

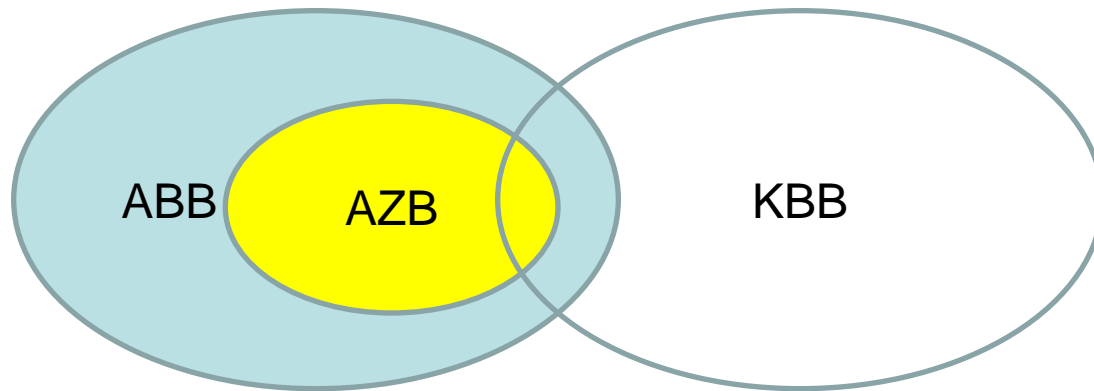


Akutno zatajenje bubrega

dr.sc. Lorena Honović, spec.med.biokem.
Odjel za laboratorijsku dijagnostiku
OB Pula

Uvod

Klinički sindrom obilježen iznenadnim, jakim smanjenjem bubrežne funkcije uz obično smanjeno izlučivanje mokraće i razgradnih produkata metabolizma koje prati gubitak hemostaze i nakupljanje dušičnih spojeva u krvi.



Uvod

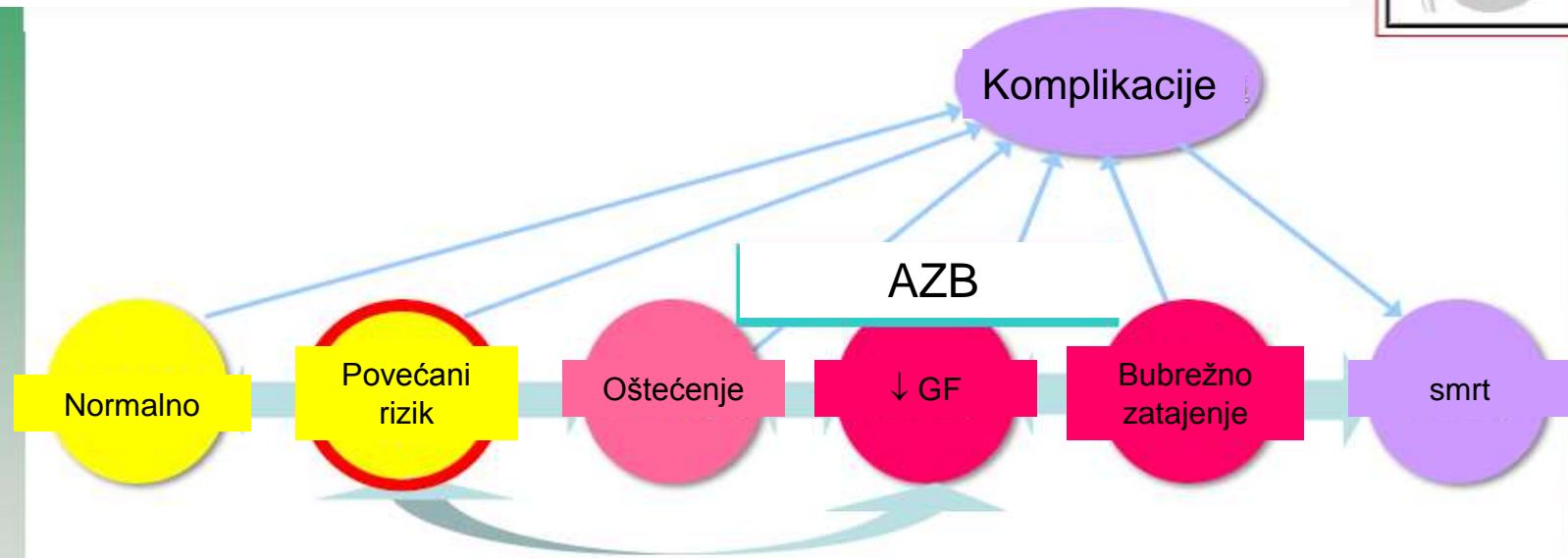
- akutno zatajenje bubrega – kompleksni klinički sindrom,
- 7-18 % svih bolničkih pacijenata ima AZB, u JIL 30-60% (kao dio multiorganske disfunkcije)
- 25-80% smrtnost pacijenata i JIL-u (ovisno o kliničkom statusu pacijenta i duljini boravka u JIL-u)
- 30-50 % slučajeva AZB može se spriječiti pravovremenim prepoznavanjem i odgovarajućim pristupom pacijentu
- 4x učestalija bolest od moždanog udara
- 2x veća smrtnost od akutnog infarkta miokarda

Definicija i klasifikacija

- 50-ih godina prošlog stoljeća gubitak funkcije bubrega
- 35 različitih definicija (*engl. acute kidney injury, acute renal failure, acute kidney disease*)
- različiti biljezi (ureja, volumen mokraće, koncentracija serumskog kreatinina)
- kombinacije biljega- razlikovanje stupnjeva AZB
- 2002. god ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), Vicenza, Italy
- 2004. god objavljivanje i prihvaćanje RIFLE- klasifikacije
- 2007. god AKIN (Acute Kidney Injury Network) modifikacija RIFLE
- ADQI –specifične smjernice za kardiovaskularne operacije
- 2012. god KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)



Model razvoja akutnog zatajenja bubrega

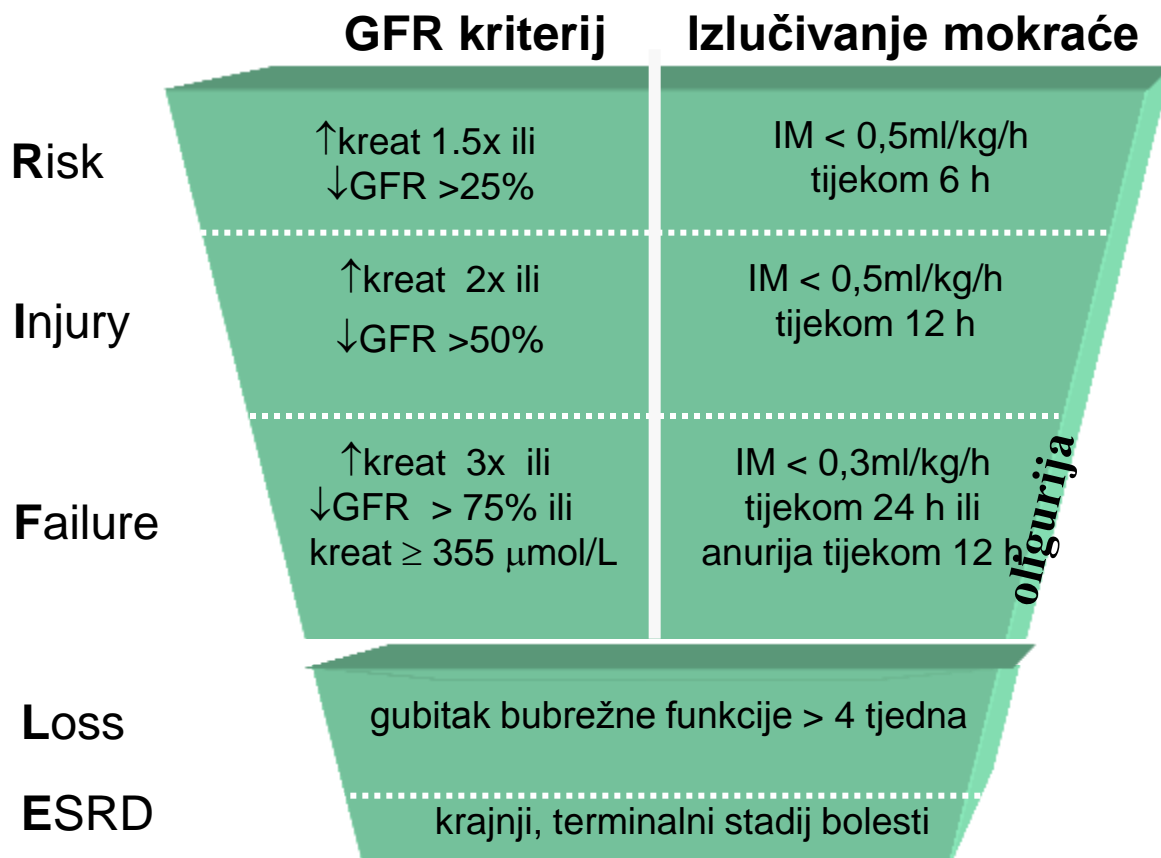


Kidney Disease: Improving Global Outcomes

WWW.KDIGO.ORG



RIFLE kriteriji i klasifikacija



AKIN klasifikacija



Razlikovanje od RIFLE klasifikacije:

- rizik, oštećenje i krajnji stadij zamijenjeni su stadijima 1,2,3
- promjena glomerularne filtracije – izbačena
- apsolutno povećanje koncentracije serumskog kreatinina za najmanje 26,4 $\mu\text{mol/L}$ -dodatak stadiju 1
- pacijenti koji započinju liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije (neovisno o serumskom kreatininu i količini mokraće) automatizmom se nalaze u stadiju 3
- gubitak bubrežne funkcije ili progresija u krajnji stadij- izbačeni

Dinamički dio: 48 sati za svaki stadij

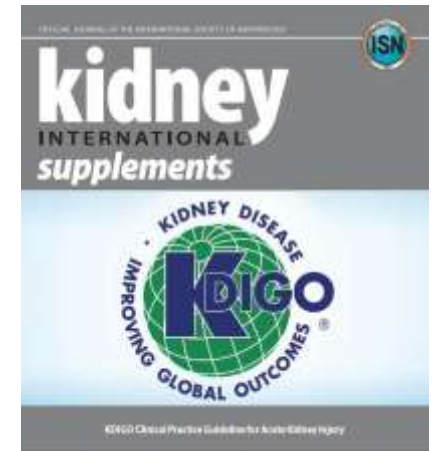
KDIGO klasifikacija

141 stranica

23 tablice

17 slika

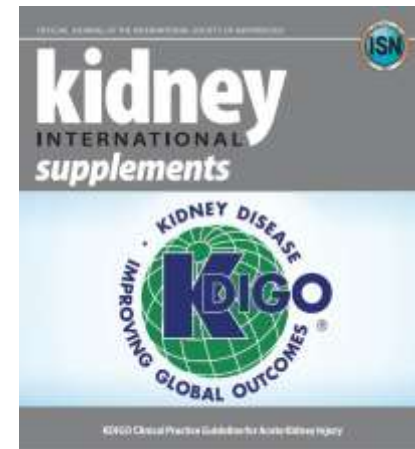
- Definicija
- Prevencija i liječenje
- AZB inducirano kontrastnim sredstvima
- Dijaliza u liječenju AZB



<http://www.kidney-international.org>



KDIGO klasifikacija



- jedinstvena definicija (RIFLE + AKIN):

- kreat $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ tijekom 48 sati ili \uparrow kreat $1,5x$ tijekom 7 dana,
 \downarrow izlučivanje mokraće $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ tijekom 6 sati

DOVOLJAN JEDAN OD UVJETA

Stadij 1. \uparrow kreat $1,5-1,9x$ od poč.vrijednosti ili za $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$; uz izlučivanje mokraće $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ tijekom 6-12 sati

Stadij 2. \uparrow kreat $2,0-2,9x$ od poč.vrijednosti ; uz izlučivanje mokraće $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ tijekom ≥ 12 sati

Stadij 3. \uparrow kreat $3,0x$ od poč.vrijednosti ili \uparrow kreat $\geq 353,6 \mu\text{mol/L}$, početak nadomjesne terapije (za pacijente mlađe od 18.god \downarrow eGFR $< 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$; uz izlučivanje mokraće $< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ tijekom ≥ 24 sata ili anurija ≥ 12 sati



Chapter 2.5: Diagnostic approach to alterations in kidney function and structure

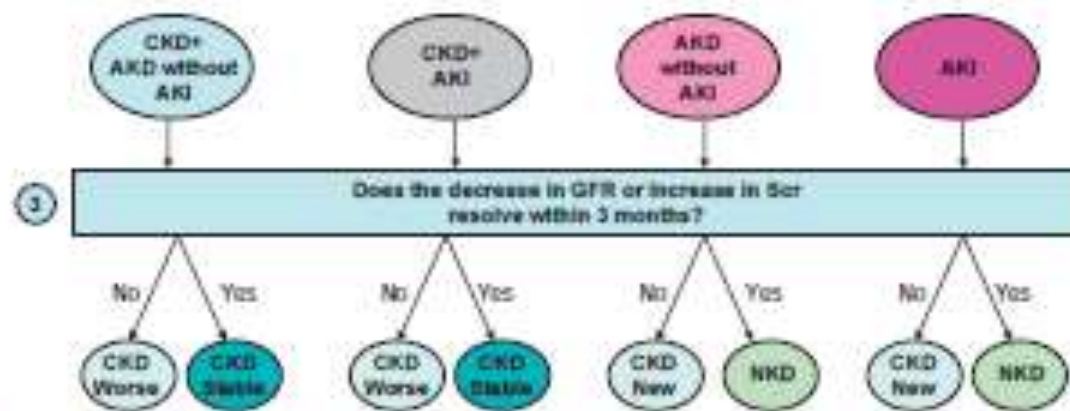


Figure 7 | GFR/SCr algorithm. See text for description. AKD, acute kidney disease/disorder; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; NKD, no known kidney disease; SCr, serum creatinine.

Etiologija i patofiziologija

- Prerenalno AZB (40 - 80%), potencijalno reverzibilna stanja
 - bolesti bubrežnih arterija,
 - sistemska hipotenzija (pretjerana diureza, krvarenje, transcelularno nakupljanje tekućine, dehidratacija),
 - nizak minutni volumen srca (kardiomiopatije, AIM, plućna embolija),
 - sniženi periferni otpor (septikemija, zatajivanje jetre, antihipertenzivni lijekovi).
- Renalno AZB (10 - 50%), primarne bolesti bubrega
 - sve ozljede bubrega (produžena ishemija i nefrotoksini),
 - bolesti tubula i intersticija (kontrastne boje, šok),
 - bolesti glomerula (glomerulonefritis, vaskulitis, lupus),
 - bolesti bubrežne mikrocirkulacije (mikrovaskularna tromboza),
 - bolesti većih krvnih žila bubrega (embolija).
- Postrenalno AZB (< 10%), potencijalno reverzibilna stanja
 - opstrukcija – uretera, mokraćnog mjehura, prostate, uretre.

Rizični čimbenici: odrasle osobe

- akutna respiratorna i kardiovaskularna insuficijencija (hipovolemija, hipotenzija),
- kronična bubrežna bolest,
- šećerna bolest,
- bolesti srca,
- prisutnost generalizirane infekcije,
- upotreba potencijalnih nefrotoksičnih lijekova (npr. ACE inhibitori, aminoglikozidi),
- upotreba radio-kontrastnih sredstava (tjedan dana prije pojave AZB),
- oligurija,
- jetrene bolesti,
- dob > 65 god....,
- okolišni čimbenici (malarija, leptosiproza..).

Klinička slika:

Simptomi:

- oligurija, anurija,
- simptomi povezani uz azotemiju: mučnina, povraćanje, malaksalost, miokloni trzaji, konvulzije,
- poremećaji tekućine, elektrolita i acidobazne ravnoteže
- dobivanje na težini (periferni edemi),
- plućni edem, ascites,
- promjena boje mokraće.



Komplikacije:

- kardiovaskularne - razvoj plućnog edema, pleuralnog izljeva, dijastoličke hipertenzije, perikarditisa s jakim bolovima,
- infekcije - najčešća komplikacija AZB (nastaju kod poremećaja svijesti, hipoventilacije, aspiracije, gubitka refleksa)
- neurološke komplikacije – gubitak svijesti, komatozna stanja, konvulzije
- hematološke – depresija koštane srži
- gastrointestinalne

Dijagnostika

Potpuni, sistemski pristup bolesniku

- povijest bolesti (nefrotoksični utjecaji),
- praćenje volumena izlučene mokraće,
- laboratorijska dijagnostika- procjena bubrežne funkcije
- pretraživanje na sustavne bolesti,
- slikovna dijagnostika (UZV, CT, MR),
- biopsija bubrega.

Laboratorijska dijagnostika AZB

Rutina: KKS, urin komplet, ureja, kreatinin, elektroliti (Ca i fosfati),

Nadopuna: ABS, koncentracija Na i kreatinina u mokraći, osmolalnost seruma i mokraće

“Urin komplet”- izvor velikog broja korisnih etioloških podataka (fizikalni, kemijski i pregled sedimenta mokraće)

Laboratorijska dijagnostika AZB

	prerenalno	renalno
(U)-Osm (mOsm/kg)	> 500	< 400
(U)-Na (mmol/L))	< 20	> 40
(S) urea/ (S) kreatinin	> 20	< 10
(U)/(S) kreatinin	> 40	< 20
(U)/(S) Osm	> 1.5	1-1,5
FENa (%)*	< 1	> 2

* ((u Na / s Na) / (s kreat / u kreat)) X 100

FE = frakcijsko izlučivanje Na

Laboratorijska dijagnostika - preporuke-



.....

3. **Enzymatic serum creatinine assay should be implemented in all biochemistry labs throughout the UK to ensure national comparability.** For patients admitted to different hospitals with different biochemistry laboratories the development of shared databases should be created to improve comparability between laboratories.
- 4. An electronic alert biochemistry system should be developed which is compliant with the AKI Map of Medicine.

.....

Biljezi AZB

- praćenje rizika, prepoznavanje bolesti, diferencijalna dijagnostika, ciljana intervencija, prognoza bolesti,
- funkcionalni, biljeg oštećenja ili kombinaciju biljega
- vrijednost jednog biljega naspram ostalih, pozitivna ili negativna prediktivna vrijednost, potreba “cutt-off” vrijednosti.

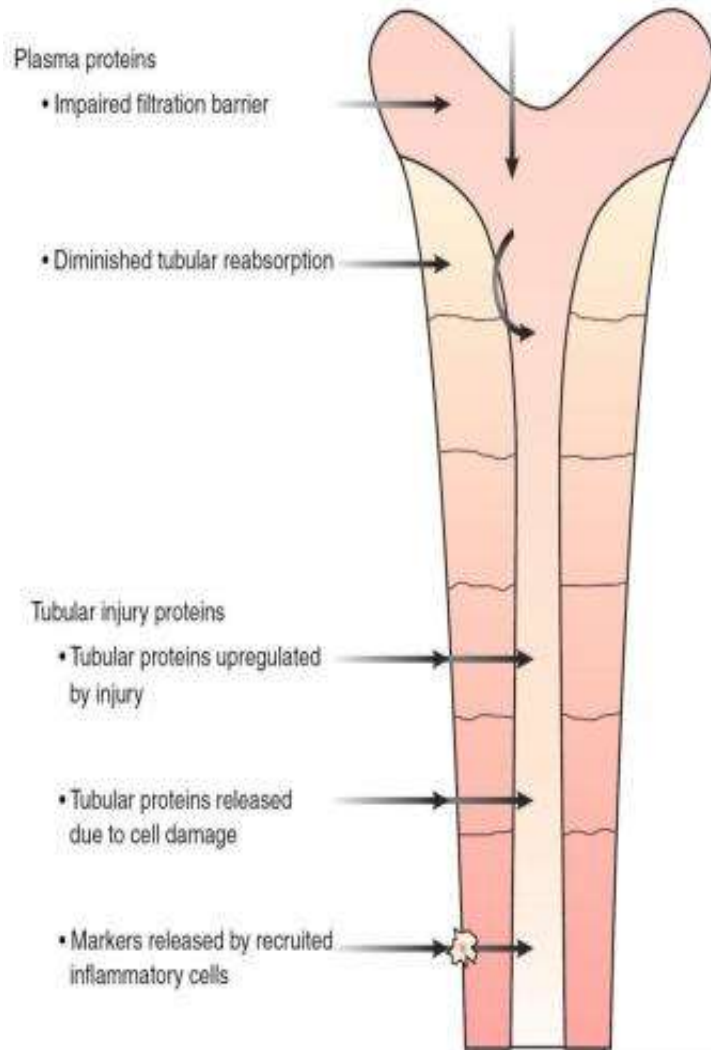
Podjela biljega prema porijeklu, funkciji, vremenskom oslobađanju tijekom bubrežnog zatajenja:

- **Biljezi glomerularne filtracije** (proteini male MM, normalno prisutni u cirkulaciji, izlučuju se glomerularnom filtracijom: npr. kreatinin, cistatin C)
- **Biljezi tubularne funkcije** (filtracija i reapsorpcija: npr. retinol vezujući protein)
- **Biljezi tubularnih oštećenja** (molekule koje se oslobađaju kao rezultat direktnog oštećenja bubrežnih stanica ili upalnih aktivacijskih procesa: npr. KIM-1, IL-18, NGAL)

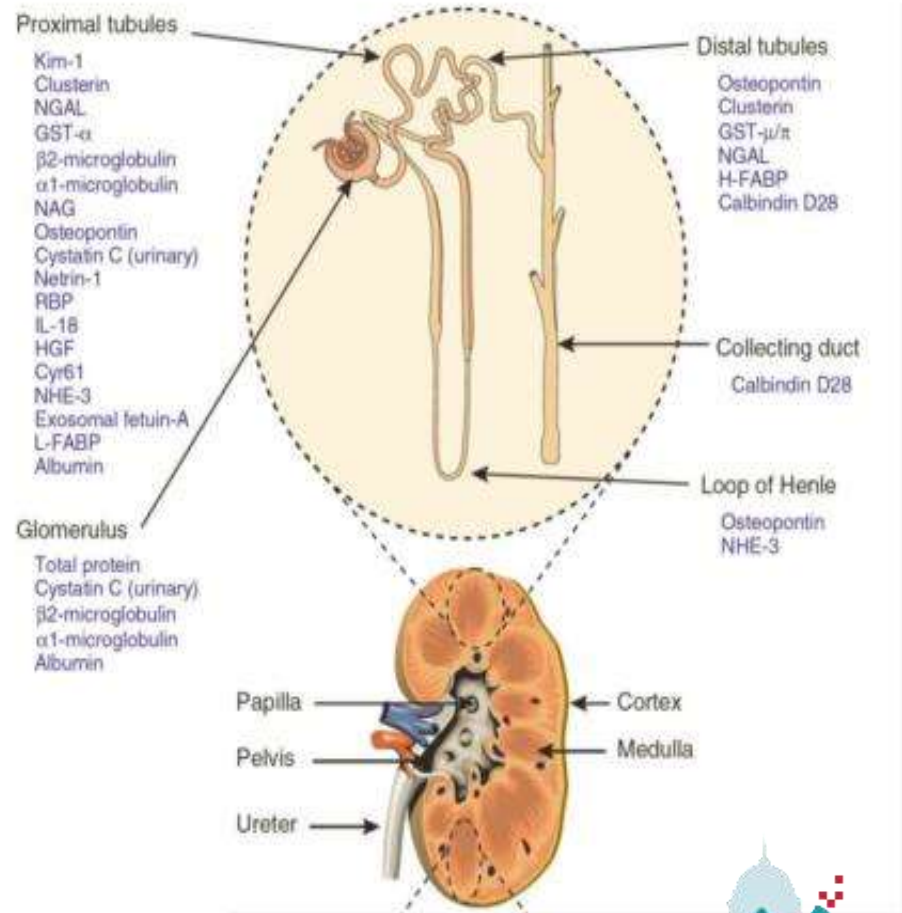
Biljezi AZB

- Pregledom Medline baze od 1995. do 2011. god- 350 razl.biljega za AZB klasificiranih prema vremenu (12-36 sati) u kojem mogu predvidjeti razvoj AZB
- 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference - Current use of biomarkers in acute kidney injury- primjena biljega u kliničkoj praksi
- Biljezi aresta staničnog ciklusa bubrežnog epitela: TIMP-2 (Tissue inhibitor of metalloproteinse 2) i IGFBP-7 (Inzulin-like growth factor binding protein 7)

A: Potential mechanisms for kidney damage biomarkers appearance in serum or urine

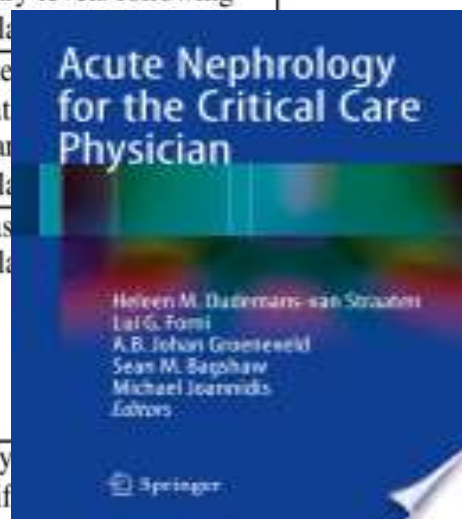


B: Source and site specificity of kidney damage biomarkers



AKI biomarker	Production / origin	Handling by the kidney	Sample sources	Detection time after renal injury	Confounding factors
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) also known as oncogene 24p3	25 kDa glycoprotein produced by epithelial tissues throughout the body	plasma NGAL is excreted via glomerular filtration and undergoes complete reabsorption in healthy tubular cells NGAL is also produced in distal tubular segments	plasma and urine	2-4 hours post AKI	sepsis malignancy chronic kidney disease pancreatitis COPD endometrial hyperplasia
Cystatin C	13 kDa cysteine protease inhibitor produced by all nucleated human cells and released into plasma at constant rate independent of gender, race, muscle mass and hydration level	freely filtered in glomeruli and completely reabsorbed and catabolized by proximal tubular cells; no tubular secretion (not detectable in urine in healthy subjects)	plasma and urine (plasma cystatin C may be a marker of GFR; cystatin C only detectable in urine after tubular injury)	12-24 hours post renal injury	systemic inflammation malignancy thyroid disorders glucocorticoid deficiency and excess smoking
Interleukin-18 (IL-18)	18 kDa proinflammatory cytokine	released from proximal tubular cells following injury	plasma and urine	6-24 hours after renal injury	inflammation sepsis heart failure
Kidney Injury Molecule – 1 (KIM-1)	Transmembrane glycoprotein produced by proximal tubular cells after ischaemic or nephrotoxic injury; no systemic source	present in urine after ischaemic or nephrotoxic damage of proximal tubular cells	urine	12-24 hours after renal injury	renal cell carcinoma chronic proteinuria chronic kidney disease sickle cell nephropathy
Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)	14 kDa intracellular lipid chaperone produced in liver, intestine, pancreas, lung, nervous system, stomach and proximal tubular cells	freely filtered in glomeruli and reabsorbed in proximal tubular cells; increased urinary excretion after tubular cell damage	plasma and urine	1 hour after ischaemic tubular injury	chronic kidney disease polycystic kidney disease liver disease sepsis

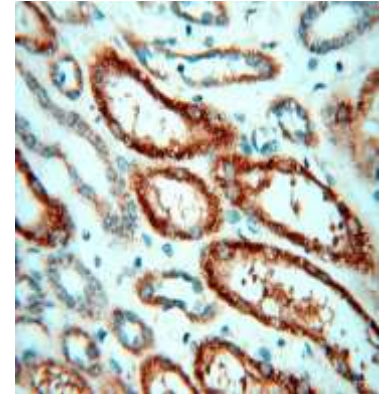
N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)	>130 kDa lysosomal enzyme; produced in many cells including proximal and distal tubular cells	too large to undergo glomerular filtration; urinary elevations imply tubular origin	plasma and urine	12 hours	diabetic nephropathy
α glutathione S-transferase (α GST)	47-51 kDa cytoplasmic enzyme produced in proximal tubule	limited glomerular filtration; increased urinary levels following tubular injury	urine	12 hours	
π glutathione S-transferase (π GST)	47-51 kDa cytoplasmic enzyme produced in distal tubules	limited glomerular filtration; increased urinary levels following tubular injury		12 hours	
Alanine aminopeptidase (AAP) Alkaline phosphatase (ALP) γ-glutamyl transpeptidase (γ-GT)	enzymes located on the brush border villi of the proximal tubular cells	released from tubular cells		?	
Hepcidin	2.78 kDa peptide hormone predominantly produced in hepatocytes; some production in kidney and brain	freely filtered and catabolism (fractional excretion ~2%)	urine	?	systemic inflammation
Hepatocyte growth factor (HGF)	Marker of tubular epithelial cell regeneration				
Netrin	Laminin-related molecule, minimally expressed in proximal tubular epithelial cells of normal kidneys	highly expressed in injured proximal tubules	urine	?	
Monocyte chemoattractant peptide-1 (MCP-1)	Peptide expressed in renal mesangial cells and podocytes	detectable in urine	urine	?	variety of primary renal diseases



Heleen M. Oudemans-van Straaten, Lui G. Forni, A.B. Johan Groeneveld, Sean M. Bagshaw, Michael Joannidis, Springer, 2015. <https://books.google.hr/books>

TIMP-2 i IGFBP-7

normalno prisutni u tubularnim stanicama bubrega,
biljezi zaustavljanja G1 staničnog ciklusa - vrlo rana faza oštećenja



TIMP-2: *engl. tissue inhibitor of metalloproteinase*
(tkivni inhibitor metaloproteinaze)

IGFBP-7: *engl. insulin-like growth factor binding protein*
(vezujući protein inzulinu sličnom faktoru rasta)

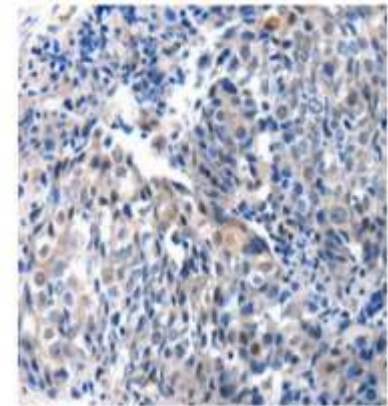
Studije

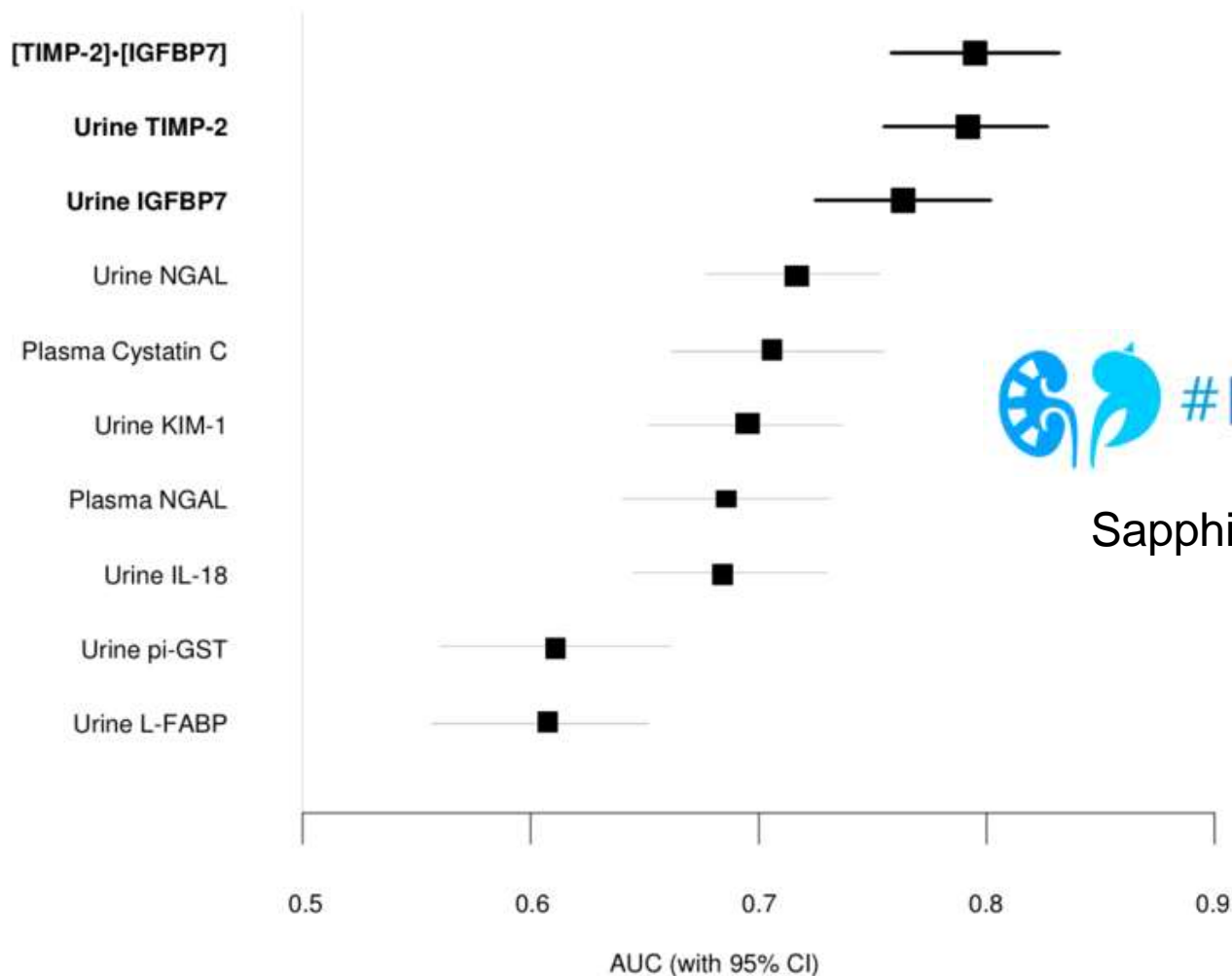
Discovery – Austria, 3 centra, 522 pacijenta,

Sapphire – 35 centara, 744 pacijenta,
cutt off za rizik AZB od 0,3ng/mL

Opal – 154 JIL pacijenta, osjetljivost 89%, spec. 53%

Topaz – 23 centra, 420 pacijenta,





Sapphire studija

Figure 2 Area under the receiver-operating characteristics curve (AUC) for novel urinary biomarkers and existing biomarkers of acute kidney injury for the primary Sapphire study endpoint (KDIGO stage 2 or 3 within 12 hours of sample collection). Samples were collected within 18 hours of enrollment. The AUC for urinary [TIMP-2]-[IGFBP7] is larger than for the existing biomarkers (P value <0.002). IGFBP7, insulin-like growth factor-binding protein 7; IL-18, interleukin-18; KIM-1, kidney injury marker-1; L-FABP, liver fatty acid-binding protein; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; pi-GST, pi-Glutathione S-transferase; TIMP-2, tissue inhibitor of metalloproteinases-2.

NephroCheck test [®]

- 12 sati prije AZB,
- imunokemijski, kvantitativni test, 20 minuta
- uzorak mokraće,
- određuje dva biljega,
- primjena: **PROCJENA RIZIKA** nastanka AZB kombinacijom rezultata udružen s AKIRisk Score (9 parametara: dob, vrijednosti kreatinina, APACHE III score, hipertenzija, nefrotoksični lijekovi, bolesti jetre, sepsa, dijabetes, KBB)
- Rezultati: niski rizik, visoki rizik, izrazito visoki rizik
- glavni nedostatak: detekcija samo jednog načina oštećenja bubrega



Zaključak

- AZB se relativno jednostavno može detektirati pojačanim nadzorom i praćenjem rutinskih vrijednosti serumskog kreatinina i volumena izlučene mokraće, te primjenom novijih biljega.
- AZB se može prevenirati ranim prepoznavanjem i saniranjem svih etioloških čimbenika (npr. infekcije, sepsa, dehidracija, hipovolemija).
- Oporavak bubrežne funkcije u AZB u većini preživjelih (6 mjesečna kontrola 90% bubrežne funkcije).
- Preživljavanje kritično bolesnih strogo ovisno o osnovnoj bolesti, smrtnost 40-50%, lošija prognoza AZB u kasnijem prijemu u JIL.



Hvala na pažnji!