

Insuffisance rénale aiguë : intérêt des nouveaux biomarqueurs

Acute renal failure: the interest in new biomarkers

B. Pons · F. Vincent · F. Zeni · M. Darmon

Reçu le 21 février 2012 ; accepté le 30 avril 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est le terme générique utilisé pour décrire une diminution rapide du débit de filtration glomérulaire (DFG), ainsi que ses conséquences sur les déchets azotés. Les définitions actuelles de l'IRA tiennent compte de la diurèse et de l'élévation de la créatinine plasmatique. Si l'oligurie ou l'anurie peuvent survenir rapidement, elles témoignent aussi bien d'une adaptation rénale à une hypovolémie que de la présence de lésions ischémiques sévères. La créatinine plasmatique est un marqueur des variations du DFG qui n'est ni sensible ni spécifique. Son élévation est, de plus, tardive après agression rénale. Afin de diagnostiquer plus précocement l'IRA, de détecter l'agression rénale ou l'existence de lésions tubulaires, plusieurs marqueurs fonctionnels ou lésionnels ont été développés. Les dosages plasmatique ou urinaire de NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) ou de la cystatine C, le dosage urinaire de KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) ou de la NHE3 (*sodium-hydrogene exchanger type 3*) sont autant de biomarqueurs proposés, prometteurs dans les études préliminaires, mais dont les études de confirmation tardent à venir. Dans cette revue, nous précisons les limites

aux définitions actuelles de la créatinine plasmatique, les résultats actuels obtenus avec ces nouveaux biomarqueurs et les principales limites à leur utilisation ou à l'interprétation des données disponibles à ce jour.

Mots clés Insuffisance rénale aiguë · Agression rénale · NGAL · KIM-1 · L-FABP · Cystatine C · NHE3 · Réanimation

Abstract Acute renal failure (ARF) is the generic term used to describe a rapid decrease in the glomerular filtration rate (GFR), as well as its consequent effects on nitrogenous wastes. Current definitions of ARF take into account urine output and increase in serum creatinine levels. If occurring rapidly, oliguria and anuria may correspond to both renal changes as result of hypovolaemia and presence of severe ischemic injuries. Serum creatinine is a marker for variations in GFR, which is neither sensitive or accurate. In addition, its increase is delayed following renal damage. Thus, in order to provide an early diagnosis of ARF and to detect renal damage or tubular injuries, a number of functional and lesional markers have been developed. Plasma and urine NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) and cystatin C concentrations as well as urine as KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) and NHE3 (*sodium-hydrogene exchanger type 3*) concentrations have been proposed as valuable biomarkers; however, results from confirmatory trials are still not available. In this review, we will discuss the limits in the current definitions of serum creatinine concentrations, the current results obtained with the new biomarkers, and the major concerns that may limit their use and interpretation of the available data.

Keywords Acute renal failure · Renal damage · NGAL · KIM-1 · L-FABP · Cystatin C · NHE3 · ICU

Généralités

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est le terme générique utilisé pour décrire une diminution rapide de la fonction rénale,

B. Pons · F. Zeni · M. Darmon (✉)
Service de réanimation polyvalente, hôpital Nord,
CHU de Saint-Étienne, avenue Albert-Raymond,
F-42270 Saint-Priest-en-Jarez, France
e-mail : michael.darmon@chu-st-etienne.fr

Faculté de médecine de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

F. Vincent
Service de réanimation médicochirurgicale,
CHU Avicenne, Bobigny, France

Abréviations

DFG : débit de filtration glomérulaire
IRA : insuffisance rénale aiguë
NGAL: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*
IL-6 : interleukine-6
IL-18 : interleukine-18
KIM-1 : *kidney injury molecule-1*
L-FABP: *liver fatty-acid-binding protein*
NHE3 : *sodium-hydrogene exchanger type 3*

ainsi que ses conséquences sur les déchets azotés [1,2]. Par convention, cette évaluation porte sur l'évaluation de la filtration glomérulaire (débit de filtration glomérulaire [DFG]), laissant de côté l'évaluation des fonctions endocrines, paracrines et tubulaires du rein. Ces conséquences sont liées à l'incapacité du rein à maintenir l'homéostasie, et dépendent essentiellement de la sévérité et de la durée de l'IRA. Ainsi, d'autres anomalies apparaissent, incluant, à des degrés variables, une acidose métabolique, une hyperkaliémie, l'accumulation de phosphates et l'incapacité à réguler le bilan hydrique.

En réanimation, l'incidence de l'IRA varie de 1 à 65 % en fonction des critères utilisés et de la population étudiée [3,4]. Elle représente un problème majeur de santé publique. Ainsi aux États-Unis d'Amérique, l'Institut national de la santé estime qu'environ 115 000 habitants vont développer une IRA chaque année [5]. Au Canada, dans la région de Calgary, une étude récente retrouvait une incidence de 1,1 pour 10 000 habitants par an, soit une incidence quasi similaire [6]. Bien entendu, ces chiffres sont dépendants de la définition utilisée.

Bien que l'IRA soit une pathologie fréquente, une revue de la littérature médicale visant à évaluer les facteurs de risque d'IRA postopératoire retrouvait en 1994 vingt-six définitions pour 26 études [7]. Il faut attendre 2001 pour qu'une ébauche de définition commune apparaisse. Deux sont actuellement proposées afin de définir l'IRA : la RIFLE (Tableau 1) et l'AKIN (Tableau 2) [8,9]. Cette dernière est plus sensible, puisque même des modifications minimales de créatininémie (élévation de plus de 26 µmol/l) sont considé-

rées comme témoignant d'une IRA. En effet, dans une cohorte de patients hospitalisés, les élévations de créatinine plasmatique de cette amplitude sont associées à un pronostic péjoratif [10]. Cela reflète aussi bien le caractère tardif de l'élévation de la créatinine plasmatique après agression rénale (élévation pour des baisses du DFG importantes et prolongées) [11]. En effet, bien que la créatinine plasmatique soit un marqueur de fonction rénale reconnu, elle n'est ni sensible ni spécifique. Son élévation est tardive et ne survient que pour des baisses du DFG de plus de 30 % [11]. Cette incapacité à diagnostiquer de manière précoce l'agression rénale pourrait expliquer l'échec de thérapeutiques qui semblaient prometteuses au stade expérimental [12–14]. Afin de pallier aux limites de la créatinine plasmatique, plusieurs molécules ont été proposées ces dernières années afin de permettre un diagnostic plus précis, plus précoce ou de prédire l'évolution d'une insuffisance rénale avérée. Ces biomarqueurs peuvent schématiquement être répartis en quatre catégories :

- les marqueurs inflammatoires : NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) urinaire et plasmatique, IL-6 (interleukine-6) ;
- les protéines tubulaires excrétées dans les urines après agression rénale : NHE3 (*sodium-hydrogene exchanger type 3*), KIM-1 (*kidney injury molecule-1*), L-FABP (*liver fatty-acid-binding protein*), IL-18 ;
- les marqueurs reflétant de manière indirecte une agression rénale : principalement les enzymuries témoignant de la dysfonction tubulaire ou la cystatine C urinaire ;

Classification	Créatinine ou clairance	Diurèse
R (<i>risk</i>)	Créatinine \times 1,5 ou \downarrow clairance $>$ 25 %	$<$ 0,5 ml/kg par heure pendant 6 heures
I (<i>injury</i>)	Créatinine \times 2 ou \downarrow clairance $>$ 50 %	$<$ 0,5 ml/kg par heure pendant 12 heures
F (<i>failure</i>)	Créatinine \times 3 ou \downarrow clairance $>$ 75 %	$<$ 0,3 ml/kg par heure pendant 24 heures ou anurie pendant 12 heures
L (<i>loss</i>)	Nécessité d'une dialyse plus de 4 semaines	
E (<i>end-stage</i>)	Absence de reprise de fonction rénale	

Classification	Créatinine ou clairance	Diurèse
1	\uparrow Créatinine $>$ 26,4 µmol/l ou créatinine \times 1,5	$<$ 0,5 ml/kg par heure pendant 6 heures
2	Créatinine \times 2	$<$ 0,5 ml/kg par heure pendant 12 heures
3	\uparrow Créatinine $>$ 354 µmol/l ou créatinine \times 3	$<$ 0,3 ml/kg par heure pendant 24 heures ou anurie pendant 12 heures

- les marqueurs fonctionnels glomérulaires : cystatine C plasmatique.

Nous reviendrons dans cette revue sur les principales limites des marqueurs actuels de dysfonction rénale avant de préciser la performance des nouveaux biomarqueurs dans les études réalisées jusque-là. Enfin, nous préciserons les limites des études menées à ce jour.

Limites des marqueurs actuels de l'IRA

Malgré les avancées récentes vers une définition consensuelle de l'IRA, les outils d'évaluation de la fonction rénale à notre disposition restent soit inapplicables en pratique quotidienne, soit très imparfaits. Une mesure fiable du DFG nécessite l'évaluation de la clairance d'un marqueur exogène, qui ne soit ni sécrété ni réabsorbé par le tubule (inuline, isotope [Cr^{51} -EDTA ou I^{125} -Iothalamate] ou produit de contraste iodé [iohexol, Omnipaque[®]]), ainsi que des prélèvements multiples. Ces méthodes sont difficilement applicables en réanimation. La créatinine plasmatique reste donc le moyen le plus simple d'approcher le DFG. Cependant, plusieurs limites doivent être connues.

Le fait de définir l'IRA par une baisse du DFG aboutit à ne détecter que les conséquences tardives de l'agression rénale. Si l'oligurie ou l'anurie peuvent survenir rapidement, elles témoignent aussi bien d'une adaptation rénale à une hypovolémie que de la présence de lésions ischémiques sévères. Par ailleurs, les diurétiques peuvent masquer la baisse du débit urinaire [15]. La créatinine plasmatique est, quant à elle, un marqueur des variations du DFG qui n'est ni sensible ni spécifique. En outre, les modèles expérimentaux ont démontré qu'une augmentation de la créatinine plasmatique ne survient que pour des réductions néphroniques supérieures à 30 % [11]. De plus, bien que théoriquement uniquement filtrée, elle est en fait sécrétée par le tube contourné distal, sécrétion pouvant atteindre jusqu'à 50 % de la fraction filtrée en cas d'insuffisance rénale [16,17]. Enfin, de nombreuses molécules interagissent avec la mesure de la créatinine par la méthode de Jaffé. Ces molécules peuvent être endogènes (protides, corps cétoniques, glucose, bilirubine, acides gras, acide urique, paraglobulines) ou exogènes (céphalosporines, carbapénèmes, 5-fluorocytosine, alcools toxiques, gadolinium) [18]. Ces interactions avec la mesure par la méthode de Jaffé peuvent faire varier la créatininémie de 5 à 10 $\mu\text{mol/l}$. Enfin, la cimétidine, le probénécide, le triméthoprime et la pyriméthamine inhibent la sécrétion tubulaire de créatinine [16,19]. Ils augmentent ainsi la créatinine plasmatique de 20 à 30 %, sans pour autant modifier le DFG [16,19]. L'utilisation de méthodes enzymatiques afin de doser la créatinine plasmatique pourrait permettre une moindre interaction avec les composés endogènes ou exogènes [20].

En dehors de la réanimation, plusieurs formules ont été proposées afin d'évaluer la filtration glomérulaire à partir de la créatinine plasmatique, de l'âge et parfois du poids, du sexe ou de l'origine ethnique [21]. Elles nécessitent cependant d'utiliser un chiffre de créatininémie à l'équilibre, ce qui n'est que rarement le cas en réanimation [21]. Cela explique probablement la très faible corrélation entre clairance de la créatinine calculée par ces formules et clairance mesurée par le rapport [(créatinine urinaire \times volume)/créatinine plasmatique], même si ce dernier n'est pas exempt de limites (mesure du temps de recueil, variabilités de la fonction rénale au cours du nyctémère) [11]. Enfin, même si la définition la plus récente de l'AKIN a choisi d'inclure une élévation minimale de créatininémie comme marqueur d'IRA, le temps nécessaire pour observer une élévation de celle-ci reste important et variable d'un patient à l'autre [11]. Les modèles mathématiques de cinétique de créatinine plasmatique montrent qu'une augmentation de 24 $\mu\text{mol/l}$ peut nécessiter de 5 à plus de 100 heures selon le degré d'altération du DFG [11]. Ce délai varie donc en fonction de l'importance de la réduction du DFG, mais aussi du taux de production de créatinine, de son volume de distribution ou de la réserve fonctionnelle rénale du patient.

Les limites à l'utilisation de la créatininémie pour l'évaluation du DFG concernent plus particulièrement le patient de réanimation. Dans cette population, il a été suggéré que si le DFG reste stable, la créatininémie doit baisser, une augmentation modérée étant probablement le reflet d'une baisse profonde du DFG avec un impact sur la mortalité. En effet, la fonte musculaire obligatoire, liée à l'immobilisation, modifie fortement la production de la créatinine, et son volume de distribution est augmenté par l'augmentation de l'eau corporelle totale fréquente en situation critique.

L'ensemble de ces limites explique la nécessité de disposer en pratique clinique de marqueurs plus précoces et plus fiables permettant de détecter l'existence d'une agression rénale et sa réponse avant de pouvoir détecter une baisse du DFG par la créatinine plasmatique.

Principaux biomarqueurs proposés

Les limites concernant l'utilisation de la créatinine plasmatique pour le diagnostic d'IRA et la faible performance des indices urinaires pour le diagnostic de l'IRA fonctionnelle ont été la base du développement de nouveaux biomarqueurs. À ce jour, plusieurs ont été évalués suivant trois axes principaux :

- le diagnostic précoce de l'IRA, si possible immédiatement après l'agression ;

- le diagnostic du mécanisme de l'IRA (IRA transitoire ou fonctionnelle versus IRA installée ou persistante ou organique) ;
- leur intérêt comme éléments pronostiques.

Le biomarqueur idéal devrait être obtenu de manière simple, non invasive et être à la fois sensible et spécifique. Deux types de molécules urinaires sont considérés comme des biomarqueurs potentiels pour détecter une dysfonction rénale ou en déterminer le mécanisme : les protéines tubulaires et les médiateurs de l'inflammation.

De très nombreux marqueurs ont été proposés ou sont en cours d'évaluation. Le Tableau 3 rappelle les principaux testés. Leur intérêt en pratique clinique est pour le moment limité. En effet, prometteurs dans les études exploratoires, ils n'ont cependant été pour la plupart testés que dans des études préliminaires, portant sur des populations de patients spécifiques (chirurgie cardiaque, injection de produits de

contrastes iodés, etc.). Les données de confirmation, lorsqu'elles sont disponibles, font apparaître des limites à leur utilisation.

Caractéristiques de principaux biomarqueurs

Deux types de marqueurs ont été proposés : les fonctionnels qui permettent d'évaluer la filtration glomérulaire (cystatine C) ou les lésionnels rénaux, directs ou indirects, qui témoigneraient d'une agression rénale (KIM-1, NGAL ou NHE3).

Marqueurs fonctionnels

Il s'agit principalement de la cystatine C. Elle est une protéine glycosylée appartenant à une superfamille d'inhibiteurs de protéases [22]. Ubiquitaire, son faible poids moléculaire et sa charge positive facilitent sa filtration glomérulaire [23].

Biomarqueurs	Origine	Rationnel	Limites
NGAL urinaire	Urine	Molécule ubiquitaire de la superfamille des lipocalines présente dans les cellules tubulaires. Up-regulation précoce après agression rénale	Performance variable selon les études Études sur populations hétérogènes décevantes
NGAL plasmatique	Sérum	Molécule ubiquitaire de la superfamille des lipocalines. Up-regulation après agression rénale ou systémique	Nombreux facteurs confondants
KIM-1	Urine	Molécule transmembranaire de type 1, fortement exprimée après agression par les cellules épithéliales différenciées du TCP après agression rénale	Performance variable selon les études Mesures répétées nécessaires
Cystatine C urinaire	Urine	Catabolisée dans le TCP, sa concentration urinaire est nulle en cas de fonction tubulaire normale [59]. Marqueur de dysfonction tubulaire	Absence de donnée fiable
Cystatine C plasmatique	Sérum	Protéine glycosylée, produite de manière constante par les cellules nucléées et de faible poids moléculaire, elle est facilement filtrée par le glomérule. Marqueur fonctionnel du DFG	Bonne performance pour le diagnostic précoce
IL-18	Urine ou sérum	Cytokine pro-inflammatoire clivée par les cellules tubulaires proximales après agression rénale. Forme active de l'IL-18 excrétée dans les urines	Marqueur inflammatoire Non spécifique
LFABP	Urine	Transporteur intracellulaire des acides gras. Up-régulé dans les cellules tubulaires proximales après agression rénale et excrété dans les urines	Données préliminaires Facteurs confondants
NHE3	Urine	Enzyme localisée sur la portion apicale des cellules du tube proximal et de la branche ascendante de l'anse de Henle. Marqueur lésionnel tubulaire	Données préliminaires
IL-6	Plasma	Marqueur d'agression inflammatoire ou ischémique	Association pronostique non spécifique

NGAL : *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* ; KIM-1 : *kidney injury molecule-1* ; L-FABP : *liver fatty-acid-binding protein* ; NHE3 : *sodium-hydrogene exchanger 3*.

Sa vitesse de production est constante, et le principal déterminant de sa concentration plasmatique est le DFG. La corrélation entre concentration sérique de cystatine C et DFG est bien documentée [23,24]. De plus, après avoir été filtrée par le glomérule, la cystatine C est catabolisée dans le tubule proximal, sa concentration urinaire étant normalement proche de zéro [25]. En cas de lésion tubulaire, la cystatine C redevient détectable. La cystatine urinaire pourrait donc être un marqueur de dysfonction tubulaire proximale [26].

Marqueurs lésionnels

Plusieurs marqueurs ont été proposés afin de détecter précocement une agression rénale :

- **NGAL** : protéine de la famille des lipocalines, ubiquitaire, exprimée en particulier par les neutrophiles et par les cellules épithéliales dont celles du tubule contourné proximal [27]. On note une expression accrue de NGAL après agression rénale ou systémique [27] ;
- **KIM-1** : protéine transmembranaire de type 1, exprimée après agression par les cellules épithéliales du tubule contourné proximal, et retrouvée dans les urines en réponse à une agression rénale ischémique ou toxique [28] ;
- **NHE3** : l'isoforme 3 de l'échangeur Na^+/H^+ est situé sur la membrane apicale des cellules tubulaires proximales et des cellules de la partie ascendante de l'anse de Henle. Certains modèles expérimentaux ont mis en évidence un relargage important de ce transporteur dans les urines après ischémie ou de nécrose tubulaire [29] ;
- **LFABP** : transporteur intracellulaire des acides gras, exprimé par les cellules tubulaires proximales et par les cellules hépatiques [30]. On note après agression ischémique tubulaire une augmentation de son expression dans les cellules tubulaires proximales et un relargage urinaire [31].

Intérêts et limites

Intérêt des principaux biomarqueurs

Pour le diagnostic précoce de l'IRA

La plupart des biomarqueurs proposés ont été évalués pour le diagnostic précoce de l'IRA, c'est-à-dire avant d'atteindre la manifestation tardive que peut représenter l'élévation de la créatinine plasmatique. Cela permettrait de tester de nouvelles approches thérapeutiques dès le stade précoce de l'agression rénale afin d'en limiter les conséquences.

Afin de préciser le mécanisme de l'agression et de pouvoir le dater, les premières études ont été menées au décours de la chirurgie cardiaque, de la transplantation rénale ou

après agression rénale toxique [32–34]. Elles ont, dans ces circonstances particulières, et principalement dans des populations de patients de pédiatrie, mis en évidence une excellente performance des marqueurs testés [32,34,35]. Au cours de ces études, la capacité des biomarqueurs testés, NGAL, KIM-1, cystatine C, était proche de la perfection (aire sous la courbe ROC de ces marqueurs allant de 0,75 à 0,99) [32–34,36,37]. Cela témoignait d'une capacité discriminante robuste et précoce.

De nombreuses études de confirmation ont été réalisées chez l'adulte et dans des populations de patients moins sélectionnés. Cependant, si les résultats restent satisfaisants, la performance des biomarqueurs testés varie grandement d'une étude à l'autre et selon la population étudiée. Ainsi, la performance évaluée par l'aire sous la courbe ROC varie de médiocre à excellent pour la plupart des biomarqueurs étudiés :

- NGAL : aire sous la courbe ROC de 0,54 à 0,87 [4,38–40] (principaux résultats rapportés dans le Tableau 4) ;
- cystatine C plasmatique : aire sous la courbe ROC de 0,73 à 0,76 [34,56,57] ;
- KIM-1 : aire sous la courbe ROC de 0,68 à 0,78 [35,58] ;
- IL-18 : aire sous la courbe ROC de 0,55 à 0,87 [46,56].

En effet, lorsque utilisés dans des populations de patients hétérogènes tels que les patients de réanimation ou les patients admis aux urgences, la plupart de ces indices urinaires montrent une performance diagnostique intéressante mais largement comparable à celle de la créatinine plasmatique en ce qui concerne NGAL urinaire, NGAL plasmatique, KIM-1 ou l'IL-18 [39,43,48,49,59,60]. Seule la cystatine C plasmatique semble apporter un bénéfice dans ces populations de patients en termes de diagnostic précoce [57]. Elle pourrait permettre de faire le diagnostic d'IRA avec un délai plus précoce de 24 à 48 heures par rapport à l'élévation de la créatinine plasmatique.

De plus, ces études ont souligné plusieurs limites à l'utilisation des biomarqueurs. Ainsi, leurs performances diminuent grandement lorsqu'il est impossible de préciser le moment exact de l'agression rénale [33,35,61]. Que ce soit pour KIM-1 ou NGAL urinaire, il semble que le pic de ces biomarqueurs soit à rechercher afin d'obtenir leurs performances optimales [33,35,61]. En pratique clinique, il pourrait donc être nécessaire de réaliser des mesures répétées [62].

En ce qui concerne NGAL plasmatique, certaines limites à son utilisation ont récemment été soulignées. NGAL est une molécule ubiquitaire, et des données récentes suggèrent que les concentrations de NGAL plasmatique et urinaire sont influencées par de nombreux facteurs intercurrents [4,63,64]. Entre autres, NGAL est libérée par les cellules inflammatoires, et son élévation a donc été également associée à l'existence d'un sepsis ou à sa sévérité [4,63,64]. De plus, de nombreuses situations pathologiques sont

Tableau 4 Capacité de NGAL à prédire la survenue d'une insuffisance rénale aiguë							
Référence	n	Pathologie, lieu	Âge (ans)	Mesure de NGAL	Seuil (ng/ml)	Sensibilité (%) [IC 95 %]	Spécificité (%) [IC 95 %]
Mishra et al. 2005 [33]	71	CC	3,0	Plasma + urines	Urines > 50 Plasma > 25	100 [80,0–100] 70,0 [45,7–87,2]	98,0 [88,2–99,9] 94,1 [82,8–98,5]
Dent et al. 2007 [36]	123	CC	4,2	Plasma	> 150	84,4 [69,9–93]	93,6 [85,0–97,6]
Wagener et al. 2008 [41]	426	CC	33,8	Urines	> 450	64,7 [52,1–75,6]	52,0 [46,7–57,2]
Bennett et al. 2008 [37]	196	CC	4,0	Urines	> 150	78,8 [69,2–86,1]	91,8 [83,9–96,1]
Ling et al. 2008 [42]	40	NIC	67,9	Urines	–	76,9 [46,0–93,8]	70,4 [49,7–85,5]
Nickolas et al. 2008 [43]	196	U	59,2	Plasma	> 80	87,0 [65,6–96,6]	96,9 [94,9–98,2]
Wheeler et al. 2008 [44]	143	R	2,2	Plasma	> 140	86,4 [64,0–96,4]	38,8 [30,3–48,2]
Cruz et al. 2009 [45]	301	R	58,6	Plasma	> 60	90,0 [54,1–99,5]	88,0 [75,0–95,0]
Haase-Fielitz et al. 2009[46]	100	CC	39,0	Plasma	> 150	78,3 [55,8–91,7]	77,9 [66,8–86,3]
de Geus et al. 2011 [38]	632	R	60,1	Plasma + urines	Urines > 247 Plasma > 245	89,0 [ND] 82,0 [ND]	70,0 [ND] 70,0 [ND]
Portal et al. 2010 [47]	95	TH	50	Plasma	> 212	67,0 [ND]	84,0 [ND]
Shapiro et al. 2010 [48]	661	U	59	Plasma	> 150	96,0 [95,0–100]	51,0 [47,0–55,0]
		Sepsis					
Cruz et al. 2010 [39]	301	R	64,0	Plasma	> 150	46,0 [27,0–67,0]	80,0 [74,0–86,0]
Bagshaw et al. 2010 [49]	43	R	64,2	Plasma	> 280	75,0 [ND]	76,2 [ND]
		Sepsis					
Hollmen et al. 2011 [50]	79	TR	51,8	Urines	> 150	69,1 [ND]	60,0 [ND]
Parikh et al. 2011 [51]	1219	CC	71	Plasma ^a	> 20	34,8 [ND] ^b	79,4 [ND] ^b
				Plasma et urines	Urines > 102	46,0 [ND]	82[ND]
					Plasma > 293	50,0 [ND]	93,0 [ND]
Parikh et al. 2011 [52]	311	CC	3, 8	Plasma et urines	Urines > 72	75 [ND]	65 [ND]
					Plasma > 154	59 [ND]	54 [ND]
Bataille et al. 2011 [53]	41	TR	51,0	Plasma ^c	> 480	100 [ND] ^d	50,0 [16,0–84,0] ^d
Breidhardt et al. 2012 [54]	207	U, IRB	73	Plasma	> 231	80,0 [48,0–95,0] ^e	92,0 [79,0–97,0] ^e
MacDonald et al. 2012 [55]	102	ICA	80	Plasma	> 89	69,0 [ND]	73,0 [ND]
						68,0 [ND]	70,0 [ND]

NGAL : *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* ; CC : insuffisance rénale aiguë postchirurgie cardiaque ; ICA : insuffisance cardiaque aiguë ; IRB : infection respiratoire basse ; NIC : néphropathie aux produits de contraste iodés ; R : réanimation ; TR : transplantation rénale ; U : urgences ; IC 95 % : intervalle de confiance 95 % ; ND : non disponible.

^a Mesurée chez le donneur.
^b Reprise retardée de fonction rénale chez le receveur.
^c Mesuré à la 12^e heure post-transplantation.
^d Donneurs à cœur battant ($n = 29$).
^e Donneurs à cœur arrêté ($n = 12$).

également associées à une élévation des concentrations plasmatiques de NGAL (bronchite chronique, néphropathie diabétique, dysfonction myocardique) et représentent autant de facteurs confondants dont il conviendra de tenir compte lors des études ultérieures [63–65].

Pour le diagnostic différentiel IRA transitoire/IRA persistante

La possibilité de disposer de biomarqueurs qui permettent de préciser le mécanisme de l'IRA (agression tubulaire ou non) pourrait faciliter la prédiction de l'évolution clinique des patients et tester des stratégies thérapeutiques spécifiques selon le mécanisme de l'IRA. La plupart des études préliminaires réalisées afin d'évaluer la performance des nouveaux biomarqueurs ont, en général, démontré une grande performance pour le diagnostic des IRA installées lorsque comparé à des patients sans IRA [66–68]. Peu d'études ont cependant été réalisées afin d'évaluer la performance de ces indices afin de distinguer les patients avec IRA transitoire des patients ayant une IRA persistante. Les quelques études menées suggèrent que NGAL urinaire ou plasmatique et NHE3 pourraient être utiles [4,43,68–70]. De plus, peu de données sont disponibles afin de préciser si ces marqueurs permettent de prédire le besoin d'une épuration extrarénale. Dans une étude récente, la performance de NGAL urinaire pour le diagnostic des patients nécessitant une épuration extrarénale était statistiquement significative mais médiocre (faible spécificité mais excellente sensibilité) et proche de celle de la créatinine plasmatique [43]. Le nombre de patients nécessitant une épuration extrarénale était cependant limité [43]. L'intérêt et les limites des différents biomarqueurs pour le diagnostic différentiel IRA transitoire/IRA persistante ont été soulignés par une étude récente. Elle évaluait la capacité de différents biomarqueurs (NGAL, cystatine C plasmatique, IL-18, γ -glutamyl transpeptidase et KIM-1) à différencier les IRA persistantes des IRA transitoires [59]. Si cette étude démontre que l'association de ces biomarqueurs est sensible pour le diagnostic des IRA persistantes, elle met aussi en évidence d'importants recouvrements de valeurs pour chacun de ces différents marqueurs entre les patients n'ayant pas d'IRA, ayant une IRA persistante et ceux ayant une IRA transitoire [70].

Limites

Critères de jugement utilisé

Plusieurs limites méritent cependant d'être prises en compte afin d'interpréter les résultats des études précédemment cités. La principale limite reste le choix, dans la plupart des études réalisées, de la créatinine plasmatique comme test de référence [15]. Les limites inhérentes à l'utilisation d'un

marqueur lésionnel dont l'élévation ne peut être que tardive suggèrent que certains patients, étiquetés sans IRA, pourraient cependant avoir un degré d'agression rénale expliquant une partie des « faux-positifs » induits par les nouveaux biomarqueurs [65]. L'impact de cette limitation sur les résultats a été récemment illustré par des études animales confirmant l'excellente performance de marqueurs lésionnels tels que KIM-1 ou L-FABP afin de détecter l'apparition de lésions tubulaires après agression ischémique ou toxique [71,72]. Plusieurs données cliniques viennent confirmer ces résultats et suggèrent que certains biomarqueurs sont supérieurs à la créatinine plasmatique pour le diagnostic d'IRA [58,73]. Leur utilisation afin de prédire le besoin d'épuration extrarénale ou le devenir des greffons rénaux pourrait permettre de s'affranchir de ces limites [74]. La plupart de ces études ont cependant manqué de puissance afin de tester ces objectifs pronostiques. Une méta-analyse récente retrouvait une performance de NGAL intéressante pour prédire le besoin d'épuration extrarénale (OR : 0,78) mais avec un intervalle de confiance extrêmement large (IC 95 % : 0,65–0,92) témoignant du faible nombre de patients nécessitant une épuration extrarénale pour une IRA dans les études analysées [75]. Cela souligne la nécessité d'études multicentriques évaluant ces marqueurs pronostiques afin de s'affranchir de cette limite liée à l'utilisation de la créatinine plasmatique comme marqueur quasi exclusif de l'IRA.

Limites intrinsèques de biomarqueurs

La performance des biomarqueurs proposés dépend enfin des caractéristiques intrinsèques de ces derniers. Comme précisé précédemment, la performance du NGAL plasmatique, de l'IL-18, de l'IL-6 ou du L-FABP pourrait être influencée par de nombreux facteurs, incluant la maladie aiguë ou sa sévérité [4,64]. Cela pourrait permettre d'expliquer les discordances entre les études préliminaires où la performance de ces biomarqueurs semblait excellente, et celle des études menées dans des populations de patients de réanimation. Cela est souligné par l'excellente performance de NGAL ou de l'IL-18 lorsque les patients ayant un sepsis sont exclus [4,64]. Les études ultérieures devront tenir compte des différents facteurs confondants connus afin de valider la performance des biomarqueurs testés.

Une autre limite à prendre en compte est temporelle. En effet, la plupart des études préliminaires ayant validé les biomarqueurs urinaires (KIM-1, NGAL urinaire, entre autres) ont démontré que leur performance optimale était liée à leurs pics [33,35]. Cela pourrait expliquer la faible performance de ces marqueurs lorsque le délai entre agression et dosage est inconnu, comme fréquemment en réanimation. Tenir compte de cette limite pourrait permettre d'utiliser ces biomarqueurs au mieux, idéalement afin de prédire la survenue

d'une IRA dans des conditions spécifiques (détection des IRA après néphrotoxiques ou après chirurgie cardiaque).

Conclusion

De nombreux biomarqueurs lésionnels directs ou indirects sont en cours d'évaluation afin d'améliorer notre capacité à détecter la survenue d'une agression rénale. Malgré l'utilité théorique de ces derniers, les données actuelles concernant leur utilité clinique restent préliminaires. La cystatine C plasmatique pourrait permettre de détecter plus rapidement une dégradation du DFG, mais le bénéfice clinique de ce diagnostic précoce reste à démontrer. La validation des autres biomarqueurs est actuellement insuffisante pour recommander leur utilisation en pratique clinique. Cela est particulièrement vrai dans des populations hétérogènes de patients tels les patients admis en réanimation ou les patients admis pour sepsis [62]. Dans cette population de patients, la performance de ces biomarqueurs pour le diagnostic d'IRA reste modeste, probablement du fait des différents facteurs confondants à prendre en compte [62]. Bien que la performance de ces biomarqueurs soit intéressante dans des populations sélectionnées de patients (après chirurgie cardiaque ou exposition à un néphrotoxique), nous manquons d'études interventionnelles permettant de valider le bénéfice clinique de ces derniers. Bien que prometteurs, ces différents marqueurs lésionnels ou fonctionnels rénaux restent donc, pour l'ensemble de ces raisons et en attendant les études de confirmation, du domaine de la recherche. En attendant les études de validation, il convient donc de continuer à utiliser les outils à notre disposition afin d'évaluer la fonction rénale. L'utilisation de la créatinine plasmatique, en tenant compte de ses limites, reste donc le marqueur de dysfonction rénale de référence. Il est cependant impératif de retenir que son élévation est tardive et survient pour des altérations importantes du DFG. Ainsi, il convient de rester attentif à des élévations modestes de la créatinine plasmatique. De plus, la diurèse reste un marqueur d'alerte sensible bien que non spécifique. L'apparition d'une oligurie doit donner lieu à une évaluation de la perfusion systémique et faire rechercher une agression rénale. La prise en charge des oliguries repose sur une prise en charge étiologique. Malgré un potentiel bénéfique sur la PO₂ médullaire, les traitements diurétiques n'ayant pas démontré de bénéfice sur la fonction glomérulaire doivent donc être réservés à la gestion de la volémie extracellulaire et n'ont plus de place dans la prévention des insuffisances rénales [76,77].

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Schrier RW, Wang W, Poole B, et al (2004) Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5–14
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R (2008) Acute kidney injury. *Lancet* 372:1863–5
- Bagshaw SM (2008) Short- and long-term survival after acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 23:2126–8
- Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al (2009) Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 35:871–81
- Star RA (1998) Treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 54:1817–31
- Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 9: R700–R9
- Novis BK, Roizen MF, Aronson S, et al (1994) Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 78:143–9
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al (2004) Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204–R12
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16:3365–70
- Waikar SS, Bonventre JV (2009) Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 20:672–9
- Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al (1999) Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 55:2423–32
- Acker CG, Singh AR, Flick RP, et al (2000) A trial of thyroxine in acute renal failure. *Kidney Int* 57:293–8
- Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al (1997) Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 336:828–34
- Waikar SS, Betensky RA, Bonventre JV (2009) Creatinine as the gold standard for kidney injury biomarker studies? *Nephrol Dial Transplant* 24:3263–5
- Hilbrands LB, Artz MA, Wetzels JF, et al (1991) Cimetidine improves the reliability of creatinine as a marker of glomerular filtration. *Kidney Int* 40:1171–6
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al (1985) Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28:830–8
- Haylor J, Vickers ME, Morcos SK (2009) Interference of gadolinium-based contrast agents with the measurement of serum creatinine by the Jaffe reaction. *Br J Radiol* 82:438–9
- Roy MT, First MR, Myre SA, et al (1982) Effect of cotrimoxazole and sulfamethoxazole on serum creatinine in normal subjects. *Ther Drug Monit* 4:77–9
- Kepler A, Gretz N, Schmidt R, et al (2007) Plasma creatinine determination in mice and rats: an enzymatic method compares favorably with a high-performance liquid chromatography assay. *Kidney Int* 71:74–8
- Freedberg DE (2009) To eGFR or not to eGFR: here is an intern's answer. *Kidney Int* 76:129–30

22. Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992) Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933–53
23. Villa P, Jiménez M, Soriano M-C, et al (2005) Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 9:R139–R43
24. Le Bricon T, Therivet E, Froissart M, et al (2000) Plasma cystatin C is superior to 24 h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem* 46:1206–7
25. Grubb A (1992) Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 38(Suppl 1):S20–S7
26. Conti M, Moutereau S, Esmilaire L, et al (2009) Should kidney tubular markers be adjusted for urine creatinine? The example of urinary cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 47:1553–6
27. Schmidt-Ott KM (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury—where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant* 26:762–4
28. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al (1998) 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* 273:4135–42
29. Kwon TH, Frøkiaer J, Han JS, et al (2000) Decreased abundance of major Na⁽⁺⁾ transporters in kidneys of rats with ischemia-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 278:F925–F39
30. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, et al (1992) Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J* 288 (Pt 1):285–90
31. Noiri E, Doi K, Negishi K, et al (2009) Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 296:F669–F79
32. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al (2008) Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 74:1059–69
33. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365:1231–8
34. Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al (2006) Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 6:1639–45
35. Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al (2009) Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 4:873–82
36. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, et al (2007) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 11:R127
37. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al (2008) Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:665–73
38. de Geus HRH, Bakker J, Lesaffre EMEH, et al (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 183:907–14
39. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al (2010) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 36:444–51
40. Wagener G, Jan M, Kim M, et al (2006) Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 105:485–91
41. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al (2008) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 52:425–33
42. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al (2008) Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 108:c176–c81
43. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al (2008) Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148:810–9
44. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al (2008) Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 36:1297–303
45. Cruz DN, Soni S, Ronco C (2009) NGAL and cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 53:565–6; author reply 566
46. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al (2009) Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery — a prospective cohort study. *Crit Care Med* 37:553–60
47. Portal AJ, McPhail MJW, Bruce M, et al (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 16:1257–66
48. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al (2010) The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis. *Ann Emerg Med* 56:52–9.e1
49. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al (2010) Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 36:452–61
50. Hollmen ME, Kyllönen LE, Inkinen KA, et al (2011) Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker of graft recovery after kidney transplantation. *Kidney Int* 79:89–98
51. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al (2011) Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 22:1737–47
52. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al (2011) Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 22:1748–57
53. Bataille A, Abbas S, Semoun O, et al (2011) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation and early renal function prediction. *Transplantation* 92:1024–30
54. Breidhardt T, Socrates T, Drexler B, et al (2012) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. *Critical Care (London, England)* 16:R2
55. Macdonald S, Arendts G, Nagree Y, et al (2012) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 12:8
56. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al (2009) Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 88:124–30
57. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66:1115–22
58. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al (2009) Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 14:423–31
59. Siew ED, Ickizler TA, Gebretsadik T, et al (2010) Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:1497–505

60. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, et al (2009) Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. *J Am Soc Nephrol* 20:1823–32
61. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al (2006) Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 70:199–203
62. Doi K, Negishi K, Ishizu T, et al (2011) Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 39:2464–9
63. Eagan TM, Damás JK, Ueland T, et al (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest* 138:888–95
64. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 36:1333–40
65. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, et al (2011) Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL evaluation along with B-type natriuretic peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail* 13:846–51
66. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al (2008) Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 73:863–9
67. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al (2002) Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62:237–44
68. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al (2005) Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 16:3046–52
69. du Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, et al (2003) Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 42:497–506
70. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, et al (2012) Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney International Published Online First*: 14 March. doi:10.1038/ki.2012.23
71. Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al (2010) Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 28:478–85
72. Negishi K, Noiri E, Doi K, et al (2009) Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 174:1154–9
73. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S (2009) NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci* 54:221–4
74. Johnson ACM, Becker K, Zager RA (2010) Parenteral iron formulations differentially affect MCP-1, HO-1, and NGAL gene expression and renal responses to injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 299:F426–F35
75. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al (2009) Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54:1012–24
76. Joannidis M, Druml W, Forni LG, et al (2010) Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. Expert opinion of the Working Group for Nephrology, ESICM. *Intensive Care Med* 36:392–411
77. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, et al (2007) Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 9:60–8