

Sérová koncentrace kreatininu a funkce ledvin (nový vhled do staré problematiky)

O. Schück, V. Teplan, I. Smrčková, J. Skibová, M. Štollová

Klinika nefrologie IKEM, Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc., a Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha, vedoucí prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Souhrn: V stručném přehledu rozebrány současné možnosti posouzení glomerulární filtrace na podkladě samotné neupravené sérové koncentrace kreatininu (S_{Kr}) a kdy je třeba užít tzv. upravené (adjustované) hodnoty S_{Kr} . Z hlediska adjustované hodnoty S_{Kr} je podrobněji rozebrán vzorec Cockcrofta a Gaulta a predikce GF na podkladě zkráceného vzorce MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Klíčová slova: sérová hladina kreatininu – predikce glomerulární filtrace – zkrácený MDRD vzorec

Serum creatinine concentration and renal function (new insight into an old problem)

Summary: In the brief review current possibilities of assessment of glomerular filtration rate based on single non-adjusted serum creatinine concentrations (S_{Kr}) are analysed and when so-called adjusted values of S_{Kr} are necessary to be used. In terms of adjusted value of S_{Kr} Cockcroft-Gault equation and prediction of GF based on abbreviated MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) equation are analysed in more detail.

Key words: serum creatinine concentration – glomerular filtration prediction – abbreviated MDRD equation

Skutečnost, že s klesající funkcí ledvin stoupá sérová koncentrace kreatininu (S_{Kr}), je dobře známa již od počátku minulého století [6]. Nicméně ani do současné doby nebyla s konečnou platností dořešena otázka, jak nejlépe využít S_{Kr} v denní praxi pro posouzení funkce ledvin.

Jelikož je dobře známo, že S_{Kr} závisí vedle úrovně renální funkce na řadě extrarenálních faktorů [5], byly hledány možnosti „úpravy“ (adjustace) S_{Kr} umožňující přesnější predikci glomerulární filtrace (GF) než samotná hodnota S_{Kr} .

V tomto krátkém přehledu se pokoušíme shrnout, kdy (na podkladě současných znalostí) poskytuje samotná (neadjustovaná) hodnota S_{Kr} dostatečnou (resp. potřebnou) infor-

maci o úrovni renální funkce, a dále kdy je žádoucí užít adjustovanou hodnotu S_{Kr} . Konečně se pokusíme vyjádřit k problematice, která z četných adjustací se jeví jako nejlepší (poskytuje dostatečně přesnou predikci GF).

A) **Na podkladě samotné hodnoty S_{Kr}** můžeme pouze semikvantitativně posoudit úroveň renální funkce. Je dobře známo, že u astenických jedinců nebo u pacientů s vyčerpávacími chorobami (spojenými s úbytkem svalové hmoty) normální hodnota S_{Kr} nevylučuje významné snížení renální funkce. Jako typický příklad, kdy samotná hodnota S_{Kr} selhává při odhadu renální funkce, lze uvést jedince s jaterní cirhózou,

u kterých je snižená tvorba kreatinu v játrech, vytváří se méně kreatininu ve svalech, retinovaný kreatinin je rozprostřen ve větším distribučním prostoru (ascites, otoky) a nakonec se při stanovení S_{Kr} běžnými analytickými metodami uplatňuje negativní interference s bilirubinem.

Samotná hodnota S_{Kr} si však zachovává důležitou roli při rozpoznávání **rychlých (akutních) změn u jednoho a téhož jedince**. Tímto označením míníme změny S_{Kr} v průběhu několika dnů, maximálně týdnů. V tomto případě odpadá individuálně neznámý vliv extrarenálních faktorů ovlivňujících S_{Kr} (každý jedinec je sám sobě kontrolou).

Jako příklad lze uvést náhlé zvyšování S_{Kr} u akutního selhávání ledvin

nebo i malé změny S_{Kr} (v rozmezí 20 až 30 $\mu\text{mol/l}$) u jedinců s transplantaovanou ledvinou (včasné rozpoznání rejekce nebo jiné komplikace).

Užití samotné hodnoty S_{Kr} (i u jednoho a téhož jedince) je problematické při posuzování *progrese chronických renálních onemocnění*. Tato skutečnost je dána tím, že se při postupném poklesu počtu fungujících nefronů uplatňuje změna vylučování kreatininu v reziduálních nefronech. V těchto případech se významně zvyšuje tubulární sekrece kreatininu, takže renální clearance kreatininu (C_{Kr}) se významně odchyluje od skutečné hodnoty GF. V důsledku této změny hodnota C_{Kr} klesá pomaleji než GF a hodnota S_{Kr} se zvyšuje pomaleji než odpovídá poklesu GF [7,9].

Z těchto důvodů posuzování rychlosti progrese chronických renálních onemocnění a posuzování účinnosti užitého terapeutického postupu pouze na podkladě S_{Kr} je nedostačující. Pochopitelně, že stejný závěr se týká i různých ukazatelů rychlosti progrese chronických renálních onemocnění. Z těchto se dosud nejčastěji užívá reciproká hodnota sérové koncentrace kreatininu ($1/S_{Kr}$) nebo času, za který dojde ke zdvojnásobení S_{Kr} .

B) Adjustovaná hodnota S_{Kr} přihlíží k extrarenálním faktorům ovlivňujícím hladinu kreatininu ve vnitřním prostředí. Možnost adjustace S_{Kr} a přesnější predikce GF získala velký zájem klinických pracovníků. Predikce GF na podkladě adjustované S_{Kr} nevyžaduje sběr moči a spolupráci vyšetřovaného jedince. Tak jako při vyšetřování samotné hodnoty S_{Kr} je nutný jen odběr vzorku krve z periferní žíly. Znalost potřebných hodnot k výpočtu GF na podkladě adjustované hodnoty S_{Kr} je snadná (věk, pohlaví, v některých případech tělesná hmotnost).

Pokrok ve výzkumu této problematiky se opírá o prohlubování matematicko-statistické analýzy vztahů

mezi predikovanými formulími a přesně změřené hodnoty GF.

Formule predikující GF jsou obvykle odvozovány na podkladě krokové multivariátní analýzy. Dále je nutno vždy hodnotit přesnost navržených predikčních formulí a tzv. možnou směřitelnost s metodami umožňujícími přesné měření GF (obvykle clearance inulinu nebo iothalamatu).

Potřeba přesnějšího hodnocení poklesu GF vyplývá též z posledních doporučení NKF (National Kidney Foundation 2002), která klasifikuje úroveň GF do pěti stadií [2]:

1. stadium je charakterizováno normální hodnotou GF ($> 1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$). Renální patologie se v těchto případech projevuje v močovém nálezu nebo pomocí zobrazovacích metod či na podkladě bioptického nálezu.

2. stadium je charakterizováno GF v rozmezí $1,0\text{--}1,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) a je označováno jako lehké snížení renální funkce. Je třeba připomenout, že některými autory (i dnes), zvláště v USA, je již pro toto snížení GF užíváno nesprávně označení renální insuficience či dokonce selhání (renal failure).

3. stadium je charakterizováno GF v rozmezí $0,5\text{--}1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Opět je někdy užíváno označení renální insuficience či selhání.

4. stadium je charakterizováno GF v rozmezí $0,25\text{--}0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$. Jedná se již o závažné snížení renální funkce, které je v naší literatuře obvykle označováno jako chronická renální insuficience.

5. stadium je určováno hodnotou GF menší než $0,25 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ a je označováno (v našem i zahraničním písemnictví) jako selhání ledvin.

K zařazení vyšetřovaného jedince dle doporučené klasifikace (stupně snížení GF) nepostačuje samotná hodnota S_{Kr} . Tato skutečnost je důležitá z hlediska klinické praxe, řešení výzkumných problémů, ale (domníváme se) i z posudkového hlediska.

Která z četných adjustací S_{Kr} (umožňujících predikci GF) je v současné době doporučována?

K/DOQI (2002) udává 9 různých predikčních formulí pro výpočet GF. Ze všech navržených formulí se však rozšířily pouze formule Cockcrofta a Gaulta (1976) a tzv. MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule. Pro predikci GF u dětí se rozšířila a běžně se užívá formule Schwartz et al [10].

Formule Cockcrofta a Gaulta [1] je u nás běžně užívána. Nicméně pro úplnost tohoto přehledu ji uvádíme znovu, abychom mohli komentovat její výhody i nevýhody.

$$C_{Kr} = \frac{(140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost}}{72 S_{Kr}}$$

Hodnota C_{Kr} je vyjádřena v ml/s , věk v rocích, tělesná hmotnost v kg a S_{Kr} v $\mu\text{mol/l}$. U žen takto vypočítanou hodnotu násobíme 0,85.

Z uvedené formule je patrné, že je určena k predikci C_{Kr} a nikoli GF. Jak bylo uvedeno výše, formule byla publikována v roce 1976 – v době, kdy převládal názor, že hodnota C_{Kr} je přijatelnou aproximací GF. Jak bylo již rovněž uvedeno, tento předpoklad je přijatelný, pokud GF neklesla k nízkým hodnotám.

U jedinců s výrazným poklesem GF se hodnota C_{Kr} (i její predikce na podkladě formule Cockcrofta a Gaulta) významně vzdaluje od GF (a může ji převyšovat až o 100 %).

Další okolnost, kterou je nutno vzít v úvahu při této interpretaci, je nutnost počítat s tělesnou hmotností. Tělesná hmotnost není významně ovlivňována jen svalovou hmotou (ve které se kreatinin vytváří), ale též množstvím tukové tkáně (obezita) nebo retencí tekutin (u edémových stavů).

Konečně je třeba připomenout, že vypočítaná hodnota C_{Kr} je vyjádřena v ml/s a že je nutný přepočet na $1,73 \text{ m}^2$ tělesného povrchu.

Výhodou této formule je její jednoduchost umožňující výpočet (v ordinaci či u lůžka nemocného) pouze pomocí kapesního počítače.

V posledních letech se rychle rozšiřují formule odvozené při tzv. MDRD studii. Tato velká studie provedena u 1 628 pacientů v USA analyzuje velmi podrobně vztah mezi predikčními formulími a GF změřenou na podkladě ^{125}I -iothalamátu. Tyto formule tedy predikují GF a nikoli C_{Kr} .

Celkem byly navrženy tři MDRD formule [3]. Za nej přesnější považují autoři formuli, která počítá se sérovými koncentracemi kreatininu, močoviny a albuminu. Dále je do výpočtu zavzat věk. O této formuli jsme se již dříve blíže zmínili ve Vnitřním lékařství [8]. Jiná formule MDRD počítá se sérovou koncentrací kreatininu, močoviny a věkem.

Nejjednodušší je MDRD formule, k jejímuž výpočtu postačuje S_{Kr} a věk. Tato formule (vyjádřená v SI jednotkách) je následující:

$$\text{GF} = 3,1 \times (S_{\text{Kr}} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203}$$

U žen takto vypočítanou hodnotu násobíme 0,742. Tato formule je obvykle nazývána „zkrácená MDRD formule“.

Vypočítaná GF je již vyjádřena v ml/s/1,73m^2 . To znamená, že není nutný přepočet na $1,73 \text{ m}^2$ tělesného povrchu.

Z formule je zřejmé, že jde o predikci GF a nikoli C_{Kr} . Dále je z formule zřejmé, že výpočet nebere v úvahu tělesnou hmotnost a odpadají problémy zkreslení predikce GF obezitou či retencí tekutin.

Konečně je třeba uvážit, že výpočet GF dle výše uvedené MDRD formule vyžaduje vypracování počítačového programu a již nepostačuje kapesní kalkulátor. V současnosti však

oddělení pro klinickou biochemii mohou bez problémů poskytnout výpočet MDRD formule.

Současné zkušenosti včetně doporučení NKF (2002) nasvědčují tomu, že adjustace S_{Kr} umožňuje lepší predikci GF než samostatná hodnota S_{Kr} . Tato doporučení se týkají chronických renálních onemocnění, u kterých se predikce GF provádí za podmínek stabilizované S_{Kr} (alespoň po několik dnů). Predikované hodnoty GF na podkladě adjustované S_{Kr} umožňují klasifikovat stadium chronického renálního onemocnění.

Navzdory intenzivnímu výzkumu v této problematice nelze s jistotou říci, že byly již objeveny nejvýhodnější predikční formule. Výzkum v této problematice stále intenzivně probíhá. Vzhledem k tomu, že predikce GF na podkladě adjustované S_{Kr} vyžaduje, aby hodnota S_{Kr} byla po určité době (několik dnů) stabilizovaná, nelze těchto formulí užít při vyšetřování stavů spojených s akutními (rychlými) změnami GF. Jak bylo již výše uvedeno, v těchto situacích je třeba vystačit se semikvantitvním odhadem změn GF na podkladě samotné S_{Kr} (pokud není indikováno přesné měření GF např. na podkladě radionuklidových metod nebo clearance inulinu).

Rychlost změn S_{Kr} při akutně se měnící GF závisí významně též na velikosti distribučního prostoru kreatininu. Za normálních podmínek distribuční prostor kreatininu se pohybuje okolo 50 % tělesné hmotnosti [4]. U jedinců se zvětšeným distribučním prostorem kreatininu (edematózní stavy) dochází při poklesu GF k pomalejšímu vzestupu S_{Kr} .

Další výzkum v této problematice je zaměřen nejen na hledání nejlepší možné adjustace S_{Kr} , ale též na užití jiných endogenních markerů GF, především sérové koncentrace cysta-

tinu C. Tato problematika ještě není dořešena.

Literatura

1. Cockcroft D, Gault MK. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 : 31–41.
2. KIDQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1–S266.
3. Levey AS, Bosch YP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
4. Mitch WE, Collier VU, Walser M. Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clin Sci* 1980; 58: 327–335.
5. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1993–1993.
6. Rehberg PB. Studies on kidney function I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20: 447–460.
7. Schück O, Teplan V, Jabor A et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: c146–c151.
8. Schück O, Smrčková I, Teplan V et al. Nová metoda stanovení glomerulární koncentrace kreatininu, močoviny a albuminu (MDRD). *Vnitř Lék* 2004; 50: 507–509.
9. Shemesh O, Golbletz H, Kriss IP et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830–838.
10. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259–263.

prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.

www.ikem.cz

e-mail: otto.schuck@medicon.cz

Doručeno do redakce: 6. 11. 2005

Přijato po recenzi: 7. 1. 2005