

Nové biomarkery v diagnostice poruch renálních funkcí

Gerlichová Monika¹, Živný Pavel², Matějovič Martin³, Černý Vladimír¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

³I. interní klinika – JIP, Univerzita Karlova v Praze, LF v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn

Zavedení nových preventivních a terapeutických postupů v léčbě akutního renálního poškození je podmíněno jeho časnou diagnostikou. Prioritou je hledání nových markerů tubulárního poškození, které jsou detekovatelné v moči dříve, než dojde k poklesu glomerulární filtrace a vzestupu sérového kreatininu. Klinický výzkum probíhá v různých populacích nemocných (intenzivní péče, kardiochirurgie, transplantologie), zatím bez jednoznačně formulovaných doporučení pro praxi. K nejslibnějším časným markerům renálního poškození patří neutrophil gelatinase-associated lipocalin detekovatelný 2–6 hodin po inzultu v plazmě a moči. Jeho dobrá diagnostická a prognostická schopnost byla potvrzena metaanalýzou 19 studií provedených u 2 500 pacientů, k jeho elevaci však dochází při akutním i chronickém poškození ledvin různé etiologie. Z těchto důvodů bude vhodné jeho použití v kombinaci s dalšími markery (např. interleukin-18, kidney injury molecule-1) umožňujícími přesnější diferenciální diagnostiku.

Klíčová slova: akutní renální poškození (AKI) – tubulární poškození – časné markery renální dysfunkce – neutrophil gelatinase-associated lipocalin – interleukin 18 – kidney injury molecule-1

Abstract

New biomarkers in the diagnosis of renal dysfunction

The introduction of new preventive and therapeutic interventions in the treatment of acute kidney injury depends on its early diagnosis. For this reason the priority is to search for markers that can indicate renal dysfunction earlier than the reduction in glomerular filtration rate with a subsequent increase in the serum creatinine levels and a decrease in diuresis.

Clinical research in various patient subpopulations (intensive care, cardiac surgery, transplanr surgery) is going on, yet without clear recommendation for clinical practice. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is one the most promising biomarkers of renal injury, detectable in plasma and urine within 2–4 hours after insult. Its good diagnostic and prognostic value was confirmed in meta-analysis of 19 clinical studies including 2 500 patients. NGAL is elevated in various forms of acute and chronic kidney injuries. For this reason, it should be further used in combination with other markers (interleukin-18 and kidney injury molecule-1) for more specific diagnosis.

Keywords: acute kidney injury – tubular damage – early markers of renal dysfunction – neutrophil gelatinase-associated lipocalin – interleukin 18 – kidney injury molecule-1

Anest. intenziv. Med., 22, 2011, č. 1, s. 23–27

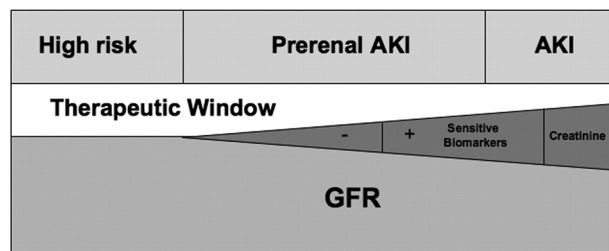
Úvod

Přetrvávající vysoká incidence akutního renálního poškození (acute kidney injury, AKI) a s ním spojená morbidita a mortalita představují vážný problém v současné klinické praxi.

Výzkumné aktivity v této oblasti zatím nepřinesly úspěch v podobě nových preventivních nebo terapeutických postupů, které by umožnily rozvoji AKI zabránit nebo jeho rozsah zmírnit. Zkoumají se látky s antiapoptotickým, protizánětlivým a vazodilatačním účinkem, růstové faktory a zametače volných radikálů

[1]. Navzdory úspěchu některých experimentálních studií následné klinické studie selhaly. AKI se v klinické praxi nevyskytuje izolovaně, ale současně s dalšími komorbiditami, což je nejpravděpodobnější příčinou selhání postupů a také obtížného hodnocení mortality (obr. 1). Dalšími důvody jsou komplexní patogeneze AKI a jeho dopad na ostatní orgánové systémy. Příčiny neúspěchu studií zahrnují i nejasnou definici cílů, nevhodné dávkování testovaných léků, značnou heterogenitu pacientů a v neposlední řadě nemožnost včasné diagnostiky AKI, která znemožňuje správné načasování preventivních a terapeutických opatření. Hledání časných markerů se proto stává výzkumnou prioritou.

Narrow Therapeutic Window Need for Sensitive Biomarkers



Tubulární proteinurie

Název akutní renální selhání byl v posledních letech nahrazen termínem akutní renální poškození. Tato změna naznačuje určitý posun i v biochemické diagnostice. Zatímco selhání znamená pokles glomerulární filtrace (GF) s následnou kumulací urey a kreatininu v séru, termín poškození nemusí znamenat snížení GF, pouze buněčné (typicky tubulární) trauma. V moči se pak objevují proteiny uvolněné z poškozených tubulárních buněk (markery strukturálního poškození) nebo látky, které v důsledku degradace tubulárních funkcí nemohou být absorbovány a metabolizovány (markery funkčních poruch). Tyto pak umožňují časnou a spolehlivou diagnostiku AKI. Fyziologická odpověď ledvin na infarkt je tak vlastně využita k jeho diagnostice. Situace bývá často přirovnávána k diagnostice akutního infarktu myokardu, který není rovněž diagnostikován až ve fázi poklesu srdečního výdeje, ale na základě elevace troponinu uvolněného z poškozených myokardiálních buněk.

Charakteristika ideálního markeru, často nazývaného renální troponin, je shrnuta v tabulce 1. K nejslibnějším v tomto směru patří neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), N-acetyl- β -D-glucosaminidáza (NAG), kidney injury molecule 1 (KIM 1), interleukin 18 (IL-18) a cystatin C (tab. 2).

Tabulka 1. Charakteristika ideálního markeru AKI

- Snadná měřitelnost v séru nebo moči (eventuálně bedside)
- Vysoká senzitivita a specifita pro AKI
- Detekce i subklinického poškození
- Diagnostika etiologie infarktu
- Vývoj hladin podle účinnosti léčby
- Prognostická funkce (potřeba RRT, reparační)

RRT – renal replacement therapy

Tabulka 2. Přehled časných biomarkerů AKI (acute kidney injury)

Biomarker	Detekce	Původ	Odstup od infarktu
NGAL	plazma, moč	epitel + imunitní buňky + proximální tubuly	2–4 h
Cystatin C	plazma, moč	všechny jaderné buňky v těle	12 h
IL-18	moč	proximální tubuly	6–12 h
KIM-1	moč	proximální tubuly	12–24 h

NGAL = neutrophil gelatinase-associated lipocalin, IL-18 = interleukin 18, KIM-1 = kidney injury molecule 1

Obr. 1. Potřeba časných markerů AKI podle [1]

Do kategorie vysoce rizikových pacientů pro rozvoj AKI (high risk) se řadí nemocní např. s hypertenzí, diabetem, medikací nesteroïdních antoflogistik. Tato populace by měla být identifikována a ke snížení rizika aplikovány preventivní postupy. V kategorii prerenal AKI dochází k poruše autoregulačních mechanismů s poklesem GFR, ale možností rychlé úpravy při odstranění prerenálních negativních vlivů. Časné markery by v této fázi mohly identifikovat poškození kartáčového lemu proximálních tubulárních buněk, a umožnily tak včasný terapeutický zásah. AKI charakterizované poklesem GFR a elevací sérového kreatininu je již fází, kdy preventivní a většina terapeutických opatření je již neúčinná.

Výzkum časných markerů

U pacientů v intenzivní péči je v 50 % případů AKI důsledkem sepse s multifaktoriální etiologií, dalšími příčinami jsou ischemicko-reperfuční a nefrotoxické poškození.

Výzkum časných markerů je často prováděn u kardiocirurgických pacientů podstupujících operační výkon s mimotělním oběhem. Mimotělní oběh představuje model ischemicko-reperfuční zátěže ledvin a dává možnost sledovat předoperační hodnoty daného biomarkeru a jejich pooperační vývoj. Časově definovaný a homogenní infarkt je výhodou této populace nemocných, při podrobnější analýze výsledků studií se však začínají objevovat i nevýhody. Vysoká operační zátěž a použití mimotělního oběhu vedoucí k retenci tekutin spolu s infúzní a transfúzní terapií jsou příčinami pozitivní tekutinové bilance, kterou v pooperačním období často ovlivňujeme diuretiky. Tyto změny objemu celkové tělesné vody vedou ke změnám sérových i močových koncentrací všech vyšetřovaných markerů, včetně kreatininu, který je ve studiích využíván jako srovnávací proměnná a podle něhož klasifikujeme stupeň renální dysfunkce.

Výzkum se také zaměřuje na nemocné podstupující transplantaci ledvin, studená ischemie je modelem ischemicko-reperfučního infarktu, který se však kombinuje s nefrotoxickým působením podávaných imunopresiv. Čistě nefrotoxické poškození je možno studovat u nemocných podstupujících vyšetření spojené s podáním rentgen-kontrastních látek (např. koronarografie).

Kromě volby vhodné populace pacientů je diskutabilní i použití současných klasifikací AKI v těchto studiích. Klasifikace RIFLE i AKIN detekují až závažnější stadia renálního poškození spojená s poklesem GF

a elevaci sérového kreatinu. Počínající stadia AKI charakterizovaná poškozením tubulárních buněk s typickou enzymurií v podobě studovaných markerů tyto klasifikace nepostihují, přesto jsou ve studiích používány k jejich hodnocení. V budoucích studiích by měly být markery tubulárního poškození porovnávány nejen se Skr, ale i mezi sebou, ke zvýšení přínosu studií by přispělo i sjednocení protokolu v načasování odběrů vzorků.

NGAL

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) je 25 kDa protein kovalentně vázaný na gelatinázu lidských neutrofilů. V nízké koncentraci se nachází v řadě lidských tkání jako ledviny, trachea, plíce, žaludek a střeva a je uvolňován při poškození endotelu. Jeho množství významně stoupá v postischemické ledvině, kde se přednostně kumuluje v proximálních tubulech a indukuje jejich reepitelizaci. Tato hypotéza vznikla na základě faktu, že NGAL hraje významnou roli v epiteliální morfogenezi a nefrogenezi [2].

NGAL je detekovatelný v moči i séru, jeho hladina v séru stoupá u nemocných s bakteriální infekcí, astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí. Hladina v moči je při těchto diagnózách ovlivněna výrazně méně, vykazuje tak vyšší specifitu pro renální poškození. K elevaci NGAL dochází během 2–6 hodin po infarktu [3], vyšetření je již dostupné i statimově [4].

NGAL byl nejdříve testován u dětí podstupujících kardiokirurgický výkon s mimotělním oběhem s velmi nadějnými výsledky, AUC pod křivkou ROC (the area under the receiver-operating characteristic curve) byla 0,998 za 2 hodiny po ukončení mimotělního oběhu pro močový NGAL [5], 0,96 pro plazmatický NGAL [6]. Dětská populace pacientů zahrnovala pouze nemocné s normálními předoperačními renálními funkcemi a bez komorbidit. NGAL byl proto dále testován v několika studiích u dospělých kardiokirurgických pacientů, u nichž jsou diagnózy jako arteriální hypertenze, srdeční selhávání a diabetes mellitus častými komorbiditami a jejichž renální funkce jsou ovlivněny těmito diagnózami. Jejich závěry byly nadějně (AUC 0,7–0,8), ale současně zdůrazňovaly potřebu ověření v rozsáhlejších multicentrických studiích [7, 8]. V roce 2008 publikoval Wagener et al. studii provedenou u 426 kardiokirurgických pacientů [9], která prokázala nižší přesnost NGAL než studie předchozí a rozpoutala diskusi o spolehlivosti tohoto markeru i o možném zkreslení výsledků u kardiokirurgicky nemocných.

Diagnostické i prognostické schopnosti NGAL byly testovány u AKI různé etiologie.

Marker se jeví jako slibný v detekci opožděného nástupu funkce graftu po transplantaci ledvin [10] i nefrotoxického poškození po podání kontrastní látky [11]. V heterogenní populaci nemocných v intenzivní péči má hodnota plazmatického NGAL při přijetí dobrou diagnostickou schopnost pro rozvoj AKI v následujících 48 hodinách i prognostický význam z hlediska potřeby eliminačních technik, koreluje se

stupněm závažnosti AKI [12], NGAL může pomoci v diferenciální diagnostice AKI septické a neseptické etiologie [13]. V roce 2009 publikoval Haase et al. výsledky metaanalýzy 19 studií z 8 zemí zahrnující 2 500 pacientů, pro hladinu NGAL nad 150 ng/ml byly hodnoty AUC nad 0,7 ve všech populacích nemocných s vyšší přesností pro dětské pacienty (0,93) [14]. Analýza potvrdila i prognostickou schopnost v predikci eliminačních technik a hospitalizační mortality. Nejistota panuje ve stanovení normálních a abnormálních hodnot NGAL u různých typů renálního poškození.

Kromě diagnostiky se otevírá i prostor pro terapeutické využití NGAL díky jeho schopnosti indukovat reepitelizaci. Mori et al. publikovali studii, v níž podání exogenního NGAL myším s navozenou ischemií ledviny snížilo počet poškozených tubulárních buněk [15].

Cystatin C

Cystatin C jako jediný z této skupiny markerů není uvolňován z poškozených tubulárních buněk. Jde o inhibitor proteáz, který je tvořen v relativně konstantním množství všemi jadernými buňkami, uvolňován do krve a volně filtrován do moči, následně pak absorbován a metabolizován buňkami proximálního tubulu. Hladina cystatinu C v krvi není ovlivněna věkem, pohlavím, množstvím svalové hmoty a příjmem bílkovin [16], některé studie prokázaly změny jeho hladin při poruchách funkce štítné žlázy, systémovém zánětu a podávání kortikosteroidů [17, 18], přesto se jeví jako vhodnější prediktor rozvoje AKI a mortality než sérový kreatinin (Skr) [19, 20]. Ve srovnání s NGAL byla jeho elevace po kardiokirurgických výkonech opožděna (2 hod vs 12 hod) [21]. U nemocných s nízkou hladinou sérového kreatininu, jako jsou staří lidé, děti, cirhotici nebo malnutriční pacienti, může být vhodnější proměnnou pro výpočet GF. Vyšetření cystatinu C je snadno dostupné, přesné a rychlé a není ovlivněno přítomností interferujících substancí podobně jako u Skr, v detekci AKI, odlišení AKI od prerenální azotémie se jeví přesnější stanovení v séru než v moči [22]. K zavedení vyšetření cystatinu C do rutinní klinické praxe bude potřeba provedení dalších studií.

Interleukin 18

IL-18 je dalším slibným kandidátem pro zařazení do tzv. AKI panelu využívaného k diferenciální diagnostice AKI, jeho stratifikaci a časně diagnóze. Jde o prozánětlivý cytokin, který je uvolňován proximálními tubuly v případě poškození. Elevace IL-18 v moči je specifická pro akutní tubulární nekrózu, není ovlivněna prerenální azotémií, nefrotoxiny, CKD (chronic kidney disease) nebo močovým infektem. Kromě diagnostické informace poskytuje i prognostickou informaci o závažnosti a mortalitě AKI ischemické etiologie včetně oddáleného nástupu funkce graftu po transplantaci ledviny. Ve srovnání s NGAL je jeho vzestup po kardiokirurgických výkonech rovněž opožděn, k vzestupu v moči dochází 6 hodin po infarktu, maxima dosahuje za 12 hodin [3, 23]. Hodnoty AUC pro identifikaci akutní tubulární nekrózy dosahovaly až 0,95

v úvodních studiích, ve většině posledních studií u kriticky nemocných nepřekračují 0,75 [24], jeho spolehlivost musí být tedy ověřena v dalších studiích.

KIM-1

KIM-1 (Kidney injury molecule-1) je transmembránový protein, který není detekovatelný v normální ledvině tkáni, ale objevuje se v dediferencovaných buňkách proximálního tubulu po ischemickém a nefrotoxickém poškození cisplatinou, kontrastem indukované AKI nevede ke zvýšení hladin. KIM-1 může pomoci odlišit ischemické AKI od prerenální azotémie, CKD a infekce močového traktu [3]. Signifikantní vzestup v moči nastává za 12 hodin po inzultu a přetrvává do obnovení epitelu. V panelu AKI by bylo vhodné použití kombinace s NGAL, NGAL v časně fázi pro detekci AKI a KIM-1 pro následné upřesnění etiologie. Společně s N-acetyl- β -D-glukosaminidázou je tento marker prediktorem potřeby užití eliminačních technik a mortality AKI u hospitalizovaných pacientů [25].

NAG

NAG (N-acetyl- β -D-glukosaminidáza) je proximální tubulární lysozomální enzym, jehož časný vzestup byl detekován v souvislosti s rozvojem AKI v kardiologii, transplantologii, po expozici nefrotoxickým látkám, při diabetické nefropatii i v populaci kriticky nemocných. NAG neodráží pouze tubulární poškození, ale i funkční změny ledvin, zvýšenou lysozomální aktivitu tubulárních buněk. Jeho aktivita je inhibována endogenní ureou a stoupá při revmatoidní artritidě, hypertyroidismu nebo poruše glukózové tolerance [26]. Tyto nevýhody snižují jeho senzitivitu a specifitu a limitují jeho užití jako časněho markeru.

Glutathion-S-transferáza

Glutathion-S-transferázy (GST) jsou cytosolické enzymy přítomné v proximálních (α -GST subtyp) i distálních (π -GST subtyp) tubulárních buňkách. Jejich signifikantní elevace nastává u nemocných po transplantaci ledvin, π -GST je zvýšena v moči v případě akutní rejeckce, α -GST jako důsledek toxicity cyklosporinu A, obě formy pak u akutní tubulární nekrózy. Elevace v moči signalizuje renální poškození o 1–2 dny dříve než vzestup Skr [27]. Obě formy GST mohou být využity v diferenciální diagnostice jednotlivých typů AKI.

Ostatní časně markery

L-FABP (Liver type fatty acid-binding protein, jaterní typ) byl testován na zvířecích modelech jako velmi citlivý marker histologických i funkčních změn indukovaných nefrotoxickým nebo ischemicko-reperfúzním inzultem. L-FABP je uvolňován z proximálních tubulárních buněk do moči během 1–2 hodin po inzultu s dosažením maxima po 3 hodinách [28]. Klinické studie potvrdily vysokou spolehlivost (AUC nad 0,8) a také predikci klinického výsledku nemocných s AKI [29, 30]. Obdobně je testován srdeční typ FABP v časně detekci infarktu myokardu.

Fetuin A patří k močovým exosomálním proteinům. Exosomy jsou uvolňovány do moči ze všech segmentů nefronů a proteiny v nich obsažené signalizují funkční nebo strukturální poškození. Ve studii na zvířecích modelech se fetuin A jeví jako slibný marker ischemického a nefrotoxického AKI [31]. Na^+/H^+ exchanger isoform 3 je největší transporter sodíku v renálních tubulech. Za normálních okolností není detekovatelný v moči, nízké koncentrace jsou přítomny při prerenální azotémii a postrenální obstrukci, k signifikantnímu zvýšení dochází u pacientů s akutní tubulární nekrózou [27].

Závěr

Časná detekce AKI se stala klinickou i výzkumnou prioritou. Několik nových markerů, které mohou časně detekovat strukturální a funkční změny je třeba ještě prověřit v rozsáhlejších, multicentrických studiích a u různých populací pacientů.

Jako nejslibnější časný marker u dětí i dospělých se jeví plazmatický a močový NGAL. Nevýhodou je jeho nespecifita pro akutní poškození a omezené možnosti diferenciální diagnostiky. K elevaci NGAL dochází u poruch renálních funkcí různé etiologie a hodnota může být zkreslena vzestupem hladin u zánětlivých nebo nádorových onemocnění jiných orgánů, především gastrointestinálního traktu. Z těchto důvodů zřejmě nebude NGAL využíván k diagnostice AKI izolovaně, ale v kombinaci s dalšími výše uvedenými markery. Hovoříme o tzv. AKI panelu s plazmatickou a močovou složkou, který odstraní nevýhody jednotlivých markerů a umožní včasnou diagnostiku i rozlišení etiologie poškození.

Literatura

1. Jo, K. S., Rosner, M. H., Okusa M. D. Pharmacologic Treatment of Acute Kidney Injury: Why Drugs Haven't Worked and What Is on the Horizon. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 2, p. 356–365.
2. Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K. et al. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, 14, p. 2534–2543.
3. Nguyen, M. T., Devarajan, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.*, 2008, 23, p. 2151–2157.
4. Grenier, F., Ali, S., Syed, H. et al. Multi-site Evaluation of an Assay in Development for Urine NGAL on the Abbott ARCHITECT Analyzer. American Association of Clinical Chemists Annual Meeting, Washington, DC, July 27–31, 2008 (abstract).
5. Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *The Lancet*, 2005, 365, 9466, p. 1231–1238.
6. Dent, C. L., Ma, Q., Dastrala, S. et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit. Care*, 2007. Dostupný na [www: http://ccforum.com/content/11/6/R127](http://ccforum.com/content/11/6/R127).

7. **Wagener, G., Jan, M., Kim, M. et al.** Association between Increases in Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Acute Renal Dysfunction after Adult Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 2006, 105, p. 485–491.
8. **Tuladhar, S. M., Puntmann, V. O., Soni, M. et al.** Rapid Detection of Acute Kidney Injury by Plasma and Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin after Cardiopulmonary Bypass. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2009, 53, 3, p. 261–266.
9. **Wagener, G., Gubitosa, G., Wang, S. et al.** Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *Am. J. Kidney Diseases*, 2008, 52, 3, p. 425–433.
10. **Mishra, J., Ma, Q., Kelly, C. et al.** Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation. *Pediatr. Nephrol.*, 2006, 21, p. 856–863.
11. **Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J., Sitniewska, E. et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am. J. Nephrol.*, 2006, 6, p. 1639–1645.
12. **Cruz, D. N., Cal, M., Garzotto, F. et al.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.*, 2010, 36, p. 444–451.
13. **Bagshaw, S. M., Bennett, M., Haase, M. et al.** Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med.*, 2010, 36, p. 452–461.
14. **Haase, M., Bellomo, R., Devarajan, P. et al.** Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Diseases*, 2009, 54, 6, p. 1012–1024.
15. **Mori, K., Lee, H. T., Rapoport, D. et al.** Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 3, p. 610–621.
16. **Bagshaw, S. M., Gibney, R. T. N.** Conventional markers of kidney function. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, 4 suppl., p. 152–158.
17. **Bokenkamp, A., Laarman, C., Braam, K. I. et al.** Effect of Corticosteroid Therapy on Low-Molecular-Weight Protein Markers of Kidney Function. *Clin. Chemistry*, 2007, 53, p. 2219–2221.
18. **Hollander, J. G., Wulkan, R. W. et al.** Is Cystatin C a Marker of Glomerular Filtration Rate in Thyroid Dysfunction? *Clin. Chemistry*, 2003, 49, p. 1558–1559.
19. **Vaidya, V. S., Waikar, S. S., Ferguson, M. A. et al.** Urinary Biomarkers for Sensitive and Specific Detection of Acute Kidney Injury in Humans. *Clin. Transl. Sci.*, 2008, 1, 3, p. 200–208.
20. **Reese, P. P., Feldman, H. I.** More Evidence that Cystatin C Predicts Mortality Better than Creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, p. 2088–2090.
21. **VandeVoorde, R. G., Katman, T. I., Ma, Q. et al.** Serum NGAL and Cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006, 17, 404 abstr.
22. **Soto, K., Coelho, S., Rodrigues, B. et al.** Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, epub ahead of print.
23. **Bagshaw, S. M., Bellomo, R.** Early diagnosis of acute kidney injury. *Cur. Opin. Crit. Care*, 2007, 13, p. 638–644.
24. **Parikh, C. R., Abraham, E., Ancukiewicz, M., Edelstein, C. L.** Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, 16, p. 3046–3052.
25. **Liangos, O., Perianayagam, M. C., Vaidya, V. S. et al.** Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, 18, p. 904–912.
26. **Ferguson, M. A., Vaidya, V. S., Bonventre, J. V.** Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*, 2008, 245, p. 182–193.
27. **Han, W. K., Bonventre, J. V.** Biologic markers for the early detection of acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004, 10, p. 476–482.
28. **Negishi, K., Noiri, E., Doi, K. et al.** Monitoring of Urinary L-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Histological Severity of Acute Kidney Injury. *Am. J. Pathol.*, 2009, 174, 4, p. 1154–1159.
29. **Ferguson, M. A., Vaidya, V. S., Waikar, S. S. et al.** Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2009. Dostupný na [www](http://www.nature.com/ki/index.html): <http://www.nature.com/ki/index.html> (10.1038/ki.2009.422).
30. **Portilla, D., Dent, C., Sugaya, T. et al.** Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.*, 2008, 73, 4, p. 465–472.
31. **Zhou, H., Pisitkun, T., Aponte, A. et al.** Exosomal Fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. *Kidney Int.*, 2006, 70, 10, p. 1847–1857.

Práce vznikla za podpory Výzkumného záměru MZO 00179906 a Výzkumného záměru Univerzity Karlovy v Praze MSM 0021620819 Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů.

Došlo dne 15. 3. 2010.

Přijato dne 8. 11. 2010.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Monika Gerlichová

Rybova 1896/19

500 09 Hradec Králové

e-mail: monika.gerlichova@centrum.cz