



La rilevanza diagnostica e prognostica del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e del suo frammento N terminale (NT-proBNP) nei pazienti con amiloidosi AL e insufficienza renale

Paolo Milani¹, Giovanni Palladini¹, Paola Russo¹, Andrea Foli¹, Stefano Perlini², Riccardo Albertini³, Letizia Zenone Bragotti¹, Laura Obici¹, Remigio Moratti⁴, Giampaolo Merlini¹

¹Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, ²Clinica Medica II, ³Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche, ⁴Direzione Scientifica, Università degli studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

La rilevanza diagnostica e prognostica del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e del suo frammento N terminale (NT-proBNP) nei pazienti con amiloidosi AL e insufficienza renale

Background. Nei pazienti affetti da amiloidosi AL, la prognosi dipende dalla presenza dell'interessamento cardiaco e i peptidi natriuretici di tipo B (NT-proBNP e BNP) sono utilizzati per identificare la disfunzione cardiaca e predire la sopravvivenza. Tuttavia, la loro clearance dipende dalla velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e la loro concentrazione aumenta con l'insufficienza renale. Abbiamo valutato la rilevanza diagnostica e prognostica di NT-proBNP e BNP in 248 pazienti con normale funzione renale e differenti gradi d'insufficienza renale.

Metodi. I pazienti sono stati suddivisi secondo la stima della funzione glomerulare (eGFR). Il Gruppo 1 comprende 109 pazienti con eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m², il Gruppo 2, 77 soggetti con eGFR < 60 and ≥ 15 mL/min/1.73m², ed il Gruppo 3, 62 pazienti con eGFR < 15 mL/min/1.73m².

Risultati. La presenza di una ridotta eGFR rende necessario un più elevato *cutoff* di NT-proBNP per identificare la presenza di interessamento cardiaco (332 ng/L nel Gruppo 1, 543 ng/L nel Gruppo 2, 2642 ng/L nel Gruppo 3) e per predire la sopravvivenza (1149 ng/L nel Gruppo 1, 4409 ng/L nei Gruppi 2 e 3). Anche i livelli di BNP come indicatore diagnostico (73 ng/L nei Gruppi 1 e 2, e 221 ng/L nel Gruppo 3) e come indicatore prognostico (228 ng/L nei Gruppi 1 e 2, e 509 ng/L nel Gruppo 3) sono superiori nei soggetti con una ridotta eGFR. Entrambi i peptidi predicono la sopravvivenza nei Gruppi 1 e 2, mentre solo il BNP è un fattore prognostico indipendente nei pazienti del Gruppo 3.

Conclusioni. I peptidi natriuretici sono importanti indicatori diagnostici e prognostici, ma il valore della eGFR deve essere tenuto in considerazione per poter interpretare il loro significato clinico. Tuttavia, il BNP dovrebbe essere preferito nei pazienti con insufficienza renale terminale.

Diagnostic and prognostic relevance of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP in patients with AL amyloidosis and renal failure

Background. In AL amyloidosis prognosis depends on heart involvement and natriuretic peptides type-B (BNP and NT-proBNP) are used to assess cardiac dysfunction and predict survival. However, their clearance relies on glomerular filtration rate (GFR) and their concentration increases with renal failure. We consecutively evaluated the diagnostic and prognostic performance of NT-proBNP and BNP in 248 patients with AL amyloidosis with normal renal function and different degrees of renal failure.

Methods. Patients were grouped according to estimated GFR (eGFR). Group 1 comprised 109 patients with $eGFR \geq 60$ mL/min/1.73m², Group 2, 77 subjects with $eGFR < 60$ and ≥ 15 mL/min/1.73m², and Group 3, 62 patients with $eGFR < 15$ mL/min/1.73m². Heart involvement was defined according to consensus criteria.

Results. Decreasing eGFR required higher NT-proBNP cutoffs for detecting heart involvement (332 ng/L in Group 1, 543 ng/L in Group 2, 2642 ng/L in Group 3) and predicting survival (1149 ng/L in Group 1, 4409 ng/L in Groups 2 and 3). Also BNP diagnostic (73 ng/L in Groups 1 and 2 and 221 ng/L in Group 3) and prognostic (228 ng/L in Groups 1 and 2 and 509 ng/L in Group 3) cutoffs increased with decreasing eGFR. Both natriuretic peptides independently predicted survival in Groups 1 and 2, whereas in Group 3 only BNP was an independent prognostic marker.

Conclusion. Natriuretic peptides are powerful markers of cardiac dysfunction and prognosis, provided that eGFR is considered in interpreting their clinical meaning. However, BNP should be preferred in patients with end-stage renal failure.

Introduzione

Nell'amiloidosi sistemica da catene leggere immunoglobuliniche (AL) la prognosi è dettata dalla presenza e dalla severità dell'interessamento cardiaco. La precoce e accurata identificazione della disfunzione cardiaca è decisiva nell'approccio clinico a pazienti con tale patologia [1-2]. Il nostro gruppo ha dimostrato che la concentrazione sierica del frammento N terminale del peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) è un sensibile marcatore di interessamento cardiaco nell'amiloidosi AL, ed è un indicatore prognostico più utile della valutazione clinica e dei comuni indicatori ecocardiografici [3]. La combinazione della valutazione di questo marcatore e della troponina I, ha dato origine ad un sistema di stadiazione che è attualmente in uso per definire l'approccio terapeutico al singolo paziente e i criteri di arruolamento ai trials clinici [4]. Inoltre, abbiamo dimostrato che l'NT-proBNP è un attendibile marcatore per definire la risposta alla terapia [5]. Basandosi su queste conoscenze, la misura dell'NT-proBNP è oggi considerata come un utile mezzo per poter valutare i pazienti con amiloidosi AL alla diagnosi e durante la chemioterapia. Tuttavia, la clearance e conseguentemente la concentrazione sierica dei peptidi natriuretici sono influenzate dalla filtrazione glomerulare [6-7]. Il peptide natriuretico di tipo B è attivamente rimosso dal sangue, primariamente dopo il legame con il recettore C dei peptidi natriuretici e probabilmente per una minor parte, tramite un'idrolisi proteica mediate da endopeptidasi neutre [6]. Al contrario, l'NT-proBNP è completamente rimosso dalla filtrazione glomerulare, senza nessun meccanismo attivo [6]. È stato osservato che l'NT-proBNP è correlato al BNP in presenza di insufficienza renale cronica (IRC), a prescindere dal tipo, dal grado e dalla causa del danno renale [8]. Tuttavia, il rapporto NT-proBNP/BNP aumenta con la riduzione della filtrazione glomerulare ed è associato ad una riduzione della sopravvivenza dei pazienti non in dialisi [9]. Tuttavia, studi in pazienti senza amiloidosi AL hanno osservato che sia l'NT-proBNP che il BNP sono associati con i riscontri ecocardiografici e sono in grado di predire la sopravvivenza in pazienti con IRC ed in coloro che si sottopongono a emodialisi o dialisi peritoneale, ma è noto che il BNP è un indicatore della disfunzione cardiaca più appropriato rispetto all'NT-proBNP, quando vi è una riduzione della filtrazione

glomerulare [9]. In aggiunta, le variazioni del volume intravascolare determinano delle modificazioni dei peptidi natriuretici dei pazienti che sono sottoposti ad emodialisi [10-11].

Circa i tre quarti dei pazienti con amiloidosi AL hanno interessamento renale alla diagnosi ed il 26% dei pazienti sviluppa insufficienza renale terminale che richiede la dialisi durante la malattia [1, 12]. Nei nostri studi riguardo l'NT-proBNP, i pazienti in dialisi sono stati esclusi [3, 5] e, anche se i pazienti con insufficienza renale grave sono stati inclusi nello studio della *Mayo Clinic* (creatinina media 106 $\mu\text{mol/L}$, intervallo 35-1290 $\mu\text{mol/L}$), il valore prognostico dell'NT-proBNP non è stato separatamente valutato nel sottogruppo dei pazienti con insufficienza renale [4]. Perciò, al momento, non è certo il ruolo dell'NT-proBNP come marcatore diagnostico e prognostico in pazienti con ridotta velocità di filtrazione glomerulare. In questo studio, è stata valutata la rilevanza prognostica dell'NT-proBNP e del BNP e la loro capacità di identificare la presenza di disfunzione cardiaca in pazienti con amiloidosi AL con diversi gradi di insufficienza renale.

Pazienti e metodi

Duecentoquarantotto pazienti consecutivi con amiloidosi AL sono stati valutati tra l'aprile del 2004 ed il febbraio del 2008. Le forme ereditarie di amiloidosi sono state escluse tramite analisi del DNA. Il 56% di questi pazienti era stato precedentemente trattato. L'interessamento cardiaco da parte dell'amiloidosi è stato definito secondo i criteri ecocardiografici proposti nel 2005 dalla Società Internazionale per l'Amiloidosi (spessore medio di parete del ventricolo sinistro mL_{VW} >12 mm) [13]. I pazienti erano stati divisi in tre gruppi secondo la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR). Il Gruppo 1 comprendeva i pazienti con eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m². Questi pazienti erano definiti come soggetti con normale funzione renale. Il Gruppo 2 comprendeva pazienti con compromissione moderata-severa della funzione renale (eGFR <60 e ≥ 15 mL/min/1.73m²). Il Gruppo 3 includeva pazienti con insufficienza renale terminale (eGFR <15 mL/min/1.73m² o in dialisi). La GFR è stata stimata con la formula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) [14]. Le differenze delle variabili quantitative tra i sottogruppi di pazienti sono state valutate secondo il test U di Mann-Whitney. Sono stati usati il *Fisher exact test* o il test χ^2 per paragonare variabili categoriche. Le curve di sopravvivenza sono state disegnate secondo il metodo Kaplan Meier e le differenze di sopravvivenza sono state analizzate per la significatività statistica con il test *log-rank*. Analisi *Receiver Operator Characteristic* (ROC) sono state utilizzate per valutare la capacità del NT-proBNP e del BNP di riconoscere i pazienti con interessamento cardiaco e di identificare i pazienti che muoiono entro un anno dalla valutazione. Il metodo di Cox è stato impiegato per calcolare lo *Hazard Ratio* (HR) ed il suo 95% CI (intervallo di confidenza) per la morte. Le variabili non correlate che hanno osservato un $p < 0.001$ all'analisi univariata sono state inserite in modelli di analisi multivariata che includevano l'NT-proBNP o il BNP.

Risultati

Sono stati arruolati nello studio duecentoquarantotto pazienti con amiloidosi AL. Di questi, 109 (44%) avevano funzione renale conservata (Gruppo 1), 77 (31%) avevano una disfunzione renale moderata-severa (Gruppo 2) e 62 (25%) avevano un'insufficienza renale terminale (Gruppo 3). Tra i pazienti del Gruppo 3, 53 (85%) erano in dialisi (49 in emodialisi). Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono

riportate in figura 1. Come atteso, non vi erano differenze significative riguardo alla frequenza e alla gravità dell'interessamento cardiaco secondo la valutazione ecocardiografica standard nei tre diversi gruppi, ma i pazienti del Gruppo 3 avevano una più elevata concentrazione di BNP e di NT-proBNP rispetto a quelli dei gruppi 1 e 2. La figura 2, mostra le diverse concentrazioni di NT-proBNP e di BNP nei tre diversi gruppi, a seconda della presenza o meno di interessamento cardiaco. Come precedentemente riportato dal nostro gruppo [3], nessun paziente che aveva le caratteristiche ecocardiografiche di interessamento d'organo da amiloidosi aveva un normale valore di NT-proBNP. Al contrario, il BNP era sotto il limite di riferimento (<100 ng/L) in 27 pazienti (17%) dei 157 pazienti con interessamento cardiaco. Questi pazienti erano distribuiti nei tre diversi gruppi come segue: 11 dei 62 pazienti con amiloidosi cardiaca nel gruppo 1, 12/54 nel gruppo 2, e 4/41 nel gruppo 3. In quest'ultimo gruppo, i pazienti con interessamento cardiaco avevano concentrazioni di entrambi i marcatori significativamente più elevati rispetto ai soggetti senza evidenze ecocardiografiche d'interessamento cardiaco. Tra i pazienti senza segni ecocardiografici d'interessamento d'organo, non vi erano significative differenze nella concentrazione di entrambi i marcatori tra i soggetti con funzione renale conservata e coloro che avevano un'insufficienza renale moderata-severa. Tuttavia, i pazienti con insufficienza renale terminale e senza interessamento cardiaco avevano elevati livelli di BNP e NT-proBNP rispetto ai soggetti con funzione renale conservata ($p<0.001$ per l'NT-proBNP e $p=0.003$ per il BNP). Tra i pazienti con interessamento cardiaco, il livello di NT-proBNP era significativamente maggiore nel Gruppo 3 rispetto al Gruppo 1 e al Gruppo 2 ($p<0.001$) e nel Gruppo 2 rispetto al Gruppo 1 ($p=0.01$). Anche il BNP era maggiore nei pazienti con interessamento cardiaco del Gruppo 3 rispetto a quelli del Gruppo 1 ($p<0.001$), mentre le differenze tra il Gruppo 1 ed il Gruppo 2, e tra il Gruppo 2 ed il Gruppo 3 non raggiungevano la significatività statistica. È importante rilevare che non vi era una significativa differenza nel livello di NT-proBNP tra i pazienti con insufficienza renale terminale senza interessamento cardiaco e i pazienti del Gruppo 2 e 1 con interessamento cardiaco.

Sono state predisposte 6 differenti curve ROC per paragonare la capacità di NT-proBNP e di BNP di identificare i pazienti con interessamento cardiaco definiti secondo i criteri ecocardiografici. Entrambi i marcatori erano dei validi indicatori in tutti i gruppi. Il BNP non era migliore, rispetto all'NT-proBNP, nell'identificare l'interessamento cardiaco in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, era necessario un *cut off* di NT-proBNP maggiore per identificare la presenza d'interessamento cardiaco in pazienti con insufficienza renale moderata-severa (534 ng/L) e in chi aveva insufficienza renale terminale (2642 ng/L), rispetto a chi aveva una funzione renale conservata (332 ng/L). Al contrario, i *cutoffs* per il BNP erano pressoché identici nel Gruppo 1 (73 ng/L) e nel Gruppo 2 (78 ng/L), mentre era circa tre volte maggiore nei pazienti del Gruppo 3 (221 ng/L).

L'analisi univariata mostrava che tutte le variabili associate all'interessamento cardiaco considerate in questo studio, erano significativamente associate alla sopravvivenza nei tre gruppi, eccetto la frazione di eiezione nei pazienti con insufficienza renale terminale (Figura 1). Questo può essere causato dall'addizionale influenza delle variazioni del volume circolante sulla frazione di eiezione, in particolare nei pazienti in emodialisi. Abbiamo predisposto inoltre due modelli di analisi multivariata, ognuno con un peptide natriuretico e le variabili cliniche ed ecocardiografiche. Nel Gruppo 1 e nel Gruppo 2 i modelli di analisi multivariata erano simili, in particolare i peptidi natriuretici erano gli unici fattori prognostici indipendenti nei pazienti con funzione renale normale, e mantenevano un valore prognostico indipendente anche nei pazienti con alterazione della funzione renale moderata-severa insieme alle variabili cliniche di scompenso cardiaco. Al contrario, nei pazienti con insufficienza renale terminale solo il BNP, e non l'NT-proBNP, insieme alle caratteristiche cliniche dello scompenso cardiaco potevano predire in modo indipendente la sopravvivenza.

Discussione

Il nostro studio dimostra che nell'amiloidosi AL la concentrazione dei peptidi natriuretici è determinata sia dalla disfunzione cardiaca, sia dall'insufficienza renale. Questo implica che differenti livelli di BNP e NT-proBNP possono avere diversi significati nei diversi pazienti, secondo la velocità di filtrazione glomerulare. Perciò, i clinici e i ricercatori devono attentamente considerare le interferenze determinate dall'insufficienza renale nell'interpretazione dei livelli dei peptidi natriuretici, sia per seguire i singoli pazienti con amiloidosi AL, sia per definire i trial clinici. Sono necessari *cut off* di NT-proBNP più elevati per identificare la presenza d'interessamento cardiaco in pazienti con ridotta eGFR, mentre sono necessari *cut off* di BNP più elevati solo per i pazienti con insufficienza renale terminale. In questo gruppo di pazienti abbiamo confermato la nostra precedente osservazione secondo cui il 100% dei pazienti con interessamento cardiaco secondo i criteri ecocardiografici avevano un livello di NT-proBNP al di sopra del limite di riferimento. Tuttavia, ciò non è vero per il BNP, infatti, abbiamo osservato che il 17% dei pazienti con interessamento cardiaco aveva normali valori di BNP (<100 ng/L) ed il 9% aveva un valore di BNP al di sotto del *cut off* identificato in questo studio (73 ng/L). La sopravvivenza dei pazienti con normale BNP e segni ecocardiografici d'interessamento cardiaco era significativamente ridotta rispetto a quella degli altri pazienti con normale BNP. Una corretta identificazione dei pazienti ad alto rischio di morte imminente era possibile con entrambi i marcatori ma, anche in tal caso, richiedeva un *cut off* superiore, alla presenza di ridotta eGFR. Il modello di analisi multivariata mostrava che entrambi i peptidi possono essere usati per prognosticare la sopravvivenza nei pazienti con amiloidosi AL e funzione renale conservata o moderata e severa funzione renale. Tuttavia, in pazienti con insufficienza renale terminale deve essere utilizzato preferibilmente il BNP. I peptidi natriuretici erano l'unico fattore prognostico indipendente solo nei pazienti con funzione renale conservata, mentre nei soggetti con eGFR <60 mL/min/1.73m², nel modello di analisi multivariata, anche la clinica dei pazienti con scompenso cardiaco era un fattore prognostico indipendente, sottolineando l'utilità della valutazione clinica in particolare quando la capacità prognostica dei marcatori si riduce per la presenza di insufficienza renale. Basandoci su questi dati possiamo proporre: 1. l'interessamento cardiaco da parte dell'amiloidosi può essere escluso se l'NT-proBNP è <332 ng/L; 2. l'NT-proBNP deve essere usato come indicatore prognostico in pazienti con malattia renale terminale; 3. il BNP può essere usato in tutti i pazienti con amiloidosi AL indipendentemente dalla funzione renale, ricordando che è necessario considerare *cut off* più elevati in pazienti con insufficienza renale terminale.

Tabelle e figure

Variabile	Gruppo 1 (109 pazienti) eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m ²		Gruppo 2 (77 pazienti) eGFR 60-15 mL/min/1.73 m ²		Gruppo 3 (62 pazienti) eGFR <15 mL/min/1.73 m ² o dialisi	
	N (%)	Mediana (intervallo)	N (%)	Mediana (intervallo)	N (%)	Mediana (intervallo)
Età (anni)		62 (29-83)		64 (35-85)		65 (38-82)
Sesso (maschile)	63 (58)		34 (44)		33 (53)	
CM tipo (κ/λ)	18/91 (16/84)		24/53 (31/69)*		17/45 (27/73)	
Interessamento cardiaco (mLVW spessore >12 mm)	62 (57)		54 (70)		41 (66)	
Scopenso cardiaco	45 (41)		30 (39)		22 (35)	
Interessamento epatico	17 (16)		21 (27)		12 (19)	
Interessamento sistema nervoso periferico	19 (17)		10 (13)		6 (10)	
Organi interessati		2 (1-4)		2 (1-4)		2 (1-4)
>1 organo interessato	68 (62)		55 (71)		46 (74)	
mLVW spessore (mm)		13 (9-22)		14 (8-25)		14 (8-23)
FE (%)		60 (40-77)		58 (30-69)		58 (30-75)
FE <50%	13 (12)		16 (21)		7 (11)	
NT-proBNP (ng/L) in pazienti con interessamento cardiaco		1813 (365-21869)		2948 (374-34049)*		15077 (1016-236300)**/°°
NT-proBNP (ng/L) in pazienti senza interessamento cardiaco		140 (16-1833)		181 (48-3551)		2168 (129-66441)**/°°
BNP (ng/L) in pazienti con interessamento cardiaco		228 (36-1799)		340 (12-4029)		469 (42-7246)**
BNP (ng/L) in pazienti senza interessamento cardiaco		26 (5-190)		43 (9-217)		71 (4-3639)*/°
NT-proBNP/BNP ratio in pazienti con interessamento cardiaco		8.5 (1.5-23.4)		10.6 (3.1-49.5)*		24.2 (5.0-144.3)**/°°
NT-proBNP/BNP ratio in pazienti senza interessamento cardiaco		5.0 (1.1-14.2)		4.6 (1.9-24.8)		25.6 (7.4-431.5)**/°°
Pazienti precedentemente trattati	45 (41)		42 (54)		53 (85)**/°°	

*p<0.05 rispetto al Gruppo 1, **p<0.001 rispetto al Gruppo 1, °p<0.05 rispetto al Gruppo 2, °°p<0.001 rispetto al Gruppo 2.

Abbreviazioni: BNP: peptide natriuretico di tipo B; FE: frazione di eiezione; eGFR: stima della velocità di filtrazione glomerulare; CM: componente monoclonale; mLVW: spessore medio parete ventricolo sinistro; NT-proBNP: N-terminale pro BNP.

Figura 1. caratteristiche cliniche di 248 pazienti con amiloidosi AL.

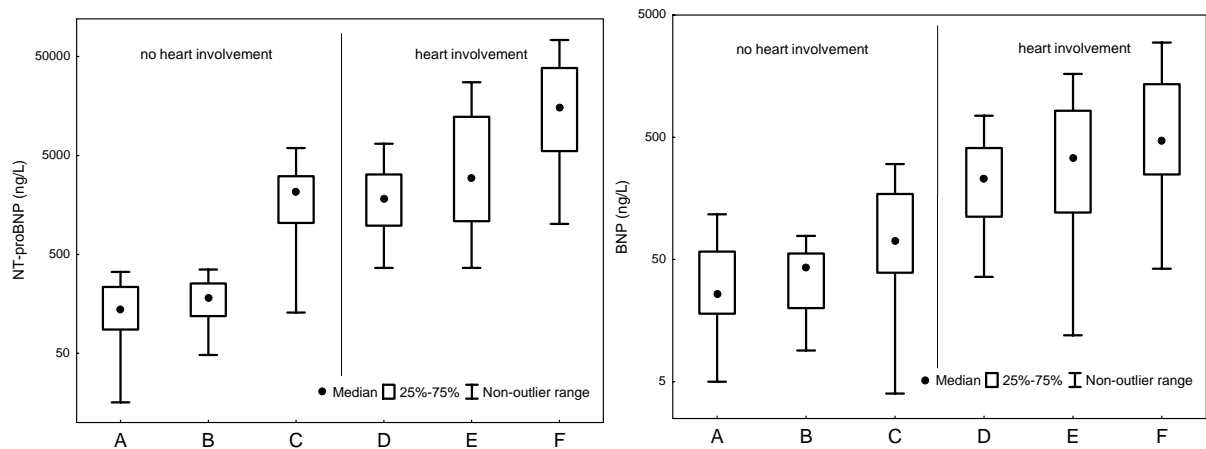


Figura 2. Concentrazione di NT-proBNP e di BNP, secondo la diversa velocità di filtrazione glomerulare e la presenza o meno d'interessamento cardiaco. Pazienti senza interessamento cardiaco all'ecocardiografia (Gruppi A, B e C): Gruppo A: 47 pazienti con eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m², mediana NT-proBNP 140 ng/L, mediana BNP 26 ng/L; Gruppo B: 23 pazienti con eGFR <60 and ≥ 15 mL/min/1.73 m², mediana NT-proBNP 181 ng/L, mediana BNP 43 ng/L; Gruppo C: 21 pazienti con eGFR <15 mL/min/1.73 m² o dialisi, mediana NT-proBNP 2168 ng/L, mediana BNP 71 ng/L. Pazienti con interessamento cardiaco all'ecocardiografia (Gruppi D, E e F). Gruppo D: 62 pazienti con eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m², mediana NT-proBNP 1813 ng/L, mediana BNP 228 ng/L; Gruppo E: 54 pazienti con eGFR <60 and ≥ 15 mL/min/1.73 m², mediana NT-proBNP 2948 ng/L, mediana BNP 340 ng/L; Gruppo F: 41 pazienti con eGFR <15 mL/min/1.73 m² o dialisi, mediana NT-proBNP 15077 ng/L, mediana BNP 469 ng/L.

Bibliografia

1. Obici L, Perfetti V, Palladini G et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005;1753(1):11-22.
2. Palladini G, Merlini G. Current treatment of AL amyloidosis. *Haematologica* 2009;94(8):1044-1048.
3. Palladini G, Campana C, Klersy C et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003;107(19):2440-2445.
4. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3751-3757.
5. Palladini G, Lavatelli F, Russo P et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006;107(10):3854-3858.
6. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin Chem Lab Med* 2008;46(11):1507-1514.
7. Khalifeh N, Haider D, Horl WH. Natriuretic peptides in chronic kidney disease and during renal replacement therapy: an update. *J Investig Med* 2009;57(1):33-39.
8. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 2006;126(4):506-512.
9. Vickery S, Webb MC, Price CP et al. Prognostic value of cardiac biomarkers for death in a non-dialysis chronic kidney disease population. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(11):3546-3553.
10. Suresh M, Farrington K. Natriuretic peptides and the dialysis patient. *Semin Dial* 2005;18(5):409-419.
11. Roueff S, Martin E, Chauffert ML et al. Brain natriuretic peptide variations are linked to volume status in hemodi-alysis patients. *Clin Nephrol* 2008;70(6):508-513.
12. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3132-3137.
13. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79(4):319-328.
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-470.