

급성신장손상에서 바이오마커의 임상적 적용

전북대학교 의학전문대학원 내과학교실, 임상의학연구소, 당뇨질환연구센터

강 경 표

Clinical Applications of Biomarkers for Acute Kidney Injury

Kyung Pyo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine and Diabetic Research Center,
Chonbuk National University Medical School

Abstract

Despite advances of medical sciences, acute kidney injury (AKI) is a major clinical problem because of high incidence and mortality rate. In current clinical practice, AKI is typically diagnosed by measuring serum creatinine. However, the serum creatinine concentration is influenced by several factors including age, race, gender, and muscle mass. Consequently, serum creatinine does not reflect the current status of renal function after injury. Therefore, serum creatinine has limitation in the use of diagnostic tools for AKI. Recently, many researchers and international groups are trying to find out the novel urinary and serum proteins for early diagnosis of AKI in various clinical setting. This topic reviews the clinically useful novel biomarkers and its applications.

Key Words: Acute kidney injury, Biomarkers; Diagnosis

의학의 발달에도 불구하고 병원에 입원하는 많은 환자들이 신장기능의 저하로 인하여 많은 고통을 받고 있으며, 특히 병의 중등도가 높은 환자에서는 신장기능의 저하로 인하여 신대체요법이 필요한 경우가 많이 있다. 급성신장손상의 유병률은 입원환자의 약 5%에서, 중환자실에 입원하는 환자의 약 30-50%까지 보고되고 있으며 이러한 유병률은 새로운 치료법의 개발에도 불구하고 꾸준히 증가하고 있는 추세에 있다^{1, 2)}. 높은 급성신장손상의 사망률은 여러 가지 원인이 있을 수 있겠지만, 급성신장손상을 조기에 진단할 수 있는 방법의 부재가 원인의 하나가 될 수 있겠다. 즉, 전통적으로 신장기능의 평가는 혈청 크레아티닌을 측정함으로써 이를 통하여 신장기능의 정도를 간접적으로 반영한다. 하지만, 혈청 크레아티닌은 개개인의 체중, 나이, 성별, 근육량, 단백질의 섭취 정도, 약물 등에 의해서 영향을 받게 되기 때문에 신장기능의 변화를 실시간으로 반영하지 못하는 단점을 갖는다. 즉, 신장기능이 50%이상 저하되어야만이 혈청 크레아티닌이 상승하게 되므로 혈청 크레아티닌을 이용한 진단 방법은 급성신장손상을 조기에 진단하는 데는 제한점이 있다^{3, 4)}. 이러한 단점을 극복하기 위해 Acute Dialysis Quality Initiatives (ADQI) group에서 RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage kidney disease) criteria가 제시되었고, 이후 Acute Kidney Injury Network (AKIN) group에서는 AKIN criteria로 보완하여 크레아티닌이나 사구체여과율의 변화 또는 시간당 소변량의 변화 정도를 통해 급성신장손상의 조기진단 및 중등도를 평가하는데 도움을 주려는 노력이 있다⁵⁻⁷⁾. 이 두가지 criteria에서는 혈청 크레아티닌과 소변량의 변화를 통해서 급성신장손상을 조기에 진단하려고 하였지만, 중환자실에 입원하고 있는 급성신장손상이 있는 환자에서 혈청 크레아티닌과 소변량의 변화는 신장기능의 감소가 상당히 진행된 후에야 알 수 있는 경우가 많다. 이와 유사한 경우로 급성심근경색증의 진단과정을 살펴보면, 응급실에 급성 흉통으로 내원한 환자에서 혈청 troponins

은 심근 손상 후 수 분내 상승하기 때문에 급성심근경색증을 조기에 특이적으로 진단할 수 있다. 따라서, 급성심근경색증과 같이 급성신장손상을 조기에 진단할 수 있는 새로운 바이오마커의 개발은 급성신장손상을 조기에 예방하고 신장손상을 경감시킬 수 있다는 점에서 매우 중요한 의미를 갖는다.

본 연재에서는 급성신장손상의 진단과 예후를 예측하는데 도움이 되는 바이오마커에 대하여 알아 보고 임상적 적용에 대하여 기술하고자 한다.

바이오마커(Biomarker)의 정의 및 조건

바이오마커(biomarkers)는 생물학적 지표(biologic markers)를 말하며, 질환이 존재 유무나 그 질환의 위험도 및 치료의 반응을 평가하는데 이용할 수 있는 측정이 가능한 물질을 의미한다⁸⁾. 역사적으로는 1847년 Henry Bence Jones에 의해 다발성 골수종 환자의 소변에서 발견된 단백질(Bence Jones protein)이 그 시초가 될 수 있을 것이다⁹⁾. 이후 여러 가지 질환에서 특히, 악성종양의 조기 발견을 위한 여러 가지 바이오마커가 발견되었고, 실제 임상에서 암환자의 진단과 치료방침을 결정하고 예후를 예측하는데 있어서 중요한 역할을 한다¹⁰⁾. 이와 유사하게 급성신장손상의 진단과 치료 예후를 파악하는데 여러 가지 임상 상태, 혈액학적 검사 소견 등이 도움이 될 수 있지만 급성신장손상을 조기에 진단할 수 있는 방법에는 많은 제한점이 있다. 따라서, 급성신장손상을 조기에 진단하며, 급성신장손상의 원인을 감별진단하며, 그 예후를 예측하는데 도움이 되는 바이오마커의 개발이 요구되고 있다. 이러한 임상적 요구를 만족시키는 바이오마커의 조건으로 비침습적이고, 일반적인 병원의 표준검사실에서 측정이 가능할 정도로 쉽게 측정이 가능하며, 혈액이나 소변 검체를 이용하여 측정이 가능해야 한다. 또한 표준화된 측정방법이 있어 빠르고 쉽게 적용이 가능해야 하며, 조기에 진단 할 수 있을 정도로 민감도가 높고 위험도를 예측할 수 있을 정도의 높은 cutoff값을 가져야 한다. 또한 급성신장손상에 높은 특이도를 보여 급성신장손상의 종류나 원인을 감별진단에 도움이 되어야 하며 치료에 대한 반응 정도와 회복을 예측하는데 도움이 되어야 한다^{2, 3)}.

급성신장손상의 진단을 위한 새로운 바이오마커들

미국신장학회에서는 “급성신장손상의 조기진단을 위한 바이오마커의 개발”을 신장학 분야연구에서 가장 우선 순위가 높은 연구 과제로 제시하고 있다¹¹⁾. 지난 수 년 동안 많은 연구자들은 동물모델과 환자의 검체를 이용하여 급성신장손상의 진단과 예후를 판정하기 위한 새로운 바이오마커를 개발하기 위한 노력하고 있다. 새로운 바이오마커의 대표적인 예로서 혈액이나 소변에서 cystatin C¹²⁾, Neutrophil gelatinase-associated lipocalcin (NGAL)¹³⁾, IL-18¹⁴⁾, Kidney injury molecule (KIM)-1¹⁵⁾ 등이 있다.

Cystatin C는 유핵세포에서 생성되는 cysteine protease inhibitor로서 사구체에서 여과되며, 세뇨관 분비가 되지 않고, 근위곱세뇨관에서 재흡수가 된다. Cystatin C는 크레아티닌과 달리 나이, 성별, 근육량에 영향을 받지 않으며 사구체여과율 측정에 도움이 될 수 있다⁸⁾. 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 혈청 크레아티닌과 cystatin C를 비교하였을 때 급성신장손상 진단에 있어 cystatin C가 조기에 진단하는데 도움이 될 수 있으며, 심장수술 후 6시간째 소변 cystatin C는 급성신장손상의 발생을 예측하는데 도움이 될 수 있다^{12, 16)}.

Neutrophil gelatinase-associated lipocalcin (NGAL)은 급성신장손상에서 가장 많이 연구되는 바이오마커 중의 하나로 25 kDa의 단백질로 사람 중성구로부터 유래한 gelatinase에 결합되어 있다. NGAL 유전자는 폐, 기관, 침샘, 전립선, 자궁, 위, 대장 및 신장에서 발현하고, NGAL 단백질의 발현은 염증이 있고 손상된 상피세포에서 증가한다. NGAL 단백질은 정상 신장에서는 거의 발현이 없으나, 급성신장손상이 있는 경우 근위세뇨관과 원위세뇨관의 상피세포에서 분비되어 소변과 혈액내에서 발현이 증가한다³⁾. NGAL이 급성신장손상의 진단에 유용한 바이오마커로 개발되는 과정을 살펴보면 전 임상 단계의 급성신장손상 동물모델에서 가장 빨리 발현이 증가하는 유전자중 하나가 *Ngal* (또는 *Icn2*) 유전자였으며, 프로테옴 분석에서도 NGAL은 허혈성 또는 독성 신장손상 동물 모델에서 가장 빨리 발현이 되는 단백질로 확인되어 사람의 급성신장손상모델에서 새로운 바이오마커로 가능성을 제시하였다¹⁷⁻²¹⁾. 이후 급성신장손상이 있는 환자에서 소변과 혈액 검체에서 NGAL 단백질의 발현은 혈청 크레아티닌과 양의 상관관계를 보였고, 신장 조직에서 피질 세뇨관에서 NGAL의 발현을 면역염색을 통해 확인함으로써 사람에서

급성신장손상이 있을 때 진단적 가치가 있는 바이오마커로 확인할 수 있었다²⁰⁾. 이후 여러 전향적인 연구를 통해 급성신장손상이 있는 환자에서 크레아티닌이 증가하기 전에 NGAL의 변화를 통해 급성신장손상의 발생을 예측할 수 있는 새로운 바이오마커로 활용할 수 있게 되었다²²⁾. 특히, 소아 환자에서 심폐우회술 (cardiopulmonary bypass) 후 2시간째 소변과 혈청 NGAL의 유의한 상승은 심장수술 이후 급성신장손상을 예측할 수 있는 독립적인 인자로 알려져 있다¹³⁾. 급성신장손상의 조기진단에 있어 NGAL의 유용성이 많이 제시되고 있지만, 임상에 적용하기 위해서는 극복해야 할 문제로 만성신장질환, 고혈압, 염증성 질환, 빈혈, 저산소증, 악성종양이 동반되어 있는 경우 NGAL의 혈중 농도에 영향을 줄 수 있기 때문에 이에 대한 고려가 필요하겠다²²⁾.

IL-18은 염증성 사이토카인으로 단핵구나 대식세포, 근위세뇨관세포에서 합성되며, 허혈 후 재관류 신장손상시 근위세뇨관에서 분비된다. IL-18은 급성세뇨관 괴사에서 중성구와 단핵구 침윤을 매개한다고 알려져 있다. 소변에서 IL-18 배설은 급성신장손상의 감별진단에 도움이 될 수 있다. 정상신장기능을 갖는 환자를 포함하여 요로감염, 만성신장질환, 신전성 요독증 (prerenal azotemia), 급성세뇨관괴사가 있는 환자의 소변에서 IL-18을 측정할 결과 비교적 특이하게 급성세뇨관 괴사가 있는 환자에서 소변으로 IL-18의 배설이 증가하기 때문에 급성신장손상의 원인을 감별하는데 도움이 될 수 있다²³⁾. NGAL과 같이 소변 IL-18도 신장손상이 있을 때 조기에 상승하는 바이오마커로 활용할 수 있는데, 소아 환자에서 심장수술 후 급성신장손상이 있는 경우 수술 후 4시간째 증가하여 12시간째 최고에 이르며, 소변에서 NGAL과 IL-18을 동시 측정했을 때 조기에 급성신장손상을 진단하고 그 예후를 예측하는데 도움이 될 수 있다²⁴⁾. 하지만 소아 환자와 달리 성인 환자에서 IL-18의 진단적 가치에 대하여서는 서로 상반된 결과를 보고하고 있다. 심장수술 후 소변 IL-18이 급성신장손상의 진단에 도움이 된다는 보고²⁵⁾가 있는 반면 다른 보고에서는 심장수술을 받은 모든 환자에서 신장기능의 변화 없이 비특이적으로 증가한다는 보고²⁶⁾가 있어, 성인에서 발생한 급성신장손상에서의 소변 IL-18의 진단적 가치는 좀 더 많은 연구가 필요하겠다.

Kidney injury molecule (KIM)-1은 막단백질로 건강한 신장에서는 발견되지 않지만, 허혈후 재관류 신장손상이나 독성 신장손상에 의해서 탈분화 (dedifferentiation)되거나 재생 (regeneration) 중인 근위세뇨관에서 발현이 증가하고, 이후 단백질 분해효소에 의해 제거되면서 소변으로 배설이 된다. KIM-1의 유용성은 허혈성 급성신장손상이 있는 환자의 근위세뇨관에서 발현이 증가하며, 소변 KIM-1은 신전성 요독증 (pre-renal azotemia), 조영제에 의한 급성신장손상, 만성신장질환과 허혈성 급성세뇨관괴사를 감별하는데 도움이 될 수 있다¹⁵⁾. 소아에서 심장 수술 이후 발생하는 급성신장손상 환자에서 소변 KIM-1은 6-12시간에 증가하며, 수술 후 12시간째 급성신장손상을 진단하는데 민감도 74%와 특이도가 90% 정도로 보고하고 있다²⁷⁾. 그러나 성인의 경우에는 심장수술 후 발생한 급성신장손상에서 소변 KIM-1의 분비가 증가하지만 진단을 위한 민감도가 50% 이하로 보고 되고 있어 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다²⁸⁾.

바이오마커들의 임상적 적용 범위

심폐우회술 (cardio-pulmonary bypass): 대부분의 급성신장손상과 관련된 바이오마커의 연구는 심폐우회술 후 시간에 변화에 따라 혈액이나 소변검체에서 특정한 단백질의 변화를 확인하고, 이를 신장기능의 변화와 연관성을 확인함으로써 이루어져 왔다. 사람에서 심폐우회술은 신장손상이 온 시기를 정확하게 알 수 있는 모델이며, 심폐우회술을 받는 환자는 수술 중 발생하는 저혈압과 이로 인한 신장으로의 관류저하, 동맥경화증, 신독성 약제에 노출 등과 같은 위험인자를 가지고 있어 급성신장손상이 발생할 위험이 매우 높다⁸⁾. 여러 가지 바이오마커가 심폐우회술을 받은 환자를 대상으로 급성신장손상의 진단을 위해 연구가 되었으며 대표적으로 시간에 따른 NGAL의 변화는 급성신장손상의 초기의 마커로서 유용성이 제시되고 있으며, 특히 소아 환자에서 심폐우회술 후 2시간째 소변에서의 NGAL 농도는 급성신장손상의 중등도, 기간, 병원 입원기간, 투석의 필요성 그리고 사망을 예측하는 인자로까지 제시를 하고 있다^{29, 30)}. 그러나 이후에 발표된 연구에서는 소변 NGAL의 농도가 환자의 수술 전 기저 신장기능에 영향을 받을 수 있음이 제시되어, 기저 사구체여과율이 60 mL/min 이상인 환자에서 심폐우회술 후 발생하는 급성신장손상을 조기에 진단할 수 있지만, 사구체여과율이 60 mL/min 이하인 경우에는 심폐우회술 후 발생하는 급성신장손상에서 진단적 가치가 적었다³¹⁾. NGAL이외 KIM-1, IL-18, Cystatin C 등도 심폐우회술 이후 급성신장손상의 진단적 가치에 대하여 비교 분석한 연구에서는 소변 KIM-1이 가장 높은 진단적 가치가 있었고, 다음으로 IL-18, NGAL이 진단적 가치가 있음이 보고되었다³²⁾. 따라서, 앞으로의 연구에서는 여러 가지 인자의 영향을 받을 수 있는 성인환자에서 심폐우회술 이후 조기에 급성신장손상을 진단 할 수 있는 새로운 바이오마커에 대한 전향적인 연구가 필요하겠다.

응급실과 중환자실에 입원하는 환자: 응급실이나 중환자실에 입실하는 환자를 대상으로 급성신장손상을 조기에 진단할 수 있는 바이오마커의 개발은 적절한 치료 계획을 세우는데 많은 도움을 줄 수 있다. 응급실에 내원 당시 소변 NGAL이 높을수록 신장기능 저하로 인하여 신장내과 의사에게 많이 의뢰가 되었고, 투석의 비율이 높았으며, 높은 사망률을 보고하고 있다³³⁾. 혈액에서 NGAL의 농도는 패혈증이나 패혈성 속 환자에서 높게 보고되고 있고, 반면 소변 NGAL은 급성신장손상이 없는 패혈증 환자에서는 상승하지 않는 점을 이용하여 중환자실에서 혈액과 소변의 NGAL농도 측정이 패혈증 환자와 이와 동반되는 신장손상의 여부를 감별하는데 도움이 될 수 있겠다⁸⁾. 중환자실에 입원한 환자의 예후를 예측하는데 도움이 될 수 있는 바이오마커로 IL-18이 있다. 중환자실에 입원 당시 측정된 소변 IL-18은 급성신장손상이 동반된 환자에서 28일째 사망률을 예측할 수 있는 인자로 활용될 수 있겠다³⁴⁾.

신장이식: 신장이식 수술 후 delayed graft function(DGF)은 이식신의 생존에 영향을 주는 중요한 인자이다. DGF는 뇌사자로부터 신장을 공여 받은 환자에서 많이 관찰할 수 있는데 대부분의 경우 혈청 크레아티닌 농도의 변화를 통해서 진단을 내리게 된다. DGF를 조기에 진단하기 위해서 바이오마커를 이용할 수 있는데, 신이식 당일 측정된 소변 NGAL과 IL-18 농도는 DGF의 발생을 예측할 수 있는 인자로 알려져 있으며, 수술 후 7일째 투석의 필요성을 예측하고, 3개월째의 이식신의 기능회복을 예측하는 인자로 활용될 수 있다^{35, 36)}.

결 론

많은 의과학자들이 전통적인 실험기법을 이용하여 실험동물이나 급성신장손상 환자의 검체를 이용하여 급성신부전의 병태생리학적 기전을 연구하고 새로운 기전을 이해할 수 있게 되었으며, 최근 들어 분자생물학적 진단기법이 함께 적용되면서 환자의 혈액이나 소변 검체에서 새로운 유전자나 단백질의 발현을 확인할 수 있게 되었다. 이러한 과정을 통해서 개발된 바이오마커는 급성신장손상을 조기에 진단하고, 원인을 감별하고, 예후를 예측하고, 치료에 대한 반응 정도를 평가할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 임상에 보편적으로 적용할 수 있는 바이오마커 개발을 위해 많은 임상연구가 진행되어야 할 것이며, 이를 통해 우리가 현재 사용하고 있는 크레아티닌을 대신할 수 있는 새로운 신장기능의 지표가 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연재는 2010년도 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (2010-0005953).

참 고 문 헌

- 1) Lameire N., Van Biesen W. & Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 365, 417-430, 2005
- 2) Devarajan, P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 156, 203-212, 2007
- 3) Belcher JM, Edelstein CL & Parikh CR: Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 57, 930-940, 2011
- 4) Endre ZH & Westhuyzen J: Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers. *Nephrology (Carlton)* 13, 91-98, 2008
- 5) Ostermann M & Chang RW: Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 35, 1837-1843; quiz 1852, 2007
- 6) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL & Palevsky P: 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, R204-212, 2004
- 7) Mehta RL, et al: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11, R31, 2007
- 8) Soni SS, Pophale R & Ronco C: New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 49, 1257-1263, 2011

- 9) Kyle RA: Henry Bence Jones--physician, chemist, scientist and biographer: a man for all seasons. *Br J Haematol* 115, 13-18, 2001
- 10) Polanski M & Anderson NL: A list of candidate cancer biomarkers for targeted proteomics. *Biomark Insights* 1, 1-48, 2007
- 11) American Society of Nephrology Renal Research Report: *J Am Soc Nephrol* 16, 1886-1903, 2005
- 12) Herget-Rosenthal S, et al: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66, 1115-1122, 2004
- 13) Mishra J, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365, 1231-1238, 2005
- 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* 16, 3046-3052, 2005
- 15) Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, & Bonventre JV: Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 62, 237-244, 2002
- 16) Koyner JL, et al: Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 74, 1059-1069, 2008
- 17) Supavekin S, et al: Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 63, 1714-1724, 2003
- 18) Yuen PS, Jo SK, Holly MK, Hu X, & Star RA: Ischemic and nephrotoxic acute renal failure are distinguished by their broad transcriptomic responses. *Physiol Genomics* 25, 375-386, 2006
- 19) Mishra J, et al: Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 14, 2534-2543, 2003
- 20) Mori K, et al: Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 115, 610-621, 2005
- 21) Mishra J, et al: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 24, 307-315, 2004
- 22) Devarajan P: Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 15, 419-428, 2010
- 23) 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* 43, 405-414, 2004
- 24) Parikh CR, et al: Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 70, 199-203, 2006
- 25) Xin C, et al: Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 30, 904-913, 2008
- 26) Haase M, Bellomo R, Story D, Davenport P, & Haase-Fielitz A: Urinary interleukin-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 12, R96, 2008
- 27) Han WK, et al: Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 73, 863-869, 2008
- 28) Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, & Lee HT: Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 4, 873-882, 2009
- 29) Dent CL, et al: Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 11, R127, 2007
- 30) Bennett M, et al: Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, 665-673, 2008
- 31) McIlroy DR, Wagener G, & Lee HT: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 211-219, 2010
- 32) Liangos O, et al: Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 14, 423-431, 2009
- 33) Nickolas TL, et al: Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary

neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148, 810–819, 2008

- 34) Siew ED, et al: Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1497–1505, 2010
- 35) Parikh CR, et al: Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 6, 1639–1645, 2006
- 36) Hall IE, et al: IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 21, 189–197, 2010