

Poznámky ke klinické interpretaci odhadu glomerulární filtrace – editorial

S. Dusilová-Sulková

Nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Schück O et al. Možnosti posouzení změn glomerulární filtrace na podkladě predikčních formulí. *Vnitř Lék* 2008; 54(4): 346–351.

V klinické nefrologii je velmi důležité posouzení funkce ledvin (záchyt nefropatií a určení jejich stadia, posouzení průběhu nemoci ledvin, odezvy na léčbu, posouzení rizika přidružených komplikací – zejména kardiovaskulárních, úprava dávkování léků, ale i posudkové účely, též např. i vstupní rozvaha při dárcectví ledviny a mnohé další důvody). Zcela přesné metody stanovení glomerulární filtrace (inulinová clearance, případně iohexolová clearance) bohužel nejsou v praxi pro svou technickou náročnost použitelné. Nahrazujeme je výpočtem clearance kreatininu (postupně opouštěná metoda) či odhadem GF (estimated GF, eGF) pomocí některé z rovnic k tomuto odhadu speciálně sestavených. K nejznámějším patří Cockcroftova-Gaultova (CG) a rovnice MDRD.

Práce Schücka et al se zabývá spolehlivostí odhadu glomerulární filtrace v průběhu chronických nefropatií. Ukazuje, že odchylka eGF od inulinové clearance může být v čase rozdílná a autoři uzavírají, že v longitudinálním sledování lze považovat za vypovídající pouze změny eGF vyšší než 30 % směrem dolů či směrem nahoru [1].

Toto sdělení je pro klinickou praxi významné, neboť podle odborných doporučení je eGF základem pro posou-

zení funkce ledvin, a je tedy potřeba znát, nakolik je toto vyšetření spolehlivé. Míra nepřesnosti kteréhokoliv odhadu musí samozřejmě být co nejnížší, ale současně musíme při interpretaci výsledků respektovat podstatu zjednodušení, resp. princip odvození rovnice pro odhad [2,3]. Následující text upozorňuje na některé okolnosti, které by při interpretaci CG či MDRD rovnice měly být brány v úvahu.

Jak známo, samotná koncentrace kreatininu v séru (S-kr) není pro určení GF vhodná, a to především pro hyperbolický vztah mezi koncentrací S-kr a glomerulární filtrací (nemožnost rozpoznat časná stadia poklesu GF pouze na podkladě S-kr). Clearance endogenního kreatininu je rovněž problematická. Chyba sběru moči je podle našich zkušeností i u poučených osob až ve 40 % a navíc tubulární transport kreatininu výsledek GF nadhodnocuje. V zahraničí se od stanovení clearance kreatininu ze sběru moči za 24 hod ustupuje [4–6].

Současná klinická praxe místo clearance kreatininu upřednostňuje tzv. odhad glomerulární filtrace (eGF) podle některé z rovnic cíleně pro tento účel sestavených. Z několika desítek navržených jsou pro dospělou populaci rutinně využívány Cockcroftova-Gaultova (CG) rovnice a rovnice MDRD, přitom mezinárodní doporučení upřednostňují MDRD formuli v její tzv. zjednodušené podobě [4–6].

Rovnice MDRD byla sestavena z dat 1 628 osob, převážně nediabetiků, s preexistujícím klinicky stabilním onemocněním ledvin (clearance kreatininu 0,3–1,0 ml/s), randomizovaných do studie o vlivu obsahu proteinů v dietě na progresi chronických nefropatií (Modification of Diet in Renal Disease Study) [7]. Od studie se očekávalo ověření nefroprotektivity nízkobílkovinné diety. Její význam dokládá i to, že byla financována státem – z nefrologických studií v USA byla do té doby státem dotována jen národní dialyzační studie NCDS (National Cooperative Dialysis Study), která v 70. letech 20. století vytvořila dosud platné metodické základy pro výpočet účinnosti (adekvátnosti) chronické hemodialýzy.

Výsledky MDRD studie byly méně jednoznačné, než původní předpoklad, a mimo jiné upozornily, že rozhodující z hlediska progresu chronických nefropatií je kontrola krevního tlaku a že význam diety je patrný až po určité době trvání. Jedním z vedlejších výstupů, který se však záhy ujal a rozšířil v každodenní praxi, byla právě MDRD rovnice pro výpočet eGF. Do původní

Výsledky MDRD studie byly méně jednoznačné, než původní předpoklad, a mimo jiné upozornily, že rozhodující z hlediska progresu chronických nefropatií je kontrola krevního tlaku a že význam diety je patrný až po určité době trvání. Jedním z vedlejších výstupů, který se však záhy ujal a rozšířil v každodenní praxi, byla právě MDRD rovnice pro výpočet eGF. Do původní

verze bylo zařazeno 6 proměnných (koncentrace kreatininu, močoviny a albuminu v krvi, věk, pohlaví a rasa) a jako referenční metoda sloužila GF stanovená metodou iohexolové clearance a též clearance kreatininu (obě tyto referenční metody byly stanoveny u všech subjektů ve studii před randomizací) [7]. Další verze rovnice byla zúžena na 4 proměnné (koncentrace kreatininu v séru, věk pacienta, pohlaví a rasa). Tato tzv. zkrácená či zjednodušená MDRD rovnice je dnes velmi rozšířená, avšak stále je užívána i známá Cockcroftova-Gaultova rovnice [3].

V čem se obě rovnice liší?

Obecně každá formule, která je kvalifikovanými matematickými postupy sestavena ze série proměnných tak, aby se co nejvíce přiblížila výsledkům referenční metody, vykazuje v daném souboru s referenční metodou vysokou míru shody. Její platnost v jiném souboru osob však bude závislá na míře shody či neshody mezi oběma vyšetřovanými soubory, a to nejen těch, které byly do výpočtu zařazeny (zde např. S-kreatinin, věk, pohlaví), ale zejména na těch, které měřenou veličinu ovlivňují, ale do rovnice zavzaty nejsou. Ani jedna z metod odhadu GF tedy nemůže mít ideální platnost.

MDRD je velmi dobře reprezentativní pro GF mezi 0,33–1,0 ml/s (tj. pro oblast, pro kterou byla sestavena), avšak není spolehlivá u normální funkce ledvin; kterou podhodnocuje, a to až o 26 % [8]. Rovnice CG se opírá o výrazně menší soubor (data 249 mužů), proto je obecně méně přesná, avšak byla sestavena pro širší rozmezí clearance kreatininu (0,5–2,16 ml/s) [3,8].

Spíše pro zajímavost je zmíněn rozdíl v matematickém přístupu. Zatímco CG vzorec, publikovaný již 26 let před MDRD rovnicí, využívá prostý zlomek, MDRD rovnice už pracuje s exponenciálními konstantami proměnných. Obě rovnice zohledňují, že vyšší S-kr znamená nižší funkci. Proto CG umisťuje S-kr do jmenovatele. Rovnice MDRD dává S-kr sice do čitatele,

avšak pozor – přiřazuje mu mocninu se záporným znaménkem, tj. jeho hodnotu vlastně invertuje. Obě rovnice respektují fyziologicky klesající GF s věkem, i když věk včleňují do čitatele – CG ho odečítá od zvolené konstanty a MDRD přiřazuje záporné znaménko k mocnině.

Výše uvedené matematické rozdíly odrážejí dobu, ve které vznikly, resp. byly publikovány (CG v roce 1973, MDRD v roce 1999, ve zkrácené verzi v roce 2000) [3]. V 70. letech minulého století nebylo možné v praxi uspět se vzorcem, který by byl sestaven jinak než jako jednoduše spočitatelný zlomek (složitější trojčlenka). Tomu CG rovnice plně vyhověla a pravděpodobně jí to zajistilo dosud trvající oblibu. Počítačová gramotnost v roce 2000 však logicky vyústila v rovnici s exponenciálami, aniž by to znamenalo překážku pro denní praxi. Výpočet lze snadno zabudovat do software, je i lehce dostupný na veřejném webu (např. www.renal.org/eGFRcalc/, www.nkdep.nih.gov/professionals/).

Podle mezinárodních i některých národních doporučení mají laboratoře automaticky doplňovat eGF podle MDRD rovnice ke všem stanovením S-kr v séru [4]. Hlavním záměrem těchto doporučení je upozornit na latentní onemocnění resp. poškození ledvin (snížení eGF při ještě normálním S-kr). Protože však MDRD není spolehlivá v oblastech nad 1 ml/s, jsou přesná čísla eGF udávána jen do této hodnoty (pro ostatní je doporučeno uvést je jako vyšší než 1 ml/s).

Obě rovnice odlišují výpočet pro muže a ženy, CG navíc vřazuje hmotnost. Vřazením hmotnosti se CG dostává do pozitivní korelace s body mass index (BMI). Detailní analýza ukázala, že pozitivní korelace mezi CG a BMI platí jen u mužů, nikoliv u žen. U žen byla dokonce zaznamenána negativní korelace mezi MDRD a BMI, vše na statistické významnosti 0,001 [9]. Význam BMI při odhadu GF vyplývá zejména z potřeby odlišit podíl obezity

na obecně platném vysokém kardio-vaskulárním riziku pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD).

Cockcroftova-Gaultova rovnice výsledek eGF nekoriguje na tělesný povrch, zatímco MDRD udává výsledek vztažený na 1,73 m² [2,7]. Zcela nově byla publikována práce, která MDRD silně kritizuje [10]. Mimo jiné uvádí, že výsledek MDRD výpočtu nemůže být přepočítán na tělesný povrch, neboť v podkladech pro výpočet MDRD není tělesný povrch obsažen (podklady tvoří S-kr, věk, pohlaví a rasa; tj. tělesný povrch nelze z těchto dat vypočítat). Avšak vzorec MDRD byl sestaven matematickou metodou z dat pacientů již tak, aby konvenoval hodnotám glomerulární filtrace zjištěných u těchž pacientů jinou referenční metodou a vztažených na tělesný povrch. Jinými slovy, rovnice MDRD byla sestavena tak, aby co nejtěsněji kopírovala nikoliv glomerulární filtraci, ale glomerulární filtraci/1,73 m² [7]. V tomto ohledu MDRD tedy nelze kritizovat.

Rovnice MDRD ve zkrácené verzi je současnými mezinárodními doporučeními upřednostňována před CG, byť závěry většiny srovnávacích studií nejsou jednoznačné [3] a nezaznamenali je ani Schüek et al [1]. Naopak, v jeho práci měly CG i MDRD srovnatelný vztah k referenční metodě (inulinová clearance) a korelační koeficient mezi odchylkami obou metod byl těsný.

Přesto je mezinárodními doporučeními upřednostňována MDRD rovnice [3,4]. Jednou z okolností je i laboratorní spolehlivost a možnost výpočtu pro standardizované stanovení kreatininu v krvi [2]. Koncentrace kreatininu v krvi výrazně závisí na metodě stanovení. Zatímco data použitá pro formulaci CG rovnice už nelze korigovat na zvolený mezinárodní standard, data MDRD rovnice byla reanalyzována a rovnice v roce 2005 přeformulována tak, aby odpovídala mezinárodním standardům pro laboratorní analýzu koncentrace kreatininu v séru, což má pro nefrologii velký význam [2,11].

Je vhodné připomenout, že i zjednodušení MDRD na 4 zadávané proměnné není ničím jiným, než minimalizací nepřesnosti, kterou každý laboratorní parametr (močovina, albumin) znamená (vzhledem k odchylce při laboratorní analýze). Tato rizika již nejsou v proměnných typu muž/žena či rasa. V časovém sledu však již mohou nastat v hodnocení věku (věk se zde jeví jako semikategorická proměnná; během roku zůstává stabilní a pak se skokem změní, byť o jednu jednotku).

Pokud budeme považovat referenční metodu stanovení glomerulární filtrace za zcela precizní a nezpochybnitelnou (inulinová clearance za standardních podmínek renomované laboratoře takto hodnocena být může), musí příčina odchylky mezi stanovenou GF a odhadnutou GF spočívat v rovnicích (CG i MDRD), a to v ekvivalentní míře. Obě rovnice shodně zahrnují S-kr a věk. Změna věku o jeden rok však znamená odchylku maximálně o 1–2 %, tj. k vysvětlení nestačí. Tím opět vyvstává potřeba minimalizovat jakoukoliv odchylku v laboratorním stanovení S-kr.

I když eGF v klinické nefrologii podle současných doporučení představuje základní vyšetřovací postup, určený k včasné detekci chronických nemocí ledvin a sledování jejich průběhu

z hlediska funkce ledvin [5], z uvedené Schückovy studie vyplývá, že výsledky získané těmito metodami v čase je třeba posuzovat opatrně. K vyšší jistotě mohou minimálně teoreticky přispět co nejvíce standardizované postupy. Naopak, neznalost podstaty jednotlivých rovnic pro odhad glomerulární filtrace může vést k jejich nesprávné aplikaci.

Literatura

1. Schück O, Horáčková M, Teplan V et al. Možnosti posouzení změn glomerulární filtrace na podkladě predikčních formulí. *Vnitř Lék* 2008; 54: 346–351X.
2. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247–254.
3. Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1–S266.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–2100.
6. Herget-Rosenthal S, Bokenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR – serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007; 40: 153–161.
7. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J 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.
8. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929–937.
9. Rodrigo P, Andrés MR. Cockcroft-Gault or abbreviated-MDRD equations – which „weights“ more in cardiovascular risk? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2342–2343.
10. Kallner A, Ayling PA, Khatami Z. Does eGFR improve the diagnostic capability of S-creatinine concentration results? A retrospective population based study. *Int J Med Sci* 2008; 5: 9–17.
11. Van Biesen W, Vanholder R, Veys N et al. The importance of standardization of creatinine in the implementation of guidelines and recommendations for CKD: implications for CKD management programmes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 77–83.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

www.fnhk.cz

e-mail: sulkovas@volny.cz

Doručeno do redakce: 21. 3. 2008

www.vnitrnilekarstvi.cz