



## Questioni di Cuore: Appunti di Cardionefrologia

# Bio-marcatori e malattia cardio-renale: significato clinico e prognostico

L. Di Lullo<sup>1</sup>, F. Floccari<sup>2</sup>, R. Rivera<sup>3</sup>, V. Barbera<sup>1</sup>, R. Faiola<sup>1</sup>, C. Feliziani<sup>1</sup>, A. Granata<sup>4</sup>, A. De Pascalis<sup>5</sup>, F. Logias<sup>6</sup>, F. Fiorini<sup>7</sup>, M. Timio<sup>8</sup>, M. Malaguti<sup>2</sup>, A. Santoboni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi Ospedale "Parodi-Delfino", Colferro

<sup>2</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi Ospedale "S. Paolo", Civitavecchia

<sup>3</sup>Divisione di Nefrologia, Ospedale "S. Gerardo", Monza

<sup>4</sup>U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "S. Giovanni di Dio", Agrigento

<sup>5</sup>U.O.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale "V. Fazzi", Lecce

<sup>6</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Francesco", Nuoro

<sup>7</sup>U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S. Maria della Misericordia", Rovigo

<sup>8</sup>Divisione di Nefrologia, Ospedale "S. Giovanni Battista", Foligno

### BIO-MARKERS AND CARDIORENAL DISEASE: PROGNOSTIC AND CLINICAL RELEVANCE

**Abstract.** Cardio-renal syndrome is well – known clinical syndrome, describing both negative effects of impaired renal function on heart and circulation and, on the other hand, those of heart failure on renal function.

Many author have investigated the usefulness of serological markers in identify and eventually follow this syndrome.

Natriuretic peptides levels are not only directly associated with severity of heart failure, but on the other hand they can help to detect renal dysfunction before creatinine serum levels raise up.

NGAL, Cystatin C, NAG, KIM-1 and IL-18 represent interesting biomarkers for early detection of acute kidney injury (AKI), while urinary KIM-1 and urinary IL-18 seems to be appropriate only for differential diagnosis of established AKI.

**Key Words.** Heart failure, Acute kidney disease, Chronic kidney disease, Bio-markers



Luca Di Lullo

## Introduzione

La presenza di una stretta correlazione tra malattia cardiovascolare e malattia renale è una realtà ormai ben documentata nella letteratura scientifica internazionale.

Il termine clinico di Sindrome cardio-renale ha voluto inquadrare in un'unica entità nosologica tutti quegli eventi

fisiopatologici e clinici per i quali un danno a carico di uno dei due apparati va a coinvolgere l'altro.

Nefrologi e cardiologi, alla luce dei dati apparsi in letteratura negli ultimi 10-15 anni, hanno cominciato, pur con gli ovvi e necessari distinguo, a parlare una lingua comune, soprattutto nei casi in cui si parla di danno "acuto", sia che si tratti di un primum movens di natura cardiologica sia che si tratti di un iniziale danno di natura nefrologica.

Non ci si deve più meravigliare se, allo stato attuale, le cartelle cliniche delle unità di cardiologia e di nefrologia cominciano a parlare lo stesso "linguaggio" in termini di "biomarkers" di danno acuto. L'ipotesi che esista uno stretto legame tra il danno cellulare subito dal tessuto cardiaco e da quello renale in occasione di eventi acuti di scompenso è certamente affascinante. Sarà pertanto scopo iniziale di questa rassegna sottolineare le situazioni in cui marcatori sierologici tradizionalmente intesi come "cardiologici" e pertanto utilizzati come indicatori surrogati sia di funzionalità che di danno miocardico abbiano in realtà anche un rilevante significato clinico sul versante renale. Il passo successivo sarà quello di individuare quali bio-marcatori siano eventualmente in grado di dare conforto al sospetto clinico di una qualsiasi forma di Sindrome cardio-renale.

Sarà chiaro fin da principio che nessun bio-marcatore possa prescindere dall'integrazione con i dati clinici derivati dall'esame obiettivo e dalle metodiche d'imaging



tradizionale, quali l'ecocardiografia e l'ecografia renale, la radiologia tradizionale, le metodiche radiologiche di secondo livello (TC e/o RMN). È opinione di chi scrive che nessuno di questi strumenti possa essere utilizzato "stand-alone", ma che solo l'integrazione dei dati possa individuare precocemente un processo fisiopatologico, destinato altrimenti a sfociare in una sindrome clinica conclamata.

La storia recente ci ha insegnato che diversi marcatori sono stati inizialmente individuati come potenziali attori nelle fasi di innesco di una serie di eventi fisiopatologici in grado di condurre alla sindrome cardio-renale, in un quadro di sovrapposizione di sindromi cliniche nel quale non è possibile distinguere nettamente malattia cardiaca da un lato e malattia renale dall'altro (1).

In questo scenario complesso si incrociano:

- pazienti con malattia renale cronica, nei quali è ben noto essere la malattia cardiovascolare il principale fattore di comorbidità e di mortalità (e il progressivo decadimento della funzione renale espone sempre più tali pazienti alla probabilità di sviluppare un evento cardiaco acuto) (2, 3);
- pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico che vedono il loro quadro clinico complicarsi a causa di un danno renale acuto, legato a malattia acuta del parenchima renale o più frequentemente a una repentina riduzione della gittata cardiaca e delle resistenze arteriose periferiche, sino al determinarsi di una forma pre-renale di insufficienza renale acuta (3);
- pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico e da forme di nefroangiosclerosi, nefropatia diabetica o ischemica che progressivamente "comprimono" il filtrato glomerulare di pari passo con la frazione di eiezione (3);
- pazienti che presentano una insufficienza renale acuta, che rapidamente espande la volemia e compromette la stabilità cardiocircolatoria (2, 3).

Per ciascuna di queste condizioni è possibile ricorrere, in misura diversa, all'utilizzo di bio-marcatori, in grado di identificare i pazienti a rischio, quelli in grado di giovare

maggiormente dell'eventuale intervento diagnostico/terapeutico e dare informazioni sul livello di compenso della sindrome cardiorenale.

Un bio-marcatore ideale dovrebbe avere caratteristiche quali, ad esempio:

- la capacità di vedere modificati i propri livelli sierici in base al grado di attività della patologia in esame,
- correlarsi alla prognosi ed alla risposta al trattamento,
- possedere sensibilità (capacità di rilevare precocemente il danno d'organo) e specificità (ossia produrre pochi falsi positivi) elevate.

Tenteremo quindi provocatoriamente di rispondere ad alcune domande:

- Esistono bio-marcatori in grado di identificare precocemente una sindrome cardio-renale e permetterne la classificazione?*
- Tali bio-marcatori sono in grado di permettere una stratificazione del rischio clinico in questa popolazione di pazienti e consentire di prevedere una reversibilità del quadro clinico?*
- Possono tali indicatori essere utilizzati per monitorare l'efficacia delle terapie praticate?*
- Possono integrarsi con le tradizionali metodiche d'imaging allo scopo di permettere una diagnosi più precisa e pianificare una migliore strategia terapeutica?*

## La Sindrome cardio-renale

Con tale terminologia si intendono tutte quelle entità nosologiche nelle quali, a vario titolo, sono coinvolti l'apparato cardiovascolare e il rene. Non è corretto quindi intendere la SCR come una singola sindrome. Sotto tale denominazione sono infatti codificate ben cinque sindromi cliniche che, fondamentalmente, si diversificano per il primitivo interessamento cardiaco ovvero renale (4) (Tab. I).

Il tipo I, anche denominata *SCR acuta cardio-renale*,

**TABELLA I - CLASSIFICAZIONE ATTUALE DELLA SINDROME CARDIO-RENALE**

Tipo	Denominazione	Descrizione	Esempio
1	Cardiorenale acuta	Insufficienza cardiaca acuta che conduce ad IRA	Sindrome coronarica acuta che porta a scompenso cardiaco acuto e insufficienza renale
2	Cardiorenale cronica	Scompenso cardiaco cronico che conduce a insufficienza renale	Scompenso cardiaco cronico
3	Nefrocardiaca acuta	IRA che conduce a insufficienza cardiaca acuta	Cardiomiopatia uremica secondaria ad IRA
4	Nefrocardiaca cronica	IRC che conduce a insufficienza cardiaca	Ipertrafia ventricolare sinistra e scompenso cardiaco diastolico secondari a insufficienza renale
5	Secondaria	Patologie sistemiche che comportano insufficienza cardiaca e insufficienza renale	Shock settico, vasculiti, diabete mellito

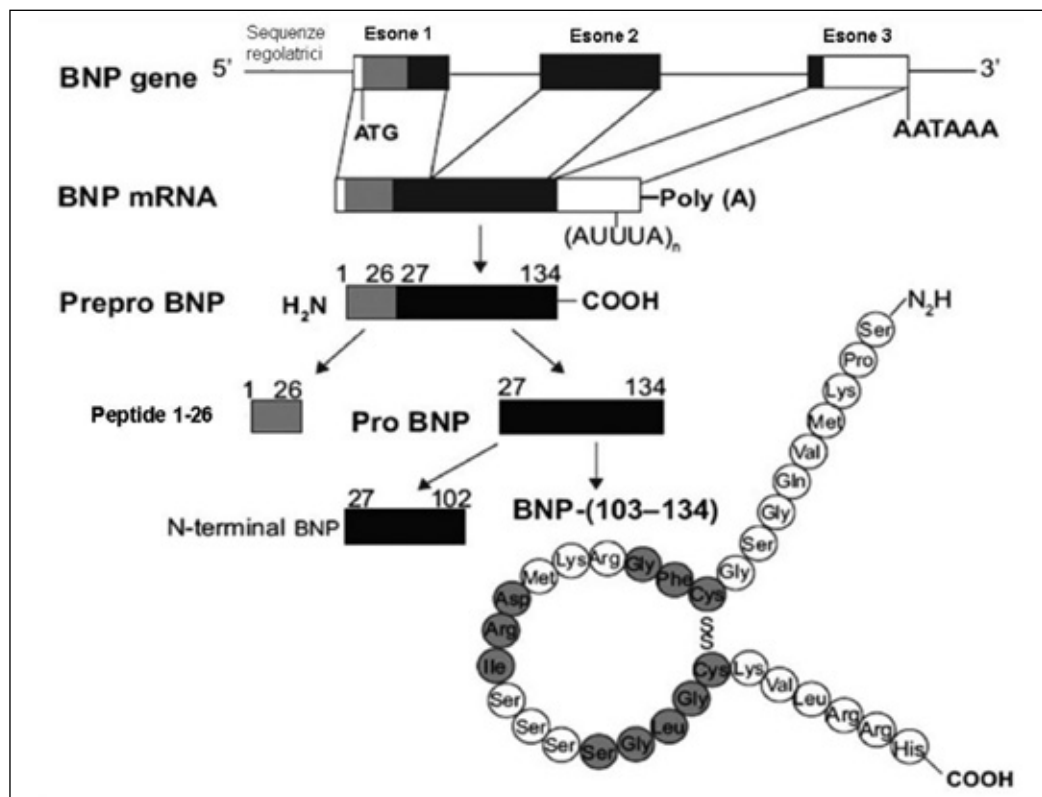


Fig. 1 - La famiglia del B-natriuretic peptide.

indica una sindrome nella quale alla base della condizione patologica vi è un drammatico e repentino peggioramento della funzionalità cardiaca (è il caso dello shock cardiogeno piuttosto che dello scompenso cardiaco acuto) che conduce a un quadro di deficit altrettanto acuto della funzione renale.

Nel tipo II, definito come *SCR cronica cardio-renale*, il primum movens è dettato da una condizione cronica di insufficienza cardiaca (vedi scompenso cardiaco cronico) che, a lungo termine, comporta una progressione della malattia renale cronica.

Il tipo III, definito come *SCR acuta reno-cardiaca*, è quello che si osserva nelle condizioni in cui si assiste a un repentino peggioramento della funzionalità renale (ad esempio, per rigetto iperacuto, necrosi tubulare acuta, infarto renale, trombosi della vena renale o glomerulonefrite acuta) in grado di causare la repentina rottura dell'omeostasi dei volumi e degli elettroliti e il conseguente danno acuto cardiaco, espresso come insufficienza cardiaca acuta piuttosto che come gravi turbe del ritmo o ischemia cardiaca acuta.

Il tipo IV, definito come *SCR cronica reno-cardiaca*, è quello che si osserva nei pazienti affetti da malattia renale cronica che, con il passare del tempo, sviluppano un danno cardiaco cronico sotto forma di cardiopatia ischemica e/o ipertrofica, disfunzione ventricolare destra e, a lungo termine, insufficienza cardiaca.

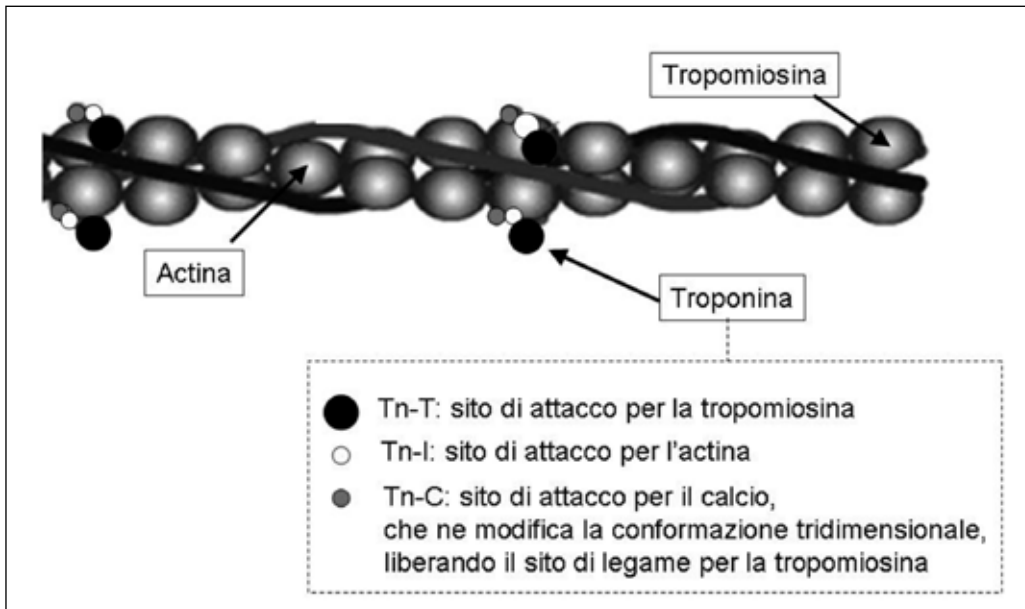
Il tipo V comprende tutte quelle patologie sistemiche (la sepsi ne rappresenta l'esempio più eclatante) in grado di causare, allo stesso tempo, disfunzione cardiaca e renale.

## I peptidi natriuretici (NPs)

I peptidi natriuretici di tipo B (brain) (Fig. 1) rappresentano, al di là di ogni ragionevole dubbio, i bio-marcatori più studiati e da più anni associati alla presenza di una condizione di insufficienza cardiaca in fase di scompenso. Essi comprendono il BNP e il NT-proBNP (5, 6). I livelli di BNP e pro-BNP si presentano elevati nei pazienti affetti da SCR nei quali il danno renale acuto è secondario a un danno acuto della funzione cardiaca. Come emerge, inoltre, dai dati presenti in letteratura, il dosaggio degli NPs sembra anche possedere un valore prognostico in pazienti che presentano gradi diversi di deficit della funzione renale (7, 8).

La produzione di NPs è stimolata dalla contrazione (*stretch*) dei miocardiociti che avviene nella fase telediastolica del ciclo cardiaco; la sintesi di questi peptidi determina effetti di tipo natriuretico e, soprattutto, vasodilatatori (9, 10).

La presenza di una condizione di insufficienza cardiaca può, al contempo, comportare sia una sorta di resistenza



**Fig. 2 - Rappresentazione schematica della molecola della troponina e delle sue sub-unità.**

agli effetti fisiologici dei NPs che la riduzione dei livelli di metaboliti attivi del BNP e questo potrebbe diventare un limite nei casi in cui si utilizzino dei test diagnostici che non sono in grado di distinguere tra forme attive e forme inattive di BNP (11).

Quello che, a tutt'oggi, non risulta del tutto chiaro è la relazione tra BNP, grado di insufficienza cardiaca e funzionalità renale (12).

Da un lato sembra accertato come pazienti con vari gradi di malattia renale cronica presentino livelli aumentati di BNP e pro-BNP, indipendentemente dalla presenza di insufficienza cardiaca ma, dall'altro, il meccanismo alla base di quest'incremento dei livelli sierici di NPs non è ancora ben chiaro. Indubbiamente in parte esso è dovuto alla ridotta clearance renale dei peptidi natriuretici, dall'altro è importante il contributo che può essere dato dalla concomitante presenza di uno stato di ipertrofia ventricolare sinistra ovvero una condizione di cardiopatia ischemica clinicamente silente.

In soggetti sani, la frazione di escrezione renale di BNP e pro-BNP è pari, rispettivamente, a 0.15 e 0.20, così come per i pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, cirrosi epatica ed ipertensione arteriosa.

In pazienti con valori di eGFR < 60 mL/min/m<sup>2</sup> e con un quadro clinico caratterizzato da dispnea non correlata a insufficienza cardiaca, i livelli medi di BNP sono di circa 300 pg/mL, tre volte superiore al cut-off uniformemente accettato di 100 pg/mL (13).

In pazienti affetti da malattia renale cronica con eGFR < 60 mL/min/m<sup>2</sup> viene suggerito di aumentare il cut-off dei livelli di BNP a 200 pg/mL per utilizzare tali livelli come criterio diagnostico di scompenso cardiaco (14).

I livelli di pro-BNP risentono maggiormente, rispetto a quelli di BNP, del grado di deficit funzionale renale. Di conseguenza, è di gran lunga più raccomandato dosare i livelli di BNP rispetto a quelli di pro-BNP in caso di pazienti affetti da malattia renale cronica con eGFR < 60 mL/min/m<sup>2</sup> (15).

### **Troponine ed altri bio-marcatori di danno miocardico**

Le troponine rappresentano una categoria di bio-marcatori dotati di particolare sensibilità e specificità in caso di sindrome coronarica acuta. Esse correlano infatti con la severità e l'estensione del danno miocardico (Fig. 2). La specificità di tali marcatori risente però pesantemente della eventuale presenza di un quadro di deficit funzionale renale (16). In presenza di un quadro di malattia renale cronica stabile nel tempo e in assenza di un significativo danno miocardico, è infatti frequente osservare livelli di troponina ai limiti superiori del range di normalità. Livelli simili di troponina sono riscontrabili in 2/3 della popolazione sottoposta a trattamento emodialitico cronico, indipendentemente dall'età dialitica stessa e in assenza di danno miocardico obiettivabile. Il dato in questione potrebbe essere spiegato dalla presenza di alterazioni strutturali dei miocardiociti in corso di malattia renale cronica (16), oltre che dalla riduzione della clearance renale delle troponine.

Va, al contempo, anche sottolineato come pazienti affetti da malattia renale cronica presentino un concomitante quadro di scompenso cardiaco, notoriamente associato



alla presenza di livelli di troponina superiore al range di normalità, pur in assenza di ischemia cardiaca (17, 18). Un indubbio fattore correttivo nei confronti di tale aspetto risiede nell'analisi non tanto del valore assoluto della troponina, ma soprattutto delle sue variazioni nel corso delle ore e dei giorni.

Tra i bio-marcatore di danno miocardico sono poi da annoverare anche alcune citochine ad azione pro-infiammatoria come, ad esempio, il TNF-alfa, l'IL-1 e l'IL-6. Il principale problema clinico nell'utilizzo sistematico di tali marcatori nella pratica clinica risiede nella loro scarsa sensibilità e specificità (19).

Come brevemente descritto all'inizio della rassegna, i Bio-marcatore possono anche essere utilizzati nel predire gli outcome clinici dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e/o insufficienza renale.

Considerando la SCR di tipo II e quella di tipo IV, si può affermare, allo stato delle attuali conoscenze, che i livelli plasmatici di troponina, ADMA, inibitore dell'attivazione del plasminogeno di tipo 1, omocisteina, NPs e PCR sono correlati all'outcome clinico nei pazienti con danno acuto ovvero cronico della funzione renale (20, 21).

Altri marcatori, meno noti in campo nefrologico ma utilizzati su larga scala in ambito cardiologico, sono rappresentati dalla colina, dagli acidi grassi liberi e dalla cosiddetta "Ischaemia Modified Albumin" (IMA).

La colina viene rilasciata dalla frammentazione delle membrane fosfolipidiche ad opera della fosfolipasi D che, a sua volta, viene attivata in seguito alla rottura delle placche aterosclerotiche. L'aumento dei livelli basali di colina plasmatica sembra possedere una promettente sensibilità e specificità per la diagnosi di sindrome coronarica acuta (22).

L'ischemia, a sua volta, si associa al rilascio di acidi grassi liberi da parte del tessuto miocardico. L'aumento della concentrazione plasmatica di *acidi grassi liberi* è significativamente correlata con le alterazioni del tratto ST-T dell'ECG che caratterizza le prime fasi del processo ischemico miocardico (23).

Per quanto concerne l'IMA (*Ischaemia Modified Albumin*), è noto che il frammento N-terminale della molecola dell'albumina è in grado di legare alcuni metalli di transizione quali, ad esempio, il cobalto II e il nickel II. È stato rilevato che, in corso di ischemia miocardica, si riduce la capacità dell'albumina di legare ioni cobalto e che questo rappresenta un fenomeno precoce nella catena di eventi che caratterizzano la sindrome coronarica acuta (24).

## Insufficienza Renale Acuta (IRA)

Come descritto nel primo paragrafo della nostra rassegna, un danno acuto della funzione renale può essere il

risultato di un deficit acuto della funzione cardiaca (è il caso della SCR di Tipo I), ovvero può configurarsi come un evento primitivo che porta poi alla genesi del danno cardiaco, come avviene nella SCR di Tipo III.

Il danno renale acuto complica circa il 30% dei ricoveri in area critica e, pur non contribuendo al tasso di morbidità e mortalità a breve e lungo periodo, incide notevolmente sui costi delle cure incrementando i giorni di ospedalizzazione (25).

La storica classificazione dell'IRA prevede l'esistenza di almeno tre grandi categorie di IRA, quella *pre-renale* (legata a un deficit primitivo di perfusione per crollo della gittata cardiaca e, quindi, della volemia efficace), quella *renale* (o parenchimale) nella quale il danno renale è sostenuto da una serie di patologie che coinvolgono, a vari livelli, il glomerulo e/o l'apparato tubulo-interstiziale ed, infine l'IRA da *cause post-renali*, ossia riconducibili a fattori di tipo meccanico (litiasi, fenomeni ostruttivi a carico delle vie urinarie, neoplasie).

Lo studio dei meccanismi cellulari che si attivano in corso di IRA pre-renale è limitato dalla rarità di dati istopatologici al riguardo. Tale limite è giustificato dal fatto che non sia comunemente ritenuta indicata l'esecuzione di una biopsia renale laddove non esista il sospetto di una patologia primitiva parenchimale, come ad esempio una vasculite, una glomerulonefrite ovvero una collagenopatia. Gli unici dati al riguardo provengono da modelli sperimentali murini di IRA sperimentale. Tali dati hanno messo in evidenza come la vasocostrizione caratteristica del danno di tipo ischemico inneschi tutta una serie di alterazioni a carico delle strutture tubulari (degenerazione degli epitelii tubulari e successiva ostruzione del lume tubulare) che, alla fine, comportano la sclerosi prima dei tubuli medesimi e quindi dei glomeruli. In contemporanea è possibile documentare la secrezione di mediatori pro-infiammatori e di citochine ad azione vasocostrittrice.

Il dosaggio della creatinina plasmatica, da sempre utilizzato per quantificare il grado di danno renale, in realtà non riflette pienamente il deficit funzionale inteso come valutazione del filtrato glomerulare (GFR) che risente di tutta una serie di variabili individuali (sesso, età, peso del paziente).

La sfida è, quindi, quella di trovare, come nel caso della patologia acuta cardiaca (scompenso cardiaco acuto, sindrome coronarica acuta), dei bio-marcatore in grado di identificare precocemente la presenza di un danno renale (25, 26).

Anche nel caso di danno acuto della funzione renale sarebbe auspicabile identificare dei markers sensibili e specifici che siano in grado di identificare la localizzazione primitiva del danno renale (tubulo prossimale,



tubulo distale, interstizio, componente vascolare), di fornire informazioni sulla durata dell'insufficienza renale (acuta, cronica, ovvero un quadro di danno acuto su condizione pre-esistente di malattia renale cronica) e di dare indicazioni sulla tipologia di IRA (pre-renale, parenchimale, post-renale) (26).

Allo stesso tempo, un bio-marcatore di danno renale acuto dovrebbe poter fornire indicazioni riguardanti l'eziologia dell'IRA (ischemia, sepsi), permettere una diagnosi differenziale rispetto ad altre forme di nefropatia acuta (infezioni delle vie urinarie, glomerulonefriti, nefrite interstiziale) ed avere una valenza di natura prognostica (durata e grado di severità dell'IRA, periodo di ospedalizzazione, necessità di trattamenti sostitutivi della funzione renale, tasso di mortalità) (25-27).

Premesso quanto specificato nel Paragrafo precedente, è il caso di prendere in considerazione dei biomarcatori specifici di danno renale, alcuni dei quali studiati in modo approfondito nel corso dell'ultimo decennio.

**NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin):** NGAL è una molecola proteica, normalmente espressa in basse concentrazioni su diversi tessuti quali rene, polmoni, stomaco e colon. La sua concentrazione aumenta in particolari situazioni di "stress" metabolico, come avviene a livello dei tessuti epiteliali danneggiati da insulti di natura tossica e/o ischemica e come si osserva in corso di infezioni batteriche acute (28).

NGAL sembra possa configurarsi come un marcatore di danno renale precoce in corso di processi ischemici e/o endotossinici e può essere dosato a livelli particolarmente elevati sin dai primi istanti di IRA (29).

Livelli elevati di NGAL sono documentabili nel siero e nelle urine di pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva per IRA di natura ischemica, nefrotossica e/o su base settica (29).

NGAL è stato anche indicato come marcatore di ritardata risposta al trapianto renale e come predittore di gravità di IRA e di necessità nell'iniziare un trattamento sostitutivo della funzione renale nei ragazzi e negli adolescenti (30).

**Cistatina C:** si tratta di un inibitore della proteasi, sintetizzato e rilasciato in circolo da una serie eterogenea di cellule nucleate. Dal punto di vista della cinetica renale, si tratta di una molecola liberamente filtrata dal glomerulo, completamente riassorbita a livello di tubulo prossimale e che non viene secreta nelle urine. I livelli plasmatici sono influenzati dall'età, dal sesso,

dalla razza e dalla massa muscolare.

La Cistatina C sembra porsi, nei pazienti affetti da malattia renale cronica, come un marcatore del filtrato glomerulare più affidabile rispetto alla creatinina sierica (31).

Allo stesso modo, anche in corso di IRA, i livelli di Cistatina C permettono di predire, in maniera più affidabile rispetto alla creatininemia, la necessità di instaurare un trattamento sostitutivo della funzione renale (31).

In pazienti ricoverati in terapia intensiva, un aumento dei livelli di Cistatina C superiore al 50% rispetto ai valori basali, permette di prevedere la comparsa di un quadro di IRA già 24-48 ore prima dell'innalzamento dei livelli di creatininemia (32)

**KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1):** è una molecola proteica, dosabile nelle urine in seguito a un danno tubulare di natura ischemica o nefrotossica. Tale biomarcatore sembra possedere una particolare specificità per l'IRA di natura ischemica e non per le condizioni di IRA pre-renale e quelle legate a malattia renale cronica e/o nefropatia acuta di impiego di mezzi di contrasto (33). Sembra che i livelli sierici di KIM-1 possano essere correlati al grado di interessamento tubulare e a quello di fibrosi tubulo-interstiziale (33). KIM-1 sembra, inoltre, essere un buon predittore di IRA in adulti e ragazzi che sono sottoposti ad interventi chirurgici che prevedono il by-pass cardiopolmonare (33).

**NAG (N-acetil-β-D-glucosaminidasi):** enzima lisosomiale isolato nelle cellule epiteliali dei tubuli prossimali, non viene filtrato a livello glomerulare. È stato postulato come livelli elevati di NAG possano correlare con un danno acuto a livello tubulare (34).

Livelli aumentati di NAG sono documentabili anche in pazienti diabetici, ipertesi, affetti da scompenso cardiaco cronico, indipendentemente dalla presenza di un danno renale acuto. Livelli elevati di NAG sono stati associati anche alla presenza di albuminuria.

In corso di IRA, i livelli di NAG sembrano correlare positivamente con il tasso di mortalità intraospedaliera e con la necessità di ricorrere al trattamento dialitico (34).

**Interleuchina-18 (IL-18):** si tratta di una citochina ad azione pro-infiammatoria dosabile nelle urine in seguito a un danno tubulare prossimale acuto su base ischemica.

I suoi livelli in tal caso aumentano circa 48 ore prima dell'aumento dei livelli sierici di creatinina. Di concerto con i livelli di NGAL, sembra essere un marker affidabile per la valutazione della ripresa funzionale dopo un trapianto renale (35, 36).



## Conclusioni

Tirando le somme, sembra evidente come i livelli plasmatici di NGAL, Cistatina C ed IL-18 possano rappresentare i migliori bio-marcatori di danno renale acuto. D'altro canto i livelli sierici di Cistatina C e quelli urinari di IL-18 e KIM-1 sembrano meglio correlare con la diagnosi differenziale delle varie forme cliniche di un danno renale acuto ormai instaurato.

I livelli urinari di NAG, KIM-1 ed IL-18, infine, sembrano rappresentare degli ottimi bio-marcatori di prognosi renale in seguito allo svilupparsi di una condizione di malattia renale acuta.

Per quanto concerne gli indicatori ematici di danno miocardico acuto, risulta evidente come, a tutt'oggi, il dosaggio del CPK-MB e quello delle troponine rappresentino il gold standard per la diagnosi di sindrome coronarica acuta.

È auspicabile che, in un prossimo futuro, si possa considerare la possibilità di avere a disposizione, su larga scala, il dosaggio della colina e della IMA che sembrano possedere una più elevata specificità nel diagnosticare un evento coronarico acuto.

Va, comunque sottolineato come le metodiche di imaging e di diagnostica tradizionale continuino a mantenere un ruolo di primo piano e ci riferiamo, in particolar modo, all'ecografia renale (per la diagnosi differenziale tra un danno acuto primitivo e una condizione caratterizzata da un'evoluzione di una preesistente nefropatia cronica) da un lato e all'elettrocardiografia ed ecocardiografia dall'altro.

Indubbiamente l'integrazione tra tecniche d'imaging e dosaggio di molecole specifiche può consentire di poter porre diagnosi di patologia cardiaca e/o renale acuta con un sempre minor margine d'errore.

## Riassunto

La sindrome cardio-renale (SCR) è una sindrome clinica ben nota, che descrive tanto gli effetti negativi dell'insufficienza renale sull'equilibrio cardio-circolatorio quanto quelli dell'insufficienza cardiaca sulla funzione renale. Molti autori hanno studiato l'utilità di marcatori sierologici ai fini dell'identificazione e del monitoraggio ambulatoriale delle varie forme di questa sindrome.

L'analisi dei livelli sierici dei peptidi natriuretici è, al momento, quella maggiormente utilizzata, in quanto essi stessi non sono solo direttamente associati alla gravità dell'insufficienza cardiaca, ma anche capaci di rilevare precocemente la disfunzione renale, certamente prima che sia possibile osservare un incremento

nei livelli sierici di creatinina.

NGAL, cistatina C, NAG, KIM-1 e IL-18 rappresentano interessanti biomarcatori per la diagnosi precoce di danno renale acuto (AKI), e quindi per la diagnosi precoce delle forme reno-cardiache acute, mentre il loro utilizzo in altre forme di SCR non appare codificato. Al contrario, la valutazione di KIM-1 e IL-18 sembra più utile per cercare una diagnostica differenziale tra forme diverse di insufficienza renale acuta.

**Parole Chiave.** Scompenso cardiaco, Insufficienza renale acuta, Insufficienza renale cronica, Bio-marcatori

### Indirizzo degli Autori:

Dr. Luca Di Lullo  
U.O.C. Nefrologia e Dialisi  
Ospedale "Parodi-Delfino"  
Piazza Aldo Moro 1  
00034 Colleferro (Roma)  
dilullo.luca@inwind.it

## Bibliografia

1. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 637.
2. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med* 2008; 36(Suppl): S3-S8.
3. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 1-2.
4. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-11.
5. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatient trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(6): 1328-33.
6. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 2268-73.
7. Carr SJ, Bavanandan S, Fentum B, et al. Prognostic potential of brain natriuretic peptide (BNP) in predialysis chronic kidney disease patients. *Clin Sci* 2005; 109: 75-82.
8. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez Arce I, et al. Correlation



- and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126(4): 506-12.
9. Suresh M, Farrington K Natriuretic peptides and the dialysis patient. *Semin Dial* 2005; 18: 409-19.
  10. Muller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Eng J Med* 2004; 350: 647-54.
  11. Forfia PR, Lee M, Tunin RS, et al. Acute phosphodiesterase 5 inhibition mimics hemodynamic effects of B-type natriuretic peptide and potentiates B-type natriuretic peptide effects in failing but not normal canine heart. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1079-88.
  12. McCullough PA, Novak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
  13. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the BNP Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
  14. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1667-71.
  15. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro- BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54.
  16. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G, Scholey JW, Newton GE. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1212-18.
  17. Frankel WL, Herold DA, Ziegler TW, et al. Cardiac troponin T is elevated in asymptomatic patients with chronic renal failure. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 118-23.
  18. Apple FS, Sharkey SV, Hoefft P, et al. Prognostic value of serum cardiac troponin I and T in chronic dialysis patients: a 1-year outcomes analysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 399-403.
  19. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, et al. Myocardial dysfunction in patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 376-88.
  20. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034-7.
  21. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 109: 2058-67.
  22. Danne O, Mockel M, Lueders C, et al. Prognostic implications of elevated blood choline levels in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1060-7.
  23. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown DL, Davis RC, Richieri GV, DeMaria A. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1350-4.
  24. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49: 581-5.
  25. Devarajan P, Mishra J, Supavekin S, et al. Gene expression in early ischemic renal injury: clues towards pathogenesis, biomarker discovery and novel therapeutics. *Mol Gen Metab* 2003; 80: 365-76.
  26. Nguyen M, Ross G, Dent C, et al. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005; 25: 318-26.
  27. Zhou H, Hewitt SM, Yuen PST, et al. Acute kidney injury biomarkers needs, present status, and future promise. *Nephrol Self Assess Program* 2006; 5: 63-71.
  28. Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 298-307.
  29. 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: 485-91.
  30. Zappitelli M, Washburn K, Arikian AA, et al. Urine NGAL is an early predictive biomarker of acute kidney injury in critically ill children. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 404A.
  31. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50: 552-58.
  32. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66: 1115-22.
  33. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237-44.
  34. Liangos O, Perianayagam M. Urinary NAG activity and KIM-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *JASN* 2007; 18: 904-12.
  35. Melnikov VY, Eceder T, Fantuzzi G, et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1 deficient mice from ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001; 107: 1145-52.
  36. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary IL-18 is a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 405-14.