

# VYUŽITÍ BIOIMPEDANČNÍ ANALÝZY KE STANOVENÍ FUNKCE LEDVIN

## THE USE OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS FOR KIDNEY FUNCTION EVALUATION

<sup>1</sup>P. ŠRÁMEK, <sup>2</sup>A. VESELKOVÁ, <sup>3</sup>F. LOPOT

<sup>1</sup>Pharmacon Research, Praha

<sup>2</sup>1. lékařská fakulta UK, Praha,

<sup>3</sup>Interní oddělení Strahov 1. LF a VFN, Praha

### ABSTRAKT

Klíčem k diagnóze a léčbě chronických onemocnění ledvin je přesné stanovení funkce ledvin. Z funkčních vyšetřovacích metod se nejvíce osvědčilo vyšetřování glomerulární filtrace (GF). Renální funkce jsou mezi mnoha dalšími faktory závislé i na množství aktivní tělesné hmoty. Dosud navržené vzorce k určování renálních funkcí na základě sérové koncentrace kreatininu, které korigují tuto hodnotu na věk a tělesnou hmotnost, případně na tělesný povrch, nejsou přesné.

Jednou z nových možností posouzení funkce ledvin by mohla být bioimpedanční analýza (BIA), což je neinvazivní a pacienta nezatěžující metoda založená na ohmovém zákonu. Její princip spočívá v tom, že tukuprostá hmota (ATH) obsahující vysoký podíl vody a elektrolytů je dobrým vodičem proudu, zatímco tuková tkáň se chová jako izolátor a špatný vodič. Pokles funkcí ledvin je spojen se změnou tělesného složení, které provází i úbytek aktivní tělesné hmoty.

Protože ATH, charakterizovaná množstvím intra- i extracelulárních elektrolytů, je v přímém vztahu k hodnotám bioimpedance (Z), domníváme se, že změny (Z) budou lépe vyjadřovat případný pokles renálních funkcí než samotná tělesná hmotnost (TH), se kterou počítá většina vztahů pro nepřímé určení glomerulární funkce (GF). Proto jsme se pokusili vytvořit vztah pro výpočet renální funkce, který by hodnotu sérové koncentrace kreatininu korigoval na hodnotu impedance. Vztah byl vytvořen víceparametrickou regresí na souboru čtyřiceti osob z naměřených hodnot impedance a stanovené koncentrace sérového kreatininu. Výsledky naší studie je třeba dále standardizovat pomocí přesnější metody stanovení funkce ledvin např. inulin, iohexol nebo izotopové metody. Při dobré korelaci by to znamenalo zjednodušení stávajícího způsobu stanovení funkce ledvin.

*Klíčová slova:* bioimpedanční analýza, glomerulární filtrace, snížená funkce ledvin

### ABSTRACT

Accurate kidney function evaluation is the key to diagnosis and treatment of chronic kidney diseases. Of the functional assessment methods, glomerular filtration (GF) measurement has proven most useful. Kidney functions are dependent, among many other factors, also on the magnitude of active body mass. The suggested formulae for kidney function assessment, based on serum creatinine concentration, corrected for age and body weight, or body surface, are not precise.

Bioimpedance analysis (BIA), a non-invasive and non-stressing method based on the Ohm's law, may be a new alternative. The underlying principle is that the fat-free mass (FFM), with high content of water and electrolytes, is an effective current conductor, whereas the fat tissue acts as an insulator and bad conductor. The decline of kidney functions is related to the changes in tissue composition, including the loss of active body mass.

As FFM, characterized by the amount of intra- as well as extracellular electrolytes, is directly related to the bioimpedance values /Z/, we suppose that the changes in /Z/ would be a better reference value for the possible decrease in kidney functions than body mass (BM) that is currently used in most formulas for indirect assessment of GF. Therefore, we have attempted to construct a formula for renal function calculation, where serum creatinine concentration is corrected for the bioimpedance value. The formula has been derived by multiple regression in a sample of 40 persons from their measured values of impedance and serum creatinine.

The results of our study must be further standardized by a more precise method for kidney function evaluation, e.g. inulin, iohexol or isotope method. If the correlation were good our method would make the kidney function assessment easier.

*Key words:* bioimpedance analysis, glomerular filtration, decreased kidney function

## ÚVOD

Pro posuzování funkčního renálního parenchymu se nejvíce osvědčilo vyšetřování glomerulární filtrace (GF). Opakovaná vyšetření GF ve vhodných časových intervalech pomáhají posoudit rychlost progresu chronického renálního onemocnění. K posouzení očistovací schopnosti ledvin bylo vytvořeno mnoho přesných i méně přesných metod, zatím žádná není zcela ideální:

### 1. CLEARANCE ENDOGENNÍ ČI EXOGENNÍ LÁTKY

- Inulinová clearance je často považována za zlatý standard, avšak přes četné modifikace zůstává nevýhodou možná interference s krevním cukrem. Nutný je i opakovaný odběr v časových intervalech po aplikaci látky a náročná analýza. V praxi málo používaná metoda (Lindblad et Berg 1994).
- Iohexolová clearance. Jodová kontrastní látka, riziko alergie, relativně drahé stanovení (Lindblad et Berg 1994).
- Clearance endogenního kreatininu (Ckr), levná a nejpožívanější metoda. Málo spolehlivá, závislá na tubulární sekreci, na tělesné aktivitě (svalová hmota) na nutričním stavu organismu (příjem proteinů). 24hodinový sběr moče je často zatížen chybou (Shemesh et al. 1985).

### 2. IZOTOPOVÉ METODY

- $^{99m}\text{Tc}$ -značené DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid),
- $^{51}\text{Cr}$ -značené EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid),
- $^{125}\text{I}$ - značený iothalamate.

Tyto metody jsou spolehlivé, ale drahé, vyžadují zvláštní režim pro sběr a uchování vzorků, představují určité radiační riziko (Israelit et al., 1973)

### 3. ODHAD NA ZÁKLADĚ VÝPOČTU Z HODNOT KREATININU A DALŠÍCH LÁTEK

- Cockcroft-Gaultova rovnice zahrnuje hodnoty sérového kreatininu, věku a pohlaví (Cockcroft, Gaultova 1976).

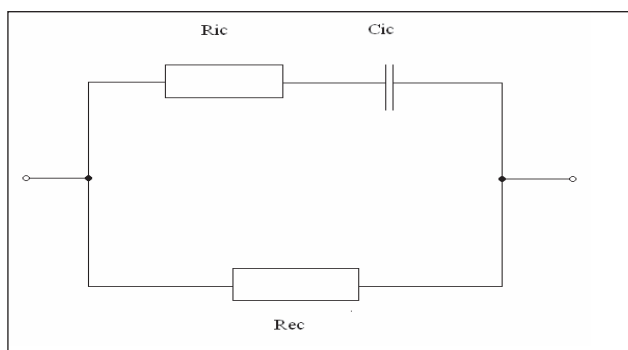
- Levey a kol. v rovnici ke kreatininu, věku a pohlaví přidává hodnoty urey a albuminu (Levey et al., 1999).

Z dalších látek: (beta 2-mikroglobulin, retinol-binding protein) se v praxi užívá sérové koncentrace **cystatinu C**. Cystatin C je polypeptid, který patří do velké skupiny inhibitorů cysteinových proteáz. Tato látka je vytvářena všemi jadernými buňkami, volně prochází glomerulární membránou a je zachycována tubulárními buňkami. Molekuly cystatinu C, které pronikly do nitra tubulárních buněk, jsou však v jejich nitru metabolizovány, takže do peritubulární extracelulární tekutiny žádný cystatin C neprechází. Výsledkem těchto procesů je, že očistování extracelulární tekutiny od cystatinu C bude přímo úměrné GF. Neplatí to pro zánětlivé stavy a imunosupresivní léčbu (Rule et al., 2006).

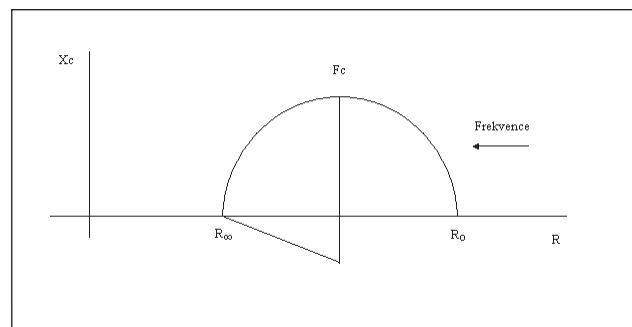
**Bioimpedanční analýza (BIA)** je neinvazivní a pacienta nezatěžující metoda založená na šíření střídavého proudu nízké intenzity biologickými strukturami. Její princip spočívá v tom, že tukuprostá, aktivní tělesná hmota (ATH) obsahující vysoký podíl vody a elektrolytů je dobrým vodičem proudu, zatímco tuková tkáň se chová jako izolátor a špatný vodič. Pokles renálních funkcí je spojen se změnou tělesného složení, které provází i úbytek aktivní tělesné hmoty (Mitch, 2006). Protože ATH, charakterizovaná množstvím intra- i extracelulárních elektrolytů, je v přímém vztahu k hodnotám bioimpedance  $/Z/$ , lze předpokládat, že změny  $/Z/$  budou lépe vyjadřovat případný pokles renálních funkcí než samotná tělesná hmotnost (TH), se kterou počítá většina vztahů pro nepřímé určení glomerulární funkce.

Základním výstupem této metody je impedance části lidského těla mezi elektrodami. Impedance je dána nejen jeho délkou, resp. délkou vodiče, kterou lze standardizovat vztažením výstupních hodnot k výšce vyšetřovaného, ale také složením tkání, kterými prochází měřící proud a především hydratací měkkých tkání, kdy vyšší hydratace zvyšuje množství elektrolytů, což znamená lepší možnost vedení proudu a tudíž snížení odporu.

Nízké frekvence procházejí pouze extracelulární tekutinou (ECT), kterou lze charakterizovat hodnotou  $R_{ec}$ . Vyšší frekvence dokáží projít i buněčnou membránou, tedy i intracelulární tekutinou (ICT). Prostupnost buněčné membrány charakterizuje kapacita  $C_{ic}$ . Obdobně odporu  $R_{ec}$  je intracelulární tekutina charakterizována odporem  $R_{ic}$ . Tak dostáváme jednoduchý „náhradní obvod“, charakterizující impedanční vlastnosti živé tkáně (obr. 1.). Při



Obr. 1: Náhradní schéma pro lidský organismus



Obr. 2: Průběh impedance živé tkáně v komplexní rovině v závislosti na měřící frekvenci.



Obr. 3: Celotělové měření BIA

znalosti rozměrů části těla mezi elektrodami lze z hodnot  $R_{ec}$ ,  $R_{ic}$  a  $C_{ic}$  spočítat velikost jejího intra- a extracelulárního objemu a rovněž obsah tuku, jako špatně vodivé tkáně, případně je extrapolovat na celý organismus.

Hodnota impedance je komplexní číslo skládající se z reálné odporové složky  $R$  a imaginární reaktanční složky  $X_c$ . Reálná odporová složka impedance je daná především množstvím a složením tělesných tekutin. Imaginární složka je daná kapacitou mezitkáňových rozhraní, buněčných membrán a organel. Tato složka je způsobená chováním těchto tkání v elektrickém poli, které lze přirovnat ke kondenzátoru. Poměrem těchto dvou složek pro určitou frekvenci budícího proudu je dán tzv. **fázový úhel**, který definuje i fázový posun vzniklý při průchodu vysokofrekvenčního proudu kondenzátorem.

Měření lze provádět monofrekvenčně nebo multifrekvenčně a to buď segmentově nebo celotělově. Monofrekvenční impedometrie se provádí při 50 kHz, při které je

nejlepší odstup signálu od šumu a minimální chyba daná variabilitou cesty průchodu proudu (Piccoli 2004). Při multifrekvenční impedometrii se naopak provádí více měření při různých frekvencích (Lopot et al. 1995). Tím lze lépe definovat chování jednotlivých tělesných kompartmentů z hlediska proudu procházejícího elektrickým obvodem, protože kapacitní složka impedance je frekvenčně závislá. Například buněčné membrány se pro nízkofrekvenční proud chovají jako nevodiče a tudíž nízkofrekvenční proud se šíří především extracelulárním prostorem.

Pokles renálních funkcí je spojen se změnami dynamiky pohybu iontů v ICT i ECT, změnami hydratace (Pecoits-Filho et al. 2004) a v pokročilé fázi i snížením intenzity pohybové aktivity a tudíž i s úbytkem aktivní tělesné hmoty ATH (Macdonald et al., 2006). Protože ATH charakterizována množstvím intra- i extracelulárních elektrolytů je v přímém vztahu k hodnotám bioimpedance  $Z$ , domníváme se, že změny  $Z$  budou lépe vyjadřovat případný pokles renálních funkcí než samotná tělesná hmotnost, věk a pohlaví, se kterými počítá většina vztahů pro nepřímé určení glomerulární funkce.

Množství celkového kreatininu je závislé na velikosti svalové hmoty, jeho sérová koncentrace pak na příjmu živočišných bílkovin, tělesné zátěži a stavu renálních funkcí. Hlavní složkou ATH je svalová hmota, která se nepřímo určuje bioimpedancí  $Z$  a měla by tak lépe vyjadřovat vztah k renálním funkcím než TH (Macdonald et al., 2006).

## METODY

Soubor čtyřiceti subjektů (22 žen, 18 mužů) zahrnoval zdravé jedince bez renálního poškození a pacienty s různým stupněm renálního poškození (tab. 1).

Tab. 1: Základní charakteristiky vyšetřované skupiny 40 pacientů

		$C_{kr}$ z 24h sběru moči			
		$C_{kr}$ nad 1,33 [ml/s]	$C_{kr}$ 0,83-1,33 [ml/s]	$C_{kr}$ 0,5-0,82 [ml/s]	$C_{kr}$ pod 0,5 [ml/s]
Věk	průměr	48,10	62,78	71,10	73,36
	SD	19,12	8,08	9,39	9,35
Výška	průměr	173,60	166,33	169,20	168,00
	SD	8,90	11,35	9,09	10,20
Hmotnost	průměr	85,40	78,33	86,10	78,64
	SD	17,24	23,09	17,30	12,09
BMI	průměr	28,31	27,83	30,04	27,85
	SD	5,26	4,37	5,39	3,52
Počet	n	10,00	9	10,00	11
	(M + Ž)	5+5	3+6	6+4	4+7

SD – směrodatná odchylka

BMI – body-mass index (tělesná hmotnost v kg dělená dvojnásobkem výšky v m)

Skupina vyšetřovaných byla podrobena bioimpedometrickému vyšetření na přístroji Xitron Hydra 4200 (Xitron Technologies, San Diego, USA) v multifrekvenčním, celotělovém režimu. Při celotělovém měření tělo pacienta nahrazuje soustavu válců idealizovaného homogenního vodiče (obr. 3).

Přístroj vyhodnocuje reálnou a imaginární složku impedance na libovolně nastavené frekvenci v pásmu 5KHz až 1MHz. Dodávané programové vybavení umožňuje při propojení vlastního analyzátoru s počítačem řady PC měření automatizovat, počítat parametry náhradního elektrického obvodu podle obr. 1 a pro typizované uspořádání elektrod počítat přibližný objem ECT i ICT, celkovou tělesnou vodu, obsah tuku a tzv. libovou hmotnost (fat-free mass). Bezpečnost je zajištěna bateriovým napájením analyzátoru a zařazením oddělovacích optočlenů mezi analyzátor a PC.

Osoby byly měřeny 1–2 hod po lehké snídani, změřili jsme výšku a hmotnost pacienta s přesností 0,1 cm/kg. Zajistili jsme pacienta v poloze na zádech s pažemi asi 15 stupňů od těla a s dolními končetinami pohodlně od sebe po dobu 4–6 minut (viz obr. 3). Na hřbetní povrch pravé ruky a pravé nohy se umístí samolepicí elektrody (I) pro aplikaci proudu a elektrody pro snímání napětového úbytku (V). Vzdálenost elektrod (I) a (V) nemá být menší než 5 cm.

Měření bylo provedeno ve stejnou dobu (+/- 30 minut) jako byly odebrány vzorky krve pro biochemické vyšetření. Impedometrickým měřením byly získány hodnoty ECT a ICT v litrech, dále hodnoty všech veličin náhradního elektrického obvodu měkké tkáně,  $R_i$ ,  $R_e$ ,  $C_m$  (kapacita buněčné membrány), absolutní délka

impedančního vektoru a fázový úhel (úhel mezi reálnou složkou  $R$  a imaginární  $X_c$  [ $\Omega$ ]). Obě složky komplexního vyjádření celkové impedance byly vztaženy k výšce vyšetřovaného, aby bylo sníženo zkreslení hodnot vyvolané odlišnou délkou končetin, resp. celkové délky „vodiče“ (hodnota impedance je přímo úměrná délce vodiče). K výpočtu výše uvedených hodnot ze změřených dat bylo použito programového vybavení pro počítače řady PC, dodávaného s přístrojem.

K výpočtům hodnot GF byly použity celkem tři možnosti posouzení GF:  $C_{kr}$  ze sběru moče za 24 hodin, metoda Cockcrofta a Gaulta a formule MDRD.

K posouzení GF na podkladě sérové koncentrace kreatininu jsme použili vzorce pro výpočet **korigované renální clearance kreatininu**:

$$C_{kr} \text{ korig} = (U_{kr} \times V \times 1,73) / (S_{kr} \times D \times BSA)$$

$C_{kr}$  korig – korigovaná clearance kreatininu [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]

$U_{kr}$  – koncentrace kreatininu v moči [ $\mu$ mol/l]

$V$  – objem moče [ml]

$S_{kr}$  – koncentrace kreatininu v séru [ $\mu$ mol/l]

$D$  – délka doby sběru moče [min]

$BSA$  – tělesný povrch [m<sup>2</sup>]

Zjištěné hodnoty  $C_{kr}$  vyjádřené v ml/s se přepočítávají na tzv. ideální povrch (1,73 m<sup>2</sup>). Hodnota tělesného

Tab. 2: Přehled základních statistických údajů  $S_{kr}$  /Z/ 50 a odhadovaných GF vypočítaných podle jednotlivých metod v kontrolní skupině 10 pacientů s  $C_{kr}$  nad 1,33 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (n = 60 záznamů)

	$S_{kr}$ [ $\mu$ mol/l]	/Z/50	Hodnoty GF posuzované dle jednotlivých metod		
			$C_{kr}$ [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]	Cockcroft [ml/s]	MDRD [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]
Průměr	81,00	468,14	1,79	1,94	1,50
Medián	80,00	488,12	1,72	1,86	1,39
Směrodatná odchylka	20,79	58,05	0,41	0,78	0,40
Minimální hodnota	55,00	382,78	1,34	1,00	0,95
Maximální hodnota	109,00	543,23	2,55	3,80	2,27

Tab. 3: Přehled základních statistických údajů  $S_{kr}$  /Z/50 a odhadovaných GF vypočítaných podle jednotlivých metod ve skupině 9 pacientů s  $C_{kr}$  0,83-1,33 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (n = 54 záznamů)

	$S_{kr}$ [ $\mu$ mol/l]	/Z/50	Hodnoty GF posuzované dle jednotlivých metod		
			$C_{kr}$ [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]	Cockcroft [ml/s]	MDRD [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]
Průměr	111,11	482,03	1,06	1,03	0,91
Medián	112,00	519,72	1,04	0,89	0,91
Směrodatná odchylka	27,26	75,10	0,10	0,34	0,22
Minimální hodnota	78,00	362,78	0,94	0,67	0,69
Maximální hodnota	161,00	564,13	1,28	1,56	1,00

Tab. 4: Přehled základních statistických údajů  $S_{kr}$  /Z/50 a odhadovaných GF vypočítaných podle jednotlivých metod ve skupině 10 pacientů s  $C_{kr}$  0,5-0,82 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (n = 60 záznamů)

	$S_{kr}$ [μmol/l]	/Z/ <sub>50</sub>	Hodnoty GF posuzované dle jednotlivých metod		
			$C_{kr}$ [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]	Cockcroft [ml/s]	MDRD [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]
Průměr	173,90	467,31	0,61	0,69	0,54
Medián	164,00	491,57	0,61	0,63	0,53
Směrodatná odchylka	35,59	93,02	0,09	0,22	0,10
Minimální hodnota	136,00	269,40	0,50	0,47	0,34
Maximální hodnota	242,00	595,49	0,74	1,22	0,74

Tab. 5: Přehled základních statistických údajů  $S_{kr}$  /Z/50 a odhadovaných GF vypočítaných podle jednotlivých metod ve skupině 11 pacientů s  $C_{kr}$  pod 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup> (n = 66 záznamů)

	$S_{kr}$ [μmol/l]	/Z/ <sub>50</sub>	Hodnoty GF posuzované dle jednotlivých metod		
			$C_{kr}$ [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]	Cockcroft [ml/s]	MDRD [ml/s/1,73m <sup>2</sup> ]
Průměr	251,55	504,28	0,35	0,43	0,38
Medián	202,00	499,32	0,39	0,43	0,38
Směrodatná odchylka	130,37	73,59	0,11	0,14	0,13
Minimální hodnota	158,00	389,38	0,14	0,21	0,16
Maximální hodnota	595,00	598,48	0,49	0,73	0,52

povrchu (BSA) vyšetřované osoby se vypočítala podle vztahu Du Boise:

$$BSA = 0,007181 \times (H)^{0,725} \times (W)^{0,425}$$

H – tělesná výška [cm]

W – tělesná hmotnost [kg]

Dále jsme posuzovali GF podle formule navržené Cockcroftem a Gaultem (1976):

$$GFR = (140 - \text{věk}) \times \text{váha (kg)} / 0,815 \times C_{s} (\mu\text{mol/l}) \times (0,85 \text{ pro ženy}) \text{ v [ml/min]}$$

Posouzení GF podle **MDRD formule** (Levey et al. 1999)

$$GF = 170 \times ([S_{kr}] \times 0,0113)^{-0,999} \times (\text{věk})^{-0,176} \times ([S_{urea}] \times 2,14)^{-0,170} \times ([Alb] \times 10)^{0,318}$$

(x 0,762 jedná-li se o ženu), výsledek je v [ml/min],  $S_{kr}$  [μmol/l],  $S_{urea}$  [mmol/l] a Alb [g/l].

2,14 je koeficient pro přepočítání dusíku urey, který je v původní rovnici.

Pro výpočet statistických analýz byla použita aplikace Microsoft Excel 2003.

## VÝSLEDKY

V následujících tabulkách je uveden přehled základních popisných statistických údajů (průměr, medián, směrodatná odchylka, minimální a maximální hodnota)

měřených hodnot impedance při frekvenci 50 kHz a  $S_{kr}$  a vypočítaných hodnot GF posuzované podle jednotlivých metod v souboru osob rozděleném do čtyř skupin dle  $C_{kr}$ .

Nový vztah pro výpočet GF by měl v ideálním případě obsahovat jen hodnotu sérové koncentrace kreatininu a hodnotu impedance /Z/. Protože impedance je veličina frekvenčně závislá, rozhodli jsme se použít absolutní hodnotu impedance při frekvenci 50 kHz, při které je nejlepší odstup signálu od šumu a minimální chyba daná variabilitou cesty průchodu proudu (Piccoli 2004).

Výstupem je lineární regrese funkce se třemi parametry. Funkce se třemi parametry má následující základní tvar:

$$y = a * x_1 + b * x_2 + c$$

Dosazením našich veličin do funkce získáme následující vztah, jehož řešením dostaneme hodnoty členů A, B a C.

$$GF = A * /Z/ + B * [S_{kr}] + C$$

kde GF je závislá proměnná glomerulární filtrace, /Z/ je impedance na 50 kHz a  $[S_{kr}]$  je sérová koncentrace kreatininu v μmol/l.

Nejprve byly vypočítány hodnoty GF podle  $C_{kr}$ , CG a MDRD na základě biochemicky stanovených parametrů (koncentrace sérového kreatininu [μmol/l], albuminu [g/l], močoviny [mmol/l], koncentrace kreatininu v moči [mmol/l], objem moči [ml] sbírané po dobu 24 hodin) a zaznamenaných údajů (rasa, pohlaví, věk [roky], tělesná hmotnost [kg], výška [m]). Poté jsme dosazovali za GF (závislou proměnnou) vypočítané hodnoty GF podle vztahů: 1.  $C_{kr}$  2. CG 3. MDRD a naměřené hodnoty im-

Tab. 6: Přehledová tabulka vztahů pro výpočet GF na podkladě měření impedance

Vztah č.	Rovnice	p – hodnoty	
		Z	S <sub>kr</sub>
1.	$GF_{Ckr} = (-0,00163 *  Z _{50}) + (-0,00415 * S_{kr}) + 2,38$	0,0973	<0,0001
2.	$GF_{CG} = (-0,00315 *  Z _{50}) + (-0,00443 * S_{kr}) + 3,22$	0,0128	<0,0001
3.	$GF_{MDRD} = (-0,00081 *  Z _{50}) + (-0,00357 * S_{kr}) + 1,77$	0,3023	<0,0001

pedance při 50 kHz /Z/ spolu s [S<sub>kr</sub>] v μmol/l. Řešením získáváme tři rovnice uvedené v přehledové tabulce 6.

V tabulce jsou uvedeny p-hodnoty použitých parametrů (/Z/ a S<sub>kr</sub>) získané statistickou analýzou, pomocí nichž můžeme významnost obou parametrů jednotlivě posoudit. Parametr sérová koncentrace kreatininu vychází jednoznačně statisticky významně u všech tří rovnic (p-hodnota < 0,0001). V rovnici vycházející z výpočtu GF<sub>CG</sub> můžeme podle p-hodnoty vyslovit domněnku o statistické významnosti impedance na 5% hladině (p-hodnota 0,0128). U rovnice vycházející z C<sub>kr</sub> lze hovořit o naznačené statistické významnosti impedance na 5% hladině (p-hodnota 0,0973). Naopak nejnižší významnost impedance plyne z rovnice vycházející z MDRD (p-hodnota > 0,05).

Výsledné hodnoty GF vypočítané dle vztahu 1, 2, 3 (viz tab. 6). je nutné dále validovat metodou „zlatého standardu“, která se používá k přesnému měření GF (inulin, iohexol, <sup>99m</sup>TcDTPA, <sup>125</sup>I iothalamát sodný).

Pokud se snižující se funkcí ledvin vzrůstá impedance, musí reagovat i fázový úhel imedančního vektoru. Za použití víceparametrické regrese jsme dosazovali opět hodnoty GF vypočítané podle C<sub>kr</sub>, Cockcrofta a Gaulta a MDRD za závislou proměnnou. Dosazením veličin (impedance a fázový úhel) dostáváme podobný vztah  $GF = A * |Z| + B * \text{fázový úhel} + C$  jako ve vzorci v předchozím případě, přičemž [S<sub>kr</sub>] je nyní nahrazena fázovým úhlem a impedance je navíc dělena výškou. V následující tabulce 7 tak dostáváme šest možných rovnic.

Rovnice v tabulce jsou dvouparametrové a váhu každého ze dvou parametrů lze samostatně posoudit p-hodnotou. Z tabulky plyne statistická významnost imedančního úhlu. Tento parametr se s klesající funkcí ledvin výrazně mění Z impedometrického měření u hemodialyzovaných pacientů je známo, že úhel imedančního vektoru na určité frekvenci bezprostředně reaguje na rychlé změny hydratace. Z hodnot statistické významnosti v dané tabul-

ce lze vyslovit domněnku, že již mírné zhoršení ledvinné funkce vede k určitému převodnění pacienta (Lopot et al. 2004). Váha vlastní velikosti vektoru (impedance) je oproti váze fázového úhlu v podstatě zanedbatelná. Vzhledem k tomu, že absolutní hodnota imedančního vektoru (impedance) souvisí s nutričním stavem, lze obdobně jako u fázového úhlu vyslovit domněnku, že nutriční stav v období počínajícího poklesu ledvinných funkcí je narušen významně méně než stav hydratace.

## DISKUSE

Ledvinné funkce, které mají nezastupitelnou úlohu v organismu při udržování homeostázy, jsou mimo jiné také závislé na množství aktivní hmoty. Vycházeli jsme ze stejného předpokladu jako Donadio a kol. (1998), že impedance by mohla spolu s kreatininem představovat přesnější posouzení GF, než je tomu při použití formule CG nebo MDRD metody.

Množství celkového kreatininu je závislé na velikosti svalové hmoty, jeho sérová koncentrace pak na příjmu živočišných bílkovin, tělesné zátěži a stavu renálních funkcí. Hlavní složkou ATH je svalová hmota, která se nepřímo určuje bioimpedancí /Z/ a měla by tak lépe vyjadřovat vztah k renálním funkcím než TH, kterou bychom mohli shodně měřit na modifikované nášlapné váze.

Výpočet GF ze 24hodinového sběru moče a [S<sub>kr</sub>] měl být spolehlivým parametrem vzhledem ke kalkulaci celkového množství vyloučené tekutiny a koncentrace [U<sub>kr</sub>] jako ukazatele případného postižení tubulární sekrece kreatininu. Tento vztah je bohužel často znehodnocen jak nepřesností ve sběru moče, tak i korekcí na povrch těla (BSA), který zahrnuje TH a výšku. Vzhledem k tomu, že [S<sub>kr</sub>] koreluje s ATH, méně již s TH a minimálně s věkem, jsou výpočty GF vycházející z antropometrických

Tab. 7: Přehledová tabulka vztahů pro výpočet GF na podkladě měření úhlu imedančního vektoru.

Vztah č.	Rovnice	p – hodnoty	
		Z	úhel
1.	$GF_{Ckr} = (-0,000558 *  Z _{50}) + (0,187519 * \text{úhel}) + 0,16$	0,6411	0,0044
2.	$GF_{Ckr} = (-0,115147 *  Z _{50} / \text{výška}) + (0,184257 * \text{úhel}) + 0,25$	0,4859	0,005
3.	$GF_{CG} = (-0,002145 *  Z _{50}) + (0,160871 * \text{úhel}) + 1,15$	0,1529	0,0425
4.	$GF_{CG} = (-0,370374 *  Z _{50} / \text{výška}) + (0,153789 * \text{úhel}) + 1,21$	0,0718	0,0489
5.	$GF_{MDRD} = (-0,000134 *  Z _{50}) + (0,137924 * \text{úhel}) + 0,11$	0,897	0,0146
6.	$GF_{MDRD} = (-0,071199 *  Z _{50} / \text{výška}) + (0,133845 * \text{úhel}) + 0,27$	0,6201	0,0175

dat zatíženy chybou (Macdonald et al., 2006). Dále  $C_{kr}$  neposkytuje dostatečně přesné informace u jedinců s výrazným snížením GF, kdy se ledvinné tubuly adaptují na vyšší nálož kreatininu a zvýší jeho sekreci. Vypočítané hodnoty  $C_{kr}$  lze pokládat za přesné, jestliže je renální funkce a  $[S_{kr}]$  stabilní. Znamená to, že výsledná hodnota  $C_{kr}$  může být značně nadhodnocena v časné fázi akutního renálního selhání před tím, než dojde k nárůstu hodnoty  $[S_{kr}]$  (Fontseré et al., 2006).

Metoda stanovení funkce ledvin podle CG počítá ve vztahu s veličinou TH. Hmotnost nevyjadřuje pouze skutečnou velikost aktivní tělesné hmoty, ale zahrnuje i množství obsaženého tuku v organismu a další tkáně. Navíc rovnice CG platná pro ženy vychází z předpokladu, že ženy mají o 15 % méně svalové hmoty než muži, což je velmi nepřesné, někdy je tomu naopak. Cockcroft a Gault vytvořili svůj vztah pro hodnocení GF v roce 1976. V této době TH velmi dobře korelovala se stavem glomerulárních funkcí, zejména v pokročilé fázi renálního onemocnění (ESRD). Změnou životního stylu a zlepšenou zdravotní péčí přestal úbytek TH korelovat s poklesem renálních funkcí. Dá se říci, že vztah se dokonce obrátil. Čím méně se nemocný se snižující se GF pohybuje, tím více se zvyšuje jeho TH na úkor ATH. ATH vyjádřená pomocí impedance  $/Z/$  nahrazuje nejen TH, ale také věk vyšetřované osoby, který sám o sobě neříká nic o stavu vyšetřovaného či jeho GF. Výhodou vzorce CG je absence chyby dané nesprávným sběrem moči.

Formule MDRD byla odvozena na souboru pacientů s chronickým renálním onemocněním, tudíž není vhodná tuto metodu použít pro stanovení funkce ledvin u zdravých pacientů. Navíc ne vždy je zřejmý důvod redukce koncentrace sérového albuminu, který hodnotu GF ovlivňuje. Důvodem mohou být i jiné faktory (jako je jaterní onemocnění, systémové zánětlivé onemocnění aj.) než nízkoproteinová dieta.

Nové rovnice pro výpočet GF z  $[S_{kr}]$  obcházejí problém TH, tím, že zavádí do vztahů místo váhy výšku sledované osoby (Vervoort et al., 2002). To sice tyto vztahy zpřesňuje, nijak však významně, protože výška nemůže zastoupit ATH jakožto hlavního producenta kreatininu.

Výhodou BIA je neinvazivnost, jednoduché měření při eventuálním použití modifikované nášlapné váhy, nemusí se sbírat moč ani provádět laboratorní analýzy. Odpor tkání při průchodu měřeného proudu je závislý na jejich struktuře, kvalitě a stáří buněčných membrán, obsahu elektrolytů a tělesných tekutin. Antropometrické parametry z rovnic pro odhad GF nám o stavu těchto struktur moc neříkají. Jsou odvozeny z velkých statistických kohort a nemají individuální, specifickou výpovědní hodnotu. Z prací posledního roku se jednoznačně ukazuje, že funkce ledvin je v přímé závislosti na ATH nebo opačně (Macdonald et al., 2006). Použitelnost BIA závisí na přesnosti vztahových rovnic a bude ještě nějaký čas trvat, než se vytvoří jejich koreláty pro rozdílné populace (děti, sportovci, inaktivní osoby).

Význam měření fázového úhlu impedančního vektoru je slibnou metodou vzhledem k časné detekci poklesu GF. Tato veličina totiž koreluje významně nejen s  $[S_{kr}]$  a ATH, ale zejména citlivě reaguje na změny tělesných

tekutin. Měření tohoto vektoru na modifikované nášlapné váze může velmi přesně určit počínající změny v GF, aniž bychom potřebovali znát hodnoty  $[S_{kr}]$  či jiné laboratorní údaje.

## ZÁVĚR

Pokusili jsme se definovat vztah pro výpočet GF na základě měření bioimpedance a sérové koncentrace kreatininu u zdravých osob, kdy jsme vycházeli při výpočtu GF z rovnic  $C_{kr}/24$  hod. CG a MDRD. Z použitých vztahů nejlépe koreluje s BIA rovnice odvozená z  $GF_{CG}$ . Studie je pilotní. Ke stanovení těsnějších vztahů použijeme větší vzorek zkoumaných osob a GF budeme určovat některou metodou „zlatého standardu“.

Při dobré korelaci výsledků GF námi navržených vztahů a výsledků GF přesné metody měření funkce ledvin by to znamenalo velký přínos do klinické praxe. Výrazně by se tím zjednodušila a zkrátila celková doba vyšetření. Pacient by se postavil na váhu, jejíž výstupní hodnota by byla impedance (nebo fázový úhel impedančního vektoru) a v ideálním případě bychom odečetli odhadnutou GF z displeje váhy. Vážení na vahách s možností měření impedance je velmi jednoduché, nezatažující a levné. Cena impedometrických vah se neliší od digitální váhy k prostému měření tělesné hmotnosti.

## LITERATURA

1. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31–41, 1976.
2. Donadio C, Lucchesi A, Tramonti G, Bianchi C. Creatinine clearance can be predicted from plasma creatinine and body composition analysis by means of electrical bioimpedance. 20: 285–293, 1998.
3. Fontseré N, Bonal J, Navarro M, Riba J, Fraile M, Torres F, Romeo R: A comparison of Prediction Equation for estimating glomerular filtration rate in adult patients with chronic kidney disease stages 4–5. *Nephron Clin Pract* 104: c160–c168, 2006.
4. Israelit AH, Long DL, White MG, Hull AR: Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of  $[^{125}I]$ iothalamate. *Kidney Int* 4: 346–349, 1973.
5. Lindblad HG, Berg UB: Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations. *Acta Paediatr* 83: 418–422, 1994.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Int Med* 130: 461–470, 1999.
7. Lopot F, Kotyk P, Forejt J: Objektivizace stanovení suché váhy hemodialyzovaných pacientů na základě poměru objemu extracelulární tekutiny ku objemu celkové tělesné vody zjištěného multifrekvenční impedometrií. *Vnitř Lék* 41: 753–758, 1995.
8. Mitch WE: Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr* 16: 208–211, 2006.

9. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani M, Roberts G, Kumwenda MJ, Glover R, Barron J, Lemmey AB.: Bioelectrical impedance can be used to predict muscle mass and hence improve estimation of glomerular filtration rate in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3481–3487, 2006
10. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani M, Roberts G, Kumwenda MJ, Glover R, Barron J, Lemmey AB.: The relationship between estimated glomerular filtration rate, demographic and anthropometric variables is mediated by muscle mass in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 21: 3488–3494, 2006.
11. Pecoits-Filho R, Goncalves S, Barberato HS, Bignelli A, Lindholm B, Riedla MC, Stenvinkel P: Impact of residual renal function on volume status in chronic renal failure. *Blood Purif* 22: 285–292, 2004.
12. Piccoli A.: Bioelectric impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydration status. *Kidney Int.* 3: 1050–1063, 2004.
13. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J and Larson TS: Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 69: 399–405, 2006.
14. Vervoort G, Willems HL, Wetzels FM: Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1909–1913, 2002.
15. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 28: 830–838, 1985.