

Akut njurskada är ett vanligt och allvarligt tillstånd

DEN KLINISKA BETYDELSEN ÄR STOR OCH SANNOLIKT UNDERSKATTAD

Akut njurskada, tidigare kallad akut njursvikt, är vanligt förekommande hos patienter inom sjukvården [1-3]. Akut njurskada innefattar ett brett spektrum av förändringar i njurfunktion, från en liten stegring av serumkreatininvärden ända till det att behov av dialys uppkommer. Den kliniska betydelsen av akut njurskada är stor och sannolikt underskattad. Ett stort antal studier har visat att överlevnaden är försämrad oavsett under vilka omständigheter man drabbas [4-9].

Det saknas dessvärre etablerade sätt att förebygga akut njurskada, och det finns inte heller någon etablerad behandling annat än understödjande åtgärder som kontroll av elektrolyter, vätskebalans och i ovanliga fall akut dialys för att begränsa skadan [4].

Denna översikt syftar till att belysa definitioner, epidemiologi, patofysiologi och den betydelse som akut njurskada har för prognos vid olika kliniska tillstånd.

Definition av akut njurskada

Definitionen av akut njurskada baseras på två faktorer, som båda reflekterar en sänkning av den glomerulära filtrationshastigheten (GFR):

- nyttillkommen stegring av serumkreatinin och/eller
- minskning av urinproduktionen.

Akut njurskada innefattar ett kontinuum från sub-

Linda C Rydén, PhD, specialistläkare, ANOPIVA

Daniel Hertzberg, doktorand, AT-läkare; båda institutionen för medicin, Solna; Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Ulrik Sartipy, docent, överläkare, institutionen för molekyllär medicin och kirurgi; thoraxkliniken, Karolinska universitetssjukhuset

Martin J Holzmänn, docent, överläkare, institutionen för medicin, Solna; akut-kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge; samtliga Karolinska institutet, Stockholm
● martin.holzmänn@karolinska.se

klinisk sänkning av GFR till anuri, vilket har gjort det svårt att hitta ett klassificeringssystem som lämpar sig för ett så brett spektrum av kliniska tillstånd [10]. I en översiktsartikel från 1994 identifierades 28 olika definitioner av akut njurskada i lika många studier [11].

Jämförelser mellan dessa studier var i praktiken omöjliga, varför man försökte att finna en gemensam definition. Detta ledde till de sk RIFLE (risk, injury, failure, loss of function, end-stage kidney disease)-kriterierna presenterades 2004 [12]. De följdes sedan av AKIN (Acute kidney injury network)-klassifikationen 2007 [12, 13].

Genom RIFLE-klassifikationen ökade intresset markant för de kliniska effekterna av akut njurskada. Vid denna tidpunkt kom de första epidemiologiska studierna som påvisade ökad risk för död hos patienter som drabbades av så små ökning av serumkreatinin som 26 $\mu\text{mol/l}$ [14]. I AKIN-kriterierna, som var en vidareutveckling av RIFLE, är den viktigaste förändringen att man lade till en absolut ökning av serumkreatinin på 26 $\mu\text{mol/l}$ som kriterium för akut njurskada stadium 1 [13].

Under flera år användes RIFLE och AKIN parallellt varför KDIGO (Kidney disease: improving global outcomes), en internationell grupp av experter, slog ihop de två till ett enhetligt klassificeringssystem 2013 (Tabell 1) [4]. Enligt KDIGO ska ökningen av serumkreatinin på minst 26 $\mu\text{mol/l}$ ske inom 48 timmar eller så ska ökningen på >1,5 gånger baslinjevärdet ske inom 7 dagar efter njurskadan.

Trots att mycket jobb har lagts ned på att definiera akut njurskada, finns det flera svagheter med ovan nämnda klassificeringssystem. De förlitar sig alla på att man har kunskap om patientens habituella serumkreatininvärde, vilket i många fall saknas. Det tar också tid för serumkreatinin att ackumuleras, vilket kan bidra till att diagnosen försenas [15]. Klassificeringen av akut njurskada tar inte hänsyn till etiologi. Dessutom tar inte KDIGO-klassificeringen hänsyn till om ökningen med >26 $\mu\text{mol/l}$ sker från en låg, normal eller hög serumkreatininnivå.

Det betyder att patienter med normalt serumkreatininvärde får betydligt större förändring i GFR än patienter där stegringen i serumkreatinin sker från en redan hög nivå när de uppfyller kriteriet för akut njurskada stadium 1.

Hos kvinnor, som biologiskt har lägre serumkreatininvärden än män, krävs således en större förändring i GFR för att kriteriet för akut njurskada ska vara uppfyllt.

Att fastställa nedsatt urinproduktion har fördelen av att den föregår kreatininstegringen vid akut njurskada, och redan timmar efter det att skadan har inträffat kan diagnosen ställas. Dock är det vetenskapliga underlaget när det gäller nedsatt urinproduktion och dess betydelse för prognos vid akut njurskada be-

»Genom RIFLE-klassifikationen ökade intresset markant för de kliniska effekterna av akut njurskada.«

HUVUDBUDSKAP

- Akut njurskada, tidigare kallad akut njursvikt, är ett mycket vanligt förekommande och underskattat problem inom sjukvården.
- Akut njurskada är starkt förknippad med ökad dödlighet, risk för hjärtinfarkt, hjärtsvikt och dialyskrävande kronisk njursjukdom.
- Den etablerade klassifikationen av akut njurskada, KDIGO, använder sig av förändringar i serumkreatinin och/eller urinproduktion för indelning i tre stadier.
- Akut njurskada stadium 1 definieras som en ökning av serumkreatinin på endast 26 $\mu\text{mol/l}$ eller en ökning av serumkreatinin 1,5 till 2 gånger ursprungsvärdet, vilket ofta inte uppmärksammas.

tydligt svagare än för stegringar av serumkreatinin, eftersom de flesta kohortstudier saknar information om urinproduktion. Dessutom har kriteriet att urinproduktionen ska falla under 0,5 ml/kg/timme >6 timmar blivit kritiserat, eftersom det kommer att felklassificera en stor andel av patienter med nedsatt urinproduktion till akut njurskada [16].

Cystatin C ingår inte i KDIGO-klassificeringen av akut njurskada och är ofullständigt studerat vid akut njurskada, men kan ha teoretiska fördelar som njurfunktionsmarkör jämfört med kreatinin, som är beroende av patientens muskelmassa. Detta kan vara av betydelse framför allt hos patienter med liten muskelmassa eller patienter som förlorat muskelmassa till följd av långvarig immobilisering.

Hos en patient med akut njurskada är GFR dynamiskt, varför de vanligaste formlerna för att beräkna GFR som CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology) eller MDRD (modification of diet in renal disease) inte kan användas för att ge ett rättvist värde på GFR innan kreatininvärdena har nått jämviktsläge.

Njurskademarkörer

Nackdelen med att använda serumkreatinin som markör för akut njurskada är att det tar flera timmar, ofta upp till 48 timmar, efter det att skadan har uppstått till dess att serumkreatininet når sin högsta nivå. Detta leder till att njurskadan redan är etablerad då man noterar ett förhöjt serumkreatininvärde, vilket försvårar insättandet av eventuella skadebegränsande åtgärder.

Mycket forskning har gjorts för att finna en biomarkör med förmåga att detektera njurskadan tidigt och möjliggöra tidig prevention. Ett stort antal njurskademarkörer har identifierats, och för flera av dem finns även kommersiella snabbtest tillgängliga [17].

Trots detta ingår inte njurskademarkörer i de etablerade klassificeringarna av akut njurskada, eftersom studier med njurskademarkörer inte visat på samstämmiga resultat. Dessutom har studierna haft metodologiska problem, där både studiepopulationer, tidpunkter för provtagning och definitioner av njurskada varierat [18].

Epidemiologi

Akut njurskada är mycket vanligt förekommande hos sjukhusvårdade patienter. I en nyligen publicerad översiktsartikel fann man att var femte vuxen och vart tredje barn som sjukhusvårdas drabbas av akut njurskada [19]. Incidensen av akut njurskada har ökat under de senaste åren hos sjukhusvårdade patienter, men även hos patienter utan akut sjukdom [2, 20].

Detta kan delvis förklaras av en åldrande befolkning med ökad samsjuklighet, vilket i sin tur leder till ökad risk att drabbas. Ökad användning av nefrotoxiska läkemedel och ökat antal röntgenundersökningar med kontrastmedel är andra förklaringar [21].

Dock finns det även här metodologiska problem med flera av de studier som beskriver incidens av akut njurskada, eftersom olika definitioner för akut njurskada har använts. Dessutom har man i vissa fall inte haft tillgång till serumkreatininvärden före sjukhusvistelsen, varför man i stället har beräknat dessa med hjälp av formler.

Många studier har definierat akut njurskada efter

TABELL 1. Kriterier för akut njurskada enligt den internationella expertgruppen KDIGO [4].

Stadium	Serumkreatinin	Diures
● Stadium 1	1,5-1,9 × baslinjevärdet eller ≥26,5 µmol/l ökning	<0,5 ml/kg/timme under 6-12 timmar
● Stadium 2	2,0-2,9 × baslinjevärdet	<0,5 ml/kg/timme under ≥12 timmar
● Stadium 3	≥3,0 × baslinjevärdet eller ökning av serumkreatinin till ≥354 µmol/l eller initiering av dialysbehandling eller hos patienter <18 år minskning av eGFR till <35 ml/min/1,73 m ²	<0,3 ml/kg/timme under ≥24 timmar eller anuri under ≥12 timmar

diagnoskoder, där den uppmärksamhet akut njurskada fått de senaste åren sannolikt har bidragit till att man på senare tid varit mer benägen att ställa denna diagnos än tidigare.

Risikfaktorer för akut njurskada

Uppkomsten av akut njurskada är multifaktoriell. Det finns flera patientrelaterade faktorer som påverkar risken hos den enskilda patienten att drabbas av akut njurskada. Patienter med nedsatt systolisk vänsterkammarmarkör, hög ålder och diabetes samt dehydrering har särskilt hög risk att drabbas [4]. Kronisk njursjukdom är en annan stark prediktor för akut njurskada [22, 23]. Patienter med kronisk njursjukdom har också ökad risk för att behov av dialysbehandling uppstår i samband med akut njurskada, men också för terminal njursvikt med kroniskt behov av dialys eller njurtransplantation [24]. Även proteinuri utan nedsatt GFR är en riskfaktor för att drabbas av akut njurskada [22].

För att förebygga akut njurskada är det viktigt att identifiera riskpatienter redan på akutrummet, inför kirurgiska ingrepp eller inför exponering för potentiellt nefrotoxiska medel som röntgenkontrast eller cytostatika. Risken eller snarare den ökade sårbarheten för att drabbas av akut njurskada vid samma trauma mot njuren varierar från patient till patient och är även beroende av de omständigheter den uppkommer under. De viktigaste faktorerna som ökar sårbarheten finns sammanfattade i Fakta 1.

Sepsis. Sepsis orsakar ofta akut njurskada: incidensen hos intensivvårdade patienter med sepsis är upp till 70 procent, och mortaliteten är så hög som 50 procent hos de patienter som har akut njurskada som del av

FAKTA 1. Ökad sårbarhet

Faktorer som ökar sårbarheten att drabbas av akut njurskada

- Dehydrering/hypovolemi
- Hög ålder
- Nedsatt systolisk vänsterkammarmarkör

- Kronisk njursjukdom
- Diabetes mellitus
- Aktiv malignitet
- Anemi

multiorgansvikt [8,25]. Hos intensivvårdade patienter med akut njurskada förekommer svår sepsis i mer än hälften av fallen [26]. Patienter med svår sepsis som drabbas av akut njurskada har en nästan fördubblad risk att avlida under intensivvårdsvistelsen jämfört med dem som inte drabbas av akut njurskada [27].

Röntgenkontrast. Kontrastinducerad akut njurskada efter kranskärlsröntgen är relativt vanligt förekommande [7], incidensen är 2,6-13 procent [28, 29], och riskfaktorer för att drabbas är desamma som för annan akut njurskada [21]. En konsensusgrupp har fastslagit att kontrastinducerad akut njurskada är kliniskt relevant hos patienter med beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² [30].

Dock har på senare år sambandet mellan kontrasttillförsel och ökad risk för akut njurskada blivit ifrågasatt, eftersom studierna oftast saknat relevanta kontrollgrupper. I en studie från 2014 som inkluderade mer än 20 000 patienter som genomgick datortomografiundersökning av buk, torax eller bäcken fann författarna ingen skillnad i förekomst av akut njurskada, dialys eller 30-dagarsmortalitet hos patienter som erhöll intravenöst kontrastmedel jämfört med patienter som inte fick något kontrastmedel alls [31].

Nedgången i akut njurskada efter given röntgenkontrast tros vara en följd av bättre förebyggande behandling med vätska och övergång till iso- och hypoosmolära kontrastmedel.

Nefrotoxiska läkemedel. Flertalet vanliga läkemedel såsom protonpumpshämmare, aciklovir, aminoglykosider, cisplatin, metotrexat, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare och NSAID är associerade med akut njurskada [32]. Vid läkemedelsutlöst akut njurskada kan man i de flesta fall seponera det nefrotoxiska läkemedlet, alternativt byta till liknande men mindre nefrotoxiskt läkemedel.

Man har lyckats minska förekomsten av akut njurskada relaterad till administration av aminoglykosider genom att ändra behandlingstider och dosintervall [33]. I en studie från 2014 visade man att risken för akut njurskada är mycket låg om aminoglykosider administreras kortare tid än 3 dygn hos patienter med svår sepsis [34].

Förutom toxiska effekter på njuren kan läkemedel som antibiotika, NSAID och omeprazol orsaka interstitiell nefrit genom en allergisk reaktion.

Den ökande användningen av litium har lett till ett ökande antal patienter med litiuminducerad akut njurskada, som kan orsaka diabetes insipidus med stora urinolymer som följd där livshotande dehydrering kan uppstå snabbt.

Hjärtkirurgi. Akut njurskada är relativt ovanligt efter stor kirurgi om inte den enskilda patienten är särskilt känslig. Däremot är patienter som genomgår hjärtkirurgi en högriskgrupp med en incidens av akut njurskada på 9-39 procent beroende på typ av ingrepp och klassificering av akut njurskada [35, 36]. Patienter som genomgår kranskärlskirurgi har den lägsta risken för akut njurskada, medan patienter som genomgått klaffkirurgi eller kombinerade ingrepp har betydligt högre risk att drabbas.

I Sverige drabbas ca 13 procent av alla patienter som

genomgår kranskärlskirurgi av akut njurskada [24, 37]. Hög ålder, nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion, diabetes, KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom) och kronisk njursjukdom ökar risken för att drabbas av akut njurskada efter hjärtkirurgi [38]. Det finns också specifika operationsrelaterade faktorer som ökar risken för akut njurskada såsom tid i hjärt-lungmaskin, användande av aortaballongpump, blodtransfusioner och hemodilution [35, 39].

Patofysiologi

Uppkomsten av akut njurskada är vanligen multifaktoriell. Numera inkluderas vaskulära, tubulära och inflammatoriska vägar i förklaringsmodellen, oavsett vad som utlöser skadan [40]. När njuren utsätts för exempelvis minskad blodtillförsel leder det till hypoxiska skador med apoptos och cellnekros som följd. Därpå frisätts cytokiner, kemokiner och reaktiva syreföreningar, vilket förvärrar skadan.

Den inflammatoriska reaktionen rekryterar inflammatoriska celler som bl a förvärrar den inflammatoriska reaktionen samt fäster till endotelväggarna och täpper igen de minsta kärlen. Pericyter vandrar mellan endotelet ut i interstitiet och konverterar till myo-

»Däremot är patienter som genomgår hjärtkirurgi en högriskgrupp med en incidens av akut njurskada på 9-39 procent ...«

fibroblaster och initierar fibrosbildning. Vid uttalad skada stöts de skadade och nekrotiska cellerna ut i tubulilumen, vilket kan orsaka stas i tubuli och interstitiellt ödem i njuren med ytterligare försämrad syresättning som följd [41].

Under gynnsamma förhållanden startar läkningsprocessen som återställer vävnaden och njurens funktion [42]. Det finns dock studier som beskriver akut njurskada via andra mekanismer, bl a att ischemi i njuren leder till att epitelceller transformeras till fibroblaster och inducerar fibrosbildning, vilket i sin tur leder till försämrad glomerulär filtrationshastighet och kronisk njursjukdom [40, 43].

Prognostisk betydelse

Patienter som drabbas av akut njurskada, oavsett etiologi, har ökad risk att dö på både kort och lång sikt [6, 19]. Redan en minimal stegring av kreatininvärdet mellan 0 till 26 µmol/l (jämfört med ingen stegring) efter kranskärlskirurgi är associerad med en signifikant ökad risk för död på lång sikt [44]. Dessutom ökar risken att dö med ökande grad av akut njurskada.

Den tidiga mortaliteten efter kranskärlskirurgi är mer än fyrdubblad vid akut njurskada stadium 1 och mer än 20 gånger ökad vid stadium 2 och 3 jämfört med om man inte drabbas av akut njurskada [37].

De patienter som har så pass allvarlig njurskada att de behöver dialys har den absolut högsta risken

oberoende av vad som utlöste den akuta njurskadan [19].

Bland patienter som drabbades av dialyskrävande akut njurskada efter kranskärlskirurgi i Sverige

»Även om ett stort antal studier har funnit att akut njurskada är associerad med ökad risk för död och andra sjukdomar betyder det inte att sambandet är kausalt ...«

var den tidiga mortaliteten 26 procent jämfört med 1 procent hos patienter som inte behövde dialys [45]. Risken för att nyinsjukna i hjärtsvikt på lång sikt var ökad med 60 procent hos patienter som genomgick kranskärlskirurgi och drabbades av akut njurskada stadium 1 [38]. Likaså är risken att drabbas av dialyskrävande njursvikt flerfaldigad efter en episod av akut njurskada [24].

Kausalitet

Observationsstudier ger i regel inte svar på annat än om det finns ett samband mellan en exponering (i detta fall akut njurskada) och ökad risk för ett utfall (t ex död eller hjärt-kärlsjukdom). Även om ett stort antal studier har funnit att akut njurskada är associerad med ökad risk för död och andra sjukdomar betyder det inte att sambandet är kausalt [46].

2014 publicerades en studie där man i 19 länder randomiserade patienter till hjärtkirurgi utan hjärt-lungmaskin (s k off-pump-kirurgi) eller på vanligt sätt med hjärt-lungmaskin [17]. Trots att den relativa risken för akut njurskada minskade i off-pump-gruppen (relativ risk 0,83 [95 procents konfidensintervall 0,72-0,97]), var det ingen skillnad i njurfunktion efter 1 års uppföljning [17]. Detta talar emot ett kausalt samband mellan akut njurskada och förlust av njurfunktion.

Man vet inte om det är den akuta njurskadan per se som orsakar ökad risk för negativa utfall över tid eller om njurskadan bara är en markör för en mer vulnerabel patient med sämre prognos [46]. Det som talar för ett kausalsamband är exempelvis att det finns flera djurstudier som visar att akut njurskada leder till kronisk njursjukdom [47, 48]. Ökande grad av akut njurskada leder till ökande incidens av kronisk njursjukdom, och patienter med kronisk njursjukdom som drabbas av akut njurskada har svårt att få tillbaka den tidigare njurfunktionen [49, 50].

Konklusion

Akut njurskada är ett mycket vanligt tillstånd hos internmedicinska patienter, kirurgiska patienter och kritiskt sjuka patienter med sepsis samt efter hjärtkirurgi och koronarangiografi. I och med att nya klassificeringssystem för akut njurskada har utvecklats har antalet studier på akut njurskada i olika kliniska miljöer ökat lavinartat, och man har funnit att akut njurskada är vanligt hos många grupper av sjukhus-

vårdade patienter. De patienter som drabbas av akut njurskada har ökad risk för att dö, på både kort och lång sikt, och för att drabbas av en progredierande njurfunktionsnedsättning.

Akut njurskada är således ett vanligt kliniskt tillstånd som leder till försämrad prognos. Stegringar av serumkreatinin bör uppmärksammas hos patienter, den akuta njurskadan bör klassificeras, och dessa patienter bör följas upp inom primärvården med avseende på njurfunktion och eventuella preventiva åtgärder som optimal blodtrycksbehandling och insättande av ACE-hämmare för att förhindra förlust av njurfunktion. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DXD3

SUMMARY

Acute kidney injury, previously called acute renal failure, is very common in different health care settings. Acute kidney injury is strongly related to an increased risk of death, myocardial infarction, heart failure and dialysis-dependent chronic kidney disease. The established classification of acute kidney injury, KDIGO, uses changes in serum creatinine values, and/or urine output to define different stages (stages 1–3). Acute kidney injury stage 1 is defined as an increase in serum creatinine levels of 26 $\mu\text{mol/l}$, or an 1.5–2-fold increase in serum creatinine levels compared with baseline values, which often goes undetected. The aim of this review was to give an overview of the classification, epidemiology, and importance of acute kidney injury for prognosis in different clinical settings.

REFERENSER

- Singbartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int.* 2012;81:819-25.
- Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet.* 2013;382:170-9.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med.* 1983;74:243-8.
- Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204.
- Bagshaw SM, George C, Gibney RT, et al. A multi-center evaluation of early acute kidney injury in critically ill trauma patients. *Ren Fail.* 2008;30:581-9.
- Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, et al. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1007-14.
- James MT, Samuel SM, Manning MA, et al. Contrast-induced acute kidney injury and risk of adverse clinical outcomes after coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:37-43.
- Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20:588-95.
- Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:19-32.
- Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8:509-14.
- Novis BK, Roizen MF, Aronson S, et al. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg.* 1994;78:143-9.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. 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.* 2004;8:R204-12.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1597-605.
- Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *Lancet.* 2009;373:1318-9.
- Md Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, et al. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Crit Care.* 2013;17:R112.
- Garg AX, Devereaux PJ, Yusuf S, et al. Kidney function after off-pump or on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:2191-8.
- Bagshaw SM, Zappitelli M, Chawla LS. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress »Amid the noise and the haste«. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:235-8.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1482-93.
- Hsu CY. Where is the epidemic in kidney disease? *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1607-11.
- Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care.* 2013;17:205.
- James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet.* 2010;376:2096-103.
- Grams ME, Astor BC, Bash LD, et al. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1757-64.
- Rydén L, Sartipy U, Evans M, et al. Acute kidney injury after coronary artery bypass grafting and long-term risk of end-stage renal disease. *Circulation.* 2014;130:2005-11.
- Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med.* 2007;35:1837-43; quiz 1852.
- Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? *Crit Care Med.* 2008;36:S198-203.
- Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* 2009;35:871-81.
- Kooiman J, Seth M, Dixon S, et al. Risk of acute kidney injury after percutaneous coronary interventions using radial versus femoral vascular access: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:190-8.
- Cortese B, Sciahbasi A, Sebik R, et al. Comparison of risk of acute kidney injury after primary percutaneous coronary interventions with the transradial approach versus the transfemoral approach (from the PRIPITENA urban registry). *Am J Cardiol.* 2014;114:820-5.
- Lameire N, Adam A, Becker CR, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol.* 2006;98:21K-6K.
- McDonald RJ, McDonald JS, Carter RE, et al. Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology.* 2014;273:714-25.
- Ghane Shahrbaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev.* 2015;4:57-60.
- Slaughter RL, Cappelletty DM. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *Pharmacoeconomics.* 1998;14:385-94.
- Picard W, Bazin F, Clouzeau B, et al. Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:7468-74.
- Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:584-91.
- Brown JR, Kramer RS, Coca SG, et al. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1142-8.
- Rydén L, Ahnve S, Bell M, et al. Acute kidney injury following coronary artery bypass grafting: early mortality and postoperative complications. *Scand Cardiovasc J.* 2012;46:114-20.
- Olsson D, Sartipy U, Braunschweig F, et al. Acute kidney injury following coronary artery bypass surgery and long-term risk of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6:83-90.
- Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, et al. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:64-9.
- Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol.* 2010;165:9-17.
- Zuk A, Bonventre JV, Brown D, et al. Polarity, integrin, and extracellular matrix dynamics in the postischemic rat kidney. *Am J Physiol.* 1998;275:C711-31.
- Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell.* 2008;2:284-91.
- Ishani A, Xue JL, Himmelstam J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:223-8.
- Liotta M, Olsson D, Sartipy U, et al. Minimal changes in postoperative creatinine values and early and late mortality and cardiovascular events after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2014;113:70-5.
- Ivert T, Holzmänn MJ, Sartipy U. Survival in patients with acute kidney injury requiring dialysis after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45:312-7.
- Rifkin DE, Coca SG, Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):979-84.
- Basile DP, Donohoe D, Roethe K, et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;281:F887-99.
- Zager RA, Johnson AC, Andress D, et al. Progressive endothelin-1 gene activation initiates chronic/end-stage renal disease following experimental ischemic/reperfusion injury. *Kidney Int.* 2013;84:703-12.
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012;81:442-8.
- Hsu CY. Yes, AKI truly leads to CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):967-9.