

s PCHLAD, TS a PKD1/TSC2-SCG. Díky této metodě lze také získat nové informace o genovém podkladu těchto nemocí a jejich patogenezi.

#### Literatura

Ariyurek Y, Lantinga-van Leeuwen I, Spruit L, et al. Large deletions in the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene. Hum Mutat 2004;23:99.

Connor A, Lunt PW, Dolling C, et al. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. Am J Transplant 2008;8:232–237.

HGMD: Human Gene Mutation Databáze. In: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>, 2008.

Velinov M, Kupferman J, Gu H, et al. Polycystic kidneys and del (4)(q21.1q21.3): further delineation of a distinct phenotype. Eur J Med Genet 2005;48:51–55.

## Časná detekce CKD s využitím eGFR: pochybnosti a rizika

Glassock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1563–1568.

V poslední době jsme svědky široce pojaté snahy o záchyt časných stadií chronického onemocnění ledvin (CKD) pomocí stanovení eGFR výpočtovým vzorcem dle MDRD. Jak známo, vzorec byl užít ve stejnojmenné studii sledující faktory progresu ledvinových onemocnění u celkem 1 642 nemocných a byl vytvořen A. S. Leveyem a spol. pro nemocné s již přítomným chronickým onemocněním ledvin. Základem vzorce je hodnota sérového kreatininu, další proměnné jsou věk, dusík močoviny, albumin, pohlaví a etnikum. Ve výpočtu se kalkuluje s hodnotou korigované GF vztažené na tělesný povrch 1,73 m<sup>2</sup> (vypočítaný z výšky a tělesné hmotnosti). Základní pochybností, kterou autoři v článku otevírají, je použití tohoto vzorce pro běžnou populaci. Využití vzorce je vztaženo k pěti stadiím dle doporučení K/DOQI, což implikuje, že ve stadiu 1 a 2, kdy je hodnota eGFR normální či hraničně snižena, dochází k zařazení pouze na základě močového nálezu (mikro- či makroalbuminurie, proteinurie, event. erytrocyturie). Naproti tomu, zařazení do dalších stadií se děje pouze na základě hodnot GF.

Pokud bychom prováděli vyšetření v běžné populaci, např. s ohledem na riziko kardiovaskulárních onemocnění při záchytu mikroalbuminurie, může se dostat značné procento populace do stadia 3 CKD, aniž by se ovšem jednalo o chronické onemocnění ledvin. Hodnoty jednotlivých stadií dle doporučení K/DOQI nejsou standardizovány vzhledem k věku a pohlaví, takže významná část sledovaného souboru starších žen se na základě pouze tohoto hodnocení ocitne ve skupině stadia 3 CKD (ačkoli ve skutečnosti o chronické onemocnění ledvin nejde). Navíc, hodnota tzv. normální GF pro stadium 1 je pro většinu jedinců vyšší věkové kategorie nedosažitelná.

Ke značným pochybením dochází při přepočtu na standardní tělesný povrch 1,73 m<sup>2</sup>. U osob s nižší tělesnou hmotností je jejich korigovaná výsledná GF nadhodnocena, zatímco u vyšších hmotností je naopak podhodnocena. A je zde další závažný problém, neboť řada vyšetřených nemocných je obézních. Zastoupení svalové hmoty ovlivňující hodnotu sérového kreatininu je u nich významně nižší, než by odpovídalo poměru svalové hmoty k celkové tělesné hmotnosti u člověka s BMI do 27 kg/m<sup>2</sup>.

Pokud bychom v běžné populaci vycházeli pouze ze základního výpočtu MDRD, dopustili bychom se významného přecenění počtu nemocných s CKD, čehož jsme však opakovaně svědky v odborné i laické literatuře.

Cíl časná detekce raných stadií CKD by se tak mohl minout účinkem a zpochybnění validity takto získaných dat by mohlo mít dopad i na skutečně prokázané počty nemocných s CKD, především vyšších věkových skupin diabetiků či hypertenzní neuropatie.

Na základě kritického hodnocení dat některých publikovaných studií v USA autoři dospívají k závěru, že až 30 % nemocných zařazených ve stadiu 3 CKD může mít falešně pozitivní diagnózu. Při všech nedostatcích stanovení samotného sérového kreatininu doporučují autoři tuto hodnotu vzít vždy v potaz a podrobit ji kritické analýze s ohledem na proměnné faktory (věk, tělesná hmotnost, pohlaví, ale i dieta, event. interferující léky či látky při běžném stanovení v laboratoři).

Autoři nedoporučují rutinní použití výpočtového vzorce především v těchto situacích:

1. epidemiologické studie výskytu CKD v populaci;
2. predikce prognózy kardiovaskulárního rizika;
3. zhodnocení funkce ledvin dárců k transplantaci.

Ad 1. Za zvláště zavádějící považují Glassock s Winearls jednorázový výpočet GF pomocí MDRD v širokých epidemiologických studiích běžné populace. Vedle výše zmíněných chyb daných věkem a tělesným povrchem je doplňují další velmi závažnou chybou jednorázově stanovené sérové koncentrace kreatininu. Již při vytvoření vzorce Leveyem a spol. bylo požadováno *dosazení stabilní sérové koncentrace kreatininu, tj. přetrvávající hodnoty po dobu nejméně tří měsíců* (chronické onemocnění). Toto doporučení bylo zahrnuto do původního vzorce užitého ve studii MDRD. Výpočet při použití jednorázového stanovení sérového kreatininu, navíc bez znalosti hodnoty dusíku močoviny a albuminu, může zvýšit výskyt falešně pozitivních výsledků o více než jednu třetinu.

Ad 2. Podobně chybné může být využití výpočtu MDRD u nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Je jisté důležité, abychom znali u těchto jedinců jejich renální funkci, ale opět na základě jednorázového výpočtu nelze predikovat riziko progresu kardiovaskulárního onemocnění. Přítomná mikroalbuminurie, event. mírná proteinurie prokazují poruchu endoteliální funkce, ale nemají přímý vztah k progresi v nekorigovaných stadiích 1–3 CKD.

Ad 3. Vyšetření renálních funkcí u potenciálních živých dárců by se mělo vždy provádět zaručeně přesnou metodou, jako je clearance inulinu, iohexolu či metody izotopové. Dosud není zcela opuštěna ani metoda clearance kreatininu při přesném kontrolovaném sběru moči v laboratoři. U kadaverálních dárců je hodnocení MDRD zatíženo velkou chybou danou měnící se hodnotou sérového kreatininu (event. i dusíku močoviny a albuminu) při rychle se měnícím objemu a složení extracelární tekutiny a perfuzních poměrech v ledvinách.

Autoři uzavírají své šetření, že výpočet dle MDRD představuje nepochybný pokrok z hlediska omezení nutnosti přesného sběru moči i výpočtu predikujícího glomerulární filtrace (nikoli clearance kreatininu, jako předtím užívaný vzorec dle Cockcrofta a Gaulta). Nicméně má být použit pouze v indikacích, k nimž byl vytvořen. V ostatních situacích musí být zohledněny možné výpočtové nepřesnosti a neměly by být činěny klinické závěry pouze na základě jeho výpočtu.

#### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedený článek amerických autorů je pouze jedním z dalších příspěvků k velmi aktuálnímu tématu, jak jednoduše, ale správně měřit renální funkci. Ukazuje na úskalí nyní nejrozšířenější výpočtové metody pro odhad glomerulární filtrace.

Nejpřesněji lze renální clearance měřit pomocí metod založených na udržování konstantní koncentrace látky v plazmě kontinuální infuzí se současným přesným sběrem moči. Funkci ledvin je však možno kvantifikovat také pomocí tzv. vzorkových metod, jejichž

výhodou je fakt, že se při nich neprovádí sběr moči. Tyto postupy jsou založeny na stanovení plazmatické clearance, která je však při použití látek nemetabolizovaných v organismu a vylučovaných pouze ledvinami prakticky identická s renální clearance. Základem pro měření plazmatické clearance po jednorázovém i.v. podání látky je vyhodnocení rychlosti poklesu jeho plazmatické koncentrace pomocí odběrů vzorků plazmy v určitých časových odstupech od aplikace.

U metod používajících odběry více plazmatických vzorků jsou výpočty parametrů funkce ledvin založeny na analýze vycházející z dvoukompartimentového modelu rozložení látek v organismu. Velmi zjednodušeně přitom platí, že čím rychleji klesá plazmatická koncentrace sledované látky, tím lepší je funkce ledvin.

Technicky jednodušší jednovzorkové metody většinou používají k výpočtu celkové funkce ledvin empiricky odvozené vzorce, které popisují závislost funkce ledvin a plazmatické koncentrace látky naměřené ve vzorku plazmy odebraném v určitém časovém odstupu od aplikace. V tomto případě jde o vyjádření skutečnosti, že čím nižší plazmatická koncentrace látky je v určitém čase naměřena, tím lepší je funkce ledvin.

V posledním desetiletí je velmi významně rozšířilo použití výpočtových metod bez nutnosti přesného sběru moči.

Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení a v dnešním konzumním světě představuje i určitý diskomfort pro pacienta. Domnívám se však, že větší diskomfort představuje pro sestry a laboratorní pracovníky, kteří museli s hektolitry této často infekční tekutiny denně manipulovat.

Nejprve byl do klinické praxe v 80. letech 20. století zaveden výpočet clearance kreatininu jakožto měřítka glomerulární filtrace podle autorů Cockcrofta a Gaulta. V praxi šlo o často užívanou metodu odhadu GF. Známý výpočet vychází ze základní proměnné – sérové koncentrace kreatininu – která je ve jmenovateli, a hodnot věku, tělesné hmotnosti a pohlaví, které jsou v čitateli.

Hodnoty  $C_{kr}$  takto vypočítané korelují s hodnotami  $C_{kr}$  změřenými na podkladě přesného sběru moči. Při přesném měření hodnot GF, zvláště u jedinců s vysokou tělesnou hmotností a vyšších věkových kategoriích, však byly zaznamenány větší rozptyly hodnot, proto se od této metody u nefrologických nemocných v současnosti již upouští. Dosud se však užívá např. v některých epidemiologických studiích kardiologických. Je zřejmé, že výpočtový vzorec dle Cockcrofta a Gaulta může umožnit poměrně přesný odhad renální funkce u mladších jedinců s nižší až střední tělesnou hmotností. Validní srovnávací studie výpočtu dle Cockcrofta a Gaulta s metodikou přijímaného přesného standardu (např. clearance inulinu) u nemocných bez primárního onemocnění ledvin však nejsou k dispozici.

Odhad GF pomocí vzorců MDRD (Modification Diet Renal Disease): V posledních letech se pro odhad GF celosvětově nejvíce užívá metoda, která byla vypracována na podkladě velké multicentrické studie sledující vliv příjmu bílkovin v potravě na rychlost progresu chronických renálních onemocnění. Tato studie se označuje MDRD (Modification of Diet in Chronic Renal Disease). Na podkladě této studie, kterou vedli Levey a spol., byl krokovou mnohorozměrovou regresní analýzou odvozen následující vzorec, který má při úpravě jednotek následující tvar:

$$\text{MDRD GF (SI) (ml/min/1,73 m}^2) = 2,84 \times (S_{kr} \times 0,0133)^{-0,999} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times S_{alb}^{0,318} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

Věk je vyjádřen počtem let,  $S_{kr}$  je uveden v  $\mu\text{mol/l}$ ,  $S_{urea}$  v  $\text{mmol/l}$  a  $S_{alb}$  v  $\text{g/100 ml}$ .

V současnosti se stále studuje, jak dalece takto vypočítaná GF odpovídá referenční hodnotě přesně změřené GF za různých patologických stavů.

V nynější době se mezinárodně doporučuje používat zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi proměnnými:

$$\text{GF (ml/min/1,73 m}^2) = 186 \times S_{kr}^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

V souvislosti se zaváděním standardizované metody stanovení kreatininu, kdy je metoda navázaná na mezinárodní standard a použití metody stanovení ID-MS roku 2005, je rovnice modifikována a platí pouze při stanovení kreatininu standardizovanou metodou:

$$\text{GF (ml/min/1,73 m}^2) = 175 \times \text{stand } S_{kr}^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

U vypočtených hodnot vyšších než  $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  se doporučuje uvádět hodnotu  $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti.

Dle vlastních náleží tato metoda poskytuje přesnější odhad GF než metoda Cockcroftova a Gaultova, avšak nemůže nahradit přesné změřené GF například na podkladě clearance inulinu. Obecně je odhad GF pomocí rovnice MDRD doporučován jako základní metoda ke stanovení GF u nás. Je snahou, aby laboratoře při stanovení koncentrace kreatininu v séru uváděly automaticky tuto hodnotu.

Další výpočtové formule: Řada autorů vytvořila různé výpočtové vztahy, které nejčastěji vycházejí ze sérové koncentrace kreatininu, věku, tělesné hmotnosti, výšky či koncentrace urey.

Nankivellova rovnice:

$$\frac{6,7}{S_{kr}} + 25 \times \text{těl. hmotnost}^{0,5} \times \text{urea}^{0,01} \times \text{výška}^2 + 35 \text{ (25 ♀)}$$

Dále se jedná např. o Walsеровu rovnici pro muže a pro ženy, Jaliffeovu rovnici 1 a 2, rovnice Bjornssonovu, Wrightovu, Gate-sovu, Hullovu, Ruleovu, Mawerovu a další.

Nové metody k měření GF: Jako nové metody stanovení GF se mohou uplatnit dynamická magnetická rezonance s použitím gadolinia (Gd-DTPA MR), nebo stanovení iohexolu pomocí elektrokinetické kapilární chromatografie, rtg kontrastní CT s měřením extrakční frakce nebo gadoliniová rtg clearance.

#### Literatura

- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1946;16:31–41.
- Glassock R, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:1117–1121.
- Jurkovic CT, Qui Y, Wang C, et al. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP): program design and demographic characteristics of the population. *Am J Kidney Dis* 2008;Suppl 2:S3–S12.
- Levey AS, Bosch J, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am Intern Med* 1999;130:461–470.
- National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative-Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S266.

## Etnické rozdíly ve vylučování draslíku močí

Turban S, Miller ER, Ange B, et al. Racial differences in urinary potassium excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1396–1402.

**P**říjem draslíku ve stravě je považován za významnou determinantu pro ovlivnění systémové hypertenze. Hypertenze jako nepochybný rizikový faktor pro rozvoj chronického onemocnění