

Výběr optimálního vzorce pro stanovení renálních funkcí z hlediska predikce mortality u starších osob

Pizzarelli F, Lauretani F, Bandinelli S, Windham GB, Corsi AM, Giannelli SV, Ferrucci L, Guralnik JM. Predictivity of survival according to different equations for estimating renal function in community-dwelling elderly subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1197–205.

Epidemiologickým aspektům chronického onemocnění ledvin (CKD) je věnována rostoucí pozornost napříč různými disciplínami medicíny. Pacienti s CKD, z velké části staršího věku (Coresh, 2007), jsou ohroženi nejen progresí CKD do stadia V, ale také zvýšeným rizikem morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin a mortalitou celkovou. Volba jednoduché, avšak dostatečně přesné metody pro odhad glomerulární filtrace (eGF) je proto klíčová při posuzování funkce ledvin u starších osob. V lékařské komunitě jsou široce akceptovány především následující rovnice: Cockcroftova a Gaultova (C-G) formule a Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formule. Zkrácená MDRD formule byla doporučena pro klasifikaci pacientů s CKD do jednotlivých stadií stanovených National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI). Zatímco výpovědní hodnota jednotlivých typů rovnic ve vztahu k reálné GF byla poměrně rozsáhle testována, byla prognostická hodnota těchto rovnic ve vztahu k mortalitě posuzována jen výjimečně. Cílem této práce bylo zhodnotit vztah mezi GF stanovenou pomocí různých rovnic

a mezi kardiovaskulární a celkovou mortalitou pozorovanou v průběhu šesti let u účastníků studie InCHIANTI.

Do souboru byli zahrnuti muži a ženy starší 65 let, účastníci se studie InCHIANTI. Ta probíhala v regionu Chianti a týkala se náhodně vybraného reprezentativního vzorku starších osob, u nichž byla provedena příslušná vyšetření při vstupu do studie a následně v tříletém a šestiletém intervalu. Po šesti letech byl proveden sběr dat týkajících se mortality z kardiovaskulárních příčin a celkové mortality (z jakýchkoli příčin). Byl proveden sběr moči za 24 hodin. V moči (U) byla stanovena koncentrace kreatininu (U_{cr}) a přítomnost bílkoviny a v krvi (S) koncentrace kreatininu (S_{cr}), urey, albuminu, C-reaktivního proteinu (CRP), celkového cholesterolu a glukózy. Byly vypočteny následující indexy renálních funkcí (vztahované na 1,73 m² povrchu těla):

- 24hodinová clearance kreatininu (C_{cr}): $U_{cr} \text{ (mg/dl)} \times U \text{ volum (ml)} / S_{cr} \text{ (mg/dl)} \times \text{délka sběru (min)}$
- C-G formule: $(140 - \text{věk}) \times \text{váha} \times 0,85 \text{ (u žen)} / S_{cr} \times 72$
- eGF MDRD (6 proměnných) – tzv. MDRD-6: $161,5 \times (S_{cr} - 0,999) \times (\text{věk} - 0,176) \times 0,762 \text{ (u žen)} \times (\text{urea} - 0,170) \times (\text{albumin} - 0,318)$
- eGF MDRD (4 proměnné) – tzv. MDRD-4: $175 \times (S_{cr} - 1,154) \times (\text{věk} - 0,203) \times 0,742 \text{ (u žen)}$

Na podkladě definovaných kritérií byly zaznamenány diagnózy infarktu myokardu, anginy pectoris, chronického srdečního selhání, mozkové příhody, diabetu a hypertenze. Dále byla vyhodnocena fyzická aktivita (nízká, střední, vysoká) a konzumace alkoholu.

Vstupní kritéria splnilo celkem 942 osob. Průměrný věk byl 75 let. Pouze 1,6 % mužů a 1,3 % žen mělo hodnoty S_{cr} vyšší než 1,5 mg/dl. Průměrné hodnoty GF kolísaly od 77 ml/min/1,73 m² (C_{cr}) až k 64 ml/min/1,73 m² (MDRD-6) přes hodnotu MDRD-4 ležící uprostřed. Komorbidity byly přítomny v souladu s dříve publikovanými údaji. Proteinurie byla zjištěna jen ojediněle (u 5,7 % osob) a obvykle mírného stupně. Po šesti letech zemřelo 171/942 účastníků (roční mortalita cca 3 %). Osoby, které zemřely, měly v průměru vyšší hodnoty S_{cr} , S-glukózy a CRP a nižší hodnoty cholesterolu. Byly rovněž starší, častěji mužského pohlaví, s nižší fyzickou aktivitou a byly častěji postiženy infarktem myokardu, mozkovou příhodou či srdečním selháním. Byla provedena korelační analýza mezi jednotlivými metodami stanovení GF: velmi dobrá korelace ($r = 0,97$) byla prokázána mezi MDRD-4 a MDRD-6, korelace obou MDRD formulí s C-G formulí a C_{cr} byly podstatně horší. Záchyt prevalence CKD (zde eGF = < 60 ml/min/1,73 m²) kolísal dle použité metody (nejvyšší záchyt u CG – 40 %, nejnižší u MDRD-4 – 22 %). V Coxově modelu regresní analýzy byla testována vazba mezi celkovou mortalitou a vstupní funkcí ledvin kategorizovanou do stadií NKF-K/DOQI a hodnocenou různými rovnicemi. U účastníků s C_{cr} 60–90 ml/min/1,73 m² a C_{cr} < 60 ml/min/1,73 m² byla 1,7krát (resp. 1,9krát) vyšší pravděpodobnost, že zemřou, než u osob s C_{cr} > 90 ml/min/1,73 m². U C-G formule měla skupina osob s C_{cr} < 60 ml/min/1,73 m² 2,59krát vyšší riziko mortality než skupina referenční. Naopak obě MDRD formule neposkytly žádnou prognostickou informaci ve vztahu k úmrtí. Mozková příhoda, srdeční selhání, stupeň fyzické aktivity, CRP a cholesterol se ukázaly být nezávislými prediktory celkové mortality. Během šesti let došlo k úmrtí na kardiovaskulární příčiny u 67/942 (7,1 %) osob. Standardizované riziko úmrtí na kardiovaskulární příčiny rostlo úměrně v závislosti na poklesu eGF, hodnocené dle formule C-G, zatímco obě MDRD formule nebyly prediktivní. Korelační koeficienty mezi jednotlivými typy formulí a věkem byly následující: C_{cr} –1,26, C-G –1,4, MDRD-6

–0,54, MDRD-4 –0,55. S každým dalším rokem nad věk 65 let byla tedy detekce ztráty funkce ledvin metodami C_{cr} a C-G zhruba dvojnásobná proti metodě MDRD.

Studie prokázala, že míra záchytu CKD u starších osob se velmi liší v závislosti na použité metodě stanovení GF. Odstupňovaný pokles GF vyhodnocený dle C_{cr} a C-G formule, nikoli však MDRD formulí, představoval významnou predikci pro celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Lze předpokládat, že vliv věku je C_{cr} a C-G formulí reflektován vhodněji než v rámci MDRD formule.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Hledání optimální metody ke stanovení GF patří k předním a klíčovým tématům, jimiž se nefrologie zabývá. Pro vyšetření GF v rámci screeningových účelů lze jen obtížně použít přesné měření GF za použití infuzí inulinu (či iothalamátu), použití C_{cr} je do značné míry limitováno a vázáno na realizaci přesných sběrů moči. Pozornost a naděje se proto v poslední době upíraly směrem k zjednodušeným metodám odhadu GF. Cockcroftova a Gaultova formule byla validizována proti C_{cr} , zatímco MDRD formule proti iothalamátové clearance. Obě formule tak představují dvě odlišné proměnné, přičemž C-G je odhadem C_{cr} a MDRD odhadem GF. Prediktivní hodnota obou rovnic je do značné míry závislá na faktorech ovlivňujících metabolismus kreatininu, a je tudíž ovlivněna množstvím svalové hmoty. Ve snaze zlepšit odhad svalové hmoty a predikci renálních funkcí jsou do formulí zakomponovány věk, pohlaví, etnický původ a případně parametry výživy. Problémem je skutečnost, že zatímco rovnice vykazují dobrou shodu v rámci populací, ve kterých byly hodnoceny či validizovány, bývá jejich přesnost a použitelnost v rámci jiných populací obvykle nižší. Z toho důvodu není příliš překvapivé, že u osob vyšetřovaných v komentované studii se výsledky stanovení renálních funkcí lišily v závislosti na použité metodě a také zařazení osob do jednotlivých funkčních kategorií (stadií CKD) vykazovalo značné rozdíly (v závislosti na použité metodě). Prevalence CKD stanovená metodou C-G (40 %) tak převyšovala prevalenci stanovenou metodou MDRD-4 (22 %) téměř dvojnásobně. Je otázkou, zda se studovaná populace vyznačuje některými specifickými rysy a zda se liší od jiných skupin starších pacientů. Například u osob starších než 70 let z oblasti Jeruzaléma byla zjištěna prevalence CKD 34 % metodou MDRD-4 a 51 % metodou C-G (Maaravi, 2007). U klientů domů pečovatelských služeb ve Velké Británii starších než 80 let dosahovala prevalence CKD 83 % při stanovení metodou MDRD-4 a 97 % při stanovení metodou C-G (Carter, 2008). Rozdíly ve výsledcích mohou reflektovat odlišné charakteristiky studovaných populací, ale také odlišně volená kritéria pro jejich selekci. K uvedeným faktorům je třeba navíc připočíst další možný „zkreslující“ prvek, jímž je chronická onemocnění. Z některých studií je známo, že při jednorázovém vyšetření populace pomocí stanovení hodnoty S_{cr} může dojít k chybnému (nad)hodnocení CKD. To lze vyloučit opakovaným vyšetřením. V komentované studii byla provedena analýza toho, jak jednotlivé metody stanovení či odhadu GF vyhovují predikci mortality, která, jak známo, je významně vázána na rozsah funkčního poškození ledvin. Studie prokázala, že silný a nezávislý prediktor celkové a kardiovaskulární mortality představuje C_{cr} měřená pomocí 24hodinového sběru moči a/nebo pomocí C-G formule, nikoli MDRD rovnice. Tento trend bylo možno pozorovat bez ohledu na použitou metodiku, tj. ať již byly renální funkce zařazeny do kategorií dle K/DOQI, hodnoceny

v dichotomickém modelu (hodnoty $<$ či $> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), či hodnoceny v rámci Coxova modelu.

Výsledky jsou v souladu s nedávno publikovanou studií Perkovic a spol., ve které bylo prokázáno, že u pacientů s cerebrovasikulárním onemocněním poskytuje C-G formule lepší predikci významných klinických událostí než S_{cr} či MDRD-4 formule (Perkovic, 2006). Rozdíly ve výsledcích získaných v rámci komentované studie při použití S_{cr} a rovnic pro odhad S_{cr} , resp. GF, lze vysvětlit nejspíše odlišným způsobem, jímž jednotlivé metody detekují pokles GF v čase. Největší přínos práce spočívá v tom, že poskytuje alespoň částečné vodítko pro orientaci v metodách stanovení GF v případech screeningu CKD u starších osob, zvláště s ohledem na mortalitní parametry: lze doporučit užití metody C_{cr} či C-G formulí, na rozdíl od MDRD formulí, u nichž nebyla prediktivní schopnost prokázána.

Literatura

Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007;298:2038–2047.

Carter JL, O'Riordan SE, Eaglestone GL, et al. Chronic kidney disease prevalence in a UK residential care home population. Nephrol Dial Transplant 2008;23: 1257–1264.

Maaravi Y, Bursztyrn M, Hammerman-Rozenberg R, Stessman J. Glomerular filtration rate estimation and mortality in an elderly population. QJM 2007;100:441–449.

Perkovic V, Albert C, Arima H, et al. Predictive ability of different measures of kidney function: data from the PROGRESS study. JASN 2006;17:401A.