

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νεφρική λειτουργία και βιοδείκτες: συνοπτική ανασκόπηση

Ε. Χελιώτη¹, Ν. Γελαδάς², Ε. Κουίδη³, Μ. Τσιρώνη⁴

¹Νεφρολογικό Τμήμα-MTN, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ²Καθηγητής Εργοφυσιολογίας, Τ.Ε.Φ.Α.Α, ΕΚΠΑ, ³Καθηγήτρια Αθλητιατρικής, ΤΕΦΑΑ, ΑΠΘ, ⁴Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Για χρόνια, η δυσλειτουργία των νεφρών είχε καθοριστεί σε δύο ξεχωριστές οντότητες, δηλαδή οξείες και χρόνιες νεφρικές παθήσεις. Αυτή η διχοτομική ταξινόμηση υποδηλώνει ότι οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη, φαινομενικά, δεν διασυνδέονταν. Ανεξάρτητα από την αιτία, η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) αναγνωρίζεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο και επιταχυνόμενη εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Να σημειωθεί ότι ο επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας από οποιοδήποτε αίτιο και η εμφάνιση ONB συνδέονται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας 40-60%. Κατά συνέπεια η εύρεση και η χρησιμοποίηση δεικτών πρόωμης και έγκαιρης διάγνωσης της ONB είναι επιτακτική και επιβεβλημένη. Έχοντας διαγνώσει πρώιμα τη νεφρική βλάβη παρέχεται η δυνατότητα ταχείας και αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Ο ιδανικός βιολογικός δείκτης είναι αυτός που θέτει έγκαιρα τη διάγνωση, καθορίζει το αίτιο της βλάβης και την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης, προδικάζει τη σοβαρότητα της νόσου και τη θνητότητα, ενώ είναι απλός και οικονομικός στη χρήση του.

Λέξεις ευρετηρίου: νεφρική λειτουργία, οξεία νεφρική βλάβη, βιοδείκτες

Ε. Χελιώτη, Ν. Γελαδάς, Ε. Κουίδη, Μ. Τσιρώνη. Νεφρική λειτουργία και βιοδείκτες: συνοπτική ανασκόπηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2021; 26(3): 381-395

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος των νεφρών στην ισορροπία των υγρών είναι απαραίτητος για τη διατήρηση της βέλτιστης ενυδάτωσης, τόσο κατά τις συνθήκες ανάπαυσης όσο και κατά τις συνθήκες άσκησης. Απώλειες στο συνολικό νερό του σώματος (π.χ. αφυδάτωση) είναι επιζήμιες [1,2]. Επίσης, χρόνιες καταστάσεις με μειωμένο το συνολικό νερό του σώματος (π.χ. υποενυδάτωση) συνδέονται με σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία [3-5].

Η ομοιοστασία των υγρών διατηρείται μέσω μιας περίπλοκης ισορροπίας μεταξύ της εγγενούς συμπεριφοράς (π.χ. αναζήτηση νερού, απομάκρυνση από ιδιαίτερα θερμικό περιβάλλον) και ορμονικών μηχανισμών. Όταν τα υγρά καταναλώνονται ανεπαρκώς (δηλαδή λήψη υγρών από του στόματος ή πρόσληψη τροφής), η κατακράτηση νερού εξαρτάται από την απελευθέρωση ορμονών. Μια ορμόνη ζωτικής σημασίας για τη διαδικασία ρύθμισης των υγρών είναι η αργινινική βαζοπρεσίνη (AVP), γνωστή ως

αντιδιουρητική ορμόνη. Η απελευθέρωση της AVP πραγματοποιείται μέσω ενός feedbackτων οσμω- και τασεποδοχέων ως απάντηση στις μεταβολές της ωσμωτικότητας και της αρτηριακής πίεσης, αντίστοιχα [6-9]. Τυπικά η απελευθέρωση AVP συμβαίνει με οσμωτικότητα πλάσματος ~ 280mOsm/kg [8]. Αύξηση 1% της ωσμωτικότητας στο πλάσμα, προκαλεί αύξηση κατά 1,8 pg/mL της AVP. Επομένως, όταν οι απώλειες υγρών είναι μεγαλύτερες από τις προσλαμβανόμενες (δηλ. αφυδάτωση) αυξάνεται η οσμωτικότητα του πλάσματος και στη συνέχεια απελευθερώνεται η AVP. Ομοίως, όταν ο όγκος του αίματος μειώνεται, προκαλείται μείωση της αρτηριακής πίεσης, και κατά συνέπεια διεγείρεται η απελευθέρωση της AVP. Ωστόσο, είναι απαραίτητη μεγαλύτερη μείωση του όγκου του αίματος (10-20%) για την διέγερση της AVP σε σύγκριση με την οσμωτική ρύθμιση. Η δράση του AVP είναι ευρέως γνωστή, ωστόσο, η σημαντικότερη είναι η διατήρηση του νερού στους νεφρούς. Η AVP δρά στους V2 υποδοχείς των νεφρικών σωληναρίων και στα αθροιστικά σωληνάκια, διεγείροντας μέσω των καναλιών της ακουαπορίνης την επαναρρόφιση νερού από το αγγειακό σύστημα και την παραγωγή συμπυκνωμένων ούρων [5,7]. Η δράση του AVP στους V1a υποδοχείς που βρίσκονται στα τοιχώματα του αγγειακού συστήματος προκαλούν επίσης αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αυξάνοντας στη συνέχεια την καρδιαγγειακή σταθερότητα. Επίσης, η AVP διεγείρει το αίσθημα της δίψας, επομένως, όταν ο όγκος του αίματος και η οσμωτικότητα αυξηθούν, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη πρόληψη των υγρών και κατά συνέπεια μείωση της οσμωτικότητας και της έκκρισης

AVP. Η AVP έχει επιπλέον ρυθμιστικές δράσεις (π.χ., διέγερση απελευθέρωσης ACTH μέσω υποδοχέα V1b στην πρόσθια υπόφυση), έτσι ονομάστηκε και ορμόνη επιβίωσης [5,7]. Ως εκ τούτου, χρόνια αύξηση των επιπέδων της AVP λόγω ακατάλληλων στρατηγικών ενυδάτωσης έχει σημαντικές συνέπειες για την [6,3,5,9]. Υπάρχουν και άλλες ορμόνες υπεύθυνες για την ισορροπία των υγρών και συμπύκνωση των ούρων όπως η ρενίνη και η αλδοστερόνη, μέσω ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης - αγγεοτενσίνης - αλδοστερόνης [10]. Ενδείξεις ενισχύουν τον ρόλο της σωστής κατανάλωση νερού για την άμβλυνση της εξάρτησης από τη ρύθμιση των ορμονικών επιπέδων και την πρόληψη της νεφρικής δυσλειτουργίας και νόσου [11].

ΟΞΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Ο κλασικός κλινικός ορισμός για την οξεία νεφρική βλάβη (ONB) ορίζεται από την μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) για μια περίοδο ωρών έως ημερών που οδηγεί στη συσσώρευση της κρεατινίνης και ουρίας αίματος [12]. Ωστόσο, ο μηχανισμός που προκαλεί αυτές τις αυξήσεις μπορεί να μεταβάλλει δραστικά την κλινική θεραπεία και τον ορισμό αυτής της βλάβης. Η προνεφρική ONB εμφανίζεται ως συνέπεια μεταβολών της νεφρικής αιμάτωσης, οδηγώντας σε μεταβολές στη διήθηση μέσω των σπειραμάτων [12]. Αντίθετα, αντίσταση στην φυσιολογική ροή των ούρων από το ουροποιητικό μπορεί να προκαλέσει η μεταποφρακτική ONB. Τέλος, η νεφρική ONB είναι αποτέλεσμα δομικών μεταβολών, όπως είναι η σωληναριακή ή σπειραματική βλάβη [12]. Να σημειωθεί ότι ο

επιρροή της νεφρικής λειτουργίας από οποιοδήποτε αίτιο και η εμφάνιση ONB συνδέονται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας 40-60% [13].

Για χρόνια, η δυσλειτουργία των νεφρών είχε καθοριστεί σε δύο ξεχωριστές οντότητες, δηλαδή οξείες και χρόνιες νεφρικές παθήσεις. Αυτή η διχοτομική ταξινόμηση υποδηλώνει ότι οξεία και χρόνια νεφρική βλάβη, φαινομενικά, δεν διασυνδέονταν. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, στοιχεία από επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η οξεία νεφρική βλάβη (ONB) μπορεί να προκαλέσει χρόνια νεφρική νόσο. Ανεξάρτητα από την αιτία, η ONB αναγνωρίζεται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο και επιταχυνόμενη εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου [14-16] καθώς αδρές ιστολογικές βλάβες επαναλαμβανόμενου χαρακτήρα ενδέχεται να προκαλέσουν οξεία νεφρική βλάβη, η οποία μπορεί να επιδεινώσει μακροχρόνια νεφρική δυσλειτουργία [17]. Η τελική επίδραση του οξέος τραυματισμού εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ βλαβών και μηχανισμών επιδιόρθωσης. Αδυναμία προσαρμοστικής επιδιόρθωσης και διαταραγμένη αναγέννηση συμβάλλουν σε μηχανισμούς που μπορεί να συνδέσουν οξεία βλάβη με χρόνιες βλάβες μετά από ONB.

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της νεφρικής βλάβης και καθορισμό της νεφρικής ανεπάρκειας, μέχρι πρόσφατα, υπήρχε μια έλλειψη ορισμού συναίνεσης. Ωστόσο, αυτό

αντιμετωπίστηκε, εν μέρει, με την έγκριση της έννοιας της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB) που ταξινομεί την νεφρική βλάβη με βάση τις αλλαγές της κρεατινίνης (SCr) στον ορό, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς και/ή τις μεταβολές στην αποβολή των ούρων [18-20]. Αυτό ώθησε την ταξινόμηση των ασθενών, σε ιδιαίτερα οξείες συνθήκες, επιτρέποντας τη σύγκριση μεταξύ ομάδων, καθώς και τον καθορισμό της νεφρικής βλάβης, η οποία μπορεί να μην εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί εξωνεφρική υποστήριξη. Ιδιαίτερη σημασία έχει η παρατήρηση ότι η αύξηση της κρεατινίνης ορού αυξάνει την οξεία θνησιμότητα. Πλέον είναι σαφές ότι ο νεφρικός τραυματισμός, όπως ορίζεται από τα κριτήρια της ONB, αυξάνει τους μακροπρόθεσμους κινδύνους τόσο νοσηρότητας όσο και θνησιμότητας [21]. Υπάρχουν πολλές πιθανές ειδικές αιτίες της ONB, αλλά ο αριθμός παραγόντων μόνος τους ή σε συνδυασμό, μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Εδώ περιλαμβάνονται η μείωση του ενδοκυττάριου όγκου ως συνέπεια της ανεπαρκούς πρόσληψης υγρών και υπερβολικών απωλειών, η ραβδομύολυση και η χρήση φαρμάκων όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Κατά συνέπεια μπορεί αυτοί οι παράγοντες να είναι συνηθισμένοι και μπορεί να φαίνεται σαν μία σχετικά αβλαβής «παρενέργεια», υπάρχει τώρα ένα ικανό σύνολο ενδεικτικών στοιχείων που στοχεύει στο γεγονός ότι ένα επεισόδιο ONB μπορεί να οδηγήσει σε μία κρίσιμη κατάσταση και μακροπρόθεσμα ενέχει έναν σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Να σημειωθεί ότι η SCr αποτελεί την βάση για τον ορισμό της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) ενώ ο

υπολογισμός μέσω διαφόρων εξισώσεων, του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) συμβάλει στην σταδιοποίηση των ασθενών με ΧΝΝ αλλά σε "σταθερή κατάσταση". Κατά συνέπεια η χρήση των παραπάνω παραμέτρων δεν είναι απολύτως εφαρμόσιμη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε οξείες καταστάσεις. Για το λόγο αυτό, η χρήση βιοδεικτών, ως πιθανοί δείκτες της νεφρικής δυσλειτουργίας, αναδύεται ως πιθανή οδός για την διερεύνηση του πραγματικού αιτίου που διατάραξε την νεφρική λειτουργία σε αθλητές υπό συνεχή άσκηση. Οποιοσδήποτε δυνητικά χρήσιμος υποψήφιος βιοδείκτης χρησιμοποιείται για την αναγνώριση και εξήγηση της ONB θα πρέπει ιδανικά να πληροί πολλά κριτήρια. Αυτά περιλαμβάνουν, την παροχή πληροφοριών για τον προσδιορισμό της μη φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, και επίσης την διάκριση μεταξύ προνεφρικής αζωθαιμίας και ενδογενούς νεφρικής νόσου. Σαφώς και υπάρχουν αναγνωρισμένοι βιοδείκτες της ONB και έχουν ταξινομηθεί σε τρεις ομάδες: πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους που υφίστανται σπειραματική διήθηση και συνεπώς αντανακλούν την σπειραματική λειτουργία, δείκτες βλάβης των σωληναρίων, όπως ένζυμα που απελευθερώνονται στα ούρα μετά από βλάβη των σωληναριακών κυττάρων, και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές οι οποίοι είτε απελευθερώνονται από τα νεφρικά κύτταρα, είτε από διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων.

Η εύρεση και η χρησιμοποίηση δεικτών πρώιμης και έγκαιρης διάγνωσης της ONB είναι επιτακτική και επιβεβλημένη. Έχοντας διαγνώσει πρώιμα τη νεφρική βλάβη

παρέχεται η δυνατότητα ταχείας και αποτελεσματικής αντιμετώπισης. Ο ιδανικός βιολογικός δείκτης είναι αυτός που θέτει έγκαιρα τη διάγνωση, καθορίζει το αίτιο της βλάβης και την ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης, προδικάζει τη σοβαρότητα της νόσου και τη θνητότητα, ενώ είναι απλός και οικονομικός στη χρήση του. Κάτι τέτοιο δεν έχει καταστεί ακόμη εφικτό, ωστόσο γίνονται ενέργειες προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Ενδεχομένως, με τη χρησιμοποίηση συνδυασμού δεικτών να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα.

NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin)

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη 25 kDa που ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των λιποκαλινών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται σε μικρές ποσότητες σε διάφορους ιστούς, όπως νεφρούς, πνεύμονες, στόμαχο, κόλον. Ρυθμίζει τη λειτουργία των τοπικών διαύλων σιδήρου και δρα ως παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης των νεφρικών επιθηλιακών κυττάρων. Εκφράζεται σε αυξημένες ποσότητες επί τραυματισμένων επιθηλίων και ιδιαίτερα στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων. Αποτελεί προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης ONB οφειλόμενης σε ισχαιμία, χρήση σκιαγραφικών και σήψη. Οι τιμές του NGAL αυξάνονται 1-3 ημέρες νωρίτερα από τις τιμές της κρεατινίνης. Σε πρώιμα στάδια οξείας βλάβης η αύξηση του NGAL προέρχεται από δύο διαφορετικές δεξαμενές, από τη συστηματική κυκλοφορία και τοπικά από τους νεφρούς. Σε ασθενείς ΜΕΘ με εγκατεστημένη νεφρική βλάβη έχει

διαπιστωθεί 100πλάσια αύξηση του NGAL στα ούρα και 10πλάσια αύξηση στο πλάσμα [22]. Επί πλέον, σε παθολογοανατομικό υλικό στους συγκεκριμένους ασθενείς βρέθηκε σημαντική συσσώρευση σεσημασμένου NGAL σε ποσοστό >50% των σωληναρίων. Συνεπώς, το NGAL αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη εγκατεστημένης οξείας νεφρικής βλάβης. Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα σε ειδικές ομάδες ασθενών, όπως παιδιά και ενήλικες, που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, σε ασθενείς με επέμβαση μεταμόσχευσης νεφρού, καθώς και σε νεαρούς ασθενείς με ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο [23]. Σε όσους ανέπτυξαν ONB, οι τιμές NGAL πλάσματος και ούρων ήταν σαφώς αυξημένες εντός 2–6 ωρών από την επέμβασή τους. Οι τιμές κρεατινίνης αυξήθηκαν 1–3 ημέρες αργότερα. Επομένως, οι μετρήσεις NGAL πλάσματος και ούρων αποτελούν και προγνωστικό δείκτη εγκατάστασης ONB. Μάλιστα, οι αυξημένες τιμές NGAL στις 2 ώρες από την έναρξη της βλάβης συνδέονται με τη βαρύτητα της βλάβης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα στις 12 ώρες σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα. Υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση της NGAL, όπως σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, νεοπλασίες και σε σύνδρομο SIRS (systemic inflammatory response syndrome), όπου υπάρχουν ήδη αυξημένες τιμές στο πλάσμα. Επίσης, σε λοιμώξεις του ουροποιητικού αυξάνονται οι τιμές NGAL ούρων. Αναμφισβήτητα, όμως, η αύξηση του NGAL είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ONB.

Cystatin C

Η cystatin C, μια μη γλυκοζυλιωμένη πρωτεΐνη 13 kDa, ανήκει στην υπεροικογένεια των συστατινών με δράση αναστολέα πρωτεάσης κυστεΐνης. Παράγεται από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα του οργανισμού. Διηθείται από το σπείραμα, απορροφάται και καταβολίζεται πλήρως στα κύτταρα των εγγύς ουροφόρων σωληναρίων χωρίς να επανεκκρίνεται, έτσι ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες να βρίσκεται σε ελάχιστες ποσότητες στα ούρα. Βάσει αυτών των ιδιοτήτων, οι αυξημένες τιμές cystatin C στο πλάσμα μπορεί να θεωρηθούν ως δείκτης σπειραματικής λειτουργίας, ενώ στα ούρα ως δείκτης εγγύς σωληναριακής βλάβης και διάμεσης νόσου. Επί πλέον, οι τιμές δεν επηρεάζονται από την ηλικία, το φύλο, τη μυϊκή μάζα, αλλά πιθανόν αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Μελέτες σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς απέδειξαν ότι τα επίπεδα cystatin C στο πλάσμα αντικατοπτρίζουν πιο αξιόπιστα από την κρεατινίνη το ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ενώ οι αυξημένες τιμές cystatin C μπορεί να βοηθήσουν στην πρόιμη διάγνωση σωληναριακής ONB [24]. Πρόιμη και επίμονη αύξηση της cystatin C των ούρων συνδέεται όχι μόνο με την ανάπτυξη αλλά και με τη βαρύτητα της ONB. Αν και οι διαταραχές στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένου, καθώς και η εξωγενής χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτικοειδών, μπορεί να επηρεάσουν τις τιμές cystatin C, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ δεν υπάρχει αξιόλογη μεταβολή των τιμών της. Συμπερασματικά, ο προσδιορισμός της cystatin C στα ούρα αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη πρόιμης διάγνωσης ONB.

KIM-1 (kidneyinjurymolecule 1)

Πρόκειται για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία υπερπαράγεται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων μετά από οξεία βλάβη ισχαιμικής ή νεφροτοξικής αιτιολογίας. Σε γνωστή ONB, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα της πρωτεΐνης KIM-1 σε υλικό βιοψίας από εγγύς σωληνάκια, ενώ οι αντίστοιχες τιμές στα ούρα διαφοροδιαγνώσκουν την ισχαιμική αιτιολογία βλάβη από την προνεφρική και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [25]. Σε ασθενείς όπου η νεφρική βλάβη τους προκλήθηκε από λήψη σκιαγραφικών ουσιών δεν παρατηρείται αύξηση των τιμών της. Αλλά και ως προγνωστικός δείκτης, η KIM-1 αποδείχθηκε αρκετά αποτελεσματική στη διάγνωση οξείας βλάβης, καθώς τα επίπεδά της είναι αυξημένα στα ούρα στους μισούς ασθενείς εντός δύο ωρών από την έναρξη της βλάβης και στο σύνολο των ασθενών στις 24 ώρες. Ένα πλεονέκτημα στη χρήση της KIM-1 ως προγνωστικού δείκτη αφορά στο γεγονός ότι η παραγωγή της οφείλεται μόνο στον προσβεβλημένο νεφρό και δεν παράγεται καθόλου από τη συστηματική κυκλοφορία. Επίσης, είναι ειδικός δείκτης για ισχαιμική και νεφροτοξική ONB, ενώ δεν μεταβάλλεται από λοιμώξεις του ουροποιητικού και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αντίθετα, οι τιμές της επηρεάζονται από νεφροτοξικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη, γενταμυκίνη, ιώδιο, χρώμιο κ.ά.) και από φλεγμονώδη και ινώδη νοσήματα. Με βάση τα παραπάνω, η πρωτεΐνη KIM-1 εμφανίζεται ως ένας ακόμη διαγνωστικός δείκτης.

IL-18 (interleukin 18)

Η ιντερλευκίνη 18 είναι μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται και αποδομείται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια και ανιχνεύεται εύκολα στα ούρα σε ONB ισχαιμικής αιτιολογίας. Όπως και με τους προηγούμενους δείκτες, σε εγκατεστημένη ONB τα επίπεδα IL-18 είναι σημαντικά αυξημένα στα ούρα [26]. Οι τιμές της δεν αυξάνονται σε λοιμώξεις ουροποιητικού, χρόνια νεφρική νόσο και σε προνεφρική αζωθαιμία. Η IL-18 σε ασθενείς της ΜΕΘ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρώιμης έναρξης νεφρικής βλάβης καθώς αυξάνεται τουλάχιστον δύο ημέρες πριν από την άνοδο της κρεατινίνης. Σε μελέτη ομάδας καρδιοχειρουργικών ασθενών που ανέπτυξαν ONB, η IL-18 ήταν ήδη αυξημένη 6 ώρες μετά από την επέμβαση, με μέγιστη τιμή στις 12 ώρες. Επί πλέον, πρώιμα αυξημένες τιμές IL-18 στα ούρα συνδέονται με τη βαρύτητα της νεφρικής βλάβης και με τη θνητότητα. Επομένως, και η IL-18 μπορεί να αποδειχθεί ένας δείκτης έγκαιρης διάγνωσης ONB. Το γεγονός ότι οι τιμές της αυξάνονται σε ενδοτοξαιμία-σήψη, σε ανοσολογικά νοσήματα και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις θέτει κάποιους περιορισμούς στη χρήση της.

L-FABP (liver fatty acid binding protein)

Είναι μια πρωτεΐνη 14 kDa, που παράγεται κυρίως στα εγγύς και στα ευθέα σωληνάκια του νεφρού και σε μικρότερο βαθμό από το ήπαρ. Αρχικά, διαπιστώθηκε ότι οι τιμές της στα ούρα αυξάνονταν αξιοσημείωτα και αρκετά πρωιμότερα από τις τιμές κρεατινίνης σε ασθενείς που ανέπτυξαν

ONB μετά από χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. Σε ομάδα καρδιοχειρουργημένων παιδιών που ανέπτυξαν ONB, αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα L-FABP στα ούρα ήταν αυξημένα στις 4 ώρες μετά από την επέμβαση [27]. Πιθανά στο μέλλον να αποτελέσει έναν ακόμη δείκτη πρώιμης έναρξης ONB. Ωστόσο, η χρήση της περιορίζεται καθώς οι τιμές της αυξάνονται σε πρώιμα στάδια διαβητικής νεφροπάθειας, σε πολυκυστική νόσο των νεφρών, σε ιδιοπαθή σπειραματοσκλήρυνση αλλά και από αύξηση των τιμών του ηπατικού κλάσματος της L-FABP.

ΚΛΟΤΗΟ

Το γονίδιο Klotho αναγνωρίστηκε το 1997 από τους Kuro-o *et al* ως αντιγηραντικό γονίδιο [28]. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, αλλά στο όργανο που εκφράζεται πιο έντονα, είναι ο νεφρός και ειδικά στο άπω σωληνάριο, στο εγγύς σωληνάριο και στο αθροιστικό. Η Klotho είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που δρα ως συν-υποδοχέας για τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών-23 (FGF-23) [29]. Κατά μια έννοια αποκόπεται και απελευθερώνεται στον εξωκυτταρικό χώρο από τις πρωτεάσες που βρίσκονται στο ADAM10 και ADAM17/21 της μεμβράνης. Αυτό οδηγεί σε διαλυτή Klotho όπου υπάρχει στο αίμα, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στα ούρα [30]. Υπάρχει και μια άλλη διαλυτή πρωτεΐνη Klotho που είναι μικρότερη, αλλά η λειτουργία της δεν είναι πλήρως γνωστή. Ο ρόλος της διαλυτής Klotho στην ασθένεια και την επιδιόρθωση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η διαλυτή Klotho παρουσιάζει

χυμική δραστηριότητα καθώς τα ποντίκια με έλλειψη Klotho έχουν λειτουργικά ελλείμματα σε όργανα που δεν εκφράζουν Klotho. Άλλες αναφορές δείχνουν ότι η διαλυτή Klotho μπορεί να δράσει όχι μόνο ως συν-υποδοχέας και 'απαίτηση για τον αυξητικό παράγοντα ινοβλαστών 23 (FGF-23) αλλά μπορεί να δράσει και ανεξάρτητα από τον FGF23 και να αλληλεπιδράσει με τα μονοσιαλογαλιοσιδία στις λιπιδικές θέσεις της μεμβράνης πλάσματος, μεταβάλλοντας την οργάνωση των λιπιδίων τους και διαμορφώνοντας βιολογικές οδούς που ρυθμίζουν το οξειδωτικό στρες, απόπτωση, ανανέωση βλαστικών κυττάρων, ινογένεση και αγγειογένεση [31,32]. Η διαλυτή Klotho μειώνει το οξειδωτικό στρες προάγοντας την ενδοπυρηνική μετάθεση των forkheadbox μεταγραφικών παραγόντων (FOXO), αποτρέποντας τη φωσφορυλίωσή τους και οδηγώντας σε υπερρύθμιση της διασποράς του υπεροξειδίου του μαγγανίου (MnSoD). Καταστέλλει επίσης την ίνωση συνδέοντας τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα βήτα 1 (TOP-β) τύπου II, αποτρέποντας τη σύνδεση του TOP-β και αναστέλλοντας τη σηματοδότηση SMAD 2/3/21. Η διαλυτή Klotho είναι μία πλειοτροπική πρωτεΐνη που δρα ως παρακρινικός και ενδοκρινικός ορμονικός παράγοντας, τόσο στο νεφρό όσο και σε άλλα όργανα. Στο νεφρικό σωληνάριο, η Klotho ρυθμίζει τους συμμεταφορείς νατρίου-φωσφόρου, τα κανάλια ασβεστίου και τα κανάλια καλίου. Επίσης, η Klotho ανευρίσκεται σε πυρηνικό και κυτταροπλασματικό επίπεδο, όπου λειτουργεί ως αντιγηραντική πρωτεΐνη. Ο ρόλος της Klotho στη γήρανση και στον μεταβολισμό των φωσφόρου - ασβεστίου

γίνεται όλο και πιο κατανοητός [33]. Οι επιπτώσεις στην εξέλιξη της ΧΝΝ και των μη νεφρικών επιπλοκών του, υπήρξαν επίσης το επίκεντρο έντονης μελέτης τα τελευταία χρόνια καθώς και η σχέση που υπάρχει μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων της, του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και της πρόγνωσης της ΧΝΝ ή την χρήση της ως ισχυρού αντι-ινωτικού παράγοντα [34]. Όσον αφορά την ΟΝΒ, χαμηλά επίπεδα Klotho ή παρουσία μειωμένων επιπέδων Klotho έχει αποδειχθεί σε διάφορα πειραματικά μοντέλα ΟΝΒ που προκαλούνται από ισχαιμία -επαναιμάτωση, ουρητική απόφραξη ή νεφροτοξικούς παράγοντες. Το 2010, ο Hu *et al* μέτρησαν Klotho ούρων σε 17 ασθενείς με ΟΝΒ και βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα σε σύγκριση με τις τιμές που λήφθηκαν σε 14 υγιείς εθελοντές [29].

FGF-23 (FibroblastGrowthFactor 23)

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF-23) είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο FGF23. Ο FGF23 είναι μέλος της οικογένειας αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, που έχει κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση της ομοιόστασης του φωσφόρου. Αυτή η ρύθμιση επιτυγχάνεται με τη συντονισμένη ρύθμιση της νεφρικής διαχείρισης του φωσφόρου, του μεταβολισμού της βιταμίνης D και της έκκρισης της παραθυρεοειδούς ορμόνης [35]. Γενετικά νοσήματα και πειράματα σε ποντίκια έχουν δείξει ότι τόσο το όφελος όσο και η απώλεια της λειτουργίας του FGF23 στοχεύει κυρίως στα νεφρά. Ουσιαστικά ο

FGF23 αναγνωρίζεται ως μία φωσφορική ορμόνη, παρότι χρειάστηκε πάνω από μία δεκαετία για να αποκαλυφθεί ο μοριακός μηχανισμός πάνω στον οποίο βασίζεται η φωσφορική δράση του FGF23. Οι ασθενείς με νεφρική νόσο έχουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας του FGF23, αλλά και σε άλλους πληθυσμούς ασθενών και σε υγιή άτομα, τα επίπεδα του FGF23 αυξάνονται, μετά από αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου μέσω των διαιτητικών συνηθειών. Ανεπιθύμητη αύξηση του FGF23 έχει επιζήμια επίδραση σε πολλά όργανα και ιστούς και, το σημαντικότερο, είναι ότι αυτές οι παθολογικές αλλαγές πιθανότατα συμβάλλουν στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας [36]. Για παράδειγμα, στο πλαίσιο των καρδιακών παθήσεων, ο FGF23 εμπλέκεται στην ανάπτυξη παθολογικής υπερτροφίας που μπορεί να οδηγήσει σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Αυξημένες συγκεντρώσεις FGF23 μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε αλλαγές στην μικροκυκλοφορία, ιδιαίτερα μειωμένη αγγειοδιασταλτική ικανότητα, και συνολικά αυτές οι καρδιαγγειακές αλλαγές μπορούν να θέσουν σε κίνδυνο την άρδευση των ιστών. Επιπλέον, ο FGF23 σχετίζεται με φλεγμονή και αυξημένο κίνδυνο φλεγμονής, με τον μεταβολισμό του σιδήρου και την ερυθροποίηση.

Η ρύθμιση των φωσφορικών και η επαναπορρόφηση τους από τους νεφρούς λαμβάνει χώρα στο εγγύς σωληνάριο, όπου εκεί εκφράζονται ο υποδοχέας FGFR1, 3 και 4, αλλά λιγότερο ο FGFR2 [37]. Πειράματα σε ποντίκια επιβεβαιώνουν ότι ο FGFR1 είναι ίσως ο πιο σημαντικός FGFR που μεσολαβεί στις δράσεις του FGF23 στο νεφρό. Η

ενδοκρινική σηματοδότηση του FGF23 απαιτεί την συν-έκφραση του υποδοχέα 1 του FGF και του συν-υποδοχέας α-Klotho (Klotho). Στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια, ο FGF23 καταστέλλει την μεμβρανική έκφραση των νατριο-φωσφορικών συµμεταφορέων Npt2a και Npt2c που µεσολαβούν στην επαναρρόφηση των διηθηµένων φωσφορικών στα ούρα. Επιπλέον, ο FGF23 καταστέλλει στο εγγύς σωληνάριο την έκφραση της 1α-υδροξυλάσης, το ένζυµο κλειδί, υπεύθυνο για παραγωγή της βιταµίνης D. Στα άπω νεφρικά σωληνάκια, η σηματοδότηση του FGF23 ενεργοποιείται µε την κινάση χωρίς-λυσίνη 4, οδηγώντας σε αύξηση της νεφρικής σωληναριακής επαναρρόφησης του ασβεστίου και νατρίου. Εποµένως, το FGF23 δεν προκαλεί µόνο φωσφατουρία, αλλά είναι και µια ασβέστιο- και νάτριο- ορµόνη, ένα εύρηµα που µπορεί να έχει σηµαντικές επιπτώσεις στην παθοφυσιολογία της χρόνιας νεφρικής νόσου. Πέρα από τις ενδοκρινικές, εξαρτώµενες από το Klotho λειτουργίες του FGF23, ο FGF23 µέσω της αυτόνοµης-/παρακρινικής οδού καταστέλλει την µεταγραφή της αλκαλικής φωσφατάσης στους µη ειδικούς ιστούς µέσω του Klotho ανεξάρτητα από την σηματοδότηση του FGFR3, οδηγώντας σε τοπική αναστολή της αποµετάλλωσης µέσω συσσώρευσης πυροφωσφορικών. Επιπλέον, ο FGF23 µπορεί να στοχεύσει την καρδιά µέσω ενός καταρράκτη σηματοδότησης ανεξάρτητου από το Klotho µε µεσολάβηση του FGFR4.

Αυξηµένα επίπεδα FGF23 έχουν παρατηρηθεί σε πολλαπλές µελέτες ασθενών µε ONB. Τα επίπεδα του FGF23 στο πλάσµα ήταν 5,6 φορές υψηλότερα σε ασθενείς µε ONB σε σύγκριση µε ασθενείς χωρίς ONB

[38]. Να σηµειωθεί ότι η αύξηση των επιπέδων του FGF23 που ανιχνεύθηκαν µε τον προσδιορισµό του cFGF23 (ακέραιο + τελικό C) µπορεί να αντικατοπτρίζει αυξηµένη παραγωγή FGF23 ή / και µειωµένη κάθαρση αλλά δεν πιστοποιήθηκαν πληροφορίες για τη βιοδραστικότητα του FGF23. Σε ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέµβαση, τα επίπεδα cFGF23 στο πλάσµα αυξήθηκαν σηµαντικά (~100-φορές) µετεγχειρητικά σε ασθενείς µε ONB έναντι αυτών χωρίς ONB, ενώ τα επίπεδα iFGF23 ήταν µέτρια (~2-διπλάσιο) υψηλότερα µετεγχειρητικά σε ασθενείς µε ONB έναντι ασθενών χωρίς ONB. Παρόµοια ευρήµατα παρατηρήθηκαν σε νεφροπάθεια µε φολικό οξύ σε ποντίκια. Ως εκ τούτου, και η παραγωγή και η κάθαρση του FGF23 µπορεί να επηρεαστεί στο ONB. Συνολικά, υπάρχουν αναδυόµενες ενδείξεις ότι ο FGF23 είναι µια πλειοτροπική ορµόνη, που συνδέει το οστό µε πολλά άλλα συστήµατα οργάνων.

suPAR (Soluble urokinase plasminogen activator receptor)

Ο διαλυτός ενεργοποιητής του υποδοχέα του πλασμινογόνοτης ουροκινάσης (suPAR) είναι µια κυκλοφορούσα µορφή ενός φυσιολογικού και παθοφυσιολογικού σηµαντικού υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας, που εµπλέκεται σε φλεγµονή. Πρόσφατες µελέτες έδειξαν ότι ο suPAR είναι ένας πολλά υποσχόµενος βιοδείκτης, χρήσιµος για τη διάγνωση, την αξιολόγηση και την πρόγνωση πολλών ασθενειών [39]. Ο SuPAR είναι µια πρωτεΐνη της µεµβράνης, συνδεδεµένη µε γλυκοζυλφωσφατιδυλινοσιτόλη, η οποία

υπάρχει σε διάφορα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων, ενδοθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα λείων μυών, ινοβλάστες και μεγακαρυοκύτταρα, ενώ στη διαλυτή του μορφή βρίσκεται στο αίμα, ορός, ούρα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Ο suPAR είναι από τις λίγες πρωτεΐνες που μοιάζουν με τρία δάχτυλα. Στην κρυσταλλογραφία, ο suPAR βρέθηκε να έχει τρεις θέσεις, όπου κάθε μια σχηματίζει πτυχώσεις δακτύλου τοποθετημένες με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργεί μια εσωτερική κοιλότητα και μια μεγάλη επιφάνεια. Η τρισδιάστατη δομή του SuPAR εξηγεί την ικανότητα αλληλεπίδρασης με πρωτεΐνες εξωκυττάριας matrix όπως η βιτρονεκτίνη, οι ιντεγκρίνες και άλλοι υποδοχείς. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μεσολαβούν στην επίδραση του suPAR με την πρωτεόλυση, τη μετανάστευση και την πρόσφυση των κυττάρων. Ο suPAR περιγράφηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1990 ως δείκτης εξέλιξη του καρκίνου καθώς και δείκτης αρκετών μεταδοτικών νοσημάτων. Από τότε, ο suPAR μελετήθηκε στενά για την κλινική, διαγνωστική, προγνωστική αξία [40].

Στον τομέα της νεφρολογίας, οι προγνωστικοί δείκτες των νεφρικών παθήσεων είναι περιορισμένοι, αλλά αρκετοί δείκτες συνδέονται με τον τραυματισμό των ποδοκυττάρων γεγονός που μπορεί να έχει μεγάλη σημασία στην πρόβλεψη της πορείας της νόσου. Ο SuPAR, ως δείκτης τραυματισμού των ποδοκυττάρων, έχει εμπλακεί στην παθογένεια διαφόρων νεφρικών παθήσεων. Ενεργοποιεί τις αββ3 ιντεγκρίνες σταποδοκύτταρα, διεγείροντας τις

μικρές GTPase Rac-1 πρωτεΐνες, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την κινητικότητα και την εξάλειψη των ποδοκυττάρων. Ως εκ τούτου, ο suPAR επηρεάζει την οδό της ιντεγκρίνης αββ3, με αποτέλεσμα στην αδυναμία των ποδοκυττάρων να προσαρμοστούν σε φυσιολογικές συνθήκες. Αυτές οι επισημάνσεις οδηγούν σε έναν προτεινόμενο μηχανισμό πίσω από το οποίο osuPAR εμπλέκεται στην ανάπτυξη διαφορετικών παθολογιών, συμπεριλαμβανομένου της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης (FSGS) και της διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ) [41]. Δύο σημαντικές μελέτες με αρκετές χιλιάδες άτομα, έδειξαν ότι ο suPAR στο πλάσμα σχετίζεται με εκδήλωση νέας νεφρικής νόσου. Υψηλά επίπεδα suPAR συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη πτώση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ασθενών με XNN. Αυτές οι μελέτες πρότειναν επίσης ότι ο suPAR ήταν ένας επαρκής προγνωστικός βιοδείκτης για XNN ακόμη και σε υγιή άτομα, αφού αύξηση των επιπέδων του suPAR συσχετίστηκαν με XNN ακόμη και πριν από την μείωση του eGFR. Η σχέση μεταξύ suPAR και άλλων νεφρικών παθήσεων υπήρξε το επίκεντρο πολλών μελετών. Τα επίπεδα suPAR συγκρίθηκαν σε διάφορα σπειραματικά νοσήματα. Μια μελέτη εξέτασε εάν τα επίπεδα suPAR ήταν χρήσιμα στην πρόβλεψη δευτερογενών νοσημάτων των νεφρών όπως FSGS, νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων ή ιδιοπαθή μεμβρανώδη νεφροπάθεια (Hayek *et al* 2019). Το συμπέρασμα ήταν ότι τα αυξημένο επίπεδα suPAR από μόνα τους δεν διέκριναν

τις τρεις παραπάνω οντότητες της νόσου. Μια άλλη μελέτη από την Ταϊβάν διερεύνησε την έκφραση του suPAR και διαπίστωσε ότι ήταν πολύ υψηλή στην νόσο των ελαχίστων αλλοιώσεων και χαμηλότερη στη χρόνια διάμεση νεφρίτιδα. Ωστόσο, ο suPAR είναι αυξημένος σε όλες τις εξεταζόμενες νεφρικές παθήσεις.

Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι τα κεντρικά στοιχεία της παθογένειας της οξείας νεφρικής βλάβης (ONB), που συνεπάγονται πολλαπλούς υποτύπους ανοσοκυττάρων [42]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο suPAR εμπλέκεται στην παθολογική οδό που συνδέει τον μυελό των οστών με την νεφρική βλάβη. Ο υποδοχέας του suPAR φυσιολογικά, εκφράζεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα σε ποικιλία κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων, ποδοκυττάρων και, με επαγόμενη έκφραση, σε ανοσολογικά ενεργά κύτταρα όπως μονοκύτταρα και λεμφοκύτταρα[43]. Τα επίπεδα του suPAR έχουν ισχυρή προγνωστική αξία για την προοδευτική μείωση της νεφρικής λειτουργίας

[44]. Η μακροχρόνια έκθεση σε αυξημένα επίπεδα suPAR επηρεάζει άμεσα τους νεφρούς μέσω παθολογικής ενεργοποίησης της ανβ3 ιντεγκρίνης που εκφράζεται στα ποδοκύτταρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της πρωτεϊνουρίας[45]. Ωστόσο, η επίδραση του suPAR στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα - τα κύτταρα που επηρεάζονται περισσότερο από οξεία νεφρική βλάβη - είναι ασαφής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, οι μεταβολές των βιοδεικτών σε ένα φαινομενικά «υγιή» και μη πληθυσμό, αποδεικνύει το σαφή ρόλο της οξείας φλεγμονής στη νεφρική δυσλειτουργία αλλά και τις αλληλοσυνδεόμενες πλειοτροπικές δράσεις αυτών των μορίων. Σημαντική είναι η εκπόνηση περαιτέρω μελετών σύγκρισης των βασικών τιμών των δεικτών και της γονιδιακής τους έκφρασης, ώστε να διευκρινισθεί η πιθανή προσαρμογή της νεφρικής λειτουργίας και οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Casa DJ, Stearns RL, Lopez RM, Ganio MS, McDermott BP, Walker Yeargin S, et al. Influence of hydration on physiological function and performance during trail running in the heat. *J Athl Train*. 2010 Mar-Apr;45(2):147-56.
2. Chevront SN, Kenefick RW. Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Compr Physiol*. 2014 Jan;4(1):257-85.
3. Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014 Jan;16(1):41-8.

4. García-Trabanino R, Jarquín E, Wesseling C, Johnson RJ, González-Quiroz M, Weiss I, et al. Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador--A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res.* 2015 Oct;142:746-55.
5. Johnson RJ, Stenvinkel P, Jensen T, Lanaspá MA, Roncal C, Song Z, et al. Metabolic and Kidney Diseases in the Setting of Climate Change, Water Shortage, and Survival Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug;27(8):2247-56.
6. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol.* 2013 Apr;9(4):223-39.
7. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev.* 2012 Oct;92(4):1813-64.
8. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976 Apr;42(4):613-20.
9. Share, L. Control of Vasopressin Release: An Old But Continuing Story. *Physiology*, 1996; 11, 7.
10. Thornton SN. Thirst and hydration: physiology and consequences of dysfunction. *Physiol Behav.* 2010 Apr 26;100(1):15-21.
11. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB. The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int.* 2013 Jul;84(1):45-53.
12. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2(2):1303-53.
13. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Long-term outcomes of survivors of ICU acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a 10-year prospective cohort study. *Clin Kidney J.* 2012 Aug;5(4):297-302.
14. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):223-8.
15. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1361-9.
16. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: chronic injury induced by an acute insult. *Kidney Int.* 2000 Jun;57(6):2423-33.
17. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):442-8.
18. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):R73.

19. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R204-12.
20. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 1):1-136.
21. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int*. 2006 Sep;70(6):1120-6.
22. Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):610-21.
23. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2006 Sep;105(3):485-91.
24. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002 Aug;40(2):221-6.
25. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Mar;286(3):F552-63.
26. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):405-14.
27. Portilla D, Dent C, Sugaya T, Nagothu KK, Kundi I, Moore P, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008 Feb;73(4):465-72.
28. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997 Nov 6;390(6655):45-51.
29. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW. *Klotho* deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int*. 2010 Dec;78(12):1240-51.
30. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of *Klotho* protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct*. 2004 Dec;29(4):91-9.
31. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and *Klotho*: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-33.
32. Ikushima M, Rakugi H, Ishikawa K, et al. Anti-apoptotic and anti-senescence effects of *Klotho* on vascular endothelial cells. *BiochemBiophys Res Commun*. 2006; 339:827-832
33. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging--lessons from *Klotho*-deficient mice. *Mech Ageing Dev*. 2010 Apr;131(4):270-5.

34. Ramos AM, Albalade M, Vázquez S, Caramelo C, Egido J, Ortiz A. Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients. *Kidney Int Suppl.* 2008 Dec;(111):S88-93.
35. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):429-35.
36. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct;18(10):2683-8.
37. Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Erben RG. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone.* 2012 Sep;51(3):621-8.
38. Christov M, Waikar SS, Pereira RC, Havasi A, Leaf DE, Goltzman D, et al. Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney Int.* 2013 Oct;84(4):776-85.
39. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, Sanson E, Dückers H, Horn A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(1):R63.
40. Mossanen JC, Pracht J, Jansen TU, Buendgens L, Stoppe C, Goetzenich A, et al. Elevated Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor and Proenkephalin Serum Levels Predict the Development of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 31;18(8):1662.
41. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med.* 2011 Jul 31;17(8):952-60.
42. Rabb H, Griffin MD, McKay DB, Swaminathan S, Pickkers P, Rosner MH, et al; Acute Dialysis Quality Initiative Consensus XIII Work Group. Inflammation in AKI: Current Understanding, Key Questions, and Knowledge Gaps. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb;27(2):371-9.
43. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers.* 2009;27(3):157-72.
44. Hahm E, Wei C, Fernandez I, Li J, Tardi NJ, Tracy M, et al. Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease. *Nat Med.* 2017 Jan;23(1):100-106.
45. Wei C, Li J, Adair BD, Zhu K, Cai J, Merchant M, et al. uPAR isoform 2 forms a dimer and induces severe kidney disease in mice. *J Clin Invest.* 2019 Apr 2;129(5):1946-1959.

REVIEW

Kidney function and biomarkers: a brief review

E. Helioti¹, N. Geladas², E. Kouidi³, M. Tsironi⁴

¹Department of Nephrology, Tzaneio General Hospital, Piraeus, ²Professor of Ergophysiology, School of Physical Education and Sport Science, University of Athens, ³Professor of Sports Medicine, Department of Physical Education and Sports Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, ⁴Professor of Internal Medicine, Department of Nursing, University of Peloponnese, Greece

ABSTRACT

For years, kidney dysfunction had been defined in two separate entities, namely acute and chronic kidney disease. This dichotomous classification suggests that acute and chronic renal failure did not appear to be interrelated. Regardless of the cause, acute kidney injury (AKI) is recognized as a significant risk factor for renal failure, which can lead to chronic kidney disease and accelerated progression to end-stage renal disease. It should be noted that the influence of renal function for any cause and the occurrence of AKI are associated with high morbidity and mortality rates of 40-60%. Consequently, finding and using biomarkers for early diagnosis of AKI is imperative. Having diagnose kidney damage early, provides the possibility of rapid and effective treatment. The ideal biological marker is the one that makes the diagnosis in time, determines the cause of the damage and the need for replacement therapy, predicts the severity of the disease and mortality, while it should be simple and economical to use.

Keywords: renal function, acute kidney injury, biomarkers

E. Helioti, N. Geladas, E. Kouidi, M. Tsironi. *Kidney function and biomarkers: a brief review*. *Scientific Chronicles* 2021; 26(3): 381-395
