

Funkční vyšetření ledvin v klinické praxi

Josef Zadražil

III. Interní klinika FN a LF UP Olomouc



Brno 1. 10. 2010



Definice a klasifikace chronických onemocnění ledvin

- Strukturální nebo funkční postižení ledvin trvající déle než 3 měsíce s poklesem nebo bez poklesu GF
- $GF < 1.0 \text{ ml/s/1.73 m}^2$ déle než 3 měsíce s nebo bez postižení ledvin
- Stadia chronického onemocnění ledvin jsou definována na základě úrovně GF, bez ohledu na etiologii onemocnění

Význam definice stadií chronického onemocnění ledvin

- Definovat stadia onemocnění ledvin je užitečné pro komunikaci s odbornou i laickou veřejností
- Vyšší stadium má zpravidla vyšší riziko progresu do chronického selhání ledvin
- Vyšší stadium má vyšší výskyt komplikací renální nedostatečnosti (*arteriální hypertenze, anemie, minerálová kostní nemoc atd.*)
- Vyšší stadium má vyšší riziko kardiovaskulárních komplikací
- Pacient s chronickým onemocněním ledvin by měl být odeslán k nefrologovi a přípravná opatření na náhradu funkce ledvin by měla být zahájena nejpozději při vstupu do stadia 4 (*pokles GF pod 0.5 ml/s*)



www.kidney.org

Professionals

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Stádia chronických chorob ledvin

(NKF - K/DOQI 2002)

1. Poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	GF > 1.5 ml/s
2. Mírný pokles GF	GF 1.0 -1.49 ml/s
3. Střední pokles GF	GF 0.5 - 0.99 ml/s
4. Těžký pokles GF	GF 0.25 - 0.49 ml/s
5. Renální selhání	GF < 0.25 ml/s

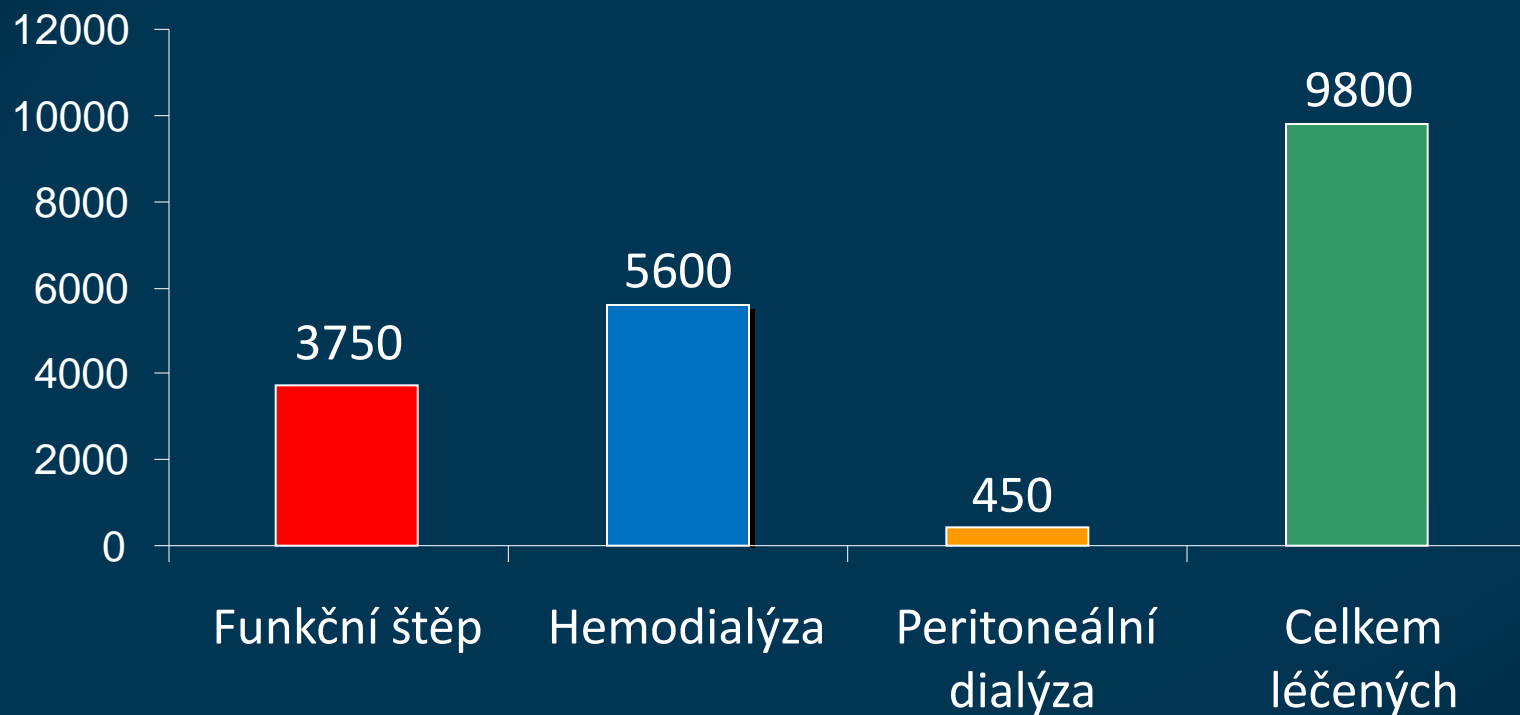
Stadia renálního poškození / selhání

	Popis	GFR (ml s⁻¹ (1,73 m²)⁻¹)	Prevalence (%)	Akce
-	Zvýšené riziko	≥ 1,0 s rizikovými faktory CKD	-	screening, redukce rizika CKD
1	Renální poškození s normální nebo zvýšenou GFR	≥ 1,5	3,3	diagnóza a léčba; léčba komorbidit; zpomalení progrese, redukce rizika CKD
2	Renální poškození s mírně sníženou GFR	1,0 – 1,49	3,0	odhad progrese
3	Středně snížená GFR	0,5 – 0,99	4,3	hodnocení a léčba komplikací
4	Závažně snížená GFR	0,25 – 0,49	0,2	příprava pro dialýzu/ transplantaci
5	Renální selhání	< 0,25	0,1	dialýza/ transplantace (při urémii)

Příčiny chronického selhání ledvin

- Diabetická nefropatie
- Ischemická choroba ledvin
- Primární a sekundární glomerulopatie
- Chronické tubulointersticiální nefritidy
- Polycystická choroba ledvin
- Myelomová ledvina
- Hereditární nefritidy
- Vaskulární nefroskleróza
- Ostatní nefropatie

Léčba CHSL v České republice



Vyšetření funkce ledvin

- Otázka přesného posouzení renální funkce je jedním z významných problémů současné klinické nefrologie
- Stanovení funkce ledvin vyžaduje podrobnější hodnocení, než je pouhé stanovení koncentrace kreatininu v séru

Možnosti stanovení glomerulární filtrace

- Clearance inulinu
 - Izotopové metody (^{125}I - iothalamát, ^{54}Cr - EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DTPA)
-
-
- Sérová koncentrace kreatininu a močoviny
 - Clearance kreatininu
 - Predikční formule (Cockcroft a Gault, MDRD, Nankivell, Jeliff, Walser)
 - Průměrná hodnota reziduální C_{kr} a C_{urea}
 - Nové endogenní látky (cystatin C, symetrický dimethylarginin)

Ideální látka pro měření GF (inulin)

- Fyziologicky inertní látka
- Látka je volně filtrována v glomerulech
- Látka není syntetizována nebo metabolizována v ledvině
- Látka není secernována nebo reabsorbována v tubulárním aparátu
- Množství látky vyloučené do moči je stejné jako množství profiltrované v glomerulech

Normální hodnoty C_{in} v závislosti na věku

	normální hodnoty C_{in} (ml/s/1,73 m ²)	
věk (roky)	muži (průměr ± SD)	ženy (průměr ± SD)
20–29	2,13 (0,44)	1,96 (0,40)
30–39	1,93 (0,38)	1,78 (0,35)
40–49	1,75 (0,35)	1,61 (0,31)
50–59	1,55 (0,31)	1,43 (0,28)
60–69	1,35 (0,26)	1,25 (0,25)
70–79	1,16 (0,23)	1,06 (0,21)
80–89	0,96 (0,20)	0,88 (0,18)

Kreatinin

- Kreatinin je produktem metabolismu kreatinu
- Molekulární hmotnost 113, distribuční prostor cca 50% tělesné hmotnosti
- Relativně konstantní a stabilizovaná plazmatická koncentrace
- Kreatinin je volně filtrován v glomerulu a není v ledvině metabolizován
- Hodnota C_{kr} je určena velikostí GF a intenzitou tubulární sekrece kreatininu
- Při nízké diuréze se může 5-10% profiltrovaného množství kreatininu resorbovat v distálním nefronu pasivní difuzí

Historie stanovení kreatininu

- Jaffé M. popsal v r. 1886 reakci kyseliny pikrové s kreatininem

Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins.

Von

M. Jaffe.

(Aus dem Laboratorium für medicin. Chemie zu Königsberg i. Pr.)

(Der Redaktion zugegangen am 26. Juni 1886.)

Faktory ovlivňující koncentraci kreatininu v plazmě

- Filtrační funkce ledvin
- Svalová hmota jedince
- Příjem tepelně zpracovaného masa
- Funkce jater
- Měny distribučního prostoru pro kreatinin (otoky)
- Léky (koncentraci kreatininu v séru ↑ cefalosporiny, trimetoprin, cimetidin, amilorid – blokáda tubulární sekrece kreatininu)

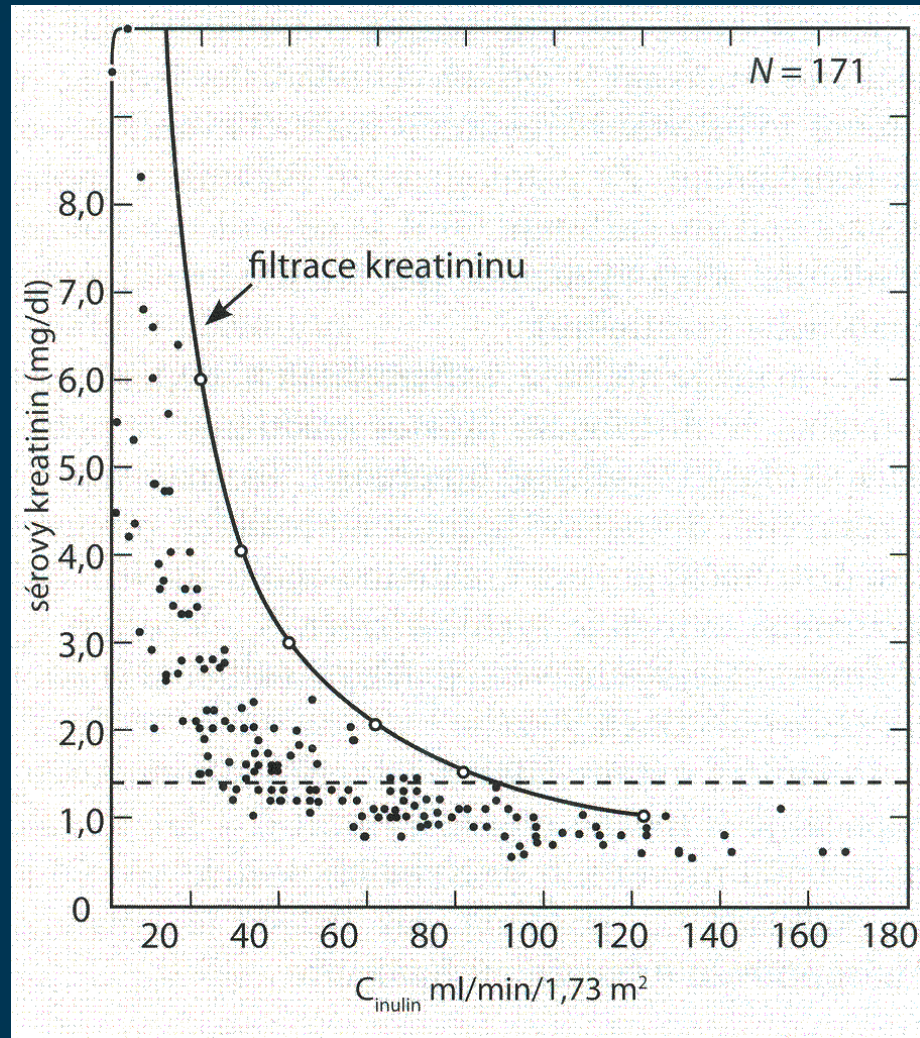
Clearance endogenního kreatininu

- Obvykle vypočítávána z 24 hod. sběru moče (kratší sběrné periody jsou méně přesné)

- $$C_{kr} \text{ (GFR)} = \frac{U_{kr} \times V}{S_{kr}}$$

- Výsledek by měl být vztažen k tělesnému povrchu a uváděn na 1.73 m²

Vztah mezi koncentrací kreatininu a GF



Limitace clearance kreatininu

■ Neúplný sběr moče

vylučování kreatininu  muži 20-25 mg/kg
ženy 15-20 mg/kg

■ Vzestup sekrece kreatininu v tubulárním aparátu za podmínek renální insuficience

množství kreatininu vyloučeného do moči tubulární sekrecí narůstá v závislosti na poklesu GF

■ Extrarenální degradace kreatininu

při zvýšení kreatininu $> 530 \mu\text{mol/l}$ narůstá počet bakterií v GIT a zvyšuje se aktivita bakteriální kreatininázy

Tubulární sekrece kreatininu

C_{in} (ml/s/1,73 m ²)	0,35 - 0,67	0,17 - 0,34	<0,17
C_{kr}/C_{in}	1,53 ± 0,25	1,72 ± 0,30	2,11 ± 0,29

Formule Cockcrofta a Gaulta (CG)

$$\frac{(140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost}}{49 S_{kr}}$$

{u žen se výsledek násobí koeficientem 0.85}

Formule Cockcrofta a Gaulta (CG)

$$\begin{array}{l} \text{MEN} \quad C_{cr} = \frac{(140 - \text{age})(\text{weight})}{72 \times P_{cr}(\text{mg/dL})} \quad \text{or} \quad C_{cr} = \frac{1.23(140 - \text{age})(\text{weight})}{P_{cr}(\mu\text{mol/L})} \\ \text{WOMEN} \quad C_{cr} = \frac{(140 - \text{age})(\text{weight})}{85 \times P_{cr}(\text{mg/dL})} \quad \text{or} \quad C_{cr} = \frac{1.04(140 - \text{age})(\text{weight})}{P_{cr}(\mu\text{mol/L})} \end{array}$$

age – years

weight – kg

P_{cr} – plasma creatinine

The formula overestimates C_{cr} in obese patients and those on a low protein diet.

Annals of Internal Medicine

A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation

Andrew S. Levey, MD; Juan P. Bosch, MD; Julia Breyer Lewis, MD; Tom Greene, PhD; Nancy Rogers, MS; and David Roth, MD, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group*

Background: Serum creatinine concentration is widely used as an index of renal function, but this concentration is affected by factors other than glomerular filtration rate (GFR).

Objective: To develop an equation to predict GFR from serum creatinine concentration and other factors.

Design: Cross-sectional study of GFR, creatinine clearance, serum creatinine concentration, and demographic and clinical characteristics in patients with chronic renal disease.

Patients: 1628 patients enrolled in the baseline period of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study, of whom 1070 were randomly selected as the training sample; the remaining 558 patients constituted the validation sample.

Methods: The prediction equation was developed by stepwise regression applied to the training sample. The equation was then tested and compared with other prediction equations in the validation sample.

Results: To simplify prediction of GFR, the equation included only demographic and serum variables. Independent factors associated with a lower GFR included a higher serum creatinine concentration, older age, female sex, nonblack ethnicity, higher serum urea nitrogen levels, and lower serum albumin levels ($P < 0.001$ for all factors). The multiple regression model explained 90.3% of the variance in the logarithm of GFR in the validation sample. Measured creatinine clearance overestimated GFR by 19%, and creatinine clearance predicted by the Cockcroft–Gault formula overestimated GFR by 16%. After adjustment for this overestimation, the percentage of variance of the logarithm of GFR predicted by measured creatinine clearance or the Cockcroft–Gault formula was 86.6% and 84.2%, respectively.

Conclusion: The equation developed from the MDRD Study provided a more accurate estimate of GFR in our study group than measured creatinine clearance or other commonly used equations.

Formule MDRD

$$2.84 \times (S_{kr} \times 0.0133)^{-0.999} \times \text{věk}^{-0.176} \times (s_{urea} \times 2.8)^{-0.170} \times (S_{alb})^{0.318}$$

{u žen se výsledek násobí koeficientem 0.762}

Formule MDRD

Equation from MDRD study

$$\text{GFR} = 170 \times P_{\text{cr}}(\text{mg/dL})^{-0.999} \times \text{age}^{-0.176} \times \text{SUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318}$$

or

$$\text{GFR} = 14\,961 \times P_{\text{cr}}(\text{mg/L})^{-0.999} \times \text{age}^{-0.176} \times \text{SUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318}$$

If patient is female, multiply the value by 0.762

If patient is Black, multiply the value by 1.18

age – years

weight – kg

P_{cr} – plasma creatinine

SUN – serum urea nitrogen

Alb – serum albumin

Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace

Autorský kolektiv: Zima Tomáš, Teplan Vladimír, Tesař Vladimír, Racek Jaroslav, Schück Otto, Janda Jan, Friedecký Bedřich, Kubíček Zdeněk, Kratochvíla Josef

Na základě současných poznatků Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP doporučují pro výpočet odhadu glomerulární filtrace používat (výše v textu uvedenou a vysvětlenou) zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi členy:

$$eGF = 547,1535 \cdot S_{kr}^{-1,154} \cdot věk^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$$

Při použití standardizované metody stanovení kreatininu, má rovnice modifikovaný tvar:

$$[ml \cdot s^{-1} \cdot 1,73m^{-2}]$$

$$eGF = 515,3832 \cdot (stand S_{kr})^{-1,154} \cdot věk^{-0,203} \cdot 0,742 \text{ (ženy)} \cdot 1,21 \text{ (černá populace)}$$

U vypočtených hodnot vyšších než $1,5 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ se doporučuje uvádět hodnotu $\geq 1,5 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti. Hodnoty $1,0$ až $1,5 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ je nutno individuálně hodnotit ve vztahu ke klinickému obrazu. Hodnota eGF dle MDRD nižší než $1,0 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ je považována za hodnotu patologickou. Od 40 let věku života hodnota eGF klesá přibližně o $0,17 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73\text{m}^{-2}$ na dekádu.

Odhad GF pomocí vzorců MDRD se nedoporučuje používat u dětí a těhotných.

Limitace predikčních formulí

- **Standardizace proměnných veličin**
(věk, hmotnost, urea, albumin, a pod.)
- **Metodika vyšetření kreatininu**
 - Metody založené na Jaffého reakci
 - Kinetická metoda s alkalickým pikrátem
 - Izotopová diluční hmotnostní spektrometrie (ID-MS)
 - Enzymatické metody

Odhad glomerulární filtrace (GFR) podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Zadání vstupních hodnot:

Kreatinin v plazmě (séru) v $\mu\text{mol/l}$

 Nová kalibrace IFCC

Věk v rocích

Pohlaví

 Muž

 Žena

Urea v plazmě (séru) v mmol/l

Albumin v plazmě (séru) v g/l



Výsledek výpočtu (v $\text{mls}^{-1} (1,73\text{m}^2)^{-1}$):

Odhad glomerulární filtrace (GFR) podle rovnice MDRD = 0.9955

**Nový kalkulátor MDRD
s volbou kalibrace
kreatininu**

Odhad glomerulární filtrace - Windows Internet Explorer

http://www.naskl.cz/vzdelavani/kalkulatory/GFR-MDRD/GFRMkoment.htm

Komentář k odhadům glomerulární filtrace

Rovnice pro odhad glomerulární filtrace, označovaná jako rovnice MDRD, byla převzata z multicentrické studie (Levey, 1999) zabývající se vlivem nízkoproteinové diety na rychlost progresu chronických renálních onemocnění (Modification of Diet in Renal Disease - MDRD). V této studii autoři navrhli vzorec pro predikci glomerulární filtrace vyplývající z multivariantní regresní analýzy na podkladě sérové koncentrace kreatininu, močoviny, albuminu a základních demografických veličin. Zjednodušené varianty rovnice vynechávají albumin nebo albumin a ureu.

Vzhledem k nově zaváděné kalibraci stanovení kreatininu podle IFCC autoři rovnice MDRD modifikovali původní tříparametrovou rovnici (sérový kreatinin, věk a pohlaví) pro podmínky nové kalibrace. V podstatě se látková koncentrace kreatininu stanovená na základě nové kalibrace v rovnici dělí faktorem 0,95, čímž je zajištěna porovnatelnost výsledků odhadu glomerulární filtrace podle MDRD rovnice před datem nové kalibrace a po tomto datu. Je-li tedy v kalkulátoru zadáno, že se jedná o novou kalibraci kreatininu, použije se nová modifikovaná rovnice (z kreatininu, věku a pohlaví) bez ohledu na to, zda je k dispozici urea nebo albumin.

Hotovo Internet 100%

Cystatin C

- Polypeptid tvořený 120 AK
- Molekulární hmotnost je 13.3 kDa
- Je vytvářen všemi jadernými buňkami v konstantním množství
- Tvorba cystatinu není ovlivňována dietou, věkem, pohlavím ani svalovou hmotou
- Sérové koncentrace cystatinu C se v průběhu 24 hod. významně nemění
- Při použití imunonefelometrické metody se hodnoty S_{cyst} pohybují u dospělých jedinců v rozmezí 0.70-1.21 mg/l

Cystatin C a ledviny

- Volně prochází glomerulární membránou
- Molekuly cystatinu C jsou vychytávány a metabolizovány tubulárními buňkami
- Při poklesu GF je v tubulárních buňkách metabolizováno menší množství cystatinu C a v důsledku toho stoupá jeho koncentrace v séru
- Ke zvyšování sérové koncentrace cystatinu C dochází v hyperbolické závislosti na poklesu filtrace

Cystatin C a filtrační funkce ledvin (1)

- Distribuční prostor cystatinu C je menší než distribuční prostor kreatininu
- Ke zvyšování sérové koncentrace cystatinu C dochází dříve než k vzestupu kreatininu
- Koncentrace cystatinu C v séru se zvýší již při poklesu $GF < 1.5 \text{ ml/s/1.73 m}^2$
- Koncentrace cystatinu C je senzitivnějším ukazatelem lehké renální insuficience než koncentrace kreatininu

Cystatin C a filtrační funkce ledvin (2)

- Mezi reciproční hodnotou sérové koncentrace cystatinu C ($1/S_{\text{cyst}}$) a glomerulární filtrací (inulin) byla nalezena významná závislost ($r = 0.916$)
- Méně významná závislost byla prokázána i mezi reciproční hodnotou sérové koncentrace cystatinu C ($1/S_{\text{cyst}}$) a clearancí kreatininu ($r = 0.70$)
- Podle současných názorů se nepovažuje za pravděpodobné, že by stanovování sérové koncentrace cystatinu C mohlo nahradit přesné měření GF

Výpočet GF z koncentrace cystatinu C v séru podle Grubba

$$GF \text{ (ml/s)} = 1.4115 \times S_{\text{cyst}}^{-1.680} \times F$$

S_{cyst} = koncentrace cystatinu C v mg/l

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

Nové poznatky o cystatinu C

- **Cystatin C je ukazatelem přidružených zánětlivých procesů a endoteliální dysfunkce**

Singh D et al.: Heart and Soul study, NDT 2007

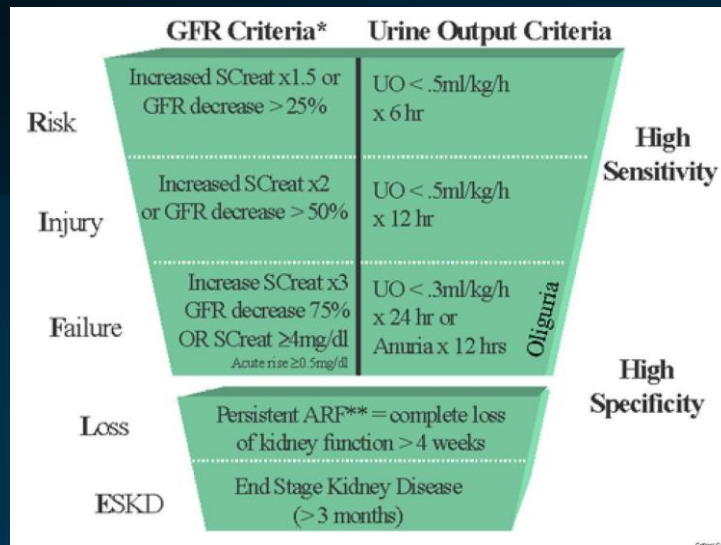
- **Mezi hodnotami cystatinu C a rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality existuje lineární vztah**

Shlipak et al.: Am J Med 2008

- **Zvýšené koncentrace cystatinu C v séru jsou rizikovým faktorem srdečního selhání u starších jedinců**

Sarnak M HJ et al.: Ann Int Med 2005

Nová klasifikace akutního poškození ledvin



RIFLE

Table 1 Proposed classification/staging system for acute kidney injury, based on modification of RIFLE criteria.

Stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
1	Increase of $\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$ (0.3 mg/dl) OR to 150–200% of baseline (1.5–2.0-fold)	<0.5 ml/kg/h for >6 h
2	Increase to >200–300% of baseline (>2–3-fold)	<0.5 ml/kg/h for >12 h
3 ^a	Increase to >300% of baseline (>3-fold; or serum creatinine $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ [4.0 mg/dl] with an acute rise of at least $44 \mu\text{mol/l}$ [0.5 mg/dl])	<0.3 ml/kg/h for 24 h OR anuria for 12 h

Only one criterion (creatinine or urine output) needs to be fulfilled to qualify for a stage. ^aPatients who receive renal replacement therapy are considered to have met the criteria for Stage 3, irrespective of the stage that they are in at the time of commencement of renal replacement therapy. Permission obtained from BioMed Central © Mehta RL et al. (2007) *Crit Care* 11: R31.

Kriterium: GF

Kriterium: diuréza

Risk

SKrea zvýšen o 26,4 $\mu\text{mol/l}$
nebo o 50-100 % (1,5 – 2x proti
výchozí hodnotě) nebo pokles
GFR o > 25 %

Diuréza pod 0,5 ml/h a kg po
dobu více než 6 hodin

**Vysoká
senzitivita**

Injury

SKrea zvýšen o 100-300 %
(tj. 2 – 3x proti výchozí
hodnotě) nebo pokles
GFR o > 50 %

Diuréza pod 0,5 ml/h a kg po
dobu více než 12 hodin

Failure

SKrea zvýšen o 300 % (3x)
nebo pokles GFR o > 75 %
nebo kreatinin 354 $\mu\text{mol/l}$ a
více s akutním vzestupem o
minimálně 44 $\mu\text{mol/l}$

Diuréza pod 0,3 ml/h a
kg po dobu 24 hodin
nebo anurie po dobu
12 hodin

Oligurie

Loss

Persistující akutní renální selhání = kompletní ztráta
funkce ledvin po dobu více než 4 týdny

End

Konečné stadium onemocnění ledvin
(ESKD) (více než 3 měsíce)

**Vysoká
specifita**

Klasifikace AKI

■ I. stadium

zvýšení kreatininu o 50% nebo o 30 $\mu\text{mol/l}$
a/nebo pokles diurézy $< 0.5 \text{ ml/kg/hod}$ po dobu > 6 hodin

■ II. stadium

zvýšení kreatininu o 100%
a/nebo pokles diurézy $< 0.5 \text{ ml/kg/hod}$ po dobu > 12 hodin

■ III. stadium

zvýšení kreatininu o 200% nebo kreatininémie $> 350 \mu\text{mol/l}$
a/nebo pokles diurézy $< 0.5 \text{ ml/kg/hod}$ po dobu > 24 hodin nebo
anurie > 12 hodin

Biomarkery akutního poškození ledvin

- Při akutních změnách funkce ledvin není hodnota kreatininu spolehlivým ukazatelem
- Důvody:
 1. Koncentrace kreatininu v séru může kolísat v širokém rozmezí v závislosti na věku, pohlaví, svalové hmotě, metabolismu svalů, užívaných lécích a stavu hydratace
 2. Při akutních změnách GF neodráží koncentrace kreatininu v séru - až do dosažení ustáleného stavu - přesně funkci ledvin

Časné biomarkery AKI

- Neutrofilní lipokalin asociovaný s gelatinázou (NGAL)
- Interleukin 18 (IL-18)
- Cystatin C
- Molekula poškození ledvin 1
(kidney injury molecule 1 = KIM-1)

Stanovení těchto markerů umožňuje včasnou diagnostiku, predikci rozvoje a závažnosti AKI a včasnou terapeutickou intervenci

Závěry

- Stupeň snížení GF slouží jako klasifikační ukazatel závažnosti poškození ledvin
- Nejpřesnější metodou pro stanovení GF je clearance inulinu, vyžaduje však náročné laboratorní vyšetření za standardních podmínek hydratace
- Odhad GF podle Cocrofta a Gaulta je v současné době považován za obsolétní
- Stanovení GF podle MDRD poskytuje výsledky blízké skutečné hodnotě GF
- U dětí a mladistvých je doporučeno používat pro odhad GF rovnici podle Schwartze