

Sindrome cardiorenale: il ruolo dei nuovi marker biochimici

Federica Vernuccio, Giovanni Fazio, Giuseppe Grutta, Filippo Ferrara, Giuseppina Novo, Salvatore Novo

Riassunto. La sindrome cardiorenale è un disordine fisiopatologico combinato di cuore e rene, in cui la disfunzione acuta o cronica di uno dei due organi induce un danno dell'altro. Si tratta di una sindrome sempre più frequentemente riscontrata nella pratica clinica e ciò implica la necessità di riconoscere la sindrome, mediante marker biochimici che abbiano una buona sensibilità e specificità, sin dagli stadi più precoci, al fine di ottimizzare la terapia. Oltre ai biomarcatori ampiamente validati, quali il BNP, il pro-BNP, la creatinina, il VFG e la cistatina C, sono disponibili altre molecole promettenti quali NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin ovvero Lipocalina Associata alla Gelatinasi Neutrofila), KIM-1 (kidney injury molecule-1), MCP-1 (monocyte chemotactic peptide), Netrin-1, l'interleuchina 18 e NAG (N-acetyl- β -glucosaminidase). Il ruolo di tali biomarcatori emergenti però non è ancora completamente chiarito: da qui la necessità di ulteriori studi clinici.

Parole chiave. Sindrome cardiorenale, marker biochimici.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco è una sindrome caratterizzata da sintomi e/o segni tipici (dispnea e/o astenia, a riposo e/o da sforzo, e/o edemi declivi) ed evidenza obiettiva di disfunzione cardiaca sistolica e/o diastolica che non consente un adeguato apporto di sangue ai tessuti (tabella 1)¹.

All'incirca l'1-2% della popolazione adulta nelle nazioni sviluppate soffre di scompenso cardiaco con una prevalenza che arriva ad oltre il 10% in persone ultrasessantenni. In Italia, secondo le statistiche dei registri ospedalieri (Diagnosis Related Groups, DRG), sono stati ricoverati per scompenso cardiaco 206.573 pazienti per scompenso cardiaco nel 2010 con una degenza media di 9,1 giorni. La mortalità ad un anno per scompenso cardiaco è del 20% e la mortalità a 5 anni dalla diagnosi è maggiore nel sesso maschile (59%) rispetto a quello femminile (45%).

La riduzione della funzione renale è un fattore prognostico negativo indipendente nei pazienti con scompenso cardiaco.

Le malattie cardiache e renali e spesso coesistono determinando un significativo aumento del-

Cardiorenal syndrome: the role of new biochemical markers

Summary. Cardio Renal Syndrome is a pathophysiological heart and kidney disorder, in which acute or chronic dysfunction of one organ induces a damage in the other. It's a syndrome more and more often encountered in clinical practice and this implies the need to recognize the syndrome, through biochemical markers with a good sensitivity and specificity, since its earliest stages in order to optimize therapy. In addition to widely validated biomarkers, such as BNP, pro BNP, creatinine, GFR and cystatin C, other promising molecules are available, like NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin ovvero Lipocalina Associata alla Gelatinasi Neutrofila), KIM-1 (kidney injury molecule-1), MCP-1 (monocyte chemotactic peptide), Netrin-1, interleuchin 18 and NAG (N-acetyl- β -glucosaminidase). The role of these emerging biomarkers is still not completely clarified: hence the need of new clinical trials.

Key words. Cardiorenal syndrome, biochemical markers.

la gestione clinica, della mortalità e morbilità e dei costi sanitari.

Tabella 1. *Diagnosi di insufficienza cardiaca secondo le linee guida 2012 della European Society of Cardiology.*

La diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata richiede che tre condizioni siano soddisfatte:

1. sintomi tipici dello scompenso cardiaco
2. segni tipici di scompenso cardiaco
3. ridotta FEVS

La diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta richiede quattro condizioni che devono essere soddisfatte:

1. I sintomi tipici dello scompenso cardiaco
2. I segni tipici dello scompenso cardiaco
3. Normale o solo lievemente ridotta FEVS e ventricolo sinistro non dilatato
4. Rilevante cardiopatia struttura e (ipertrofia ventricolare sinistra/slargamento dell'atrio sinistro) e/o di disfunzione diastolica

FEVS: frazione di eiezione ventricolare sinistra

La sindrome cardiorenale

La sindrome cardiorenale è un disordine fisiopatologico combinato di cuore e rene, in cui la disfunzione acuta o cronica di uno dei due organi induce un danno/disfunzione dell'altro organo. Si suddivide, secondo la classificazione del 2010 dell'ESC², in 5 sottogruppi a seconda dell'eziopatogenesi:

1. Sindrome cardiorenale acuta (tipo 1)

Peggioramento acuto della funzionalità cardiaca conseguente a danno e/o disfunzione renale. Si tratta di una sindrome caratterizzata da peggioramento della funzione renale che complica un'insufficienza cardiaca acuta e / o una sindrome coronarica acuta. Tra il 27 e il 40% dei pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca acuta scompensata sembrano sviluppare un danno renale acuto e quindi rientrano in quest'entità clinica. Questi pazienti hanno una mortalità e una morbilità più alta oltre che un aumento del tempo di degenza.

2. Sindrome cardiorenale cronica (tipo 2)

Anomalie croniche nella funzione cardiaca conseguenti a danno o disfunzione renale. Questo sottotipo si riferisce più ad uno stato cronico di patologia renale che complica una malattia cronica del cuore. Questa sindrome è comune ed è stata riportata nel 63% dei pazienti ospedalizzati con insufficienza cardiaca congestizia.

3. Sindrome renocardiacca acuta (tipo 3)

Peggioramento acuto della funzionalità renale che porta a danno e/o a disfunzione cardiaca.

4. Sindrome renocardiacca cronica (tipo 4)

La malattia renale cronica porta a lesioni, disfunzioni e/o malattie cardiache. Questo sottotipo si riferisce a malattie o disfunzioni del cuore che si verificano secondariamente all'insufficienza renale cronica (IRC).

5. Sindrome cardiorenale secondaria (sindromi di tipo 5)

Condizioni sistemiche che portano a lesioni e/o a disfunzione simultanea del cuore e dei reni.

Valutazione del danno cardiaco

La valutazione del danno renale e del danno cardiaco può avvenire mediante diversi biomarcatori sierici e urinari con diversa sensibilità e specificità (tabella 2)².

La valutazione dei peptidi natriuretici (BNP, NT-proBNP, or MR-proANP) dovrebbe essere considerata, secondo le linee guida del 2012 dell'ESC sullo scompenso cardiaco, per escludere cause alternative di dispnea e per ottenere informazioni prognostiche.

Il peptide natriuretico di tipo B è un neuroormone rilasciato dal miocardio ventricolare in risposta al sovraccarico ventricolare di volume e pressione. I livelli plasmatici aumentano proporzionalmente all'aumento del volume telediastolico e della pressione telediastolica del ventricolo destro/sinistro e l'aumento del BNP comporta vasodilatazione e aumento dell'escrezione renale di sodio. I livelli plasmatici di BNP si sono rivelati un importante strumento per la diagnosi di scompenso cardiaco.

Nei pazienti che si presentano con insorgenza acuta o con peggioramento della sintomatologia, il cut-off per escludere lo scompenso cardiaco è di 300 pg/ml per il NT-proBNP e di 100 pg/ml per il BNP. In un altro studio, il peptide natriuretico MR-proANP (o tipo A), al valore di cut off di 120 pmol/L, ha dimostrato non essere inferiore ai valori soglia del BNP e NT-proBNP in fase acuta. Nei pazienti che non si presentano in fase acuta, i livelli di cut off sono di 125 pg/ml per NT-proBNP e 35 pg/mL per BNP. I livelli plasmatici di BNP sono anche direttamente correlati all'entità dell'insufficienza cardiaca. Il BNP deriva dal pro-ormone che viene successivamente diviso in un frammento inattivo NT-proBNP e l'ormone biologicamente attivo BNP; questi vengono secreti nel sangue in concentrazioni equimolari. Tuttavia, il BNP ha un'emivita plasmatica più breve e di conseguenza concentrazioni plasmatiche più basse rispetto a NT-proBNP. Il BNP ed il NT-proBNP sono altamente specifici ed hanno un elevato potere predittivo negativo ma sono poco sensibili ed hanno un basso potere predittivo positivo; ciò comporta da un lato un'utilità limitata di questi peptidi come metodo di screening per lo

Tabella 2. Biomarkers cardiaci e renali da valutare nelle diverse forme di sindrome cardiorenale secondo la ESC.

Sindrome cardiorenale	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Biomarkers cardiaci	Troponina, CK-MB, BNP, NT-oroBNP, MPO, IMA	BNP, NT-proBNP, proteina C reattiva	BNP, NT-proBNP
Biomarkers renali	Sierici: cistatina C, creatinina, NGAL Urinari: KIM-1, IL-18, NGAL, NAG.	Sierici: creatinina, cistatin C, urea, acido urico, proteina C reattiva	Sierici: cistatina C, creatinina NGAL, Urinari KIM-1, IL-18, NGAL, NAG
	Tipo 4	Tipo 5	
Biomakers cardiaci	BNP, NT-proBNP, proteina C reattiva	proteina C reattiva, procalcitonina, BNP	
Biomakers renali	Sierici: creatinina, cistatin C, urea,acido urico, ridotta VFG	Creatinine, NGAL, IL-18, KIM, NAG	

scompenso cardiaco in una popolazione generale ma, dall'altro lato, la possibilità di utilizzare il BNP e il NT-proBNP per escludere lo scompenso in soggetti asintomatici o paucisintomatici. La sensibilità e la specificità del BNP e del NT-proBNP sono però inferiori nella diagnosi di scompenso in pazienti con presentazione non in fase acuta¹.

Il laboratorio per la prognosi

I parametri di laboratorio, presi in considerazione per la correlazione prognostica della funzione renale sulla prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, sono rappresentati principalmente dalla creatinemia, dall'azotemia e dalla VFG (velocità di filtrazione glomerulare). Un'ampia letteratura ha già evidenziato che il dosaggio della creatinemia, nonostante l'utilità e la semplicità di esecuzione, non è un metodo del tutto soddisfacente per valutare la funzione emuntoria: la sensibilità dei valori ematici della creatinina come marcatore di insufficienza renale, soprattutto negli stadi iniziali, è infatti molto bassa.

La velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è un indicatore importante della funzionalità renale complessiva: un valore di VFG inferiore a 60 ml/min/1,73 m² è considerato patologico. Il problema principale correlato alla valutazione della VFG è che non è possibile misurare direttamente questa grandezza *in vivo* ma essa viene valutata, per ciascuna sostanza, in modo indiretto attraverso il calcolo della clearance. Questa viene calcolata mediante l'utilizzo di formule, come la Cockcroft Gault o la MDRD, che tengono conto di alcune variabili che influenzano la funzione renale (l'età, il sesso e l'etnia); tra queste, la formula MDRD a 4 variabili è risultata essere più sensibile, soprattutto in caso di disfunzione renale³. I limiti di quest'ultima sono rappresentati soprattutto dalla possibile inattendibilità della stima nel caso di VFG normale-alta, perché la coorte dello studio MDRD includeva solo individui con patologia renale. Il gruppo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ha più recentemente riportato dati su una larga coorte di individui con VFG normale-alta per sviluppare una nuova equazione per superare questo limite⁴.

Il calcolo della VFG è influenzato da diversi fattori quali:

- coefficiente di ultrafiltrazione (Kf): la permeabilità della barriera filtrante può cambiare in seguito all'arrivo di ormoni (ad esempio angiotensina II), o per diminuzione della superficie filtrante dei glomeruli (IRC);
- pressione idrostatica glomerulare (Pgc): per variazioni di pressione arteriosa tra 80 e 180 mmHg la Pgc varia molto poco (autoregolazione). Tuttavia, in stato di shock o ipotensione, se la pressione arteriosa si mantiene sotto i 60 mmHg, la VFG scende praticamente a zero (non si ha formazione di urina). La regolazione della Pgc dipende anche da molti vasocostrittori o vasodilatatori;

- pressione idrostatica nella capsula di Bowman (PB): calcoli renali o ipertrofia prostatica determinano l'aumento della PB con conseguente diminuzione di VFG.

Sia l'azotemia che il rapporto BUN/creatinemia, infine, si sono rivelati essere due importanti predittori di mortalità per tutte le cause in pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di scompenso cardiaco. È comunemente accettato però che BUN e creatinemia abbiano una bassa specificità e sensibilità nell'indicare lo sviluppo precoce ed il cambiamento acuto nella funzione renale e non consentano di differenziare la funzione renale stessa rappresentata dal numero di nefroni funzionali e l'estensione di una lesione attiva come indicatore di danno renale attivo⁵.

La cistatina C (CysC) è una proteina di 13KDa non glicosilata, appartenente alla superfamiglia degli inibitori delle proteasi cisteiniche, prodotta e rilasciata nel sangue con una velocità costante da tutte le cellule nucleate; essa viene filtrata dai glomeruli, riassorbita nei tubuli e poi degradata, e, per questo motivo è anch'essa utilizzata come marcatore dell'insufficienza renale: il suo aumento avviene in modo proporzionale all'insufficienza renale nel giro di circa 24 ore. Studi degli ultimi 20 anni hanno dimostrato che la cistatina predice meglio la VFG rispetto alla creatinina. Una metanalisi di 49 studi comprendente 4492 persone ha mostrato come la cistatina C abbia una maggiore AUC rispetto alla creatinina (0,926 vs 0,837) nel predire la VFG⁶. Il problema principale riguardo la valutazione della cistatina C risiede nell'assenza di una standardizzazione del test che comporta dei limiti nella generalizzabilità dei risultati di molti studi. Inoltre, l'escrezione urinaria di cistatina C può inoltre essere alterata da alcuni meccanismi come dalla proteinuria, da una terapia con glucocorticoidi ad altre dosi⁷, dall'ipo o ipertiroidismo⁸ e dalla presenza di neoplasie⁹.

Nuovi marcatori di danno renale

Oltre ai biomarcatori affermati quali la creatinina e la cistatina C, sono disponibili altre molecole quali NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin ovvero Lipocalina Associata alla Gelatinasi Neutrofila), KIM-1 (kidney injury molecule-1), MCP-1 (monocyte chemotactic peptide), Netrin-1, l'interleuchina 18 e NAG (N-acetyl- β -glucosaminidase), che rappresentano dei nuovi marker promettenti che, comunque, devono essere ulteriormente valutati in ambito clinico.

NGAL è una piccola proteina umana di 25 kDa presente fisiologicamente a livelli molto bassi in numerosi tessuti ed espressa sui neutrofili e sulle cellule epiteliali. Essa fa parte dell'immunità innata e viene sintetizzata in presenza di patogeni con il ruolo di legare il ferro sottraendolo ai batteri al fine di inibirne la crescita¹⁰.

La valutazione dell'NGAL può essere effettuata:

- a livello sierico, con misurazioni invasive e valori potenzialmente influenzati da patologie extra-renali ma con campioni facilmente ottenibili;
- a livello urinario, con misurazioni meno invasive e con minore possibilità di interferenza con le proteine presenti a livello ematico, ma con lo svantaggio della indisponibilità di campioni in pazienti oligurici, dell'influenza della ridotta o eccessiva idratazione e del trattamento diuretico sulla concentrazione urinaria di NGAL.

Diversi studi clinici hanno dimostrato l'utilità dell'NGAL nell'identificazione precoce del danno renale acuto.

NGAL predice la gravità dell'insufficienza renale acuta (IRA) e la necessità di dialisi in bambini e adulti. Questo biomarker si è rivelato utile in diversi contesti clinici, per lo più dopo bypass cardiopolmonare in bambini e adulti, in terapia intensiva, in pazienti traumatizzati, nella nefropatia indotta da mezzo di contrasto e nell'IRA tossica.

Le misurazioni possono essere influenzate da variabili coesistenti come infezioni sistemiche o del tratto urinario e da patologie renali preesistenti ma, nonostante ciò, questa lipocalina ha una sensibilità del 70% (45,7-87,2) e specificità del 94,1% (82,8-98,5) quando valutata a livello sierico ed una sensibilità del 100% (80-100) ed una specificità del 98% (88,2-99,9), quando valutata a livello urinario, nel predire il danno renale acuto¹¹.

Sono necessari, però, ulteriori studi per confermare l'effettiva utilità nella pratica clinica e per mettere a punto cut-off appropriati per i diversi contesti clinici e le diverse popolazioni.

KIM-1 è una proteina transmembrana glicosilata appartenente alla superfamiglia delle immunoglobuline. È coinvolta nella differenziazione delle cellule T helper ed è espressa sulla membrana apicale del tubulo prossimale in caso di danno renale.

L'espressione dell'mRNA della kidney injury molecule-1 (designate come Kim-1 nei roditori, KIM-1 nell'essere umano) è risultata up-regolata 24-48h dopo un'ischemia renale nei topi¹². Diversi studi su animali hanno dimostrato come la produzione di Kim-1 aumenti dopo che una qualsiasi tossina o un qualsiasi stato fisiopatologico, che altera i segmenti del tubulo prossimale, comporta una differenziazione dell'epitelio¹³⁻¹⁵. L'elevata espressione del KIM-1 urinario è stata valutata, inoltre, in una coorte di 201 pazienti con IRA ospedalizzati ed è stata associata ad un outcome clinico avverso (morte o necessità di dialisi)¹⁶.

Diverse caratteristiche rendono interessante il KIM-1 come biomarker del danno renale: l'assenza di espressione nel rene sano, la sua marcata up-regolazione e l'inserimento nella membrana apicale del tubuli prossimale dopo un insulto a questo livello, la sua persistenza nelle cellule epiteliali finché le cellule non sono tornate completamente allo stato di normalità e la stabilità *ex vivo* alla temperatura ambiente del dominio esterno della molecola¹⁷.

MCP-1 media il danno renale ischemico e tossico. L'aumentata espressione dell'mRNA dell'MCP dopo un danno da ischemia-riperfusion ha fatto ipotizzare che la valutazione della concentrazione di questo peptide possa essere utile come biomarker dell'IRA. Per avvalorare questa ipotesi, MCP-1 è stato confrontato con NGAL nei topi a distanza di 4 ore dalla somministrazione di maleato, sostanza che causa un danno specifico a livello del tubulo prossimale *in vivo*. Il risultato è stato che l'aumento dell'MCP-1 a livello plasmatico è stato di 15 volte mentre quello dell'NGAL è stato di 4 volte rispetto ai valori riscontrati prima della somministrazione: ciò dimostra una sensibilità maggiore del MCP-1 rispetto al NGAL come marcatore di danno renale acuto¹⁸.

La Netrina-1, una proteina diffusibile correlata alla laminina, è altamente espressa al di fuori del sistema nervoso; la sua maggiore espressione si ha nel rene. Studi recenti hanno dimostrato che la somministrazione di netrina-1 ricombinante nei topi prima del danno da ischemia ripersione renale attenua il determinarsi della disfunzione renale e dell'infiammazione. La funzione di questa proteina e la modalità con cui essa riduce il danno renale non sono note; si è visto però che i recettori per la netrina, in assenza di netrina, inducono apoptosi, e che i topi che sovraesprimono la netrina 1 sono resistenti al danno renale e che questa resistenza è legata ad una ridotta produzione di citochine, ad un'aumentata proliferazione cellulare e alla soppressione dell'apoptosi nelle cellule epiteliali tubulari. È stato inoltre dimostrato che l'escrezione urinaria di netrina-1 è aumentata in pazienti con IRA rispetto ai controlli sani e ciò suggerisce che questa proteina potrebbe essere un marcatore precoce dell'IRA¹⁹.

L'interleuchina-18 (IL-18) è una citochina pro infiammatoria con un peso molecolare di 18 kDa prodotta dalle cellule tubulari renali e dai macrofagi; ha un ruolo attivo in vari processi caratterizzanti numerose malattie renali, tra cui l'apoptosi, ischemia/riperfusion, rigetto, infezioni, malattie autoimmuni e tumori maligni. L'interleuchina 18 ha un'elevata sensibilità e specificità con un AUC >90%²⁰; essa aumenta 48h prima rispetto alla creatinemia²¹.

La valutazione precoce dei livelli urinari di IL-18 correla con la severità del danno renale acuto e con la mortalità, ma non consente di predire il successivo sviluppo del danno renale stesso. Considerando che si tratta di una citochina pro infiammatoria, i livelli di IL-18 possono essere influenzati da endotossinemia, condizioni flogogene come l'artrite infiammatoria e le malattie infiammatorie croniche intestinali e patologie autoimmunitarie come il LES; tutto ciò limita l'applicazione della valutazione di questa citochina per una diagnosi precoce di danno renale acuto soprattutto per quanto concerne la specificità¹⁶.

NAG è un enzima lisosomiale, che si riscontra per lo più nei tubuli prossimali cosicché la maggiore attività di quest'enzima nelle urine suggerisce un danno nelle cellule tubulari e può anche servire

come marcatore specifico per le cellule tubulari. A causa del peso molecolare relativamente alto, la filtrazione di quest'enzima è preclusa dai glomeruli.

I livelli di NAG sono aumentati in corso di patologia renale acuta: ad esempio dopo agenti tossici, dopo chirurgia cardiaca e dopo trapianto renale, ma anche nello scompenso cardiaco sintomatico. Essi sono correlati in maniera significativa alla disfunzione ventricolare sinistra ed a condizioni cliniche più severe e sono inoltre predittivi di mortalità per tutte le cause e di reospedalizzazione per scompenso cardiaco²². Il limite principale nell'uso del NAG è rappresentato dal fatto che l'escrezione urinaria di quest'enzima aumenta anche in corso di patologie glomerulari come la nefropatia diabetica²³.

Conclusioni

La sindrome cardiorenale è sempre più frequente nella pratica clinica. L'esperienza ha infatti evidenziato la frequente coesistenza di alterazioni del sistema renale e cardiovascolare nei pazienti ricoverati, il verificarsi di problemi cardiaci in soggetti affetti da gravi patologie renali sia croniche che acute e viceversa, ed infine il frequente riscontro di contemporaneo interessamento dei due distretti in molte patologie sistemiche con interessamento multiorgano.

Ciò implica la necessità di individuare e riconoscere precocemente la sindrome, al fine di ottimizzare la terapia²⁴. Il ruolo dei biomarker renali emergenti non è ancora del tutto chiaro dato che spesso essi sono stati validati in modelli animali o in un numero modesto di studi clinici; sono necessari quindi ulteriori studi prima che questi markers entrino nell'uso clinico routinario²⁵.

Bibliografia

- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- 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.
- Cirillo M. Rationale, pros and cons of GFR estimation: the Cockcroft-Gault and MDRD equations. *Ital Nefrol* 2009; 26: 310-7.
- Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol* 2010; 23: 125-32.
- Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; 71: 967-70.
- 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; 40: 221-6.
- Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001; 47: 2055-9.
- Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid CC. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin. *Kidney Int* 2003; 63: 1944-7.
- Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 132-9.
- Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med* 2011; 31: 72-80.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
- Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998; 273: 4135-42.
- Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F552-F563.
- Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F517-F529.
- Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci* 2008; 101: 159-70.
- Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers* 2011; 16 (S1): S22-S30.
- Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3265-8.
- Munshi R, Johnson A, Siew ED, et al. MCP-1 gene activation marks acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 165-75.
- Wang W, Reeves WB, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. I. Netrin-1 protects against ischemia-reperfusion injury of the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F739-47.
- 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; 43: 405-14.
- Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. 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: 3046-52.
- Jungbauer CG, Birner C, Jung B, et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1104-10.
- Marchewka Z, Kuzniar J, Dlugosz A. Enzymuria and beta2- microglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies. *Int Urol Nephrol* 2001; 33: 673-6.
- Taub PR, Borden KC, Fard A, Maisel A. Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute kidney injury in patients with cardiorenal syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10: 657-67.
- Iyngkaran P, Schneider H, Devarajan P, Anavekar N, Krum H, Ronco C. Cardio-renal syndrome: new perspective in diagnostics. *Semin Nephrol* 2012; 32: 3-17.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Federica Vernuccio
 Via Santa Maria di Gesù 25
 90124 Palermo
 E-mail: federicavernuccio@gmail.com