

# „Vše“ o glomerulární filtraci a funkci ledvin



Antonín Jabor, Janka Franeková,  
*Pracoviště laboratorních metod IKEM a 3. lékařská  
fakulta UK Praha*

*s klinickým dodatkem  
prof. MUDr. Martina Matějoviče, Ph.D.*

# Diagnostika poruch ledvin v kritických stavech

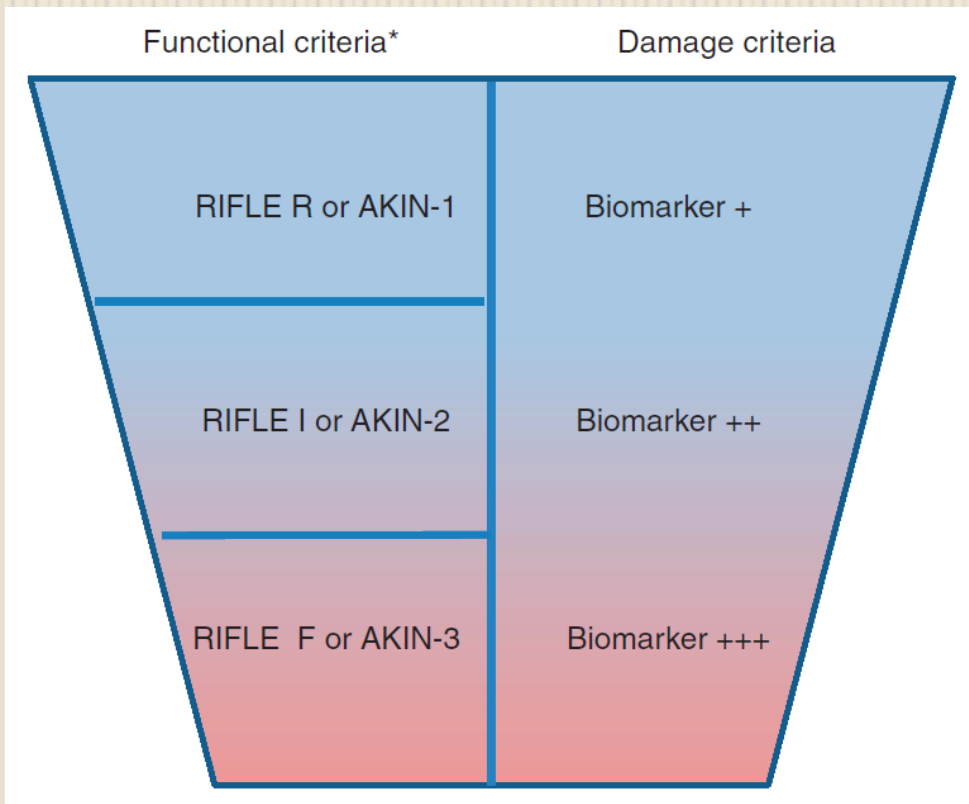
- rutinní testy:
  - diuréza, opakovaně kreatinin, urea a osmolalita
  - vyšetření moče chemicky a morfologicky
  - ionty a acidobazické parametry s krevními plyny
- definice AKI, návrh RIFLE/AKIN klasifikace
- definice kardiorenálního syndromu
- guidelines pro AKI (KDIGO 2012)
- konference ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative, [www.adqi.org](http://www.adqi.org))  
recentní postoje 2013  
(<https://www.karger.com/Book/Toc/259741>)
- hledání „troponinu nefrologů“
- definice subklinického AKI

# AKI: diagnostika

- acute kidney injury/impairment
- akutní poškození ledvin
- definice:
  - vzestup sérového kreatininu o 26,5  $\mu\text{mol/l}$  a více během 48 hodin  
**nebo**
  - vzestup sérového kreatininu na 1,5 a vícenásobek bazální hodnoty, kde se zná nebo předpokládá, že k němu došlo během 7 předchozích dnů  
**nebo**
  - diuréza pod 0,5 ml/kg a hodinu trvající 6 hodin (oligurie)

*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int., Suppl. 2012; 2: 1–138.*

# Nová kritéria pro diagnostiku AKI – rostoucí role biomarkerů poškození



Functional **AND/OR** Damage Criteria

Volit to kritérium, které je horší.

Zvýšení efektivity existujícího RIFLE/AKIN systému.

Chybějí data pro biomarkery poškození z hlediska určení stupně poškození (staging).

Staging pomocí funkčních ukazatelů se doporučuje zachovat.

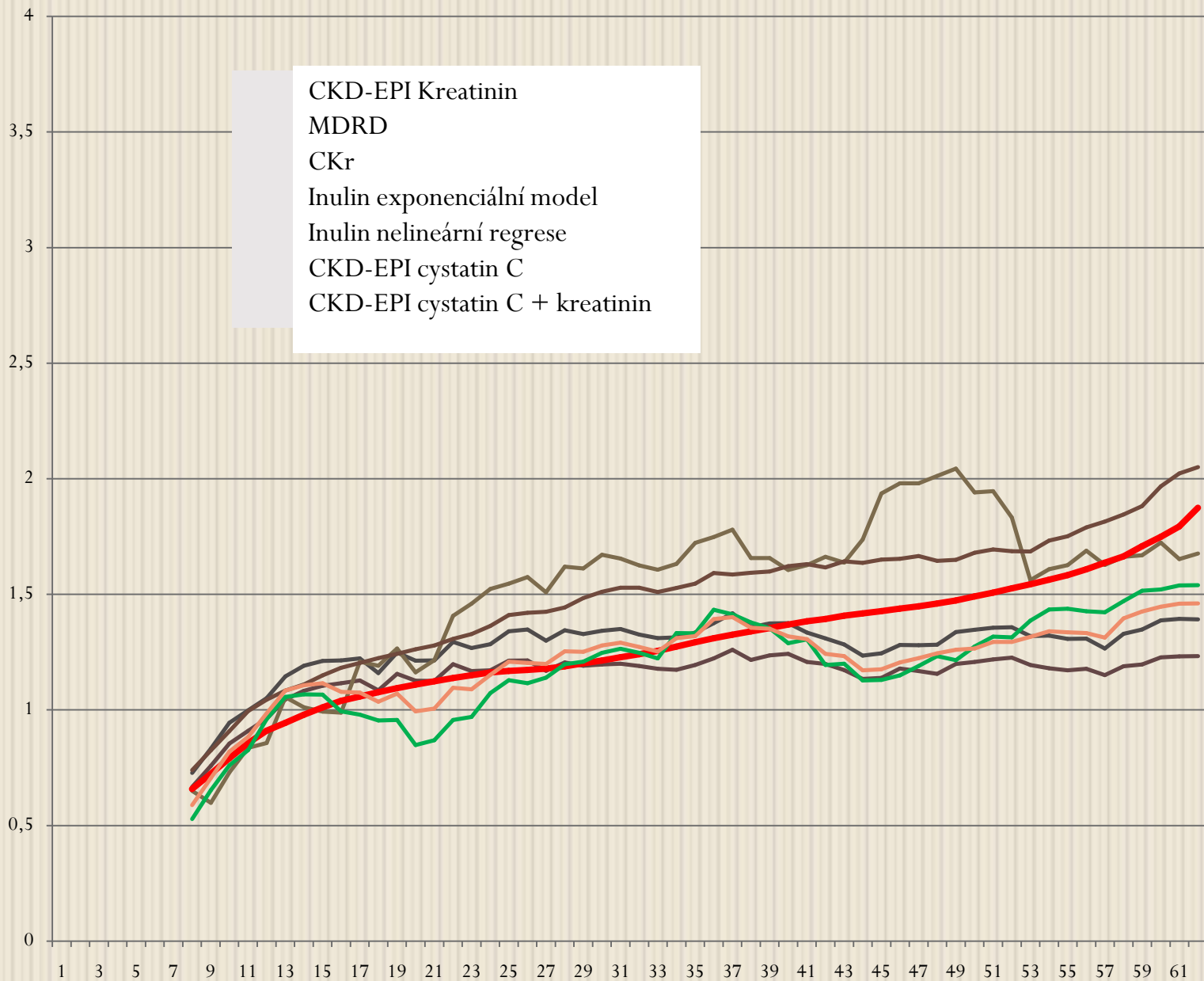
Zatím je volen semikvantitativní přístup k biomarkerům poškození se symboly positivity +/++/+++.

# Problém měření GFR

# Problém měření GFR

- Lepší renální clearance než plazmatická clearance
- Zlatý standard
  - renální clearance inulinu (tj. měření inulinu při infuzní aplikaci, ve steady-state, se sběrem moče a odběrem krve na začátku a konci sběrného období)
- Stříbrné standardy
  - renální clearance  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA nebo iothalamátu
- Další podle pořadí spolehlivosti
  - plazmatická clearance  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA nebo iohexolu (tj. sledování poklesu koncentrace látky v krvi po jednorázové aplikaci)
  - renální clearance s DTPA, iohexolová renální clearance a plazmatická clearance inulinu
- Komplikace
  - více matematických modelů v případě plazmatické clearance aplikovaných látek

*Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. Am J Kidney Dis 2014;64:411-424.*



## Problém měření GFR: řešení

- uvážlivé používání některého s uvedených principů měření (nikoli odhadu) glomerulární filtrace pro vědecké účely
- v praxi lze vystačit s vhodnými odhady GFR (eGFR)

*Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. Am J Kidney Dis 2014;64:411-424.*



# Problém odhadu GFR

Odhady GFR jsou jen  
nepřesným obrazem  
skutečnosti a navíc  
individuálně zkresleným



# Problém odhadu GFR

- kreatinin i cystatin C
- ovlivnění in vivo
  - kreatinin je ovlivňován především změnami svalové hmoty
  - cystatin C mají vliv některá onemocnění
- ovlivnění in vitro
  - interference “klasické” Jaffého reakce (Jaffé, 1886)
  - enzymové metody stanovení kreatininu a měření cystatinu C imunoanalytickými postupy nejsou bez interferencí
    - dobutamin

# Problém odhadu GFR

Zdroje chyb	Kreatinin	Cystatin C
Non-steady state	AKI	AKI
Syntéza	<p><b>pokles:</b> podvýživa, marasmus, úbytek svalů, amputace, nemoci jater, vegetariáni</p> <p><b>nárůst:</b> velký objem svalů, vysokoproteinová dieta, doplňky s kreatinem, vařené maso, svalový hyperkatabolismus, afroamerická rasa</p>	<p><b>nárůst:</b> podávání kortikosteroidů, onemocnění štítné žlázy, diabetes, obezita</p>
Tubulární procesy	inhibice tubulární sekrece (trimethoprim, cimetidine, fenofibrate)	
Extrarenální eliminace	pokles po dialýze	nárůst způsobený poklesem GFR
Zvýšená GFR	relativně zvýšená biologická variabilita faktorů ovlivňujících kreatinin bez závislosti na GFR, větší chyba měření ve vyšších koncentracích	relativně zvýšená biologická variabilita faktorů ovlivňujících cystatin C bez závislosti na GFR, větší chyba měření ve vyšších koncentracích
Interference	<p><b>Jaffého metoda</b></p> <p><b>pokles:</b> kyselina askorbová, bilirubin, hemoglobin (novorozenci)</p> <p><b>nárůst:</b> aceton, acetoacetát, albumin, cefalosporiny (cefexitin), glukóza, metyldopa, pyruvát, trimethoprim, kyselina močová</p> <p><b>Enzymové metody</b></p> <p><b>pokles:</b> dobutamin, dopamin, bilirubin</p> <p><b>nárůst:</b> kalcium dobesilát</p>	heterofilní protilátky

## Problém odhadu GFR: řešení

- příprava pacienta na vyšetření
  - dieta
  - fyzická zátěž
  - vyloučení interferujících léků – je-li to možné
- správný odběr
  - zabránit kontaminaci vzorku na vyšetření aplikovanými léky (dobutamin)
- kvalitní analytická metoda v laboratoři
- vhodný výpočet / výpočty

# Problém různých hodnot odhadů GFR

# Problém různých hodnot odhadů GFR

50letý muž, v séru kreatinin 100  $\mu\text{mol/l}$ , urea 5,0  $\text{mmol/l}$ , cystatin C 1,1  $\text{mg/l}$ , v moči kreatinin 7,0  $\text{mmol/l}$ , urea 250  $\text{mmol/l}$ , 24hodinový sběr moči, objem 1500  $\text{ml/den}$ , hmotnost 75  $\text{kg}$ , výška 180  $\text{cm}$ , tělesný povrch 1,94  $\text{m}^2$

Způsob odhadu GFR	Hodnota eGFR $\text{ml/s na } 1,73 \text{ m}^2$
Clearance urey	0,77
Průměrná hodnota clearance urey a kreatininu	0,93
Clearance kreatininu	1,08
eGFR (MDRD)	1,14
eGFR (2012 CKD-EPI cystatin C)	1,189
eGFR (2012 CKD-EPI kreatinin + cystatin C)	1,217
eGFR (2009 CKD-EPI kreatinin)	1,254
eGFR (Cockcroft a Gault)	1,381

# Problém různých hodnot odhadů GFR: řešení

- **řešení neexistuje**

- je nutné počítat s odchylkami různých metod odhadu GF

- pokud lze předpokládat nižší spolehlivost využití kreatininu (svalový hyperkatabolismus, interference léků, malnutrice, kachexie...), je vhodné použít cystatin C
- pokud pacient užívá kortikoidy, má diabetes, tyreopatii nebo hepatopatii, je vhodnější použít odhad z kreatininu
- nestřídat rovnice
- CKD-EPI jsou vhodné i v intenzivní péči
- Cockcroft-Gault a TDM?
- **rekalkulace na skutečnou GFR v TDM !!**



# Problém odhadu GFR v akutní péči

## Problém odhadu GFR v akutní péči

- použití rovnic CKD-EPI je možné
- porovnání s clearancí iohexolu není úplně uspokojivé
  - clearance iohexolu může být nižší i u pacientů se sérovým kreatininem 35 – 90  $\mu\text{mol/l}$
  - nejmenší absolutní odchylku od měření GFR (iohexol) má CKD-EPI z kreatininu a CKD-EPI kombinovaná
  - v pásmu +/- 30 % od měřené hodnoty je pouze 60 % u ICU pacientů (CKD-EPI kreatinin), resp. 62 % (CKD-EPI kombinovaná)
- cystatin C se zdá být lepším prediktorem GFR než kreatinin u pacientů s eGFR pod 1 ml/s na 1,73 m<sup>2</sup>
- CKD-EPI z cystatinu C může podhodnocovat skutečnou GFR

## Problém odhadu GFR v akutní péči: řešení

- opakované měření sérového kreatininu
- sledování trendů
- doplnit stanovení cystatinu C
  - pomůže „ukotvit“ hodnotu GFR
  - může přispět k hodnocení prognózy pacienta
- vhodný výpočet / výpočty

# Problém “bazální hodnoty” sérového kreatininu

# Problém “bazální hodnoty” sérového kreatininu

- RIFLE i AKIN: “**změna sérového kreatininu ... proti bazální hodnotě**”
- Pacient je často přijat s evidentním nebo předpokládaným poškozením funkce ledvin a není k dispozici bazální hodnota
- Bellomo: lze využít zpětný výpočet sérového kreatininu z rovnice pro odhad GFR, pro zvolenou hodnotu 1,25 ml/s na 1,73 m<sup>2</sup>

Věk (roky)	20	30	40	50	60	70	80
Bazální kreatinin - muži (μmol/l)	119	113	106	100	95	89	84
Bazální kreatinin - ženy (μmol/l)	94	89	84	79	75	71	67

Příklad: muž, 60 let, první zjištěná koncentrace kreatininu 125 μmol/l. Odhad “bazální” koncentrace kreatininu při předpokládané hodnotě GFR 1,25 ml/s na 1,73 m<sup>2</sup> je 95 μmol/l. Diference obou hodnot je 30 μmol/l. Může se jednat o AKI.

# Problém “bazální hodnoty” sérového kreatininu: řešení

- uvedený postup je jen podpůrný
- individuální hodnoty lze získat z databáze historických výsledků pacienta
- někdy jen sledování trendů sérového kreatininu od přijetí pacienta
- sledování koncentrací biomarkerů AKI
  - při zvýšení nad cut-off nebo patologický trend změn může odhalit riziko budoucího AKI i při absenci vzestupu sérového kreatininu

# Problém výběru a měření biomarkeru poškození

# Biomarkery poškození ledvin

Původ **močových** biomarkerů

- poškození bazální membrány glomerulů, zvýšený přestup proteinů do primární moče
- porucha tubulární reabsorpce proteinů v proximálním tubulu
- zvýšení syntézy proteinů tubulárním aparátem jako reakce na inzult
- produkty poškození tubulárních buněk
- proteiny syntetizované buňkami aktivovanými při zánětu nebo jiném poškození tubulů

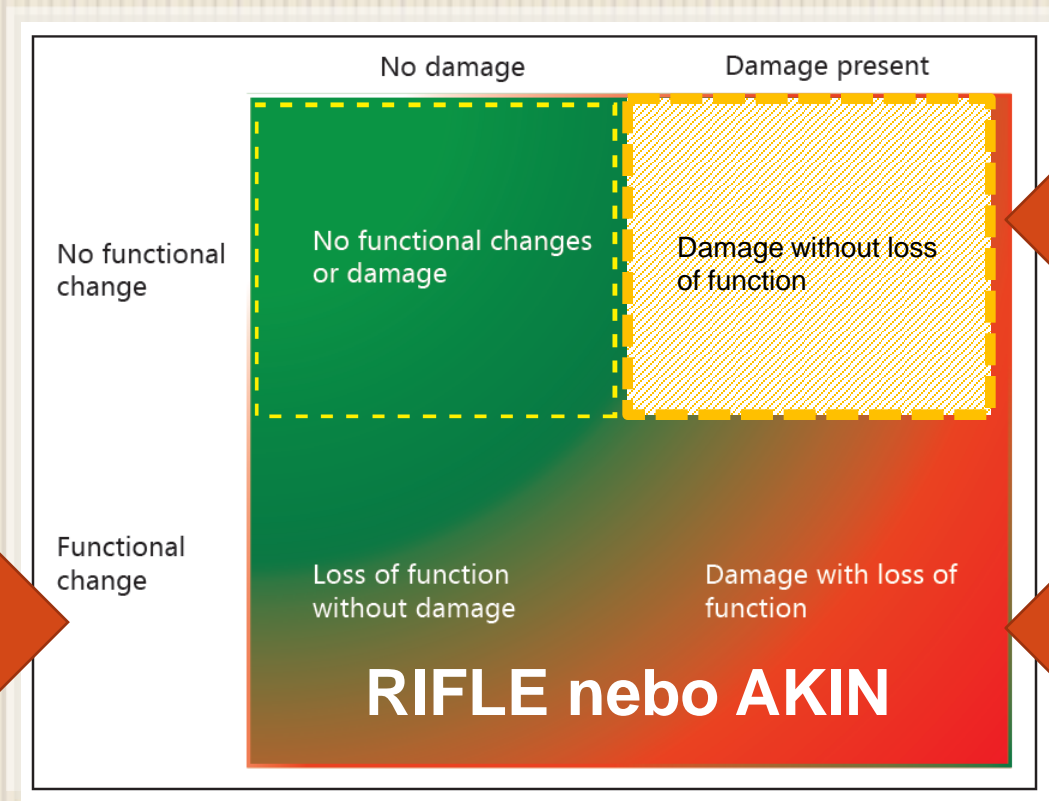


# Biomarkery poškození ledvin

Původ **sérových** biomarkerů

- zvýšená syntéza tubulárních proteinů a přestup do krve
- přestup produktů destruovaných tubulárních buněk do krve
- zvýšená syntéza proteinů typických jak pro tubulární buňky, tak pro jiné tkáně
- vliv současné poruchy glomerulární filtrace

# Nová jednotka: subklinické AKI



Dynamická změna filtrace nebo S-kreatininu bez poškození (dehydratace)

Subklinické AKI s možností rozvoje funkčních změn časně nebo po několika dnech, vždy zhoršená prognóza

Kombinace kritérií funkce a poškození nejhorší prognóza

Současná kritéria AKI zahrnují pouze dolní kvadranty.

Proces je dynamický, pacient se může pohybovat mezi jednotlivými kvadranty v průběhu onemocnění.

Cut-off hodnoty pro biomarkery poškození nejsou jednoznačně určeny.

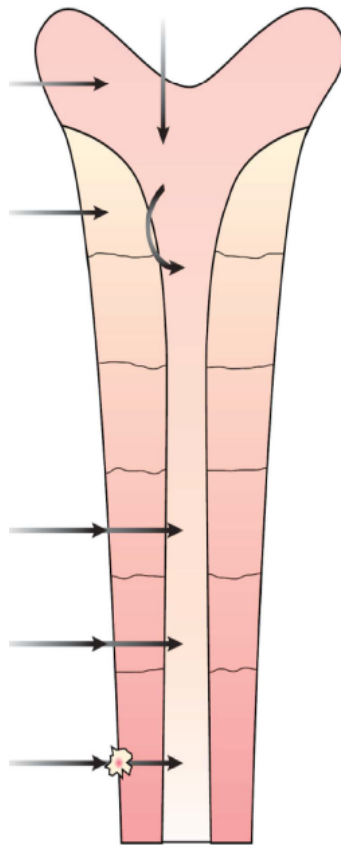
# Biomarkery poškození ledvin

## Plazmatické proteiny

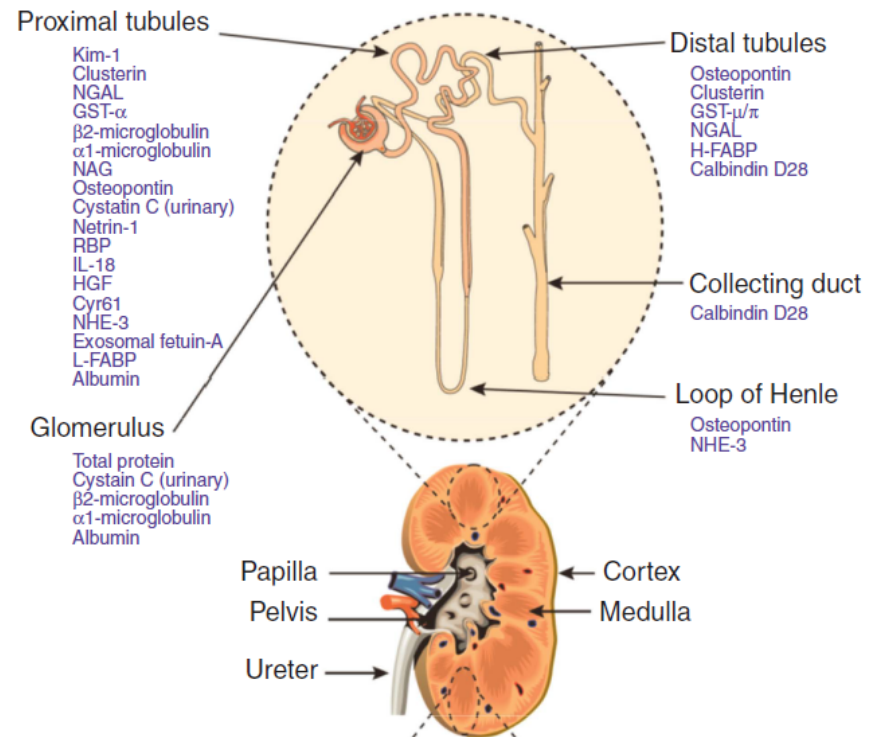
- porušená filtrační bariéra
- porušená tubulární reabsorpce

## Proteiny tubulárních lézí

- upregulace při poškození
- uvolnění při poškození buněk
- uvolnění ze zánětlivých buněk



**b**



# „Acute kidney injury“ and ...biomarker...

PubMed, září 2015

<b>Biomarker AKI</b>	<b>Počet publikací</b>
NGAL	597
Cystatin C	480
KIM-1	218
IL18	194
Albumin v moči	180
Beta-2-mikroglobulin	100
L-FABP	71
Alfa-1-mikroglobulin	38
Cystatin C v moči	9
Cystatin C v plazmě	6

# Problém výběru a používání biomarkerů poškození ledvin: řešení

- spolupráce intenzivisty, nefrologa a klinického biochemika
- zvolit biomarker
- po volbě biomarkeru poškození vypracovat lokální guideline
- získaná data vyhodnocovat a získat zkušenosti
- pravděpodobně největší datová základna pro stanovení NGAL v moči nebo plazmě
- určitou výpovědní hodnotu mohou poskytnout i močové biomarkery používané delší dobu, například albumin, alfa-1-mikroglobulin nebo beta-2-mikroglobulin

# Problém výběru a používání biomarkerů poškození ledvin: řešení

- Claudio Ronco (ADQI group)
- *“...routine clinical utilization of injury biomarkers will probably be the solution for real advancement in this area.”*
- Užitečnost NGAL prověří až praxe
- Rozpaky z neschopnosti dobře interpretovat
  - proběhl inzult ledvin s budoucím ohrožením jejich funkce?

*Ronco, C.: Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? Crit Care 2014, 18:680.*

# Závěry

- Nově definovaná diagnostická kritéria AKI
  - subklinické AKI
  - nová jednotka AKI při známkách poškození a dosud normální funkci
- Nově zařazované biomarkery poškození
  - NGAL (KIM-1, IL18, cystatin C a další)
- Hodnocení funkce nejen podle změn kreatininu a diurézy
  - lze pravděpodobně použít CKD-EPI rovnice a cystatin C
- Zatím chybějící hodnoty cut-off biomarkerů poškození
- Nepřímé nástroje pro přesnější posouzení tubulárních funkcí
  - komplexní vyšetření stavu vnitřního prostředí
  - kombinované acidobazické poruchy
  - iontové změny z různých příčin

# Biomarkery AKI – pohled za oponu

## Interpretace kreatininu

- vzestup nemusí znamenat strukturální poškození ledvin (prerenální azotémie)
- při postižení parenchymu může být kreatinin normální (lupus nefritis)

ICU – každý pacient je rizikový z hlediska rozvoje AKI (40 - 50 % pacientů rozvine nějaký stupeň AKI)

## Role biomarkeru vs. preventivní plošné opatření

- Nové biomarkery a jejich nadhodnota: nejde o selhání biomarkerů, ale limitaci možnosti prevence a kauzální léčby AKI
- Je nezbytné opustit iluzi nalezení renálního troponinu



# Biomarkery AKI – pohled za oponu

## Furosemidový test renální funkční rezervy

- 2hodinový test po standardní dávce furosemidu
- diuréza pod 200 ml identifikuje pacienty s hrozícím AKI

Zvýšení diurézy vyžaduje funkční peritubulární mikrocirkulaci a funkčnost dvou segmentů nefronu

Nezapomínat na klasické vyšetření močového sedimentu!

Kreatinin, klinika, diuréza, močový sediment...