

Stanovení glomerulární filtrace u nefrotického syndromu

Hofstra JM, Willems JL, Wetzels JFM. Estimated glomerular filtration rate in the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2011;26:550–556.

Je známo, že jak plazmatická koncentrace kreatininu, tak výpočtové rovnice pro stanovení glomerulární filtrace (GF) s využitím této veličiny jsou v současné době nejčastějšími metodami užívanými k výpočtu či lépe odhadu GF. Pro jednoduchost se v poslední době často užívá tzv. zkrácená rovnice MDRD pro výpočet GF. U nemocných s nefrotickým syndromem se však mění metabolismus kreatininu i jeho vylučování močí. Významnou negativní roli hraje hypalbuminémie v důsledku velké proteinurie.

Cílem komentované studie bylo srovnání výsledků stanovení glomerulární filtrace pomocí odhadnuté GF (eGF) z MDRD rovnice se čtyřmi proměnnými a eGF z MDRD rovnice se šesti proměnnými se stanovením GF pomocí cystatinu C (CysC) a β_2 -mikroglobulinu.

Finální retrospektivní analýza se uskutečnila v souboru 142 nemocných s mediánem věku 48 ± 15 let, plazmatickou koncentrací kreatininu $101 \mu\text{mol/l}$ ($42\text{--}368 \mu\text{mol/l}$) a albuminu $28,0 \text{ g/l}$ ($10,0\text{--}47,0 \text{ g/l}$), proteinurií $6,4 \text{ g/den}$ ($0,03\text{--}37,9 \text{ g/den}$), eGF-MDRD $65,4 \text{ ml/min}$ ($15\text{--}165 \text{ ml/min}$), β_2 -mikroglobulinem $3,43 \text{ mg/l}$ ($0,7\text{--}13,8 \text{ mg/l}$) a CysC $1,14 \text{ mg/ml}$ ($0,56\text{--}4,0 \text{ mg/ml}$). Všichni pacienti byli bělošského původu a nebyli zde žádní diabetici. V biopticky verifikované diagnóze bylo 66 nemocných s membránózní glomerulonefritidou (GN), dalších 22 mělo primární segmentální glomerulosklerózu, 23 IgA nefropatii, 11 minimální změny a 20 zbývajících mělo jinou diagnózu.

Z celkového počtu mělo 80 nemocných klinicky vyjádřený nefrotický syndrom s hypalbuminémií $< 30 \text{ g/l}$ a proteinurií $> 3,5 \text{ g/den}$. Pouze 15 nemocných mělo proteinurii $< 1 \text{ g/den}$. Celkem 66 % nemocných bylo léčeno inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT_1 pro angiotensin II. Vyřazení byli pacienti léčení imunosupresí, včetně kortikosteroidů.

Dle očekávání byla zjištěna hyperbolická závislost jak mezi eGF, tak β_2 -mikroglobulinem i cystatinem C. Při mnohorozměrné analýze se plazmatická koncentrace albuminu jevila jako nejvýznamnější prediktor korelace mezi eGF (MDRD rovnice se čtyřmi proměnnými) a CysC, jakož i β_2 -mikroglobulinem. V přítomnosti hypalbuminémie byla eGF o 30–40 % vyšší, než by odpovídalo hodnotám

CysC a β_2 -mikroglobulinu. Tyto nálezy byly analogické, jestliže byla aktuálně použita rovnice CKD-EPI, a to jak pro CysC, tak pro současně užití hodnoty kreatininu a cystatinu. Naproti tomu plazmatická koncentrace albuminu neovlivnila korelaci mezi eGF a CysC či β_2 -mikroglobulinem při použití výpočtu MDRD se šesti proměnnými.

Závěr studie poukazuje na významnou diskrepanci při stanovení glomerulární filtrace výpočtem u nemocným s nefrotickým syndromem (a tedy hypalbuminémií) při nyní často užívaném, zkráceném výpočtu MDRD (čtyři proměnné veličiny: plazmatická koncentrace kreatininu, věk, pohlaví, rasa) ve srovnání s původní klasickou rovnicí, kde dalšími proměnnými byly hodnoty plazmatického albuminu a dusíku močovinny.

U nemocných s vyjádřenou hypalbuminémií by se proto zkrácená verze MDRD neměla pro riziko nadhodnocení GF samostatně používat.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Cílem všech výpočtových vzorců je odhad glomerulární filtrace bez sběru moči. Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení. Další možnou chybou je nepřesné stanovení kreatininu. Obecně platí, že malá chyba ve stanovení koncentrace kreatininu se projeví velkou chybou odhadu GF.

V současné době se vedou diskuse o stanovení kreatininu s cílem eliminovat interference stanovení. Výpočtové metody odhadu eGF, které vycházejí ze stanovení sérového kreatininu, jsou ovlivněny svalovou hmotou, nutriční a přítomností Jaffe-pozitivních chromogenů (např. glukóza, kyselina askorbová, kyselina močová, acetacetát, pyruvát).

Výpočtové metody pro odhad eGF vycházející ze stanovení sérového kreatininu lze použít jen za podmínek stabilizované plazmatické koncentrace kreatininu. Při náhlých změnách renální funkce jsou nepoužitelné.

Přesné stanovení glomerulární filtrace výpočtem bez přesného sběru moči a ze základní biochemické proměnné, tj. plazmatické koncentrace kreatininu, proto představuje stále nevyřešený problém. Na straně jedné je požadavek na co nejpřesnější výpočet, na straně druhé snaha omezit náročnost vyšetření a provádět je ve velkých sériích. Je třeba připomenout, že původní rovnice vytvořená Leveyem a spol. byla určena pro chronicky nemocné ve stadiu CKD 3–4, kteří byli dlouhodobě léčeni konzervativně nízkobílkovinnou dietou. Podmínkou dokonce bylo, že hodnoty kreatininu se v průběhu tří měsíců po sobě významněji nemění. Již z toho je zřejmé, že výpočet nebyl vhodný pro rychlé změny při akutní stavech. Další opakovaně diskutovaný problém je se stanovením kreatininu v plazmě/séru, o němž je známo, že může být ovlivněn více faktory – od léčiv a hydratace až po metabolické faktory spojené s příjmem proteinů a metabolismem vlastní svalové tkáně. Tato původní rovnice měla šest proměnných a byla do ní z hlediska biochemického vedle kreatininu začleněna též hodnota albuminu a dusíku močovinny.

$$\text{MDRD}_{\text{SI}} \text{ eGF (ml/s/1,73 m}^2) = 2,83 \times (S_{\text{kr}} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{\text{urea}} \times 2,8)^{-0,170} \times (S_{\text{alb}} \times 0,1)^{0,318} \times 0,762 \text{ (ženy)} \times 1,18 \text{ (černošská populace)}$$

Nověji upraveno dle doporučení České nefrologické společnosti a České biochemické společnosti:

$$\text{MDRD}_{\text{SI}} \text{ eGF (ml/s/1,73 m}^2) = 90,4755 \times (S_{\text{kr}})^{-0,999} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{\text{urea}})^{-0,170} \times (S_{\text{alb}})^{0,318} \times 0,762 \text{ (ženy)} \times 1,18 \text{ (černošská populace)}$$

Věk je vyjádřen v letech, S_{kr} v $\mu\text{mol/l}$, S_{urea} v mmol/l a S_{alb} v g/l .

Ve snaze dále výpočet zjednodušit byly vypracovány úpravy původního vzorce, z nichž největšího rozšíření doznala tzv. zkrácená formule, která má vedle hodnoty kreatininu jen základní jednoduše a levně zjistitelná data: věk, pohlaví a rasu (čtyři proměnné). Je zaměřena na stanovení glomerulární filtrace především u běžné populace. K těmto poznatkům se připojila i iniciativa České nefrologické společnosti a České biochemické společnosti, které upravené rovnice doporučily ke standardnímu stanovení (u nekomplikovaných nemocných):

$$eGF \text{ (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 491,2453 \times (S_{kr})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \\ \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

Při použití standardizované metody stanovení kreatininu má rovnice modifikovaný tvar:

$$eGF \text{ (ml/s/1,73 m}^2\text{)} = 462,7213 \times (\text{stand } S_{kr})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \\ \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

V komentované studii si autoři položili otázku, zda lze tuto rovnici použít k adekvátnímu odhadu glomerulární filtrace též u nemocných s nefrotickým syndromem s výraznou hypalbuminemií.

V souboru 142 nemocných s biopticky ověřenými primárními chronickými glomerulopatiemi (nebyli zde zahrnuti diabetici) srovnávali výpočtovou formuli zkrácenou (4 parametry) a klasickou (6 parametrů) se stanovením glomerulární filtrace pomocí cystatinu C a β_2 -mikroglobulinu. Již v úvodu autoři ve shodě s literaturou dokládají, že za situace metabolicky labilního nefrotického syndromu je samotné stanovení kreatininu méně přesné. Navíc může dojít k významné změně i renálního metabolismu kreatininu a jeho změněné (zvýšené) distální sekreci. Proto všechny výpočtové rovnice využívající kreatinin u nemocných s nefrotickým syndromem mohou být již z tohoto aspektu nepřesné.

Při mnohorozměrné analýze pak prokázali, že výpočet eGF se čtyřmi proměnnými nadhodnocuje GR zjištěnou pomocí CysC, event. β_2 -mikroglobulinu o 30–40 %, a je tudíž pro tyto nemocné nevhodný. Při použití výpočtového vzorce se šesti proměnnými včetně hodnoty albuminu byla korelace se stanovením eGF pomocí CysC a β_2 -mikroglobulinu těsnější, nicméně též rozdílná. Obě korelace mezi eGF podle MDRD4 i MDRD6 a CysC a β_2 -mikroglobulinem měly hyperbolický charakter.

Omezujícím faktorem studie je stanovení standardu glomerulární filtrace s užitím CysC i β_2 -mikroglobulinu, což není přijímáno bez výjimek. Základním standardem vyšetření GF je stále clearance inulinu/polyfruktosanu.

Závěrem lze konstatovat, že studie znovu upozorňuje na fakt, že výpočet eGF pomocí MDRD, zvláště pak ve zkrácené formuli se čtyřmi proměnnými, může být zatížen značnou chybou a neměl by se užívat za situace metabolické nerovnováhy organismu.

U nemocných s nefrotickým syndromem a vyjádřenou hypalbuminemií je významné riziko nadhodnocení GF.

Literatura

- Branten AJW, Vervoort G, Wetzels JFM. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial Transpl* 2005;20:707–711.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–254.
- Stevens LA, Coresh J, Schmidt CH, et al. Estimation GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:395–406.