

Urinary NGAL as a predictor of acute kidney injury in patients with acute heart failure

Močový NGAL ako prediktor akútneho renálneho poškodenia u pacientov s akútnym srdcovým zlyháváním

Danková M¹, Pázmanová T¹, Hricák V², Gergel J³, Svobodová V⁴, Žitný B⁴, Daňová K⁵, Remišová S¹, Pontúch P¹

¹IV. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava, Slovenská republika

Dankova M, Pazmanova T, Hricak V, Gergel J, Svobodova V, Zitny B, Danova K, Remisova S, Pontuch P. **Urinary NGAL as a predictor of acute kidney injury in patients with acute heart failure.** Cardiology Lett. 2016;25(1):9–15

Abstract. Aim: To assess differences in the levels of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (u-NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in patients with acute heart failure (AHF) in relation to NT-proBNP and a dose of intravenously administered furosemide.

Patients and Methods: We analysed urine samples in 60 patients with acute heart failure admitted to the Coronary Care Unit of the 4th Department of Internal Medicine and to the Department of Emergency Cardiology of National Institute of Cardiovascular Diseases. Urine samples were collected immediately at admission and after 24 hours. The supernatants were stored at –72 °C and analysed by ELISA (Bioporto, Denmark). AKI was defined according to KDIGO based on serum creatinine concentration and urine output and patients were divided into two groups: without AKI (AKI–, n=49) and with AKI (AKI+, n=11). Data were analysed using the statistical program JMP7.

Results: The median age of all patients was 69 (IQR 61–79) years with the gender distribution 32/18 (M/F). Patients in the AKI+ group had significantly higher u-NGAL levels on admission compared with the AKI– patients (median 87 vs. 18.2 ng/ml; p=0.004) and also after 24 hours (163.7 vs. 34.5 ng/ml; p=0.0004). There was no difference between groups in serum creatinine on admission, but a significant increase in serum creatinine was found in the AKI+ group after 24 hours (117.6 vs. 94.5 µmol/l, p=0.02). The initial intravenous dose of furosemide was higher in the AKI+ compared with AKI– (arithmetic mean 85.9 vs 32.4 mg, p=0.002) and correlated with u-NGAL on admission (r=0.39, p=0.006) and after 24 hours (r=0.38, p=0.01). We have found positive correlation between u-NGAL on admission and NT-proBNP (r=0.39, p=0.002) and also between u-NGAL after 24 hours and NT-proBNP (r=0.35, p=0.01). Based on ROC analysis, sensitivity of u-NGAL on admission for AKI was 72.7%, specificity 80.4% and AUC ROC 0.78.

Conclusions: Urinary NGAL on admission and after 24 hours predicted kidney injury before the rise in serum creatinine, and correlated with increasing levels of serum NT-proBNP and an initial dose of intravenously administered furosemide. Fig. 4, Tab. 3, Ref. 25, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: urinary NGAL – acute kidney injury – NT-proBNP – acute heart failure

Danková M, Pázmanová T, Hricák V, Gergel J, Svobodová V, Žitný B, Daňová K, Remišová S, Pontúch P. **Močový NGAL ako prediktor akútneho renálneho poškodenia u pacientov s akútnym srdcovým zlyháváním.** Cardiology Lett. 2016;25(1):9–15

Zo ¹IV. internej kliniky LFUK a UNB, Bratislava, ²Oddelenia akútnej kardiológie, NÚSCH a.s., Bratislava, ³Medirexu a.s., Bratislava, ⁴STU Vital s. r. o., Bratislava a ⁵Oddelenia laboratórnej medicíny, NÚSCH a.s., Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 15. júna 2015; prijaté dňa 20. júna 2015

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Marcela Danková, PhD., IV. interná klinika LFUK a UNB, Antolská 11, 851 07 Bratislava, e-mail: dr.dankova@gmail.com

Abstrakt. Cieľ: Cieľom práce bolo posúdiť rozdiely v močových hodnotách lipokalínu asociovaného so želatínázou neutrofilov (u-NGAL) ako markera akútneho poškodenia obličiek (AKI) u pacientov s akútnym srdcovým zlyháváním (ASZ) v závislosti od NT-proBNP a dávky intravenózne podaného furosemidu.

Pacienti a metódy: Celkovo sme analyzovali vzorky moču u 60 pacientov s ASZ prijatých na KJ IV. internej kliniky a Oddelenia akútnej kardiológie NÚSCH. Odobrali sme vzorku moču pri prijatí a o 24 hodín na vyšetrenie NGAL. Supernatanty boli uskladnené pri teplote -72°C a vyšetrené metódou ELISA (Bioporto, Dánsko). Poškodenie obličiek bolo definované podľa KDIGO na základe dynamiky kreatinémie a dennej diurézy a pacienti boli rozdelení do skupín bez AKI (AKI-, $n = 49$) a s AKI (AKI+, $n = 11$). Údaje boli analyzované štatistickým programom JMP 7.

Výsledky: Medián veku v celom súbore bol 69 (IQR: 61 – 79) rokov so zastúpením pohlaví 32/18 (M/Ž). V skupine pacientov AKI+ bol medián hodnôt u-NGAL pri prijatí významne vyšší ako u pacientov AKI- (87 vs. 18,2 ng/ml; $p = 0,004$), rovnako u-NGAL po 24 hodinách dosahoval vyššie hodnoty u AKI+ pacientov (163,7 vs. 34,5 ng/ml; $p = 0,0004$). Rozdiel v sérovom kreatiníne pri prijatí medzi skupinami zaznamenaný nebol, významné zvýšenie kreatinínu sme zaznamenali až po 24 hodinách v skupine AKI+ (117,6 vs. 94,5 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,02$). Priemerná úvodná intravenózna dávka furosemidu bola vyššia v skupine AKI+ v porovnaní s AKI- (85,9 vs. 32,4 mg, $p = 0,002$) a korelovala s u-NGAL pri prijatí ($r = 0,39$, $p = 0,006$) aj po 24 hodinách ($r = 0,38$, $p = 0,01$) v celom súbore. Pozitívnu koreláciu sme zaznamenali medzi u-NGAL pri prijatí a NT-proBNP ($r = 0,39$, $p = 0,002$) a medzi u-NGAL po 24 hodinách a NT-proBNP ($r = 0,35$, $p = 0,01$). Na základe ROC analýzy bola senzitivita u-NGAL pre AKI pri prijatí 72,7 % so špecificitou 80,4 % a plochou pod ROC krivkou (AUC) 0,78. *Záver:* Močový NGAL pri prijatí a o 24 hodín predikoval renálne poškodenie pred zvýšením sérového kreatinínu a koreloval so zvýšenými hladinami NT-proBNP v sére a iniciálnou dávkou intravenózne podaného furosemidu. Obr. 4, Tab. 3, Lit. 25, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: NGAL v moči – akútne poškodenie obličiek – NT-proBNP – akútne srdcové zlyhávanie

Vzťah medzi srdcovým zlyhaním a obličkovým poškodením bol prvýkrát opísaný v roku 1868, ale trvalo takmer 130 rokov, kým sa poškodenie funkcie obličiek stalo jedným z najvýznamnejších prognostických markerov pri srdcovom zlyhávaní (1). Akútne poškodenie a/alebo zlyhanie obličiek (AKI) je častou klinickou entitou u pacientov s akútnym srdcovým zlyháváním (ASZ), ktoré predlžuje hospitalizáciu a zvyšuje mortalitu tejto rizikovej skupiny (2). Údaje o incidencii AKI u pacientov hospitalizovaných pre akútne dekompenzované srdcové zlyhávanie sa rôznia, niektorí autori udávajú až 40 % (3). Príčina vzniku AKI pri ASZ je multifaktoriálna a komplexná, mechanizmus vzniku varíruje od pacienta k pacientovi. Včasné odhalenie rizikového pacienta je vzhľadom na implementáciu liečebných opatrení kľúčové (4). Sérový kreatinín, všeobecne najdostupnejší marker obličkových funkcií, zaostáva dynamikou vo včasnej detekcii renálneho poškodenia a je ovplyvnený množstvom iných faktorov. Preto sa skúmajú nové biomarkery a možnosť ich použitia v klinickej praxi vo včasnej diagnostike AKI. Jedným z nich je lipokalín viazaný na želatínázu neutrofilov (NGAL, alebo aj lipokalín 2, siderokalín), 25kDa proteín pôvodne izolovaný zo špecifických granúl neutrofilov, kde sa viaže kovalentne na želatínázu. Pôvodne sa sledovali jeho bakteriostatické účinky v urogenitálnom trakte (5). Predklinické štúdie dokázali rýchlu aktiváciu mRNA s následnými vysokými hladinami proteínu po pôsobení ischemického a nefrotoxického podnetu na obličku. NGAL je produkovaný epitelovými bunkami najmä distálneho obličkového tubulu a do moču sa uvoľňuje v priebehu asi 30 – 120 minút po pôsobení inzultu (6). Dôvodom tejto rýchlej produkcie je

protektívny a proliferačný vplyv NGAL na obličkový epitel, kde NGAL väzbou na cheláty železa znižuje poškodenie buniek, bráni ich apoptóze a neskôr sa zúčastňuje na raste a diferenciácii epitelových buniek. Zvýšenie jeho koncentrácie predchádza eleváciu kreatinínu v sére o 12 – 24 hodín, čo umožňuje jeho využitie vo včasnej diagnostike AKI (7, 8).

Súbor pacientov a metódy

Základný súbor tvorilo 60 pacientov, ktorí boli prijatí na Koronárnu Jednotku IV. internej kliniky LFUK a Univerzitnej nemocnice v Bratislave (54 pacientov) a Oddelenie akútnej kardiológie NÚSCH (šesť pacientov) s diagnózou akútneho srdcového zlyhávania v období od októbra 2012 do decembra 2013. Najčastejšie etiologie ASZ boli: akútny koronárny syndróm (AKS), akútne dekompenzované chronické srdcové zlyhávanie (ADCHSZ) a pľúcny edém inej etiologie. Pacienti boli do súboru zaradení na základe klinických príznakov (dýchavica, ortopnoe, paroxysmálne nočné dyspnoe), fyzikálneho nálezu retencie tekutín (distenzia jugulárnych vén, krepitácie pri auskultácii pľúc v rozsahu Killip Kimball 2-4) a RTG korelátu. Vyradili sme pacientov so známou chronickou chorobou obličiek v štádiách KDIGO 4 a 5, s akútnou infekciou urogenitálneho traktu, s nádorovým ochorením obličiek a močového mechúra v anamnéze a pacientov s prebiehajúcou sepsou.

Bezprostredne pri prijatí a o 24 hodín sme odobrali vzorky moču na vyšetrenie NGAL a kreatinínu. Vzorky sme po odbere ihneď spracovali centrifugáciou pri 5 000 otáčkach

počas piatich minút, následne ich uskladnili pri teplote -72°C a po skompletizovaní sme supernatanty vyšetrili enzýmovou imunoanalýzou (NGAL Rapid ELISA Kit, 037 CE, Bioporto, Dánsko). Súčasťou biochemického skríningu bolo vyšetrenie sérového kreatinínu a NT-proBNP pri prijatí, opätovne sme vyšetrili kreatinín v sére o 24 a o 72 hodín. Pacienti boli na základe dynamiky kreatinínémie a zmeny dennej diurézy rozdelení do dvoch skupín s rozvojom akútneho poškodenia/zlyhania obličiek (AKI+) a bez neho (AKI-), ktoré bolo definované podľa KDIGO guidelines, t. j. pre skupinu s AKI minimálny vzostup sérového kreatinínu o 1,5-násobok oproti vstupnej hodnote alebo $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ oproti vstupnej hodnote, či výdaj moču znížený minimálne o $0,5 \text{ ml/kg/h}$ v priebehu 6 – 12 hodín (9). V priebehu hospitalizácie bola realizovaná u všetkých pacientov transtorakálna echokardiografia.

Štatistickú analýzu sme urobili v programe JMP 7. Na charakteristiku súboru sme použili základné popisné štatistiky. Premenné s nenormálnym rozdelením sme vyjadrili mediánom s interkvartilovým rozmedzím. Rozdiel priemerov dvoch kvantitatívnych premenných sme posudzovali nepárovým obojstranným Studentovým t-testom a Mann-Whitneyho neparametrickým U-testom. Spearmanova analýza sa použila na vyjadrenie korelácií biomarkerov a ROC analýza na určenie

ich diskriminačnej schopnosti. Za významnú hladinu sme považovali $p < 0,05$.

Výsledky

Do štúdie bolo zaradených celkovo 60 pacientov prezentujúcich sa pri prijatí akútnym srdcovým zlyháváním, pričom zastúpenie klinických kategórií ASZ predstavoval AKS u 34 pacientov (57 %), ADCHSZ u 20 pacientov (33 %) a pľúcny edém inej etiológie u šiestich pacientov (10 %). Medián veku v celom súbore bol 67 (IQR 61 – 79) rokov s početnejším zastúpením mužského pohlavia (66 %). Akútne poškodenie obličiek do 48 hodín od prijatia sme zaznamenali u 11 (18 %) pacientov. Základné demografické a klinické charakteristiky pacientov v skupinách AKI+ a AKI- sú uvedené v **tabuľke 1**. Nezaznamenali sme významný rozdiel medzi skupinami vo veku, zastúpení pohlaví, anamnéze arteriovej hypertenzie, diabetu mellitus, systolickom krvnom tlaku pri prijatí. Pacienti v skupine AKI+ mali nižšie hodnoty BMI ($p = 0,03$).

Laboratórne sme medzi skupinami nezistili rozdiel v hodnotách hemoglobínu a vstupného sérového kreatinínu (**tabuľka 2**). U pacientov AKI+ sme zaznamenali vyššie

Tabuľka 1 Základné charakteristiky pacientov

Table 1 Basic characteristics of patients

	AKI- (n = 49)	AKI+ (n = 11)	p
Vek (roky) (medián, IQR) (<i>Age in years</i>)	66 (60 – 79)	75 (63 – 83)	NS
BMI (kg/m^2) (medián, IQR)	30 (27 – 32)	28 (24 – 28,7)	0,03
Muži/Ženy (<i>Males/Females</i>) (n)	32/17	8/3	NS
Arteriálna hypertenzia (<i>Arterial hypertension</i>) n (%)	42 (85,7 %)	9 (81,8 %)	NS
Diabetes mellitus, n (%)	21 (42,8 %)	4 (36,3 %)	NS
AKS n (%)	27 (55,1 %)	7 (63,6)	NS
ADCHSZ n (%)	18 (36,7 %)	2 (18,2 %)	NS

ADCHSZ – akútne dekompenzované chronické srdcové zlyhávanie (*acute decompensated chronic heart failure*), AKS – akútny koronárny syndróm (*acute coronary syndrome*), BMI – index telesnej hmotnosti (*body mass index*), IQR – interkvartilové rozpätie (*interquartile range*), NS – nesignifikantný rozdiel (*non-significant difference*)

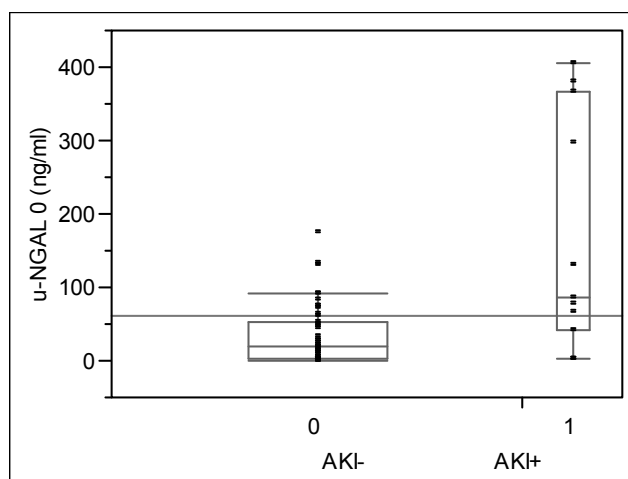
Tabuľka 2 Vybrané laboratórne ukazovatele pacientov

Table 2 Selected laboratory characteristics of patients

	AKI- (n = 49)	AKI+ (n = 11)	p
Hemoglobín (g/l)	137 (127 – 149)	121 (104 – 138)	NS
Kreatinín v sére pri prijatí ($\mu\text{mol/l}$) (<i>Serum creatinine at admission</i>)	97,1 (75 – 117,1)	110,7 (76,8 – 155,4)	NS
Kreatinín v sére po 24 h ($\mu\text{mol/l}$) (<i>Serum creatinine after 24 hours</i>)	94,5 (74,8 – 121)	117,6 (102 – 160,4)	0,02
Kreatinín v sére po 72 h ($\mu\text{mol/l}$) (<i>Serum creatinine after 72 hours</i>)	103,7 (77 – 126)	175,6 (124 – 253)	0,0008
NT-proBNP pri prijatí (pg/ml) (<i>NT-proBNP at admission</i>)	3091 (691 – 5 812)	9212 (1 394 – 13 299)	0,02
NGAL v moči pri prijatí (ng/ml) (<i>Urinary NGAL at admission</i>)	18,2 (4 – 53,6)	87 (43 – 367)	0,004
NGAL v moči po 24 h (ng/ml) (<i>Urinary NGAL after 24 hours</i>)	34,5 (10,5 – 63,3)	163,7 (51,8 – 371,8)	0,0004
NGAL/kreatinín v moči pri prijatí (<i>Urinary NGAL/creatinine at admission</i>)	2,5 (1,2 – 7,2)	31,2 (2,5 – 82,1)	0,03
NGAL/kreatinín v moči po 24 h (<i>NGAL/creatinine after 24 hours</i>)	3,1 (1,3 – 4,8)	18,7 (12,3 – 43,8)	0,002

NGAL – lipokalcín asociovaný so želatínázou neutrofilov (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*), NT-proBNP – N terminálny fragment po rozštiepení prekursora nátriuretického peptidu B (*amino-terminal fragment of the B-type natriuretic peptide prohormone*), NS – nesignifikantný rozdiel (*non-significant difference*).

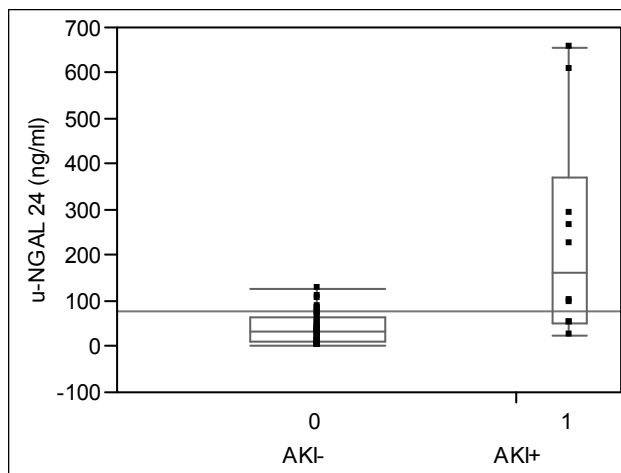
Ak nie je uvedené inak, údaje sú prezentované ako mediány s interkvartilovým rozmedzím. (*Unless otherwise specified, the data are presented as medians with interquartile range*).



Obrázok 1 Močový NGAL pri prijatí

Figure 1 Urinary NGAL at admission

u-NGAL – lipokalín asociovaný so želatinázou neutrofilov v moči (urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin), AKI – akútne poškodenie obličiek (acute kidney injury)



Obrázok 2 Močový NGAL o 24 hodín

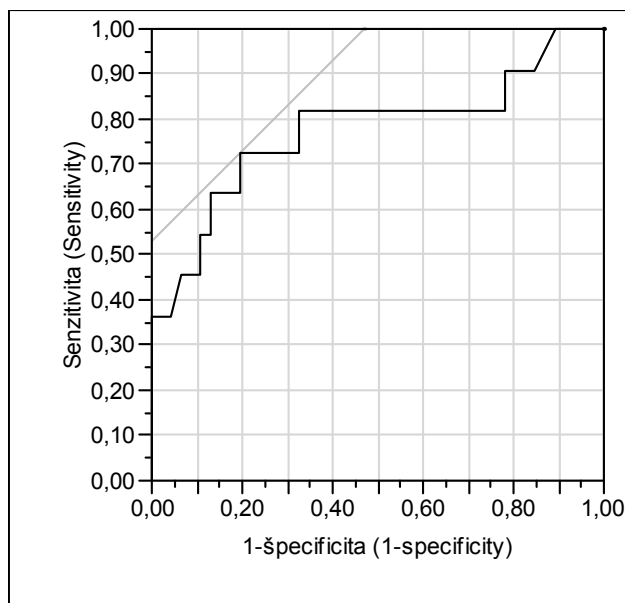
Figure 2 Urinary NGAL 24 hours after admission

u-NGAL 24 – lipokalín asociovaný so želatinázou neutrofilov v moči po 24 hodinách (urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin 24 hours after admission), AKI – akútne poškodenie obličiek (acute kidney injury)

hodnoty sérového kreatinínu po 24 hodinách ($p = 0,02$) a po 72 hodinách ($p = 0,0008$), rovnako tak významný rozdiel v sérovom NTproBNP pri prijatí v porovnaní so skupinou AKI- ($p = 0,02$). Medián hodnôt močového NGAL bol významne vyšší v AKI+ skupine tak pri prijatí ($p = 0,004$), ako aj o 24 hodín ($p = 0,0004$). **Obrázky 1 a 2** demonštrujú rozdiely v hladinách u-NGAL pri prijatí a po 24 hodinách u oboch skupín pacientov. Pre možnú dilúciu/koncentráciu vzoriek pri diuretickej liečbe sme hodnoty u-NGAL vyjadrili aj ako pomer NGAL/kreatinín v moči. Rozdiel hodnôt pomeru NGAL a kreatinínu v moči bol rovnako signifikantne vyšší v skupine AKI+ v porovnaní s AKI-, a to tak pri prijatí ($p = 0,03$), ako aj o 24 hodín ($p = 0,002$).

Z echokardiografických parametrov sme hodnotili ejekčnú frakciu LK, ktorá bola nižšia u pacientov AKI+ (40 verus 50 %, $p = 0,05$) v porovnaní s AKI- skupinou.

Močový NGAL pri prijatí vykazoval v korelačných analýzach strednú pozitívnu koreláciu s kreatinínom po 24 hodinách ($r = 0,38$, $p = 0,004$) a po 72 hodinách ($r = 0,33$, $p = 0,02$), u močového NGAL po 24 hodinách bol tento vzťah dokumentovaný ku kreatinínu po 72 hodinách ($r = 0,33$, $p = 0,02$). Pozitívnu koreláciu sme zaznamenali aj vo vzťahu u-NGAL pri prijatí s NT-proBNP ($r = 0,39$, $p = 0,002$) a u-NGAL po 24 hodinách s NT-proBNP ($r = 0,35$, $p = 0,01$). Na základe ROC analýzy bola senzitivita u-NGAL pre AKI pri prijatí 72,7 % so špecifitou 80,4 % a plochou pod ROC krivkou (AUC) 0,78. Senzitivita u-NGAL po 24 hodinách predstavovala hodnotu 70 % so špecifitou 92,1 % a AUC ROC 0,869 (**obrázky 3 a 4**). Medzisku-



Obrázok 3 ROC analýza pre u-NGAL pri prijatí

Figure 3 ROC analysis for u-NGAL at admission

pinový rozdiel v Δ NGAL, Δ u-kreatinín, ani v hladinách u-kreatinínu pri prijatí a o 24 hodín sme nezaznamenali. Zistili sme pozitívnu koreláciu medzi Δ NGAL a Δ u-kreat ($r = 0,42$, $p = 0,008$).

V aplikovanej liečbe sme nezaznamenali medziskupinový rozdiel v podaní ACE inhibítorov a betablokátorov. Úvodná

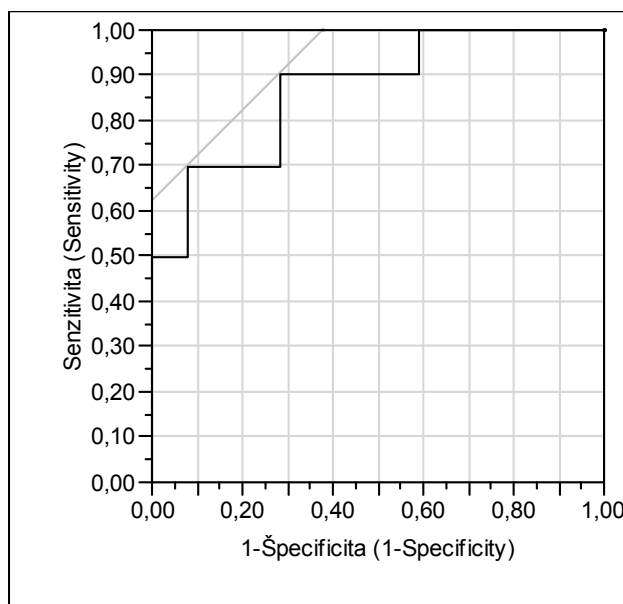
priemerná parenterálna dávka slučkového diuretika bola významne vyššia v skupine AKI+ v porovnaní s AKI- ($p = 0,002$) a korelovala s u-NGAL pri prijatí ($r = 0,39$, $p = 0,006$) aj po 24 hodinách ($r = 0,38$, $p = 0,01$). Rovnako sme zaznamenali pozitívnu koreláciu medzi dávkou furosemidu a sérovými hladinami NT-proBNP ($r = 0,49$, $p = 0,003$) (tabuľka 3). Inotropiká boli použité len v skupine AKI+ a hemodialýza sa uskutočnila len u jedného pacienta z AKI+ skupiny, ktorý aj napriek komplexnej liečbe exitoval. Kontrastné vyšetrenie koronárneho riečiska podstúpilo šesť pacientov, pričom u žiadneho z nich sme rozvoj AKI nezaznamenali.

Hospitalizačná letalita bola významne vyššia u pacientov s rozvojom renálnej dysfunkcie, keďže sme zaznamenali štyri úmrtia v skupine AKI+ verzus AKI- ($p = 0,001$).

Diskusia

V uvedenej práci sme posudzovali klinické využitie NGAL vočasnej diagnostike akútneho kardiorenálneho syndrómu, ktorý komplikuje starostlivosť o pacientov s ASZ. Jeho výskyt sa uvádza od 11 – 40 % (v našom súbore 18 %) a prispieva významne k hospitalizačnej mortalite, ktorá sa v registri SLOVASEZ uvádza v 9,1 % (10, 11). Nedostatky sérového kreatinínu ako nástroja na odhad renálnej dysfunkcie sú dobre známe. Hladiny kreatinínu varujú podľa veku, pohlavia, závisia od objemu svalovej hmoty, navyše identifikovať riziko poškodenia obličiek pomocou zmien sérového kreatinínu je málo senzitívne a vykazuje časové oneskorenie, čo sme dokumentovali aj u našich pacientov, kde v skupine AKI+ došlo k prvej zmene sérového kreatinínu až po 24 hodinách. Preto sa pozornosť obracia k markerom tubulárnej dysfunkcie, kde je najviac údajov o stanovení NGAL.

NGAL ako jeden zo včasných markerov renálnej ischémie a nefrotoxického poškodenia v animálnych modeloch je rovnako detekovateľný v ľudskej krvi a moči po inzulte na obličku (12). V našom súbore už vstupné hodnoty NGAL



Obrázok 4 ROC analýza pre u-NGAL po 24 hodinách
Figure 4 ROC analysis for u-NGAL after 24 hours

aj tie po 24 hodinách dokázali identifikovať pacientov s následným rozvojom AKI. Významné rozdiely v hodnotách sérového NT-proBNP a vyššia potreba dávky diuretika medzi skupinami AKI+/- vypovedajú o tom, že závažnejšie srdcové zlyhanie bolo u pacientov, kde sa následne rozvinula renálna dysfunkcia.

Vývoj AKI u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom sa úzko spája so zvýšenou hospitalizačnou a dlhodobou mortalitou (13). Pacienti hospitalizovaní pre STEMI sú ohrození komplikáciami ako kardiogénny šok, srdcové zlyhanie, navyše intervenčné procedúry, prípadne nevyhnutné kardiochirurgické výkony zvyšujú riziko rozvoja AKI (14). Observačné štúdie skúmajúce AKI identifikovali použitie kontrastnej látky, diabetes mellitus, predchádzajúcu obličkovú chorobu, hemodynamickú nestabilitu, nízky srdcový

Tabuľka 3 Liečba
Table 3 Medication

	AKI – (n = 49)	AKI + (n = 11)	p
ACE/ARB, n (%)	42 (85,7 %)	7 (63,6 %)	0,04
Betablokátor (Betablockers) n (%)	35 (71,4 %)	7 (63,6 %)	NS
Diuretiká (Diuretics) n (%)	35 (71,4 %)	11 (100 %)	NS
Dávka furosemidu počas prvých 24 h (mg, priemer ±SD) [Furosemide dose during first 24 hours (mean ± SD)]	32,2 (± 23,6)	82,2 (± 49,4)	0,002
Inotropiká/vazopresory (Inotropics/Vasopressors) n (%)	0	4 (36,3 %)	0,001
Statíny (Statins) n (%)	27 (55,1 %)	3 (27,2)	0,03

ACE/ARB – inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín/blokátory receptora pre angiotenzín II (angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers), SD – štandardná odchýlka (standard deviation), NS – nesignifikantný rozdiel (non-significant difference)

výdaj a objemovú depléciu ako najvýznamnejšie pridružené rizikové faktory (14, 15).

Kardiálna dysfunkcia a následné hemodynamické zmeny môžu vyústiť v systémové nedokrvenie a teda renálnu hypoperfúziu, čo vedie k ďalšiemu prehľbovaniu renálneho poškodenia (16). Jestvuje stále viac dôkazov, že zvýšený centrálny venózný tlak alebo venózna kongescia vedú k nárastu renálneho venózneho tlaku, ktorý je následne spojený so zvýšením renálneho intersticiálneho tlaku, čo v konečnom dôsledku zastaví pasívnu filtráciu (17, 18).

Najviac prác, ktoré sa zaoberali hodnotením NGAL, je po kardiochirurgických operáciách, keďže práve pri mimotelovom obehu je približne 30 % riziko rozvoja AKI najmä kvôli vplyvu ischemie a reperfúzie, hemodynamickým faktorom, oxidačnému stresu, dĺžke mimotelového obehu. Bennett et al. (19) dokumentovali schopnosť plazmatického aj močového NGAL ako prediktora renálneho poškodenia po kardiochirurgických zákrokoch. Rovnako sľubne sa javí NGAL ako marker renálnej dysfunkcie pri kontrastom indukovanej nefropatii (20). Je nevyhnutné ale poznamenať, že ide o stavy, kde je presne daný čas pôsobenia vyvolávajúceho inzultu na obličku, navyše išlo o pomerne prísne selektované skupiny pacientov, kde bola úspešnosť predikcie pomerne vysoká. Reálnejšie údaje v roku 2009 publikoval vo svojej metaanalýze Haase (21), podľa ktorej kombinovaná senzitivita NGAL pre AKI bola 75,5 % so špecificitou 75,1 %, čomu zodpovedajú aj naše výsledky v dennej klinickej praxi s heterogénnou populáciou pacientov.

Okrem prínosu v diagnostike AKI sa NGAL skúma aj ako prognostický marker. Palazzuoli a spol. vo svojej práci zistili, že NGAL pri prijatí predikuje zhoršenie renálnych funkcií u pacientov s akútne dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, navyše je včasným markerom nepriaznivej prognózy v priebehu nasledujúcich šiestich mesiacov, rovnako to potvrdila aj štúdia GALLANT (22, 23). Pri chronickom srdcovom zlyhávaní je výpovedná hodnota NGAL v odhalení nepriaznivej prognózy podobná (24).

S rastúcim počtom prác v problematike využitia NGAL v detekcii AKI existujú síce silné dôkazy, ale aj v roku 2015 zostávajú určité pochybnosti o možnosti použiť túto diagnostickú entitu v guidelines pre AKI (25). Ukazuje sa, že NGAL sa stane súčasťou multimodálneho prístupu, kde spolu s ostatnými biomarkermi môže pridať interpretačnú hodnotu v oblasti akútneho poškodenia obličiek so zasiahnutím tubulov.

Záver

Potvrdili sme, že pacienti s rozvojom AKI mali významne vyššie hodnoty u-NGAL tak pri prijatí, ako aj o 24 hodín v porovnaní so skupinou bez vzniku akútnej renálnej dysfunkcie, pričom zvýšená tubulárna sekrécia

NGAL predchádzala elevácii kreatinínu o 24 hodín. Močový NGAL je potentným nástrojom v rozlíšení pacientov v riziku AKI, budúcnosť ukáže jeho ďalšie klinické využitie.

Podakovanie

Projekt bol podporený grantom Slovenskej kardiologickej spoločnosti 2012 – 2015.

Literatúra

1. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006;113:671-678.
2. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalized for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188-95.
3. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61-67.
4. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-1539.
5. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *Biol Chem*. 1993;15:10425-10432.
6. Mori K, Lee HT, Rappoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115:610-621.
7. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as the real time indicator of kidney damage. *Kidney Int*. 2007;71:967-970.
8. Haase FA, Bellomo R, Devarjan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2009;37:553-560.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., Suppl.* 2012;2:1-138.
10. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1031-1042.
11. Gonçalvesová E, Varga I, Lesný P, et al. Za SLOVSeZ Investigátorov. Charakteristiky a osud pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním v akútnej klinickej praxi. *Vnitr Lék* 2010;56(8):845-853.
12. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2008;73:863-869.
13. Bruetto RG, Rodrigues FB, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Renal function at hospital admission and mortality due to acute kidney injury after myocardial infarction. *PLoS One*. 2012;7(4):e35496 doi: 10.1371/journal.pone.003549622539974
14. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2007-2015.

15. Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Kobayashi N, Shirakabe A, Tomita K, et al. Acute kidney injury and outcomes in acute decompensated heart failure: evaluation of the RIFLE criteria in an acutely ill heart failure population. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):32-37.
16. McCullough PA, Kellum JA, Haase M, Mueller C, Damman K, Murray PT, et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:82-98.
17. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:582-588.
18. Joles JA, Bongratz LG, Gaillard CA, et al. Renal venous congestion and renal function in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1632-1633.
19. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:665-673.
20. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol.* 2006;26:287-292.
21. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress and role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2024-2033.
22. Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, et al. Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts worsening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure. *Acute Card Care.* 2014;16(3):93-101.
23. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure (GALLANT) trial, *European Journal of Heart Failure.* 2011;13:846-851.
24. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, et al., Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate, *Heart.* 2010;96:1297-1302.
25. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarjan P. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 2014;51:335-351.