

## Jaká je nejlepší alternativa k inulinové clearance při stanovení glomerulární filtrace u nemocných s dekompenzovanou alkoholickou cirhózou?

Rognant N, Bacchetta J, Dubourg L, et al. What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in patients with decompensated alcoholic cirrhosis? *Nephrol Dial Transpl* 2010;25:3569–3575.

**A**lkoholická cirhóza je nejčastější příčinou vedoucí k transplantaci jater (okolo 30 %). Četné studie ukazují, že jednou z nejčastějších komorbidit u nemocných s jaterní cirhózou je chronické onemocnění či dokonce selhání ledvin. To postihuje 15–50 % nemocných s těžkou cirhózou před transplantací. Postižení ledvin současně negativně ovlivňuje i prognózu nemocných po transplantaci jater. Vedle přímého hepato-renálního postižení může u těchto nemocných hrát významnou roli i zvýšená prevalence diabetes mellitus.

Jak známo, k výpočtu glomerulární filtrace (GF) může být užito více vzorců, jeden z prvních je výpočet clearance kreatininu dle Cockcrofta a Gaulta (CG), v poslední dekádě modifikace MDRD. Tyto výpočty však mohou být u nemocných s jaterní cirhózou zatíženy značnou chybou a mohou mylně vést k závěru o relativně dobré úrovni renální funkce před transplantací jater.

Cílem komentované studie proto bylo srovnat validitu hodnoty clearance kreatininu, resp. glomerulární filtrace stanovené výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta nebo dle zjednodušené MDRD formule, se současně stanovenou hodnotou clearance inulinu.

V předchozí studii autoři srovnávali renální funkce u cirhotiků před transplantací jater stanovením plazmatické koncentrace kreatininu, clearance kreatininu se sběrem moči za 24 hodin a výše uvedené výpočty dle CG a MDRD. Všechny tyto metody jsou však u cirhotiků zatíženy metodicky značnou chybou, a proto bylo obtížné definovat, která z uvedených metod má srovnávací validitu pro ostatní.

V současné studii bylo vyšetřeno 148 konsekutivních kandidátů k transplantaci jater s dekompenzovanou jaterní cirhózou (třída C v Child-Pughově klasifikaci), u nichž byla v období červen 2004 až červen 2008 vyšetřena inulinová clearance. Šlo o retrospektivní kohortovou studii z jednoho centra.

Průměrná hodnota GF měřená pomocí inulinové clearance byla  $76,9 \pm 28$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ve srovnání se zdravou populací byla snížena o 34 %. Z těchto nemocných pak 26,3 % mělo GF v rozmezí 30–59,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, naopak 39,2 % mělo měřenou GF  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a pouze 4,1 % mělo takto měřenou GF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Průměrné hodnoty eGF stanovené pomocí výpočtu dle Cockcrofta a Gaulta byly  $98,7 \pm 32,0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (šlo o výpočet clearance kreatininu). U korelace mezi hodnotou eGF stanovenou CG a měřenou hodnotou pomocí clearance inulinu (Cin) byla hodnota Pearsonova koeficientu  $r = 0,784$ .

Průměrná hodnota eGF vypočítaná ze zjednodušené MDRD formule činila  $99,4 \pm 34,0$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a korelace k změřené GF pomocí inulinové clearance vyjádřená Pearsonovým koeficientem byla  $r = 0,751$ . Při poklesu GF pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (celkem 45 nemocných) činily rozdíly v absolutních hodnotách pro MDRD  $19 \pm 25$  ml/min a  $21 \pm 19$  ml/min pro výpočet dle CG. Významný rozdíl byl pro MDRD zjištěn až u 40 % nemocných a při výpočtu dle CG u 33 % nemocných.

Současná studie demonstruje velmi významné nadhodnocení GF při stanovení pomocí MDRD i CG u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Pro přesné měření je nutné užít stanovení pomocí standardní metody, jako je clearance inulinu.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Teplán, DrSc.**

Uvedená studie řeší významnou otázku přesnosti stanovení úrovně renálních funkcí před transplantací jater u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Většina autorů se shoduje v závěru, že clearance kreatininu se sběrem moči je u ascitické formy cirhózy velmi nepřesná, neboť diurnální rytmus diurézy je výrazně alterován. Současně je pro závažnou poruchu jaterní funkce porušena i metabolická clearance kreatininu. Významnou roli mohou hrát i užívaná diuretika, která ovlivňují natrio-kaliovou homeostázu, retenci sodíku a jeho redistribuci. Přesnější měření touto metodou lze provést pouze u stabilizovaných nemocných bez ascitu či jiné transsudace tekutin.

Závažnou chybou je zatíženo i samotné stanovení plazmatické či v našich laboratořích sérové koncentrace kreatininu, která bývá často nižší, než by odpovídalo hodnotě renální funkce, a to i z důvodů úbytku svalové hmoty těchto nemocných. Také zařazování dekompenzovaných cirhotiků s ascitem dle KDOQI je nepřesné a neodpovídá stupni snížení renální funkce. Změny v kratších časových intervalech se mohou objevit i se změnami funkcí, především relativní renální hypoperfuzí s toxickým vlivem substancí retinovaných při dekompenzované cirhóze (např. fenoly či amoniak).

Stanovení glomerulární filtrace těchto pacientů jednoduchými výpočetními metodami (ve studii modelově užity výpočty dle Cockcrofta a Gaulta či zkrácená verze MDRD) je proto velmi nepřesné. Hlavním důvodem je to, že základní proměnnou pro všechny vzorce je stanovení sérové koncentrace kreatininu, a to je zde nepřesné, arteficiálně nízké. Proto jsou všechny výpočty zatíženy systémovou chybou.

Z hlediska klinické praxe se nabízejí metody izotopové, clearance inulinu a stanovení cystatinu C.

Jak ukazují některé studie, izotopové metody jsou také zatíženy značnou chybou danou změnou metabolickou clearance izotopu při sekvestraci tekutiny v oblasti splanchnické se změnou extrarenální clearance těchto látek.

Nejpřesnější metodou, použitou též v komentované studii jako tzv. zlatý standard, je stanovení clearance inulinu/polyfruktosanu. Inulin/polyfruktosan se po podání i.v. v glomerulech volně filtruje a při dalším průchodu tubuly není ani resorbován, ani nemá další sekreci, jeho profiltrované množství se tedy dále nemění.

Nevýhodou vyšetření je požadavek na přesné standardní provedení (prehydratace, bolus dávky dle tělesné hmotnosti a udržovací dávka v infuzi dle odhadnuté hodnoty GF, přesné odběry krve a moči v časových intervalech, časová a prostorová náročnost vyšetření). Je zde nutný přesný sběr moči v jedno- a dvouhodinových intervalech, což může být u nemocných s ascitickou cirhózou obtížnější (před vyšetřením se vynechávají diuretika). Toto vyšetření lze provést tzv. metodou bez sběrů moči, jen s krevními odběry.

Jinou metodou ke stanovení renální funkce u nemocných s cirhózou a ascitem je užít cystatinu C.

Koncentrace cystatinu C v séru se užívá i při rychlých změnách GF (nejlepší korelace s GF je do úrovně lehčího poškození tubulární funkce).

Cystatin C je polypeptid, který patří do velké rodiny inhibitorů cysteinových proteáz. Tato látka je vytvářena všemi jadernými

buňkami, volně prochází glomerulární membránou a je zachycována tubulárními buňkami (převážně proximální tubulus). Molekuly cystatinu C, které pronikly do nitra tubulárních buněk, však jsou v jejich nitru metabolizovány, takže do peritubulární extracelulární tekutiny žádný cystatin C nepřechází. Výsledkem toho je, že očišťování extracelulární tekutiny od cystatinu C je přímo úměrné glomerulární filtraci.

Pro výpočet GF z koncentrace cystatinu C v séru se používá např. rovnice dle Grubba:

$$GF \text{ (ml/s)} = 1,4115 \times S_{\text{cyst}}^{-1,680} \times F$$

$S_{\text{cyst}}$  = koncentrace cystatinu C v mg/l<sup>-1</sup>

děti do 14 let –  $F = 1,384$

muži –  $F = 1$

ženy –  $F = 0,948$

Tento výpočet je vhodný používat pro pacienty s GF > 0,3 ml/s.

Sérové koncentrace cystatinu C ( $S_{\text{cyst}}$ ) jsou v průběhu 24 hodin téměř konstantní. Výpočet GF pomocí koncentrace cystatinu C v séru nelze použít při podávání glukokortikoidů (zvyšují koncentraci cystatinu C v závislosti na dávce), u pacientů s nekompenzovanou hypertyreózou (zvýšení cystatinu C) či hypotyreózou (snížení cystatinu C), u pacientů s progresí melanomu, lymfoproliferativních procesů a kolorektálního karcinomu (zvýšení cystatinu C). Řada prací nasvědčuje tomu, že sérové koncentrace cystatinu C se zvyšují při malém poklesu GF dříve než  $S_{\text{kr}}$ , a proto je tato látka považována za citlivější indikátor mírného poklesu GF. Za normálních okolností se tedy veškerý profiltrovaný cystatin zpětně vsřebává, jeho náleze v definitivní moči ukazuje na tubulopatii.

Dle některých studií je validita stanovení glomerulární filtrace i u nemocných s ascitickou cirhózou větší než výpočty či stanovení užívající kreatinin a za standardních podmínek, kdy není přítomen významnější katabolismus, se mohou blížit přesnosti stanovení clearance inulinu.

## Literatura

- Gonwa TA, Jennings I, Mai ML, et al. Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: Evaluation of current equations. *Liver Transpl* 2004;10:301–309.
- Henriksen JH, Brochner-Mortensen J, Malchow-Moller A, et al. Over-estimation of GFR by single injection 51CrEDTA plasma clearance determination in patients with ascites. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:279–284.
- Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, et al. Review article: Renal function assessment in cirrhosis – difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:969–978.
- Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, et al. Calculation of GFR based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transpl* 2006;21:660–664.
- Skluzacek PA, Szewc RG, Nolan CR, et al. Prediction of GFR in liver transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1169–1176.