36. *Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA i sur*. Abciximab suppresses the rise in circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularisation. Circulation 2001;104:163–7.
37. *Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA i sur*. Effect of clopidogrel added to aspirin before percutaneous coronary intervention on the risk associated with C-reactive protein. Am J Card 2001;88:672–4.
38. *Denesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB*. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. Eur Heart J 1999;20:954–9.
39. *Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW*. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistence, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:972–8.
40. *Ford ES*. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care 1999;22:1971–7.
41. *Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM*. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102:42–7.)
42. *Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E*. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1999;100:230–5.
43. *Albert MA, Danielson E, Rifai N i sur.* za PRINCE Investigators: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001;286:64–70.
44. *Jian-Jun L, Chun-Hong F, Ming-Zhe C, Xin C*. Rapid effects of a single high dose of simvastatin on C-reactive protein in patients with unstable angina. Heart Drug 2005;5:140–5.
45. *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH i sur*. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495–504.
46. *Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD i sur*. Effects of atrovastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285: 1711–8.
47. *de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD i sur*. Early intensive vs a deleyed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004;292:1307–16.
48. *Gospardone A, Versaci F, Proietti I i sur*. Effect of atrovastatin (80 mg) initiated at the time of coronary artery stent implantation on C-reactive protein and six-month clinical events. Am J Cardiol 2002;90:786–9.
49. *Cha JK, Jeong MH, Lee KM i sur*. Changes in platelet P-selectin and in plasma C-reactive protein in acute atherosclerotic ischemic stroke treated with a loading dose of clopidogrel. J Thromb Thrombolysis 2002;14:145–150.
50. *Kashyap ML, McGovern ME, Berra K i sur*. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. Am J Cardiol 2002;89:672–678.
51. *Devaraj S, Jialal I*. Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. Free Radic Biol Med 2000;29: 790–792.
52. *Van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ i sur*. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Thromb Haemost 1999;81:925–8.
53. *Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N i sur*. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999;100:713–6.
54. *Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E i sur*. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation 1999; 100:711–22.
55. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein ? The need for a definitive clinical trial. Eur Heart J 2001;22:2135–2137.
56. *Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW i sur*. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499–511.

PROCJENA GLOMERULARNE FILTRACIJE S POMOĆU PREDIKTIVNIH JEDNADŽBI

THE ESTIMATION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE USING PREDICTION EQUATIONS

NATAŠA STOJANOVIĆ, DUBRAVKA ČVORIŠĆEC, DUNJA ROGIĆ, BOJAN JELAKOVIĆ*

Deskriptori: Glomerularna filtracija; Bubrežne bolesti – dijagnostika, krv, urin; Kreatinin – u krvi, u urinu

Sažetak. Glomerularna filtracija (*GF*) u kliničkoj se praksi obično procjenjuje na temelju koncentracije kreatinina u serumu iako je dobro poznato da na koncentraciju kreatinina izmjerenu u serumu ne utječe samo *GF*, već u manjoj mjeri i drugi čimbenici (dob, spol, rasa, mišićna masa, prehrana, određeni lijekovi i izbor analitičke metode). Klirens kreatinina osjetljiviji je pokazatelj bubrežne funkcije od same koncentracije kreatinina u serumu, međutim ne daje točnu procjenu *GF* zbog tubularne sekrecije kreatinina i potencijalnih golemih pogrješaka pri skupljanju 24-satne mokraće. Prema smjernicama NKF /KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative), *GF* bi se trebala procijeniti s pomoću jednadžbi koje se temelje na koncentraciji kreatinina u serumu i demografskim obilježjima. Cilj je ovoga rada upozoriti na potrebnost praćenja ovih smjernica u kliničkoj praksi jer su nepouzdani rezultati određivanja klirensa kreatinina uglavnom uzrokovani nepravilnim skupljanjem mokraće koje se primjenom gore navedenih jednadžbi izbjegava.

* **Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (dr. sc. Nataša Stojanović, med. biok.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec, med. biok.; dr. sc. Dunja Rogić, med. biok.), **Klinika za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Čvorišćec, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 15. srpnja 2005., prihvaćeno 11. siječnja 2006.

Descriptors: Glomerular filtration rate; Kidney diseases – diagnosis, blood, urine; Creatinine – blood, urine

Summary. In clinical practice, serum creatinine is most commonly used to estimate glomerular filtration rate (*GF*) although it is well known that serum creatinine may be influenced by *GF* and factors independent of *GF* (age, sex, race, body size, diet, certain drugs and analytical methods). Creatinine clearance is a more sensitive marker of *GF*, but it overestimates *GF* because of tubular secretion of creatinine, and it often involves errors in 24-hour urine collection. According to the NKF/KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative) guidelines, the level of *GF* should be estimated from prediction equations taking into accout serum creatinine concentration and demographic characteristics. The aim of this work is to emphasize the clinical usefulness of these equations in estimating *GF*. Using prediction equations to estimate *GF* does not require timed urine collection susceptible to errors which are the most common underlying cause of unreliable estimation of *GF* done by creatinine clearance.

Liječ Vjesn 2006;128:174–179

Nedavno objavljeni podatci potvrđuju porast prevalencije kronične bubrežne bolesti (KBB) u svijetu,[1] što će se uz smanjenje kvalitete života većeg broja ljudi, izrazito odraziti na povećanje ukupnih zdravstvenih troškova. Glavni razlozi opaženomu jesu porast prevalencije šećerne bolesti tipa 2, arterijske hipertenzije i debljine. Danas se zna da je osim bolesnika s manifestnom KBB još veći broj osoba u kojih nema kliničkih pokazatelja bubrežne bolesti (BB), no prisutni su laboratorijski pokazatelji koji jasno upućuju na oštećenje bubrežne funkcije. Glomerularna filtracija (*GF*) glavna je funkcija bubrega i stoga je jasno zbog čega je procjena *GF* jedan od ključnih kriterija u definiciji BB u zadnjim smjernicama Američke nacionalne bubrežne zaklade (National Kidney Foundation K/DOQI Guidelines)[2] koje je prihvatilo i Međunarodno društvo za nefrologiju (International Society of Nephrology).[3] Kriteriji za postavljanje dijagnoze KBB jesu bubrežno oštećenje, definirano patološkim promjenama bubrežne strukture i funkcije, koje traje najmanje tri mjeseca sa smanjenom *GF* ili bez nje; ili *GF*<60 ml/min/1,73 m^2 tijekom 3 mjeseca ili dulje s bubrežnim oštećenjem ili bez njega. Smrtnost bolesnika s terminalnom BB je 20 puta veća od one u općoj populaciji[4] i stoga se posljednjih godina nastoji povećati javna svijest o važnosti prevencije progresije i komplikacija BB (gubitak bubrežne funkcije i razvoj kardiovaskularnih bolesti). Naime, ranim otkrivanjem oštećene bubrežne funkcije moguće je znatno usporiti progresiju BB, a u nekih bolesnika spriječiti i odgoditi daljnja oštećenja. Rano otkrivanje BB, koje povećava vjerojatnost uspješnosti liječenja, moguće je u najvećem broju bolesnika jedino laboratorijskim pretragama gdje određivanje *GF* ima ključno mjesto. Stadiji KBB se prema KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) određuju na temelju *GF*, najtočnijeg pokazatelja bubrežne funkcije kao što je prikazano tablicom 1. Može se vidjeti da smanjenje *GF* definira težinu BB, tj. visinu stadija bolesti. U stadiju 1 i 2, gdje je GF>60 ml/min/1,73 m^2, na bubrežno oštećenje upućuje prisutna proteinurija i/ili hematurija. Točna procjena *GF* važna je ne samo u otkrivanju bolesnika s ranim stadijima bolesti nego je bitna i u kasnijim stadijima jer se na temelju nje doziraju potencijalno toksični lijekovi koji se izlučuju *GF*. Precizno određivanje *GF* pomaže u interpretiranju simptoma i znakova koji mogu biti posljedica BB i najbitniji je čimbenik u evaluaciji bolesnika i procjeni uspjeha liječenja.

Glomerularna filtracija

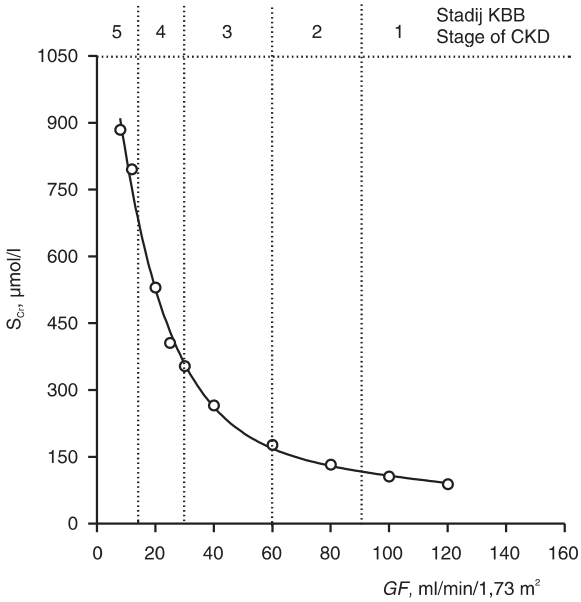
GF je najosjetljiviji i najspecifičniji biljeg promjena ukupne bubrežne funkcije.[5] *GF* je količina plazme koja se filtrira preko glomerula u jedinici vremena i jednaka je zbroju filtracija svih nefrona. Normalne vrijednosti *GF* u muškaraca iznose 115–125 ml/min, a u žena 90–100 ml/min. Poznato je da na vrijednost *GF* utječe doba dana u kojem se određuje jer je *GF* najvećim dijelom determinirana uzimanjem hrane. Vrijednosti *GF* su najveće u poslijepodnevnim, a najmanje u noćnim satima. *GF* može biti veća i do 50% u bolesnika koji su na parenteralnoj prehrani, u osoba s teškim opeklinama i u trudnica. Težak fizički napor može smanjiti *GF* čak do 40%. Na *GF* utječe i životna dob tako da je ona u periodu od 12. do 40. godine stabilna, a zatim dolazi do postupnoga godišnjeg pada od oko 1 ml/min.

GF se može najpreciznije odrediti mjerenjem biljega koji se potpuno filtrira preko glomerula, a u tubulima se ne reapsorbira, ne secernira i ne metabolizira. Najpouzdanija procjena *GF* dobiva se na temelju određivanja klirensa (*engl*.

Tablica 1. *Podjela kronične bubrežne bolesti prema KDIGO*[1]
Table 1. *Classification of chronic kidney disease (CKD) according to the KDIGO*[1]

Stadij Stage	Opis Description	GF [ml/min/1,73 m^2]	Ostali opisi stadija KBB Related terms of CKD stages	Klasifikacija prema liječenju Classification by treatment
1	Oštećenje bubrega s normalnom ili ↑ *GF* Kidney damage with normal or ↑ *GF*	≥90	Albuminurija, proteinurija, hematurija Albuminuria, proteinuria, hematuria	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
2	Oštećenje bubrega s blago ↓ *GF* Kidney damage with mild ↓ *GF*	60–89	Albuminurija, proteinurija, hematurija Albuminuria, proteinuria, hematuria	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
3	Umjereno ↓ *GF* Moderate ↓ *GF*	30–59	Kronična BI, Rana BI Chronic RI, Early RI	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
4	Teško ↓ *GF* Severe ↓ *GF*	15–29	Kronična BI, Kasna BI, Preterminalna BB Chronic RI, Late RI, Preterminal KD	T ako je bolesniku transplantiran bubreg T if kidney transplant recipient
5	Bubrežno zatajenje Kidney failure	<15 (ili dijaliza) <15 (or dialysis)	Uremija, Terminalna BB Uremia, Terminal KD	T ako je bolesniku transplantiran bubreg/ D ako je bolesnik na dijalizi T if kidney transplant recipient/ D if dialysis

BB/KD = bubrežna bolest/kidney disease, *GF* = glomerularna filtracija/glomerular filtration, BI/RI = bubrežna insuficijencija/renal insufficiency



Slika 1. *Odnos koncentracije kreatinina u serumu (S_{Cr}) i vrijednosti glomerularne filtracije (GF) u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom te s naznačenim stadijima kronične bubrežne bolesti (KBB)*

Figure 1. *Relationship between serum creatinine concentration (S_{Cr}) and level of glomerular filtration (GF) in patients with impaired kidney function, associated with the stages of chronic kidney disease (CKD)*

clearance) inulina, ioheksola i malih molekula obilježenih radioaktivnim izotopima (^{51}Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ^{125}I-iotalamat).[6]

Inulin je idealan filtracijski biljeg i stoga se mjerenje klirensa inulina smatra »zlatnim standardom« za procjenu *GF* u djece i odraslih.[2,7] Međutim, protokol za mjerenje klirensa inulina je tehnički vrlo zahtjevan te se umjesto klirensa inulina u kliničkoj praksi obično određuje klirens navedenih malih molekula obilježenih radioaktivnim izotopima. Mjerenje klirensa ovih molekula također je kompliciranо, skupo i nepraktično za rutinski rad i obavlja se jedino kada je prema pravilima struke nužno znati preciznu informaciju o bubrežnoj funkciji.[2,8]

S obzirom na to da je mjerenje klirensa egzogenih tvari dugotrajno i prekomplicirano za rutinsku uporabu, procjena *GF* se u kliničkoj praksi obično temelji na mjerenju koncentracije kreatinina u serumu ili plazmi i klirensu endogenog kreatinina usprkos poznatim ograničenjima ovih mjerenja.[2,7,9] Kreatinin nije idealan filtracijski biljeg, a na njegov metabolizam mogu utjecati razni čimbenici tako da ustaljeno stanje nalazimo jedino u osoba koje nemaju bubrežnu bolest, koje ne uzimaju određene lijekove i u kojih je prehrana uravnotežena.[10]

Kreatinin nastaje spontanom neenzimskom dehidracijom dijela mišićnog kreatina.[5] Brzina stvaranja kreatinina proporcionalna je mišićnoj masi koja ovisi o dobi, spolu i rasnoj pripadnosti. Izravan utjecaj na sadržaj kreatinina u tijelu, a time i na količinu kreatinina koja se izluči mokraćom, ima unos mesa kao glavnog izvora kreatina i proteina kao izvora preteča kreatina. Vrijednost kreatinina kao pokazatelja *GF* narušava činjenica da se kreatinin secernira u bubrežnim tubulima, a ponekad i pasivno reapsorbira.[10] Osim toga, poznata je činjenica da neki lijekovi inhibiraju tubularnu sekreciju kreatinina i interferiraju s metodama određivanja kreatinina. Izvanbubrežno uklanjanje kreatinina je zanemarivo u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, no povećava se u bolesnika s BB.[10]

Mjerenje koncentracije kreatinina u serumu može se upotrijebiti kao probirni test za otkrivanje asimptomatskih osoba s BB, no ne smije se zaboraviti da osjetljivost ovog testa nije velika zbog logaritamskog odnosa koncentracije kreatinina u serumu i *GF* (slika 1).

Naime, u ranom stadiju BB ne dolazi do promjene koncentracije kreatinina u serumu usprkos padu *GF* za 20–30%, dok je u kasnom stadiju BB znatno povišenje koncentracije kreatinina u serumu praćeno manjim smanjenjem *GF* nego u ranijim stadijima bolesti. Takav je odnos u ranoj fazi BB posljedica kompenzatorne hipertrofije i hiperfiltracije neoštećenih nefrona tako da ukupna *GF* i koncentracija kreatinina u serumu ostaju unutar referentnih intervala. U kasnom stadiju BB dolazi do povećanja tubularne sekrecije kreatinina, više od 25% u odnosu na osobe s normalnom *GF*, što također znatno pridonosi nepouzdanosti određivanja koncentracije kreatinina u serumu kao biljega *GF*.

Klirens kreatinina je osjetljiviji biljeg bubrežne funkcije od koncentracije kreatinina u serumu i bolje korelira s metodama, tzv. zlatnim standardima, koje daju točnu procjenu *GF*, no nije idealno rješenje za nedostatke koncentracije serumskog kreatinina kao pokazatelja bubrežne funkcije jer su mjerenja netočna zbog navedene tubularne sekrecije kreatinina i čestih pogrješaka pri skupljanju 24-satne mokraće.[11] Zbog postojanja varijacija u dnevnom izlučivanju kreatinina, procjena *GF* na temelju 24-satnog klirensa kreatinina (intraindividualna varijacija iznosi 6–20%) neprecizna je čak i kada je 24-satna mokraća pravilno skupljena[2,12] Općenito se smatra da klirens kreatinina nije točan i precizan klinički pokazatelj stadija bubrežne bolesti ako je koncentracija kreatinina u serumu veća od 265 µmol/L jer povećana tubularna sekrecija i izvanbubrežno uklanjanje kreatinina značajno utječu na pouzdanost njegova mjerenja.[10]

Kreatinin se u plazmi najčešće određuje Jaffeovom metodom koja je nespecifična za kreatinin te su koncentracije kreatinina lažno veće zbog interferencije nekreatininskih kromogena (čak i do 20%). Analitičke se interferencije smanjuju uvođenjem kinetičkih metoda koje se temelje na Jaffeovoj reakciji ili enzimskim metodama koje su znatno skuplje.

Prilikom određivanja koncentracije kreatinina u serumu, a i klirensa kreatinina, važno je voditi računa i o tome uzima li bolesnik lijekove koji mogu smanjiti sekreciju kreatinina u tubulima kao što su npr. cimetidin, trimetoprim, probenecid, diuretici koji čuvaju kalij, flucitozin, cefoksitin i drugi cefalosporinski antibiotici. U tom će slučaju koncentracije kreatinina u serumu biti povišene.

Prema KDIGO, procjena *GF* bilo kojom metodom koja se temelji na koncentraciji kreatinina u serumu može biti nepouzdana: 1. u bolesnika s mišićnom masom koja znatno odstupa od očekivane (amputacija, paraliza); 2. u osoba s malim indeksom tjelesne mase (<18,5 kg/m^2); 3. u osoba s velikim ili malim unosom kreatinina ili kreatina (suplementi kreatina i vegeterijanska prehrana); 4. u bolesnika kod kojih je prisutna brza promjena bubrežne funkcije; 5. u trudnica. Osim toga, *GF* može biti neprecizna i u bolesnika s cirozom jetre zbog značajno smanjenog stvaranja kreatina.

Jednadžbe za procjenu GF

Uz nekoliko već navedenih čimbenika koji mogu utjecati na vrijednosti koncentracije kreatinina u serumu i time na preciznost procjene *GF*, glavni je izvor pogrješaka pri određivanju klirensa kreatinina nepravilno i netočno skupljanje volumena 24-satne mokraće. To je bio jedan od glav-

Tablica 2. *Kliničke okolnosti u kojima je GF potrebno procijeniti mjerenjem klirensa*[1]
Table 2. *Clinical situations in which GF should be estimated from the clearance measurement*[1]

– Dobni i konstitucijski ekstremi Extremes of age and body size
– Trudnoća Pregnancy
– Teška pothranjenost ili debljina Severe malnutrition or obesity
– Bolest skeletnih mišića Skeletal muscle disease
– Paraplegija ili kvadriplegija Paraplegia or quadriplegia
– Vegeterijanska prehrana Vegetarian diet
– Stanja u kojima se bubrežna funkcija brzo mijenja Rapidly changing kidney function
– Prije doziranja izrazito toksičnih lijekova koji se izlučuju bubregom Prior to dosing drugs with significant toxicity excreted by the kidney
– Procjena bubrežne funkcije potencijalnih donora bubrega Assessment of the renal function in potential kidney donors
– Klinički istraživački projekti kojima je GF primarni cilj Clinical research projects focused on the GF as a primary target

nih razloga za uvođenje brojnih jednadžbi i nomograma za procjenu *GF* na temelju koncentracije kreatinina u serumu i podataka o spolu, dobi, visini, tjelesnoj masi i rasnoj pripadnosti s pomoću kojih se procjenjuje mišićna masa bolesnika.[13] Jednadžbe i nomogrami polaze od pretpostavke da je izlučivanje kreatinina konstantno i da odgovara stvaranju kreatinina. Osim toga, jednadžbe pretpostavljaju da je koncentracija kreatinina u serumu ustaljena i zato primjena ovih jednadžbi nije korisna za procjenu bubrežne funkcije u stanjima koja dovode do brzih promjena koncentracije kreatinina u serumu, na primjer u akutnome bubrežnom zatajenju. U KBB se koncentracija kreatinina u serumu sporo mijenja te se za praktične potrebe smatra da je ustaljena pri određenoj razini bubrežne funkcije. Ove jednadžbe daju točniju i precizniju procjenu *GF* od same koncentracije kreatinina u serumu, no potreban je oprez pri njihovoj uporabi i interpretaciji. Sve jednadžbe koje su preporučila međunarodna stručna društva morale su biti provjerene i uspoređene s tzv. zlatnim standardom određivanja *GF*, a ne s klirensom kreatinina, na velikom broju ispitanika i u skupinama koje su nezavisno promatrane. Naime, ove jednadžbe ne poništavaju ograničenja kreatinina kao filtracijskog biljega. Dodatna ograničenja su pretpostavka da je metabolizam kreatinina konstantan i razlike u referentnim intervalima koji ovise o metodi određivanja kreatinina.[7] Sve jednadžbe nisu dovoljno precizne u osoba koje imaju veliku *GF*, tj. nisku koncentraciju kreatinina u serumu: zdravi pojedinci, djeca, trudnice, osobe u stanjima s hiperfiltracijom.

Budući da im je točnost i preciznost provjerena na velikom broju ispitanika, a uz to su jednostavnija metoda procjene *GF* od metode klirensa kreatinina, KDIGO i Međunarodno društvo za nefrologiju preporučuju da se procjena *GF* u odraslih osoba izračunava s pomoću jednadžbi, osim u situacijama koje su navedene na tablici 2. U odraslih *GF* treba izračunati pomoću Cockcroft-Gaultove ili MDRD2 jednadžbe, a u djece se preporučuju Schwartzova i Counahan-Barrattova jednadžba.[2] Kliničkim se laboratorijima preporučuje da izdaju nalaze koji uz izmjerenu koncentraciju kreatinina u serumu sadržavaju i izračunanu procjenu *GF,* a ovisno o dogovoru s liječnicima takvi nalazi još mogu sadržavati referentne intervale za *GF* i razine bubrežne funkcije (*GF*) koje upućuju na odgovarajuće stadije KBB. Jednadžbe su dostupne na internetu (www.kdoqi.org) i moguće ih je unijeti u laboratorijski informacijski sustav.

Do sada je objavljeno više od 100 istraživanja kojima je cilj bio evaluiranje jednadžbi za procjenu *GF*. Međutim, mogućnost usporedbe dobivenih rezultata vrlo je malen zbog različitih metoda određivanja kreatinina, različitih tehnika mjerenja *GF*, a vrlo su velike i razlike u statističkoj obradi dobivenih podataka i kalibraciji mjerenja kreatinina.[2]

Cockcroft-Gaultova jednadžba postavljena je 1976. godine na temelju istraživanja koje je obuhvatilo 247 ispitanika (239 muškaraca i 10 žena) u kojih nije bilo dokaza o postojanju bubrežne ili jetrene bolesti.[7,14] Jednadžba daje procjenu klirensa kreatinina (*CrCl*) na temelju koncentracije kreatinina u serumu, dobi i tjelesne mase. Izračunavanje površine tijela i izražavanje *GF* u konvencionalnim jedinicama (ml/min/1,73 m^2) zahtijeva i podatak o visini i težini ispitanika. Jednadžba za izračunavanje klirensa kreatinina u žena sadržava korekcijski faktor zbog 15% manje mišićne mase.

Cockcroft-Gaultova jednadžba:

$$\text{CrCl (ml / min)} = \frac{(140 - \text{dob}) \cdot \text{masa}(kg)}{72 \cdot S_{\text{Cr}}(\text{mg / dl})} \cdot (0{,}85 \text{ za ženski spol})$$

(S_{Cr}= koncentracija kreatinina u serumu, mg/dl (koncentracija kreatinina izražena u μmol/L pretvara se u mg/dl množenjem s 0,0113)

Jednadžba MDRD1 postavljena je 1999. godine na temelju podataka dobivenih istraživanjem (Modification of Diet in Renal Disease Study, MDRD Study) koje je obuhvatilo 1628 osoba s bubrežnom insuficijencijom u kojih je prosječna *GF* bila 39,8 ml/min/1,73 m^2.[15] Izračun procjene *GF* s pomoću jednadžbe MDRD1 temelji se na koncentraciji kreatinina, podatcima o spolu, dobi i rasnoj pripadnosti te koncentraciji albumina i ureje u serumu. Ova jednadžba daje točniju procjenu *GF* u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom nego izmjereni klirens kreatinina ili Cockcroft-Gaultova jednadžba.

Jednadžba MDRD1:

$$GF = 170 \cdot (S_{\text{Cr}})^{-0{,}999} \cdot (\text{dob})^{-0{,}176} \cdot (\text{BUN})^{-0{,}170} \cdot (\text{Alb})^{0{,}318} \cdot \cdot [0{,}762 \text{ za žene}] \cdot [1{,}18 \text{ za crnce}]$$

(*BUN* = koncentracija ureje u serumu (*engl*. blood urea nitrogen), mg/dL (*BUN* izražena u mmol/L pretvara se u mg/dl množenjem s 2,8); *Alb* = albumin, g/dl)

Jednostavniji, skraćeni oblik jednadžbe MDRD1 objavljen je 2000. godine (jednadžba MDRD2).[16] Za izračun procjene *GF* s pomoću jednadžbe MDRD2 potrebni su samo podatci o koncentraciji kreatinina u serumu, dobi, spolu i rasnoj pripadnosti. Pokazano je da ova jednadžba ne daje lošiju procjenu *GF* od MDRD1.[17]

Jednadžba MDRD2:

$$GF = 186 \cdot (S_{\text{Cr}})^{-1{,}154} \cdot (\text{dob})^{-0{,}203} \cdot [0{,}742 \text{ za ženski spol}] \cdot \cdot [1{,}212 \text{ za crnce}]$$

Procjena *GF* u djece s pomoću Schwartzove i Counahan-Barrattove jednadžbe temelje se na razmjernom odnosu između *GF* i omjera visine i koncentracije kreatinina u serumu u djece.[2,18] Obje jednadžbe pri procjeni *GF* uzimaju u obzir visinu jer je ona razmjerna mišićnoj masi.

Schwartzova jednadžba:

$$\text{CrCl (ml / min)} = \frac{\text{k} \cdot \text{visina(cm)}}{S_{\text{Cr}}\,(\text{mg / dl})}$$

Konstante u jednadžbi su prilagođene prema dobnim skupinama i spolu i dovoljno dobro kompenziraju učinke mišićne mase i dobi (k=0,33 za prijevremeno rođenu djecu male tjelesne mase od 1 do 18 mj.; k=0,45 za djecu od 1 do 18 mj., k=0,55 za djecu od 1,5 do 11 godina i adolescentice; k=0,70 za adolescente).[19,20]

Counahan-Barrattova jednadžba:

$$GF = \frac{0{,}43 \cdot \text{visina (cm)}}{S_{\text{Cr}}\,(\text{mg / dl})}$$

Ograničenja

Najvažnija ograničenja procjene *GF* s pomoću jednadžbi jednaka su ograničenjima drugih metoda za procjenu *GF* koje su navedene u tekstu. Preciznost jednadžbi za procjenu *GF* je puno manja pri *GF* koja odgovara 1. i 2. stadiju KBB i stoga bi buduća istraživanja trebala obuhvatiti velike skupine ljudi različitih rasa i etničke pripadnosti u kojih je bubrežna funkcija normalna ili blago promijenjena. Naime, poznavanje »normalnog« raspona *GF* polazište je za definiranje blagog smanjenja bubrežne funkcije. Na žalost, podataka o *GF* u zdravih osoba različitih etničkih skupina je malo. Jednadžbe treba s oprezom upotrebljavati za procjenu *GF* u populacijskim podskupinama koje nisu bile obuhvaćene prilikom postavljanja i validacija jednadžbi (trudnice, pacijenti s jetrenim bolestima, dijabetičari). Sve navedene formule provjerene su u bijelačkoj, europskoj populaciji, što znači da se mogu sigurno primjenjivati za procjenu *GF* i u najvećem broju naših bolesnika. Mjerenje klirensa ima prednost pred izračunavanjem procjene *GF* u određenim kliničkim situacijama jer je točnost jednadžbi za procjenu *GF* ograničena (te su situacije navedene na tablici 2). Skupljanje 24-satne mokraće preporučuje se prilikom procjenjivanja prehrambenog i nutricijskog statusa, potrebe za dijalizom ili transplantacijom bubrega te prije doziranja toksičnih lijekova koji se izlučuju glomerularnom filtracijom. Budući da procjena *GF* ili klirensa kreatinina kritično ovisi o točnosti mjerenja i kalibraciji metode za određivanje kreatinina u serumu, važan doprinos točnoj dijagnostici blagih i umjerenih promjena bubrežne funkcije dat će standardizacija mjerenja kreatinina.

Zaključak

Prema stavu KDIGO i Međunarodnog društva za nefrologiju, stadiji BB se određuju na temelju procjene *GF* izračunane s pomoću prediktivnih jednadžbi.[1] Pogrješka u procjeni *GF* izračunanoj s pomoću jednadžbi je manja jer se izbjegavaju pogrješke pri skupljanju mokraće i mjerenju kreatinina u mokraći, a zbog jednostavnosti može se lakše ponoviti te tako smanjiti i pogrješka zbog varijacija u izlučivanju kreatinina iz dana u dan.[2] Budući da je za procjenu *GF* s pomoću jednadžbi potrebno izmjeriti samo kreatinin u serumu, a ne i u mokraći, ovaj način je i jeftiniji. Osim toga, ova je metoda znatno prihvatljivija i za bolesnika. Prilikom određivanja *GF* moramo biti svjesni ograničenja prisutnih kod svih metoda procjene *GF* koje se danas najčešće rabe u redovitome kliničkom radu, pa tako i ograničenja pri procjeni *GF* na temelju jednadžbi. Osim u situacijama navedenim na tablici 2, KDIGO i Međunarodno društvo za nefrologiju preporučuju da se *GF* u odraslih izračuna s pomoću Cockcroft-Gaultove jednadžbe ili jednadžbe MDRD2, a u djece se preporučuju Schwartzova i Counahan-Barrattova jednadžba. Procjena *GF* izračunana s pomoću ovih jednadžbi dovoljno je točna za kliničke svrhe i nije lošija od procjene *GF* na temelju određivanja 24-satnog klirensa kreatinina,[2,13] izbjegavaju se pogrješke pri skupljanju 24-satne mokraće te je stoga praktičnija i pouzdanija.

Tijekom praćenja i evaluacije bolesnika bitno je znati je li bubrežna funkcija stabilna, jesu li terapijski postupci doveli do poboljšanja *GF* ili se zbog pada *GF* mora modificirati liječenje. Svako odstupanje od predviđenog i očekivanog kretanja *GF* (procijenjenog bilo kojom metodom) trebalo bi potaknuti liječnike da osim dobro uzete ciljane anamneze ponove određivanje *GF*. Kliničkim se laboratorijima preporučuje da u nalazima uz vrijednosti koncentracije kreatinina u serumu navedu i vrijednost *GF* izračunanu s pomoću jedne od jednadžbi na temelju čega bi se bolesnik mogao svrstati u jedan od stadija BB. Jasno je da to može biti samo jedan od pokazatelja koji liječniku može olakšati plan djelovanja, ali konačna procjena težine i/ili tijeka bolesti mora se donositi i na temelju svih drugih pokazatelja od laboratorijskih nalaza (primarno proteinurije), tipa bubrežne bolesti, pa do drugih popratnih bolesti i stanja svakoga pojedinog bolesnika.

Nestandardne kratice

GF, glomerularna filtracija (*engl*. glomerular filtration); ^{51}Cr-EDTA, krom-EDTA (*engl*. chromium-EDTA); KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes); ^{99m}Tc-DTPA, tehnecij-dietilentriaminpentaoctena kiselina (*engl*. technetium-diethylenetriamine pentaacetic acid); NKF/KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative).

LITERATURA

1. *Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y i sur*. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Internat 2005;67:2089–100.
2. *National Kidney Foundation K/DOQI*. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39Suppl 1:S1–266.
3. The international Society of Nephrology. Dostupno na URL adresi: http://www.isn-online.org/site/cms/contentViewArticle.asp?article=2287. Datum pristupa: 4. srpnja 2005.
4. Parmar MS. Chronic renal disease. Br Med J 2002;325:85–90.
5. *Newman DJ, Price CP*. Nonprotein nitrogen metabolites and renal function. U: Burtis CA, Ashwood ER, ur. Tietz fundamentals of clinical chemistry. 5. izd. USA: W. B. Saunders Company; 2001;419–22,715–17.
6. *Laterza OF, Price CP, Scott MG*. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem 2002;48:699–707.
7. *Perrone RD, Madias NE, Levey AS*. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 1992;38: 1933–53.
8. *Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT*. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:2024–31.
9. *Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H*. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft-Gault and Levey (MDRD) Formulas. Clin Chem 2003;49:1223–25.
10. *Thomas L*. Clinical laboratory diagnostics: use and assessment of clinical laboratory results. 1. izd. Frankfurt/Main: TH-Books Verlags GmbH; 1998, str. 366–74.
11. *Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM*. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. Nephrol Dial Transplant 2002;17:1909–11.
12. Ricoœ C, Alvarez V, Cava F i sur. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999;59: 491–500.

13. *Wuyts B, Bernard D, Van Der Noortgate N i sur*. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. Clin Chem 2003;49:1011–14.
14. *Cockcroft DW, Gault MH*. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephrone 1976;16:31–41.
15. *Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Green T, Rogers N, Roth D*. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461–70.
16. *Levey AS, Green T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS*. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (Abstract). J Am Soc Nephrol 2000;11:A0828
17. *Lin J, Kight EL, Hogan ML, Singh AK*. A comparison of prediction aquations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003;14:2573–80.
18. *Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A*. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1976;58:259–63.
19. *Filler G, Priem F, Lepage N i sur*. β-trace protein, cystatin C, β_2-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rate in children. Clin Chem 2002;48:729–36.
20. *Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A*. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am 1987;34:571–90.

* * *

Vijesti
News

U prigodi 40. obljetnice osnutka Hrvatske liga protiv raka
u suradnji s KB »Sestre milosrdnice« iz Zagreba

priređujemo

Znanstveni simpozij s međunarodnim sudjelovanjem

Dijagnostika i liječenje raka dojke i vrata maternice

6. i 7. listopada 2006. u Zagrebu u hotelu Westin

POKROVITELJI: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske
Hrvatski liječnički zbor i Europsko društvo ginekoloških onkologa

ORGANIZATOR: Hrvatska liga protiv raka

SUORGANIZATORI: KB »Sestre milosrdnice« i O-Tours

PREDSJEDNIK ORGANIZACIJSKOG ODBORA: dr. sc. Damir Eljuga

KOTIZACIJA: sudionici 1000,00 kuna, a 1200,00 na licu mjesta,
za umirovljenike, specijalizante i medicinske sestre 500,00 kuna

OBAVIJESTI I PRIJAVE: Sanja Suhić, O-tours, Gajeva 6, Zagreb,
tel. 492 1720, 483 1007, faks: 481 010, mob. 098/980 57 14,
e-mail: sanja.suhic@otours.hr, web: www.hlpr.hr

* * *

Hrvatski liječnički zbor
Hrvatsko reumatološko društvo

8. godišnji kongres HRD-a

20.—22. listopada 2006. u Osijeku, hotel Osijek

GLAVNE TEME KONGRESA: 1. Osteoporoza, 2. Trudnoća i reumatske bolesti.
ROK ZA PRIJAVU I SLANJE SAŽETAKA: 15. srpnja 2006.
INFORMACIJE: Atlantis travel d.o.o., Petrinjska 59, Zagreb, tel. 01/4811-155; e-mail: info@atlantis-travel.hr