντες** (ηλικία, φύλο, μυϊκή μάζα, διαίτα, φάρμακα)
2. Αυξάνει **αργά** μετά την ONB (2-4 μέρες)
3. Δεν ξεχωρίζει προ – μετα και νεφρικά αίτια ONB
4. Δεν μπορεί να υπολογιστεί ο ΡΣΔ σε οξεία φάση με τους διάφορους τύπους (MDRD, CKD-EPI κλπ) παρά μόνο σε **steady state**
5. Ικανοποιητικός δείκτης για ΧΝΝ αλλά ανεπαρκής για **ONB**
6. Σωληναριακή απέκκριση : μείωση από φάρμακα υποεκτίμηση νεφρικής λειτουργίας
7. Κλινικές καταστάσεις επηρεάζουν : ίκτερος, διαβητική κετοξέωση

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ

Διούρηση

Κρεατινίνη

Διαγνωστικοί δείκτες ούρων

Μικροσκόπηση ούρων

Βιοδείκτες

Απεικονιστικά

1. Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FeNa)

- 1976 στο JAMA ο Espinel :The FeNa test
- Τι μετρά? : το % διηθημένο Na που αποβάλλεται στα ούρα
- Γιατί το μετρούμε?: Προνεφρική αζωθαιμία ≠ ΟΣΝ
- Που βασίζεται: στην υπόθεση ότι τα άθικτα σωληνάρια θα **επαναρροφούν** Na στην προνεφρική αζωθαιμία, ενώ τα σωληνάρια που έχουν υποστεί βλάβη δεν θα το κάνουν.
- Προνεφρική αζωθαιμία : < 1%
- ΟΣΝ: >2%
- Υπολογισμός : $[U/P] Na / [U/P] creat \times 100$
- Πλεονέκτημα: Δεν εξαρτάται από τον **όγκο των ούρων** όπως η $[U_{Na}]$

Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FeNa) - περιορισμοί

1. Η τιμή $<1\%$ ασθενείς με

2. Πολλές αιτίες

a) Ισχαιμική

b) ONB επί κίρρωση

c) Σπ

Σε ΧΝΝ, η διαχείριση του Na είναι συχνά ανεπαρκής και ακόμα και σε προνεφρικό νοσηρό για αίτια η FeNa δεν μπορεί να κατέβει κάτω του 1% :

- εξαιτίας της οσμωτικής διούρησης της ουρίας
- βλάβη του σωληναρίου από ΧΝΝ
- Ανικανότητα για παύση την νατριουρικών μηχανισμών)

νο για

eNa $<1\%$:

ης νοσου

(ΣΚΑ,

Mix “προνεφρικών ασθενών» και νεφρώνες με ΟΣΝ. Εδώ υπάρχει ακόμα διούρηση από εναπομείναντες σχετικά υγιείς νεφρώνες, που παραμένουν σε ισχαιμία και παράγουν ούρα (αυτά θα έχουν και Fena χαμηλό

φρίτιδα / Αγγειοπρωκτικές)

ιμμία : Fe

ασθενείς με λιγότερο σοβαρή νόσο, ο ΡΣΔ άρα και το διηθημένο Νάτριο είναι περισσότερο και για το ίδιο επίπεδο αποβαλλόμενου Νατρίου στα ούρα , η FeNa θα είναι μεγαλύτερη από 1%.

Κλασματική απέκκριση Νατρίου (FeNa) - περιορισμοί

Table 1. Limitations of fractional excretion of sodium

Scenarios with FeNa < 1%

normal kidney function with low or moderate salt intake
acute GN
early AIN
acute urinary obstruction
transplant rejection
FeNa < 1% despite ATN
AKI with liver failure or CHF
sepsis-associated AKI
radiocontrast nephropathy
nonoliguric ATN
myoglobinuric ATN
hemoglobinuric ATN

Scenarios with FeNa > 2%

normal kidney function with high salt intake or IV saline
late urinary obstruction
late AIN
glucosuria
bicarbonaturia
FeNa > 2% despite prerenal AKI
use of diuretics
CKD
FeNa after IVF therapy
glucosuria
bicarbonaturia
salt-wasting disorders

FeNa, fractional excretion of sodium; AIN, acute interstitial nephritis; ATN, acute tubular necrosis; CHF, congestive heart failure; IV, intravenous; IVF, intravenous fluid.

Νόσοι που επηρεάζουν την τυπική συμπεριφορά του σωληναρίου και μειώνουν την αξιοπιστία της FeNa

Κλασματική απέκκριση Ουρίας (FeUrea)

1992 ο Kaplan & Kohn, 2002 Carvounis	
Τι μετρά?	το % διηθημένης Ουρία που περνά στα ούρα
Γιατί το μετρούμε ?:	Προνεφρική αζωθαιμία ≠ Οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Που βασίζεται:	στην υπόθεση ότι τα άθιμα επανααρροφούν Ουρία από την προνεφρική αζωθαιμία
Προνεφρική αζωθαιμία :	< 35% ενώ στην Οξεία νεφρική ανεπάρκεια : 50-65%
Πιθανή υπεροχή:	δεν επηρεάζεται από την χρήση διουρητικών
Υπολογισμός :	$[U/P] \text{ Urea} / [U/P] \text{ creat} \times 100$

Τα διουρητικά δρουν μετά το εγγύς σωληνάριο
Το ΕΓΓΥΣ σωληνάριο είναι το κύριο σημείο επαναρόφησης της ουρίας οπότε ίσως αυτός να είναι ο μηχανισμός...

Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 2223-2229.
Pepin MN, Bouchard J, Legault L, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 566-573.

Συμπεράσματα για FeNa & FeUrea

- Μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην διαφορική διάγνωση των βασικών αιτιών ONB (προνεφρικά, ΟΣΝ)
- Να στέλνονται νωρίς πριν αρχίσουν οι παρεμβάσεις
- Η FeUrea να προτιμάται σε ασθενείς με χρήση διουρητικών
- Να γνωρίζουμε τους περιορισμούς τους
- Δεν προσφέρουν στην πρόγνωση

2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ

Διούρηση

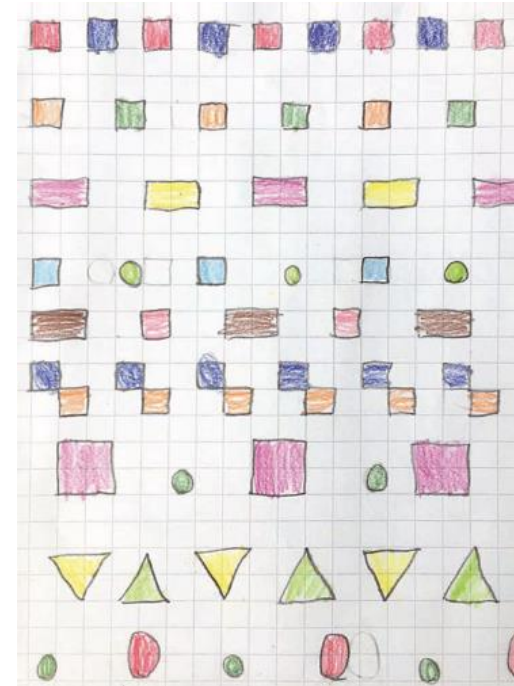
Κρεατινίνη

Διαγνωστικοί δείκτες ούρων

Μικροσκόπηση ούρων

Βιοδείκτες

Απεικονιστικά



A STANDARDIZED METHOD FOR THE HANDLING OF URINE

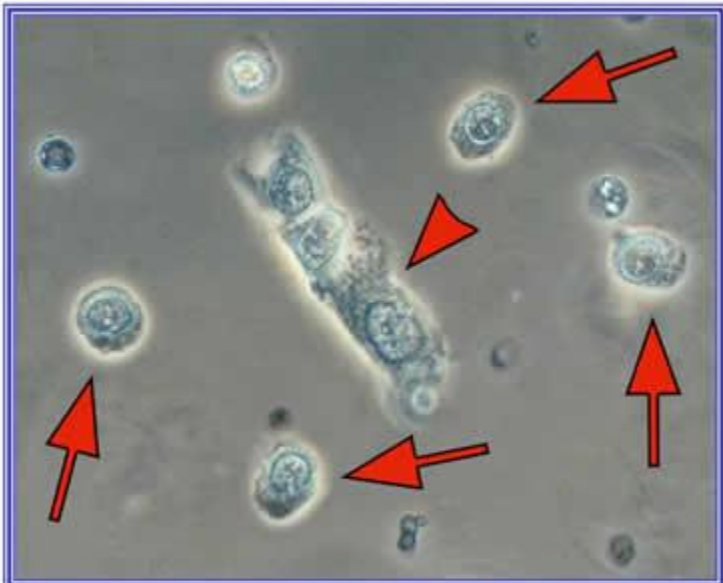
- Second urine of the morning produced over a period of two hours
- Centrifugation of a 10 ml aliquot of urine for 10 min at 400g.
- Removal of 9.5 ml of supernatant urine
- Gentle but thorough resuspension by pipette of the sediment in the remaining 0.5 ml of urine
- Transfer by pipette of 50 μ l of resuspended urine to a glass slide covered with 32 x 24 mm coverslip
- Examination of the samples at low (160x) and high (400x) magnification within 3h from collection
- Particles expressed as lowest-highest number/microscopic field

NB. Avoid "pouring off" procedures and delays in handling the samples

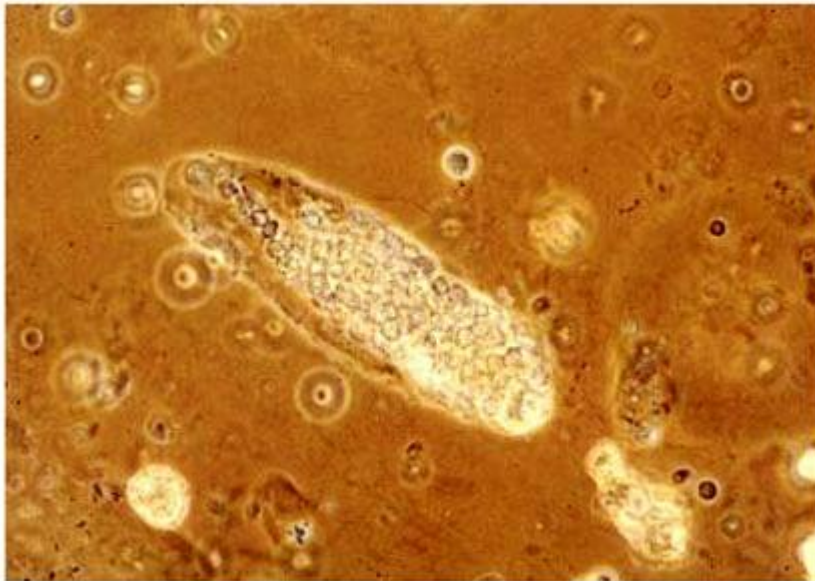
Μικροσκόπηση ούρων...Διαφορική Διάγνωση

- μεταξύ :

Προνεφρική Αζωθαιμία	ΟΣΝ	Άλλα νεφρικά αίτια
«Αδιάφορο ίζημα»	Νεφροσωληναριακά κύτταρα	Κύλινδροι RBC : ΣΝ
με / χωρίς κυλίνδρους υαλίνης (εκφράζουν συνήθως μια μειωμένη ροή στα σωληνάκια)	κοκκώδεις κύλινδροι (καφε λασπωδεις)	WBC κύλινδροι : Οξεία Διάμεση Νεφρίτιδα
	κύλινδροι με ΝΣκυτταρα (επιθηλιακοί κύλινδροι)	Κρύσταλλοι: ουρικού, ινδιναβίρης



EPITHELIAL CAST



ERYTHROCYTE CAST



Μικροσκόπηση ούρων : Διάγνωση ΟΣΝ ?

Μελέτη	Ασθενείς	Ευρήματα	Αποτέλεσμα
Graber , JASN 1991	26 ασθενείς με ΟΣΝ	76% ΝΣΚ,62% κοκκιώδεις κύλινδροι, 76% άτυπα ΝΣΚ	Επιβεβαίωση διάγνωσης ΟΣΝ στα 2/3 ασθενών
Perazzela , CJASN 2008 3:1615-1619	231 ασθενείς με ONB. Score μικροσκόπησης : ΝΣΚ,Κοκκιωδεις κ)	Αύξηση της πιθανότητας για ΟΣΝ σε γραμμική σχέση με την αύξηση του score	Score >=2 : 100% ΟΣΝ Score 0/1 : 91% προνεφρικό
Bagshaw SM, Am J Kidney Dis 2006; 48: 695-705. δεν επιβεβαίωσε την ισχύ του ιζήματος σε ασθενεις με ΟΣΝ	1432 ασθενείς, 27 άρθρα	Μόνο σε 7 άρθρα : ίζημα ούρων, με ελλιπή περιγραφή μικρές μελέτες, μονοκεντρικες, διαφορετικές χρονικές στιγμές από διάγνωση σε ίζημα	The scientific basis for the use of urinary biochemistry, indices, and microscopy in patients with septic ARF is weak. More research is required to describe their accuracy, pattern, and time course in patients with septic ARF.

Σχετίζεται η μικροσκόπηση ούρων με την πρόγνωση?

Study Year (Reference)	Population	Patients (n)	Scoring System	Outcomes	Findings
Chawla <i>et al.</i> , 2008 (16)	AKI on renal consult service	18	Grade 1–4 ^a	Renal nonrecovery	AUC, 0.79
Perazella <i>et al.</i> , 2010 (17)	AKI on renal consult service	197	Score 0 to $\geq 3^b$	Worsened AKI (increase in AKIN stage, RRT, or death)	AUC, 0.75 Score 1: RR, 3.4 Score 2: RR, 6.6 Score ≥ 3 : RR, 7.3
Bagshaw <i>et al.</i> , 2011 (23)	ICU patients with AKI	83	Score 0 to $\geq 3^c$	A) Worsened AKI B) RRT/death	AUC, 0.85 Score 1–2: OR, 5.6 Score ≥ 3 : OR, 8.0
Hall <i>et al.</i> , 2011 (24)	AKI \geq stage 1	249	Score 0 to $\geq 3^b$	Worsened AKI (increase in AKIN stage, RRT, or death)	AUC, 0.66; NRI, 24% Score 1: RR, 1.6 Score 2: RR, 2.3 Score ≥ 3 : RR, 3.5

AUC, area under the curve; AKIN, Acute Kidney Injury Network; RRT, renal replacement therapy; RR, relative risk; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio; NRI, net reclassification index.

^aGrade 1: none (no casts or renal tubule epithelial [RTE] cells); grade 2: at least 1 cast or RTE cell seen but <10% of low-power field (LPFs); grade 3: many casts and RTE cells seen on >10% but <90% of LPFs; grade 4: sheets of muddy brown casts, casts, and RTE cells seen on >90% of LPFs.

^b0 points: 0 casts or 0 RTE cells; 1 point each: 1–5 casts per LPF or 1–5 RTE cells per high-power field (HPF); 2 points each: ≥ 6 casts per LPF or ≥ 6 RTE cells per HPF.

^c0 points: 0 casts or 0 RTE cells; 1 point each: 1 cast or 1 RTE cell per HPF 2 points each: 2–4 casts or RTE cells per HPF; 3 points each: ≥ 5 casts or RTE cells per HPF.

Η μικροσκοπική ούρων σχετίζονταν θετικά με τον σχετικό κίνδυνο για επιδείνωση της ONB (είτε εξέλιξη σε ανώτερο στάδιο AKIN, είτε σε ανάγκη για αιμοκάθαρση είτε σε θάνατο).

Συμπεράσματα για μικροσκόπηση ούρων

- Είναι οικονομική
- Είναι ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τον νεφρολόγο
- Προσφέρει μια «ματιά» σε πραγματικό χρόνο στην παθοφυσιολογία και την ανατομία της νεφρικής βλάβης
- Η μη αυτοματοποιημένη διαδικασία υπερτερεί της αυτοματοποιημένης
- Διαφορική διάγνωση της ONB
- Πρόγνωση

Marcussen N, Schumann J, Campbell P, Kjellstrand C: Cyto-diagnostic urinalysis is very useful in the differential diagnosis of acute renal failure and can predict the severity. *Ren Fail* 17: 721–729, 1995

Chawla LS, Dommu A, Berger A, Shih S, Patel SS: Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: A pilot study. *Nephron Clin Pract* 110: c145–c150, 2008

Perazella MA, Coca SG, Hall IE, Iyanam U, Korashy M, Parikh CR: Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 402–408, 2010

Συμπεράσματα για μικροσκόπηση ούρων

Μειονέκτημα :

Ένα ίζημα βρε παιδιά... Ποιος θα πάει να το δει?



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΝΒ

Διούρηση

Κρεατινίνη

Διαγνωστικοί δείκτες ούρων

Μικροσκόπηση ούρων

Βιοδείκτες – Νεότερες διαγνωστικές μέθοδοι

Complementary to injury biomarkers



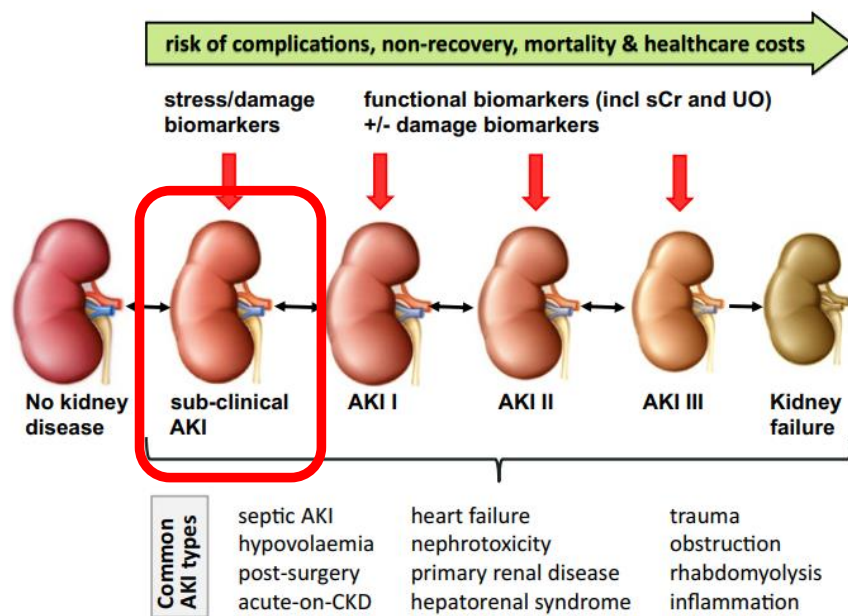
10th ADQI Consensus Conference. Adapted from Murray PT et al. Kidney International 201



©2013 MPMR | 3/2013/36

Biomarkers of acute kidney injury

Υποκλινική ONB



- Είναι ο στόχος |
- Είναι η κατάσταση μεταξύ της αύξησης των δεικτών βλάβης χωρίς όμως ακόμα αύξηση των δεικτών λειτουργικής βλάβης (άρα δεν υπάρχουν τα κριτήρια διάγνωσης ONB)
- Αυτό το κενό προσπαθούμε να καλύψουμε με τους βιοδείκτες
- Γιατί σε αυτή την υποομάδα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για κακή έκβαση (θάνατος, ανάγκη για εξωνεφρική κάθαρση)
- Και γιατί όσο πιο νωρίς..τόσο πιο καλά

Διαθέσιμοι Βιοδείκτες

	Sample type	Class	Appearance or peak after injury*	Functional role in the kidney
Tissue inhibitor of metalloproteinase-2; insulin-like growth factor-binding protein 7	Urine	Stress	Immediately after cardiopulmonary bypass; ⁵³ peaks at 6–24 h	Cell-cycle arrest: can induce cell-cycle arrest—thought to be a protective mechanism ⁸
Neutrophil gelatinase associated lipocalin	Urine or plasma	Damage	<4 h after cardiopulmonary bypass; ⁵⁴ peaks at 4–6 h	Iron trafficking: binds to iron-siderophore complexes in renal tubular epithelial cells; tubular epithelial genesis: forms an iron-siderophore complex (holo-neutrophil gelatinase associated lipocalin), which is secreted by the ureteric bud, and can induce the genesis of tubular epithelium; ⁵⁵ anti-inflammatory and anti-apoptotic ⁵⁶
Kidney injury marker-1	Urine	Damage	12–24 h; peaks at 2–3 days ⁵⁷	Renal recovery and tubular regeneration: clearance of apoptotic bodies ⁵⁸ ; anti-inflammatory effect ⁵⁹
Liver-type fatty acid binding protein	Urine	Damage	Unknown	Fatty acid uptake and intracellular transport: mobilises lipid peroxides from cytoplasm of tubular epithelial cells to tubular lumen; <i>L-FABP</i> gene expression is increased by peroxisome proliferator activated receptor- α ⁶⁰ and hypoxaemia ⁶¹
Cystatin C	Serum or urine	Function	NA	None, filtration marker; cystatin C is normally taken up by renal tubular epithelial cells; as such its appearance in the urine indicates tubular dysfunction
Pro-enkephalin	Serum	Function	NA	None, filtration marker

NA=not applicable. * Available evidence for the time from injury to detection of the marker. Filtration markers have a variable relationship to injury so specific times are not possible to establish.

Table 2: Characteristics of acute kidney injury biomarkers

Συστατίνη C - Cystatin C

- 13 kDa, ενδογενής αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης.
- Συντίθεται από όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα με σταθερό ρυθμό
- Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής (~2h)
- Διηθείται ελεύθερα από το σπείραμα (θετικό φορτίο, μικρό μόριο)
- Επαναρροφάται και καταβολίζεται σχεδόν στο σύνολο της στο εγγυς εσπειραμένο σωληνάριο
- Τα επίπεδα της συσστατινής C αυξάνονται σε ασθενείς με ΡΣΔ
- Δεν επηρεάζεται από : φάρμακα, ηλικία, μάζα, φύλο
- την επηρεάζουν ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά όπως το ύψος και η νεφρική λειτουργία.

Δεν είναι πραγματικός βιοδεικτης γιατί δεν συνδέεται με την βλάβη.

Αλλά αν πάρουμε υπόψη την συστατινή των ούρων:

Αν ανιχνεύεται τότε πιθανότατα έχουμε σωληναριακή βλάβη... εκεί που επαναρροφάται... στο εγγυς εσπειραμένο σωληνάριο...

και αυτό την κάνει κάτι σαν βιοδεικτη μια που σχετίζεται με την βλάβη... αλλά και το σημείο της βλάβης

Σχέση κρεατινίνης και Cystatin C



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cystatin C as a predictive marker of renal dysfunction and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting

Seung Hyun Lee, Young-Nam Youn, Hyun Chel Choo, Sak Lee, Kyung-Jong Yoo

Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function

Michael G. Shlipak, M.D., M.P.H., Kunihiro Matsushita, M.D., Ph.D., Johan Ärnlöv, M.D., Ph.D., Lesley A. Inker, M.D., Ronit Katz, D.Phil., Kevan R. Polkinghorne, F.R.A.C.P., M.Clin.Epi., Ph.D., Dietrich Rothenbacher, M.D., M.P.H., Mark J. Sarnak, M.D., Brad C. Astor, Ph.D., M.P.H., Josef Coresh, M.D., Ph.D., Andrew S. Levey, M.D., and Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D., for the CKD Prognosis Consortium*

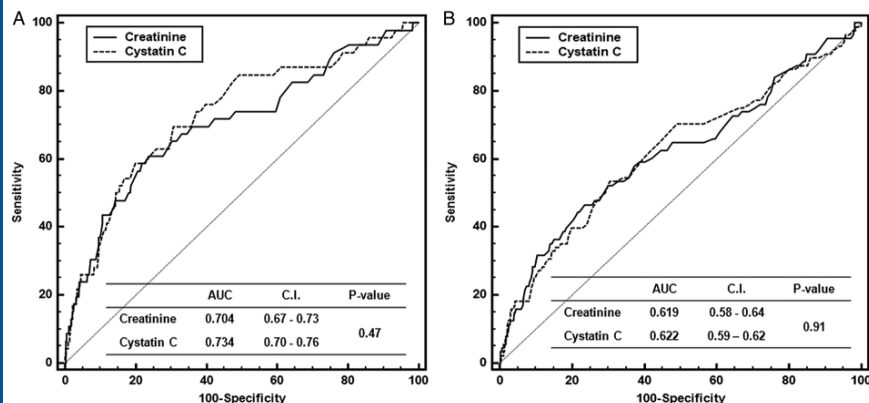


Table 2. Risk of Clinical Outcomes According to Reclassification of the eGFR with the Measurement of Cystatin C, as Compared with Creatinine, in the 11 General-Population Cohorts.*

Outcome and Category of Creatinine-Based eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Total No. of Participants Evaluated	Reclassification to Higher eGFR		No Reclassification		Reclassification to Lower eGFR	
		% of Participants	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	% of Participants	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	% of Participants	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)
Death from any cause		1260 events		6110 events		4981 events	
≥90	38,287	NA	NA	70	Reference	30	1.36 (1.24-1.48)
60-89	43,630	32	0.88 (0.76-1.01)	55	Reference	14	1.57 (1.39-1.78)
45-59	6,358	42	0.66 (0.57-0.77)	34	Reference	24	1.67 (1.49-1.88)
30-44	1,917	38	0.77 (0.61-0.98)	44	Reference	19	1.72 (1.24-2.37)
15-29	427	24	0.60 (0.27-1.36)	65	Reference	11	3.04 (1.87-4.95)
0-14	131	20	0.44 (0.14-1.36)	80	Reference	NA	NA
Death from cardiovascular causes		340 events		1572 events		1281 events	
≥90	25,691	NA	NA	71	Reference	29	1.37 (1.09-1.71)
60-89	32,283	33	0.94 (0.70-1.28)	54	Reference	13	1.44 (1.19-1.74)
45-59	4,458	47	0.79 (0.61-1.04)	33	Reference	21	1.60 (1.30-1.95)
30-44	1,276	43	0.66 (0.42-1.02)	39	Reference	18	1.19 (0.77-1.83)
15-29	231	23	0.15 (0.03-0.74)	66	Reference	12	2.83 (0.79-10.18)
0-14	71	17	ND	83	Reference	NA	NA
End-stage renal disease		52 events		198 events		107 events	
≥90	16,898	NA	NA	68	Reference	32	3.37 (0.93-12.15)
60-89	17,453	29	0.71 (0.34-1.48)	58	Reference	13	2.66 (1.52-4.67)
45-59	2,468	35	0.20 (0.08-0.53)	37	Reference	27	1.72 (0.91-3.27)
30-44	758	28	0.39 (0.16-0.90)	53	Reference	20	2.04 (1.14-3.65)
15-29	220	26	7.15 (0.04-125.7)†	64	Reference	10	2.23 (0.74-6.78)
0-14	75	20	2.39 (0.72-7.87)	80	Reference	NA	NA

- CysC είναι πιο ευαίσθητος και πιο ειδικός δείκτης για την πρόμνη ανίχνευση της ONB από την κρεατινίνη
- Μικρές μειώσεις του ΡΣΔ ανιχνεύονται πιο εύκολα με την χρήση της CysC παρά με την κρεατινίνη.

Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη Ζελατινάση των ουδετεροφίλων (NGAL)

- Υπεροικογένεια της λιποκαλίνης / MB 25 kd, 178 αα
- Ομοιοπολικά συνδεδεμένη με την ζελατινάση (MMP-9) στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα.
- Μεταφορέας σιδήρου
- Εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα στα σωληναριακά κύτταρα αλλά και σε άλλους ιστούς (προστάτης, πνεύμονες, παχύ έντερο)
- αλλά είναι το πιο πολυεκφρασμένο μόριο σε ONB
- Δράση:
 - Μειώνει την απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων
 - Αυξάνει τον πολλαπλασιασμό τους
 - Προστατεύει τα σωληναριακά κύτταρα με την αύξηση του ένζυμου οξυγενάση της αίμης 1
- Δεσμεύει το σίδηρο και έτσι μειώνει τον σχηματισμό ελευθέρων ριζών

Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη Ζελατινάση των ουδετεροφιλων (NGAL)

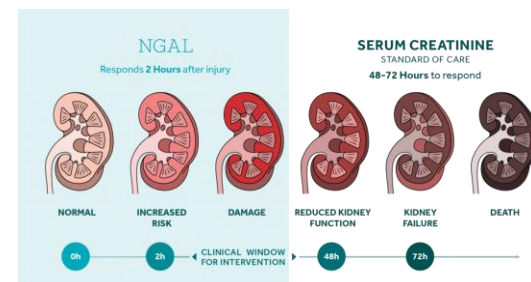
- Αυξάνει την έκφραση της >X10 στο αίμα και >X100 στα ούρα σε ONB, ειδικά νεφρική ισχαιμία.
- Προβλέπει ONB σε
 - PCI
 - Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (παιδια/ενηλικες)
 - Βαρέως Πασχόντων Παιδιών
- Παρόμοια διαγνωστική ισχύ σε ορό και ούρα
- Ίσως χρήσιμη για ΔΔ ανάμεσα σε προνεφρική και **ΟΣΝ** (δεν εκφράζεται σε προνεφρική ONB)
- Επηρεάζεται από την ηλικία :Ισχυρότερο στα **παιδιά**
- Μετα-ανάλυση του Bellomo :προγνωση της : Εξέλιξη νόσου, Ανάγκη για RRT, Θνητότητα

Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; **54**: 1012-1024.

Λιποκαλίνη σχετιζόμενη με τη Ζελατινάση των ουδετεροφιλων (NGAL)

• Υπέρ:

- Έγκαιρη πρόβλεψη της ONB
- ΔΔ μεταξύ ΟΣΝ και προνεφρική αζωθαιμία (δεν εκφράζεται σε προνεφρική ONB)
- Πρόγνωση έκβασης
 - Εξέλιξη νόσου
 - Ανάγκη για RRT
 - Θνητότητα



• Κατά

- Αίμα :Επηρεάζεται από προϋπάρχουσα ΧΝΝ, φλεγμονώδη νόσο , νεοπλασίες
- Ούρα : Προϋπάρχουσα ΧΝΝ, ουρολοίμωξη

KIM-1

- Διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη – πιθανά μόριο προσκόλλησης
- Σε ακέραια σωληναριακά κύτταρα :πολύ χαμηλή έκφραση ενώ
- κύτταρα του εγγυς σωληναρίου μετά από ισχαιμική βλάβη : εκφράζεται σε αφθονία
- Διασπάται και αποβάλλεται στα ούρα ένα τμήμα της κατά την βλάβη του σωληναρίου και παραμένει σε όλη την διάρκεια της βλάβης
- **Δείκτης σωληναριακής βλάβης του εγγύς σωληναρίου**
- Ο FDA εισήγαγε τον KIM-1 στους δείκτες νεφρικής λειτουργίας που παρακολουθούν για νεφρική βλάβη που προκαλείται από νέα φάρμακα
- **Δύσκολος προσδιορισμός**

Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**: 3265-3268.

Han WK, Bonventre JV. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; **10**: 476-482.

Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 904-912. 47

van Timmeren MM, Vaidya VS, van Ree RM, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of graft loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007; **84**: 1625-1630.

IL-18

- 18 kDa προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη
- Παράγεται από σωληναριακά κύτταρα και μακροφάγα
- Με την ONB, ιδιαίτερα με την ισχαιμική: επάγεται και στα ΝΣΚ του απω εσπειραμένου σωληναρίου
- Χρήση:
 - Ευαίσθητος πρώιμος βιοδεικτης για ONB, ειδικά σε καρδιοχειρουργικά περιστατικά
 - Ισχυρός προβλεπτικός παράγοντας της ONB στις επόμενες 48 ώρες
- Αρνητικό:
 - Αυξάνει και σε άλλες καταστάσεις, όπως σήψη, φλεγμονή, αυτοάνοση νόσος

Συνδεδειγμένη πρωτεΐνη-7 του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα και ο ιστικός αναστολέας της μεταλλοπρωτεΐνης-2

AJKD

Original Investigation

Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis

Julie Ho, MD,^{1,2} Navdeep Tangri, MD, PhD,^{1,3,4} Paul Komenda, MD,^{1,3} Amit Kaushal, MD,^{1,3} Manish Sood, MD,⁵ Ranveer Brar, BSc,³ Kamal Gill, BSc,³ Simon Walker, BSc,³ Kerry MacDonald, MLIS,⁶ Brett M. Hiebert, MSc,⁷ Rakesh C. Arora, MD,^{7,8} and Claudio Rigatto, MD, MSc^{1,3}

REVIEW ARTICLE | VOLUME 36, ISSUE 1, P125-140, JANUARY 2020

The Role of Biomarkers in Acute Kidney Injury

Nattachai Srisawat, MD, PhD • John A. Kellum, MD

Conclusions: In adults, known urinary, plasma, and serum biomarkers of AKI possess modest discrimination at best when measured within 24 hours of cardiac surgery.

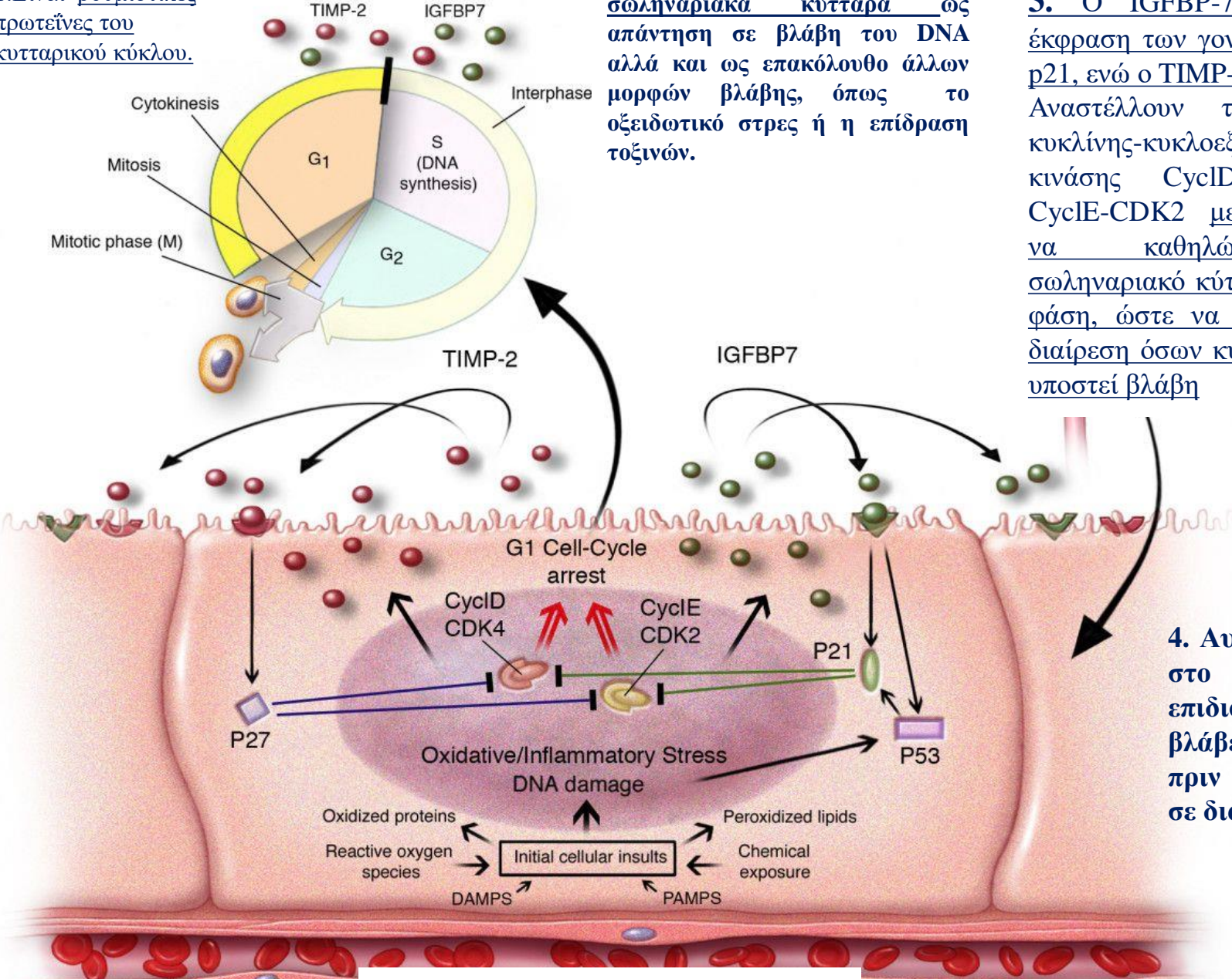
Am J Kidney Dis. 66(6):993-1005. © 2015 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the National Kidney Foundation, Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://>

- Οι μέχρι τώρα βιοδείκτες έχουν μια μέτρια ικανότητα να προβλέψουν την ONB
- Κανένας από τους «παλιούς» βιοδείκτες δεν προβλέπει την ONB αρκετά νωρίς για να επιτρέψει μέτρα πρόληψης
- Οι TIMP-2 και IGFB-7, ειδικά όταν χρησιμοποιηθούν μαζί, γίνονται ένας αξιόπιστος δείκτης πρώιμης ONB

1. Είναι ρυθμιστικές πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου.

2. Παράγονται από τα σωληναριακά κύτταρα ως απάντηση σε βλάβη του DNA αλλά και ως επακόλουθο άλλων μορφών βλάβης, όπως το οξειδωτικό στρες ή η επίδραση τοξινών.

3. Ο IGFBP-7 επάγει την έκφραση των γονιδίων p53 και p21, ενώ ο TIMP-2 του p27. Αναστέλλουν τα σύμπλοκα κυκλίνης-κυκλοεξαρτώμενης κινάσης CyclD-CDK4 και CyclE-CDK2 με αποτέλεσμα να καθλώνουν το σωληναριακό κύτταρο στην G1 φάση, ώστε να αποφευχθεί η διαίρεση όσων κυττάρων έχουν υποστεί βλάβη



4. Αυτό δίνει χρόνο στο κύτταρο να επιδιορθώσει τις βλάβες στο DNA πριν προχωρήσει σε διαίρεση.

TIMP-2 & IGFBP7

TIMP-2 & IGFBP7

FDA News Release

FDA allows marketing of the first test to assess risk of developing acute kidney injury

For Immediate Release

September 5, 2014



TIMP-2 & IGFBP7
Ή αλλιώς...
NephroCheck

Kashani *et al. Critical Care* 2013, **17**:R25
<http://ccforum.com/content/17/1/R25>



RESEARCH

Open Access

Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury

Kianoush Kashani¹, Ali Al-Khafaji², Thomas Ardiles³, Antonio Artigas⁴, Sean M Bagshaw⁵, Max Bell⁶, Azra Bihorac⁷, Robert Birkhahn⁸, Cynthia M Cely⁹, Lakhmir S Chawla¹⁰, Danielle L Davison¹⁰, Thorsten Feldkamp¹¹, Lui G Forni¹², Michelle Ng Gong¹³, Kyle J Gunnerson¹⁴, Michael Haase¹⁵, James Hackett¹⁶, Patrick M Honore¹⁷, Eric AJ Hoste¹⁸, Olivier Joannes-Boyau¹⁹, Michael Joannidis²⁰, Patrick Kim²¹, Jay L Koyner²², Daniel T Laskowitz²³, Matthew E Lissauer²⁴, Gernot Marx²⁵, Peter A McCullough²⁶, Scott Mullaney²⁷, Marlies Ostermann²⁸, Thomas Rimmelé²⁹, Nathan I Shapiro³⁰, Andrew D Shaw³¹, Jing Shi³², Amy M Sprague³³, Jean-Louis Vincent³⁴, Christophe Vinsonneau³⁵, Ludwig Wagner³⁶, Michael G Walker³², R Gentry Wilkerson³⁷, Kai Zacharowski³⁸ and John A Kellum^{39*}

Predictive value of cell cycle arrest biomarkers for cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis

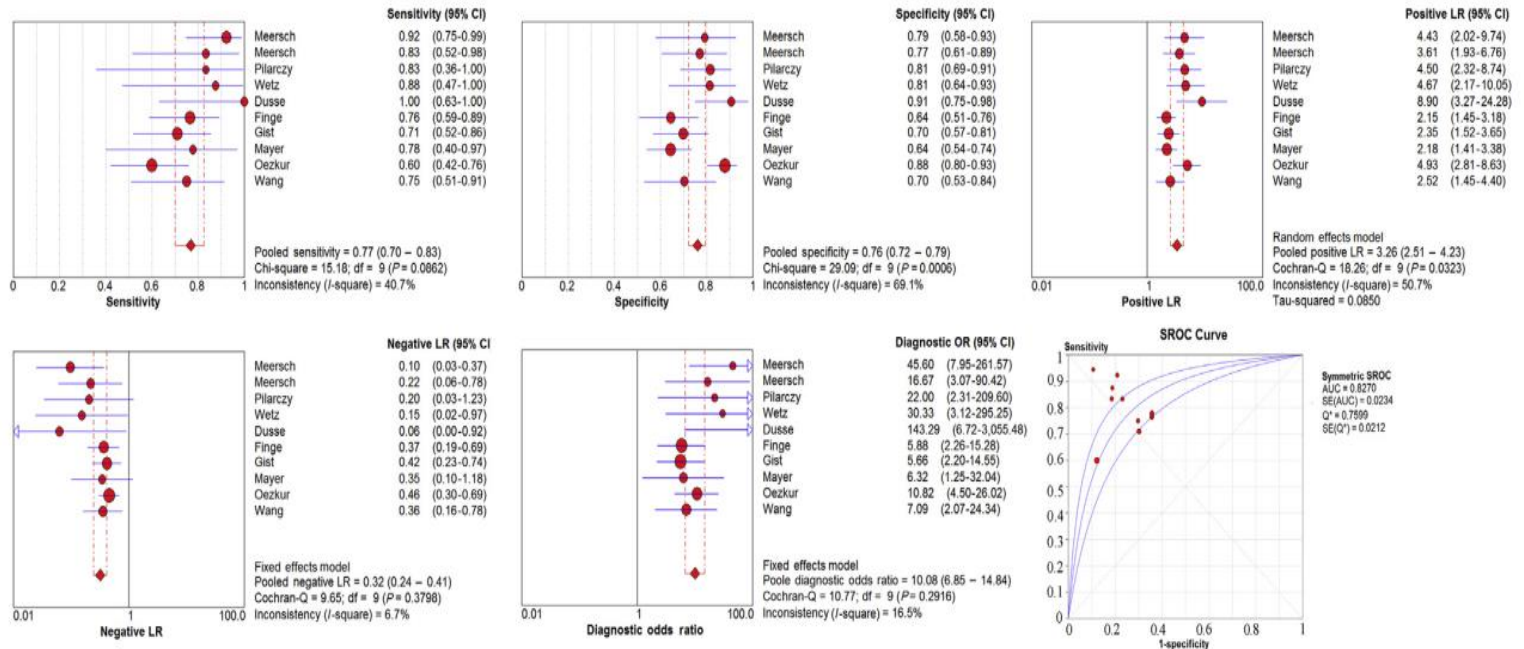
British Journal of Anaesthesia, 121 (2): 350–357 (2018)

doi: 10.1016/j.bja.2018.02.069

Advance Access Publication Date: 3 May 2018

Review Article

TIMP-2 & IGFBP7



Pooled sensitivity and specificity with corresponding 95% confidence intervals (CI) were 0.77 (95% CI: 0.70e0.83, I²40.7%) and 0.76 (95% CI: 0.72e0.79, I²69.1%), respectively. Pooled positive likelihood ratio (LR), negative LR, and diagnostic odds ratio were 3.26 (95% CI: 2.51e4.23, I²50.7%), 0.32 (95% CI: 0.24e0.41, I²6.7%), and 10.08 (95% CI: 6.85e14.84, I²16.7%), respectively. The area under the curve estimated by summary receiver operating characteristics was 0.83 [standard error (SE) 0.023] with a Q* value of 0.759 (SE 0.021).

Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial



Melanie Meersch¹, Christoph Schmidt¹, Andreas Hoffmeier², Hugo Van Aken¹, Carola Wempe¹, Joachim Gerss³ and Alexander Zarbock^{1*}

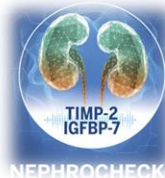
© 2017 The Author(s). This article is published with open access at Springerlink.com

- one single-center trial
- including 882 patients undergoing cardiac surgery
- 276 patients were identified as high risk for AKI using TIMP/IGFBP7

Standard Care
Or

KDIGO AKI care bundles

- Αποφυγή νεφροτοξικών
- Διακοπή αναστολέων άξονα PAA
- Στενή παρακολούθηση κρεατινίνης, διούρησης
- Ευογκαιμία (με επεμβατικές μεθόδους)
- Ευγλυκαιμία

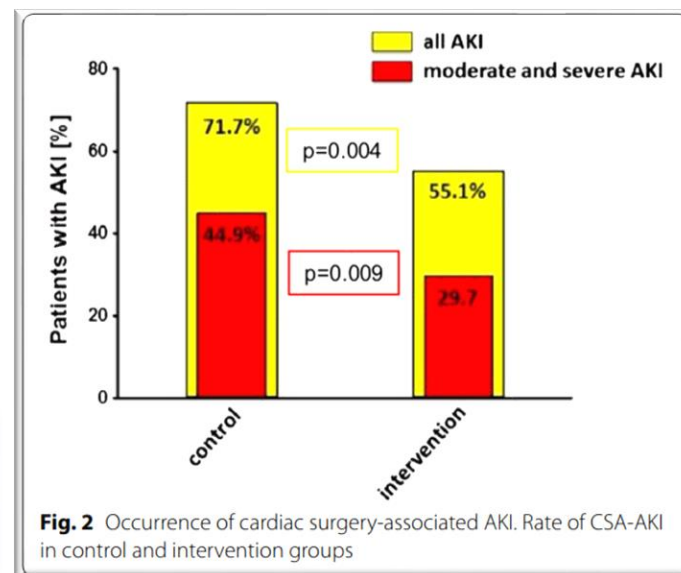


Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery

The Prospective Randomized BigPAK Study

Göcze, Ivan MD[†]; Jauch, Dominik MD[†]; Götz, Markus MD[†]; Kennedy, Pascal[†]; Jung, Bettina MD[†]; Zeman, Florian[§]; Gnewuch, Carsten MD[¶]; Graf, Bernhard M. MD^{||}; Gnann, Wolfgang^{**}; Banas, Bernhard MD[‡]; Bein, Thomas MD^{||}; Schlitt, Hans J. MD^{*}; Bergler, Tobias MD[‡]

Conclusions: Early biomarker-based prediction of imminent AKI followed by implementation of KDIGO care bundle reduced AKI severity, postoperative creatinine increase, length of ICU, and hospital stay in patients after major noncardiac surgery.



Συμπεράσματα για τους Βιοδείκτες

- Οι νεφρολόγοι δεν έχουμε ακόμα την «τροπονίνη» μας, στο δικό μας NSTEMI (ONB χωρίς αύξηση κρεατινίνης)
- Κανείς από τους βιοδείκτες δεν είναι πραγματικά ειδικός για την ONB
- Η πρώιμη ανίχνευση της ONB με βιοδείκτες, δεν φαίνεται, τουλάχιστον σήμερα, να βελτιώνει την πρόγνωση μια που η μόνη θεραπεία που έχουμε είναι αυτή της νεφρικής υποκατάστασης
- Μπορεί να βελτιωθεί η πρόγνωση μόνο με την καλύτερη διαστρωμάτωση κινδύνου για τον ασθενή και πρόληψη της ONB

Βιοδείκτες ή κλασσικές μέθοδοι για διαστρωμάτωση κινδύνου για ONB?

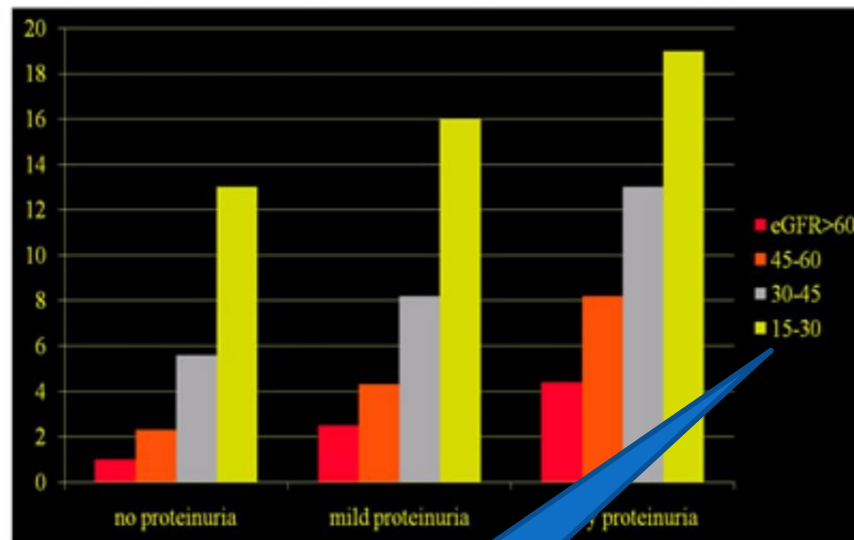
Proteinuria and CKD and risk for AKI

Table 6 | Causes of AKI: exposures and susceptibilities for non-specific AKI

Exposures	Susceptibilities
Sepsis	Dehydration or volume depletion
Critical illness	Advanced age
Circulatory shock	Female gender
Burns	Black race
Trauma	CKD
Cardiac surgery (especially with CPB)	Chronic diseases (heart, lung, liver)
Major noncardiac surgery	Diabetes mellitus
Nephrotoxic drugs	Cancer
Radiocontrast agents	Anemia
Poisonous plants and animals	

CKD, chronic kidney disease; CPB, cardiopulmonary bypass.

Ποιος σουπερ – βιοδεικτης θα μου πει, ποιος ασθενής τα έχει αυτά?



James et al, The Lancet, 2010

Γνωρίζοντας την προϋπάρχουσα ΧΝΝ και την λευκωματουρία

James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. Lancet. 2010;376:2096–2103

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury

Furosemide stress test

Development and Standardization of a Furosemide Stress Test to Predict the Severity of Acute Kidney Injury

Lakhmir S Chawla^{1,2*}, Danielle L Davison¹, Ermira Brasha-Mitchell¹, Jay L Koyner³, John M Arthur⁴, Andrew D Shaw⁵, James A Tumlin⁶, Sharon A Trevino³, Paul L Kimmel⁷ and Michael G Seneff¹

The furosemide stress test (FST)

- Δεν είναι βιοδείκτης, αλλά είναι ένα κλινικό εργαλείο για την εκτίμηση της εξέλιξης μιας ONB
- Βασίζεται στην χορήγηση iv φουροσεμιδης:
 - Σε ευογκαιμικούς ασθενείς με ONB σταδίου 1 ή 2.
 - 1 mg/kg σε ασθενείς που δεν λάμβαναν πριν Φουροσεμίδη
 - Ή 1.5 mg/kg σε ασθενείς που λάμβαναν Φουροσεμίδη
- Ένας όγκος ούρων >200 mL σε 2 ώρες δείχνει απάντηση στο τεστ

Σε μελέτες παρατήρησης, η μη απάντηση στο FST είναι προγνωστική για:

- Εξέλιξη της ONB στη φαση 3
- Της μελλοντικής ανάγκης για θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης
- Αυξημένη θνησιμότητα

Crit Care. 2013;17(5):R207. Epub 2013 Sep 20 Crit Care. 2018;22(1):101. Epub 2018 Apr 19.

J Crit Care. 2019;52:109. Epub 2019 Apr 9.

J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):2023. Epub 2015 Feb

Πρόληψη ΟΝΒ

Αναγνώριση προδιαθεσικών
παραγόντων

Άρση του αίτιου

Διασφάλιση ότι δεν θα υπάρχει
περεταίρω προσβολές κατά της
νεφρικής λειτουργίας

Καταστάσεις που σχετίζονται με
ΟΣΝ:

- Μεγάλες χειρουργικές
επεμβάσεις
- Σήψη
- Υπογκαιμία
- Παγκρεατίτιδα
- Καρδιογενής καταπληξία
- Αιμορραγική καταπληξία

Νοσηρότητες που αυξάνουν τον
κίνδυνο για ΟΣΝ:

- ΧΝΝ
- Αγγειακή νόσος
- ΣΔ
- Κακοήθεια
- ΣΚΑ

Πρόληψη ΟΝΒ

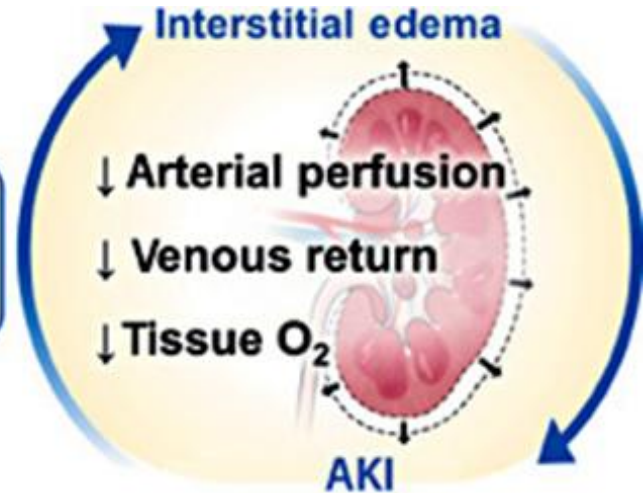
Σταθεροποίηση αιμοδυναμικής κατάστασης

- Ανεξάρτητα από το αίτιο , αποτρέπει περαιτέρω νεφρική βλάβη
- **Υπογκαιμία:** Άμεση αναστροφή

- **Χορ**



Exceed lymphatic drainage



- **Είδ**

- Όχι όλα το ίδιο

- **Υπόταση :**

- Επί ΜΑΠ < 65 mmHg , χορήγηση αγγειοσυσπαστικών

Χορήγηση Υγρών

INTRAVENOUS FLUIDS: EDITED BY JOHN MYBURGH

The ideal crystalloid – what is ‘balanced’?

Morgan, Thomas J.

Author Information

Current Opinion in Critical Care 19(4):p 299-307, August 2013. | DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283632d46

Τα ιδανικά κρυσταλλοειδή διαλύματα :
ισορροπημένα διαλύματα
τύπου Ringers Lactate.

Ο όρος «ισορροπημένα» χαρακτηρίζει διαλύματα όπου το ανιόν χλωρίου έχει αντικατασταθεί από ένα άλλο μεταβολιζόμενο ανιόν.

Μικροτερος κινδυνος για ONB

Blood
Purification

Review – Advances in CKD 2017

Blood Purif 2017;43:163–172
DOI: 10.1159/000452702

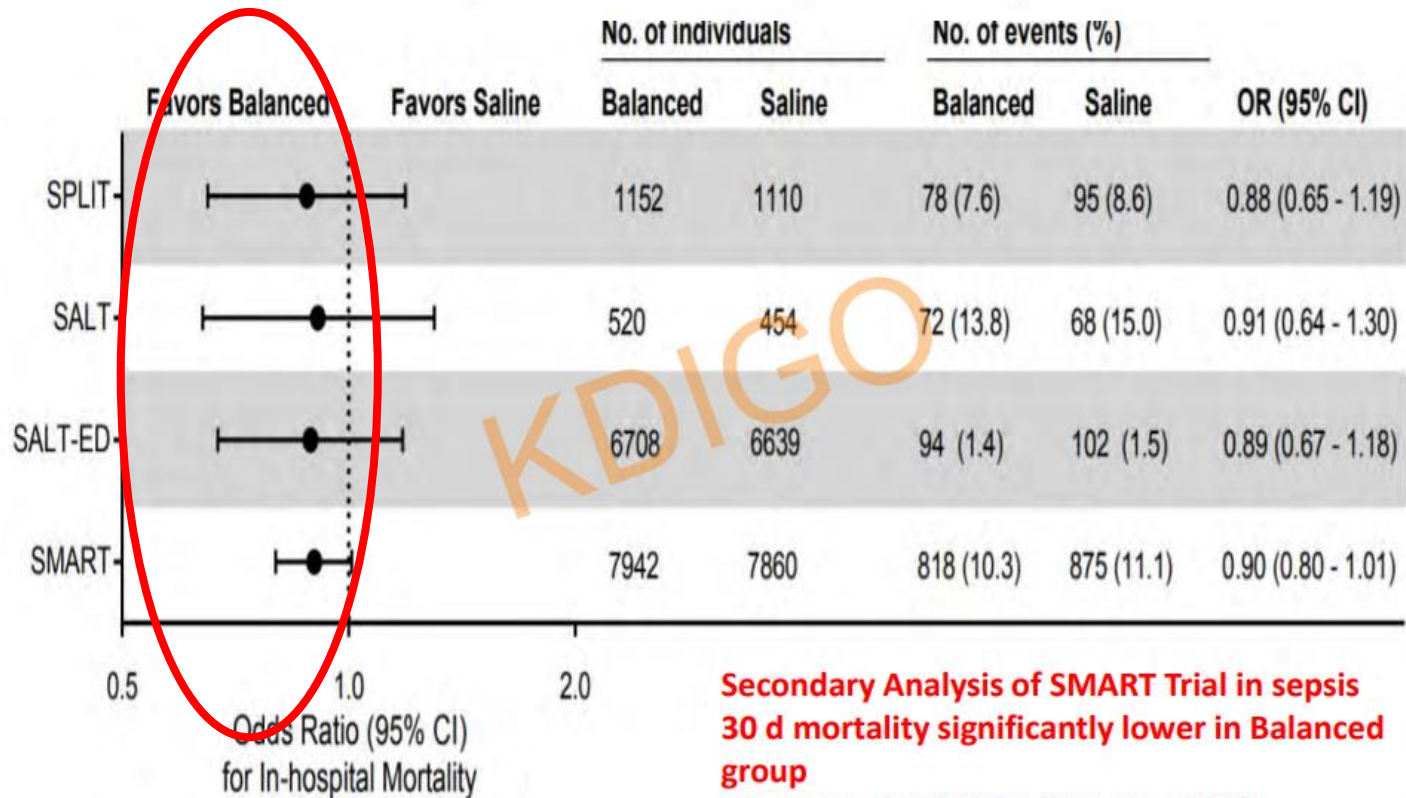
Intravenous Fluids and Acute Kidney Injury

Xiaoqiang Ding^a Zhen Cheng^{b,c} Qi Qian^c

- Ο Normal Saline λόγω αυξημένης περιεκτικότητας σε χλώριο, οδηγεί σε υπερχλωραιμική οξέωση με κίνδυνο
- θρομβοπάθειας και
- υπερχλωραιμίας,
- αυξάνει την κατακράτηση υγρών, μειώνει την αιμάτωση του νεφρικού φλοιού μέσω διόγκωσης του διάμεσου ιστού και μειώνει τη σπειραματική διήθηση μέσω ενεργοποίησης του σωληναριοσπειραματικού μηχανισμού και τελικώς
- αγγειοσύσπαση του προσαγωγού αρτηριδίου.
- Έχουν ένδειξη σε υποχλωραιμική μεταβολική αλκαλωση
- Διαβητική κετοξέωση

Επίδραση των ισορροπημένων διαλύματων σε σχέση με το NS στην θνησιμότητα σε ασθενείς στην ΜΕΘ

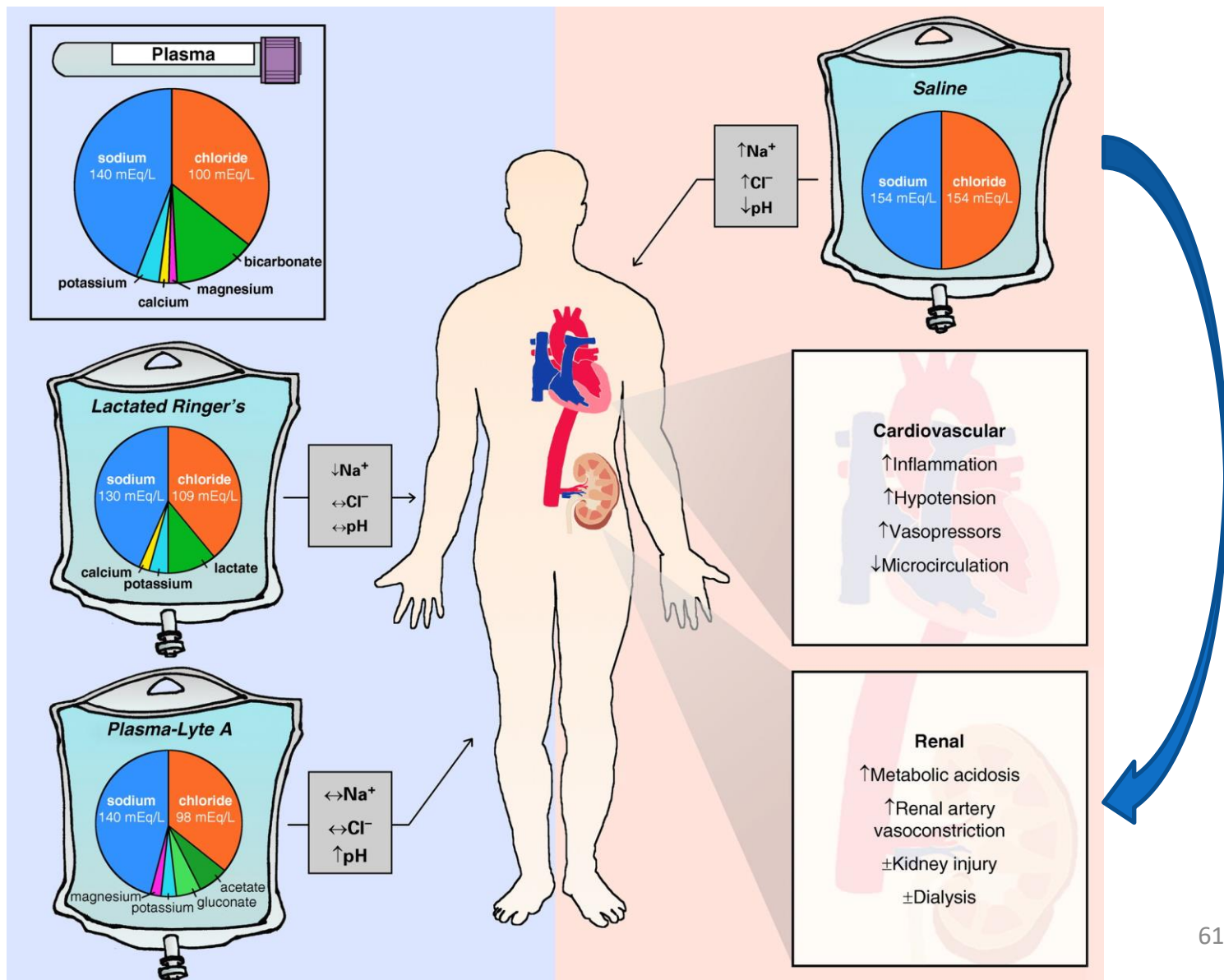
Effects of balanced crystalloids compared to saline on in-hospital mortality in ICU patients



**Secondary Analysis of SMART Trial in sepsis
30 d mortality significantly lower in Balanced
group
Brown et al, AJRCCM (August, 2019)**

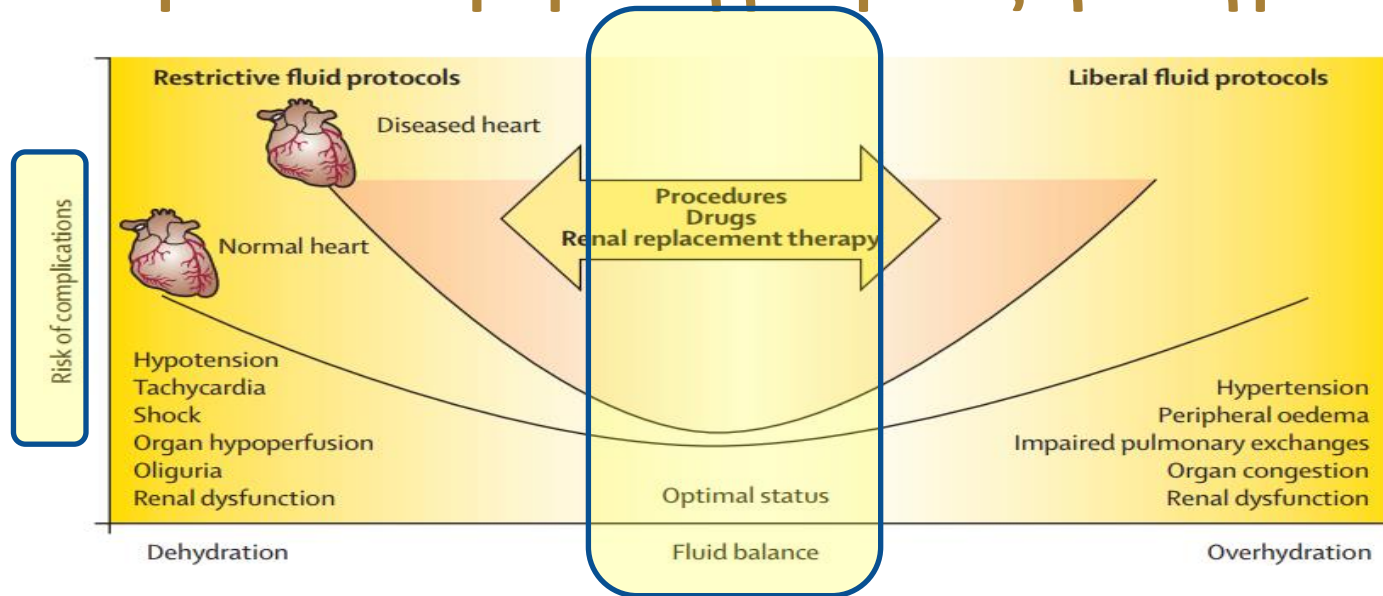
Semler, Kellum Am J Respir Crit Care Med 15;199(8):952-960, 2019

Effects of crystalloid composition on plasma electrolytes and organ function



Θεραπευτική Προσέγγιση

Θεραπευτική προσέγγιση-Ισοζύγιο υγρών



Όριο ενυδάτωσης : επίτευξη ευογκαιμίας

original article

<http://www.kidney-international.org>
© 2009 International Society of Nephrology

SHOCK, Vol. 44, No. 5, pp. 431-437, 2015

INCREASED FLUID ADMINISTRATION AFTER EARLY ACUTE KIDNEY INJURY IS ASSOCIATED WITH LESS RENAL RECOVERY

Mario Raimundo,[†] Siobhan Crichton,[‡] John R. Martin,[§] Yadullah Syed,^{*} Matt Varrier,[†] Duncan Wyncoll,[†] and Marlies Ostermann^{*†}

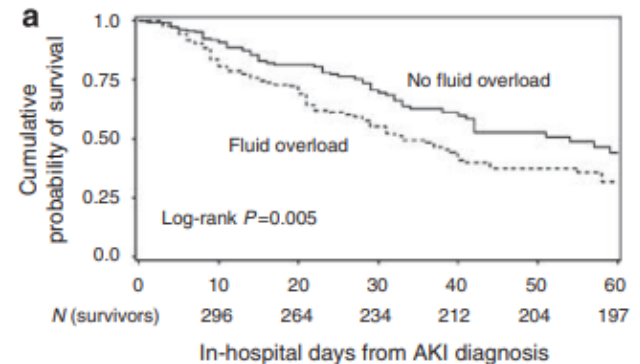
	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
	Progression to AKI III			Death in hospital		
Fluid gain (per liter/day)	2.7 (1.9-3.7)	<0.001	1.7 (1.3-2.1)	<0.001		
Urine output (per liter/day)	0.2 (0.1-0.3)	<0.001	0.5 (0.4-0.7)	<0.001		
Fluid intake (per liter/day)	2.3 (1.8-2.8)	<0.001	1.5 (1.3-1.7)	<0.001		
	Patients with high fluid gain (>1 liter/day)			Patients with less fluid gain (≤1 liter/day)		
Urine output (per liter/day)	0.2 (0.1-0.4)	<0.001	0.5 (0.3-0.9)	0.02	0.4 (0.2-0.6)	<0.001
Fluid intake (per liter/day)	2.9 (1.8-4.9)	<0.001	1.5 (1.1-2.1)	0.005	2.2 (0.5-3.3)	<0.001
	Progression to AKI III			Death in hospital		
Model 1 [*]						
Fluid gain (per liter/day)	2.7 (1.8-4.1)	<0.001	1.6 (1.2-2.1)	0.001		
Model 2 [†]						
Urine output (per liter/day)	0.8 (0.3-2.2)	0.6	0.8 (0.4-1.4)	0.66		
Fluid intake (per liter/day)	1.8 (1.1-2.8)	0.02	1.3 (1.0-1.8)	0.09		

AKI, acute kidney injury; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CAD, coronary artery disease; CCF, congestive cardiac failure; CI, confidence interval; MAP, mean arterial pressure; OR, odds ratio; SOFA, sequential organ failure assessment.

^{*}All models adjusted for age, sex, CAD and/or CCF; DO₂, MAP, diuretic use, type of fluids administered, SOFA, and APACHE scores on admission.

Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury

Josée Bouchard¹, Sharon B. Soroko¹, Glenn M. Chertow², Jonathan Himmelfarb³, T. Alp Ikizler⁴, Emil P. Paganini⁵ and Ravindra L. Mehta¹, Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group



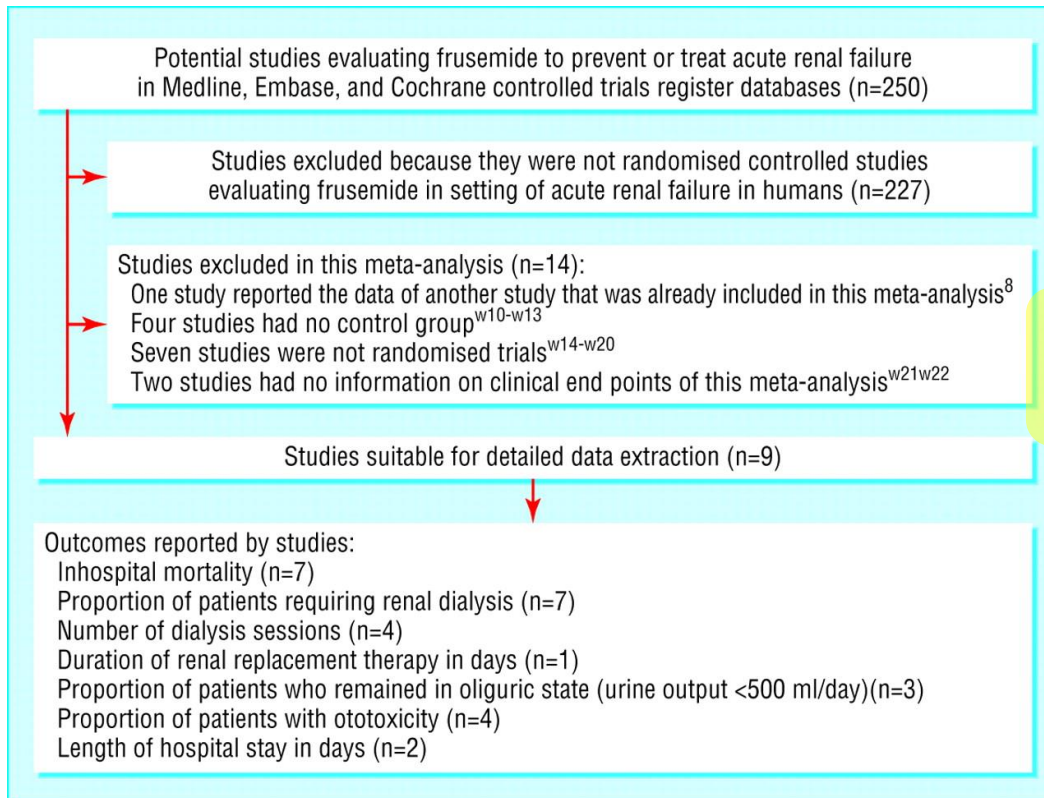
Θεραπευτική προσέγγιση-Ισοζύγιο υγρών και Διουρητικά



Chapter 3.4: The use of diuretics in AKI

3.4.1: We recommend not using diuretics to prevent AKI. (1B)

3.4.2: We suggest not using diuretics to treat AKI, except in the management of volume overload. (2C)



What is already known in this topic

Frusemide, a potent loop diuretic, can induce diuresis in some patients with acute renal impairment

What this study adds

Frusemide is not associated with any clinical benefits when used to prevent and treat acute renal failure in adults

High doses of frusemide may be associated with an increased risk of ototoxicity

9 μελέτες
849
ασθενείς

Θεραπευτική προσέγγιση

- Υπερκαλιαιμία
- Υπερφωσφαταιμία
- Υποασβεστιαίμία
- Υπερουριχαιμία
- Μεταβολική Οξεώση
- Θρεψη

Συμπεράσματα για πρόληψη και την αντιμετώπιση ONB

- Καθοδήγηση μέσω του βιοδείκτη TIMP-2/IGFBP7 εφαρμογής προστατευτικών μέτρων για ONB
- Αναγνώριση προδιαθεσικών παραγόντων
- Άρση του αίτιου
- Σταθεροποίηση αιμοδυναμικής κατάστασης
 - Υγρά / αγγειοσυσπαστικά
- Καλύτερα τα ισορροπημένα διαλύματα
- Ενυδάτωση μέχρι ευογκαιμία.
- Χρήση διουρητικών μόνο για αποφυγή της υπερφόρτωσης και όχι για πρόληψη της ONB.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας



Ποιο από τα παρακάτω ευρήματα είναι πιο πολύ συμβατό με διατηρημένη σωληναριακή λειτουργία σε ένα υπογκαιμικό ασθενή και προηγούμενη φυσιολογική νεφρική λειτουργία?

1. οσμωτικότητα ούρων 800 mOsm/kg
2. Fe Ουρίας 45%
3. Ουρία 24 mg/dl
4. Νάτριο σε δείγμα ούρων : 40 mEq/l

Ποιο από τα παρακάτω ευρήματα είναι πιο πολύ συμβατό με διατηρημένη σωληναριακή λειτουργία σε ένα υπογκαιμικό ασθενή και προηγούμενη φυσιολογική νεφρική λειτουργία?

1. οσμωτικότητα ούρων 800 mOsm/kg
2. Fe Ουρίας 45%
3. Ουρία 24 mg/dl
4. Νάτριο σε δείγμα ούρων : 40 mEq/l

Ποιο από τις παρακάτω προτάσεις για την FeNa , ΔΕΝ ισχύει:

1. Τιμή < 1% είναι συμβατή με παρανεφρική αζωθαιμία
2. Δεν εξαρτάται από τον όγκο των ούρων όπως η [UNa]
3. Η τιμή <1% για προνεφρική αζωθαιμία, ισχύει μόνο για ασθενείς με αρκετά μειωμένο ΡΣΔ
4. Η ΟΝΒ από σκιαγραφικά, εμφανίζουν πάντα FeNa > 1%

Ποιο από τις παρακάτω προτάσεις για την FeNa , ΔΕΝ ισχύει:

1. Τιμή < 1% είναι συμβατή με παρανεφρική αζωθαιμία
2. Δεν εξαρτάται από τον όγκο των ούρων όπως η [UNa]
3. Η τιμή <1% για προνεφρική αζωθαιμία, ισχύει μόνο για ασθενείς με αρκετά μειωμένο ΡΣΔ
4. **Η ONB από σκιαγραφικά, εμφανίζουν πάντα FeNa > 1%**

Ποιος από τους παρακάτω παράγοντες αναστέλλει τον κύκλο G1 κυττάρων που παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην πρόκληση νεφρικής βλάβης:

1. KIM1
2. NGAL
3. CYSTATIN –C
4. IGFBP7 & TIMP2

Ποιος από τους παρακάτω παράγοντες αναστέλλει τον κύκλο G1 κυττάρων που παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην πρόκληση νεφρικής βλάβης:

1. KIM1
2. NGAL
3. CYSTATIN –C
- 4. IGFBP7 & TIMP2**

Για την Cystatin-C ισχύουν όλα τα παρακάτω **εκτός από ένα:**

1. 13 kDa, ενδογενής αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης.
2. Συντίθεται μόνο στα σωληναριακά κύτταρα με σταθερό ρυθμό
3. Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής (~2h)
4. Επαναρροφάται και καταβολίζεται σχεδόν στο σύνολο της στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

Για την Cystatin-C ισχύουν όλα τα παρακάτω **εκτός από ένα:**

1. 13 kDa, ενδογενής αναστολέας πρωτεασών κυστεΐνης.
2. **Συντίθεται μόνο στα σωληναριακά κύτταρα με σταθερό ρυθμό**
3. Μικρός χρόνος ημίσειας ζωής (~2h)
4. Επαναρροφάται και καταβολίζεται σχεδόν στο σύνολο της στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο

- Ευχαριστώ πολύ