

## Porovnání odhadů glomerulární filtrace ze sérových hladin cystatinu C a enzymaticky stanoveného kreatininu

Dobrovolná H., Soška V.

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

### SOUHRN

*Cíl studie:* Porovnat odhady glomerulární filtrace (GF) ze sérové koncentrace kreatininu vypočtené podle zjednodušené rovnice MDRD a podle rovnice Lund-Malmö s odhadem glomerulární filtrace ze sérové koncentrace cystatinu C podle Grubbeho rovnice.

*Název a sídlo pracoviště:* Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně.

*Materiál a metody:* Byl zpracován soubor 449 pacientů z nefrologické ambulance, u kterých byly k dispozici výsledky kreatininu stanoveného enzymově a cystatinu C z jednoho vzorku krve. Testován byl rozdíl mezi odhady GF podle rovnic Grubbeho a MDRD a mezi odhady GF podle rovnic Grubbeho a Lund-Malmö, přičemž nulová hypotéza byla, že průměrné difference mezi porovnávanými odhady GF se statisticky významně neliší od nuly. Ke statistickému hodnocení dat byl použit párový t-test a test podílu rozptylů (F-test).

*Výsledky:* V souborech mužů i žen s hodnotami GF  $\leq 1,0$  ml/s vypočtenými z cystatinu C podle rovnice Grubbeho byly tyto výsledky v lepší shodě s odhady GF podle rovnice Lund-Malmö ( $p > 0,23$ ) než s odhady GF podle rovnice MDRD ( $p \leq 0,0169$ ). Rovněž pro oblast hraničních hodnot GF 0,8–1,2 ml/s vypočtených podle rovnice Grubbeho odpovídal odhadu GF z cystatinu C lépe odhad GF podle rovnice Lund-Malmö ( $p = 0,448$ ) než odhad GF podle rovnice MDRD ( $p = 0,0015$ ). V souborech mužů i žen s hodnotami GF podle rovnice Grubbeho  $> 1,0$  ml/s byly tyto hodnoty v lepší shodě s odhady GF podle rovnice MDRD než s odhady podle rovnice Lund-Malmö.

*Závěr:* V oblasti hraničních a snížených hodnot glomerulárních filtrací byl odhad podle rovnice Lund-Malmö v lepší shodě s odhadem podle rovnice Grubbeho než odhad podle MDRD rovnice.

*Klíčová slova:* cystatin C, kreatinin, glomerulární filtrace.

### SUMMARY

#### Dobrovolná H., Soška V.: A comparison between glomerular filtration rates estimated by means of serum cystatin C and those through creatinine determined enzymatically

*Objective:* The aim of the study was to compare the results of estimating glomerular filtration (GF) obtained from creatinine, based on the 4-variable MDRD equation and the Lund-Malmö equation, with the results of glomerular filtration estimates obtained from cystatin C based on the Grubb equation.

*Settings:* Department of Clinical Biochemistry St. Anne's University Hospital Brno.

*Material and methods:* Single samples were taken from a set of 449 patients at the nephrology outpatients' department, in which both serum creatinine and cystatin C concentration were analysed. Differences between GF estimates calculated by Grubb and MDRD equations and between GF estimates calculated by Grubb and Lund-Malmö equations were tested. The null hypothesis was that the mean difference between compared GF estimates was statistically significantly different from zero. The calculated estimates of GF were evaluated by paired samples t-test and by variance ratio test (F-test).

*Results:* In the groups of men and women with GF  $\leq 1.0$  ml/s calculated by Grubb equation, the results were in better agreement with estimates of GF obtained from the Lund-Malmö equation ( $p > 0.23$ ) than with estimates of GF obtained from the MDRD equation ( $p \leq 0.169$ ). Further, in groups of men and women with GF 0.8–1.2 ml/s calculated by Grubb equation, results were in better agreement with GF obtained from the Lund-Malmö equation ( $p = 0.448$ ) than with GF results obtained from the MDRD equation ( $p = 0.0015$ ). In groups of men and women with GF  $> 1.0$  ml/s (Grubb equation) these estimates were in better agreement with those obtained from the MDRD equation than results obtained from the Lund-Malmö equation.

*Conclusion:* In the threshold-to-reduced interval values for GF estimates calculated by Grubb equation, results were in better agreement with estimates calculated by the Lund-Malmö equation than with those calculated by the MDRD equation.

*Key words:* cystatin C, creatinine, glomerular filtration.

## Úvod

Chronické onemocnění ledvin postihuje významnou část populace České republiky. Sníženou funkcí ledvin trpí v ČR asi 5 % obyvatel a počet dialyzovaných pacientů se zvýšil od roku 2000 o 40 %. V roce 2009 bylo v ČR do dialyzační léčby nově zařazeno 1808 pacientů, z toho 832 nemocných o svém onemocnění ledvin vůbec nevědělo a nebylo předtím dispenzarizováno na ne-

frologii [1]. Orientační posouzení funkce ledvin by proto mělo patřit k základním vyšetřením i při preventivních prohlídkách v ordinacích praktických lékařů. Stanovení koncentrace kreatininu v séru však nemá dostatečnou citlivost k odhalení počátečních stadií renální insuficience a vhodnějším parametrem je proto stanovení glomerulární filtrace (GF). Přímé měření GF (např. metodou clearance inulinu) není pro běžnou klinickou praxi použitelné pro svoji technickou i časovou náročnost. Také

odhad GF z výpočtu hodnoty clearance endogenního kreatininu je v současné době prakticky opouštěn, především pro chybu způsobenou sběrem a měřením množství moče. Výhodnou alternativou k těmto postupům je v současné době odhad GF ze sérových hladin kreatininu a/nebo cystatinu C, který umožňuje rychlé a nezatěžující orientační posouzení renální funkce v široké klinické praxi.

V posledních letech bylo publikováno několik výpočtů pro odhad GF ze sérové koncentrace kreatininu, které však mají svoje omezení především u pacientů s výrazněji zvýšenou či sníženou hodnotou svalové hmoty [2, 7, 8]. Nejčastěji používaným a doporučovaným výpočtem je výpočet podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), vhodný především pro oblast hraničních a snížených hodnot GF. Tato rovnice byla odvozena v rámci studie „The MDRD Study“, do níž bylo přímo zahrnuto 1628 pacientů [7]. V původním tvaru pracovala tato rovnice se sérovou koncentrací kreatininu, albuminu a urey, dále pak s věkem, pohlavím a rasou pacienta. Pro širší praxi je použitelnější zjednodušená rovnice se čtyřmi členy (sérový kreatinin, věk, pohlaví, rasa). Použití MDRD rovnice pro výpočet odhadu GF v běžné laboratorní praxi je doporučeno rovněž Českou nefrologickou společností (ČNS) a Českou společností klinické biochemie (ČSKB ČLS JEP). MDRD rovnice však má svoje limity: použití je omezeno věkem (od 18 let), není vhodné u těhotných žen a u nestabilizovaných pacientů a výsledky nad 1,5 ml/s nejsou validní – uvádí se formou  $> 1,5$  ml/s [3]. Výhodnější se proto zdá výpočet podle rovnice Lund-Malmö, která pracuje se sérovým kreatininem, věkem a pohlavím a lze ji použít pro věkové pásmo 1–85 let [2, 5].

Odhad GF ze sérové hladiny cystatinu C je alternativou pro pacienty s výrazně odchýlenou hodnotou svalové hmoty. Volba vhodné rovnice závisí na způsobu stanovení cystatinu C. Metody PETIA, které využívají ke kalibraci materiál získaný delipidací lidského séra obohaceného rekombinantním lidským cystatinem C vytvářeným v *E. coli* (např. Dako, Gentian, Roche), poskytují vyšší výsledky. Pro odhad glomerulární filtrace se použije Grubbova rovnice. Číselná hodnota výpočtu se udává, pokud je výsledek  $> 0,3$  ml/s, při nižších hodnotách se uvádí výsledek ve formě  $< 0,3$  ml/s. Grubbova rovnice má také variantu pro dětské pacienty [3, 10, 15]. Pokud je při stanovení cystatinu C využita metoda PENIA kalibrovaná na materiál získaný purifikací cystatinu C izolovaného z lidské moče (např. Siemens, dříve Dade Behring), pak se odhad GF vypočte podle Leveyovy rovnice [3, 15]. Také odhad GF ze sérové hladiny cystatinu C má svá omezení, není vhodný např. pro pacienty léčené kortikoidy [11]. Nevýhodou stanovení cystatinu C je nedostatečná standardizace metody [9] a dále pak výrazně vyšší cena testu než u kreatininu.

## Soubor a metody

### Soubor nemocných

Z databáze laboratorního informačního systému Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně byli vybráni za období listopad 2009 až červen 2010

pacienti, u kterých byly k dispozici výsledky stanovení kreatininu a cystatinu C z jednoho vzorku krve. Jednalo se z více než 95 % o pacienty z nefrologické ambulance II. interní kliniky FN u sv. Anny v Brně. Z dalšího zpracování byli vyřazeni pacienti s věkem pod 18 let, u kterých nelze použít výpočet odhadu GF podle rovnice MDRD (GF-MDRD) a pacienti nad 85 let, u kterých nelze použít výpočet GF podle rovnice Lund-Malmö (GF-LM) – 10 pacientů. Rovněž jsme nehodnotili pacienty s výrazně odlehými hodnotami odhadů GF z kreatininu a cystatinu C (GF-Grubb) – 7 pacientů. Odhady GF z kreatininu a cystatinu C se u těchto pacientů lišily o více než 0,4 ml/s. U pacientů ve věku 18–85 let, u kterých byly hodnoty GF-MDRD  $\leq 1,5$  ml/s a GF-Grubb  $\geq 0,3$  ml/l, byl poté proveden výpočet odhadu GF-LM. V tomto souboru byla posouzena shoda úrovně a variability odhadů GF-MDRD a GF-LM vzhledem k hodnotě GF-Grubb, a to zvláště pro muže a pro ženy. Jako podskupina tohoto souboru byli navíc samostatně hodnoceni pacienti s hraničními hodnotami GF-Grubb v rozmezí 0,8–1,2 ml/s. Soubor pacientů s hodnotami odhadu GF-MDRD  $> 1,5$  ml/s a s GF-Grubb  $< 0,3$  ml/s, u kterých nelze získat konkrétní číselnou hodnotu GF, byl hodnocen samostatně a hodnota GF-LM zde nebyla počítána.

### Metody a výpočty

Krev na biochemická vyšetření byla odebírána do zkumavek Sarstedt o objemu 7,5 ml a 4,9 ml s gelovým aktivátorem srážení (sérum). Stanovení kreatininu bylo provedeno enzymovou metodou (diagnostická souprava CREA plus, Roche) na analyzátoru Modular P (Roche). Metoda byla kalibrována na materiál CFAS, který je navázán na referenční metodu ID-MS s certifikovaným referenčním materiálem SRM/NIST 914a. Rozšířená kombinovaná nejistota metody byla 3,9% na hladině kreatininu 94,9  $\mu\text{mol/l}$  a 3,1% na hladině kreatininu 161,4  $\mu\text{mol/l}$ . Nejistoty byly stanoveny s využitím materiálu SEKK 1924, 1929. Cystatin C byl měřen nefelometricky (analyzátor Immage<sup>®</sup>, Beckman). Stanovení bylo provedeno reagenty DakoCytomation (Cystatin C Immunoparticles, Cystatin C Calibrator, Cystatin C Control Set). Nejistota metody byla stanovena pouze z mezilehlé přesnosti: na hladině cystatinu C 4,36 mg/l byla rovna 4,92 % a na hladině cystatinu C 1,24 mg/l byla rovna 5,41 % (intermediate precision,  $u_{r, \text{repro}} = 5,15\%$ ). Pro odhad glomerulární filtrace podle rovnice MDRD byla použita zjednodušená rovnice MDRD se čtyřmi členy [3]:

$$\text{GF-MDRD} = 515,3832 \cdot (S_{\text{Krea}})^{-1,154} \cdot \text{věk}^{-0,203} \cdot F$$

[ml · s<sup>-1</sup> · 1,73 m<sup>-2</sup>]

F = 1 pro muže, F = 0,742 pro ženy

Pro odhad glomerulární filtrace podle rovnice Lund-Malmö byla použita rovnice bez korekce na LBM (lean body mass) [6]:

Pro sérový kreatinin  $< 150$   $\mu\text{mol/l}$ :

$$\text{GF-LM} = \text{EXP}((4,62 - 0,0112 \cdot S_{\text{Krea}}) - 0,0124 \cdot \text{věk} + 0,339 \cdot (\text{LN}_{(\text{věk})} - 0,226 \cdot \text{pohlaví}) \cdot 60^{-1})$$

[ml · s<sup>-1</sup> · 1,73 m<sup>-2</sup>]

Pro sérový kreatinin  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ :

$$\text{GF-LM} = \text{EXP}((8,17 + 0,0005 \cdot S_{\text{Krea}} - 1,07 \cdot \text{LN}(S_{\text{Krea}})) - 0,0124 \cdot \text{věk} + 0,339 \cdot (\text{LN}(S_{\text{Krea}})) - 0,226 \cdot \text{pohlaví}) \cdot 60^{-1}$$

[ml . s<sup>-1</sup> . 1,73 m<sup>-2</sup>]

Pro odhad glomerulární filtrace podle rovnice Grubbeho byl použit výpočet [3, 10]:

$$\text{GF-Grubb} = 1,4115 \cdot (S_{\text{Cyst}}) - 1,680 \cdot F$$

[ml . s<sup>-1</sup> . 1,73 m<sup>-2</sup>]

F = 1 pro muže, F = 0,948 pro ženy

Tato rovnice je použitelná pro kalibrace DAKO do koncentrace cystatinu C = 2,5 mg/l, dále jsou hodnoty uváděny GF-Grubb < 0,3 ml/s.

### Statistické zpracování dat

Pro ověření rozdílu ve variabilitě odhadů GF byl použit test podílu rozptylů (F-test). Pokud byla P-hodnota tohoto testu menší než  $\alpha = 0,05$  ( $\alpha$  – hladina významnosti), variabilita hodnot mezi porovnávanými odhady GF se od sebe lišila signifikantně. Rozdíl v odhadech GF byl testován pomocí párového t-testu. P-hodnota vypočteného testovacího kritéria byla použita jako míra statistické významnosti. Pokud byla hodnota P menší než 0,05, difference průměrů porovnávaných odhadů se signifikantně lišila od nuly. Statistické zpracování dat bylo provedeno pomocí programu MedCalc a Excel.

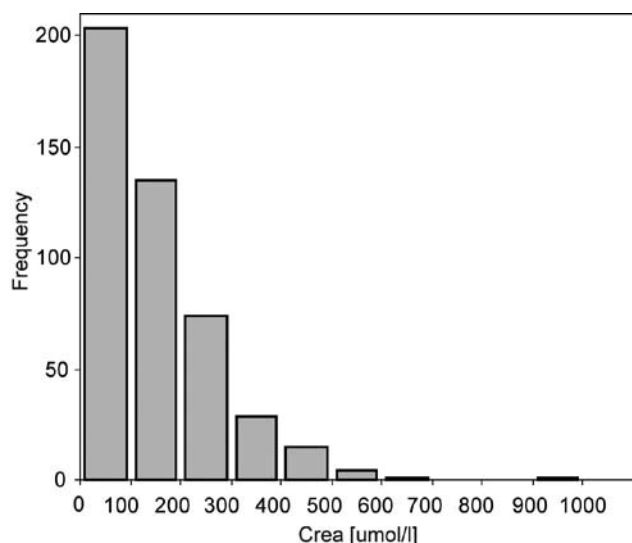
### Výsledky

Četnost pacientů v jednotlivých skupinách je uvedena v tabulce 1.

**Table 1.** Distribution of patients into the groups according to estimated GF-MDRD and GF-Grubb

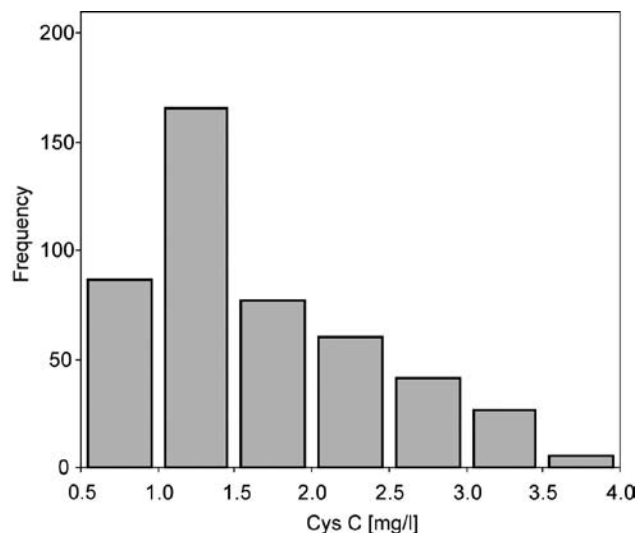
Group		n
I.	Patients with GF-MDRD > 1.5 ml/s	78
II.	Patients with GF-Grubb < 0.3 ml/s	70
III.	Patients with outlying results of estimated GF from cystatin C and creatinine	7
IV.	Patients with both GF-Grubb $\geq 0.3$ ml/s and GF-MDRD $\leq 1.5$ ml/s	284
All		449

GF-Grubb – estimated glomerular filtration based on the Grubb equation; GF-MDRD – estimated glomerular filtration based on the MDRD equation

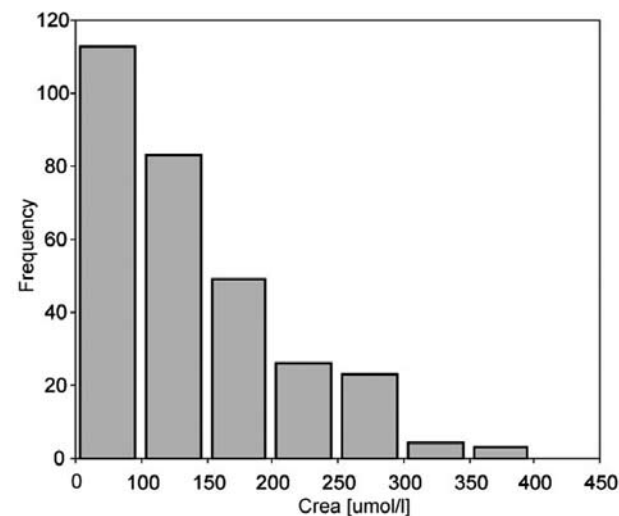


**Fig. 1.** Distribution of creatinine – all patients  
Crea – serum creatinine concentration ( $\mu\text{mol/l}$ )

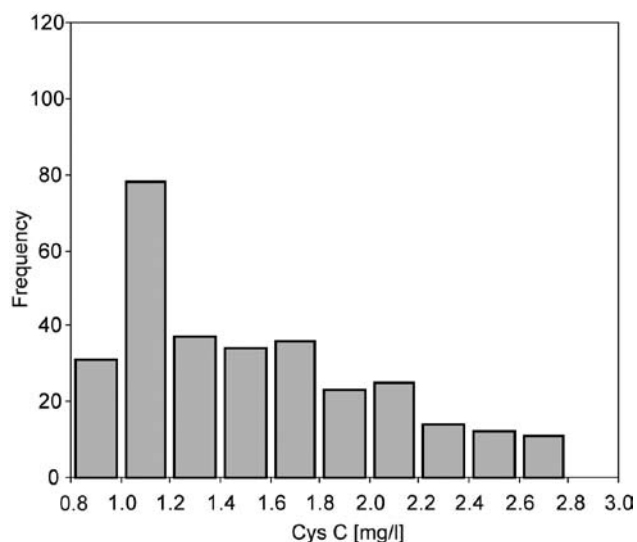
Grafické znázornění četnosti pacientů podle rozmezí koncentrace kreatininu a cystatinu C v celém souboru a ve skupině IV. (pacienti s GF-Grubb  $\geq 0,3$  ml/s a GF-MDRD  $\leq 1,5$  ml/s) je na obrázcích 1–4. Ve skupinách pacientů I. (GF-MDRD > 1,5 ml/s) a II. (GF-Grubb < 0,3 ml/s) byla nalezena dobrá shoda mezi průměrným odhadem GF-Grubb a limitní hodnotou GF-MDRD > 1,5 ml/s, respektive mezi průměrným odhadem GF-MDRD a limitní hodnotou GF-Grubb < 0,3 ml/s – tabulka 2.



**Fig. 2.** Distribution of cystatin C – all patients  
Cys C – serum cystatin C concentration (mg/l)



**Fig. 3.** Distribution of creatinine; patients with both GF-Grubb  $\geq 0.3$  ml/s and GF-MDRD  $\leq 1.5$  ml/s (group IV.)  
Crea – serum creatinine concentration ( $\mu\text{mol/l}$ )



**Fig. 4.** Distribution of cystatin C; patients with both GF-Grubb  $\geq 0.3$  ml/s and GF-MDRD  $\leq 1.5$  ml/s (group IV.)  
Cys C – serum cystatin C concentration (mg/l)

**Table 2.** GF estimates in groups of patients with GF-MDRD  $> 1.5$  ml/s (group I.) and with GF-Grubb  $< 0.3$  ml/s (group II.)

Group	I.	II.
GF-MDRD ml/s	$> 1.5$	Arithmetic mean $0.25 \pm 0.10$ (SD)
GF-Grubb ml/s	Arithmetic mean $1.45 \pm 0.32$ (SD)	$< 0.3$

Mean value of glomerular filtration for patients with GF-MDRD  $> 1.5$  ml/l (group I.) and for patients with GF-Grubb  $< 0.3$  ml/l (group II.).  
GF-Grubb – estimated glomerular filtration based on the Grubb equation; GF-MDRD – estimated glomerular filtration based on the MDRD equation; SD – standard deviation

Ve skupině IV. (rozmezí GF-Grubb  $\geq 0,3$  ml/s a současně GF-MDRD  $\leq 1,5$  ml/s) byla provedena korelační analýza. Oba odhady GF-MDRD i GF-LM korelovaly s odhadem GF podle Grubba ( $R^2_{GF-MDRD} = 80,5\%$ ,  $R^2_{GF-LM} = 81,6\%$ ). Vypočtené hodnoty GF ve skupině IV. byly zpracovány zvlášť pro muže a ženy. Variabilita vypočtených hodnot GF (porovnání mezi GF-Grubb a GF-MDRD, respektive mezi GF-Grubb a GF-LM) se v hodnocených souborech statisticky významně nelišila. Výjimkou je soubor mužů s GF-Grubb  $\leq 1,0$  ml/s, v němž byla variabilita hodnot mezi GF-Grubb a GF-MDRD statisticky významně odlišná ( $P_{GF-MDRD} = 0,013$ ) – tabulka 3. V tomto souboru byla směrodatná odchylka hodnot získaných metodou GF-MDRD o 0,06 vyšší než směrodatná odchylka hodnot získaných metodou GF-Grubb.

Výsledky testování shody mezi jednotlivými odhady GF ve skupině IV. jsou uvedeny v tabulce 4. V této skupině byly u žen hodnoty GF-Grubb  $> 1,0$  ml/s ve shodě jak s hodnotami GF-MDRD, tak i s hodno-

tami GF-LM. U mužů byly sice hodnoty GF-Grubb  $> 1,0$  ml/s ve shodě s hodnotami GF-MDRD, ale lišily se statisticky významně od hodnot GF-LM ( $P < 0,0001$ ). V oblasti GF-Grubb  $\leq 1,0$  ml/s byly výsledky odhadu GF-Grubb u mužů i u žen ve shodě s odhady GF-LM ( $P > 0,23$ ), lišily se však významně od výsledků odhadu GF-MDRD ( $P \leq 0,0169$ ).

Samostatně byla hodnocena podskupina pacientů s odhady GF-Grubb v oblasti hraničních hodnot 0,8 až 1,2 ml/s – tabulka 5. V této podskupině odpovídal odhadu GF-Grubb lépe odhad GF-LM ( $P_{GF-LM} = 0,448$ ) než odhad GF-MDRD ( $P_{GF-MDRD} = 0,0015$ ).

V souladu s výše uvedenými daty byly ve skupině pacientů s GF-Grubb  $\leq 1,0$  ml/s průměrné rozdíly mezi odhady GF-Grubb a GF-MDRD větší než průměrné rozdíly mezi GF-Grubb a GF-LM. Obdobně tomu bylo i ve skupině pacientů s hraničními hodnotami GF-Grubb 0,8 až 1,2 ml/s. U pacientů s GF  $> 1,0$  ml/s podle rovnice Grubbeho však byly průměrné rozdíly mezi GF-Grubb a GF-MDRD menší než mezi GF-Grubb a GF-LM – tabulka 6.

V oblasti snížených a hraničních hodnot glomerulárních filtrací (GF-Grubb = 0,3–1,2 ml/s) tedy odpovídal odhadu GF z cystatinu C podle rovnice Grubbeho lépe odhad GF z kreatininu podle rovnice Lund-Malmö než podle rovnice MDRD.

## Diskuse

Zjistili jsme, že v našem souboru pacientů z nefrologické ambulance poskytuje odhad GF-MDRD vyšší hodnoty ve srovnání s odhadem GF-Grubb. Výjimkou byli muži s GF-Grubb  $> 1,0$  ml/s,  $n = 43$ , u kterých byl průměrný odhad GF podle MDRD rovnice o 0,03 ml/s nižší než průměrný odhad GF podle Grubbeho. Tyto výsledky jsou ve shodě s jinou prací, ve které bylo provedeno porovnání obou odhadů GF včetně jejich porovnání s přímou metodou stanovení GF u pacientů starších 18 let [10]. Uvedená studie byla provedena v souboru 451 zdravých pacientů i pacientů s onemoc-

**Table 3.** Probability values (p-values) of F-test addressing statistical significance in differences between the data variability of GF-Grubb and GF-MDRD methods ( $P_{GF-MDRD}$ ) and differences between the data variability of GF-Grubb and GF-LM methods ( $P_{GF-LM}$ ) for patients with both GF-Grubb  $\geq 0.3$  ml/s and GF-MDRD  $\leq 1.5$  ml/s (group IV.)

	GF-Grubb $\leq 1.0$ ml/s		GF-Grubb $> 1.0$ ml/s	
	Males	Females	Males	Females
No. of samples	98	92	43	51
$P_{GF-MDRD}$	0.013*	0.113	0.103	0.087
$P_{GF-LM}$	0.125	0.045*	0.289	0.783

GF-Grubb – estimated glomerular filtration based on the Grubb equation; \*statistically significant differences

**Table 4.** Probability values (p-values) of t-test addressing statistical significance in differences between the mean value estimates of GF-Grubb and GF-MDRD methods ( $P_{GF-MDRD}$ ) and differences between the mean value estimates of GF-Grubb and GF-LM methods ( $P_{GF-LM}$ ) for patients with both GF-Grubb  $\geq 0.3$  ml/s and GF-MDRD  $\leq 1.5$  ml/s (group IV.)

	GF-Grubb $\leq 1.0$ ml/s		GF-Grubb $> 1.0$ ml/s	
	Males	Females	Males	Females
No. of samples	98	92	43	51
$P_{GF-MDRD}$	$<0.0001^*$	0.0169*	0.3128	0.5389
$P_{GF-LM}$	0.2349	0.3373	$<0.0001^*$	0.0994

GF-Grubb – estimated glomerular filtration based on the Grubb equation; \*statistically significant differences

**Table 5.** Probability values (p-values) of t-test addressing statistical significance in differences between the mean value estimates of GF-Grubb and GF-MDRD methods ( $P_{GF-MDRD}$ ) and differences between the mean value estimates of GF-Grubb and GF-LM methods ( $P_{GF-LM}$ ) for patients with GF-Grubb 0.8–1.2 ml/s.

	GF-Grubb 0.8–1.2 ml/s		
	Males	Females	Males and Females
No. of samples	39	67	106
$P_{GF-MDRD}$	0.0230*	0.0273*	0.0015*
$P_{GF-LM}$	0.1159	0.7412	0.448

GF-Grubb – estimated glomerular filtration based on the Grubb equation; \*statistically significant differences

**Table 6.** Differences between mean values of glomerular filtration estimated by GF-MDRD and GF-Grubb methods and GF-LM and GF-Grubb methods

	GF-Grubb $\leq 1.0$ ml/s		GF-Grubb 0.8–1.2 ml/s		GF-Grubb $> 1.0$ ml/s	
	Males	Females	Males	Females	Males	Females
No. of samples	98	92	39	67	43	51
Mean difference GF-MDRD – GF-Grubb	0.0786	0.0332	0.0669	0.0458	-0.0323	0.0167
Mean difference GF-LM – GF-Grubb	-0.0172	0.0139	-0.0433	0.0063	-0.1395	-0.0388

GF-Grubb – estimated glomerular filtration based on the Grubb equation; GF-MDRD – estimated glomerular filtration based on the MDRD equation; GF-LM – estimated glomerular filtration based on the Lund-Malmö equation

něním ledvin a zjednodušená MDRD rovnice poskytovala nadhodnocené výsledky, bias 11,8 %, vzhledem ke Grubbeho rovnici [10]. MDRD rovnice pro odhad GF ze sérové koncentrace kreatininu byla publikována již před více než deseti lety. Oproti dosud užívanému výpočtu Cockrofta a Gaulta či měřené kreatininové clearanci poskytla přesnější a správnější výsledky k přímému stanovení GF. „The MDRD Study“, v rámci níž byla MDRD rovnice odvozena, neobsahovala některé významné skupiny pacientů, mimo jiné pacienty bez renálního onemocnění, pacienty s inzulinovou terapií, pacienty po transplantaci a měla i jiná omezení, např. věk pacientů [7]. Také náš soubor zahrnoval (podobně jako „The MDRD study“) většinou pacienty s onemocněním ledvin, protože se jednalo o vzorky krve z nefrologické ambulance. V souladu s „The MDRD study“ jsme nehodnotili výsledky u pacientů mladších 18 let. Stejně jako ve studii Lund-Malmö nezahrnoval náš soubor pacienty starší 85 let a nehodnotili jsme také pacienty s výrazně odlehými odhady GF z kreatininu a cystatinu C ( $n = 7$ ). V současnosti používaná zjednodušená MDRD rovnice má čtyři členy a je upravena podle mezinárodního doporučení pro standardizovanou metodu stanovení kreatininu [3, 12]. Grubbeho rovnice pro odhad

GF ze sérové koncentrace cystatinu C byla odvozena před pěti lety. V roce 2009 autoři MDRD rovnice provedli novou analýzu pro odhad GF a doporučují rovnici MDRD v klinické praxi nahradit výpočtem CKD-EPI [4]. V roce 2007 pak byla odvozena rovnice Lund-Malmö pro odhad GF ze sérové koncentrace kreatininu. Studie byla provedena na souboru 850 pacientů s věkem  $\geq 18$  let včetně pacientů bez renálního selhání. Nově odvozená Lund-Malmö rovnice a rovnice MDRD byly srovnány s přímým stanovením GF. V této studii se odhady GF podle studie Lund-Malmö více shodovaly s přímým stanovením GF (bias  $< 10\%$ ) než odhady podle MDRD výpočtu. V hodnotách GF větších než 1,5 ml/s rovnice Lund-Malmö podhodnocovala výsledky vzhledem k přímému stanovení GF [2].

V našem souboru 284 pacientů jsme pozorovali dobrou shodu mezi odhady GF podle Grubbeho a Lund-Malmö rovnice, zejména v oblasti snížených a hraničních hodnot. V oblasti normálních hodnot GF však rovnice Lund-Malmö podhodnocovala výsledky vzhledem k odhadům podle Grubbeho, rozdíl byl signifikantní ve skupině mužů. Výsledky GF-MDRD byly v menší shodě s odhady GF-Grubb v oblasti hraničních a snížených filtrací. Ve skupině mužů s GF-Grubb  $\leq$

1,0 ml/s byla i vysoká rozkolísanost odhadů GF-MDRD vzhledem k odhadům GF-Grubb. Výsledky korelační analýzy ve skupině IV. pak potvrzují, že oba odhady glomerulární filtrace GF-MDRD i GF-LM významně korelují s odhadem GF podle Grubbeho. Při interpretaci výsledků je však nutné vzít v úvahu skutečnost, že všechny výpočty glomerulárních filtrací jsou pouze odhady, které mají svoje limity zejména v oblasti normálních hodnot a dále to, že kreatinin, cystatin C i jejich stanovení jsou navzájem ovlivněny různými faktory. Nejvýznamnějším preanalytickým faktorem ovlivňujícím odhad GF ze sérové koncentrace kreatininu je množství svalové hmoty pacienta a dále pak skutečnost, že kreatinin je vylučován i ledvinovými tubuly, přičemž míra tohoto vylučování stoupá s rostoucí koncentrací sérového kreatininu. Koncentrace cystatinu C v séru je ovlivněna např. podáváním kortikoidů [11]. Stanovení kreatininu v séru Jaffého metodou není specifické, a ani různé úpravy měřicího postupu neodstraňují zcela vliv Jaffého interferujících látek, zejména glukózy a acetoacetátu [12]. Vliv pozitivního bias Jaffého metody v oblasti normálních a hraničních hodnot sérového kreatininu, který má za následek významně snížené odhady GF, byl také předmětem průzkumu v kontrolních cyklech SEKK (Systém externí kontroly kvality). Naopak použití enzymového stanovení kreatininu a kalibračního materiálu navázaného na referenční ID-MS metodu přispívá ke správnějším odhadům GF [14, 15]. Existence dvou různých kalibračních materiálů pro stanovení cystatinu C a jejich používání vede k odlišným výsledkům, a proto se v závislosti na použitém kalibrátoru odhad GF z cystatinu C počítá pomocí jiné rovnice [3]. V letošním roce byl uveden na trh nový certifikovaný referenční materiál ERM CRM DA 471/IFCC, který by mohl přispět ke sjednocení odhadů GF z cystatinu C. Ve snaze zlepšit odhad GF autoři Lund-Malmö rovnice kombinovali tuto rovnici s rovnicí Grubbeho a hledali výpočet, který by ještě zlepšil odhad GF. Aritmetický průměr odhadů podle rovnic Lund-Malmö a Grubbeho jim poskytl přesnější odhad GF ve srovnání s přímým stanovením GF než separátní odhady z kreatininu a cystatinu C [13]. Výsledky získané na našem souboru pacientů nejsou v rozporu s výše uvedenými publikovanými pracemi. Bylo by proto pravděpodobně přínosné nabízet lékařům i průměr výsledků odhadů GF z kreatininu a z cystatinu C, pokud jsou tyto analyty požadovány současně a pokud výsledky odhadů GF z těchto vyšetření nejsou odlehle. V případě odlehlých výsledků je však nutné individuální klinické posouzení obou odhadů GF s ohledem na stav pacienta. Domníváme se, že odhady GF by měly být více využívány především v terénní praxi u praktických lékařů, internistů, diabetologů a dalších lékařů s cílem včas odhalit hraniční poruchy renálních funkcí. Měly by být proto nabízeny nejen v nemocničních laboratořích, ale i v laboratořích pracujících pro klinickou terénní praxi.

Limitujícím faktorem této studie je skutečnost, že náš soubor zahrnoval pouze pacienty z nefrologické ambulance, kde převažovali nemocní s chorobami ledvin. To však není na závadu, protože cílem výpočtů odhadu GF není sledování hodnot GF u zdravých osob,

ale včasný záchyt nemocných s počínajícím renálním onemocněním, kteří mají hodnoty GF hraniční nebo již snížené.

## Závěr

V oblasti hraničních a snížených hodnot GF je odhad GF z kreatininu podle rovnice Lund-Malmö v lepší shodě s výpočtem odhadu GF z cystatinu C podle Grubbeho rovnice než výpočet odhadu GF z kreatininu podle rovnice MDRD.

## Použité zkratky

CFAS	– Calibrator for automated systems
CKD-EPI	– Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ČNS	– Česká nefrologická společnost
ČSKB	– Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP
GF	– glomerulární filtrace
GF-Grubb	– odhad glomerulární filtrace podle Grubbeho rovnice
GF-LM	– odhad glomerulární filtrace podle rovnice Lund-Malmö
GF-MDRD	– odhad glomerulární filtrace podle rovnice MDRD
ID-MS	– hmotnostní spektrometrie s izotopovým zředěním
IFCC	– Mezinárodní federace klinické chemie a laboratorní medicíny
MDRD	– modification of diet in renal disease
NIST	– National Institute of Standards and Technology
SEKK	– systém externí kontroly kvality
SRM	– standardní referenční materiál

## Literatura

1. **Rychlík, J., Lopot, F.** Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice. Česká nefrologická společnost, 2009. Dostupné na [www: <http://nefrol.cz/>](http://nefrol.cz/)
2. **Björk, J., Bäck, S. E., Sterner, G. et al.** Prediction of relative glomerular filtration rate in adults: New improved equations based on Swedish Caucasians and standardized plasma-creatinine assays. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 2007, 67, p. 678–695.
3. **Kolektiv autorů.** Doporučení české nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetřování glomerulární filtrace. *Klin. Biochem. Metab.*, 2009, roč. 17 (37), č. 2, s. 109–117.
4. **Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmidt, Ch. H. et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150, p. 604–612.
5. **Nyman, U., Björk, J., Lindström, V., Grubb, A.** The Lund-Malmö creatinine-based glomerular filtration rate prediction equation for adults also performs well in children. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2008, 68, p. 568–576.
6. **Jabor, A.** Rovnice Lund-Malmö pro odhad glomerulární filtrace. *Fons*, 2010, č. 2, s. 37–38.
7. **Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N., Roth, D.** A more accurate method to es-

- estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, p. 461–470.
8. **Schwarz, G. J., Haycock, G. B., Edelman, C. M., Spitzer, A.** A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 1976, 58, p. 259–263.
  9. **Kratochvíla, J., Friedecký, B.** Nový referenční materiál pro cystatin C. *Fons*, 2010, č. 3, s. 20.
  10. **Grubb, A., Nyman, U., Björk, J., Lindström, V., Rippe, B., Sterner, G., Christensson, A.** Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin. Chem.*, 2005, 51, p. 1420–1431.
  11. **Pöge, U., Bernard, T., Bökenkamp, A., Stoffel-Wagner, B., Kiehr, H. U., Sauerbruch, T. et al.** Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period-influence of corticosteroids. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, 19, p. 2858–2863.
  12. **Myers, G. L., Miller, W. G., Coresh, J., Fleming, J., Greenberg, N., Greene, T. et al.** Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin. Chem.*, 2006, 52, p. 5–18.
  13. **Nyman, U., Grubb, A., Sterner, G., Björk, J.** Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex combinations. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2009, 69, p. 619–627.
  14. **Friedecký, B.** Zlepšování analytické kvality posuzování ledvinových funkcí. *Fons*, 2009, č. 3, s. 25–26.
  15. **Friedecký, B., Špírková, J., Budina, M.** Mezilaboratorní srovnatelnost výpočtu eGFR a jeho perspektivy. Mnoho odpovědí, ale více otázek. *Fons*, 2009, č. 4, s. 40–42.
  16. **Séronie-Vivien, S., Delanaye, P., Piéroni, L., Mariat, C., Froissart, M., Bristol, J. P.,** SFBC „Biology of renal function and renal failure“ working group Cystatin C: current position and future prospects. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, 46, p. 1664–1686.
- Do redakce došlo dne 10. 1. 2011.

Adresa pro korespondenci:

RNDr. Hana Dobrovolná

OKB, FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: hana.dobrovolna@fnusa.cz