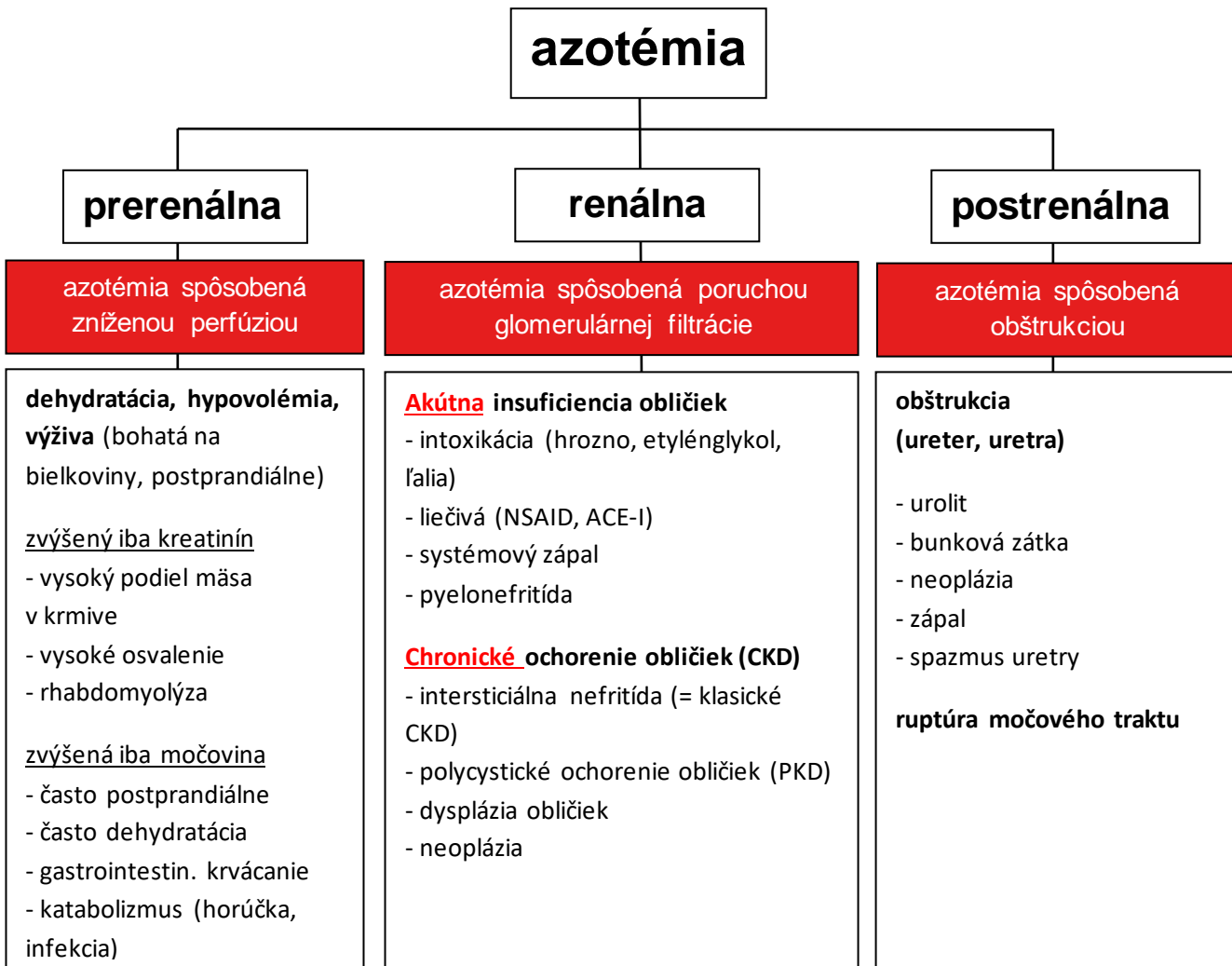


Diagnostika porúch funkcie obličiek u psov a mačiek

Všeobecne

Parametre, ktoré používame na diagnostiku funkcie obličiek, sú takzvané biomarkery. Pokiaľ obličky nefungujú tak ako majú, zostávajú tieto látky v krvi. Z ich koncentrácie usudzujeme, aká ťažká je porucha funkcie obličiek. Znie to jednoducho, a vlastne to aj jednoduché je.

Azotémia: Zvýšenie hladín látok v krvi, ktoré sú za normálnych okolností vylučované močom, sa nazýva azotémia. Klasické biomarkery sú urea a kreatinín. Výskyt azotémie však neznamená automaticky, že obličky sú choré. Až keď sme si istí, že nejde o prerenálnu alebo postrenálnu azotémiu, môžeme hovoriť o ochorení obličiek.



OBr.1: Diferenciálna diagnostika azotémie

Zdroj: Dr. Jennifer von Luckner

Urémia: Urémia je termín používaný na opis klinických dôsledkov renálnej dysfunkcie vyplývajúcej z retencie toxických metabolitov, dysregulácie rovnováhy vody a elektrolytov, ako aj hormonálnej nerovnováhy. Medzi príznaky spojené s urémiou patrí letargia, slabosť, dehydratácia, nechutenstvo, zvracanie a strata hmotnosti.

Azotémia a urémia teda nie sú to isté. Renálna azotémia indikuje renálnu dysfunkciu. Urémia znamená, že je ovplyvnená kvalita života pacienta. Prvá je preto dôležitá pre diagnostiku ochorenia obličiek, druhá pre posúdenie klinicky relevantnej závažnosti ochorenia. Rozdiel medzi azotémiou a urémiou okrem iného vysvetľuje, prečo niektorí pacienti s chronickým ochorením obličiek (CKD) majú aj pri vysokých obličkových parametroch stále celkom dobrý celkový stav, iní s nižšími hodnotami sa už cítia horšie. Tradičné biomarkery môžu byť indikátormi stupňa renálnej dysfunkcie, ale nemusia nevyhnutne indikovať, aký to má dopad na jednotlivého pacienta. Pre väčšinu uremických toxínov, ktoré sťažujú životy našich pacientov, neexistujú žiadne komerčne dostupné testovacie metódy. Výnimku predstavuje indoxylsulfát (pozri s. 3).

V obličkách krv prechádza cez glomerulus, aby sa vyčistila. Tam sa ultrafiltrát vytlačí (glomerulárna filtrácia). Tento ultrafiltrát sa ďalej spracováva v tubule, kde sa reabsorbujú látky, ktoré telo nechce stratiť (napr. voda, bielkoviny, glukóza, elektrolyty).

Biomarkery stanovené v tradičnom obličkovom profile (najmä kreatinín a SDMA) väčšinou odrážajú glomerulárnu filtráciu (GFR). Samotná znížená GFR však nedefinuje renálnu dysfunkciu. Tubulárne procesy zohrávajú podstatnú úlohu. Práve tieto procesy vedú k typickým problémom u zvierat s ochorením obličiek, ako je polyúria/ polydipsia, dehydratácia a nerovnováha elektrolytov. Navyše mnohé uremické toxíny sa nielen vylučujú do moču glomerulárnou filtráciou, ale musia byť dodatočne – alebo niekedy dokonca z väčšej časti – vylučované cez tubuly. Najmä v pokročilých štádiách intersticiálnej nefritídy, najčastejšej príčiny chronického ochorenia obličiek u psov a mačiek, je tubulárna

funkcia čoraz horšia, a preto je pre nás klinicky relevantná.

Biomarkery pre posúdenie funkcie obličiek

Urea

Močovina je odpadový produkt metabolizmu bielkovín. Voľne sa filtruje cez glomerulus, ale čiastočne sa reabsorbuje v tubule. Močovina preto nie je presným markerom GFR. Počas diurézy sa močovina v krvi znižuje v dôsledku zníženej reabsorpcie. V prípade dehydratácie alebo iných porúch perfúzie je zvýšenie jej koncentrácie výraznejšie ako u ostatných renálnych parametrov. Okrem toho je hladina močoviny v krvi značne ovplyvnená množstvom bielkovín prijatých krmivom (zvýšenie pri kŕmení vysokým obsahom bielkovín, zníženie u inapetentných zvierat). Gastrointestinálne krvácanie tiež vedie k zvýšeným koncentráciám močoviny. Preto je posudzovanie GFR na základe hladiny močoviny komplikované. Napriek tomu má močovina jednu výhodu: Aj keď samotná nie je toxická, jej zvýšená hladina často dobre koreluje s urémiou.

V ideálnom prípade sa močovina stanovuje zo séra. Krv by sa mala odstrediť a prepipetovať. Inak môžu byť namerané falošne vysoké výsledky z dôvodu prípadnej hemolýzy počas prepravy. Okrem hemolýzy môže aj hyperbilirubinémia viesť k zvýšeným koncentráciám močoviny.

V lipemickej vzorke môžu byť hodnoty falošne nízke. Pojmy urea a BUN (blood urea nitrogen) často vyvolávajú zmätky. Tieto parametre nie sú úplne ekvivalentné. Urea sa meria priamo, BUN sa stanovuje nepriamou metódou, ktorá nedeteguje celú molekulu močoviny, ale iba dusík v nej obsiahnutý. Typicky sa stanovuje na „in house“ prístrojoch. Pokiaľ by bolo potrebné porovnať močovinu a BUN, je nutný prepočet s korekčným faktorom.

Kreatinín

Kreatinín je produkovaný svalovým metabolizmom a závisí teda od svalovej hmoty. Je filtrovaný cez glomerulus, ale nie je reabsorbovaný v tubule. Preto veľmi dobre koreluje s GFR. Na rozdiel od rozšíreného presvedčenia sa koncentrácie kreatinínu začínajú

zvyšovať relatívne skoro pri ochorení obličiek, ale kreatinín stúpne nad referenčný rozsah iba ak je GFR znížená o 70 – 85 %, (slepá oblasť kreatinínu). Je vhodné bližšie sa pozrieť na túto hodnotu v obličkovom profile. Ak je vyššia, ako by sa u pacienta očakávalo (napr. u pacienta s malou svalovou hmotou), alebo ak sa časom zvyšuje, môže to byť prvý náznak renálnej dysfunkcie.

Hoci je kreatinín vo všeobecnosti dobrým parametrom na hodnotenie GFR, je potrebné poznamenať, že nie vždy sa zvyšuje úmerne ku štádiu ochorenia obličiek. U starých zvierat s malou svalovou hmotou, ako aj v prípadoch hyperfiltrácie v dôsledku systémovej hypertenzie alebo pri hypertyreóze, môže byť kreatinín nižší, než by sme v skutočnosti očakávali pri danej funkcii obličiek. Okrem ochorenia obličiek sa zvýšené hladiny pozorujú pri poruchách dehydratácie a perfúzie (prerenálna azotémia), obštrukcii/ruptúre močových ciest (postrenálna azotémia), u veľmi dobre osvalených a trénovaných psov, ako aj u barmských mačiek a pri podávaní krmiva bohatého na mäso.

IRIS (International Renal Interest Society) sa pri klasifikácii ochorenia obličiek zameriava hlavne na kreatinín. Klasifikácia CKD do štádií 1 – 4 je obzvlášť dôležitá v každodennej praxi. V štádiu 1 (skoré štádium) nie je azotémia. 2. štádium je definované nízkym stupňom azotémie, kde často nie sú žiadne alebo len mierne klinické príznaky. 3. štádium je charakterizované miernou azotémiou a zrejmejšími klinickými problémami. 4. fáza sa často označuje ako konečná fáza; azotémia je závažná.

SDMA

Symetrický dimetylgarginín (SDMA) je derivát aminokyseliny, ktorý sa uvoľňuje počas degradácie bielkovín. SDMA sa filtruje cez glomerulus a prakticky sa neabsorbuje. To z neho robí ďalší parameter pre GFR. Výhodou oproti kreatinínu je, že koncentrácia SDMA je menej závislá od svalovej hmoty a SDMA je preto diagnosticky výpovedný aj u kachektických zvierat. SDMA možno použiť na včasnú detekciu ochorenia obličiek. Koncentrácie sa môžu zvýšiť, aj keď dôjde len k veľmi miernemu poklesu GFR.

Neplatí to však neustále. V rámci biologickej variability sa môže SDMA u niektorých pacientov dokonca zvýšiť neskôr ako kreatinín. Je potrebné mať na pamäti, že SDMA, rovnako ako kreatinín, je ovplyvnený faktormi, ktoré ovplyvňujú GFR bez ohľadu na zdravotný stav obličky. Zvyšuje sa v dôsledku dehydratácie a zníženej renálnej perfúzie (prerenálna azotémia), ako aj v prípadoch močovej obštrukcie (postrenálna azotémia) a znižuje sa pri hyperfiltrácii (hypertyreóza, systémovej hypertenzia). Často je zvýšený u rastúcich zvierat a zvierat so zvýšeným obratom bielkovín. Vo všeobecnosti by sa jedno zvýšenie koncentrácie SDMA malo skontrolovať niekoľkokrát, ak je renálny profil inak normálny. Iba ak je zvýšenie trvalé, naznačuje to ochorenie obličiek.

IRIS zahrnula SDMA do stagingu chronického ochorenia obličiek.

IRIS štádium	kreatinín [$\mu\text{mol/l}$]		SDMA [$\mu\text{mol/l}$]	
	pes	mačka	pes	mačka
1	< 125	< 140	< 0,89	< 0,89
2	125 - 250	140 - 250	0,89 - 1,73	0,89 - 1,24
3	251 - 440	251 - 440	1,78 - 2,67	1,29 - 1,88
4	> 440	> 440	> 2,67	> 1,88

Tab.1: IRIS staging CKD, upravené na test SDMA používaný Laboklinom (SI jednotky)

Zdroj: Laboklin

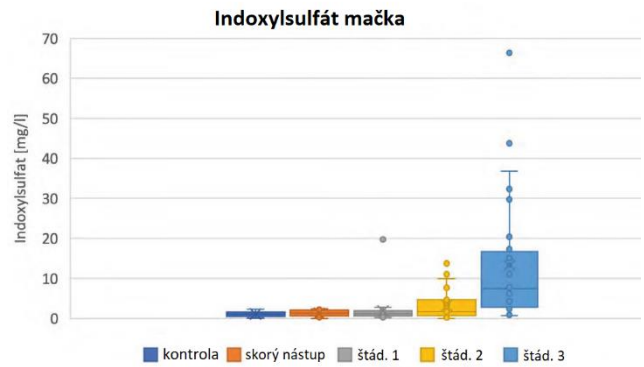
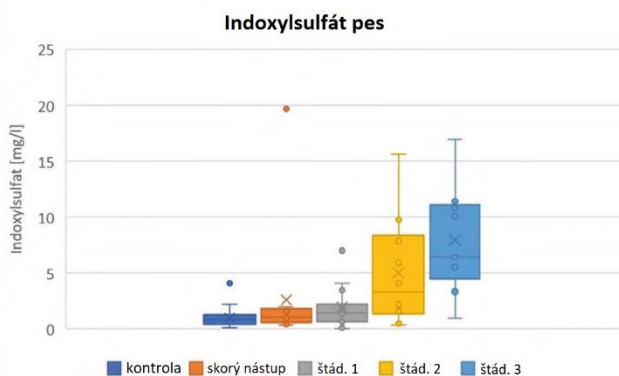
Cystatín C

Cystatín C sa používa na včasnú diagnostiku u ľudí a niektorí autori ho považujú za lepší ako stanovenie kreatinínu u psov. Nedávna štúdia však zistila, že senzitivita a špecifita cystatínu C je nižšia v porovnaní s kreatinínom a SDMA. Okrem toho je potrebné dávať pozor, ak psy trpia D. mellitus alebo hyperadrenokorticismom. Pri CKD mačiek sa zistilo pomerne silné prekryvanie hodnôt medzi zdravými a postihnutými mačkami. V dôsledku toho je cystatín C u mačiek nespoľahlivým parametrom.

Indoxylsulfát

Indoxylsulfát je jedným z najdôležitejších uremických toxínov. Je to degradačný produkt indolu produkovaný počas metabolizmu tryptofánu. 90 % toxínu viazaného na proteín sa vylučuje do moču tubulárnymi transportermi a 10 % sa filtruje cez glomerulus. Ak sa v dôsledku kombinovanej poruchy glomerulu a

tubulu dostatočne nevyučuje, vyvoláva oxidačný stres, ktorý vedie k ďalšiemu poškodeniu, a tým k progresii ochorenia obličiek. Je tiež pravdepodobné, že má negatívny vplyv na rovnováhu fosfátov, ktorá je dôležitá pre funkciu obličiek. Indoxylsulfát koreluje s GFR a sérovými koncentraciami močoviny, kreatinínu a fosfátu u psov a mačiek s ochorením obličiek. Mierne sa zvyšuje už v skorých štádiách ochorenia (IRIS štádium 2) a je najvyšší u zvierat s pokročilou renálnou dysfunkciou (IRIS štádium 4). Keďže indoxylsulfát je uremický toxín, neudáva len stupeň zníženia GFR, ale poskytuje aj informácie o klinicky relevantnom stave pacienta. Indoxylsulfát tak môže byť praktickou pomôckou pri terapeutickom rozhodovaní, ako aj pri hodnotení účinnosti realizovaných terapeutických opatrení. Okrem toho sa zdá byť sľubný ako cenný prognostický marker. Čím vyššia hodnota, tým viac je potrebné pracovať na terapeutických opatreniach na zníženie uremických toxínov. Krv by sa mala odoberať, keď je zviera nalačno, pretože indoxylsulfát sa zvyšuje po kŕmení s vysokým obsahom bielkovín. Tento test vyžaduje sérum (odstredené + prepipetované), ktoré musí byť posielané chladené. Stanovenie parametra sa vykonáva pomerne zložitou metódou HPLC a v súčasnosti ju ponúka iba Laboklin.



Ob. 2a, 2b: Koncentrácia indoxylsulfátu u psov a mačiek s CKD, v závislosti od štádia podľa IRIS

Fosfát

Fosfát sa vylučuje obličkami, a preto je tiež markerom zhoršenej funkcie obličiek. Avšak pacienti v skorších štádiách CKD (IRIS 1 + 2) majú zvyčajne koncentrácie fosfátov v referenčnom rozsahu v dôsledku regulačných mechanizmov, ktoré sa spustia, keď dôjde k hromadeniu fosfátu. Táto regulácia je riadená hlavne parathormónom a vedie k zníženej reabsorpcii fosfátu v tubule. Vďaka tomu dokáže telo udržiavať hladinu fosfátov v krvi v rovnováhe. Toto však funguje len vtedy, ak je dostatok času na aktiváciu tohto kompenzačného mechanizmu a ak množstvo reabsorbovaného fosfátu nepresiahne množstvo, ktoré možno kompenzovať. V neskorších štádiách CKD (zvyčajne od 3. štádia IRIS) už nemôže byť znížená filtrácia fosfátov kompenzovaná nižšou rýchlosťou reabsorpcie v tubule. Až potom sa pri CKD hladiny fosfátov zvýšia nad referenčný rozsah. Je potrebné poznamenať, že nielen samotný fosfát, ale väčšinou kompenzačné mechanizmy sú považované za zodpovedné za progresiu ochorenia obličiek. Preto sa odporúča udržiavať hladinu fosfátov pod určitým cieľovým rozsahom. Tento cieľový rozsah sa líši od referenčných hodnôt. Napríklad IRIS odporúča hladinu fosfátov medzi 0,9 a 1,5 mmol/l (2,7 – 4,6 mg/dl) pre psov a mačky s CKD (najmä v skorých štádiách IRIS). Odporúčaný maximálny limit pre koncentrácie fosfátu je nižší ako horná referenčná hodnota, ktorá sa zvyčajne používa.

Nezabúdajme na vyšetrenie moču

Jednoduchým, ale často podceňovaným parametrom pre posúdenie funkcie obličiek je špecifická hmotnosť moču (USG). Stanovuje sa refraktometrom. Hodnota USG, ktorú je možné odčítať na niektorých testovacích prúžkoch na moč, neposkytuje u zvierat správne výsledky. USG je parameter používaný na hodnotenie tubulárnej funkcie. Ak je schopnosť obličiek koncentrovať moč narušená, znamená to, že tubulus dostatočne neplní svoju funkciu spätného vstrebávania vody. Nižšie hodnoty USG možno pozorovať už pred nástupom azotémie. Typické hodnoty pre ochorenie obličiek sa pohybujú od 1008 do 1025 u psov a od 1008 do 1035 u mačiek. Musia sa však vylúčiť ďalšie faktory, ktoré môžu viesť k zníženiu USG (napr. bakteriálne infekcie, hormonálne poruchy, hyperkalcémia). Proteinúria môže tiež naznačovať ochorenie obličiek. Podobne ako pri zníženej USG je to možné už pred nástupom azotémie. Je potrebné mať na pamäti, že testovací prúžok má u mačiek tendenciu vykazovať falošne zvýšené aj falošne znížené hodnoty. U tohto druhu je možné dosiahnuť spoľahlivý výsledok len pomocou stanovenia pomeru bielkovín a kreatinínu v moči (U-P/C). U-P/C by sa preto mal stanoviť u mačiek, aj keď testovací prúžok moču nevykazuje žiadne bielkoviny. U psov sa odporúča stanovenie U-P/C na správnu kvantifikáciu proteinúrie, ak testovací prúžok poskytuje pozitívny výsledok alebo ak je USG veľmi nízka (< 1012). Proteinúria je

indikátorom ochorenia obličiek len vtedy, ak v moči nie sú žiadne známky zápalu. Preto je vhodné vždy súčasne vykonať aj vyšetrenie sedimentu.

Medzi ďalšie faktory, ktoré môžu viesť k (nie obličkovej) proteinúrii, patria najmä: systémová hypertenzia, hypertyreóza, hyperadrenokorticismus, horúčka a hyperproteinémia. Pri kontrolných vyšetreniach je potrebné brať do úvahy, že zníženie U-P/C možno považovať za zlepšenie len vtedy, ak je funkcia obličiek stabilná. Ak sa funkcia obličiek zhorší (indikované zvýšením koncentrácie kreatinínu v krvi), je k dispozícii menej glomerulov, cez ktoré sa môžu strácať proteíny. U-P/C sa môže znížiť, aj keď ochorenie obličiek je progresívne.

ZHRNUTIE

Štandardný obličkový profil pozostáva z biomarkerov, ktoré primárne odrážajú GFR. SDMA je vhodný na včasnú detekciu ochorenia obličiek.

Význam analýzy moču by sa nemal podceňovať. USG a pomer U-P/C môže veľmi skoro indikovať renálnu dysfunkciu.

V neskorších štádiách CKD môže močovina a najmä indoxylsulfát pomôcť posúdiť dôsledky ochorenia pre pacienta.

Dr. Jennifer von Luckner, Dr. Corinna Weber

Zoznam použitej literatúry je dostupný na vyžiadanie