Vyšetření glomerulární filtrace

Tomáš Zima
Vladimír Teplan
1.LF UK a VFN Praha
IKEM Praha

Historie vyšetření GF

Princip měření glomerulární filtrace (GF) byl objeven v r. 1926 Rehbergrem, který usoudil, že ji lze měřit na podkladě vylučování látky, která prochází do glomerulárního filtrátu ve stejné koncentraci, jakou má v plazmě a v tubulech není resorbována ani secernována. Na základě srovnání těchto hodnot řady látek formuloval tehdy předpoklad, že renální clearance kreatininu vyjadřuje hodnotu GF.

2. Regulace GF

Faktory rozhodující o filtraci v glomerulárních kapilárách jsou: **velikost kapilárního řečiště, permeabilita kapilár a gradienty hydrostatických a onkolických tlaků přes kapilární stěnu.**

Pro každý nefron platí

$$GF = Kf [(PGC - PT) - (\pi GC - \pi T)]$$

Kf je glomerulární ultrafiltrační koeficient (násobek hydraulické vodivosti kapilární stěny). **PGC** je průměrný hydrostatický tlak v glomerulárních kapilárách, **PT** je průměrný hydrostatický tlak v tubulu, **πGC** je osmotický tlak plasmy v glomerulárních kapilárách a **πT** je osmotický tlak filtrátu v tubulu.

Glomerulární filtrace (GFR)

- Ukazetel funkce ledvin – filtrace ve všech nefronech:
GFR = N x SNGF

SNGF = Ki x (P-π) - hodnota filtrace v jednom nefronu

Ki – filtrační koeficient

Ki = k x S k – efektivní hydraulická permeabilita,

S – velikost filtrační plochy

P – střední transkapilární hydraulický gradient

π – střední diference onkotického tlaku

N – počet funkčních nefronů

Faktory ovlivňující GF

- **Změny průtoku krve ledvinou**
- **Změny hydrostatického tlaku v glomerularních kapilárách**
  - **Změny v systémovém krevním tlaku**
- **Změny hydrostatického tlaku v Bowmanove pouzdře**
  - **Obstrukce ureteru**
  - **Edém ledviny v pevném pouzdru**
- **Změny koncentrace plazmatických proteinu: dehydratace, hypoproteinemie atd. (méně významné faktory)**
- **Změny Kf**
  - **Změny permeability glomerularních kapilár**

Látky vyvolávající kontrakci či relaxaci mezangiálních buněk

Kontrakce	**Relaxace**
endoteliny	ANP
angiotenzin II	dopamin
vazopresin	PGF_2
noradrenalin	cyklický AMP
destičkový růstový faktor (PDGF)	
faktor aktivující destičky (PAF)	
tromboxan A_2	
PGF_2	
leukotrieny C_4 a D_4	
histamin	

Pokles systémového arteriálního tlaku pod 90 mm Hg – prudký pokles GF, která se jinak drží stabilní, pokud eferentní arteriální konstrikce je větší než aferentní.

Průtok krve ledvinami má též **diurnální rytmus** s 25-30% denní variabilitou s maximem v odpoledních hodinách a dále ovlivňován fyzickou aktivitou, psychickou zátěží a bolestí (pokles).

Potrava má významný podíl na velikost GF a to jak vlivem na průtok krve glomerulem, tak přímým ovlivněním GF.

Příjem bílkovin a aminokyselin bezprostředně zvyšuje GF ("renální rezerva GF") což neplatí o ketoanalogách es. aminokyselin.

Omezení **příjmu NaCl** naopak vede k poklesu GF (tubuloglomerulární feed back).

V graviditě se zvyšuje glomerulární filtrace o 20-30% a přetrvává až do porodu, kdy se vrací k původním hodnotám

Faktory ovlivňující GF v klinickém vyšetření

Stadium CKD
Těhotenství
Snížení perfuze ledvin (AKI)
Zvýšení a znížení objemu ECT
Léky (NSAID, CyA, ACEi, ap.)
Akutní příjem bílkovin či aminokyselin
Hyper – a hypoglykemie
Hodnota TK a léčba hypertenze

VYŠETŘENÍ GLOMERULÁRNÍ FILTRACE



V současné době užíváme nejčastější ke stanovení GF metodik přímých založených na principech stanovených Rehbergrem či metodik výpočtových vycházejících z proměnné hodnoty sérového kreatininu.

- ***Metody měření GF se sběrem moči***
- ***Metody měření GF bez sběru moči***

Přímé metody se sběrem moči

a) **renální clearance (endogenního) kreatininu** (včetně korigované hodnoty) Vzhledem k částečnému vylučování kreatininu tubulární sekrecí nadhodnocuje hodnotu GF. S klesající glomerulární filtrací podíl tubulární sekrece na vylučování kreatininu stoupá, což vede k progresivnímu nadhodnocení GF při jejím zhoršování - nadhodnocuje hodnotu GF, více s poklesem GF
b) **renální clearance močoviny** - podhodnocuje hodnotu GF v závislosti na diuréze

Přímé metody se sběrem moči

c) **clearance inulinu/polyfruktosanu-** nejpřesnější metoda měření GF, (inulin se volně filtruje, při průchodu tubuly se jeho množství nemění), přesné a poměrně náročné laboratorní vyšetření za standardních podmínek hydratace.

d) **izotopové metody** $^{99}m^{Tc}$ - DTPA, ^{51}Cr - EDTA, ^{125}I – iothalamat

e) **Iohexol** (HPLC), SDMA, α_1 a β_2 mikroglobulin

Přímé metody měření bez sběru moči

a) **stanovení cystatinu C** - užíván i při rychlých změnách GF

b) **sérová hladina kreatininu** - samotná nepřesně prediktivní, užívá se však při výpočtech

Metody výpočtové

a) **predikce Ckr dle Cockcrofta a Gaulta**:

$$Ckr = \frac{(140 - \text{věk}) \times TH}{49 Skr} \quad (\times 0{,}85 \text{ ♀})$$

b) **aproximace C_{kr} a C_{urea}:**

$GF = (C_{kr}+C_{urea})/2$, ve stadiu 4 a 5 CKD

K/DOQI = 0,4 Ckr + 0,6 Curea

c) MDRD rovnice

- $MDRD_7$ (Levey) :
  170. $S_{kr}^{-0,999}$. $věk^{-0,176}$. $N_{urea}^{-0,170}$. $albumin^{0,318}$.0,762(♀) . 1,18 (černá populace)
- Aktualizovaná rovnice pro SI jednotky
- eGF = 547,1535 . $(S_{kr})^{-1,154}$. $věk^{-0,203}$. 0,742 (ženy) . 1,21 (černá populace) [$ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$]

- Při použití standardizované metody stanovení kreatininu, má rovnice modifikovaný tvar:
- eGF = 515,3832 . $(stand\ S_{kr})^{-1,154}$. $věk^{-0,203}$. 0,742 (ženy) . 1,21 (černá populace) [$ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$]
-

Hodnocení MDRD eGFR

- U vypočtených hodnot vyšších než 1,5 $ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ se doporučuje uvádět hodnotu ≥ 1,5 $ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti.
- Hodnoty 1,0 až 1,5 $ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ je nutno individuálně hodnotit ve vztahu ke klinickému obrazu.
- Hodnota eGF dle MDRD nižší než 1,0 je považována za hodnotu patologickou.
- Odhad GF pomocí vzorců MDRD se nedoporučuje používat u dětí a těhotných.

d) Nankivellova formule:

$$\frac{6{,}7}{Skr}\ \text{těl.hmotnost}^{-0,5}.\text{urea}^{-0,01}\ \text{výška}^{2}+35(25\♀)$$

e) **další výpočtové formule** :

Walserova formule pro muže a pro ženy, Jaliffeova formule 1 a 2, Bjornssonova, Wrightova, Gatesova,Hullova, Ruleova, Mawerova ap formule pro muže a ženy

Nově užité metody měření GF

a) dynamická Gd- DTPA MRI

b) iohexol stanovení pomocí elektrokinetické kapilární chromatografie

c) RTG kontrastní CT s měřením extrakční frakce

d) gadoliniové RTG clearance

Dosud nejobtížnější oblastí měření i výpočtu GF jsou stavy spojené s rychlými změnami perfuze renálního parenchymu vedoucí k akutnímu poškození ledvin.

Faktory ovlivňující vyšetření GF

Největším problémem je přesný sběr moči a stanovení kreatininu

Kreatinin

- Vznik neenzymově ve svalu z kreatinfosfátu
- Tvorba odráží velikost svalové hmoty a za podmínek fyzického klidu a bezmasé diety je stabilní
- **Vylučování glomerulární filtrací**, sekrece tubuly při zvýšené koncentraci
- **Kreatinin v moči** – vylučování poměrně konstantní, odráží velikost a aktivitu svalové hmoty, indikátor správnosti 24 hod. sběru moči

Ovlivnění koncentrace kreatininu

- **Vliv svalové hmoty (např. atrofie)**
- **Příjem proteinů a aminokyselin**
- **Věk – děti a stáří**
- **Obezita, malnutrice**
- **Léky - cefalosporiny, trimetroprim, cimetidin**
- **Extrarenální vylučování kreatininu (především střevem u jedinců v pokročilejším stadiu CKD**
- **Změny distribučního prostoru kreatininu (zvláště u jedinců s velkými otoky)**
- **Funkce jater – v játrech je tvořen kreatin, substrát pro kreatinin**

Kreatinin – analytický problém

- **Stanovení jako chromogenu tzv. Jaffe pozitivní látky (1886)**
  - **Interference – askorbát, glukóza, kyselina močová, acetát, pyruvát**
- **Nová rekalibrace**
  - **rekalibrovány na referenční metodu ID-MS.**
- **Enzymové stanovení kreatininu**
  - **specifičtější, avšak nákladnější.**
- **Referenční metodou stanovení kreatininu je hmotnostní spektrometrie s izotopovou dilucí.**
- **Certifikovaným referenčním materiálem NIST SRM 967** (USA).
- **Byly vytvořeny referenční materiály, od kterých se odvozují komerční soupravy pro stanovení kreatininu (metrologická návaznost**

Analytické charakteristiky

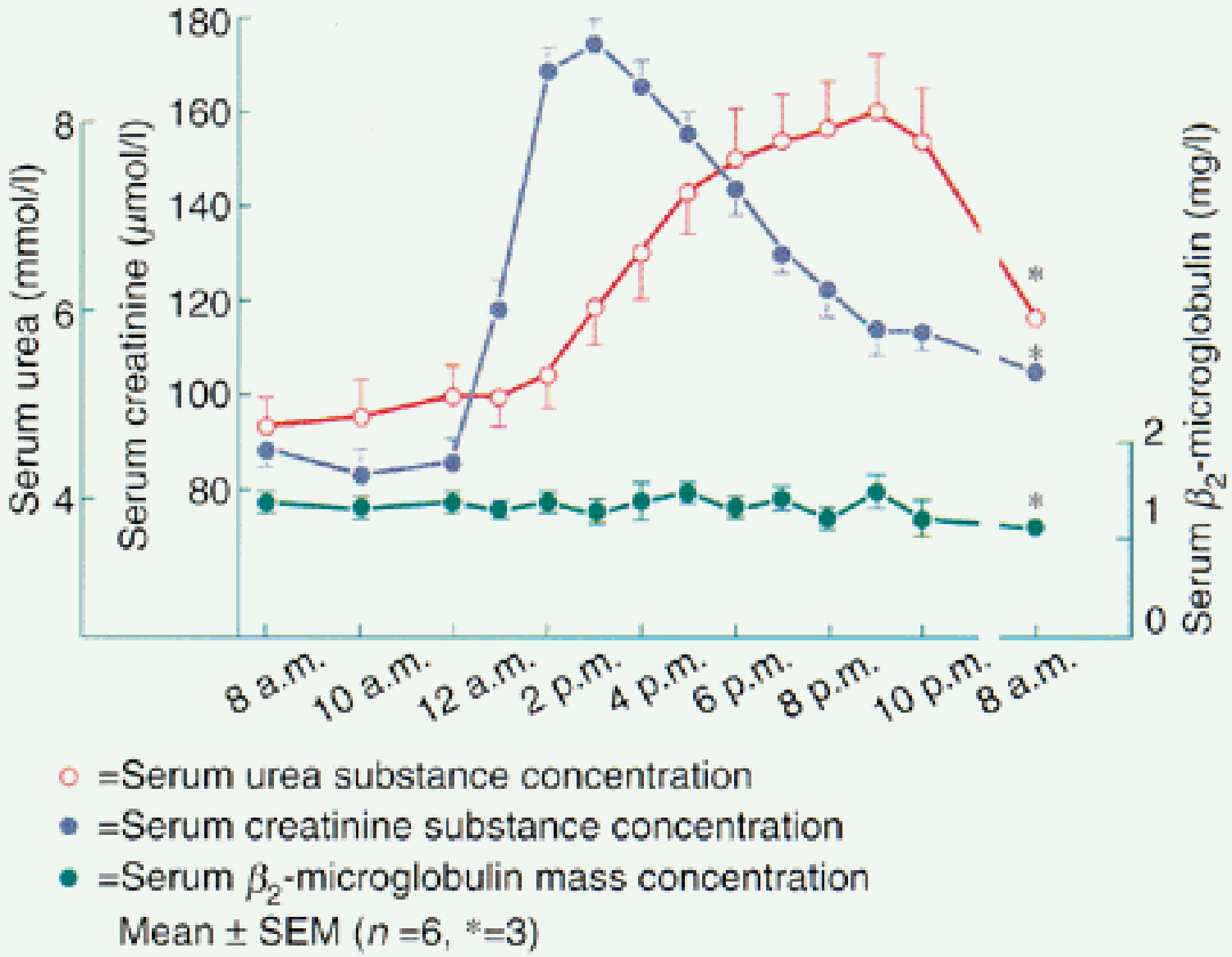
- Doporučená přesnosti měření CV ≤ 2,2 %
- Blízko odhadu potřebné přesnosti z biologické variability -proměnlivosti (2,7 %).
- Doporučená hodnota bias pro interval koncentrací 80 až 133 µmol/l je 4,4 µmol/l.
- Za těchto podmínek nepřesáhne odhad nejistoty výpočtu eGF hodnotu 10 % (u_c < 10 %).

- Výsledky měření jsou zatíženy systematickou chybou závislou na koncentraci kreatininu. V oblasti koncentrací menších než zhruba 130 µmol/l pozitivní, ve vyšších koncentracích negativní.

Stanovení kreatininu a eGF

- Mezi spolehlivostí stanovení sérového kreatininu a hodnot eGF je velmi úzké propojení, protože hodnota eGF je v podstatě regulací hodnoty sérového kreatininu na věk a pohlaví pacienta.
- Data o věku a pohlaví lze získat s prakticky nulovou nejistotou
- odhad nejistoty hodnoty eGF je dán pouze odhadem kombinované nejistoty měření sérového kreatininu.
- srovnatelnosti vypočtených hodnot eGF je nízká mezilaboratorní srovnatelnost hodnot sérového kreatininu

- Podrobnější statistická analýza této závislosti prokazuje, že citlivost S_{kr} rozpoznat pokles GF pod dolní hranici normy se pohybuje okolo 60 %. Naproti tomu zvýšení S_{kr} nad horní hranici normy u jedinců s normální hodnotou GF je relativně málo časté; specifičnost je tedy vysoká a přesahuje 90 %.

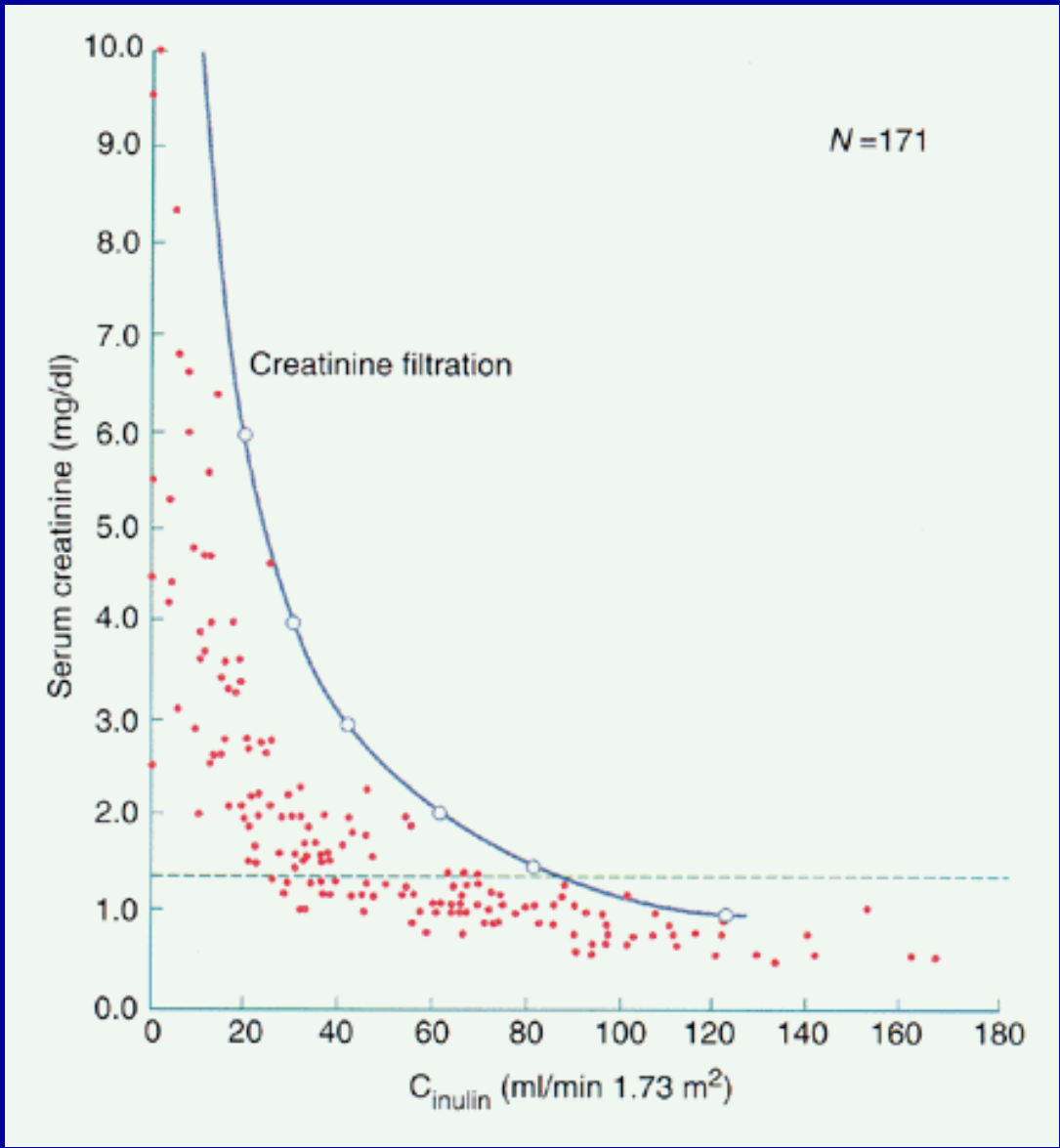


The effect of a meal of stewed meat given at 12:00 h on serum urea, serum creatinine, and serum β2-microglobulin concentrations

Nevhodné použití kreatininu pro odhad GFR

- Rychlá změna svalové hmoty – amputace, paralýza
- Rychlý pokles renální funkce
- Těhotenství
- Živý dárce ledviny

Obecně platí, že malá chyba ve stanovení kreatininu se projeví velkou chybou odhadu GF

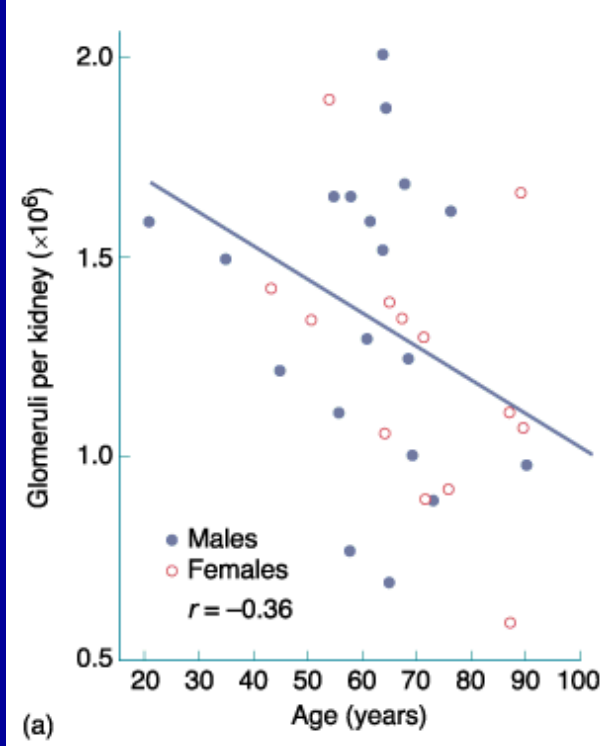


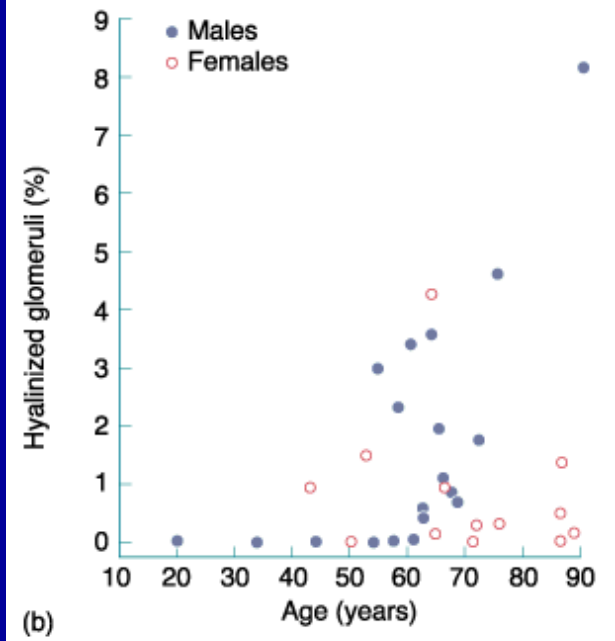
The relation between serum creatinine concentration and the glomerular filtration rate, measured as the clearance of inulin, in patients with glomerular disease.

Změny GF související s věkem

Od 40 let věku nastává pozvolný *pokles GF*, **která ve věku 80 – 90 let dosahuje přibližně poloviční hodnoty proti jedincům mezi 20 – 30 lety. Tento pokles GF je zřejmě důsledkem** *poklesu průtoku plasmy a krve ledvinou*.

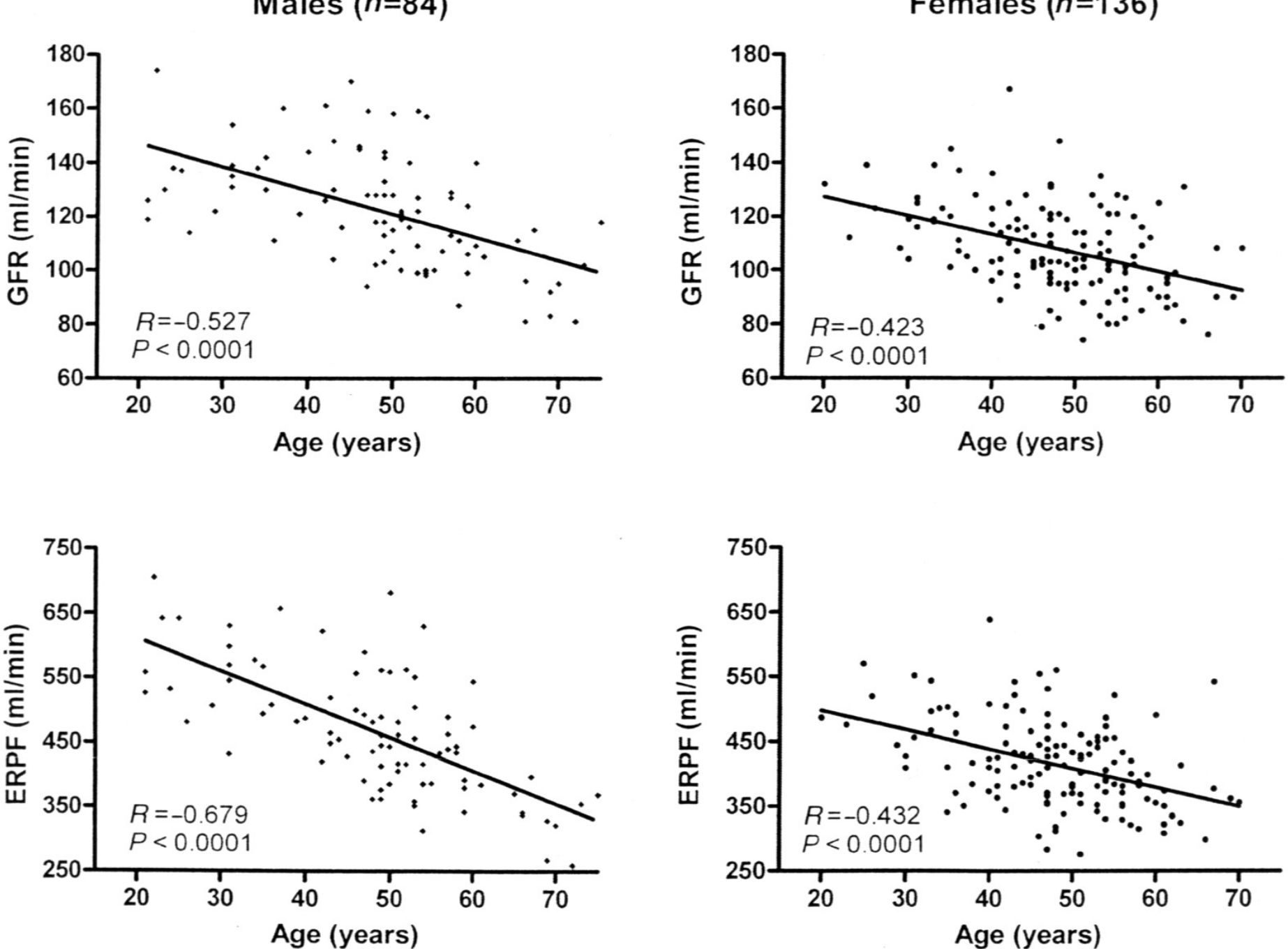
Pozvolný pokles GF Přibližně o 0,17 $ml.s^{-1}.1,73m^{-2}$ za dekádu života.

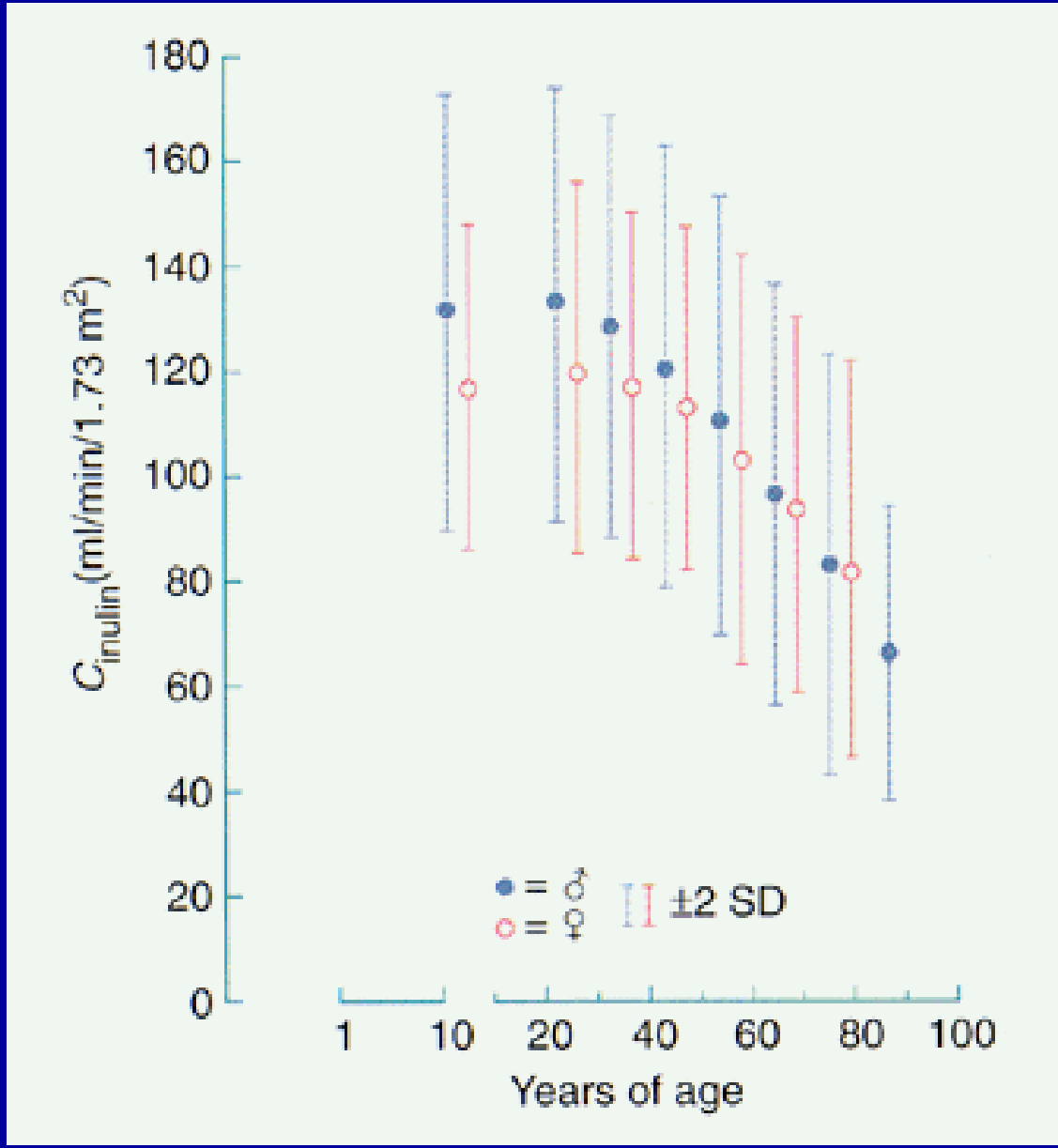




(a) The number of glomeruli in human kidneys tends to decline with age.

(b) The proportion of sclerosed glomeruli in the kidney as a function of age


Males (n=84)
Females (n=136)
GFR (ml/min)
ERPF (ml/min)
Age (years)
R=-0.527
P < 0.0001
R=-0.423
P < 0.0001
R=-0.679
P < 0.0001
R=-0.432
P < 0.0001
180
160
140
120
100
80
60
750
650
550
450
350
250
20
30
40
50
60
70



The inulin clearance in healthy individuals at various ages.

GF stanovené vyšetřením Cystatinu C

Cystatin C je polypeptid patřící do skupiny inhibitorů cysteinové proteázy. Je volně filtrován a následně resorbován a metabolizován v tubulech.

Cystatin C má vyšší sensitivitu v počátečních údobích renálního poškození („creatinie blind region“), ale není zcela prokázána větší přesnost ve srovnání se standatními metodami.

Výpočet eGF z hodnot cystatinu C

- Pro metodu PETIA (Grubbova rovnice):

$eGF = 1{,}412 \cdot S_{cyst}^{-1{,}68}$ $[ml.s^{-1}.1{,}73m^{-2}]$

Grubbova rovnice je použitelná pro metody PETIA do koncentrace 2,5 mg/l.

- Pro metodu PENIA (Leveyova rovnice):

$eGF = 1{,}278 \cdot S_{cyst}^{-1{,}19}$ $[ml.s^{-1}.1{,}73m^{-2}]$

- *Kde je v obou rovnicích:* S_{cyst} *... koncentrace cystatinu v krevním séru v mg/l*
- *Není validováno pro různé populace a stádia CHRI*

GF - vyšetření cystatinu C

Vhodný i při rychlých změnách GF sérové koncentrace cystatinu C (S_{cyst}) jsou v průběhu 24 hod téměř konstantní.

Nelze použít při podávání glukokortikoidů (zvyšují koncentraci cystatinu C v závislosti na dávce),
při nekompenzované hypertyreóze (zvýšení cystatinu C),
hypotyreóze (snížení cystatinu C),
při progresi melanomu, lymfoproliferativních procesů a kolorektálního karcinomu (zvýšení cystatinu C).

Nové odhady GF

- Rovnice Malmo-Lund (kreatinin)
- Mayo clinic kvadratická rovnice (kreatinin)
- CKD-EPI rovnice (kreatinin)
  - Chronic kidney diseases epidemiology colaboration

IFCC doporučení pro odhad GF (eGF) pomocí vzorců MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

- Používat rekalibrované metody stanovení kreatininu s metrologickou návazností na referenční metodu ID-MS a certifikovaný referenční materiál NIST SRM 967 z roku 2005 (všichni výrobci mají mít do roku 2010).
- Používat k výpočtu eGF čtyřparametrickou rovnici MDRD.
- Vydávat výsledky hodnot eGF při každém měření sérového kreatininu pouze u stabilizovaných pacientů.

