

The role of novel biomarkers in acute cardiorenal syndrome

Úloha nových biomarkerov pri akútnom kardiorenálnom syndróme

Danková M¹, Mináriková Z², Danko J³, Gergel J⁴, Pontuch P², Goncalvesová E¹

¹Kardiologická klinika Lekárskej Fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a. s., Bratislava, Slovenská republika

Dankova M, Minarikova Z, Danko J, Gergel J, Pontuch P, Goncalvesova E **The role of novel biomarkers in acute cardiorenal syndrome.** Cardiology Lett. 2018;27(6):289–294

Abstract. *Introduction:* Acute kidney injury (AKI) represents the significant problem of increased morbidity and mortality in patients with acute heart failure (AHF). Novel biomarkers such as neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) and insulin-like factor binding protein 7 (IGFBP-7) represent a group of molecules that appear to be relevant for assessing the occurrence of AKI in high-risk patients with AHF.

Objectives: The aim of the study was to assess the levels of novel biomarkers and to identify predictors of AKI in patients with acute heart failure.

Methods: We analysed clinical, echocardiographic and selected biomarkers in 72 consecutive patients admitted due to AHF. The majority of patients were admitted with de novo diagnosed AHF (56.9%). Mean age of the patients was 69 ± 10.3 years, with gender distribution 46/26 (M/W). There was heart failure with preserved ejection fraction/heart failure with reduced ejection fraction/heart failure with mid-range ejection fraction in 33/23/16 patients. The mean value of systolic blood pressure was 140.6 ± 30 mmHg. Renal damage was defined according to KDIGO guidelines based on creatinine levels and daily diuresis. Patients were divided into two groups: AKI- (without renal injury, n=52) and AKI+ (with renal injury, n=20).

Results: The development of AKI was recorded in 27% of patients within 72 hours. Patients with AKI + were older (median age: 75 vs. 64 years, $p=0.01$), with lower BMI (median: 28 vs. 29.5 kg/m², $p=0.04$), particularly in HFrEF group (45.8%, $p=0.002$). Urinary NGAL at admission was significantly higher in the AKI+ compared to AKI- group (152 vs. 19.5 ng/ml, $p<0.0001$). Median of TIMP-2 levels in the AKI+ was 194.1 versus 42.5 ng/ml in the AKI- patients ($p<0.0001$). Median of IGFBP-7 in the AKI+ group was 379 versus 92.4 pg/ml in the AKI- group of patients ($p<0.0001$). Except for BMI, parameters such as age, u-NGAL, u-TIMP2, u-IGFBP7, s-hemoglobin and LVEF significantly identified development of AKI.

Conclusions: Biomarker levels such as u-NGAL, u-TIMP2, u-IGFBP7 are detectable in urine prior to serum creatinine elevation. The predictors of AKI in the AHF patients were age, elevated levels of cardiac failure markers, and also renal injury markers together with determination of LVEF and s-hemoglobin at admission. Fig. 3, Tab. 3, Ref. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: biomarkers – cardiorenal syndrome – acute heart failure

Danková M, Mináriková Z, Danko J, Gergel J, Pontuch P, Goncalvesová E. **Úloha nových biomarkerov pri akútnom kardiorenálnom syndróme.** Cardiology Lett. 2018;27(6):289–294

Abstrakt. *Úvod:* Akútne poškodenie obličiek (AKI) predstavuje významný problém vzhľadom na zvýšenú morbiditu a mortalitu u pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním (ASZ). Nové biomarkery, ako lipokálnin asociovaný so želatinázou neutrofilov (NGAL), tkanivový inhibítor metaloproteináz (TIMP-2) a inzulinu po-

Z ¹Kardiologickej kliniky LFUK a NÚSCH, a. s., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Bratislava, ²IV. internej kliniky LFUK a UN Bratislava, ³Slovenskej technickej univerzity, Bratislava a ⁴Medirexu, a. s. Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 7. decembra 2018; prijaté dňa 10. decembra 2018

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Marcela Danková, PhD., Kardiologická klinika LFUK a NÚSCH, a. s., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: marcela.dankova@nusch.sk

dobný rastový faktor viažuci proteín (IGFBP 7) predstavujú skupinu molekúl, ktoré sa zdajú byť relevantné vzhľadom na posúdenie vzniku AKI u vysokorizikových pacientov s ASZ.

Cieľ: Cieľom práce bolo stanoviť hladiny nových biomarkerov a identifikovať prediktory AKI u pacientov s akútnym srdcovým zlyhávaním.

Metodika: Hodnotili sme klinické, echokardiografické parametre a vybrané biomarkery u 72 pacientov prijatých pre ASZ. V prípade 41 pacientov (56,9 %) išlo o novozistené SZ, u 31 pacientov (43,1 %) o dekompenzáciu chronického SZ. Priemerný vek v celom súbore bol $69 \pm 10,3$ rokov so zastúpením pohlaví 46/26 (M/Ž). SZ so zachovanou ejekčnou frakciou/SZ s redukovanou ejekčnou frakciou/SZ so stredne redukovanou ejekčnou frakciou malo 33/23/16 pacientov. Priemerná hodnota sTK v celom súbore bola $140,6 \pm 30$ mmHg. Poškodenie obličiek bolo definované podľa odporúčaní KDIGO na základe dynamiky kreatinínémie a dennej diurézy, podľa čoho boli pacienti rozdelení do skupín bez (AKI-, $n = 52$) a s (AKI+, $n = 20$) poškodením obličiek.

Výsledky: U 27 % pacientov sme zaznamenali vývoj AKI do 72 hodín od prijatia. Pacienti s AKI+ boli starší [75 vs. 64 rokov (medián), $p = 0,01$], s nižším BMI [28 vs. 29,5 kg/m² (medián), $p = 0,04$], častejšie v skupine SZREF (45,8 %, $p = 0,002$). Medián hodnôt u-NGAL pri prijatí bol v skupine AKI+ signifikantne vyšší ako u pacientov AKI- (152 vs. 19,5 ng/ml; $p < 0,0001$). Medián hodnôt u-TIMP2 bol v skupine AKI+ 194,1 verzus 42,5 ng/ml u AKI- pacientov ($p < 0,0001$). Medián hodnôt IGFBP7 bol u AKI+ 379 verzus 92,4 pg/ml u AKI- pacientov ($p < 0,0001$). S výnimkou BMI, parametre, ako: vek, u-NGAL, u-TIMP2, u-IGFBP7, s-hemoglobín a hodnota EFLK, signifikantne rozlišovali vznik AKI.

Záver: Hladiny biomarkerov, ako u-NGAL, u-TIMP2, u-IGFBP7 sú detekovateľné v moči ešte pred vzostupom sérového kreatinínu. Prediktormi AKI u pacientov s ASZ boli vek, zvýšené hodnoty markerov srdcového zlyhávania a renálneho poškodenia spolu so stanovením EFLK a sérového hemoglobínu pri prijatí. Obr. 3, Tab. 3, Lit. 20, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: biomarkery – kardiorenálny syndróm – akútne srdcové zlyhávanie

Akútne srdcové zlyhávanie (ASZ) je častou príčinou hospitalizácií a je spojené s vysokým rizikom akútneho poškodenia obličiek (AKI). Akútne poškodenie a/alebo zlyhanie obličiek je častou klinickou entitou u pacientov s ASZ, ktoré predlžuje hospitalizáciu a zvyšuje mortalitu tejto rizikovej skupiny (1). Incidencia AKI u pacientov hospitalizovaných pre akútne dekompenzované srdcové zlyhávanie sa uvádza u niektorých autorov až 40 % (2). Príčiny vzniku AKI pri ASZ sú multifaktoriálne a komplexné, pričom mechanizmus varíruje od pacienta k pacientovi. Včasná detekcia pacientov s akútnym kardiorenálnym syndrómom je pre ich ďalšiu prognózu kľúčová (3). Sérový kreatinín, na základe ktorého sa podľa platných odporúčaní posudzuje štádium akútneho poškodenia obličiek, je ako včasný marker nedostatočný vzhľadom na jeho oneskorený nárast v sére po pôsobení vyvolávajúceho inzultu (4). Práve tento fakt bol primárnym impulzom v objavovaní nových biomarkerov s cieľom objaviť „obličkový troponín“. Napriek presnosti nových biomarkerov, očakávanie, že sa stanú obličkovým troponínom padá už na principiálnych rozdieloch v patofyziológii AKI a akútneho infarktu myokardu, navyše biomarkery sú kvalitatívne odlišné molekuly ako troponíny. Vyvolávajúci mechanizmus AKI nie je jednou entitou choroby, ale je to klinický syndróm s myriádou obličkových inzultov, ktoré sú často multifaktoriálne. Preto nie je jednoduché nájsť jeden marker s diagnostickou presnosťou troponínu. Po viac ako dekade intenzívneho výskumu boli identifikované viaceré biomarkery, ako lipokalín asociovaný so želatinázou neutrofilov (NGAL), molekula obličkového poškodenia 1 (KIM-1),

interleukín 18 (IL 18), pričom ich klinické využitie ostáva naďalej nejasné (5). Relatívne novou skupinou biomarkerov sú TIMP-2 (tkanivový inhibitor metaloproteinázy 2) a IGFBP-7 (inzulínu podobný proteín viažuci rastový faktor 7). Ide o markery zastavenia bunkového cyklu v G1 fáze. TIMP-2 má dôležitú úlohu v patofyziológii ischemicko-reperfúzneho poškodenia a IGFBP-7 je sekrečný proteín, ktorý reguluje biologickú dostupnosť inzulínu podobných rastových faktorov (6, 7). V práci sa zaoberáme využitím vybraných nových biomarkerov v identifikácii AKI pri ASZ.

Súbor pacientov a metódy

Základný súbor tvorilo 72 pacientov, ktorí boli prijatí pre syndróm akútneho srdcového zlyhávania. Pacienti boli do súboru zaradení po získaní písomného informovaného súhlasu a na základe klinických príznakov (dýchavica, ortopnoe, paroxysmálne nočné dyspnoe), fyzikálneho nálezu retencie tekutín a RTG korelátu. Vyradili sme pacientov so známou chronickou chorobou obličiek v štádiách KDIGO 4 a 5, pacientov s akútnou infekciou urogenitálneho traktu, s nádorovým ochorením obličiek a močového mechúra v anamnéze a pacientov s prebiehajúcou sepsou.

Bezprostredne po prijatí a o 24 hodín sme realizovali odber vzorky moču na vyšetrenie NGAL, IGFBP-7, TIMP-2. Vzorky sme hneď po odbere spracovali centrifugáciou pri 5 000 otáčkach počas piatich minút a následne ich uskladnili pri teplote -72 °C. Supernatanty sme po skompletizovaní

vyšetrili enzýmovou imunoanalýzou (NGAL Rapid ELISA Kit, IGTBP-7 ELISA Kit, Human TIMP-2 ELISA Kit). Súčasťou biochemického skríningu bolo vyšetrenie sérového kreatinínu, NT-proBNP pri prijatí. Sérový kreatinín sme vyšetrili ešte o 24 a 48 hodín po prijatí a na základe dynamiky kreatinínémie a dennej diurézy sme pacientov rozdelili do skupín s rozvojom AKI (AKI+) a bez rozvoja AKI (AKI-), ktoré bolo definované podľa KDIGO guidelines (4). V priebehu hospitalizácie bola u všetkých pacientov realizovaná transtorakálna echokardiografia. Štatistickú analýzu sme uskutočnili v programe JMP Pro 13. Na charakteristiku súboru sme použili základné popisné štatistiky. Premenné s nenormálnym rozdelením sme vyjadrili mediánom s interkvartilovým rozpätím. Rozdiel priemerov dvoch kvantitatívnych premenných sme posudzovali nepárovým obojstranným Studentovým t-testom a Mann-Whitneyho neparametrickým U-testom. Na určenie diskriminačnej schopnosti biomarkerov sme použili ROC analýzu. Lineárnou logistickou regresiou sme zisťovali predikciu AKI. Za významnú hladinu sme považovali $p < 0,05$.

Výsledky

Do súboru sme zaradili celkovo 72 pacientov, ktorí sa pri prijatí prezentovali akútnym srdcovým zlyháváním. V prípade 41 pacientov (56,9 %) išlo o novozistené srdcové zlyhávanie (SZ), u 31 pacientov (43 %) o dekompenzáciu chronického SZ. Priemerný vek v celom súbore bol $69 \pm 10,3$ rokov so zastúpením pohlaví 46/26 (muži/ženy). SZ so zachovanou ejekčnou frakciou/SZ s redukovanou ejekčnou frakciou/SZ so stredne redukovanou ejekčnou frakciou malo 33/23/16 pacientov. Priemerná hodnota sTK v celom súbore bola $140,6 \pm 30$ mmHg. U 20 (27 %) pacientov sme zaznamenali vývoj AKI do 72 hodín od prijatia. Pacienti s AKI+ boli starší (75 vs. 64 rokov (medián), $p = 0,01$), s nižším BMI (28 vs. $29,5 \text{ kg/m}^2$ (medián), $p = 0,04$), častejšie v skupine SZREF (45,8 %, $p = 0,003$). Základné charakteristiky sú uvedené v **tabuľke 1**. Medián hodnôt u-NGAL pri prijatí bol v skupine AKI+ signifikantne vyšší ako u pacientov AKI- (154 vs. $19,5 \text{ ng/ml}$; $p < 0,0001$). Medián hodnôt u-TIMP2 bol v skupine AKI+ 194,1 verzus $42,5 \text{ ng/ml}$ u AKI- pacientov ($p < 0,0001$). Medián hodnôt IGFBP7 bol u AKI+ 379 verzus $92,4 \text{ pg/ml}$ u AKI- pacientov ($p < 0,0001$) (**tabuľka 2**). Doplnili sme ROC analýzu pre jednotlivé sledované biomarkery vo vzťahu k rozvoju AKI. Senzitivita pre u-NGAL pri prijatí bola 72,7 % so špecifitou 80,4 % a plocha pod ROC krivkou (AUC) 0,84 ($p = 0,0003$). Senzitivita pre IGFBP-7 pri prijatí bola 88,2 %, špecifita 77,4 % a plocha pod ROC krivkou (AUC) 0,94 ($p = 0,0001$). Pre TIMP-2 predstavovala senzitivita hodnotu 76,4 % a špecifita 69,8 %, AUC ROC 0,89 ($p = 0,0003$), (**obrázky 1 – 3**).

Tabuľka 1 Základné charakteristiky súboru

Table 1 Basic characteristics of patients

Parameter	AKI+ (n = 20)	AKI- (n = 52)	p
Vek (roky) (Age in years)	75 (64 – 81,5)	64 (60 – 76)	0,01
Muži/Ženy (Males/females) (n)	10/10	36/16	0,16
Arteriálna hypertenzia (Arterial hypertension) n (%)	14 (70 %)	44 (84,6 %)	0,49
Diabetes mellitus, n (%)	9 (45 %)	23 (44,2 %)	0,78
AKS n (%)	8 (40 %)	32 (61,5 %)	0,27
De novo SZ n (%)	10 (50 %)	31 (59,6 %)	0,66
ADCHSZ n (%)	9 (45 %)	22 (42,3 %)	0,68
EFLK < 40 %, n (%)	11 (55 %)	12 (23,1 %)	0,01
EFLK 40–49 %, n (%)	6 (30 %)	10 (19,2 %)	0,35
EFLK ≥ 50 %, n (%)	3 (15 %)	30 (57,7 %)	0,001

AKS – akútny koronárny syndróm (*acute coronary syndrome*), ADCHSZ – akútne dekompenzované chronické srdcové zlyhávanie (*acute decompensated chronic heart failure*), EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*), SZ – srdcové zlyhávanie (*heart failure*)

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

Tabuľka 2 Vybrané laboratórne ukazovatele pacientov

Table 2 Selected laboratory characteristics of patients

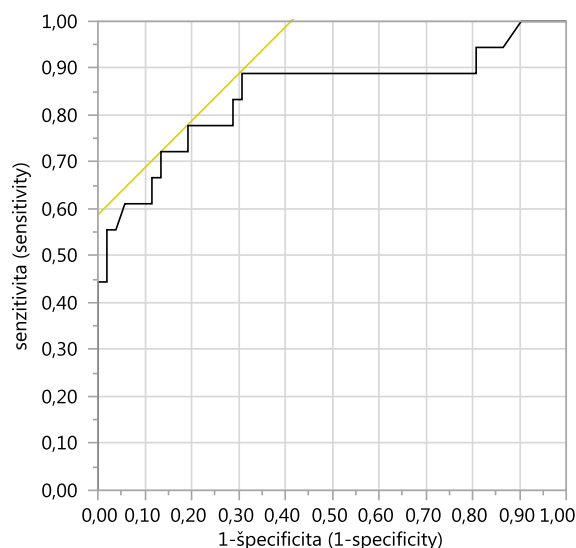
Parameter	AKI+ (n = 20)	AKI- (n = 52)	p
Hemoglobín (g/l)	120 (107 – 132,7)	138,5 (127 – 149)	0,006
Kreatinín v sére pri prijatí ($\mu\text{mol/l}$) (Serum creatinine at admission)	105 (90 – 129,7)	91 (75 – 115)	0,14
NGAL v moči pri prijatí (ng/ml) (Urinary NGAL at admission)	152 (60 – 304)	19,5 (4 – 51,2)	<,0001
TIMP-2 v moči pri prijatí (ng/ml) (Urinary TIMP-2 at admission)	194,1 (144,6 – 258)	42,5 (26,7 – 64,4)	<,0001
IGFBP-7 v moči pri prijatí (pg/ml) (Urinary IGFBP7 at admission)	379 (254 – 691)	92,4 (68 – 141,6)	<,0001
NTproBNP v sére pri prijatí (pg/ml) (Serum NTproBNP at admission)	5883 (2 332 – 10 405)	2079 (443 – 5609)	0,007

IGFBP – inzulínu podobný proteín viažuci rastový faktor (*insulin-like factor binding protein*), NGAL – lipokalin asociovaný so želatinázou neutrofilov (*neutrophil gelatinase associated lipocalin*), NTproBNP – N-terminálny fragment natriuretického peptidu B (*N-terminal fragment of natriuretic peptide B*), TIMP – tkanivový inhibitor metaloproteinázy (*tissue inhibitor metalloproteinase*)

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

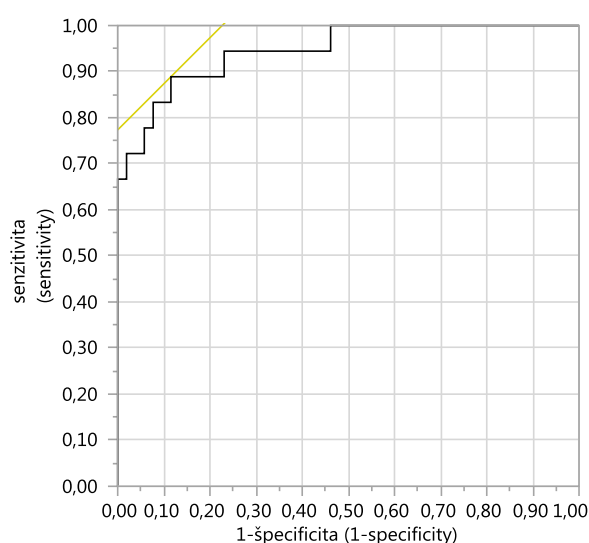
S výnimkou BMI, parametre, ako vek, u-NGAL, u-TIMP2, u-IGFBP7, s-hemoglobín a hodnota EFLK, signifikantne rozlišovali vznik AKI (**tabuľka 3**).

Hospitalizačná letalita bola významne vyššia v skupine pacientov AKI+, keďže sme zaznamenali spolu päť úmrtí, všetky v skupine AKI+ ($p < 0,0001$).



Obrázok 1 ROC analýza predikcie AKI u pacienta s ASZ (u-NGAL pri prijatí)

Figure 1 ROC analysis for AKI prediction in patient with AHF (u-NGAL at admission)



Obrázok 2 ROC analýza predikcie AKI u pacienta s ASZ (IGFBP-7 pri prijatí)

Figure 2 ROC analysis for AKI prediction in patient with AHF (IGFBP-7 at admission)

Diskusia

Akútny kardioresnálny syndróm predstavuje akútnu exacerbáciu srdcového zlyhávania, ktorá vedie k akútnemu poškodeniu obličiek. Renálna venózná kongescia spolu s akcelerovanou neurohumorálnou odpoveďou (zvýšená aktivácia sympatikového nervového systému a osi renín-angiotenzín-aldosterón) sa považujú za kľúčový patofyziologický mechanizmus AKI pri ASZ (8). V práci Demešová et al. dokumentovali signifikantný vzťah medzi renálnou

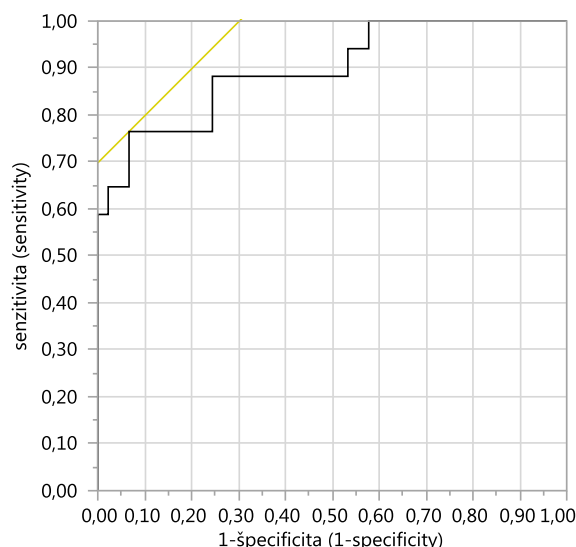
kongesciou v dôsledku srdcového zlyhávania s poklesom glomerulárnej filtrácie (9). Zhoršenie renálnych funkcií sa uvádza od 11 – 40 % u pacientov hospitalizovaných pre ASZ a je spojené s vyššou hospitalizačnou aj dlhodobou mortalitou (10).

Tabuľka 3 Selektované parametre logistickej regresie pre AKI v súbore

Table 3 Selected parameters of logistic regression for AKI in patients

Parameter	OR	95 % CI	p
u-NGAL	1,01	1,002 – 1,019	0,01
s-NTproBNP	1,59	1,07 – 2,11	0,08
u-TIMP-2	1,5	1,09 – 1,89	0,009
u-IGFBP-7	1,03	0,95 – 1,12	0,04
Vek (age)	2,3	1,04 – 3,2	0,04
EFLK	1,27	0,94 – 1,6	0,05
s-hemoglobín	3,7	1,04 – 6,3	0,05

CI – konfidenčný interval (*confidence interval*), EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*), IGFBP – inzulínu podobný proteín viažuci rastový faktor (*insulin-like factor binding protein*), NGAL – lipokalín asociovaný so želatinázou neutrofilov (*neutrophil gelatinase associated lipocalin*), NTproBNP – N-terminálny fragment natriuretického peptidu B (*N-terminal fragment of natriuretic peptide B*), OR – odds ratio (*odds ratio*), TIMP – tkanivový inhibítor metaloproteinázy (*tissue inhibitor metalloproteinase*)



Obrázok 3 ROC analýza predikcie AKI u pacienta s ASZ (TIMP-2 pri prijatí)

Figure 3 ROC analysis for AKI prediction in patient with AHF (TIMP-2 at admission)

Rutinne používaný sérový kreatinín, na základe ktorého sa podľa platných odporúčaní posudzuje štádium akútneho poškodenia obličiek, je ako včasný marker nedostatočný vzhľadom na jeho oneskorený nárast v sére po pôsobení vyvolávajúceho inzultu. Nevýhodou je aj premenlivosť v závislosti od veku, pohlavia, rasy, svalovej hmoty, nutričného stavu, objemovej distribúcie, prítomnosti infekcie a niektorých druhov liekov (4). To sme dokumentovali aj v našom súbore, kde k prvému nárastu sérového kreatinínu došlo až po 24 hodinách. Logistickou regresnou analýzou sme z klinicky bežne dostupných informácií, ktoré identifikujú pacientov v riziku AKI, identifikovali vek, hladinu hemoglobínu a hodnotu EFLK pri prijatí. Z biomarkerov sme v pomere senzitivity a špecificity pre odhad rizika AKI skúmali močový NGAL, TIMP2 a IGFBP7. NGAL je 25kDa proteín pôvodne izolovaný zo špecifických granúl neutrofilov. Je produkovaný epitelovými bunkami najmä distálneho obličkového tubulu po ischemickom alebo nefrotoxickom poškodení a uvoľňuje sa do moču po 30 – 120 minútach od pôsobenia inzultu. Dôvodom tejto rýchlej produkcie je protektívny a proliferatívny vplyv NGAL na obličkový epitel, kde väzbou na cheláty železa znižuje poškodenie buniek (11). V našom súbore vstupné hodnoty NGAL identifikovali pacientov s rozvojom AKI počas hospitalizácie so senzitivitou 72,7 % a špecificitou 80,4 % (plocha pod ROC krivkou 0,84). Celosvetovo najviac prác s pozitívnymi výsledkami pre NGAL sú práce kde je presne definovaný čas pôsobenia vyvolávajúceho inzultu. Bennett et al. dokumentovali plazmatický aj močový NGAL ako prediktor renálneho poškodenia po kardiochirurgickej operácii (12). Rovnako v skoršej práci poľských autorov bol NGAL identifikátorom kontrastom indukovanej nefropatie u pacientov po PKI (13). Na druhej strane viaceré práce nepotvrdili superioritu NGAL oproti sérovému kreatinínu v predikcii zhoršenia renálnych funkcií a hospitalizačných nežiadúcich udalostí (14, 15). Naopak v štúdií GALLANT u pacientov s ASZ bol NGAL silnejším prediktorom prognózy ako hladiny nátriuretických peptidov a glomerulárna filtrácia (16).

Najlepší pomer senzitivity a špecificity pre odhad rizika vzniku AKI s (AUC) 0,94 sme zistili pre IGFBP-7, porovnateľné hodnoty pre TIMP-2. Oba spomínané biomarkery sú silné induktory zastavenia bunkového cyklu v G1 fáze, čo je stav ešte pred rozvojom poškodenia, ktorý vedie k AKI. V prípade zápalu, ischemie, či iného inzultu renálne tubulárne bunky môžu vstúpiť do periódy zastavenia bunkového cyklu v G1 fáze, aby sa zabránilo bunkovému deleniu a tým zvýšeniu vulnerability buniek k nekrotickej či apoptotickej smrti. Obličkové bunky zároveň opravujú poškodenie genómu (17). Zdá sa, že diagnostická výpovednosť TIMP-2 a IGFBP-7 v odhalení AKI nie je negatívne ovplyvnená komorbiditami (18). Tieto biomarkery identifikovali riziko AKI u pacientov s akútnym srdcovým zlyhaním a ich vyššie hodnoty boli spojené s vyššou mortalitou a potrebou dialýzy v 9 mesiacoch od prijatia do nemocnice (19, 20).

Záver

Potvrdili sme, že pacienti s ASZ a súčasne rozvojom AKI mali vyššie hodnoty nami sledovaných biomarkerov (NGAL, TIMP2, IGFBP7), ktoré predchádzali elevácii sérového kreatinínu o 24 hodín. Otázne ostáva využitie týchto biomarkerov v rozhodovacom procese pri liečbe ASZ, v tom zmysle, či vedomosť o riziku zhoršenia renálnych funkcií v súčasnosti ovplyvní diagnostický a liečebný proces a aký by to malo vplyv na ďalší vývoj zdravotného stavu. V každom prípade by táto informácia mohla poslúžiť ako výzva k opatrnosti na použitie postupov s dokumentovaným nefrotoxickým potenciálom.

S rastúcim počtom prác v problematike využitia biomarkerov v detekcii AKI existujú rôzne dôkazy a súčasne aj pochybnosti o možnosti ich využitia v guidelines pre AKI. Biomarkery môžu pridať interpretačnú hodnotu v oblasti akútneho poškodenia obličiek, a to nielen vo včasnej diagnostike, ale aj ako prognostický marker nepriaznivých klinických udalostí v budúcnosti.

Limitácie

Za limitácie považujeme relatívne malý počet pacientov v súbore a skutočnosť, že sledované parametre neodrzadľovali dopad na dlhodobú mortalitu pacientov.

Podakovanie

Projekt bol podporený grantom Slovenskej kardiologickej spoločnosti 2015 – 2018.

Literatúra

1. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188-195.
2. Forman De, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission and impact of worsening renal function among patients hospitalised with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61-67.
3. Ronco C, Haapio H, House AA, et al. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-1539.
4. 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.
5. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014;85:513-521.
6. Price PM, Safirstein RL, Megyesi J. The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76:604-613.
7. Yang QH, Liu DW, Long Y, et al. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation. *J Infect.* 2009;58:459-464.

8. Di Nicoló P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev.* 2018;23:291-302.
9. Demesova E, Goncalvesova E, Slezak P, et al. Functional and circulatory renal changes in advanced heart failure. *Bratisl Lek Listy* 2015;116:83-87.
10. Ronco C, Cicoira M, McCollough PA. Cardiorenal syndrome Type 1. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1031-1042.
11. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as the real time indicator of kidney damage. *Kidney Int.* 2007;71:967-970.
12. 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.
13. Bachorzewska-Gajewska H, Malzsyko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil-gelatinase associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J, Nephrol.* 2006;26:287-292.
14. Damman K, Valente MAE, van Veldhuisen DJ, et al. Plasma Neutrophil gelatinase associated lipocalin and predicting clinically relevant worsening renal function in acute heart failure. *Int J Mol Sci* 2017;18:1470.
15. Maisel AS, Wettersten N, van Veldhuisen DJ, et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin for Acute Kidney Injury During Acute Heart Failure Hospitalisations: The AKINESIS Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;68:1420-1431.
16. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:846-851.
17. Husi H, Human C. Molecular determinants of acute kidney injury. *J Inj Violence Res.* 2015;7:75-86.
18. Heung M, Ortega LM, Chawla LS, et al. Common chronic conditions do not affect performance of cycle cell arrest biomarkers for risk stratification of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1633-1640.
19. Schanz M, Shi J, Wasser C., et al. Urinary TIMP2xIGFBP7 for risk prediction of acute kidney injury in decompensated heart failure. *Clin Cardiol* 2017;40:485-491.
20. Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase 2 (TIMP2)*IGF-Binding Protein 7 (IGFBP7) levels are associated with adverse longterm outcomes in patients with AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1747-1754.