

Zkušenosti s diagnostikou renálních funkcí v Městské nemocnici Ostrava

P. Kubáč, J. Buryška

ÚVOD

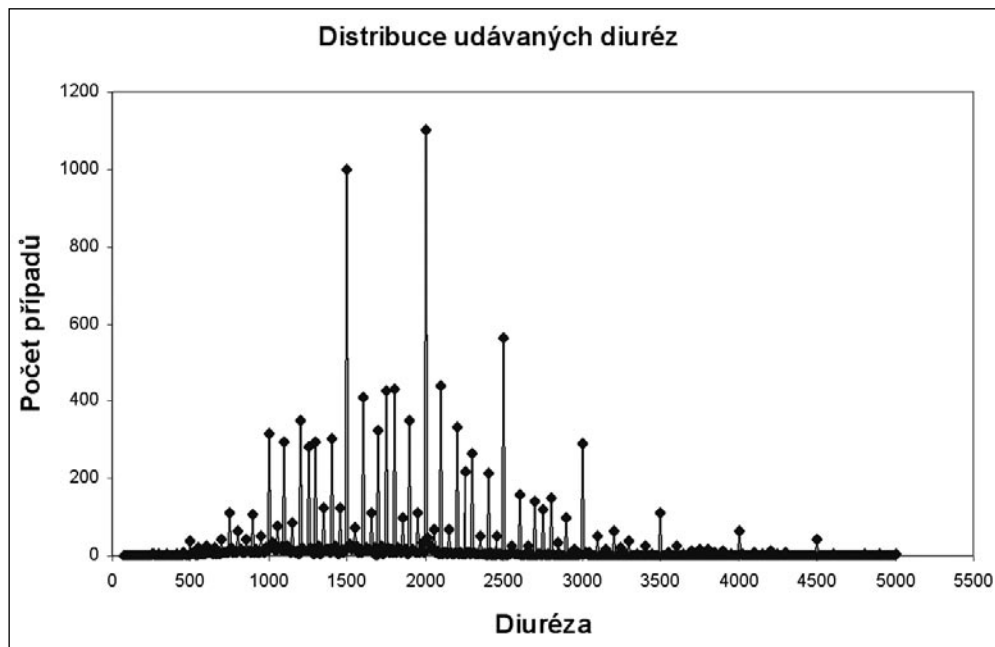
Úroveň renální funkce je tradičně posuzována na základě glomerulární filtrace (GF). Ta je považována za nejlepší globální ukazatel činnosti ledvin jak u zdravých jedinců, tak i u nemocných s postižením ledvin (1). Problém jak měřit GF v rutinní klinické praxi nebyl dosud zcela uspokojivě vyřešen. Clearančové metody s exogenně podávanými látkami nelze v běžné praxi používat. Clearance endogenního kreatininu (C_{kr}) byla poprvé vyzkoušena v roce 1937 Popperem a Mandelem a téměř současně (1938) Millerem a Winklerem (2). V létech po druhé světové

válce se tento postup v laboratořích masově rozšířil. A to přesto, že se postupně ujasnilo, že endogenní kreatinin nesplňuje zcela známá Smithova kritéria (1) látek vhodných pro měření GF a že navíc i vlastní analýza kreatininu především v séru je zatížena řadou problémů. Všechny uvedené výhrady vůči kreatininu jsou ale v rutinní praxi téměř zanedbatelné oproti hrubým chybám, k nimž dochází vlivem nespolehlivého časovaného sběru moči, ať jsou jeho příčiny subjektivní nebo objektivní.

Hrubé chyby při sběru moči dokumentují četné literární údaje. Abychom upozornili na závažnost problému, demonstrujeme distribuční křivku diuréz uváděných na žádankách na

C_{kr} našimi pacienty z jedné naší starší práce. Zpracováno bylo 48 530 vzorků moče (obr. 1) Místo hladké křivky normálního rozdělení vidíme několik ostrých maxim podle toho, jestli pacienti odhadují ostrých maxim podle toho, jestli pacienti odhadují běžně požadovaná měření s přesností na 10 ml u dospělých jsou iluzí, množství moče se v praxi neměří, ale pouze odhaduje.

Obr. 1. Distribuce diuréz uváděných na žádankách pro vyšetření kreatininové clearance. (diuréza v ml)



V 70 letech minulého století se proto začaly objevovat práce, snažící se při výpočtu C_{kr} obejít nespolehlivý sběr moči pomocí vzorců a nomogramů, kde hlavní roli hrála vždy sérová koncentrace kreatininu a poté řada extrarenálních faktorů jako je hmotnost, výška, BMI, pohlaví, rasa (3,4,5,6,7). Paradoxem je, že dosud nejvíce

používaným způsobem výpočtu adjustované hodnoty sérového kreatininu je rovnice Cockcrofta a Gaulta z roku 1976, tedy jedna z nejstarších (3). Formule Cockcrofta a Gaulta byla určena k predikci C_{kr} nikoliv GF a podobně jako C_{kr} nadhodnocuje GF stanovenou pomocí inulinu o 15–20 % (8).

Další pokrok výpočtu GF pomocí adjustované hodnoty sérového kreatininu umožnil rozvoj matematicko- statistické analýzy vztahů mezi predikovanými výpočty a exaktně změřenou hodnotou GF. Multicentrická MDRD studie (Modification of Diet in Renal Disease) provedená v USA(9), se zabývala vlivem nízkoproteinové diety na rychlost progresu chronických ledvinových onemocnění a došla k závěru, že uvedená dieta zpomaluje tuto progresi, zvláště byla-li včas zahájena. V rámci uvedených studie Levey a spol.(8) analyzovali podrobně u více jak 1000 pacientů vztah mezi GF změřenou pomocí isotopové metody s ^{125}I -iothalamátem a mezi několika predikovanými výpočty, které navrhli a posléze verifikovali u téměř 600 pacientů s chronickými ledvinovými chorobami. Na MDRD výpočty u nás upozornil tým prof. Schücka (9,10,11). Výhody MDRD výpočtů spatřují autoři v přesnější predikci GF (tedy nikoliv C_{kr}) než to umožňovaly dosud používané vzorce. Ani v Leveyově (8) ani v Schückově (11) souboru ale nebyly MDRD vzorce validovány u zdravých osob bez ledvinového onemocnění.

V 90 letech se pak objevují práce, usilující o nalezení vhodnějších endogenních markerů pro výpočet GF než je kreatinin. Pevné místo v odhadu GF si dobývá v našich laboratořích stanovení Cystatinu C v séru a v plasmě, které je však vhodné k odhadu GF jen v rozsahu fyziologických koncentrací kreatininu a nikoliv u těžších nefropatií a které je nekompatibilní s jinými odhady GF (14,17). Analytika dalších látek (β -trace Protein, β_2 mikroglobulin) není přes výrazné úsilí řady týmů k současnému datu dořešena natolik, aby mohly být pro odhady GF zmíněné markery použity v rutinních provezech biochemických laboratoří.

MATERIÁL A METODY

Po uveřejnění práce skupiny Leveye a spol. (8) a prací Schückovy skupiny (9,10,11), kteří použití MDRD rovnic validovali jen u pacientů s chronickým selháním ledvin, jsme se rozhodli ověřit jejich použitelnost na velkém souboru vlastních měření renálních funkcí, který by obsahoval nezanedbatelnou subpopulaci lehkých nefropatií i renálně zdravých pacientů. Od května 2004 do září 2005 jsme u každého pacienta, jehož vzorek séra a moče byl do laboratoře odeslán pro vyšetření kreatininové clearance, vyšetřili kromě parametrů nutných pro výpočet kreatininové clearance (tj. kreatininu v séru a v moči) ještě ureu a albumin v séru, nutné pro výpočet plné verze MDRD. Všechna stanovení byla prováděna na automatickém biochemickém analyzátoru Hitachi 717.

Kreatinin v séru byl měřen metodou dle Chromého a Fišera (13) alkalickým pikrátem soupravou vlastní výroby. Kreatinin v moči byl měřen stejnou soupravou po naředění moče 20x destilovanou vodou. Urea v séru byla měřena soupravou firmy Pliva Lachema Urea UV-kin 600. Urea v moči, kterou používáme jako kontrolní parametr při výpočtu kreatininové clearance, byla měřena po 20x naředění moči destilovanou vodou stejným postupem jako urea v séru. Albumin v séru byl měřen soupravou firmy Skalab Svitavy založené na brom-kresolovém purpuru.

Za 15 měsíců jsme shromáždili více než 1500 měření, ze kterých jsme vybrali 1302 měření kreatininové clearance bez zásadních chyb sběru moči (naměřený odpad kreatininu se pohybuje v rozmezí 80-120% predikovaného odpadu). V tomto souboru bylo 275 pacientů s kreatininovou clearancí nad 1,5 ml/sec. U každého z těchto pacientů jsme změřili a vypočetli kreatininovou clearanci standardizovanou na tělesný povrch 1,73 m², predikci kreatininové clearance dle Cokrofta a Gaulta a dvě verze predikce glomerulární filtrace typu MDRD.

1. Tzv. „Plnou verzi“ u naší terminologii označovanou jako MDRD1 vypočtenou dle vzorce:

$$\text{MDRD1} = 436,79 * (\text{S_krea})^{-0,999} * (\text{Věk})^{-0,176} * (\text{S_urea})^{-0,17} * (\text{S_Albumin})^{-0,318}$$

Všechny parametry jsou v SI jednotkách tj. S_Krea v $\mu\text{mol/l}$, S_urea v mmol/l a S_Albumin v g/l . U žen se tato hodnota ještě násobí faktorem 0,762. Tento vzorec se v novější anglosaské literatuře označuje jako „čtyřparametrový vzorec“ (Four parameter formula)

2. Tzv. „Zjednodušenou verzi“ u naší terminologii označovanou jako MDRD3 vypočtenou dle vzorce:

$$\text{MDRD3} = 547,15 * (\text{S_kr})^{-1,154} * (\text{Věk})^{-0,203}$$

S_Krea je v $\mu\text{mol/l}$. U žen se vypočtená hodnota násobí faktorem 0,742. Tento vzorec bývá v literatuře označen jako dvouparametrový (Two parameter formula)

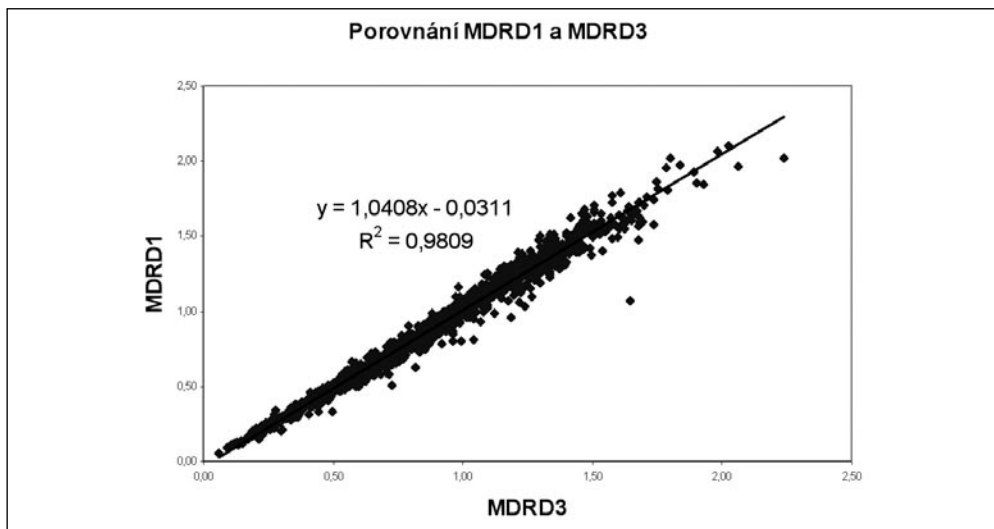
VÝSLEDKY

Parametry vyšetřovaného souboru pacientů shrnuje tabulka 1. V prvním kroku jsme provedli korelaci a lineární regresi MDRD3 a MDRD1, abychom určili, zda urea a albumin vnášejí do čtyřparametrového MDRD3 nějakou zásadní novou informaci. Z této korelace vyplývá, že MDRD3 (zjednodušený vzorec) poskytuje prakticky identické informace jako úplný vzorec MDRD1. Proto jsme se v naší praxi rozhodli používat zjednodušený vzorec a rovněž další statistická srovnání jsme provedli s použitím jednoduššího MDRD1. Výsledky viz obr. 2.

Tabulka 1: Charakteristika vyšetřeného souboru

	Celý soubor	„Zdraví“
n	1302	275
Věk (roky)	54,0 ± 33,6	42,0 ± 30,1
Pohlaví	38 % mužů	37 % mužů
S_Krea (μmol/l)	140 ± 163	85 ± 30

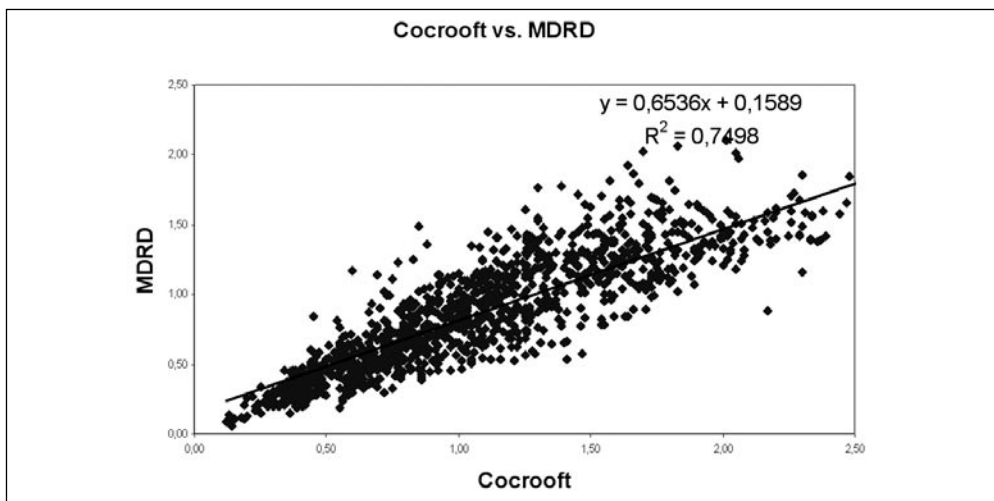
Obr. 2. Lineární regrese MDRD1 a MDRD3 (obě osy v ml/s)



V dalším kroku jsme provedli korelaci kreatininové clearance s predikcí C_{kr} dle Cockrofta a Gaulta a korelaci kreatininové clearance s MDRD3. Na základě těchto korelací jsme zjistili, že MDRD3 zřetelně, avšak statisticky nesignifikantně těsněji,

koreluje se standardní clearancí kreatininu získanou měřením (těsnost shody $R^2 = 0,54$ vs. $R^2 = 0,60$). Výrazně lepší je korelace mezi predikcí dle Cockrofta a MDRD3 ($R^2 = 0,75$). Viz obr. 3.

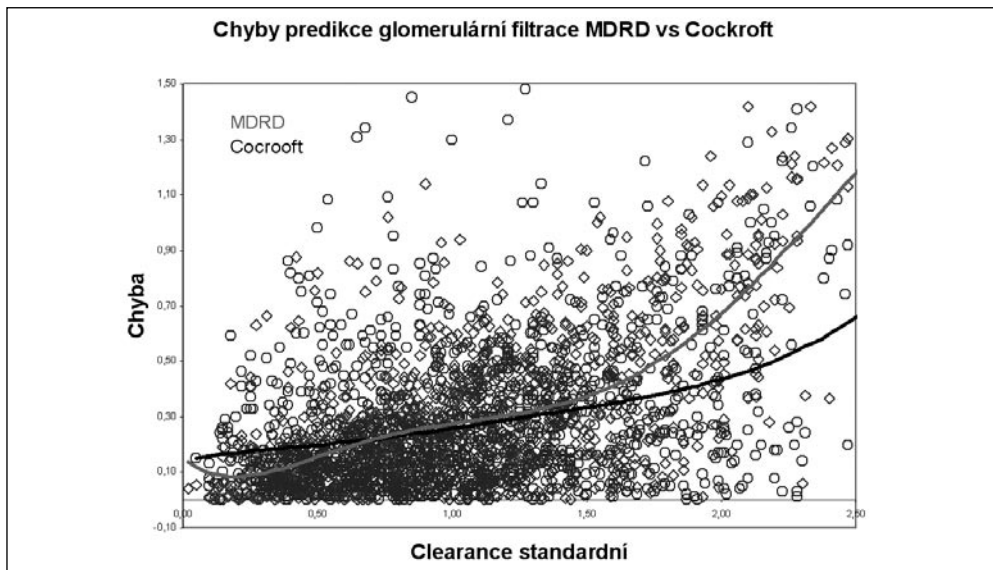
Obr. 3. Lineární regrese predikce C_{kr} dle Cockrofta a MDRD (obě osy v ml/s)



Na korelačním grafu je zřejmé, že s rostoucí hodnotou glomerulární filtrace (zde zastoupená predikcí dle Cockrofta) se těsnost korelace zhoršuje. Proto jsme vypočetli odchylky mezi MDRD a standardizovanou clearancí a odchylky mezi predikcí dle Cockrofta a standardizovanou clearancí. Absolutní

hodnoty těchto odchylek jsme vynesli do grafu v závislosti na hodnotě standardizované clearance. Vzniklým grafem jsme proložili tzv. klouzavý průměr, který vyjadřuje závislost chyby MDRD a chyby predikce dle Cockrofta na standardizované clearanci. Výsledek je na obr. 4.

Obr. 4. Závislost chyby MDRD a chyby predikce C_{kr} dle Cockrofta na C_{kr} (obě osy v ml/s)



Graf je zjevně rozdělen do tří oblastí

1. Clearance kreatininu 0 – 0,7 ml/s – v této oblasti je chyba MDRD výrazně menší než chyba predikce dle Cockrofta a Gaulta
2. Oblast 0,7 – 1,5 ml/s – v této oblasti je chyba MDRD přibližně stejná jako chyba predikce dle Cockrofta
3. Oblast nad 1,5 ml /s - v této oblasti je chyba MDRD výrazně vyšší než chyba predikce dle Cockrofta.

Graf naznačuje předběžný závěr, že pro hodnoty glomerulární filtrace pod 1,5 ml/s je MDRD stejně použitelné jako predikce dle Cockrofta, a pod 0,7 ml/s je dokonce výrazně přesnější. Z grafu však není jasné, zda jsou rozdíly statisticky významné. Pro ověření statistické významnosti jsme celý soubor rozdělili do tří skupin podle hodnot standardní kreatininové clearance a testovali Studentovým T testem statistickou shodu mezi chybami predikce dle MDRD a chybami predikce dle Cockrofta v každém pásmu (tab. 2):

Tabulka 2: Data pro posouzení statistické významnosti chyb MDRD

Clearance (ml/s)	0,00 – 0,50	0,51 – 1,50	> 1,50
n	222	805	275
Cockroft (ml/s)	0,182	0,257	0,460
SD_Cockroft	0,175	0,237	0,381
MDRD (ml/s)	0,120	0,266	0,678
SD_MDRD	0,141	0,198	0,451
p	<0,001	0,17	<0,001

V oblasti clearancí kreatininu 0,51 – 1,50 ml/s není statisticky významný rozdíl mezi chybou MDRD a chybou predikce dle Cockrofta. V nízkých hodnotách

je MDRD významně přesnější, v hodnotách nad 1,5 ml/s je naopak statisticky významně výrazně méně přesné.

V lednu 2006 jsme zavedli MDRD3 do praxe výhradně pro použití u klientely nefrologické ambulance naší nemocnice. Doposud vyšetřené případy shrnuje

tabulka 3, za období do dubna 2007 jsme provedli 812 vyšetření GF.

Tabulka 3: Přehled dosud vyšetřených pacientů.

GF (ml/s)*	Komentář**	n =	MDRD prům. (ml/s)	S_krea prům. (umol/l)
0,00 – 0,25	Renální selhání	117	0,19 ± 0,05	437 ± 255
0,26 – 0,50	Těžce postižená glom. filtrace	229	0,39 ± 0,18	234 ± 148
0,51 – 1,00	Středně snížená glom. filtrace	350	0,75 ± 0,29	132 ± 59
1,01 – 1,5	Postižení ledvin s mírně sníženou glom. filtrací	105	1,17 ± 0,24	93 ± 30
nad 1,5	Postižení ledvin s norm. nebo zvýšenou glom. filtrací	11	1,70 ± 0,60	68 ± 21

* Klasifikace renálního selhání dle doporučení National Kidney Foundation (NKF)

** Standardní komentář dle NKF

DISKUSE

Náš původní záměr ověřit, zda MDRD rovnice lze použít nejen u pacientů s chronickou renální insuficiencí ale i u zdravých osob a pacientů s hraniční renální funkcí, dopadl nezdarem. Práci jsme plánovali v roce 2003 a prováděli v roce 2004–2005. Z pohledu dnešních informací o MDRD problematice se náš pokus využít MDRD rovnice jako universálního způsobu odhadu GF u celé široké klientely může jevit jako naivní, ale v letech po 2000 roce jsme nenašli v dostupné literatuře jednoznačné informace. Z naší práce vyplynulo, že MDRD rovnice je použitelná pod hranicí GF 1,5 ml/sec, spíše však pod 1,0 ml/sec. Prokázali jsme, že stačí používat tzv.zjednodušenou verzi MDRD, protože tzv. “čtyřparametrová” nepřináší žádné další informace a tudíž stanovení sérové koncentrace močoviny a albuminu je zbytečné.

Do rutinní praxe jsme stanovení jednoduché verze MDRD zavedli od ledna roku 2006, a to výhradně pro pacienty nefrologické poradny. Z údajů dosud provedených více jak 800 vyšetření pacientů zmíněné poradny s různým stupněm renální nedostatečnosti vyplývá, že naši nefrologové dodržují indikace k vyšetřování MDRD rovnice (jen 1,5% souboru mělo GF vyšší než 1,5 ml/sec.). Po 16 měsíční praxi s MDRD rovnicemi se domníváme, že paušální nasazení MDRD výpočtu jako parametru „první volby“ např. u každého změření sérového kreatininu v laboratoři („nic to nestojí“) je nevhodné, protože hrozí zdiskreditování MDRD výsledků GF. Naopak pro nefrologickou klientelu je vyšetřování GF pomocí MDRD velmi cenné, neboť jí ušetří opakovaných časových sběrů moče.

Novější práce k dané problematice v letech 2006 a 2007 se zabývají obecně neuspokojivým stavem stanovení hladin sérového kreatininu a návrhy na

jeho zlepšení (15,16). Autoři práce (16) uvádějí, že současný stav analytiky kreatininu umožňuje spolehlivý odhad GF až od sérových koncentrací kreatininu vyšších než 133 umol/l. U hodnot MDRD nad 1,0 ml/s je doporučováno psát do závěru nikoliv přesný číselný údaj výsledku GF, ale použít větu „více jak 1,0 ml/s“. Na našem pracovišti jsme však tuto praxi dosud nezavedli. Na podkladě stanovení sérového kreatininu standardizovaným enzymatickým postupem Roche nedávno Leveyova pracovní skupina lehce upravila původní MDRD rovnice z roku 1999. Úprava spočívá v zavedení záporné 5% korekce při ponechání původních exponentů mocninného vzorce MDRD rovnic. Jestliže tedy akceptujeme závěry Leveyových, Schückových a dalších prací, které jsme si ověřili i naší studií, je jasné, že MDRD rovnice nejsou universálně použitelné u všech pacientů u nichž GF stanovujeme.

Zbývá odpovědět na otázku, jakým způsobem rutinně vyšetřovat GF či clearenci kreatininu u zdravé klientely. Je zajímavé, že National Kidney Foundation (NKF) a podle ní i další nefrologické společnosti doporučují MDRD rovnice u renálně insuficientních, ale na položenou otázku neodpovídají oficiálním doporučením ani společnosti americké, ani evropské, ani české (ponecháme-li stranou jako nerutinní postupy metody vyšetřování GF pomocí exogenních látek). Naše pracoviště nemá vlastní zkušenosti se stanovením Cystatinu C a nesáhli jsme k tomuto postupu vyšetřování GF nejen z důvodů finančních, ale především z důvodů malého zájmu klinických lékařů, spokojených a zvyklých na tradičně prováděné vyšetření kreatininové clearence. OKB na Fifejdách tedy stanovuje GF pomocí MDRD rovnic u klientely nefrologické, u všech ostatních pacientů pak pomocí C_{kr} .

Ověřili jsme si, že v Česku je jen málo pracovišť, nabízejících klinikům kombinaci MDRD, Cystatinu C, příp. C_{kr} , a stále největší počet laboratoří se drží praxe vyšetřovat pouze C_{kr} . Naši kombinaci MDRD + C_{kr} nepovažujeme sice zdaleka za optimální, ale může být přijatelným kompromisem. Navíc dlouhodobou praxí našeho oddělení, na kterou si klinikové zvykli, je skutečnost, že u C_{kr} kromě základních běžných údajů uvádíme řadu pomocných parametrů (vesměs počítačově zpracovávaných), jež umožňují kontrolujícímu biochemikovi s velkou pravděpodobností posoudit, zda výsledek C_{kr} je spolehlivý, nebo chybný a tudíž nepoužitelný (stává se to, bohužel, relativně často). Mezi tyto pomocné parametry patří odpady kreatininu a močovininy močí, výpočet „protein catabolic rate“ (PCR), poměr teoretického a stanoveného odpadu kreatininu na kg hmotnosti a den, poměr mezi změřenou a standardizovanou C_{kr} a poměr mezi standardizovanou C_{kr} a C_{kr} vypočtenou dle Brocknerové-Mortensonové pro zdravou populaci i poměr mezi C_{kr} standardizovanou a C_{kr} dle Cockrofta a Gaulta, dnes považovanou za obsoletní (u dětí C_{kr} dle Schwartze). Nevyhoví-li kontrolovaná clearance referenčním rozmezím pro zmiňované parametry, sdělí biochemik, že výsledek je nepoužitelný a uvede i možné příčiny chyb. Věříme proto, že do chorobopisů v MNO se žádné zásadně chybné výsledky C_{kr} nedostávají.

ZÁVĚR

1. Odhady GF pomocí MDRD jsou velmi užitečné a spolehlivé u pac. s chronickou renální insuficiencí do hodnoty 1,0 ml/s. V oblasti 1,0 – 1,5 ml/s GF dle MDRD ztrácí na spolehlivosti. MDRD rovnice se nehodí jako postup „první volby“.
2. Čtyřparametrová rovnice MDRD nemá zásadní přednosti před rovnicí zjednodušenou.
3. Problém jak měřit GF v celém širokém pásmu všech pacientů není dosud uspokojivě vyřešen. Dokud se tak nestane, měly by OKB laboratoře v rutinní praxi disponovat několika postupy (MDRD + Cystatin C nebo MDRD + C_{kr} či MDRD + Cystatin C + C_{kr}).
4. Měření C_{kr} klasickým způsobem může poskytovat dostatečně spolehlivé posouzení renální funkce u zdravé populace, je-li pečlivě kontrolováno systémem pomocných údajů.

LITERATURA

1. Smith HW. The kidney; structure and function in health and disease. Oxford Univ. Press. New York 1951
2. Brod J. Ledviny. Fyziologie, klinická fyziologie, klinika, Státní zdravotnické nakladatelství 1962, str. 126.

3. Cockroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
4. Parker RA, Bennett WM, Porter GA. Clinical estimation of creatinine clearance without urine collection. Dial Transplant 1980; 251–2.
5. Sawyer WT, Canaday BR, Poe TE et al. Variables affecting creatinine clearance prediction. Am J Hosp Pharm 1983; 40: 2175–80.
6. Bjornsson TD, Coccheto DM, Mc Gowan FX et al. Nomogram for estimating creatinine clearance. Clin Pharmacokin 1983; 8: 365–9.
7. Gates GF. Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: an analysis of three mathematical models of glomerular function. Am J Kidney Dis 1985; 5: 199–205.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. Ann Int Med 1999; 130: 461–471.
9. Schüch O, Teplan V, Smrčková I et al. Tabulka umožňující predikci glomerulární filtrace na podkladě MDRD vorce (bez nutnosti užití počítačového programu. Prakt Lék 2004; 84: 271–3.
10. Schüch O, Smrčková J, Teplan V et al. Nová metoda stanovení glomerulární filtrace na podkladě sérové koncentrace kreatininu, močovininy a albuminu (MDRD). Vnitř. Lék. 2004; 50: 507–9.
11. Schüch O, Teplan V, Smrčková I et al. Sérová koncentrace kreatininu a funkce ledvin (nový vzhled do staré problematiky. Vnitř. Lék. 2005; 51: 725–727.
12. Levey AS, Corrh J, Balk E et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. American College of Physicians. Ann Int Med 2003; 139: 137–146.
13. Chromý V, Fišer J. Stanovení kreatininu Jaffého reakcí bez deproteinace. Skript: Analytické metody v klinické chemii. Masarykova Univerzita, fakulta přírodovědecká, Brno 2000, str. 184.
14. Grubb A, Nyman U, Björk J, Vandl L. Simple Cystatin C-Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease. Prediction Equation for Adults and Schwartz and the Counahan-Barratt Prediction Equations for Children. Clin Chem 2005; 51: 1420–1431.
15. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J et al. Recommendations for Improving Serum Creatinine Measurement: A Report from the

- Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52:15-18.
16. Friedecký B. Program zlepšování kvality měření sérového kreatininu. *Klin. Biochem. Metab.* 2006; 14 (35):173–176.
17. Jabor A, Straka L, Lukášková J. Odhad glomerulární filtrace. *FONS* 2006; 3-4: 41- 43.
18. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardised Serum Creatinine Values. *Clin Chem* 2007; 53: 766–772.