

Przemysław Korohoda*

Porównawcze studium wzorów referencyjnych do wyznaczania przesączania kłębuszkowego nerek na podstawie stężenia cystatyny C**

1. Wprowadzenie

Współczynnik GFR (*Glomerular Filtration Rate*), zwany *szybkością filtracji kłębuszkowej* lub *przesączaniem kłębuszkowym*, stanowi jeden z podstawowych parametrów liczbowych służących do oceny skuteczności pracy nerek [5, 7, 10, 14]. W codziennej praktyce medycznej jego wyznaczanie polega na pobraniu próbki krwi i oznaczeniu stężenia kreatyniny w osoczu. Na podstawie tego stężenia oraz wybranych parametrów pacjenta, w zależności od stosowanego wzoru, wyznacza się parametr GFR wyrażany zwykle w mililitrach na minutę na $1,73 \text{ m}^2$ powierzchni ciała, BSA (*Body Surface Area*) [5, 10, 11, 13, 14]. Powierzchnia $1,73 \text{ m}^2$, która może być interpretowana jako specyficzna jednostka powierzchni ciała, jest uznawana za przeciętną powierzchnię ciała populacji. Na podstawie wartości współczynnika GFR przeprowadza się klasyfikację stanu nerek [10], decydującą o dalszym leczeniu lub transplantacji. Za pomocą tego parametru ocenia się także skuteczność zabiegu przeszczepu [13]. Przytaczane w literaturze przedziały wartości GFR, służące do wspomnianej klasyfikacji, niekiedy nieco się różnią, jednak te różnice są niewielkie. Przykładowo, według [10]:

- GFR \geq 90 – prawidłowa praca nerek;
- 90>GFR \geq 60 – wczesna, utajona przewlekła niewydolność nerek (PNN);
- 60>GFR=30 – umiarkowana, wyrównana PNN;
- 30>GFR \geq 15 – ciężka, niewyrównana PNN;
- 15>GFR – schyłkowa PNN (mocznicą).

Stężenie kreatyniny nie stanowi jednak idealnego znacznika, a jego stosowanie wynika z łatwości oznaczania oraz wieloletniej praktyki. Już w roku 1985 zwrócono uwagę na możliwość alternatywnego, nieinwazyjnego wyznaczania GFR z wykorzystaniem stężenia

* Katedra Automatyki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

** Praca realizowana w ramach prac statutowych AGH, nr 11.11.120.766

cystatyny C [6]. Od tego czasu zainteresowanie tą możliwością stopniowo narasta – w latach 2005 i 2006 w bazie publikacji medycznych MEDLINE odnotowano po ok. 80 publikacji z zakresu wykorzystania cystatyny w nefrologii [10]. Jednak pomimo powszechnie przyjmowanego stwierdzenia, iż tempo produkcji cystatyny, wytwarzanej przez komórki organizmu zawierające jądra komórkowe [10], nie jest zależne od płci, wieku, masy mięśniowej ani stanu zapalnego, a cystatyna jest swobodnie filtrowana przez kłębuszki nerkowe, poszukiwania odpowiedniej zależności do wyznaczania GFR na podstawie stężenia cystatyny nadal trwają. Prowadzone prace polegają na wyznaczeniu dla badanej próby populacyjnej referencyjnych wartości GFR za pomocą metody inwazyjnej – poprzez podanie substancji markerowej i pomiar jej stężenia po upływie założonego czasu. W roli markera stosuje się w tym celu następujące substancje: $^{99}\text{Tc-DTPA}$ [5], $^{51}\text{Cr-EDTA}$ [13], iohexol [7, 11]; inulina [3, 10], $^{125}\text{I-jotalamat}$ oraz $^{131}\text{I-hipuran}$ [9]. Powyższa lista została przytoczona jako przykład wskazujący na zauważalne zróżnicowanie organizacji badań, które może stanowić pewne wyjaśnienie różnic w uzyskiwanych wynikach. Po wyznaczeniu referencyjnych wartości GFR, przyjmuje się założoną postać funkcyjną wzoru na GFR w zależności od stężenia cystatyny, dla której wartości liczbowe współczynników wyznacza się metodami regresyjnymi, dopasowując wartości funkcji do zbioru wartości referencyjnych. Proces taki wprowadza istotny efekt uśredniania wyniku końcowego w stosunku do wyników pojedynczych i dlatego wynik ten w znaczący sposób zależy od doboru próby losowej – przede wszystkim jej licznosci, jednak również i składu. Poniższe opracowanie ma na celu skonfrontowanie oraz dyskusję postaci i parametrów funkcji służących do wyliczenia GFR ze stężenia cystatyny, które same już stały się pewną formą standardu referencyjnego, do których odnoszone są kolejne uzyskiwane wyniki badań. Przedstawiona w opracowaniu odmienność podejścia w porównaniu do wyżej opisanego dała możliwość opracowania propozycji nowych, według zaprezentowanej argumentacji – lepszych, wzorów, bez konieczności wykonywania jakichkolwiek dodatkowych pomiarów.

2. Model jednokompartментowy

Bardzo złożony obiekt, jakim jest człowiek z przebiegającymi w nim procesami fizykochemicznymi, jest dla potrzeb opisywanych badań zazwyczaj modelowany za pomocą krótko uproszczonego modelu. Zakłada się, iż:

- a) substancja markerowa – w tym przypadku cystatyna C – jest generowana w stałym tempie G wyrażanym w miligramach na minutę;
- b) objętość dystrybucji markera, V wyrażana w mililitrach, jest stała w czasie;
- c) substancja markerowa jest usuwana z organizmu w tempie proporcjonalnym do chwilowej wartości stężenia, $c = c(t)$, poprzez – również stały w czasie – klirens kłębuszków nerkowych, K wyrażany w mililitrach na minutę;
- d) wszelkie inne procesy usuwania markera modelowane są za pomocą dodatkowego klirensu K_0 .

Poniższe równanie bilansu masy substancji markerowej opisuje ten model

$$V \cdot \frac{d}{dt} c(t) = G - K \cdot c(t) - K_0 \cdot c(t) \quad (1)$$

Stężenie cystatyny, c , określa się zwykle w miligramach na litr (konieczne jest zatem odpowiednie dopasowanie jednostek).

Jeżeli założymy, iż dzięki nerkom układ znajduje się w równowadze, $c = \text{const}$, wówczas z (1) można wyliczyć parametr opisujący sprawność kłębuszków nerkowych

$$K = -K_0 + G \cdot c^{-1} \quad (2)$$

Wyznaczanie dwóch parametrów tego równania dla danego pacjenta, K_0 oraz G , stanowi istotę rozważanego problemu. W tym przypadku parametr K reprezentuje GFR.

3. Powierzchnia ciała

W celu odzwierciedlenia faktu, iż wartości K (czyli GFR) powinny być zależne monotonicznie od rozmiarów ciała, powszechnie odnosi się je do powierzchni ciała, BSA (*Body Surface Area*), którą uznano za parametr najlepiej opisujący „rozmiar” w kontekście badania klirensu kłębuszków nerkowych. Pomimo przeprowadzonych wstępnych poszukiwań nie udało się autorowi dotrzeć do pierwotnego źródła tego założenia. Wzorcowe wartości GFR, podawane w literaturze medycznej w celach diagnostycznych, określane są powszechnie w mililitrach na minutę na $1,73 \text{ m}^2$ ($1,73 \text{ m}^2$ przyjmuje się jako przeciętną populacyjną wartość BSA). Jednocześnie wyznaczania GFR metodą porównawczą przez wstrzyknięcie substancji markerowej prowadzi do wyniku w mililitrach na minutę, zatem konieczne jest przeliczanie otrzymanego wyniku do postaci odniesionej do BSA . Poszukiwania odpowiednich wzorów na BSA tworzą odrębną ścieżkę badawczą, jednak w kontekście wyznaczania GFR ugruntowaną pozycję posiadają dwie zależności. Pierwsza to opublikowany w [1] wzór DuBois–DuBois

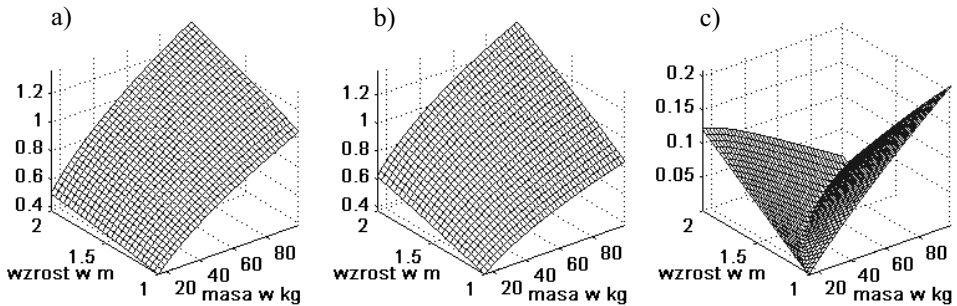
$$BSA_1 = 0,20248 \cdot H^{0,725} \cdot W^{0,425} \quad (3)$$

gdzie H jest wzrostem w metrach, a W masą ciała w kilogramach. Powszechnie uznaje się, iż wzór ten jest odpowiedni dla dorosłych, chociaż do jego wyznaczenia posłużyło jedynie 9 osób, z których jedna była dzieckiem. Drugi – wzór Haycocka [8] – jest uznawany jako właściwy dla dzieci

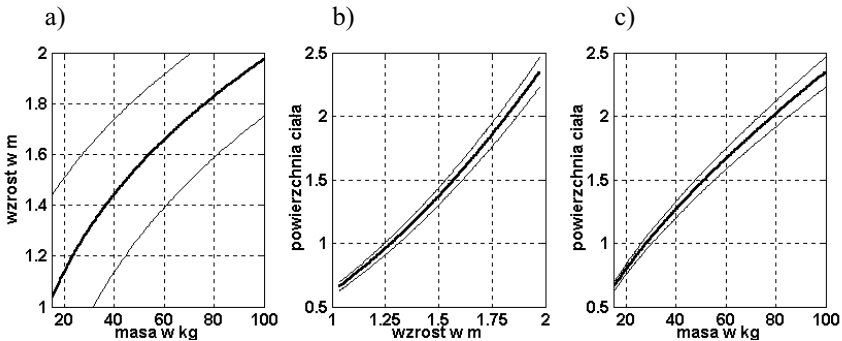
$$BSA_2 = 0,15058 \cdot H^{0,3964} \cdot W^{0,5378} \quad (4)$$

Wzór (4) został wyznaczony na podstawie pomiarów 81 osób w wieku od niemowlęcego do dorosłego. Dodatkowym dyskusyjnym elementem jest przyjmowanie przez różnych autorów opisujących wyznaczanie GFR granicy między wiekiem dziecięcym i dorosłym między 13 a 18 rokiem życia.

W celu lepszego zrozumienia podanych wzorów sporządzono wykresy obu zależności oraz ich różnicy. Przedstawiono je na rysunku 1, wyrażając wartości BSA w jednostkach $1,73 \text{ m}^2$.



Rys. 1. Wykresy zależności BSA wyrażonej w $1,73 \text{ m}^2$ od H oraz W :
a) dla wzoru DuBois–DuBois (3); b) według wzoru Haycocka (4); c) moduł różnicy (3) i (4)



Rys. 2. Wykresy porównujące wartości BSA wyznaczone za pomocą wzorów (3) i (4):
a) linia zgodności obu wzorów, jako funkcja $H=H(W)$, cienkie linie ograniczają przedział $\pm 5\%$ względnej różnicy między wzorami; b) BSA w m^2 w zależności od wzrostu – linia zgodności wzorów z zaznaczonym przedziałem różnicy $\pm 5\%$; c) BSA w m^2 w zależności od masy ciała – linia zgodności wzorów z zaznaczonym przedziałem różnicy $\pm 5\%$

Jak wynika z porównania wartości BSA otrzymanych za pomocą obu wzorów, nie różnią się one na tyle, by w znaczący sposób mogły wpływać na wartość GFR dla osób o typowych proporcjach masy ciała i wzrostu. Różnica staje się wyraźna dopiero, gdy zbliżamy się do punktów o współrzędnych: $H = 2 \text{ m}$ i $W = 20 \text{ kg}$ oraz $H = 1 \text{ m}$ i $W = 100 \text{ kg}$,

które nie stanowią typowych zestawów parametrów dla człowieka. Obie porównywane zależności dają identyczne wartości dla pewnej zależności $H = H(W)$, przedstawionej na rysunku 2a. Rysunek 2 przedstawia wynik studium porównawczego przeprowadzonego dla zależności (3) i (4), przy czym linia pogrubiona jest wykresem zgodności obu wzorów, natomiast linie cienkie ograniczają 5-procentowy przedział różnicy względnej wartości BSA wyliczonych za pomocą obu wzorów. Jak wynika z rysunku 2a, w przedziale tym mieści się zdecydowana większość populacji, co oznacza, iż różnice między porównywanymi wzorami mogą wynikać z niewielkiej liczności prób, a wzory można uznać za równoważne, o skończonej precyzji oszacowania rzeczywistej wartości BSA.

4. Wzory do wyliczania GFR

W rozdziale tym zostaną zebrane wzory na GFR z zaznaczeniem liczności prób oraz przedziału wiekowego badanych. Należy podkreślić, iż różnice struktury prób losowych z punktu widzenia przedziałów wartości stężeń cystatyny, charakterystycznych grup w ramach każdej próby czy podziału na poszczególne grupy wiekowe wskazują na znaczne różnice w poszczególnych eksperymentach.

Wzór Grubba [7], zwany wzorem dla dorosłych (przedział wieku: od 14 do 93 lat)

$$K_G = 84,69 \cdot c^{-1,68} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2]; \quad (n = 483) \quad (5)$$

Wzór Grubba [7], zwany wzorem dla dzieci (przedział wieku: od 0,3 do 14 lat)

$$K_g = 1,384 \cdot 84,69 \cdot c^{-1,68} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2]; \quad (n = 53) \quad (6)$$

Wzór Fillera [5] dla dzieci (przedział wieku: od 1 do 18 lat)

$$K_f = 91,622 \cdot c^{-1,123} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2]; \quad (n = 536) \quad (7)$$

Wzór Hoeka [9] dla dorosłych (przedział wieku: od 11 do 77 lat)

$$K_H = -4,32 + 80,35 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2]; \quad (n = 146) \quad (8)$$

Pierwszy wzór Bökenkampa [2] dla dzieci (przedział wieku: od 0,24 do 17,96 lat)

$$K_{b0} = -30 + 162 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2]; \quad (n = 184) \quad (9)$$

Drugi wzór Bökenkampa [3] dla dzieci, opracowany dla tych samych danych, co wzór (9), jednak przy zmienionej procedurze statystycznej

$$K_b = -20,4 + 137 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2]; \quad (n = 184) \quad (10)$$

Powyższy przykład ukazuje, iż wyznaczony w wyniku eksperymentu wzór może przyjmować różne wersje, zależnie od zastosowanej procedury. Do dalszych rozważań pozostawiono zatem wzór późniejszy (10).

Dla porównania będzie również przytoczony wzór LeBricona [13], ponieważ został on wykorzystany do prac porównawczych, np. w [10]. Zależność ta została wyznaczona dla niewielkiej grupy pacjentów w trzy miesiące po przeszczepie nerki, w celu oceny skuteczności zabiegu (pacjenci dorośli, nie podano przedziału wieku)

$$K_{LB} = 4 + 78 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{m}^2]; \quad (n = 25) \quad (11)$$

Należy zwrócić uwagę, iż interpretacja wzoru (11) na podstawie modelu (2) sugeruje, iż klirens K_0 jest w tym przypadku ujemny, co może świadczyć o zbyt małej liczności próbki, dającej w efekcie wzór obarczony błędem. Ujemny klirens K_0 oznaczałby, iż istnieje mechanizm dostarczający do organizmu cystatynę w tempie tym szybszym im większe jest to stężenie w danej chwili. O ile usuwanie markera w tempie zależnym monotonicznie od chwilowego stężenia wydaje się być naturalnym procesem, o tyle dostarczanie substancji według analogicznej zależności nie znajduje uzasadnienia.

Ostatnie dwa wzory wyróżniają się na tle wcześniej wymienionych kilkoma cechami. Znane są one jako wzory Larssona [11] (przedział wieku: od 4 do 92 lat):

$$K_{L1} = 77,24 \cdot c^{-1,2623} \quad [\text{ml} / \text{min}]; \quad (n = 100) \quad (12)$$

$$K_{L2} = 99,43 \cdot c^{-1,5837} \quad [\text{ml} / \text{min}]; \quad (n = 100) \quad (13)$$

Wzory (12) i (13) nie zawierają podziału na dzieci i dorosłych. Ponadto wyrażają GFR w mililitrach na minutę, co oznacza, iż ich praktyczne stosowanie, obejmujące także korzystanie z wartości referencyjnych, wymaga oprócz wyznaczenia stężenia cystatyny również wyliczenia BSA. Daje to tym zależnościom radykalną przewagę, ponieważ stwarzają one możliwość rozróżnienia pacjentów o tych samych stężeniach cystatyny, a różnych wartościach BSA, czego nie oferują wcześniej przytoczone wzory. Istotny jest również powód, dla którego wzory są dwa. Dla każdego z nich stężenie cystatyny oznaczono za pomocą innej „standardowej” procedury: dla wzoru (12) za pomocą metody i aparatu firmy Dade Behring (USA), natomiast dla wzoru (13) wykorzystano wynik procedury według firmy DakoCytomation (Dania).

5. Przekształcenie wzorów do postaci jednolitej

Zależności (5)–(7), (12) i (13) są funkcjami postaci $f(c) = a \cdot c^{-b}$. Postać ta wynika z wygody stosowania odpowiedniej procedury regresyjnej bazującej na zlogarytmowanej postaci funkcji, jednak nie jest zgodna z modelem (2). Dlatego w celu umożliwienia porów-

nań między wzorami oraz interpretacji na podstawie modelu (2), opracowano następujące odwzorowanie par parametrów (a, b) na parametry wynikające z modelu (2)

$$\mathfrak{R}^2 \ni (a, b) \mapsto (x, y) \in \mathfrak{R}^2 : a \cdot c^{-b} \approx x + y \cdot c^{-1} \quad (14)$$

Dla szczególnego przypadku, gdy $b = 1$, otrzymuje się $x = 0, y = a$.

Wstępna analiza możliwych sposobów odwzorowania (14) wykazała, iż zastosowanie postaci zlogarytmowanej

$$f_1(c) = \ln(a \cdot c^{-b}) \quad \wedge \quad f_2(c) = \ln(x + y \cdot c^{-1}) \quad (15)$$

daje dokładniejsze dopasowanie obu funkcji dla niskich wartości GFR, a ponadto bezpośrednio nawiązuje do metody wyznaczania wzorów oryginalnych. Wprowadzając zmienną pomocniczą τ otrzymuje się funkcje złożone

$$\text{dla } c = e^\tau : g_1(\tau) = f_1(c) \quad \wedge \quad g_2(\tau) = f_2(c) \quad (16)$$

za pomocą których zdefiniowano wskaźnik podobieństwa obu funkcji

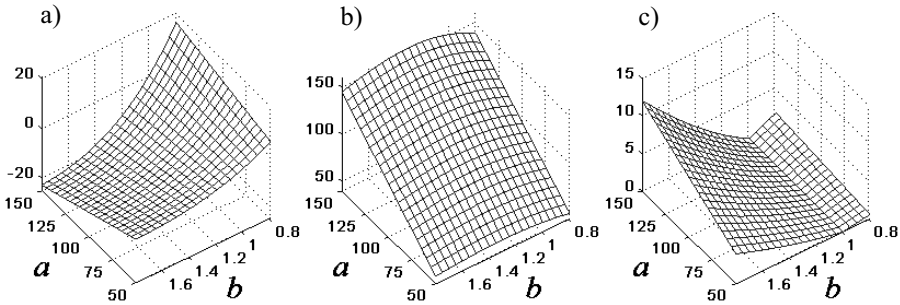
$$Q(x, y) = \int_{\tau_1}^{\tau_2} (g_1(\tau) - g_2(\tau))^2 d\tau = \int_{c_1}^{c_2} (f_1(c) - f_2(c))^2 \cdot \frac{1}{c} dc \quad (17)$$

Minimalizacja tego wskaźnika z wykorzystaniem metody simpleks [12] w pakiecie MATLAB umożliwia wyznaczenie dla każdej pary (a, b) odpowiedniej pary (x, y) (14). Stosowanie wskaźnika (17) wymaga określenia przedziału stężeń cystatyny. Wartości tego stężenia oceniane jako prawidłowe, to:

- a) 0,53 mg/l÷0,92 mg/l do 50 roku życia i 0,58 mg/l÷1,02 mg/l powyżej 50 roku życia [10];
- b) poniżej 1,20 mg/l do 50 roku życia i poniżej 1,55 mg/l dla osób powyżej 50 roku życia [11].

Dlatego też jako dolną granicę przedziału przyjęto 0,8 mg/l, co obejmuje znaczny przedział wartości w ramach normy, a jednocześnie umożliwia pominięcie bardzo niskich wartości stężeń, dla których badane wzory dają bardzo rozbieżne wyniki, świadczące o słabym ich dopasowaniu do badanego problemu. Jako górną granicę przyjęto wartość 5 mg/l, gdyż dla tej wartości wszystkie rozważane wzory dają wartości GFR poniżej 20 ml/min/1,73 m², przy czym zdecydowana większość daje wartości poniżej 15 ml/min/1,73 m², co oznacza, iż wartości stężeń cystatyny powyżej 5 mg/l tej wartości można bez wyznaczania GFR uznać za informację o stanie schyłkowej PNN, dla którego szczegółowe badanie GFR tą metodą traci sens. Za przedział wartości stężeń cystatyny, dla którego prowadzono dalsze badania przyjęto zatem: 0,8 mg/l÷5 mg/l.

Na rysunku 3 przedstawiono wykresy ilustrujące właściwości opracowanego odwzorowania, zrealizowanego numerycznie przy opisanych powyżej założeniach. Uwidacznia się słaba zależność y od b , liniowa zależność y od a oraz wyraźna zależność x od a i b . Odwzorowanie daje mniejszy błąd dla mniejszych wartości a i b .



Rys. 3. Wykresy odwzorowania (14), przekształcającego postać funkcyjną wzorów na GFR do postaci zgodnej z modelem (2): a) wartości x ; b) wartości y ; c) wartości błędu średniokwadratowego (rmse) powstałego w wyniku przekształcenia postaci funkcji

Wartości parametrów, które są określone za pomocą przekształconych wzorów, oznaczono znakiem *prim*. Wzór Grubba dla dzieci przyjął postać

$$K'_g = -17,4 + 116,4 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73\text{m}^2] \quad (18)$$

Przekształcony wzór Fillera

$$K'_f = -4,4 + 94,3 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73\text{m}^2] \quad (19)$$

Przekształcony wzór Grubba dla dorosłych

$$K'_G = -12,6 + 84,1 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73\text{m}^2] \quad (20)$$

Przekształcone wzory Larssona:

$$K'_{L1} = -6,8 + 80,6 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min}] \quad (21)$$

$$K'_{L2} = -14,0 + 100,9 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min}] \quad (22)$$

Porównanie wszystkich wzorów prowadzi do następujących obserwacji. We wzorach dla dzieci z normalizacją BSA – czyli wzorach (10), (18) i (19) – parametr K_0 przyjmuje kolejno wartości: 20,4; 17,4; 4,4, a parametr G odpowiednio: 137; 116,4; 94,3. We wzorach dla dorosłych z normalizacją BSA – czyli wzorach (8) i (20) – parametr K_0 przyjmuje kolejno

wartości: 4,32; 12,6, a parametr G odpowiednio: 80,35; 84,1. We wzorach bez normalizacji BSA (21) i (22), K_0 wyniósł 6,8; 14,0, natomiast G : 80,6; 100,9. Wzory (21) i (22) można porównywać z pozostałymi, przyjmując założenie, iż $BSA = 1,73 \text{ m}^2$.

6. Uśrednione wzory do wyliczenia GFR

Otrzymane rozrzuty wartości sugerują obecność błędów, które mogą wynikać z różnic w zastosowanych metodach przez różnych autorów. Biorąc pod uwagę ugruntowaną pozycję literaturze medycznej wszystkich rozważanych wzorów, nie można w prosty sposób przyjąć jeden, odrzucając pozostałe. Jednocześnie postać modelu (2) sprzyja prostemu uśrednieniu kilku funkcji – ważona średnia arytmetyczna kilku funkcji typu (2) zawiera współczynniki będące ważonymi średnimi odpowiednich współczynników funkcji uśrednianych. Waga każdego ze wzorów wynika z liczności próby, na podstawie której dany wzór został wyznaczony. Postępując w ten sposób dla wzorów (10), (18) i (19) wyznaczono zastępczą uśrednioną zależność w postaci

$$K_1 = -9,1 + 106 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2] \quad (23)$$

Dla wzorów (8) i (20) odpowiedni uśredniony wzór jest następujący

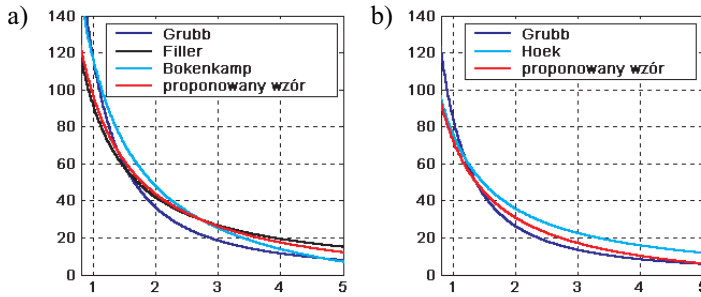
$$K_2 = -10,7 + 83,3 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2] \quad (24)$$

natomiast dla wzorów (21) i (22)

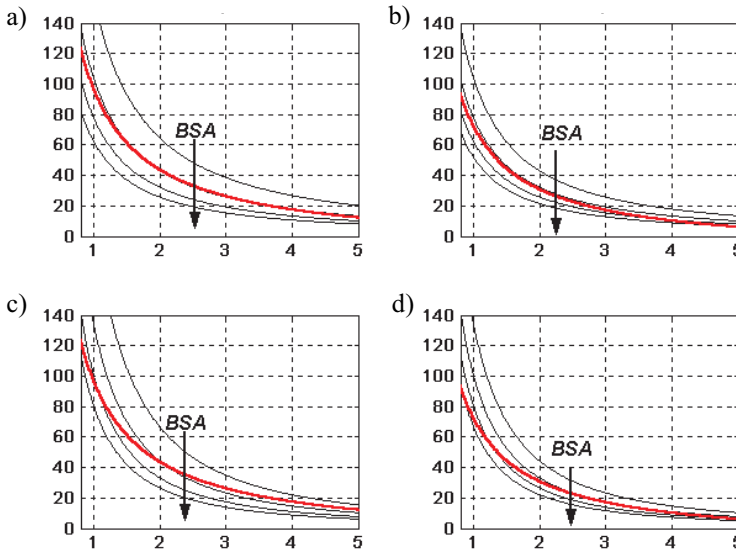
$$K_3 = -10,4 + 90,8 \cdot c^{-1} \quad [\text{ml} / \text{min}] \quad (25)$$

W uśrednionych zależnościach (23), (24) i (25) zwraca uwagę bardzo zbliżona wartość $-x = K_0$ – około 10. Znamienny może być też fakt, iż wartość $y = G$ dla uniwersalnego wzoru (25) leży pomiędzy analogicznymi wartościami we wzorach dla dzieci (23) i dla dorosłych (24). Na rysunku 4 przedstawiono wykresy GFR wyznaczone na podstawie stężeń cystatyny, przy wykorzystaniu wzorów oryginalnych oraz (23) i (24). Wykresy z rysunku 4 potwierdzają zalety proponowanego rozwiązania.

Na rysunku 5 skonfrontowano wykresy GFR otrzymane za pomocą wzorów uśrednionych (23), (24) i za pomocą oryginalnych wzorów Larssona, osobno dla dzieci i dla dorosłych. Rysunek wyraźnie ukazuje na czym polega wspomniana wcześniej zaleta wzorów Larssona, stosowanie których umożliwi uzależnienie wyniku od BSA. W wyniku zastosowania wzoru określonego z normalizacją względem BSA nie ma możliwości uzyskania wartości GFR innych niż leżących na wykresie – na rysunku 5 na czerwono. Zakres możliwych do wyliczenia wartości GFR za pomocą wzorów Larssona uwidacznia szacunkowo na rysunku 5 obszar pomiędzy granicznymi krzywymi zaznaczonymi na czarno.



Rys. 4. Wykresy proponowanych zależności uśrednionych, na tle wykresów dla wzorów oryginalnych: a) dla dzieci – wzory (6), (7), (10) i (23); b) dla dorosłych – wzory (5), (8) i (24). Na osi poziomej stężenie cystatyny w mg/l, na osi pionowej GFR w ml/min/1,73 m²



Rys. 5. Wykresy GFR wyznaczone za pomocą wzorów uśrednionych (23) i (24) (kolor czerwony).

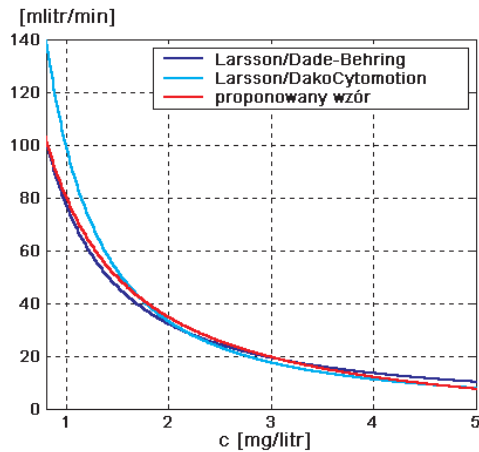
Wykresy wyznaczone za pomocą oryginalnych wzorów Larssona (12) i (13) (kolor czarny)

dla zmieniającej się wartości BSA: a) dla dzieci – konfrontacja (23) i (12) dla BSA [1,73 m²] kolejno: 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; b) dla dorosłych – konfrontacja (24) i (12) dla BSA [1,73 m²] kolejno: 0,75; 1,0; 1,25; 1,5; c) dla dzieci – konfrontacja (23) i (13) dla BSA [1,73 m²] kolejno: 0,5; 0,75; 1,0; 1,25; .

d) dla dorosłych – konfrontacja (24) i (13) dla BSA [1,73 m²] kolejno: 0,75; 1,0; 1,25; 1,5

Na osi poziomej stężenie cystatyny w mg/l, na osi pionowej GFR w ml/min/1,73 m²

Rysunek 6 ukazuje, w jaki sposób uśredniona zależność (25) przybliży (12) dla mniejszych wartości stężeń i (13) dla wyższych stężeń cystatyny, przez co stanowi dolne ograniczenie dla obu wzorów Larssona.



Rys. 6. Wykres GFR według uśrednionego wzoru (25) w porównaniu do oryginalnych wzorów Larssona (12) i (13)

7. Podsumowanie

W artykule zrealizowano trzy podstawowe, wstępnie postawione zadania. Sporządzono zestawienie najczęściej spotykanych, występujących w roli zależności wzorcowych, wzorów do wyliczania przesączania kłębuszkowego nerek na podstawie stężenia cystatyny w osoczu krwi. W zestawieniu skoncentrowano się na podkreśleniu wybranych cech eksperymentów przeprowadzonych w celu wyznaczenia tych wzorów, mogących wpłynąć na różnice między otrzymanymi formułami. Przypomniano model jednokompartментowy, stanowiący podstawę dalszych rozważań i zaproponowano metodę przekształcenia wzorów referencyjnych tak, by bezpośrednio nawiązywały do tego modelu, a następnie przeprowadzono konwersję postaci funkcyjnej tych wzorów, które w postaci oryginalnej odbiegały od tego modelu. Umożliwiło to bezpośrednie porównanie wszystkich wzorów poprzez konfrontację wartości liczbowych ich współczynników. Na zakończenie, korzystając z jednolitej postaci formuł, wyznaczono wzory uśrednione i otrzymano rozwiązania kompromisowe dla różniących się wzajemnie wzorów referencyjnych, które w zamyśle ich autorów miały służyć do tego samego celu.

Kolejne etapy dyskusji wykazały przydatność zaproponowanego, unikatowego dla rozważanej dziedziny, podejścia, polegającego na badaniu postaci funkcyjnej wzorów w nawiązaniu do interpretacji fizycznej modelu jednokompartментowego. Wzory uśrednione łączą w sobie wyniki prac wielu autorów, co uzyskano bez konieczności przeprowadzania jakichkolwiek dodatkowych pomiarów na pacjentach.

Literatura

- [1] Du Bois D., Du Bois E.F., *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. Archives of Internal Medicine, Chicago, 17, 1916, 863–871.

- [2] Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J., *Cystatin C – A New Marker of Glomerular Filtration Rate in Children Independent of Age and Height*. *Pediatrics*, 101(5), 1998, 875–881.
- [3] Bökenkamp A., Domanetzki M., Zinck R., Schumann G., Byrd D., Brodehl J., *Cystatin C Concentrations Underestimate Glomerular Filtration Rate in Renal Transplant Recipients*. *Clinical Chemistry*, 45(10), 1999, 1866–1868.
- [4] Bröchner-Mortensen J., *A simple Method for the Determination of Glomerular Filtration Rate*. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 30, 1972, 271–274.
- [5] Filler G. Lepage N.: *Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatine C formula?* *Pediatric Nephrology*, 18, 2003, 981–985.
- [6] Grubb A., Simonsen O., Sturfeld G., Truedsson L., Thysell H., *Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate*. *Acta Medica Scandinavica*, 218, 1985, 499–503.
- [7] Grubb A., Nyman U., Björk J., Lindström V., Rippe B., Sterner G., Christensson A., *Simple Cystatin C-Based Prediction Equations for Glomerular Filtration Rate Compared with the Modification of Diet in Renal Disease Prediction Equations for Adults and the Schwartz and the Counahan-Barrat Prediction Equations for Children*. *Clinical Chemistry*, 51(8), 2005, 1420–1431.
- [8] Haycock G.B., Schwartz G.J., Wisotsky D.H., *Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults*. *The Journal of Pediatrics*, 93(1), 1978, 62–66.
- [9] Hoek F.J., Kemperman F.A.W., Krediet R.T., *A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(10), 2003, 2024–2031.
- [10] Imiela J., Lewandowicz A., *Cystatyna C w diagnostyce przewlekłej choroby nerek*. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*, 11(3), 2007, 126–132.
- [11] Larsson A., Malm J., Grubb A., Hansson L.O., *Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L*. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, 64, 2004, 25–30.
- [12] Lagarias J.C., Reeds J.A., Wright P.E., *Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions*. *SIAM Journal of Optimization*, 9(1), 1998, 112–147.
- [13] Le Bricon T., Thervet E., Froissart M., Benlakehal M., Bousquet B., Legendre Ch., Erlich D., *Plasma Cystatin C Is Superior to 24-h Creatinine Clearance and Plasma Creatinine for Estimation of Glomerular Filtration Rate 3 Months after Kidney Transplantation*. *Clinical Chemistry*, 46, 2000, 1206–1207.
- [14] Schwartz Furth S., Cole S.R., Warady B., Munoz A., *Glomerular filtration rate via plasma iohehol disappearance: Pilot study for chronic kidney disease in children*. *Kidney International*, 69, 2006, 2070–2077.