

Funkční zkoušky ledvin

Krátký název: Ledviny

Autor: MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

Recenzenti: Mgr. Radka Šigutová, MUDr. Věra Ploticová, MUDr. Marie Šolcová

Licence:

[Odkaz na on-line verzi \(pro off-line použití\)](#)

Obsah:

[1. Vyšetření glomerulární filtrace \(GF\)](#)

[1.1. Kreatinin v séru \(S_krea\) a výpočty od něj odvozené](#)

[1.2. Cystatin C v séru](#)

[1.3. Clearance kreatininu](#)

[1.4. Praktický přístup k hodnocení GF](#)

[Kazuistika 1](#)

[2. Vyšetření tubulárních funkcí](#)

[2.1. Sekrece a resorpce: Frakční exkrece nízkomolekulárních látek](#)

[2.2. Koncentrační schopnost ledvin](#)

[2.2.1. Clearance bezelektrolytové vody \(EWC\)](#)

[2.2.2. Koncentrační test](#)

[2.3. Acidifikace a alkalizace moče](#)

[3. Akutní selhání ledvin](#)

[Kazuistika 2. Postrenální selhání ledvin.](#)

[3.1. NGAL](#)

[3.2. Cystatin C](#)

[4. Chronické selhání ledvin](#)

[Literatura](#)

Souhrn:

Ledviny jsou metabolicky velmi aktivní orgán, který se významně podílí na udržování optimálního vnitřního prostředí. Některé ledvinné funkce testujeme i v běžné klinické praxi. Patří sem vyšetření glomerulární filtrace a některých tubulárních funkcí.

Glomerulární filtrace zajišťuje "očistu krve od odpadních látek". Přes filtrační póry glomerulární membrány (lze zjednodušeně přirovnat k otvorům v sítu) se neustále tlačí krev a na druhou stranu ("močovou") se dostanou jen látky s malou molekulou.

Orientačním limitem velikosti molekuly je 70 kDa - jsou-li molekuly větší, zdravou glomerulární membránou neprojdou. Nicméně filtrace je závislá i na náboji filtrované molekuly a dalších faktorech (viz Úvod do tématu [\[\[odkaz na Ledviny příprava 1. \]\]](#)).

Přefiltrovaná tekutina (“ultrafiltrát plazmy” neboli primární moč) je pak postupně vystavena účinku ledvinných tubulů, které zpět do krve vrací látky potřebné (např. vodu nebo minerály) a naopak odpadní látky dále do moči vylučují (např. vodíkové ionty).

1. Vyšetření glomerulární filtrace (GF)

Mluví-li se o “ledvinných testech”, často se (nepřesně) myslí pouze na způsoby určení glomerulární filtrace. Podle velikosti glomerulární filtrace upravujeme např. dávku některých léků vylučovaných ledvinami (např. antibiotikum gentamicin nebo nízkomolekulární hepariny), podání některých látek můžeme i kontraindikovat (obvykle nefrotoické látky - např. rentgen kontrastní látky nebo protinádorový lék cisplatina), usuzujeme na vývoj ledvinné nedostatečnosti nebo indikujeme mimotělní očišťovací metodu (“dialýzu”).

Glomerulární filtrace s věkem (po dosažení dospělosti) obvykle klesá, v těhotenství [\[\[Odkaz na Těhotenství 2.2 \(B\)\]\]](#) naopak asi o 50 % stoupá, referenční rozmezí se liší i dle pohlaví.

1.1. Kreatinin v séru (S_{krea}) a výpočty od něj odvozené

Kreatinin je tvořen ve svalech z kreatinu a kreatinfosfátu (molekuly, které svaly poskytují energii). Kreatinin má malou molekulu, glomerulárním “sítím” tedy projde beze zbytku. V tubulech je však částečně secernován (< 10 % u zdravého člověka) - tuto “chybu” obvykle zanedbáváme, je třeba s ní však počítat zejména v pokročilejších stádiích renální insuficience (se stoupající koncentrací sérového kreatininu stoupá i procento vyloučené tubulární sekrecí do moče).

Ideální marker glomerulární filtrace je plně filtrován glomerulem a v tubulech není resorbován ani secernován. A samozřejmě je levný, snadno a spolehlivě měřitelný ...

Největším limitem použití kreatininu jako ukazatele GF je **závislost na svalové hmotě**.

Produkce kreatininu je tedy různá u “svalovce” a kachektického pacienta, s věkem fyziologicky svalová hmota klesá, ženy mívají (oproti mužům) menší svalovou hmotu ... Proto u pacientů, kteří nemají “průměrnou” svalovou hmotu jsou odhady GF založené na sérovém kreatininu zatíženy velkou chybou.

Adekvátní k věku a pohlaví. Neadekvátní (malou) svalovou hmotu budou mít např. lidé podvyživení, upoutaní na lůžko (např. po iktu), v těžkém stavu (operace, infekce, sepse, popáleniny). V takových případech budou odhady GF ze sérového kreatininu vyšší než skutečná hodnota (falešné nadhodnocení). Naopak neadekvátně velkou svalovou hmotu budou mít sportovci (zejména silové sporty).

K odhadu GF pomocí sérového kreatininu můžeme použít:

- přímo *sérovou koncentrací kreatininu* - problémem tohoto přístupu je nepraktické hodnocení vůči referenčnímu rozmezí, které se liší dle věku a pohlaví. Pro lékaře je pak relativně obtížné kvantitativně si představit vztah mezi GF a aktuální hodnotou sérového kreatininu u daného pacienta.
- různé *výpočty*, které kromě sérového kreatininu zohledňují obvykle i věk a pohlaví (ev. rasu - afroameričané mívají větší svalovou hmotu) a výsledek vyjádří v obvyklých

jednotkách pro GF (ml/s). Kvantitativní interpretace je pak jednodušší. Jako příklad výpočtu může sloužit rovnice **MDRD** (Modification of Diet in Renal Disease) nebo **CKD-EPI** (Chronic kidney disease - Epidemiologic collaboration, verze z roku 2009). Obě rovnice zahrnují sérový kreatinin, věk, pohlaví a rasu (pouze pro afroameričany). Rovnice CKD-EPI je přesnější, lépe odhaduje zejména ve vyšších hodnotách GF a je proto v současnosti doporučována. Rovnice nelze použít pro děti (<18 let) a těhotné.

Existuje mnoho dalších rovnic - pro děti se používá Schwarzova rovnice = $0,69 * (\text{výška [cm]} / \text{S_krea} [\mu\text{mol/l}]) * 0,0113$ [faktor 0,6 je jen orientační - pro přesnější výpočet se liší dle věku a pohlaví], nověji pro děti od 1 roku a dospělé rovnice Lund-Malmö ... Všechny jsou založeny na S_krea a obvykle se liší pouze populací, na které byly validovány (a pro kterou jsou tedy platné). U těhotných výpočtové vztahy založené na S_krea nepoužíváme - vhodné jsou však další možnosti: cystatin C v séru a clearance kreatininu.

Druhým problémem (kromě závislosti na svalové hmotě) je u kreatininu *metoda stanovení*.

Principem stanovení je reakce s kyselinou pikrovou v silně alkalickém prostředí.

Tzv. Jaffého reakce, látky reagující s činidlem se nazývají také "Jaffé pozitivní chromogeny".

Je známo relativně mnoho interferujících látek (např. acetoacetát, protein, glukóza ...), které většinou vedou k falešně vyšším výsledkům. Různými postupy se tyto interference daří (alespoň částečně) minimalizovat. Existuje snaha o prosazení *enzymatické metody* stanovení kreatininu, která těmito interferencemi netrpí. Je jisté, že výsledky této metody jsou systematicky nižší (oproti Jaffého metodě), nicméně není jasné, jestli to má význam pro klinickou praxi.

Není zřejmé u jakého procenta lidí by došlo k chybné klinické klasifikaci snížení GFR. Pozitivní bias stanovení kreatininu Jaffého metodou, které nacházíme zejména u sérových koncentrací < 140 $\mu\text{mol/l}$, může být minimalizován rekalicací na referenční metodu ID-MS. Stále je asi největším zdrojem chyb ovlivnění svalovou hmotou a vylučování v tubulech. Vyjímkou jsou dětští pacienti, kde je benefit enzymatické metody měření zřejmý (mají relativně nižší koncentrace kreatininu a každá interference může významně ovlivnit hodnotu kreatininu).

1.2. Cystatin C v séru

Cystatin C je nízkomolekulární protein (13 kD), fyziologický inhibitor cysteinových proteáz. Je tedy důležitou součástí rovnováhy mezi proteázami a antiproteázami. Proto je většinou exprimován v konstantním množství všemi jadernými buňkami. Zároveň je to mikroprotein, který proniká volně glomerulární membránou a je plně resorbován a degradován buňkami proximálního tubulu. Při poklesu GF je tedy (obdobně jako ostatní mikroproteiny) zadržován a jeho koncentrace v séru se zvyšuje a odpovídá poklesu GF.

Mezi mikroproteiny patří také např. β_2 -mikroglobulin, amyláza nebo myoglobin.

Existují také výpočtové vztahy, které koncentraci cystatinu C v séru vyjádří v jednotkách pro GF (ml/s).

Výhody použití cystatinu C v séru jsou:

- časnější detekce počátečních forem glomerulárního poškození (u akutního ren. selhání reaguje o 1-2 dny dříve než S_krea)
- bez sběru moče, bez rozdílu mezi pohlavími
- bez analytických interferencí

Nicméně podmínka, že je produkován v konstantním množství samozřejmě není absolutně pravdivá - je známo, že např. kortikoterapie, zvýšená funkce štítné žlázy nebo některé tumory zvyšují jeho produkci, obdobně i diabetes mellitus nebo pohlaví jistý vliv na produkci cystatinu C má. Je však také jisté, že tento vliv je mnohem menší než u S_krea.

Odhad GF dle hodnot sérového cystatinu C se prosazuje zejména u dětí a těhotných. Někteří doporučují u hospitalizovaných pacientů měřit jak odhad GF dle MDRD, tak i dle sérového cystatinu C.

Podle ev. diskrepance mezi jednotlivými odhady a anamnézy můžete pak usuzovat, který z výsledků se přibližuje realitě. Např. u kachetického člověka bude asi odhad z MDRD významně nadhodnocen a naopak u člověka na kortikoterapii bude odhad GF ze sérového cystatinu C podhodnocen (viz také dále).

1.3. Clearance kreatininu

Někdy také nazývaná clearance endogenního kreatininu.

Aby se zdůraznilo, že jde o látku vzniklou v těle, ne exogenně dodanou (jako je tomu např. u inulínu).

Všechny metody založené na měření clearance nějaké látky se snaží přiblížit "ideálu", tedy že daná látka bude plně filtrovaná v glomerulech, nebude podléhat tubulární sekreci ani resorpci a že bude snadno měřitelná (a procedura nebude zatěžující pro pacienta).

Clearance je virtuální objem plazmy očištěný od dané látky za jednotku času (jednotka je např. ml/s).

Kreatinin je plně filtrován, nicméně také částečně secernován v tubulech (viz kapitola "Kreatinin v séru (S_krea) a výpočty od něj odvozené"). Teoreticky lze vzorec pro clearance kreatininu odvodit ze vztahu:

$GF * S_{krea} = V * U_{krea}$; tedy

$GF = V * U_{krea} / S_{krea}$ [hodnoty se přepočítávají na standardní povrch 1,73 m²]

"To, co do glomerulu vchází se rovná tomu, co vyloučíme". V případě kreatininu víme, že je vylučován tubuly do moči, tedy jeho koncentrace v moči je oproti ideálu vyšší. Proto je i odhad GF odvozený z clearance kreatininu lehce nadhodnocený. Toto nadhodnocení se zvyšuje se zvyšující se koncentrací S_krea a nad 180 μmol/l by se clearance kreatininu neměla používat (je to i zbytečné).

Clearance kreatininu používáme hlavně v časně diagnostice snížení GF nebo při vyšetření GF v těhotenství. V pozdějších stádiích snížení GF je vhodnější používat sérový kreatinin a výpočty na něm založené. Největší **nevýhodou** clearance kreatininu je nutnost sběru moče - obvykle 24 hodin. Chyby sběru (neúplný sběr) jsou velmi časté a výrazně znehodnocují výsledek vyšetření.

Pacienta instruuje, aby se ráno po probuzení vymočil, pak celý den sbíral do sběrné nádoby (nádob) a poslední vzorek (ráno dalšího dne) sebral taktéž do nádoby. Celý objem sebrané moči je nutné zamíchat (v jedné nádobě), změřit objem (s přesností na 10 ml) a odebrat reprezentativní vzorek. Je zřejmé i prakticky podložené, že tato procedura vede k častým chybám.

Proto je obecně odklon od metod, které sběr moče vyžadují.

1.4. Praktický přístup k hodnocení GF

Zejména v nemocniční praxi je vhodné použít k odhadu GF jak postupy založené na S_krea, tak i odhad z hodnot sérového cystatinu C. Máme pak 2 nezávislé odhady a mohou nastat 3 situace:

1. oba odhady jsou (přibližně) shodné - hodnotu odhadů považujeme za reálnou
2. odhad GF z cystatinu C << MDRD
 - a. příčinou diskrepance je *snížená svalová hmota* u pacientů upoutaných na lůžko, trpících chronickými chorobami, katabolickými stavy. MDRD odhaduje svalovou tkáň jen z věku a pohlaví (ev. rasy), úbytek svalů zmíněný výše neumí zohlednit. Snížená produkce kreatininu tak vede k relativně nižší hladině S_krea, ze kterého MDRD odvodí falešně vysokou hodnotu GF.

Odhady založené na S_{krea} výrazně nadhodnocují, řídíme se odhadem z cystatinu C.

- b. pacient bere *kortikosteroidy* nebo má *hypertyreózu* - produkce cystatinu C je tedy zvýšená a koncentrace v séru je vyšší, než by odpovídalo GF. Odhad GF z cystatinu C tedy podhodnocuje a řídíme se odhadem z S_{krea}
3. odhad GF z cystatinu C \gg MDRD - příčinou je buď nezvykle velká svalová hmota pacienta (vyšší než očekávaná produkce kreatininu \rightarrow vyšší S_{krea} \rightarrow falešně nižší odhad GF z MDRD) nebo GF v pásmu nad 1,5 ml/s. V tomto pásmu odhady založené na S_{krea} obvykle nejsou validovány a jejich přesnost klesá.

Kazuistika 1

86 letá žena byla přivezena sanitkou z domova s pečovatelskou službou, kde byla dlouhodobě upoutána na lůžko pro septické teploty (3. den opakovaně nad 40 °C). Chronická medikace: antihypertenzivum (perindopril), furosemid; akutní medikace: Augmentin (empiricky). Při přijetí jsme v séru naměřili (výběr patologických výsledků) - S_{krea} : 160 $\mu\text{mol/l}$, urea 26 mmol/l, Na 131 mmol/l, K 5,8 mmol/l. V moči - U_{ery} : 96/ μl , U_{leuko} : 670/ μl , nitrity: +++, pH 8,6.

Vyslovte hypotézu, jaká je diagnóza, vysvětlete pravděpodobnou příčinu (příčiny) naměřených patologických výsledků, navrhněte doplňující vyšetření.

Je pravděpodobné, že pacientka má významně sníženou glomerulární filtraci (dle MDRD 0,45 ml/s). Vzhledem k disproporcionálně vysoké močovinně se dá usuzovat na prerenální (a akutní) složku. Zároveň jsou jasné známky uroinfekce v močovém sedimentu (vysoké pH, leukocyty, poz. nitrity). Vzhledem k anamnéze je zřejmé, že pacientka má významně snížený objem svalové hmoty (dlouhodobá imobilizace, aktuálně katabolický stav). Indikujeme proto vyšetření cystatinu C. GF odhadnutá z cystatinu C byla 0,25 ml/s (tedy odhad dle MDRD byl pravděpodobně významně nadhodnocen). Příčinou stavu byla uroinfekce spojená s nechutenstvím a nedostatečným přívodem tekutin + kombinace s přetrvávajícím užíváním furosemidu. To vedlo k prerenálnímu akutnímu selhání ledvin, zadržování vody (hyponatrémie) a nedostatečnému vylučování draslíku (hyperkalémie).

K hyponatrémii a hyperkalémii mohla částečně přispět i terapie ACEI.

Po antibiotické terapii uroinfekce (dle mikrobiologického zjištění patogena a jeho citlivosti na antibiotika) a adekvátní hydrataci se stav postupně zlepšil a pacientka byla propuštěna s GF dle cystatinu C 0,75 ml/s.

2. Vyšetření tubulárních funkcí

Hlavní funkcí tubulů je vstřebávání a sekrece různých látek (např. Na^+ , K^+ , Cl^- , H^+ , HCO_3^- , vody) - podrobnosti nejdete v úvodu do klinické biochemie ledvin [[odkaz na Ledviny příprava 2.]]. Metabolicky neaktivnější je proximální tubulus, ale i další části nefronu jsou v tomto ohledu důležité.

2.1. Sekrece a resorpce: Frakční exkrece

nízkomolekulárních látek

Frakční exkrece (FE) je ta část z celkového množství profiltrované látky, kterou najdeme v definitivní moči. Např. ledviny profiltrují cca 180 l primární moči (ultrafiltrát plazmy) denně a vymočíme cca 1,8 l denně. Předpokládáme-li, že moč (primární i definitivní) je hlavně voda, pak FE vody je 1,8 ze 180 = 1 %.

Odvození vzorce pro výpočet FE si demonstrujeme na příkladu FE sodíku:

1. **profiltrované množství** sodíku v mililitrech za sekundu je glomerulární filtrace [GF; ml/s] * plazmatická koncentrace sodíku [P_{Na} ; mmol/l]
2. **vyložené množství** sodíku do moče v mililitrech za sekundu je objem moče [V; ml/s] * koncentrace sodíku v moči [U_{Na} ; mmol/l]
3. FE = **vyložené množství/profiltrované množství**

$$FE = \frac{\text{vyložené množství}}{\text{profiltrované množství}} = \frac{V * U_{Na}}{GF * P_{Na}}$$

dosadíme-li za GF clearance kreatininu ($U_{krea} * V / P_{krea}$):

$$FE = \frac{V * U_{Na}}{\frac{V * U_{krea}}{P_{krea}} * P_{Na}} = \frac{V * U_{Na} * P_{krea}}{V * U_{krea} * P_{Na}} = \frac{P_{krea} * U_{Na}}{U_{krea} * P_{Na}}$$

Ze vzorce vyplývá, že pro výpočet FE nepotřebujeme 24 h sbíranou moč (objem V se “vykrátí”), optimální je krátký sběr (např. 4 hod.) k vyrovnání krátkodobých efektů (příjem tekutin ...). Místo koncentrace sodíku v séru a moči můžeme dosadit jakoukoli nízkomolekulární látku, jejíž FE chceme vypočítat (např. draslík, viz níže).

FE vody se tedy vypočítá jako poměr plazmatické a močové koncentrace kreatininu $\frac{P_{krea}}{U_{krea}}$

(U_x a P_x ze vzorce nedosazujeme, protože podíl vody [“koncentrace” vody] v primární moči i v definitivní moči je zhruba stejný).

Je zřejmé, že přestože je FE známkou tubulárních funkcí, není na GF zcela nezávislá. Aby nedošlo k významné změně vnitřního prostředí, musí vést pokles GF ke kompenzačnímu zvýšení FE.

Jinak by např. po poklesu GF na polovinu (ze 180 l/den na 90 l/den) došlo (při zachované FE vody = 1%) k vyloučení polovičního množství vody definitivní močí (pokles diurézy z 1,8 l na 0,9 l) a voda by se v organismu hromadila. Patofyziologickým podkladem poklesu GF je snížení počtu funkčních nefronů, tyto zbylé - tzv. reziduální - nefrony pak musí vynaložit zvýšené úsilí, aby při menším počtu vyloučily tubuly stejné množství odpadních látek.

Příklady použití FE:

- FE vody
 - Referenční rozmezí (RR): 1 - 2 %; max.: 35 %
 - zvýšení: zvýšený příjem tekutin, diuretika, diabetes insipidus, tubulopatie, tubulární kompenzace poklesu GF
 - snížení: dehydratace ...
- FE_{Na}
 - RR: 0,4 - 1,2 %; max.: 30 - 40 %
 - zvýšení: diuretika, zvýšený příjem, tubulopatie, tubulární kompenzace poklesu

- GF, hypoaldosteronismus, některé léky (léky blokující osu reninu - inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI], spironolakton ...)
- snížení: extrarenální ztráty, nedostatek Na, hyperaldosteronismus
- FE_K
 - RR: 4 - 19 %; max.: 150 - 200 %
 - FE vyšší než 100 % znamená, že se vyloučí více látky než je profiltrováno v primární moči (způsobeno aktivní sekrecí v tubulech).
 - zvýšení: diuretika, zvýšený příjem, hyperaldosteronismus, katabolismus, tubulopatie, tubulární kompenzace pokleu GF
 - snížení: extrarenální ztráty, nedostatek K, hypoaldosteronismus, léky (kalium šetřící diuretika, ACEI ...), anabolismus
- FE bikarbonátu - při diagnostice proximální renální tubulární acidózy (II. typu) je zvýšená.
- FE amylázy - je-li < 1%, podezření na makroamylazémii (viz GIT [[odkaz na GIT 5.1.]]).

2.2. Koncentrační schopnost ledvin

Hlavní fyziologická regulace vstřebávání vody je účinkem antidiuretického hormonu (ADH). Ten působí převážně v distálním tubulu a sběrných kanálcích na receptory otevírající akvaporinové kanály (kanály pro vodu). Hlavním stimulem pro sekreci ADH v hypotalamu je zvýšená osmolalita séra (ale reaguje i na pokles tlaku a jiné stimuly - např. zvracení, viz přípravy [[odkaz na Ledviny příprava 4.]]). Zjednodušeně můžeme rozlišovat tyto poruchy sekrece ADH:

- diabetes insipidus (DI)
 - nedostatečná sekrece ADH (*centrální* DI - poruchou hypotalamu nebo neurofýzy)
 - nedostatečný efekt ADH (*nefrogenní* DI - porucha funkce tubulů; vrozené nebo získané tubulopatie - např. tox. účinek kovů Cd, Hg, Li, Pt + dalších látek - furosemid, gentamicin, RTG kontrastní látky a vliv těžkých iontových dysbalancí - hypokalémie a hyperkalcémie)
- SIADH - syndrom neadekvátní (inadekvátní) sekrece ADH: hypotalamus produkuje více ADH, než by mělo odpovídat aktuální osmolalitě séra. Vede to ke zvýšenému vstřebávání vody v ledvinách a "naředění", které se manifestuje jako hyponatrémie. Příčinou může být onemocnění mozku nebo ektopická produkce při malobuněčném karcinomu plic, TBC či karcinomu pankreatu.

2.2.1. Clearance bezelektrolytové vody (EWC)

Clearance bezelektrolytové vody (Electrolyte free water clearance, EWC) je parametr citlivě posuzující poruchy osy ADH-ledviny (zda objem moči odpovídá efektivní osmolalitě a předpokládané sekreci ADH). Jde o rozdíl mezi objemem moči [V; ml/s] a clearance hlavních osmoticky efektivních látek (tzv. elektrolytová clearance, Cl_{El} ; ml/s):

Clearance je dle definice virtuální objem očištěný od dané látky (v tomto případě od Na a K) za jednotku času.

$$EWC = V - Cl_{El} = V - \frac{(U_{Na} + U_K) * V}{S_{Na} + S_K}$$

Pokud jsou v plazmě a v moči přítomny i jiné efektivní soluty (způsobující přesun vody mezi

intracelulárním a extracelulárním prostorem; např. glukóza nebo manitol), je třeba je ve výpočtu zohlednit.

Naopak urea nebo etanol volně přestupují mezi ICT a ECT, nezpůsobují tedy přesuny mezi těmito prostory a nepovažujeme je proto za efektivní soluty (neovlivňují efektivní osmolalitu).

Interpretace EWC:

- Zvýšená efektivní osmolalita (např. při hypernatrémii) vede ke zvýšení sekrece ADH v hypotalamu a ke zvýšenému vstřebávání vody v ledvinách (klesá objem moči, V). EWC by měla být $< 0,005$ ml/s. Pokud je vyšší, hypotalamus vylučuje méně ADH než by při dané efektivní osmolalitě měl (jako např. u diabetu insipidu).
- Snížená efektivní osmolalita (např. při hyponatrémii) vede ke snížení sekrece ADH v hypotalamu a ke zvýšeným ztrátám vody v ledvinách (stoupá objem moči, V). EWC by měla být $> 0,116$ ml/s. Pokud je nižší, hypotalamus vylučuje více ADH než by při dané efektivní osmolalitě měl (např. při SIADH)

2.2.2. Koncentrační test

Koncentrační schopnost ledvin chceme určit obvykle při diferenciální diagnostice nevysvětlené *polyurie*.

Např. u dekompenzovaného diabetika s polyurií tedy nemá cenu pátrat po její příčině.

Chceme-li testovat koncentrační schopnost ledvin, můžeme:

- nechat pacienta žíznit
- podat syntetický analog ADH (1-deamino-8-D-argininvazopresin = DDAVP)

Vždy sledujeme osmolalitu moče (U_{osm}) jako odraz schopnosti ledvin vstřebat vodu. Obvykle volíme nějakou kombinaci obou postupů - např. pacienta necháme přes noc žíznit (normální stav: spí = nepije) a ráno změříme U_{osm} . Je-li vyšší než 800 mmol/kg, nepokračujeme v dalším testování (koncentrační schopnost ledvin je dobrá). V opačném případě můžeme podat DDAVP (intranazálně) a sledovat osmolalitu moče (4 vzorky á 1 hodina). Dosáhne-li U_{osm} příslušné hodnoty (v tabulkách pro daný věk), ledviny reagují na ADH dobře - příčinou polyurie bude tedy nedostatečná sekrece ADH (porucha v hypotalamu nebo hypofýze). Při nedostatečné reakci ledvin se pravděpodobně jedná o nefrogenní DI.

2.3. Acidifikace a alkalizace moče

Tuto schopnost ledvin (viz také **Úvod do poruch acidobazické rovnováhy** [\[\[odkaz na ABR - přípravy, úloha ledvin v ABR\]\]](#)) testujeme výjimečně, prakticky jedinou indikací je diagnostika renální tubulární acidózy (RTA). Obecně zjistíme-li hyperchloremickou acidózu, která není způsobena ztrátami bikarbonátu ze zažívacího traktu, myslíme na RTA. Nejprve bychom se však měli ujistit, že pacient nemá selhání ledvin, hyperparatyreózu a nedostává fyziologický roztok (časté příčiny hyperchloremické acidózy).

Všude je hyperchloremická acidóza s normálním AG

Kalémie pak může pomoci při určení typu RTA (*Tabulka 1*). **Acidifikační test** používáme k diagnostice renální tubulární acidózy I. typu (*Tabulka 1*). Principem testu je podání acidifikující látky (nejč. chloridu amonného; nelze podat u pacientů s významnou poruchou jaterních funkcí nebo poklesem GF) a následné sledování pH moče (8 x po hodině). Klesne-li pH moče v

kterémkoliv vzorku moče (i před testem) pod 5,5, je acidifikační schopnost ledvin zachována (a diagnóza RTA I je nepravděpodobná).

Jak RTA I i II se obvykle léčí podáním bikarbonátu a draslíku, RTA II však vyžaduje výrazně vyšší dávky bikarbonátu.

Typ	Příčina	Poznámky	K ⁺
I (distální)	špatné vylučování H ⁺ v distálním tubulu	diagnostika acidifikačním testem, fosfátová urolitiáza	↓
II (proximální)	špatné vstřebávání HCO ₃ ⁻ v proximálním tubulu	diagnostika FE bikarbonátu (alkalizační test: Podáváme hydrogenuhličitan sodný, dokud pH moče nedosáhne cca 7,8; pak stanovit přesně pH moče a pCO ₂ , vypočítat HCO ₃ ⁻ ; následně FE bikarbonátu (u RTA II bude > 15 %). Test se provádí velmi vzácně.); často spojeno do Fanconiho syndromu (v prox. tubulu se nevstřebá i glukóza, aminokyseliny, fosfáty)	↓
III	kombinace I a II (vzácně; u nezralých novorozenců)		↓
IV	špatné vylučování H ⁺ a K ⁺ v distálním tubulu	také u hypoaldosteronismu	↑

Tabulka 1 – Renální tubulární acidózy.

3. Akutní selhání ledvin

Akutní selhání ledvin je charakterizováno rychlým vývojem (hodiny až několik dní) zhoršení nebo ztráty funkce ledvin. Vzhledem ke kontinuálnímu přechodu mezi zhoršením funkce a ztrátou (selháním) je v moderní literatuře používán termín **akutní poškození ledvin** (acute kidney injury, **AKI**). AKI je velmi časté, zejména u pacientů v intenzivní péči, často se proto vyskytuje spolu s dalšími onemocněními (selhání srdce, sepse ...) a mnohdy nasedá na chronickou renální insuficienci ledvin.

Uvádí se, že AKI má kolem 7 % pacientů přijatých do nemocnice; mortalita u pacientů s AKI na jednotkách intenzivní péče bývá > 50 %. Čím časněji se AKI odhalí, tím lepší prognóza nemocného.

Důležitým rozdílem (oproti chronickému selhání ledvin) je, že AKI je potenciálně reverzibilní (i když zdaleka ne vždy).

Tradičně se akutní selhání ledvin dělí na:

- *prerenální* - nejčastější; obvykle způsobené selháním srdce, hypovolémií (ztráty krve a tekutin) nebo hypotenzí (sepse, léky), méně často s uzávěrem renální tepny -> nízký perfúzní tlak (často potencováno medikací ACEI nebo nesteroidními protizánětlivými léky [NSAID])

- *renální* - může být způsobeno např. glomerulonefritidou, nefrotoxiny (aminoglykosidy, těžké kovy, cisplatin, Li, NSAID)
- *postrenální* - bilaterální obstrukce (není-li jen jedna fungující ledvina) odvodu moče, nejčastěji tedy tumory prostaty, děložního čípku a močového měchýře, ev. retroperitonea; popř. oboustranná nefrolitiáza (viz [Kazuistika 2](#)).

U pre- i postrenálního selhání ledvin se postupně vždy vyvíjí i poškození ledvin (renální selhání), nicméně zpočátku jsou tubulární funkce zachovány (koncentrační schopnost, tubulární resorpce ...) a to nám pomáhá odlišit je od renální příčiny (*Tabulka 2*).

Parametr	Prerenální	Renální
U Na (mmol/l)	< 20	> 40
FE Na (%)	< 1	> 2
U osm (mmol/kg)	> 400	< 350
U osm / P osm	> 1,5	< 1,1
U urea / P urea	> 10	< 5

Tabulka 26.2 – Laboratorní rozlišení prerenálního a renálního selhání ledvin.

AKI je tedy vždy provázeno poklesem GF a většinou i sníženou produkcí moče. Život ohrožující může být zejména hyperkalémie (doprovázená metabolickou acidózou). Nicméně při poškození tubulárních funkcí mohou převažovat ztráty iontů a vody (častější u postrenálních příčin AKI nebo poškození nefrotoxiny jako jsou těžké kovy nebo při reparaci AKI) vedoucí k polyurii a např. hyponatrémii, hypokalémii, hypomagnezémii a hypofosfatémii.

Současné klasifikace (Tabulka 3) AKI vycházejí ze změn sérové koncentrace kreatininu a produkce moče. Oba parametry mají značně limitovanou výpovědní hodnotu (S_krea stoupá pozdě, ovlivnění svalovou hmotou, tubulární sekrecí ...; sníženou produkcí moče vykazují i pacienti bez AKI, normální nebo zvýšená produkce moče nevylučuje AKI), proto se hledají nové biomarkery, které by včas a specificky odhalily rozvíjející se poškození ledvin. Mezi nejnadějnější markery, které jsou dostupné pro klinickou praxi patří NGAL a cystatin C.

Stádium RIFLE	S_krea	Produkce moče
Risk	> 1,5 x	< 0,5 ml/kg/h po dobu 6 h
Injury	> 2 x	< 0,5 ml/kg/h po dobu 12 h
Failure	> 3 x	< 0,3 ml/kg/h po dobu 24 h
Loss	AKI nebo úplná ztráta ledvinných funkcí přetrvává déle než 4 týdny	
End-stage renal disease	Úplná ztráta ledvinných	

	funkcí déle než 3 měsíce	
--	--------------------------	--

Tabulka 26.3 – Klasifikace akutního poškození ledvin RIFLE.

Nověji existuje klasifikace AKIN (Acute Kidney Injury Network), která je založena na podobných parametrech jako RIFLE (S_{urea} a produkce moče), jen jinak kombinuje kritéria (přidává kritérium pro absolutní vzestup S_{urea} ...)

Kazuistika 2. Postrenální selhání ledvin.

69 letý muž, chronicky léčený jen pro arteriální hypertenzi (monoterapie blokátorem kalciových kanálů), byl přijat pro bolesti v nadbřišku a asi 2 dny se zhoršující potíže s močením (neschopnost se vymočit) a viditelnou příměs krve v moči. Při přijetí (vybrané výsledky) S_{urea} 16 mmol/l, S_{urea} 192 μmol/l (GF dle MDRD 0,5 ml/s), S_{Na} 123 mmol/l, S_{Cl} 99 mmol/l, S_K 7,6 mmol/l, v moči záplava erytrocytů. Dle sonografického vyšetření je pravděpodobnou příčinou potíží hyperplázie prostaty kombinovaná s koagulem v měchýři, přítomna již oboustranná hydronefróza ledvin. Za celou dobu hospitalizace nebyla vyšetřena moč chemicky a močový sediment. Po odstranění prostaty se obnovilo spontánní močení, pacient měl polyurii (diuréza cca 4 l) a bylo nutné substituovat Na (významné ztráty močí při poškození tubulů tlakem při obstrukci) a částečně se zlepšily ledvinové funkce (GF dle MDRD při propuštění z hospitalizace 0,8 ml/s).

Benigní hyperplázie prostaty může vést k oboustranné hydronefróze ledvin a selhání ledvin, které je často doprovázeno známkami poškození tubulárních funkcí (hyponatrémie, polyurie - zhoršená koncentrační schopnost ledvin).

3.1. NGAL

NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin, lipocalin-2) je protein produkovaný v distálním tubulu nefronu a je považován za časný ukazatel poškození ledvin. Stoupá mnohem dříve než kreatinin (o 2-3 dny; zvýšení je patrné již po 2 hod po poškození ledvin), je tedy schopen predikovat rozvoj AKI a umožnit včasný terapeutický zásah. Jeho užitečnost byla prokázána u diagnostiky AKI např. po kardiochirurgických operacích nebo po podání kontrastní látky.

Klinické algoritmy a rozhodovací meze však nejsou dostatečně validovány pro různé skupiny pacientů. Jsou komerčně dostupné soupravy na jeho stanovení umožňující statimové stanovení. NGAL lze měřit v séru i v moči. Přínosnější v diagnostice AKI se zdá měření v moči.

NGAL je díky předpokládanému přínosu někdy přirovnáván k troponinu. Nicméně n rozdíl od něj není orgánově specifický (NGAL je produkován i v neutrofilech, játrech, plicích, kostní dřeni a dalších orgánech; některé nádory jej také produkují a např. kortikoterapie také zvyšuje jeho expresi).

3.2. Cystatin C

Cystatin C (viz výše) může být měřen i v moči jako ukazatel tubulárních funkcí. Normálně je totiž veškerý profiltrovaný cystatin vstřebán v buňkách proximálního tubulu, kde je úplně rozložen. V případě jejich poškození se objevuje v moči (tubulární typ proteinurie, viz také Základní vyšetření moče [[odkaz na Moč 3.1.4.]])

Rovněž koncentrace cystatinu C v séru se uvádí jako časnější ukazatel AKI (oproti S_{urea}).

4. Chronické selhání ledvin

Chronická renální insuficience (CRI) je nevratný progresivní děj, který se obvykle vyvíjí několik let až několik desítek let. Nejčastějšími příčinami CRI jsou diabetická a hypertenzní nefropatie nebo polycystické ledviny. Charakteristická je postupná ztráta všech ledvinných funkcí. Stádium chronické ledvinné nedostatečnosti se dle glomerulární filtrace klasifikuje do 5 stádií.

stádium	GF (ml/s)
1	> 1,5 + jiná patologie ledvin Např. nález proteinu v moči (včetně mikoralbuminurie - [[odkaz na Diabetes 7.1.]])
2	1,0 - 1,5
3	0,5 - 0,99
4	0,25 - 0,49
5	< 0,25

Tabulka 26.4 – Klasifikace chronické ledvinné nedostatečnosti (dle KDOQI)

Pokles GF je velmi dlouho kompenzován zvýšenou funkcí reziduálních nefronů (zvýšení frakčních exkrecí - viz výše), po vyčerpání těchto kompenzačních mechanismů dochází postupně ke změnám vnitřního prostředí (hyperkalémie, acidóza, hyperfosfatémie). Dále nacházíme anémii (snížená produkce erytropoetinu v ledvinách), onemocnění kostí (snížená aktivace = hydroxylace vitamínu D v poloze 1 -> snížené vstřebávání Ca^{2+} ze střeva -> sekundární hyperparatyreóza) a významně zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob.

Nověji se klasifikace nemocných s CRI soustředí na odhad jejich prognózy z GF a albuminurie (Tabulka 26.5):

Prognóza CKD podle kategorií GF a albuminurie: KDIGO 2012				Kategorie setrvalé albuminurie		
				Popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální až lehce zvýšená	Středně zvýšená	Těžce zvýšená
				<3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	>30 mg/mmol
Kategorie GF (ml/s/1,73m ²) Popis a rozmezí	G1	Normální nebo vysoká	≥1,5			
	G2	Mírně snížená	1-1,49			
	G3a	Mírně až středně snížená	0,75-0,99			
	G3b	Středně až těžce snížená	0,5-0,74			
	G4	Těžce snížená	0,25-0,49			
	G5	Selhání ledvin	<0,25			

Tabulka 26.5. Prognóza CKD (chronic kidney disease) podle kategorií GF a albuminurie.

Zelená = nízké riziko (pokud nejsou jiné známky CKD); žlutá = středně zvýšené riziko; oranžová = vysoké riziko; červená = velmi vysoké riziko.

Literatura

1. Racek, J. (2006). *Klinická biochemie (2nd ed.)*. Praha: Galén.
2. Marshall, W. J., & Bangert, S. K. (2008). *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects (2nd ed.)*. Churchill Livingstone.
3. Gaw, A., Murphy, M., Cowan, R., O'Reilly, D., Stewart, M., & Shepherd, J. (2008). *Clinical Biochemistry: An Illustrated Colour Text (4th ed.)*. Churchill Livingstone.
4. Soni, S. S., Pophale, R., & Ronco, C. (2011). *New biomarkers for acute renal injury. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 49(8), 1257-1263.*
doi:10.1515/CCLM.2011.664
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.