

# SOUČASNÉ METODY STANOVENÍ GLOMERULÁRNÍ FILTRACE A JEJICH KLINICKÝ VÝZNAM

T. Šálek

## Souhrn

Glomerulární filtrace je nejpodstatnější ukazatel funkce ledvin. Standardizace stanovení kreatininu, která je dokončena, v současnosti vylepšuje klinickou praxi. Bohužel není řešením pro pacienty s nízkou svalovou hmotou. Pro tyto pacienty je alternativou stanovení sérového Cystatinu C. Nejsprávnější klinicky dostupnou metodou stanovení glomerulární filtrace je DTPA izotopové vyšetření ledvin.

## Klíčová slova

glomerulární filtrace – kreatinin – Cystatin C – DTPA izotopové vyšetření ledvin

## Abstract

**Contemporary methods to determine glomerular filtration and their clinical relevance.** Glomerular filtration rate is the most important parameter of kidney function. The completed standardisation of creatinine measurement is improving current clinical practice. Unfortunately, the situation did not change for patients with low muscle mass. Cystatin C determination is an alternative for this group of patients. DTPA dynamic renal scintigraphy is the most appropriate method to establish glomerular filtration currently available in clinical practice.

## Keywords

glomerular filtration rate – creatinine – Cystatin C – DTPA dynamic renal scintigraphy

## Úvod

V současné době má každý devátý člověk v Evropě a USA chronické onemocnění ledvin. Jedná se tedy o problém nejen medicínský, ale také ekonomický a sociální. Pacienti odkázaní na dlouhodobý dialyzační program mají sníženou délku a kvalitu života a celý program je také ekonomicky náročný [1].

## Definice chronického onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin definovala americká National Kidney Foundation v roce 2002 [2]. Dnes můžeme říct, že se tato definice stala celosvětově uznávanou a akceptovanou. O chronické onemocnění ledvin se jedná vždy, když je na dobu delší než tři měsíce snižená glomerulární filtrace (GFR) pod 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Glomerulární filtrace může být i vyšší, ale je přítomen patologický nálezní při vyšetření moče, krve nebo při vyšetření ledvin zobrazovacími metodami. Nejčastěji se jedná o nálezní zvýšené proteinurie nebo albuminurie při vyšetření moči, při vyšetření krve to může být například

nález metabolické acidózy při renální tubulární acidóze a zobrazovací metody mohou jako první odhalit polycystické ledviny. Fyziologická je glomerulární filtrace nad 1,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> [1].

## Rizikové faktory chronického onemocnění ledvin

Hlavními rizikovými faktory jsou hypertenze, diabetes mellitus, ateroskleróza a rodinný výskyt onemocnění ledvin. Vedlejší rizikové faktory jsou dlouhodobé užívání nesteroidních antiinflammatorik, obezita, věk nad 60 let, chronická močová infekce, systémový lupus a další revmatické autoimunity, urolitiáza, nízká porodní hmotnost, existuje i určitá rasová závislost [1].

## Diagnostika – od historie po současnost

Základním kamenem diagnostiky funkce ledvin je stanovení glomerulární filtrace, obvykle s pomocí stanovení koncentrace sérového kreatininu. Kreatinin se stanovoval od roku 1886 Jaffého reakcí. Jedná se o reakci kreatininu s kyselou pikrovou v alkalickém prostředí za vzniku

barevného Janovského komplexu, který se měří fotometricky. Jaffého reakce je ovšem nespecifická. Falešně pozitivně reagují také glukóza, proteiny, ketony, cefalosporiny a další látky. To způsobuje, že v oblasti koncentrace kolem 100 μmol/l, která je klinicky nejdůležitější, je průměrné nadhodnocení = pozitivní bias asi 15 % [3]. Neméně podstatné je, že toto nadhodnocení se individuálně liší. V době, kdy směřujeme k personalizované medicíně, je to věc nepřijatelná.

## Současnost: Kreatinin

Pro ústřední postavení kreatininu v nefrologii spojily klíčové nefrologické a laboratorní instituce na planetě síly a výsledkem byla **standardizace stanovení kreatininu**. Byla vytvořena referenční metoda: ID-LC-MS (kapalinová chromatografie s hmotnostní spektrometrií a izotopovým zředováním), **certifikovaný referenční materiál**: NIST SRM 967 (NIST – Národní ústav pro normalizaci a technologie (USA), SRM – certifikovaný referenční materiál) a pro klinické laboratoře bylo doporučeno **enzymatické stanovení** s návazností kalibrátoru na certifikovaný referenční materiál NIST SRM 967, aby byl neporušený **řetězec návaznosti měření (traceability)**. Protože metoda je specifická, a nereagují tedy jiné látky než kreatinin, dochází k poklesu referenčních mezí. Ty by nyní měly být na celé planetě jednotné: dospělí muži 64–104 μmol/l, dospělé ženy 49–90 μmol/l.

Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny doporučuje, aby přesnost měření byla 2,2 % a méně a bias (systematická chyba měření) do 4,4 μmol/l.

Vždy, kdy je to možné, měla by být podle **MDRD rovnice** vypočítána glomerulární filtrace. Rovnice není doporučována pro děti, těhotné a seniory nad 70 let [2]. Název MDRD je odvozen od studie The Modification of Diet in

Renal Diseases. Od roku 2007 se doporučuje čtyřparametrová rovnice, která počítá s kreatininem, věkem, pohlavím a barvou pleti. MDRD glomerulární filtrace =  $515,3832 \times \text{kreatinin}^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203}$ , u žen je nutné ještě vynásobit koeficientem 0,742 a u afroamerické populace 1,21 [1].

Při dodržení požadavků na přednost a bias by nejistota odhadu glomerulární filtrace pomocí MDRD rovnice měla být do 10 %.

Čtyři proměnné – standardizovaný kreatinin, pohlaví, věk a rasu – využívá také rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, která chce zpřesnit výpočet v oblasti glomerulární filtrace nad 1 ml/s/1,73m<sup>2</sup> [4].

MDRD výpočet glomerulární filtrace je lepším odhadem glomerulární filtrace než tradiční clearance kreatininu [5].

Nevýhodami clearance kreatininu jsou nutnost sběru moče a skutečnost, že kreatinin je vylučován nejen glomerulární filtrací, ale také tubulární sekrecí. Fyziologicky nadhodnocuje clearance kreatininu glomerulární filtraci o 10–20 %. Čím více glomerulární filtrace klesá, tím více roste tubulární sekrece a v pokročilých stádiích chronického selhání ledvin je nadhodnocení glomerulární filtrace i více než 100 % [6].

I přes proběhlou standardizaci zůstávají při použití kreatininu pro stanovení glomerulární filtrace určité podstatné nevýhody. Výsledek závisí na velikosti svalové hmoty a klesá při katabolismu za akutního stavu. Kreatinin tedy nelze využít jako marker glomerulární filtrace například u pacientů dlouhodobě ležících a chronických pacientů s nízkou svalovou hmotou [6].

### Současnost: Cystatin C

Druhým markerem, který rutinně využíváme ke stanovení glomerulární filtrace, je stanovení sérového **Cystatinu C**. Z Cystatinu C lze také počítat glomerulární filtraci podle **Grubbovy rovnice**:  $\text{GFR} = 1,4115 \times \text{Cystatin C (mg/L)}^{-1,680}$ , u žen se výsledek násobí koeficientem 0,948, u dětí do 14 let koeficientem 1,384 [6]. Cystatin C je polypeptid a působí v organismu jako inhibitor cysteinových proteáz. Je produkován konstantní rychlostí všemi jadernými buňkami organismu. Jeho koncentrace v krvi nezávisí na svalové hmotě a zánětu. To je obrovská výhoda proti kreatininu. Cystatin C má ovšem také nevýhody. Může být falešně vyšší při užívání kortikoidů. Jeho koncentrace se zvyšuje u hypertyreózy a snižuje u hypothyreózy. Dále bývá Cystatin C vyšší při progresi lymfoproliferativních chorob, kolorektálního karcinomu, melanomu [6]. K dokončení celosvětové standardi-

zace stanovení Cystatinu C je nutné sjednotit dvě současné kalibrace.

### Současnost: Dynamická scintigrafie ledvin

Vyšetření se provádí s využitím radioizotopů. V přípravě pacienta je podstatná jeho hydratace. Půl hodiny před podáním radioizotopu by měl pacient vypít asi 100 ml tekutin na 10 kg hmotnosti. Radioaktivní látka se aplikuje do ložetní žíly. Podává se diethyltriaminopentaoctová kyselina (DTPA) značená techneciem. Látka patří mezi chelátové sloučeniny. Nebyla prokázána ani tubulární sekrece ani reabsorbce této látky. Látka má negativní náboj, a proto neproniká do buněk. Vazba na plazmatické bílkoviny je malá, jen 1–2 % [7].

Doporučená aktivita pro dospělého je 200 Mbq. Při vyšetření pacient obvykle leží na zádech a detektor gamakamery je pod ním. Celé vyšetření trvá asi 20 min. Detektorem se zaznamenává radioaktivita z oblasti ledvin a vývodných močových cest. Pro hodnocení pacienta je nejpodstatnější tvar křivky, čas maxima aktivity – T<sub>max</sub> a pokles aktivity na polovinu – T<sub>1/2</sub>. Na rozdíl od kreatininu a Cystatinu C toto vyšetření informuje o filtraci pravé a levé ledviny – tato informace je velmi přínosná pro zjištění funkce zánětem výrazně poškozené ledviny. Dále vyšetření umožňuje posouzení plynulosti odtoku moče vývodnými močovými cestami. Podstatnou možností je také diagnostika renovaskulární hypertenze po zátěži captoprilem [7]. Metoda má menší dostupnost, protože je vázaná na specializované pracoviště.

### Význam diagnostiky chronického onemocnění ledvin pro pacienta

Kardiovaskulární riziko podle systému SCORE je u těchto pacientů bráno jako vysoké (= 5 % a více) a hypolipidemická terapie je tedy zahajována dříve než u běžné populace [8]. Při poklesu glomerulární filtrace pod 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> dochází k rozvoji sekundární hyperparatyreózy a je nutné věnovat zvýšenou pozornost kostře, dbát na vyrovnaný metabolismus kalcia a vitamínu D, jejichž nedostatek při chronickém onemocnění ledvin zhoršuje metabolické onemocnění skeletu.

### Význam diagnostiky chronického onemocnění ledvin pro lékaře

Začíná se rutinně pracovat s odhadovanou glomerulární filtrací. Ve výsledkovém listu laboratorních testů má lékař nejenom koncentraci kreatininu a/nebo Cystatinu C, ale také vypočítané glome-

rulární filtrace. Při dávkování léků lze přihlídnout k hodnotě glomerulární filtrace. Doposud lékař tuto možnost u každého pacienta neměl.

### Závěr

Dokončení standardizace stanovení kreatininu je výrazným krokem vpřed. Bohužel zatím toto standardizované enzymatické stanovení provádí menší část našich laboratoří.

Cystatin C je posunem vpřed u pacientů s nízkou svalovou hmotou a za akutního stavu.

Pokud se u některého pacienta rozchází výpočet glomerulární filtrace ze sérového kreatininu a Cystatinu C, máme možnost použít správnější metodu. Tou je DTPA izotopové vyšetření ledvin. Ani u jedné z těchto tří metod nemusí pacient sbírat moč! Pro pacienta je nejpodstatnější včasné nasazení renoprotektivní a kardioprotektivní terapie, která zpomalí progresi onemocnění ledvin a sníží kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

### Literatura

1. Delanghe JR. GFR – Where are we now? New trends in classification, diagnosis and management of kidney diseases. Zagreb: Medicinska Naklada 2008.
2. Friedecký B. Zlepšování analytické kvality posuzování ledvinových funkcí. FONS 2009; 3: 25–26.
3. Levey S, Coresh J, Greene T et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. Clin Chem 2007; 53: 766–772.
4. Levey S, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137–147.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604–612.
6. Mayo Clinic test catalog. [http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8472].
7. Vižda J, Lepej J, Krížková H et al. Atlas scintigrafie ledvin. Praha: Agentura Pankráč 2002.
8. Widimský J jr, Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze verze 2007. Cor Vasa 2008; 50: K5–K22.
9. Žima T, Teplan V, Tesař V et al. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biokemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace. Klin Bioch Metab 2009; 17: 109–117.

Doručeno do redakce 30. 3. 2010

Přijato po recenzi 6. 4. 2010

**MUDr. Tomáš Šálek**

Oddělení klinické biochemie Krajská nemocnice

T. Bati a. s., Zlín

tsalek@seznam.cz