

# Přesnost stanovení glomerulární filtrace u obézních pacientů

*Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F, et al. Accuracy of GFR estimation in obese patients. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:720–727.*

**Z**výšený výskyt obezity především v euroatlantické civilizaci je spojen se zvýšeným rizikem vzniku ledvinových onemocnění a jejich progresí. Recentní studie ukazují, že vedle vlivu obezity jako hlavní příčiny rozvoje diabetu, částečně i hypertenze, může mít zvýšené zastoupení tukové tkáně přímý negativní účinek na funkci ledvin nezávisle na ostatních známých rizikových faktorech. Uplatňují se četné hormonální aktivity, oxidační stres, zánět a endoteliální dysfunkce. Na druhé straně ale zatím chybějí relevantní data o prevalenci a přímých rizikových faktorech poškození ledvin spojeného s obezitou.

Přesně měřená glomerulární funkce u obézních pacientů má proto velký význam nejenom s ohledem na zařazení pacientů v kategoriích chronického onemocnění ledvin (CKD), ale také pro úpravu dávkování léčiv, která jsou vylučována ledvinami. V současné době se pro měření či odhad renální funkce nejčastěji používají vzorce s koncentrací kreatininu. Neexistují však žádné speciální výpočtové rovnice validované pro obezitu, protože hodnoty odhadované glomerulární filtrace (eGF) byly získány a validovány pro celou populaci pacientů s CKD. Vzorec dle Cockcrofta

a Gaulta je výpočtem kreatininové clearance, a nadhodnocuje tedy výpočet glomerulární filtrace (GF) u obézních pacientů vzhledem k vložené hodnotě tělesné hmotnosti. Výpočty dle MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) neužívají celkovou tělesnou hmotnost, ale jsou také validovány pro standardní patientskou populaci a u obézních nadhodnocují výpočet GF. I recentně užívané výpočtové hodnoty CKD-EPI mohou být ovlivněny proměnnými faktory, jako jsou věk, svalová hmota, dieta a tubulární sekrece kreatininu. Dosud užívané výpočtové vzorce nebyly dále validovány pro pacienty starší než 75 let, pro nemocné s malnutricí a velkou variací tělesné hmotnosti a svalové hmoty, ani pro pacienty na nízkobílkovinné dietě. Inulinová clearance je považována za zlatý standard měření GF. Protože GF se mění s hmotností a výškou vyšetřovaných osob, je evidentně nutná korekce na velikost tělesného povrchu. Zde je však u obézních pacientů významný problém v indexaci celkového tělesného povrchu (body surface area, BSA). BSA je při obezitě disproporcionálně ovlivněn tukovou masou, a proto užívaný standardní výpočet tělesného povrchu může být značně nepřesný.

Cílem studie bylo srovnání vypočtených hodnot eGF dle CKD-EPI se standardy inulinové a iohexolové clearance neindexované a indexované dle BSA za podmínek aktuální tělesné hmotnosti či ideální tělesné hmotnosti. Byl sledován vliv těchto alternativ tělesného povrchu na přesnost, spolehlivost a rozdíly v hodnotách GF u obézních dospělých pacientů. V retrospektivní analýze stanovení GF u 209 obézních pacientů (BMI  $34,8 \pm 4,6$ ; 43 % žen) s různými nefropatiemi, vyšetřených v letech 2010–2013 na oddělení renálních funkcí a nefrologie univerzity v Lyonu, byly srovnávány hodnoty renální funkce měřené pomocí inulinové clearance a výpočtem. Byly srovnávány výsledky skupiny obézních ve stadiu CKD 1–5 se skupinou s normální renální funkcí (188 neobézních pacientů s hodnotou BMI  $22,8 \pm 1,9$ ). Tělesný povrch byl indexován dle Duboisova vzorce se stanovením skutečné tělesné hmotnosti (mGFr) nebo ideální tělesné hmotnosti (mGF<sub>i</sub>). Průměrné rozdíly (eGF–mGF) byly porovnány s výsledky získanými u neobézních pacientů.

Ideální tělesná hmotnost byla určena dle Lorenze (výška [cm]–100) – (výška[cm]–150/4). Skutečná hodnota BSA (BSAr) a ideální BSA byly určeny dle vzorce Dubois a Dubois vzhledem k jeho širokému užití v praxi ( $0,007184 \times$  celková tělesná hmotnost [kg]<sup>0,425</sup>  $\times$  výška [cm]<sup>0,725</sup>). Obezita byla definována dle WHO jako BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Vyšetření kreatininu bylo provedeno enzymatickou metodou s kalibrací dle izotopové diluční hmotnostní spektrometrie. Přesné měření GF bylo provedeno pomocí inulinové clearance se sběrem moči standardní technikou (INUTEST 25%, Fresenius Kabi, Austria), enzymatické metody či iohexolové clearance (Omnipaque, GE Healthcare SAS, France), stanovení provedeno HPLC.

Při hodnocení výsledku bylo zjištěno, že průměrná skutečně naměřená hodnota GF (mGFr)  $51,6 \pm 24$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byla signifikantně nižší než nekorigovaná mGF, mGF<sub>i</sub> a eGF dle CKD-EPI. Současně měla eGF dle CKD-EPI menší zjištěné odchylky s mGF a mGF<sub>i</sub> ve srovnání s mGFr. Rozdíl mezi eGF dle CKD-EPI a mGFr byl větší u obézních ve srovnání s neobézními pacienty (8,7 vs. 0,58;  $p < 0,001$ ). Studie dále ukázala, že u obézních pacientů s CKD byla přesnost výpočtu eGF dle CKD-EPI lepší při hodnotách GF  $\leq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Korekce mGF vztažená na tělesný povrch ideální tělesné hmotnosti poskytuje menší odchylky než mGF korigovaná na tělesný povrch skutečné tělesné hmotnosti.

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Hodnota glomerulární filtrace (GF) je definována jako objem plazmy, který je ledvinami očištěn od dané látky za jednotku času. Ideálním markerem filtrace je inulin (látko volně filtrovaná v glomerulu, není resorbována, metabolizována ani syntetizována), především ve variantě stanovení močové clearance. Klinicky přínosná výpočtová stanovení GF jsou odvozena z recipročního vztahu GF a sérové koncentrace kreatininu při současném zohlednění dalších faktorů včetně věku, pohlaví a rasy. V roce 1999 byla zveřejněna rovnice ze studie MDRD, která stanovuje GF s korekcí na plochu tělesného povrchu s následnou úpravou pro mezinárodně standardizované metody stanovení koncentrace kreatininu. Tato rovnice však byla vytvořena pro nemocné s CKD 3–4 a s dlouhodobější (min. 6 týdnů) stabilní renální funkcí. V roce 2009 byla zveřejněna jedna z přepracovaných rovnic, která dosahuje menšího zkreslení při vyšších hodnotách ukazatelů renální funkce než rovnice MDRD (především CKD 1–2). Přesnost rovnic pro výpočet GF se obvykle označuje hodnotou  $P_{30}$ , která vyjadřuje procentuální zastoupení hodnot eGF v rámci 30 % skutečných naměřených hodnot GF. U rovnice MDRD bylo např. popsáno významné podhodnocení eGF u osob s GF větší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $P_{30}$  dosahuje hodnot v rozmezí 73–93 %. Ve většině studií při hodnocení výpočtu  $P_{30}$  u rovnice CKD-EPI dosahovala  $P_{30}$  hodnot nad 90 %. U stabilizovaných nemocných po transplantaci ledviny je rovnice CKD-EPI přesnější při hodnotách GF vyšších než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zatímco použití rovnice MDRD poskytovalo přesnější výsledky u nemocných se sníženou renální funkcí. Ve snaze dále zpřesnit výpočet odhadu GF byly zveřejněny další dvě rovnice, které využívají buď stanovení samotného cystatinu C (CKD-EPI<sub>cys</sub>) či rozdílu hodnot kreatininu a cystatinu (CKD-EPI<sub>kr-cys</sub>). Zatímco při výpočtu užívajícím samotný cystatin C byla hodnota  $P_{30}$  86 %, při použití kombinované verze rovnice bylo dosaženo hodnoty  $P_{30}$  92 % s vyšší přesností a nižší kvalifikační chybou. Na základě těchto výsledků byly v rámci studie zaměřené na seniory (BIS) vytvořeny upravené rovnice využívající jak kreatinin (BIS1), tak kreatinin a cystatin (BIS2). Při užití těchto rovnic bylo v seniorské populaci (věk  $\geq 75$  let) dosaženo hodnot  $P_{30}$  95 %, resp. 96 %.

V komentované studii bylo prokázáno, že glomerulární filtrace měřená u obézních pacientů tzv. zlatou standardní metodou (inulinová nebo iohexolová clearance) poskytuje hodnoty nižší, když je provedena korekce BSA vztažená na skutečnou tělesnou hmotnost, což nebylo prokázáno u neobézních pacientů. Stanovení eGF dle CKD-EPI se neliší od hodnot mGF či mGF<sub>i</sub>, což potvrzuje dobrou predikci tohoto výpočtu i pro obézní pacienty především ve stadiu CKD3. Zásadním problémem je zřejmě korekce výpočtu na tělesný povrch, který byl výpočtově adjustován na hodnoty BMI menší než 28. Proto i vyšetření inulinové a iohexolové clearance vztažené na skutečnou hmotnost obézních pacientů může poskytovat hodnoty signifikantně nižší, než je skutečná GF. Je zřejmé, že mezi tělesnou hmotností a BSA dle současných výpočtů není přímá lineární korelace. Bohužel, zatím není jasně definován výpočet ani indexace hodnot BSA při vyšších stupních obezity. Dle některých autorů (Ogden et al., 2004) se při hodnocení korigované GF u BMI  $\geq 35$  užívá přepočtená BSA 2,06 m<sup>2</sup> pro muže a 1,83 m<sup>2</sup> pro ženy. Ve výše uvedené komentované studii však byly významné rozdíly zjištěny až při hodnotách BMI  $\geq 40$ . Při hodnocení BMI je však třeba vzít v potaz, že tělesná hmotnost i u obézních je tvořena součtem množství tělesného tuku a tukuprosté tkáně. Je proto zřejmé, že tento poměr může být i při stejné hodnotě BMI různý, a tedy vypočtené hodnoty BSA nemusejí zcela přesně odrážet za-

*stoupení tukové tkáně. Detailní hodnocení by vyžadovalo měření např. pomocí DEXA, MR či bioimpedance. Je však nepochybné, že při měření GF u pacientů s CKD s BMI  $\geq 40$  by se měla užít i při přesných metodách měření, jako je inulinová a iohexolová clearance, korekce BSA na ideální tělesnou hmotnost, nikoli na hmotnost zjištěnou.*

### **Literatura**

Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2014;23:258–266.

Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, et al. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002. Adv Data 2004;347:1–17.

Park EJ, Pai MP, Dong T, et al. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. Ann Pharmacother 2012;46:317–328.