

Badania laboratoryjne u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Laboratory tests in patients with arterial hypertension

Summary

In diagnosis of arterial hypertension measurement of serum glucose, cholesterol and its fractions, triglycerides, electrolytes, creatinine, aldosterone, as well as plasma proteolytic renin activity and urine albumin is recommended. Much better accuracy and precision of laboratory tests are the consequences of better methods standardization and laboratory automation, which together with new data concerning biochemical parameters grossly improve the laboratory tests interpretation. However, physicians are still not aware of preanalytical and analytical errors. Poor transfer of knowledge regarding the new laboratory recommendation has the main impact on inappropriate interpretation of laboratory tests in patients with arterial hypertension.

key words: arterial hypertension, glucose, lipids, creatinine, microalbuminuria, aldosteron, renin
Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 2, pages 120–130.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce [1] w diagnostyce nadciśnienia tętniczego zalecane jest wykonywanie podstawowych (glukoza, kreatynina, eGFR, profil lipidowy, mikroalbuminuria) i specjalistycznych (aktywność reninowa osocza, aldosteron) badań laboratoryjnych. Dynamiczny rozwój metod laboratoryjnych i ich automatyzacja znacznie zmniejszyły liczbę błędów analitycznych i polepszyły wiarygodność uzyskiwanych wyników. Coraz lepsza harmonizacja metod


pozwala z kolei na porównywalność wyników stężeń tych samych parametrów biochemicznych uzyskiwanych w różnych laboratoriach, a także stosowanie tych samych zakresów przedziałów referencyjnych i klinicznie decyzyjnych punktów odcięcia. Nie przekłada się to jednak na prostotę interpretacji wyników oznaczeń laboratoryjnych. Wśród lekarzy nie ma świadomości, że obecnie aż 70% błędów, którymi obarczony może być wynik laboratoryjny, najczęściej jest efektem nieprawidłowości związanych z postępowaniem przedlaboratoryjnym (przygotowanie pacjenta do badań, pobieranie materiału biologicznego czy transport próbek do laboratorium). Zmieniająca się bardzo szybko rzeczywistość laboratoryjna, ciągły napływ danych na temat dobrze znanych parametrów biochemicznych oraz coraz częstsze wprowadzanie do diagnostyki nowych markerów, są często przyczyną niewystarczającego przepływu informacji między lekarzami i diagnostami laboratoryjnymi. Dlatego artykuł ten ma na celu zwrócenie uwagi na podstawowe fakty mające znaczenie przy interpretacji stężenia parametrów biochemicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

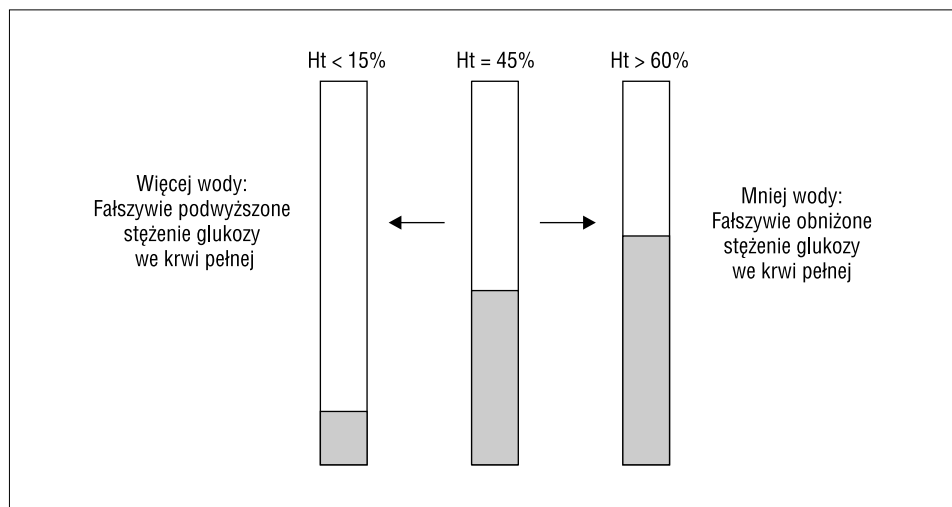
Oznaczanie stężenia glukozy

Oznaczanie stężenia glukozy jest jednym z najbardziej podstawowych oznaczeń laboratoryjnych. Interpretacja wyników stężenia glukozy wymaga jednak uwzględnienia pory dnia pobrania krwi, zmienności wewnątrzosobniczej, różnic między stężeniem we krwi pełnej i osoczu, problemów przedanalizycznych i wartości odniesienia.

Stężenie glukozy powinno być oznaczane w warunkach podstawowych (na czczo), po co najmniej 8-godzinnym okresie bez pożywienia. W próbce pobranej w godzinach popołudniowych jest ono o oko-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Krystyna Sztefko
Zakład Biochemii Klinicznej P-A Instytutu Pediatrii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków
tel.: (012) 658-06-81
e-mail: misztfek@cyf-kr.edu.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851



Rycina 1. Wpływ hematokrytu na oznaczenie stężenia glukozy we krwi pełnej

Figure 1. The influence of hematocrit on whole blood plasma glucose

ło 5% niższe w porównaniu z próbką pobraną rano. Dla stężenia glukozy wynoszącego 4,9 mmol/l zmienność międzysobnicza wynosi 7,5%, a wewnątrzsobnicza 4,8%, co powoduje, że różnica z dnia na dzień u tego samego pacjenta może wynosić nawet 0,6 mmol/l [2]. Różnice te wynikają nie tylko z braku standaryzacji pobierania krwi na oznaczenie stężenia glukozy, ale także z różnej aktywności mięśniowej pacjenta. Stężenie glukozy jest także uzależnione od miejsca, z którego pobierana jest próbka. We krwi włosniczkowej stężenie glukozy na czczo jest o około 5% (po posiłku o ok. 15%) wyższe w porównaniu ze stężeniem we krwi żyłnej. Dlatego nie powinno się zamiennie korzystać z wyników stężenia glukozy oznaczonej we krwi kapilarnej i we krwi żyłnej.

Stężenie glukozy może być oznaczane we krwi pełnej, w osoczu lub w surowicy krwi. Pomiar w surowicy nie jest zalecany, ponieważ stężenie glukozy obniża się w trakcie procesu wykrzepiania krwi i podczas wirowania. Zalecanym materiałem do oznaczania stężenia glukozy jest osocze krwi [3]. Przy prawidłowym hematokrycie stężenie glukozy w osoczu jest przeciętnie o 10–12% wyższe niż w pełnej krwi. Wynika to z wyższego udziału procentowego wody w osoczu w porównaniu z krwią pełną. Według *American Diabetological Association* (ADA) akceptowalny błąd pomiaru dla glukozy nie powinien być większy niż 5% [4]. Tak więc 11-procentowa różnica między stężeniem glukozy we krwi pełnej a stężeniem glukozy w osoczu jest nie do zaakceptowania. Z tego powodu nie można zamiennie korzystać z wyników stężenia glukozy uzyskanych we krwi pełnej i w osoczu, a tym bardziej monitorować stę-

żenia glukozy, nie zwracając uwagi na rodzaj materiału, w którym wykonano oznaczenie. Jeżeli oznaczenie stężenia glukozy wykonywane jest we krwi pełnej, wynik powinien być pomnożony przez 1,11 (różnica 11%), aby uzyskać stężenie glukozy w osoczu. Ujednolicenie sposobu podawania wszystkich wyników stężenia glukozy w odniesieniu do osocza (niezależnie od materiału, w którym wykonano oznaczenie) pozwala na uniknięcie błędów interpretacyjnych, a tym samym na uniknięcie błędnych decyzji medycznych [5]. Stężenie glukozy oznaczone we krwi pełnej zależy od hematokrytu (Ht): przy niższym Ht uzyskuje się wyniki fałszywie dodatnie, a przy wysokim Ht wyniki fałszywie ujemne (ryc. 1). Stężenie glukozy mierzone w osoczu nie zależy od Ht.

We krwi wynaczynionej stężenie glukozy obniża się w ciągu godziny o około 5–7% z powodu glikolizy. W przypadku podwyższonej leukocytozy lub kontaminacji bakteryjnej szybkość glikolizy jest większa. W celu zahamowania glikolizy od lat zaleca się pobieranie krwi na fluorek sodu (NaF) lub jodoocetan sodu. Chociaż NaF zapewnia stabilność stężenia glukozy w dłuższym czasie, wiadomo, że szybkość obniżania się stężenia glukozy w ciągu pierwszej godziny po pobraniu krwi jest taka sama, niezależnie od tego, czy krew była pobrana na NaF czy nie [6]. Zatem stężenie glukozy może być oznaczane we krwi pobranej na antykoagulant bez dodatku NaF pod warunkiem, że oddzielenie osocza od elementów morfotycznych (wirowanie) zostanie wykonane do 60 minut od momentu pobrania próbki krwi [7]. Przy stosowaniu NaF należy pamiętać, że związek ten hamuje ureazę, zatem osocze nie nadaje się do oznaczania stężenia mocznika.

Tabela I. Kryteria rozpoznawania gospodarki węglowodanowej i cukrzycy [wg 4]**Table I.** Diagnostic criteria for carbohydrate metabolism disorders and diabetes mellitus (from Ref. [4])

Glikemia na czczo, po co najmniej 8 godzinach bez pożywienia	Glikemia w 120. minucie OGTT	Glikemia przygodna, oznaczona o dowolnej porze
Cukrzyca ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l)	Cukrzyca ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)	Cukrzyca ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)
Nieprawidłowa glikemia na czczo 100–125 mg/dl (5,55–6,95 mmol/l)	Upośledzona tolerancja glukozy 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l)	
Prawidłowa glikemia na czczo < 100 mg/dl ($< 5,55$ mmol/l)	Prawidłowa tolerancja glukozy < 140 mg/dl ($< 7,8$ mmol/l)	

OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy

Stężenie glukozy wzrasta z wiekiem, przy czym wzrost ten dotyczy głównie górnej granicy przedziału referencyjnego. Najczęściej podawane zakresy stężenia glukozy wynoszą: dla osób dorosłych 4,1–5,6 mmol/l, dla osób powyżej 60. roku życia 4,6–6,4 mmol/l, a dla osób powyżej 90. roku życia 4,2–6,7 mmol/l [8]. Na podstawie ostatnich badań stwierdzono, że w zakresie wartości uznawanych za prawidłowe ($< 5,55$ mmol/l [< 100 mg/dl]), nawet niewielki wzrost stężenia glukozy zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy [9]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy u pacjenta ze stężeniem glukozy między 4,83–5,0 mmol/l jest 1,81 razy wyższe w porównaniu z pacjentem ze stężeniem glukozy poniżej 4,55 mmol/l, a dla pacjenta ze stężeniem glukozy między 5,27 mmol/l a 5,49 mmol/l ryzyko to wzrasta aż 3,05 razy. Badania dotyczące zależności między stężeniem glukozy a ryzykiem wystąpienia cukrzycy są dobrze udokumentowane. Niestety, brak harmonizacji metod oznaczania glukozy nie pozwala na razie na stosowanie z pełnym zaufaniem „pożądanego wartości stężenia glukozy” dla indywidualnych pacjentów. Obecne kryteria rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej i cukrzycy podano w tabeli I [10].

Test doustnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) w porównaniu z oznaczeniem stężenia glukozy na czczo jest bardziej odpowiedni do diagnostyki pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niż glikemia na czczo, ale ma kilka ujemnych stron. Po pierwsze, test ten cechuje się słabą powtarzalnością spowodowaną czynnikami związanymi bezpośrednio z pacjentem (okres od ostatniego posiłku przed testem; stosowane leki, takie jak kortykosteroidy, środki antykonceptyjne, tiazydy; współistniejące choroby; wiek; aktywność fizyczna; masa ciała). Po drugie, wyniki testu są uzależnione od rodzaju podawanej pacjentowi glukozy (np. glukoza bezwodna, monohydrat glukozy), jej ilości i objętości, w której jest rozpuszczona, szybkości wypicia roztworu glukozy oraz szybkości opróżniania żołądka. Ponadto na wynik OGTT wpływają: postawa ciała, pa-

lenie tytoniu, niepokój, aktywność fizyczna, pora dnia. W około 20% wykonywanych testów OGTT co najmniej jedna wartość stężenia glukozy (przed podaniem glukozy lub po nim) jest nieprawidłowa, dlatego decyzje kliniczne powinny być podejmowane na podstawie wyników uzyskanych u pacjenta w dwóch testach OGTT. Przed wykonaniem OGTT należy również pamiętać o odstawieniu leków mających wpływ na gospodarkę węglowodanową. Test powinien być wykonywany tylko u pacjentów ambulatoryjnych w pozycji siedzącej, bowiem pozycja leżąca zaburza tolerancję glukozy. Testu OGTT nie powinno się także wykonywać u chorych z ostrymi stanami klinicznymi lub nieaktywnych fizycznie.

Reasumując, przy interpretacji stężenia glukozy powinno się uwzględnić:

- czas pobrania próbki krwi (na czczo, po posiłku);
- rodzaj materiału, w którym wykonano oznaczenie (osocze, surowica, krew pełna);
- czas, jaki upłynął od momentu pobrania krwi do momentu oznaczenia glukozy;
- wiek pacjenta.

Oznaczanie profilu lipidowego

Profil lipidowy to grupa oznaczeń, w skład której wchodzi oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high density lipoprotein cholesterol*), cholesterolu we frakcji LDL (LDL-C, *low density lipoprotein cholesterol*) i triglicerydów (TG, *triglycerides*). Do oznaczania stężenia cholesterolu całkowitego stosowane są automatyzowane metody cechujące się wystarczającą dokładnością. Harmonizacja tych metod sprawia, że zmienność wyników oznaczeń między laboratoriami nie przekracza 3%. Profil lipidowy powinno oznaczać się na czczo, ale stężenie cholesterolu całkowitego i HDL-C może być również oznaczone u pacjentów, którzy nie są na czczo.

Lipoproteiny HDL i LDL są cząsteczkami bardzo heterogennymi. Stężenie i skład lipoprotein w dużym stopniu zależą od sposobu ich izolowania z osocza, co pociąga za sobą problemy ze standaryzacją metod ich oznaczania. Ogromny postęp, jaki dokonał się w ostatnich 15 latach w zakresie metodyki i standaryzacji oznaczeń HDL-C i LDL-C znacznie polepszył dokładność ich oznaczania. Większość laboratoriów oznacza stężenie HDL-C metodą homogeną (bezpośrednią), a stężenie LDL-C szacowane jest najczęściej z równania Friedewalda na podstawie wartości stężenia cholesterolu całkowitego, HDL-C i TG. W codziennej praktyce klinicznej oszacowanie stężenia LDL-C na podstawie równania Friedewalda jest dla większości pacjentów wystarczające, jednak równania tego nie powinno się stosować u osób, u których stężenie TG jest powyżej 4,36 mmol/l (> 3,0 mmol/l u dzieci) lub u osób, u których oznaczenie profilu lipidowego nie jest wykonywane w próbce pobranej na czczo (co najmniej 12 godzin od ostatniego posiłku). Oszacowanie stężenia LDL-C na podstawie równania Friedewalda jest najbardziej dokładne dla stężeń TG poniżej 2,26 mmol/l. Fałszywie zaniżone stężenia LDL-C mogą być efektem stosowania wzoru Friedewalda u osób z wysokim stężeniem TG, otyłością lub wysoką podażą węglowodanów, a także u osób charakteryzujących się niewielką aktywnością fizyczną, palących tytoń lub stosujących niektóre leki (np. β -adrenolityki, steroidy anaboliczne). Wiele laboratoriów wprowadza obecnie metody pozwalające na bezpośredni pomiar stężenia LDL-C, co znacznie zwiększa dokładność oznaczeń tego parametru.

Zasada metody oznaczenia TG w surowicy lub w osoczu opiera się na hydrolizie TG do kwasów tłuszczowych i glicerolu, a następnie na oznaczeniu stężenia glicerolu. Z tego powodu wysokie stężenie endogennego glicerolu we krwi może być przyczyną fałszywie zawyżonego stężenia TG. W warunkach fizjologicznych endogenne glicerol nie ma większego wpływu na końcowy wynik oznaczania TG (wzrost stężenia TG o mniej niż 0,1 mmol/l), natomiast u pacjentów, u których z jakiegokolwiek powodu stężenie wolnego glicerolu jest podwyższone, wpływ ten może być istotny. W rzadko spotykanej hiperglicerolemii stężenie TG jest ekstremalnie wysokie (fałszywie dodatnie) właśnie z powodu wysokiego stężenia glicerolu we krwi.

Pomiar stężenia TG powinien być bezwzględnie wykonany na czczo, zarówno ze względu na mniejszą zmienność biologiczną TG w tym okresie, jak i ze względu na istotny wzrost TG po posiłku. Ostatnio opublikowane prace zwracają jednak uwagę na kliniczne znaczenie oznaczania stężenia TG po posiłku i wskazują na większy (w porównaniu

z wartościami mierzonymi na czczo) związek między stężeniem TG mierzonym nie na czczo a ryzykiem wystąpienia w przyszłości incydentów naczyniowo-sercowych [11, 12]. Chociaż stężenia TG na czczo i po posiłku są ze sobą skorelowane, sugeruje się, że poposiłkowe stężenia TG są bardziej istotnym czynnikiem ryzyka. Wprawdzie nie ma, jak dotąd, udokumentowanych zaleceń co do czasu pobierania krwi na oznaczenie TG, ale być może wkrótce obowiązujące obecnie zalecenia ulegną zmianie. Maksymalną wartość stężenia TG obserwuje się po 3–4 godzinach po posiłku. Przy spożywaniu 3–4 posiłków dziennie, z punktu widzenia oznaczania TG pacjent w ciągu dnia jest praktycznie cały czas „w stanie poposiłkowym”, a zatem wysokie stężenia TG we krwi nie mogą być obojętne w kwestii chorób naczyniowo-sercowych.

Stężenia lipidów i lipoprotein cechują się dużą zmiennością wewnątrzsobniczą. Wpływ na to mają między innymi: postawa ciała, pora ostatniego posiłku, zmiany sezonowe związane ze zmianą diety, wysiłek fizyczny, a także ostre schorzenia, stres, ciąża, utrata lub przyrost masy ciała w okresie obserwacji klinicznej, zmiany w ilości spożywanych nasyconych kwasów tłuszczowych lub spożycie alkoholu. Na przykład różnica między stężeniem TG mierzonym u tego samego pacjenta na wiosnę i jesienią wynosi 5,4%, przy czym wyższe wartości stwierdza się w okresie wiosennym. U osób palących stwierdza się wyższe stężenie cholesterolu całkowitego (o 3%), TG (o 9,1%) i LDL-C (o 1,7%), a niższe stężenie HDL-C w porównaniu z osobami niepalącymi. U kobiet w okresie menopauzy obserwuje się 10-procentowy wzrost stężenia cholesterolu całkowitego. Zmiany profilu lipidowego wynikające z wahań fizjologicznych nie do końca są znane, zatem niemożliwe do jednoznacznej oceny u indywidualnego pacjenta. Zmienność fizjologiczna dla cholesterolu całkowitego, HDL-C i LDL-C wynosi przeciętnie 6–8%, natomiast dla TG średnio 24%. Wszystko to razem powoduje, że ocena profilu lipidowego u pacjenta na podstawie tylko jednorazowego pomiaru jest praktycznie niemożliwa.

Częstość oznaczania profilu lipidowego jest uzależniona od pacjenta. W przypadku braku wskazań do terapii lekami obniżającymi stężenie cholesterolu, pomiar raz w roku jest wystarczający. U pacjentów, u których są wskazania do leczenia statynami, stężenie cholesterolu we krwi powinno być sprawdzone co najmniej dwukrotnie, a nawet trzykrotnie w okresie trzech miesięcy, a wartość średnia stężenia powinna stanowić podstawę decyzji klinicznej [13, 14]. Taki odstęp czasu pozwala na uwzględnienie zmienności biologicznej.

Oznaczanie stężenia jonów sodowych i potasowych

Stężenie jonów sodowych (Na^+) i potasowych (K^+) może być oznaczane w surowicy, osoczu lub krwi pełnej. W większości laboratoriów stężenie Na^+ i K^+ oznacza się przy użyciu elektrod jonoselektywnych, stąd dawne problemy dotyczące próbek lipemicznych przestały mieć znaczenie. Nadal jednak ważne jest zwrócenie uwagi na interpretację stężenia jonów K^+ . Różnica stężenia jonów K^+ w osoczu i krwi pełnej w porównaniu z surowicą wynosi przeciętnie 0,1–0,7 mmol/l. Z tego powodu przedział wartości referencyjnych dla surowicy jest 0,2–0,5 mmol/l wyższy niż dla osocza i krwi pełnej. Przyczyną tego jest uwalnianie jonów K^+ z płytek, które ulegają uszkodzeniu w trakcie procesu krzepnięcia. Znaczenie ma też liczba płytek [15, 16]. Falszywie podwyższone stężenie jonów K^+ obserwuje się również w przypadku hemolizy, ze względu na wysokie stężenie jonów K^+ w krwinkach czerwonych. W przypadku oznaczania jonów K^+ w surowicy lub osoczu hemoliza jest widoczna, a niektóre automaty laboratoryjne flagują próbki, w których stężenie hemoglobiny jest podwyższone. Lekarz uzyskuje wówczas wraz z wynikiem informację na ten temat. W przypadku oznaczania stężenia jonów K^+ we krwi pełnej hemoliza nie jest widoczna. Zatem laboratorium nie zawsze może dać informację, czy próbka była zhemolizowana, czy nie.

Opóźnienie oddzielenia surowicy lub osocza od elementów morfotycznych jest kolejną przyczyną uzyskiwania fałszywie podwyższonych stężeń jonów K^+ . Kierunek zmian stężenia K^+ we krwi wyznaczonej zależy od temperatury przechowywania krwi przed wirowaniem, stężenia glukozy, a także liczby leukocytów. W temperaturze 4°C zahamowany jest proces glikolizy, a jony K^+ są uwalniane z erytrocytów. W temperaturze 37°C proces glikolizy zachodzi i następuje przesunięcie jonów K^+ do wnętrza komórki. Z tego powodu zaleca się pobieranie krwi na heparynę (amonową lub litową), transport próbek do laboratorium w temperaturze pokojowej i wirowanie krwi przed upływem 60 minut, a oznaczenie jonów K^+ powinno być wykonane w osoczu. W praktyce większość laboratoriów wykonuje oznaczenie stężenia K^+ w surowicy krwi i dla surowicy podawane są przedziały wartości referencyjnych. Dobrą praktyką kliniczną jest jednak zwracanie uwagi nie tylko na wynik stężenia jonów potasowych, ale także, czy oznaczenie zostało wykonane w surowicy, czy osoczu, zwłaszcza przy wartościach mogących mieć wpływ na postępowanie medyczne. Ze względu na duże prawdopodobieństwo błęd przedanalizacyjne-

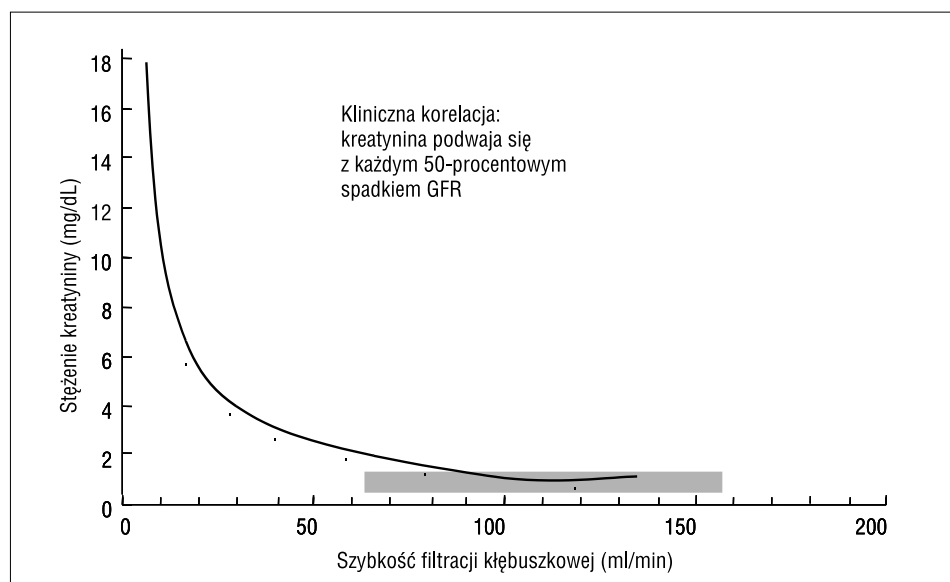
go, przy niezgodności stężenia jonów K^+ ze stanem klinicznym pacjenta regułą jest powtórzenie oznaczenia z nowego pobrania krwi.

Przeciętny zakres wartości prawidłowych dla stężenia jonów Na^+ wynosi 135–145 mmol/l, zatem wartości powyżej 145 mmol/l i poniżej 135 mmol/l muszą być traktowane jako potencjalnie patologiczne. Jednak u tego samego pacjenta różnica w stężeniu uzyskana przy dwóch pomiarach do 5 mmol/l może odzwierciedlać nieistotną zmienność. Z kolei u indywidualnego pacjenta bez klinicznych cech zaburzeń gospodarki wodnej niezmiennie stężenie Na^+ w zakresie 146–148 mmol/l lub 132–135 mmol/l często stanowi $\pm 3\text{SD}$ wartości uzyskiwanych u osób zdrowych (2,5% > lub 2,5% < 2SD). Wartości stężenia jonów sodowych powyżej 148 mmol/l lub poniżej 132 mmol/l nie zawierają już statystycznych anomalii i są najbardziej prawdopodobne jako istotne klinicznie.

Oznaczanie stężenia kreatyniny

Kreatynina jest oznaczana metodami bazującymi na reakcji Jaffego lub metodami enzymatycznymi. Niestety metody te są mało swoiste. U osób zdrowych przy stosowaniu metod opartych na reakcji Jaffego, interferencje od niekreatyninowych substancji chromogennych, takich jak glukoza, ketony, białka kwas askorbinowy czy leki powodują przeszacowanie stężenia kreatyniny nawet do 20%. Wpływ interferencji na wynik jest większy dla niskich wartości stężenia kreatyniny [17, 18]. W metodach enzymatycznych problem interferencji został zminimalizowany, ale nie wyeliminowany całkowicie. Z tego powodu stężenia kreatyniny uzyskane tymi metodami są niższe w porównaniu z wartościami uzyskiwanymi metodami opartymi na reakcji Jaffe'go. Brak międzynarodowego wzorca, a tym samym brak harmonizacji metod oznaczania kreatyniny ma istotny wpływ na zakres wartości referencyjnych, jak również na oszacowanie szybkości filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*).

Niezależnie od problemów metodycznych, kreatynina charakteryzuje się dużą zmiennością wewnątrz- i międzyosobniczą ze względu na zależność stężenia tego parametru od wieku, płci, rasy, podaży białka, podaży kreatyny i wydalania przez nerkę. Z zależności stężenia kreatyniny od GFR (ryc. 2) wynika, że stężenie kreatyniny podwaja się z każdym 50-procentowym spadkiem GFR. Chociaż podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi oznacza najczęściej uszkodzenie funkcji nerek, to prawidłowe stężenie kreatyniny niekoniecznie jest równo-



GFR (glomerular filtration rate) — szybkość filtracji kłębuszkowej

Rycina 2. Zależność między stężeniem kreatyniny a szybkością filtracji kłębuszkowej

Figure 2. The relationship between creatinine concentration and glomerular filtration rate

znaczne z prawidłową funkcją nerek. Te same stężenia kreatyniny mogą wskazywać na różny stopień zaburzenia funkcji nerek zarówno u osób młodych, jak i u starszych. Ograniczenia te powodują, że samo stężenie kreatyniny w surowicy krwi nie może być podstawą do oceny funkcji nerek.

Do pomiaru rzeczywistej szybkości GFR stosuje się substancje egzogenne, takie jak na przykład inulina lub joheksol. Ten sposób pomiaru GFR wiąże się z dodatkowym obciążeniem pacjenta, a czasochłonność procedury i problemy metodyczne nie pozwalają na stosowanie go w codziennej praktyce lekarskiej. Ocena GFR na podstawie klirensu kreatyniny obciążona jest tymi samymi błędami, jakie związane są oznaczaniem stężenia kreatyniny, a zbiórki dobowe moczu często są kłopotliwe dla pacjenta i nie zawsze dokładne. Nie ma też możliwości skorygowania wartości GFR o kanalikowe wydalanie kreatyniny, które wzrasta wraz ze spadkiem GFR. Wartości GFR uzyskiwane na podstawie oznaczenia kreatyniny u zdrowych osób są o około 10–20% wyższe niż faktyczna wielkość GFR.

Obecnie do oceny funkcji nerek stosowane są różne równania szacujące wielkość filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated GFR*), uwzględniające wiek, płeć, masę ciała i rasę, będące wynikiem dużych badań populacyjnych. Dla osób dorosłych stosowane są równania Cockcrofta-Gaulta [19] i MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) (ryc. 3) [20]. Korzystając z równania Cockcrofta-Gaulta, należy pamiętać, że zostało ono ustalone na podstawie pomiaru kreatyniny metodą bazującą na reakcji Jaf-

fego, a więc metodą obciążoną większym błędem systematycznym. Z kolei równania MDRD opracowano, opierając się na metodzie enzymatycznej (*Beckman Rate Jaffe/CX3 Synchron*) i ocena eGFR na podstawie tych równań, w sytuacji kiedy stężenie kreatyniny jest oznaczone innymi metodami (lub względem innego wzorca), może być obciążona większym błędem. Chociaż równanie MDRD dostarcza dokładniejszej oceny eGFR niż równanie Cockcrofta-Gaulta, brakuje danych odnośnie wartości eGFR u osób powyżej 75. roku życia, kobiet w ciąży, pacjentów w ciężkich stanach klinicznych, osób z bardzo dużą masą ciała, dużą masą mięśniową i nieprawidłowym stanem odżywienia. Należy pamiętać, że wpływ błędu systematycznego i precyzji oznaczenia kreatyniny ma największy wpływ na eGFR dla stężeń kreatyniny w zakresie wartości prawidłowych. Mimo tych ograniczeń eGFR zaleca się jego obliczanie na podstawie równań uzyskanych w badaniu MDRD.

Ocena mikroalbuminurii

Zwiększone wydalanie albuminy z moczem jest uznanym czynnikiem towarzyszącym incydentom naczyniowo-sercowym i odzwierciedla uogólnione uszkodzenie śródbłonna naczyń [21, 22]. Uważa się, że oznaczanie mikroalbuminurii jest przydatne w ocenie ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [23, 24]. Progresywny wzrost ryzyka incydentów naczyniowo-sercowych zwiększa się wraz ze wzrostem wydalania albuminy z moczem, a u osób

Równanie Cockcrofta-Gaulta:

$$\text{Klirens kreatyniny [ml/min]} = \frac{(140 - \text{wiek [lata]} \times \text{masa ciała [kg]} \times 0,85 \text{ dla kobiet}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]}}$$

Uproszczone równanie MDRD:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 186,3 \times (\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]})^{-1,154} \times (\text{wiek [lata]})^{-0,203} \times (0,742 \text{ dla kobiet}) \times (1,212 \text{ dla Amerykanów pochodzenia afrykańskiego})$$

Przeliczone równanie MDRD dla metod oznaczania kreatyniny kalibrowanych względem IDMS:

$$\text{eGFR [ml/min/1,73 m}^2\text{]} = 175,0 \times (\text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]})^{-1,154} \times (\text{wiek [lata]})^{-0,203} \times (0,742 \text{ dla kobiet}) \times (1,212 \text{ dla Amerykanów pochodzenia afrykańskiego})$$

W celu uzyskania wartości klirensu w jednostkach SI należy:
 — wartość 72 w mianowniku w równaniu CG zamienić na 0,84;
 — w równaniu MDRD wartość 186,3 zamienić na 32,788, a wartość 175 na 30,849

MDRD (*modification of Diet in Renal Disease Study*); eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — współczynnik wielkości przesączania kłębuszkowego; IDMS (*isotope dilution-mass spectrometry*) — spektrometria mas rozcieńczenia izotopowego

Rycina 3. Równanie Cockcrofta-Gaulta i równania *Modification of Diet in Renal Disease Study* szacujące szybkość filtracji kłębuszkowej

Figure 3. Cockcroft-Gault and *Modification of Diet in Renal Disease Study* equations for glomerular filtration rate estimation (eGFR)

z nadciśnieniem wzrost o 0,5 µg/min dla próbki nocnej jest istotny klinicznie [25].

Pomiar stężenia albuminy w moczu wykonywany jest metodami immunochemicznymi. Metody te nie są wystandaryzowane, co jest przyczyną bardzo dużej zmienności międzylaboratoryjnej. Metodyczne problemy oznaczania stężenia albuminy w moczu dotyczą przede wszystkim pacjentów z cukrzycą [26]. Na podstawie oznaczeń albuminy metodą HPLC wykazano, że w moczu znajdują się nie tylko cząsteczki natywnej albuminy (immunochemicznie reaktywna albumina), które są rozpoznawane przez przeciwciała stosowane w metodach immunochemicznych, ale także fragmenty degradacji albuminy i cząsteczki albuminy z uszkodzonym epitopem („immunoniereaktywna albumina”), które nie są rozpoznawane przez przeciwciała. Im mniejsze wydalanie albuminy, tym większa ilość fragmentów tego białka, które nie są mierzone metodami immunochemicznymi [27]. Nie wiadomo, czy i jakie znaczenie kliniczne miałyby oznaczenie wszystkich fragmentów albuminy w moczu, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Z piśmiennictwa wynika, że istnieje duża dowolność w zakresie rodzajów próbek moczu stosowa-

wanych do oznaczania mikroalbuminurii. W zależności od regionalnych rekomendacji mikroalbuminuria oceniana jest w próbce moczu: przypadkowej, porannej lub czasowej (dobowa, 12-godzinna). Ma to istotny wpływ na porównywalność wyników między laboratoriami. Najczęściej zaleca się dwukrotne wykonanie oznaczenia stężenia albuminy w zbiorce nocnej lub w porannej próbce moczu w odstępie kilku dni [28]. Również sposób wyrażania albuminurii jest zależny od laboratorium. Stosowane są następujące jednostki: µg/g kreatyniny (dla przypadkowej próbki moczu, „norma”: 30–300), µg/min (dla czasowej, dobowej lub nocnej zbiórki moczu, „norma”: 20–200) lub mg/24 h (dla wydalania dobowego, „norma” 30–300). Nie ma zaleceń, czy i w jakim odstępie czasowym należy powtórnie wykonać oznaczenie w celu potwierdzenia wyniku dodatniego, jak również nie ma zgodności co do tego, jaka różnica między dwoma niezależnymi pomiarami jest istotna klinicznie [28]. Ocena kliniczna mikroalbuminurii jest trudna, bowiem na zwiększenie wydalania albuminy z moczem mają wpływ takie czynniki, jak aktywność fizyczna, infekcje dróg moczowych i gorączka. W przypadku podwyższonej temperatury pacjenta,

miar wydalania albuminy z moczem powinien być wykonany najwcześniej po 3 dniach od normalizacji temperatury ciała [29]. Zmienność biologiczna mikroalbuminurii jest duża i sięga nawet 25% dla wysokich wartości stężenia albuminy w moczu.

Ostatnio zostały opublikowane pierwsze rekomendacje zarówno dla lekarzy praktyków, jak i diagnostów laboratoryjnych dotyczące wydalania albuminy z moczem [30]. Zaleca się:

1) stosowanie terminu „albumina w moczu”, a nie „mikroalbuminuria”;

2) wykonywanie oznaczenia stężenia albuminy w pierwszej porannej próbce moczu ze względu na najmniejszą zmienność oznaczeń;

3) oznaczanie stężenia albuminy w próbce moczu niezamrożonej (albumina w moczu jest stabilna w temperaturze 2–8°C przez 7 dni), a przy konieczności dłuższego przechowywania moczu powinien być zamrożony w temperaturze –70°C;

4) podawanie wyniku oznaczania albuminy w moczu w postaci stosunku albuminy do kreatyniny (ACR, *albumin:creatinine ratio*), przy czym sugeruje się ujednoczenie jednostek w danym regionie lub dla całego kraju. Jest to istotne, bowiem ACR może być wyrażony jako mg albuminy na mmol kreatyniny, mg albuminy na g kreatyniny, g albuminy na mol kreatyniny lub μg albuminy na mg kreatyniny.

Badanie ogólne moczu

W analizie moczu ocenia się własności fizyczne (kolor, przejrzystość, gęstość), skład chemiczny (pH, białko, bilirubina, urobilinogen, glukoza, ketony, azotyny, esteraza leukozytów, krew) i bada mikroskopowo. Analiza ogólna moczu jest często wykonywana w gabinecie lekarza przy użyciu pasków (*dipsticks*), co pozwala na szybkie określenie obecności składników chemicznych i gęstości moczu. Wyniki uzyskane przy użyciu testów paskowych należy jednak traktować jako wstępne i w każdym przypadku nieprawidłowych wyników lub braku zgodności wyniku ze stanem klinicznym analizę ogólną moczu powinno powtórzyć się w laboratorium.

Prostota badania obecności składników chemicznych w moczu za pomocą pasków testowych nie oznacza braku problemów analitycznych. Stężenie składników chemicznych w moczu zależy od objętości wydalanej wody (objętości przyjmowanych płynów, zdolności nerek do zagęszczania moczu, spożycia pokarmów o działaniu moczopędnym lub diuretyków). Z tego powodu najbardziej zalecaną do przeprowadzenia analizy jest poranna próbka moczu, zwykle najbardziej zagęszczona. Ogólną zasadą

powinno być wykonanie analizy moczu w świeżej próbce zaraz po pobraniu (maksymalnie do godziny w przypadku mikroskopowego badania osadu). Dobra analiza zależy nie tylko od postępowania analitycznego, ale także przedanalizycznego. Paski testowe powinny być przechowywane w szczelnie zamkniętym pojemniku w temperaturze pokojowej (nie przechowywać w lodówce lub zamrażarce i temp. > 30°C) przez cały okres ich ważności. Nie należy dotykać palcami pól testowych na pasku. Nie zaleca się też przesuwania paska pod strumieniem moczu w czasie mikcji. Pasek testowy powinien być zanurzony w moczu, a następnie wyjęty i pozostawiony w pozycji poziomej. Reakcje składników moczu z odczynnikami zawartymi na paskach wymagają 30–120 s, w zależności od pola testowego. Istotne jest zatem sprawdzenie w instrukcji czasu zaurzenia paska właściwego dla poszczególnych parametrów, gdyż mogą się one różnić. Wzrokowa ocena zabarwienia pasków jest obciążona dużym błędem ze względu na indywidualną percepcję barw, dlatego w laboratoriach stosowane są odpowiednio wystandardyzowane czytniki pasków. Dobra praktyka laboratoryjna wymaga kontroli pasków za pomocą firmowych roztworów kontrolnych.

Istotny wpływ na wyniki analizy ogólnej moczu ma stopień nawodnienia pacjenta i wielkość diurezy (zagęszczenie lub rozcieńczenie moczu, a zatem zmiana stężenia substancji chemicznych), aktywność fizyczna (np. funkcjonalna proteinuria), długotrwałe unieruchomienie pacjenta, kontaminacja moczu wydzieloną z narządów płciowych, kontaminacja moczu płynem menstruacyjnym i czas przechowywania moczu w pęcherzu (co najmniej 4 godz.).

Do powszechnych błędów przy analizie ogólnej moczu zaliczyć należy: 1) kontaminację bakteryjną (pH moczu > 8 wskutek powstawania amoniaku z mocznika pod wpływem ureazy bakteryjnej), 2) opóźnienie analizy (wzrost pH moczu w wyniku uwalniania się dwutlenku węgla z jonów wodorowęglanowych, spadek liczby WBC w badaniu mikroskopowym), 3) ekspozycję próbki moczu na światło słoneczne (rozkład bilirubiny), 4) interferencję leków lub ich metabolitów (np. spadek bilirubiny i glukozy przy dużych dawkach witaminy C), 5) obecność azotynów (spadek bilirubiny i urobilinogenu).

Oznaczanie aldosteronu i aktywności reninowej osocza

W specjalistycznej diagnostyce przyczyn nadciśnienia tętniczego oznaczanie stężenia aldosteronu i aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma*

renin activity) ma podstawowe znaczenie. Oznaczenie stężenia aldosteronu i PRA jest możliwe tylko metodami radioimmunologicznymi (RIA, *radioimmuno assays*). Wzrastające zapotrzebowanie na te badania było impulsem do poszukiwania szybszych i zautomatyzowanych metod oznaczania tych parametrów [31, 32]. Niestety, wyniki oznaczeń stężenia aldosteronu i PRA uzyskiwane nowymi metodami nie spełniły oczekiwań ani analityków, ani lekarzy. Z tego powodu oznaczenia stężenia aldosteronu i PRA są nadal wykonywane metodami izotopowymi, co zawęża liczbę laboratoriów wykonujących te oznaczenia, a tym samym ich dostępność.

W praktyce oznaczanie stężenia aldosteronu nie stwarza problemów, chociaż wyniki uzyskane przy użyciu różnych zestawów odczynnikowych mogą się nieco różnić z powodu różnej swoistości stosowanych przeciwciał. Oznaczanie stężenia aldosteronu wykonuje się w surowicy lub osoczu krwi. Zaleca się pobieranie krwi w pozycji pionowej (stojąca lub siedząca), przy czym pacjent powinien pozostawać w tej pozycji przez co najmniej 2 godziny przed pobraniem krwi. Przeciętny zakres wartości prawidłowych (krew pobrana w pozycji pionowej) wynosi 50–300 ng/l (50–300 pg/ml; 0,14–0,83 nmol/l).

Znacznie więcej problemów analitycznych związanych jest z oznaczaniem reniny, która może być oznaczana jako stężenie białka lub jako aktywność proteolityczna (PRA). Z diagnostycznego punktu widzenia oznaczenie PRA daje więcej informacji. Wynika to z natury metod immunochemicznych. Oznaczając stężenie reniny jako białka, uwzględnia się tylko konkretną strukturę chemiczną. To, że białko z taką strukturą jest obecne w osoczu, nie jest równoznaczne z jego aktywnością biologiczną, a ściślej aktywnością enzymatyczną, dzięki której renina katalizuje przemianę angiotensynogenu do angiotensyny I. Analitycznie PRA w osoczu ocenia się na podstawie różnicy w ilości angiotensyny I powstającej pod wpływem działania reniny obecnej w osoczu krwi pacjenta podczas inkubacji w temperaturze 37°C, a ilością endogennej angiotensyny I mierzonej w temperaturze 4°C. Ponieważ mierzona jest szybkość powstawania angiotensyny I, wynik oznaczenia zawiera w sobie jednostkę czasu (ng/ml/godz.).

Krew na oznaczenie PRA powinno się pobrać na EDTA do wychłodzonych próbek, a próbki powinny być transportowane do laboratorium w lodzie, chociaż są dowody na to, że PRA może być oznaczana we krwi pobranej i transportowanej w temperaturze pokojowej [8]. Próbkę krwi wykazującą hemolizę nie nadają się do oznaczeń PRA ze względu na to, że krwinki czerwone zawierają angiotensynazy roz-

kładające angiotensynę. Zamrożone osocze na oznaczenie PRA może być przechowywane w temperaturze –20°C do miesiąca, ale należy unikać zamrażania/rozmarzania ze względu na możliwą krioaktywację proreniny. Podobnie jak dla aldosteronu, w przypadku oznaczania PRA zaleca się pobieranie krwi w pozycji pionowej, a przeciętny zakres wartości prawidłowych dla tej pozycji ciała wynosi 1,5–5,7 ng/ml/godz. Zakres ten jednak w znacznym stopniu zależy od stosowanej metody. Aktywność reninowa osocza obniża się z wiekiem u kobiet i u mężczyzn. U kobiet PRA wzrasta w fazie lutealnej cyklu i w ciąży.

W diagnostyce nadciśnienia tętniczego zaleca się obliczanie stosunku aldosteronu do PRA. Stosunek ten w dużej mierze jest uzależniony od zmienności oznaczeń PRA, zwłaszcza w przypadku niskich wartości PRA (< 1,0 ng/ml/godz.). Dla niskich wartości PRA stwierdza się istotny wpływ błędów przedanalitycznych na oznaczenie. Dlatego dla bardzo niskich wartości PRA wysoka wartość stosunku aldosteronu do reniny jest raczej odzwierciedleniem niskich poziomów PRA, a nie wysokich stężeń aldosteronu. Przy prawidłowym poziomie aldosteronu i wartościach PRA poniżej 1,0 ng/ml/godz. stosunek aldosteronu do reniny może być wysoki. Wielu pacjentów (osoby starsze, osoby z uszkodzeniem nerek, osoby z nadciśnieniem) często mają ekstremalnie niską wartość PRA. Zatem przy prawidłowym stężeniu aldosteronu, na przykład 100 ng/l i wartości PRA, na przykład 0,2 ng/ml/godz. wartość stosunku aldosteron/PRA będzie wynosiła 500, a więc znacznie powyżej punktu odcięcia dla rozróżnienia osób z pierwotnym aldosteronizmem od osób zdrowych. Z tego powodu uważa się, że w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu ważniejszy jest subnormalny poziom PRA i wysokie stężenie aldosteronu, a nie stosunek aldosteronu do reniny [33].

Wysokie stężenie aldosteronu i niska wartość PRA (zatem wysoki stosunek aldosteronu do PRA) wskazuje na pierwotny hiperaldosteronizm. Ustalenie definitywnego punktu odcięcia dla stosunku aldosteronu do PRA jest trudne, bowiem dostępne w piśmiennictwie prace na ten temat różnią się pod względem warunków wykonywania oznaczeń (pozycja ciała podczas pobierania krwi, pora dnia, stosowane leki, metodyka oznaczeń). Według Montori i Younga [34] nie ma wystarczających danych odnośnie badań przesiewowych w kierunku pierwotnego aldosteronizmu na podstawie stosunku aldosteronu do PRA u osób podejrzewanych o pierwotny aldosteronizm. Według cytowanych autorów 31% pacjentów z nadciśnieniem ma prawidłowy stosunek przy co najmniej jednym pomiarze, a 37% zawsze przy każdym pomiarze. Uważa się, że aby polepszyć swo-

istość wartości stosunku aldosteronu do PRA, powinno się uwzględniać punkt odcięcia również dla aldosteronu, jako część badania przesiewowego w kierunku pierwotnego hiperaldosteronizmu [35]. Podejście to ma ujemną stronę, bowiem polepszenie swoistości wiąże się zawsze ze spadkiem czułości diagnostycznej. Nie wiadomo, jaki punkt odcięcia dla tego stosunku zastosować dla osób z ciężkim nadciśnieniem lub hipokaliemią. Nie należy zapominać, że hipokaliemia ma supresyjny wpływ na wydzielanie aldosteronu, zatem przed pobraniem krwi na oznaczenie stężenia aldosteronu niedobór potasu powinien być uzupełniony. Chociaż istnieje wiele doniesień o konieczności odstawienia leków przed wykonaniem oznaczenia aldosteronu i PRA, na podstawie ostatnich danych wydaje się to niepotrzebne [36].

Zwrócenie uwagi na aspekty metodyczne oznaczania PRA i aldosteronu z pewnością zmniejszy „łatwość” z jaką na podstawie stosunku tych dwóch parametrów diagnozuje się pierwotny hiperaldosteronizm [37]. Uważa się też, że na podstawie tylko jednorazowego pomiaru aldosteronu i PRA i obliczeniu stosunku aldosteronu do PRA, nie powinny być podejmowane decyzje kliniczne, ponieważ zawsze będzie istniała „szara strefa” wyników, których interpretacja może być bardzo trudna. Dlatego sugeruje się, że większą wartość kliniczną w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu będzie miał zakres wartości stosunku aldosteronu do PRA, a nie pojedynczy punkt odcięcia [36].

Uwagi końcowe

Zlecając badania laboratoryjne, lekarz oczekuje potwierdzenia lub wykluczenia choroby. Intensywność objawów klinicznych idzie z reguły w parze nie tylko z ciężkością schorzenia, ale również z nieprawidłowościami obserwowanymi w badaniach laboratoryjnych. W codziennej praktyce klinicznej interpretacja badań laboratoryjnych jest prosta, gdy objawy kliniczne są widoczne, a wyniki znacznie przekraczają zakresy przedziałów referencyjnych. Nikt nie zastanawia się wówczas nad błędami przedlaboratoryjnymi czy błędami analitycznymi, nad wpływem interferencji substancji endogennych czy egzogennych (np. leków) na wynik oznaczenia. Nikt też nie kwestionuje wyników badań laboratoryjnych w sytuacji, gdy pacjent odpowiada na leczenie, a wyniki badań analitycznych normalizują się. Problemy związane z interpretacją wyników pojawiają się wtedy, gdy pacjent ma objawy subiektywne lub objawy biologiczne i zaczynają pojawiać się niejednoznaczne objawy kliniczne. Wtedy zaczyna się dyskusja,

czy wynik jest jeszcze w normie, czy już nie i dlaczego nie ma zgodności między dwoma wynikami uzyskanymi w krótkim odstępie czasowym czy też uzyskanymi w różnych laboratoriach. Wtedy pojawia się „dysonans” między lekarzem i diagnostą laboratoryjnym.

Różne rekomendacje dotyczące postępowania z pacjentem dotyczą także oznaczeń laboratoryjnych. Do właściwego wykorzystania wyników oznaczeń laboratoryjnych potrzebne jest jednak nie tylko wspólne zaangażowanie lekarzy i diagnostów laboratoryjnych w proces poanalizacyjny [38], ale także wspólne wypracowanie (na podstawie światowych danych) analitycznej składowej krajowych rekomendacji różnych towarzystw naukowych.

Streszczenie

W diagnostyce nadciśnienia tętniczego zalecane jest oznaczanie stężenia glukozy, cholesterolu całkowitego i jego frakcji, triglicerydów, elektrolitów, kreatyniny, aldosteronu w surowicy krwi, aktywności reninowej osocza oraz albuminy w moczu. Coraz lepsze metody analityczne oraz automatyzacja laboratoriów polepszają dokładność i precyzję badań diagnostycznych, co — wraz z napływem nowych informacji dotyczących parametrów biochemicznych — polepsza interpretację wyników oznaczeń laboratoryjnych. Jednak, lekarze nadal nie zwracają uwagi na błędy przedanalizacyjne i analityczne. Brak przepływu informacji dotyczących nowych rekomendacji laboratoryjnych ma istotny wpływ na nieprawidłową interpretację badań laboratoryjnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, glukoza, lipidy, kreatynina, mikroalbuminuria aldosteron, renina

Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 2, strony 120–130.

Piśmiennictwo

1. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–337.
2. Widjaja A., Morris R.J., Levy J.C., Frayn K.N., Manley S.E., Turner R.C. Within- and between-subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables. *Clin. Chem.* 1999; 45: 561–566.
3. Sachs D.B., Bruns D.R., Goldstein D.E., Maclaren N.K., McDonald J.M., Parrot M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin. Chem.* 2002; 48: 436.
4. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994; 17: 81–86.

5. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; 44: 1486–1490.
6. Chan A.Y.W., Swaminathan R., Cockram C.S. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin. Chem.* 1989; 35: 315–317.
7. Stahl M., Jorgensen L.G.M., Petersen P.H., Brandslunc I., Olivarius D.F., Borch-Hohnsen K. Optimization of preanalytical conditions and analysis of plasma glucose. 1. Impact of the new WHO and ADA recommendations on diagnosis of diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Invest.* 2001; 61: 169–180.
8. Ashwood E.R., Bruns D.E., Burtis C.A. (red.). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and molecular diagnostics*. St. Louis, Elsevier Saunders 2006.
9. Tirosch A., Shal I., Takes-Manowa D. i wsp. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1454–1462.
10. American Diabetes Association: Position Statement. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: S37–42.
11. Bansal S., Buring J.E., Rifai N., Mora S., Sacks F.M., Ridker P.M. Fasting compared with non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events on women. *JAMA* 2007; 298: 309–316.
12. Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
13. De Backer G., Ambrisioni E., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidance on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1601–1610.
14. Reynolds T.M., Twomey P., Wierzbicki A.S. Accuracy of cardiovascular risk estimation for primary prevention in patients without diabetes. *J. Cardiovasc. Risk* 2002; 9: 183–190.
15. Graber M., Subramani K., Corish D., Schwab A. Thrombocytosis elevates serum potassium. *Am. J. Kidney Dis.* 1988; 12: 116–120.
16. Nijsten M.W., deSmet B.J., Doffberhoff A.S. Pseudohyperkalemia and platelets counts. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1107.
17. Miller W.G., Myers G.L., Aswood E.R. i wsp. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 297–304.
18. Owen L.I., Keevil B.G. Does bilirubin cause interference in Roche creatinine methods? *Clin. Chem.* 2007; 53: 370–371.
19. Cockcroft D., Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
20. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 461–470.
21. Yuyun M.F., Khaw K.T., Luben R. i wsp. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population. The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int. J. Epidemiol.* 2004; 33: 189–198.
22. Hillege H.L., Fidler V., Dierks G.F. i wsp. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777–1782.
23. Bakris G. Inclusion of albuminuria in hypertension and heart guidelines. *Kidney Int. Suppl.* 2004; 66: S124–S125.
24. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
25. Klausen K.P., Scharling H., Jensen G., Jensen J.S. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46: 33–37.
26. Osicka T.M., Houlihan C.A., Chan J.G., Jerums G., Comper W.D. Albuminuria in patients with type I diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes* 2000; 49: 1579–1584.
27. Comper W.D., Osicka T.M., Jerums G. High prevalence of immune-unreactive intact albumin of diabetic patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 336–342.
28. Redon J. Measurement of microalbuminuria — what the nephrologist should know. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 573–576.
29. Richmond J.M., Sibbald W.J., Linton A.M., Linton A.L. Patterns of urinary protein excretion in patients with sepsis. *Nephron* 1982; 31: 219–223.
30. Miller W.G., Bruns D.E., Hortin G.L. i wsp. on behalf of the National Kidney Disease Education Program-IFCC Working Group on Standardization of Albumin in Urine: Current Issues in Measurement and Reporting of Urinary Albumin Excretion. *Clin. Chem.* 2009; 55: 24–38.
31. Ferrari P., Shaw S.G., Nicod J., Saner E., Nussberger J. Active renin versus plasma renin activity to define aldosterone-to renin ratio for primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2004; 22: 377–381.
32. Perschel F.H., Schemer R., Seiler L. i wsp. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassay. *Clin. Chem.* 2004; 50: 1650–1655.
33. Stewart P.M. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet* 1999; 353: 1341–1347.
34. Montori V.M., Young W.F. Jr. Use of the plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity as a screening test for primary aldosteronism; a systematic review of the literature. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002; 31: 619–632.
35. Young W.F. Jr. Minireview: primary aldosteronism — changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208–2213.
36. Schwarz G.L., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin. Chem.* 2005; 51: 386–394.
37. Kaplan N.M. Caution about the over diagnosis of primary aldosteronism. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 875–876.
38. Aakre K.M., Thue G., Subramanian-Haavik S. i wsp. Postanalytical external quality assessment of urinary albumin in primary health care: an international study. *Clin. Chem.* 2008; 54: 1630–1636.

Badania laboratoryjne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — komentarz

Kalina Kawecka-Jaszcz, Katarzyna Stolarz-Skrzypek

Artykuł stanowi cenne uzupełnienie i uaktualnienie polskiego piśmiennictwa dotyczącego badań laboratoryjnych, stanowiących istotę diagnostyki chorego z nadciśnieniem tętniczym. Ich celem jest ustalenie etiologii tego schorzenia, charakteru i nasilenia zmian narządowych, chorób współistniejących, a także ocena całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, decydującego o dalszym postępowaniu z pacjentem.

Według obowiązujących wytycznych, wśród rutynowo wykonywanych badań laboratoryjnych powinny się znaleźć: glikemia na czczo, stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów (na czczo), kwasu moczowego, kreatyniny, potasu, hemoglobiny i wartość hematokrytu, badanie moczu wykonane testem paskowym pozwalającym na wykrycie mikroalbuminurii oraz badanie mikroskopowe osadu moczu [1].

Mikroalbuminuria jest uznanym wskaźnikiem uszkodzenia nerek. Jej wykrycie jest łatwe i względnie tanie. W aktualnych wytycznych *European Society of Hypertension* dopuszcza się możliwość oznaczenia mikroalbuminurii w 24-godzinnej zbiórce moczu, chociaż podkreślono, że bardziej wiarygodne oznaczenie uzyskuje się, porównując stężenie albumin ze stężeniem kreatyniny w moczu. U osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego, zarówno z cukrzycą, jak i z prawidłową gospodarką węglowodanową, wykazano, że mikroalbuminuria, nawet poniżej aktualnie uznawanych wartości progowych, jest wskaźnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. W kilku badaniach stwierdzono także ciągły związek śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i innych ze stosunkiem wydalania białko/kreatynina w moczu przekraczającym lub równym 3,9 mg/g u mężczyzn i 7,5 mg/g u kobiet. W aktualnych wytycznych zwrócono uwagę, że termin „mikroalbuminuria” może być mylący (także

dlatego, że sugeruje niewielkie zaburzenia) i powinien zostać zastąpiony terminem „albuminuria o niewielkim nasileniu” [1].

W ostatnich latach pierwotny hiperaldosteronizm stał się istotnym, ale i kontrowersyjnym problemem w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu wśród niewyselekcjonowanych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem według różnych autorów wynosi od 1% do 11%. W 2008 roku ukazały się zarówno europejskie, jak i krajowe wytyczne diagnostyki pierwotnego hiperaldosteronizmu [2, 3]. Przed rozpoczęciem diagnostyki biochemicznej u chorego z hipokaliemią należy wyrównać stężenie potasu, stosując odpowiednią suplementację. Pacjent powinien być poinformowany o konieczności stosowania diety normosodowej w okresie diagnostyki. Niezbędna jest również modyfikacja terapii nadciśnienia. Podkreśla się, że chorzy, u których prowadzi się diagnostykę w kierunku tej wtórnej postaci nadciśnienia, już 4–6 tygodni przed wykonaniem badań nie powinni zażywać spironolaktonu. Decyzja co do stosowania innych leków zależy od stopnia nadciśnienia i stąd — możliwości całkowitego odstawienia leczenia przeciwnadciśnieniowego. Z uwagi na możliwość fałszywie dodatnich wyników, na 2 tygodnie przed badaniem należy unikać podawania beta-adrenolityków, klonidyny lub metyldopy. Z kolei wyniki fałszywie ujemne mogą być związane ze stosowaniem diuretyków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora AT₁ angiotensyny II. Jedyne leki, które według niektórych autorów [4] nie wpływają na wyniki oznaczeń hormonalnych, to niedihydropirydynowi antagoniści wapnia o powolnym uwalnianiu (werapamil) oraz alfa-adrenolityki. Niekiedy jednak, ze względu na wysokie wartości ciśnienia tętniczego i choroby współistniejące, zmniejszenie dawek leków podczas terapii hipotensyjnej nie jest

możliwe; w takich przypadkach w interpretacji wyników należy uwzględnić stosowane leki.

Na fałszywie dodatni wynik oznaczenia wskaźnika aldosteronowo-reninowego może wpływać także stosowanie ogólnie dostępnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Należy również zwracać uwagę na procedurę pobierania krwi do oznaczenia stężenia aldosteronu i aktywności reninowej osocza, wymagającą szczególnej uwagi co do czasu pobrania i pozycji ciała pacjenta.

Autorzy wytycznych podkreślają, że wskaźnik aldosteronowo-reninowy należy traktować wyłącznie jako test przesiewowy. Rozpoznanie można potwierdzić za pomocą testu hamowania fludrokortyzonem (brak zmniejszenia stężenia aldosteronu w osoczu poniżej wartości progowej po 4 dniach podawania fludrokortyzonu) [2, 3, 5].

Interpretacja wyników oznaczenia stężenia glukozy jest szczegółowo omówiona w artykule. Autorzy zwracają uwagę, że wartości referencyjne stężenia glukozy na czczo zwiększają się z wiekiem. Należy jednak podkreślić, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznaje się według przyjętych kryteriów, niezależnie od wieku pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, badania laboratoryjne służące ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym, w tym lipidogram oraz stężenie glukozy na czczo, powinny być okresowo powtarzane. Co najmniej raz w roku zalecana jest ocena modyfikowalnych czynników ryzyka, które w czasie ostatniego badania były poza granicami normy, natomiast co najmniej raz na 3 lata ocena wszystkich pozostałych czynników ryzyka [6].

Podsumowując, badania laboratoryjne u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinny podlegać krytycznej ocenie zarówno pod względem analitycznym,

jak i klinicznym. Aktualnie obowiązujące wytyczne wskazują na ich przydatność w diagnostyce nadciśnienia i ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, ale również w monitorowaniu skuteczności modyfikacji dodatkowych czynników ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762. Erratum in: *J. Hypertens.* 2007; 25: 2184.
2. Funder J.W., Carey R.M., Fardella C. i wsp. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3266–3281.
3. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 155–168.
4. Mulatero P., Rabbia F., Milan A. i wsp. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897–902.
5. Malczewska-Malec M., Stolarz-Skrzypek K., Kawecka-Jaszcz K., Dembińska-Kieć A. *Biochemia kliniczna i diagnostyka laboratoryjna przyczyn i powikłań nadciśnienia tętniczego*. W: Dembińska-Kieć A., Naskalski J. (red.). *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej*. Wydanie II. Urban & Partner, w druku.
6. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym*. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 317–342.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Kalina Kawecka-Jaszcz
I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
tel. (12) 424–73–00, 424–73–01, faks: 424–73–20
e-mail: mckaweck@cyf-kr.edu.pl