

©Borgis

\*Urszula Matys<sup>1</sup>, Hanna Bachórzewska-Gajewska<sup>1</sup>, Jolanta Małyżko<sup>2</sup>, Sławomir Dobrzycki<sup>1</sup>

## Ocena funkcji nerek u pacjentów z cukrzycą kierowanych na zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych

## Evaluation of kidney function in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Sławomir Dobrzycki

<sup>2</sup>Klinika Nefrologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Myśliwiec

### Streszczenie

**Wstęp.** Przyczyny wzrostu liczby pacjentów z PChN należy upatrywać w zmianach demograficznych, epidemii cukrzycy typu 2, i co najważniejsze w zbyt późnym rozpoznawaniu wczesnych stadiów przewlekłej choroby nerek. Ponieważ wraz z stwierdzeniem zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min bardzo istotnie wzrasta ryzyko powikłań po zabiegach przezskórnych interwencji wieńcowych za cel pracy przyjęto ocenę funkcji nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy kierowanych na zabiegi PCI, jak również ocenę częstości występowania przewlekłej choroby nerek w obu populacjach chorych.

**Materiał i metody.** Do badania włączono 121 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 z objawami stabilnej dławicy piersiowej. Grupę kontrolną stanowiło 64 pacjentów bez cukrzycy typu 2. Filtrację kłębuszkową oszacowano według czterech wzorów: Cockcrofta-Gaulta, wzoru Cockcrofta-Gaulta z uwzględnieniem masy należnej, uproszczonego wzoru MDRD i wzoru CKD-EPI.

**Wyniki.** Średnie stężenia kreatyniny w obu grupach chorych mieściły się w przyjętych zakresach normy. Wyznaczając wartość filtracji kłębuszkowej za pomocą uproszczonego wzoru MDRD okazało się, że u 30% pacjentów z cukrzycą oraz u 20% pacjentów bez cukrzycy można rozpoznać PChN na podstawie samej wartości GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W grupie chorych z cukrzycą częstość rozpoznania PChN na podstawie obniżonej wielkości GFR < 60 ml/min wahała się od 25% do prawie 48% w zależności od użytego wzoru.

**Wnioski.** Obecność przewlekłej choroby nerek (definiowanej jako obniżony GFR poniżej 60 ml/min) u pacjentów z cukrzycą kierowanych na zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych jest wysoka pomimo prawidłowych stężeń kreatyniny.

Słowa klucze: cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, filtracja kłębuszkowa

### Summary

**Aim.** Increasing prevalence of chronic kidney disease (CKD) is mainly due to aging process, epidemic of diabetes and late diagnosis of asymptomatic early stages of CKD. Individuals with a reduced glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min are at greater risk for complications after percutaneous coronary interventions, therefore the aim of the study was to assess kidney function in diabetic and non-diabetic group of patients referred for PCI and to estimate incidence of CKD in both populations.

**Material and methods.** The study was performed on 185 patients with ischemic heart disease, referred for coronary angiography, categorized into two groups: the first group consisted of 121, the second group consisted of 64 non diabetic patients. Glomerular filtration rate was assessed using 4 formulas: Cockcroft-Gault equation, lean body mass-adjusted Cockcroft-Gault equation, simplified MDRD equation and CKD-EPI study equation.

**Results.** In presented study in both patient groups the values of mean serum creatinine concentration were within reference ranges. However after the assessment of GFR using simplified MDRD equation it appeared that 30% of diabetic patients and 20% of non-diabetic patients can be diagnosed with chronic kidney disease. Nevertheless, the presence of chronic kidney disease defined as GFR below 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> changed, for example in diabetic group from 25% using Cockcroft-Gault equation to 48% adjusting lean body mass to this formula.

**Conclusions.** The incidence of CKD (defined as GFR below 60 ml/min) in diabetic patients referred for percutaneous coronary interventions is high despite normal creatinine concentration.

Key words: diabetes, chronic kidney disease, glomerular filtration rate

## WSTĘP

Przewlekła choroba nerek prowadzi do dwóch bardzo istotnych z klinicznego punktu widzenia następstw. Z jednej strony jest ona podłożem rozwoju przewlekłej niewydolności nerek i związanej z tym konieczności leczenia nerkozastępczego. Z drugiej zaś, choroba ta stanowi niezależny czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego też niezwykle istotny wydaje się problem wczesnego wykrycia przewlekłej choroby nerek. Ponieważ wraz z rozwojem kardiologii inwazyjnej coraz częściej wykonuje się zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych, również u pacjentów wysokiego ryzyka, np. z współistniejącą cukrzycą, szczególną uwagę zaczęto zwracać na funkcję nerek zwłaszcza w tej grupie chorych.

Autorzy wytycznych K/DOQI dotyczących oceny, klasyfikacji i stratyfikacji PChN podkreślają, że wraz z stwierdzeniem zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min bardzo istotnie wzrasta ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów z tej przyczyny (1). Dodatkowo pacjenci ci wykazują zwiększoną śmiertelność po zabiegach przezskórnych interwencji wieńcowych (2), częściej narażeni są na zjawisko restenozy w obrębie implantowanych stentów (3). Ponadto upośledzona funkcja nerek należy do najsilniejszych predyktorów wystąpienia nefropatii kontrastowej (4). Zatem niezwykle istotnym jest fakt wyjściowej oceny funkcji nerek u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym. Ryzyko wystąpienia wszystkich powyższych komplikacji zwiększa dodatkowo współistnienie u chorego cukrzycy typu 2.

Zarówno w Polsce, jak i na świecie główny problem stanowią: nieświadomość choroby zarówno pacjenta, jak i lekarza oraz precyzyjna ocena liczby pacjentów z PChN na różnych stopniach jej zaawansowania. W Polsce, jak wynika z raportu Zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii dokładne dane epidemiologiczne dotyczą jedynie pacjentów w ostatnim stadium przewlekłej choroby nerek leczonych nerkozastępczo (5).

Problem braku rozpoznania PChN jest wynikiem oceny funkcji nerek w podstawowej praktyce klinicznej, głównie w oparciu o stężenie kreatyniny. Jednak stężenie kreatyniny nie zależy wyłącznie od wielkości przesączania kłębuszkowego, ale podlega szeregu wpływom konstytucjonalnym i analitycznym (m.in. od masy ciała, płci, wieku, diety). Dokładniejszą metodą szacowania wielkości klirensu kreatyniny są wzory Cockcrofta-Gaulta, czy przesączania kłębuszkowego z modyfikowanego wzoru MDRD. W Polsce, zgodnie ze wspólnymi zaleceniami zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii oraz zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego do oznaczania GFR zalecany jest skrócony wzór MDRD (6). Jednak złożoność formuły sprawia, że nie jest on często stosowany w praktyce klinicznej. Ponadto wzór MDRD został stworzony na podstawie badania przeprowadzonego na dość wąskiej, homogennej populacji: średni

wiek pacjentów  $50,6 \pm 12,7$  lat, chorzy bez rozpoznanej cukrzycowej choroby nerek, ze średnim GFR około 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (7). Ekstrapolując wzór na populację nie objętą badaniem możemy się spodziewać innych wartości filtracji kłębuszkowej.

Najczęściej stosowany w Polsce wzór Cockcrofta-Gaulta też nie jest pozbawiony wad. Formuła ta zawyża wyniki klirensu kreatyniny w młodszych grupach wiekowych, zaniża zaś w starszych grupach wiekowych (powyżej 70. roku życia) (8), nie odzwierciedla również rzeczywistego klirensu kreatyniny przy ocenie filtracji kłębuszkowej u znacznie otyłych pacjentów (9). Stąd poszukiwanie nowych wzorów do oceny klirensu kreatyniny/GFR. Może nim być formuła CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Autorzy nowego wzoru twierdzą, iż jest on bardziej precyzyjny w porównaniu z formułą MDRD, zwłaszcza w grupie pacjentów z średnim GFR wyższym od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (10). Jednakże jest to całkowicie nowy wzór, potrzeba więc czasu, aby oszacować jego prawdziwą wartość.

W związku z powyższym za cel pracy przyjęto ocenę funkcji nerek dostępnymi metodami (stężenie kreatyniny w surowicy krwi, ocena klirensu kreatyniny wg wzoru Cockcrofta-Gaulta, Cockcrofta-Gaulta po uwzględnieniu należynej masy ciała, oraz eGFR wzoru MDRD, wzoru CKD-EPI) u pacjentów z cukrzycą kierowanych na zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych, w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy, jak również ocenę częstości występowania przewlekłej choroby nerek w obu populacjach chorych.

## MATERIAŁ I METODY

**Badaniem objęto 185 pacjentów skierowanych w trybie planowym do Kliniki Kardiologii Inwazyjnej. Byli to chorzy, którzy na podstawie przeprowadzonej diagnostyki ambulatoryjnej (wywiad, test wysiłkowy, badanie echokardiograficznie, echokardiografia obciążeniowa) posiadali wskazania do wykonania koronarografii. Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od obecności cukrzycy typu 2.**

Do badania włączono 121 kolejnych pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2. W grupie objętej badaniem było 41 kobiet oraz 80 mężczyzn, w wieku od 47-85 lat (średnia wieku  $66,50 \pm 8,31$  lata). Czas od rozpoznania cukrzycy typu 2 wynosił 1-30 lat (średnio  $8,25 \pm 7,87$  lat). Chorzy leczeni byli: dietą cukrzycową (9,9%), doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (52,9%), insuliną (19,8%) oraz terapią łączoną insuliny z lekami doustnymi (17,4%). Analizie poddano również grupę 64 pacjentów bez cukrzycy typu 2 – jako grupę porównawczą. Grupę porównawczą stanowiło 21 kobiet i 43 mężczyzn w wieku od 45-82 lat (średnia wieku  $64,14 \pm 9,91$ ). Z badania wykluczono chorych z niestabilną dławicą piersiową, bądź z zawałem mięśnia sercowego.

Przy przyjęciu oceniono podstawowe zmienne kliniczne pacjentów: czynniki demograficzne, choroby współistniejące, przebyte choroby, klasyczne czynniki

ryzika choroby wieńcowej. Po wykonanej diagnostyce inwazyjnej naczyń wieńcowych dane dodatkowo uzupełniono o: stopień zaawansowania choroby wieńcowej, kwalifikację do dalszego sposobu leczenia, czas trwania procedury (koronarografii bądź zabiegu angioplastyki wieńcowej), ilość i rodzaj użytego kontrastu. Protokół badania został zaakceptowany przez Lokalną Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (numer zgody R-I-002/207/2008). Udział w badaniu był dobrowolny. Pacjenci, po zapoznaniu się z informacją na temat celu badania, wyrażali świadomą zgodę na udział w projekcie.

Analiza biochemiczna w trakcie pobytu w Klinice obejmowała: morfologię z rozmazem krwi, układ krzepnięcia, pełny lipidogram (cholesterol całkowity, LDL, HDL, triglicerydy), elektrolity Na, K, stężenie kreatyniny w surowicy krwi, AspAT, stężenie glukozy na czczo, stężenie HbA1c. Wszystkie badania były pobierane na czczo, rano, w ramach standardowo wykonywanych badań w czasie hospitalizacji w Klinice. U każdego pacjenta klirens kreatyniny/przesączania kłębuszkowego oszacowano za pomocą 4 wzorów: wzoru Cockcrofta-Gaulta (11), wzoru Cockcrofta-Gaulta z uwzględnieniem masy należnej (LBM – ang. *lean body mass*) (12), uproszczonego wzoru MDRD (7) i wzoru CKD-EPI (10).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w której dla cech mierzalnych wyliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe, zaś dla cech jakościowych ich rozkład ilościowo-procentowy. Dla cech zgodnych z rozkładem normalnym przy porównaniach między wybranymi grupami stosowano test t-Studenta, natomiast dla cech niezgodnych z tym rozkładem odpowiednio test Manna-Whitney'a. Wyliczono również współczynniki korelacji w zależności od rozkładu Pearson'a lub Spearmana'a oraz zastosowano wieloczynnikową analizę regresji. Porównując między grupami cechy jakościowe stosowano test niezależności  $\chi^2$ . W obliczeniach przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$  jako znamiennej statystycznie. Obliczenia dokonano wykorzystując pakiet statystyczny SPSS.

## WYNIKI

Charakterystykę kliniczną badanych grup, a w niej dane, takie jak: wiek, waga, BMI, ciśnienie tętnicze skurczowe, rozkurczowe, częstość pracy serca, obecność nadciśnienia tętniczego, miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych, wywiad przebytych chorób (zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, choroby nerek), wywiad przebytych zabiegów (PCI, CABG), wywiad rodzinny w kierunku obecności chorób sercowo-naczyniowych, aktualne palenie tytoniu przedstawiono w tabeli 1. Pacjenci z cukrzycą typu 2 charakteryzowali się istotnie wyższą masą ciała ( $p < 0,01$ ), wyższym BMI ( $p < 0,001$ ), częściej stwierdzano u nich miażdżycę zarostową tętnic kończyn dolnych ( $p < 0,01$ ) oraz przebyty zawał mięśnia sercowego ( $p < 0,05$ ).

W tabeli 2 zawarto wyniki wybranych parametrów biochemicznych obu badanych grup. Stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie kreatyniny w grupie chorych z cukrzycą ( $p < 0,05$ ). Ponadto u pacjentów z cukrzycą stwierdzono wyższe statystycznie wartości MCHC ( $p < 0,01$ ), WBC ( $p < 0,05$ ), fibrynogenu ( $p < 0,05$ ), glikemii poposiłkowej ( $p < 0,001$ ) oraz HbA1c ( $p < 0,001$ ). W grupie tej u 35,9% chorych HbA1c wynosiła  $> 7\%$ . Prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy (niższe niż 1,2 mg/dl wg WHO) obserwowano u 91 (75,2%) pacjentów z cukrzycą oraz u 53 (82,8%) chorych bez cukrzycy.

Średnie wartości GFR w obu badanych grupach różniły się między sobą, w zależności od użytego wzoru (tab. 3). Różnic nie zaobserwowano jedynie przy ocenie wartości klirensu kreatyniny z zastosowaniem wzoru Cockcrofta-Gaulta. W obu badanych grupach w zależności od użytej formuły do wyliczenia wartości GFR zmieniła się liczba chorych z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek (przyjmując za NKF rozpoznanie PChN przy eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (tab. 4). Podział na stadia przewlekłej choroby nerek przedstawiono w tabeli 5 i 6. Podstawą klasyfikacji była wartość klirensu kreatyniny/eGFR wyliczona za pomocą dwóch rekomendowanych przez NKF wzorów: Cockcrofta-Gaulta oraz uproszczonego MDRD.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna pacjentów.

	Pacjenci z cukrzycą (n = 121)	Pacjenci bez cukrzycy (n = 64)
Wiek (lata)	66,50 ± 8,31	64,14 ± 9,91
Masa ciała (kg)	86,69 ± 16,79	79,53 ± 13,73**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,64 ± 4,84	27,94 ± 4,73***
SBP (mmHg)	132,27 ± 20,05	128,48 ± 18,57
DBP (mmHg)	75,45 ± 10,61	73,63 ± 10,31
HR (Hz)	68,36 ± 12,02	64,63 ± 9,91
Nadciśnienie tętnicze	116 (95,9%)	58 (90,6%)
Miażdżycza zarostowa	20 (16,5%)	2 (3,1%)**
Przebyty zawał	56 (46,3%)	21 (32,8%)*
Przebyte PCI	39 (32,2%)	21 (32,8%)
Przebyte CABG	6 (5,0%)	4 (6,3%)
Choroba nerek w wywiadzie	16 (13,2%)	5 (7,8%)
Przebyty udar mózgu	8 (6,6%)	3 (4,7%)
Dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego	37 (30,6%)	25 (39,1%)
Aktualne palenie tytoniu	13 (10,7%)	10 (15,6%)

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

Tabela 2. Wybrane parametry biochemiczne pacjentów.

	Pacjenci z cukrzycą (n = 121)	Pacjenci bez cukrzycy (n = 64)
RBC (mln/ $\mu$ L)	4,57 $\pm$ 0,53	4,54 $\pm$ 0,47
HGB (g/dL)	14,12 $\pm$ 3,46	13,75 $\pm$ 1,35
HCT (%)	40,32 $\pm$ 4,44	40,82 $\pm$ 3,91
MCV (fL)	88,38 $\pm$ 4,58	90,15 $\pm$ 4,40**
MCH (pg)	30,09 $\pm$ 1,75	30,34 $\pm$ 1,53
MCHC (g/dL)	34,02 $\pm$ 1,05	33,67 $\pm$ 0,78**
PLT ( $10^3$ / $\mu$ L)	224,98 $\pm$ 62,15	221,30 $\pm$ 55,44
WBC ( $10^3$ / $\mu$ L)	7,89 $\pm$ 2,26	7,11 $\pm$ 1,72*
Cholesterol całkowity (mg/dL)	163,92 $\pm$ 46,79	166,64 $\pm$ 42,24
Triglicerydy (mg/dL)	148,81 $\pm$ 84,60	123,95 $\pm$ 62,26
Cholesterol HDL (mg/dL)	40,75 $\pm$ 10,02	45,12 $\pm$ 12,83
Cholesterol LDL (mg/dL)	93,93 $\pm$ 41,10	96,75 $\pm$ 34,89
Fibrynogen (mg/dL)	428,57 $\pm$ 101,48	395,09 $\pm$ 69,84*
Glikemia po posiłkowa (mg/dL)	141,01 $\pm$ 57,92	97,84 $\pm$ 14,50***
HbA1C (%)	7,20 $\pm$ 1,65	5,70 $\pm$ 0,27***
Kreatynina (mg/dL)	1,17 $\pm$ 0,55	1,11 $\pm$ 1,01*

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001; wartości podane jako średnie  $\pm$  SD

Tabela 3. Wartości CrCl/GFR w zależności od użytego wzoru w obu grupach pacjentów.

	Grupa pacjentów z cukrzycą (n = 121)	Grupa pacjentów bez cukrzycy (n = 64)
CrCl (Cockcroft-Gault) (ml/min)	81,33 $\pm$ 31,84	84,09 $\pm$ 28,98
CrCl po uwzględnieniu należnej masy ciała (C-G) (ml/min)	59,07 $\pm$ 21,40	66,78 $\pm$ 20,65*
eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69,23 $\pm$ 21,52	76,73 $\pm$ 19,36**
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	68,20 $\pm$ 22,32	76,49 $\pm$ 20,85**

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01

Tabela 4. Rozpoznanie przewlekłej choroby nerek na podstawie wartości CrCl/GFR < 60 ml/min w zależności od zastosowanego wzoru.

	Grupa pacjentów z cukrzycą (n = 121)	Grupa pacjentów bez cukrzycy (n = 64)
CrCl (Cockcroft-Gault) (ml/min)	31 (25,6%)	11 (17,2%)
CrCl po uwzględnieniu należnej masy ciała (C-G) (ml/min)	58 (47,9%)	23 (35,9%)
eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	36 (29,8%)	13 (20,3%)
eGFR (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	39 (32,2%)	14 (21,9%)

W grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 zmiany nieistotne angiograficznie w badaniu koronarograficznym stwierdzono u 25 (20,7%) chorych, chorobę jedno-, dwunaczyniową zdiagnozowano u 56 (46,3%) chorych, zaś chorobę trójnaczyniową u 40 (33,1%). W grupie pacjentów bez cukrzycy typu 2 w wykonanym badaniu koronarograficznym stwierdzono odpowiednio: zmiany nieistotne angiograficznie u 24 (37,5%) chorych, chorobę jedno-, dwunaczyniową u 25 (39,1%) chorych zaś chorobę trójnaczyniową u 15 (23,4%).

Na podstawie przeprowadzonego badania koronarograficznego pacjentów zakwalifikowano do: dalszego leczenia zachowawczego choroby wieńcowej (32,2% chorzy z cukrzycą vs 43,8% bez cukrzycy), do zabiegu angioplastyki wieńcowej (44,6% chorzy z cukrzycą vs 43,8% bez cukrzycy) lub do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (23,1% chorzy z cukrzycą vs 12,5% bez cukrzycy). Obie grupy pacjentów nie różniły się istotnie w zakresie czasu trwania przezskórnej interwencji wieńcowej (52,02  $\pm$  20,46 minut chorzy z cukrzycą vs 55,31  $\pm$  28,34 bez cukrzycy), ilości użytego podczas badania środka kontrastowego (158,03  $\pm$  77,67 ml chorzy z cukrzycą vs 144,05  $\pm$  88,72 bez cukrzycy) oraz czasem trwania hospitalizacji (3,77  $\pm$  2,01 dnia chorzy z cukrzycą vs 3,70  $\pm$  1,85 bez cukrzycy). W przeprowadzonym badaniu echokardiograficznym obie grupy chorych różniły się statystycznie wielkością frakcji wyrzutowej lewej

Tabela 5. Klasyfikacja PChN w obu grupach pacjentów (wartość klirensu kreatyniny-CrCl według wzoru Cockcrofta-Gaulta).

Stadia PChN (CrCl Cockcroft-Gault, ml/min)	Stadium 1 GFR $\geq$ 90	Stadium 2 GFR 60-89	Stadium 3 GFR 30-59	Stadium 4 GFR 15-29	Stadium 5 GFR < 15
Grupa pacjentów z cukrzycą (n = 121)	39 (32,2%)	51 (42,1%)	25 (20,7%)	6 (5,0%)	0
Grupa pacjentów bez cukrzycy (n = 64)	25 (39,1%)	28 (43,8%)	10 (15,6%)	0	1 (1,6%)

Tabela 6. Klasyfikacja PChN w obu grupach pacjentów (wartość eGFR według wzoru MDRD).

Stadia PChN (eGFR MDRD ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Stadium 1 GFR $\geq$ 90	Stadium 2 GFR 60-89	Stadium 3 GFR 30-59	Stadium 4 GFR 15-29	Stadium 5 GFR < 15
Grupa pacjentów z cukrzycą (n = 121)	16 (13,2%)	69 (57,0%)	29 (24,0%)	5 (4,1%)	2 (1,7%)
Grupa pacjentów bez cukrzycy (n = 64)	17 (26,6%)	34 (53,1%)	12 (18,8%)	0	1 (1,6%)

komory (grupa z cukrzycą  $47,38\% \pm 9,69$  vs grupa bez cukrzycy  $50,24\% \pm 8,61$ ,  $p < 0,05$ ). Leczenie farmakologiczne w obu badanych grupach nie różniło się.

## DYSKUSJA

Problem braku rozpoznania PChN jest wynikiem oceny funkcji nerek w podstawowej praktyce klinicznej głównie w oparciu o stężenie kreatyniny. W prezentowanej pracy średnie stężenia kreatyniny w obu grupach chorych mieściły się w przyjętych zakresach normy ( $1,17 \pm 0,55$  chorzy z cukrzycą vs  $1,11 \pm 1,01$  bez cukrzycy). **Wyliczając jednak wartość filtracji kłębuszkowej zgodnie z zaleceniami zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii za pomocą uproszczonego wzoru MDRD okazało się, że u 30% pacjentów z cukrzycą oraz u 20% pacjentów bez cukrzycy można rozpoznać PChN na podstawie samej wartości eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.** Postawienie takiego rozpoznania jest niezwykle istotne zwłaszcza na oddziale kardiologii inwazyjnej. Autorzy wytycznych K/DOQI dotyczących oceny, klasyfikacji i stratyfikacji PChN podkreślają, że wraz z stwierdzeniem zmniejszonej filtracji kłębuszkowej poniżej 60 ml/min bardzo istotnie wzrasta ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i zgonów z tej przyczyny (1). Na problem właściwej oceny funkcji nerek w grupie pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym szczególną uwagę zwróciła Bachórzewska-Gajewska i wsp. (13). W analizie populacji 1337 chorych z prawidłowym stężeniem kreatyniny poddanych angioplastyce wieńcowej, stadium 2 i 3 przewlekłej choroby nerek (czyli zgodnie z zaleceniami K/DOQI odpowiednio GFR 90-60 ml/min oraz 60-30 ml/min) stwierdzono w zależności od użytego wzoru (MDRD lub Cockcrofta-Gaulta) u prawie 50%, w tym eGFR poniżej 60 ml/min u 5-30% osób (13). W innym badaniu tych samych autorów w grupie 857 pacjentów z prawidłowym wyjściowym stężeniem kreatyniny poddawanych pierwotnej angioplastyce wieńcowej w przebiegu świeżego zawału mięśnia sercowego obniżoną filtrację kłębuszkową poniżej 60 ml/min zaobserwowano od 8 do 33% chorych (w zależności od użytej formuły) (14). Podobne dane Bachórzewska-Gajewska i wsp. (15) uzyskali analizując wartości filtracji kłębuszkowej u pacjentów z cukrzycą typu 2 z prawidłowym stężeniem kreatyniny hospitalizowanych na oddziale kardiologii inwazyjnej. U 33% chorych rozpoznano PChN na podstawie klirensu kreatyniny poniżej 60 ml/min wyliczonego z zastosowaniem wzoru Cockcrofta-Gaulta (15). Powyżej przedstawione dane korespondują z wynikami uzyskanymi w prezentowanej pracy. Tak duży odsetek osób z przewlekłą chorobą nerek może wynikać z nagromadzenia w badanej populacji czynników ryzyka uszkodzenia miąższu nerek jak cukrzyca typu 2 (dodatkowo ponad 35% chorych z źle kontrolowaną cukrzycą, z HbA1c  $> 7\%$ ), czy obecność nadciśnienia tętniczego (ponad 90% pacjentów). Rozpoznanie obniżonej wartości eGFR u chorego, który został poddany zabiegowi angioplastyki wieńcowej ma istotne

implikacje kliniczne i wiąże się, jak już wspomniano powyżej, ze wzrostem śmiertelności, krwawień i restenoz w dalszej obserwacji (16).

**W niniejszej pracy klirensu kreatyniny/filtrację kłębuszkową oceniono z użyciem czterech wzorów: Cockcrofta-Gaulta, Cockcrofta-Gaulta po uwzględnieniu wagi należyj, uproszczonego wzoru MDRD oraz nowego wzoru CKD-EPI uzyskując odpowiednio u chorych z cukrzycą średnie wartości GFR: 81 ml/min, 59 ml/min, 69 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.** Częstość rozpoznania PChN w tej grupie pacjentów na podstawie obniżonej wartości eGFR  $< 60$  ml/min wahała się od 25% do prawie 48% w zależności od użytej formuły. Zgodnie z polskimi zaleceniami wielkość filtracji kłębuszkowej powinna być wyliczana za pomocą uproszczonego wzoru MDRD, w codziennej praktyce klinicznej wykorzystuje się jednak najczęściej prostą formułę Cockcrofta-Gaulta (różnica w wyliczonym klirensie kreatyniny/eGFR za pomocą obu wzorów w prezentowanej pracy wyniosła 12 ml/min).

Standardy amerykańskie rekomendują użycie obu formuł, jednak nie precyzują, którą wartość GFR ostatecznie należy przypisać pacjentowi. Na problem różnic w uzyskanych wartościach filtracji kłębuszkowej zwrócili już uwagę autorzy wzoru MDRD. Porównując wielkość eGFR wyliczoną ze wzorów MDRD oraz klirensu kreatyniny wg Cockcrofta-Gaulta w porównaniu do klirensu oznaczonego za pomocą znacznika izotopowego, jako metody referencyjnej stwierdzili, że wzór Cockcrofta-Gaulta średnio zawyża rzeczywistą wartość klirensu kreatyniny o 16% (7). W badaniu Rigalleau i wsp. (17) dotyczącym „wiarygodności” obu wzorów w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 różnica między uzyskanymi wartościami klirensu kreatyniny/GFR wyniosła 11 ml/min, z wskazaniem na zawyżanie wielkości filtracji kłębuszkowej przez użycie wzoru Cockcrofta-Gaulta (odzwierciedla to wyniki uzyskane w prezentowanej pracy). Analizując dalej podgrupy chorych, z umiarkowanym i ciężkim uszkodzeniem funkcji nerek rzeczywistą wielkość GFR (szacowaną za pomocą znacznika izotopowego) najtrafniej odzwierciedlał wzór MDRD (17). Biorąc jednak pod uwagę fakt, że badanie, z którego pochodzi wzór MDRD przeprowadzono na półtoratysięcznej populacji amerykańskiej z wyjściowym uszkodzeniem nerek (średni GFR około 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), wielu autorów podjęło próbę oceny „wydajności” formuły w realiach europejskich na różnych grupach pacjentów. W analizie przeprowadzonej przez Froissarta i wsp. (18) na 2095 Francuzach wartość klirensu kreatyniny wyliczonej za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta w porównaniu do wzoru MDRD była bardziej zbliżona do wartości referencyjnej uzyskanej za pomocą znaczników radioizotopowych jedynie w grupie chorych z eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. We wszystkich pozostałych stadiach PChN wielkość rzeczywistej filtracji kłębuszkowej najlepiej koresponowała z wynikiem uzyskanym przy użyciu uproszczonego wzoru MDRD. Pomimo to jedynie 70% pacjentów

z GFR szacowanym za pomocą formuły MDRD było prawidłowo sklasyfikowanych do odpowiednich stadiów PChN (94). W innym dużym badaniu populacyjnym obejmującym ponad 5,5 tysiąca osób, wielkość filtracji kłębuszkowej w porównaniu do wielkości uzyskiwanych z użyciem „złotego standardu” radioizotopowego najtrafniej odzwierciedlał wzór MDRD, ale tylko w przedziale eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W zakresach eGFR od 60 do 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> użycie wzoru MDRD powodowało zaniżenie rzeczywistej wartości filtracji kłębuszkowej, zaś przy eGFR powyżej 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zawyżenie wyniku (19).

**Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe ograniczenia zastosowania obu wzorów: Cockcrofta-Gaulta i uproszczonego wzoru MDRD w prezentowanej pracy wykorzystano jeszcze dwa wzory celem pełniejszego obrazu funkcji nerek badanej populacji. Użyto ponownie wzoru Cockcrofta-Gaulta, ale po wyliczeniu należnej masy ciała chorego. Różnica w uzyskanej średniej wartości klirensu kreatyniny za pomocą formuły Cockcrofta-Gaulta oraz formuły Cockcrofta-Gaulta z uwzględnieniem należnej masy ciała była zasadnicza, zwłaszcza w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2.** Zaobserwowano redukcję klirensu kreatyniny aż o 22 ml/min. Różnica ta jest wynikiem przede wszystkim znacznej nadwagi populacji chorych z cukrzycą (średnie BMI ponad 30 kg/m<sup>2</sup>). Wysokie wartości klirensu kreatyniny przy zastosowaniu samego wzoru Cockcrofta-Gaulta wynikają z dużej masy ciała pacjentów, z dużej zawartości tkanki tłuszczowej, która jednak nie jest źródłem kreatyniny (jak np. tkanka mięśniowa) oraz z obserwowanego u około 30% otyłych pacjentów zjawiska hiperfiltracji (20).

Na problem właściwej oceny funkcji nerek u znacznie otyłych pacjentów zwróciło uwagę wielu autorów. W francuskim badaniu przeprowadzonym na 200 chorych z cukrzycą typu 2 zastosowanie wzoru Cockcrofta-Gaulta u otyłych pacjentów prowadziło do 30% zawyżenia właściwego klirensu kreatyniny ocenianej metodą znacznika izotopowego. Z kolei uproszczony wzór MDRD zaniżał wielkość GFR u wszystkich pacjentów i tylko w 65% przypadków zapewniał właściwą klasyfikację do odpowiednich stadiów PChN (21). Podobne wyniki uzyskał Cirillo i wsp. (22), analizując wartości GFR uzyskane z zastosowaniem różnych wzorów w porównaniu do klirensu inuliny. Formuła Cockcrofta-Gaulta zawyżała wielkość klirensu kreatyniny u znacznie otyłych pacjentów, zaniżała zaś u osób z niedowagą i w starszym wieku. Uproszczony wzór MDRD miał tendencję do zaniżania „rzeczywistego” GFR i najlepiej korespondował z klirensem inuliny przy obniżonych wartościach filtracji kłębuszkowej (22). Z powodu zarysowanej w wielu badaniach tendencji do znacznego zawyżania klirensu kreatyniny przy zastosowaniu wzoru Cockcrofta-Gaulta, zwłaszcza u otyłych chorych (nawet o 55%) (23), niektórzy autorzy w formule w miejsce wagi pacjenta podstawiali wyliczoną należną masę ciała. Użycie należnej masy ciała we wzorze Cockcrofta-Gaulta prowadzi

jednak do zaniżenia rzeczywistej wielkości klirensu kreatyniny (12, 20).

Z prezentowanych powyżej publikacji wynikają obserwowane w niniejszym badaniu duże różnice w wielkości klirensu kreatyniny z zastosowaniem wzorów: Cockcrofta-Gaulta i Cockcrofta-Gaulta z uwzględnieniem należnej masy ciała. Większa różnica w grupie pacjentów z cukrzycą bierze się ze znacznej nadwagi badanej populacji w porównaniu do grupy bez cukrzycy (średnie BMI 30,64 vs 27,94 kg/m<sup>2</sup>, p < 0,001).

Ostatnim ze wzorów użytym w prezentowanej pracy był wzór CKD-EPI, stworzony przez autorów wzoru MDRD i jego modyfikacji. W badaniu, z którego pochodzi średni GFR oszacowany przy zastosowaniu nowego wzoru był o 9,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wyższy w stosunku do wyniku uzyskanego za pomocą wzoru MDRD. Analizując jednak poszczególne podgrupy pacjentów, różnicy tej nie obserwowano u chorych z wyjściowym uszkodzeniem funkcji nerek (GFR równym bądź poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (10). W niniejszym badaniu wielkości filtracji kłębuszkowej przy zastosowaniu obu wzorów w obu grupach pacjentów były porównywalne. Podobne wyniki uzyskano w badaniu oceniającym wiarygodność nowego wzoru CKD-EPI. Różnice pomiędzy wielkościami GFR uzyskanymi przy użyciu obu wzorów w poszczególnych podgrupach chorych (jak np. obecność cukrzycy, znacznej nadwagi, pacjenci po zabiegu przeszczepienia nerki) nie były duże i sięgały maksymalnie kilku ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (24).

**Wszystkie metody oceny filtracji kłębuszkowej zastosowane w prezentowanej pracy, jak przedstawiono powyżej, nie są pozbawione wad i ograniczeń. Duże różnice pomiędzy uzyskanymi wynikami GFR, zwłaszcza w podgrupie chorych z cukrzycą, nakazują szczególną ostrożność przy interpretacji funkcji nerek u tych pacjentów w oparciu tylko o jeden wzór.** Nawet użycie zalecanego wzoru MDRD do wyliczenia wielkości GFR jak już wspomniano powyżej, prawidłowo klasyfikuje chorych do odpowiednich stadiów PChN tylko w 70% (18).

Ograniczeniem prezentowanej pracy jest z pewnością jednorazowe oznaczenie stężenia kreatyniny i na tej podstawie oszacowanie filtracji kłębuszkowej. Zgodnie z obowiązującą definicją z 2002 roku przewlekłą chorobę nerek można rozpoznać w sytuacji, gdy obniżona filtracja kłębuszkowa (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) utrzymuje się przez ≥ 3 miesiące z lub bez innych cech uszkodzenia nerek (1). Jednak dotychczas przeprowadzone największe badania populacyjne dotyczące częstości występowania PChN (NHANES III w Ameryce, PolNef w Polsce) opierały się na jednorazowym oszacowaniu GFR jako najprostszym sposobie screeningu PChN. Aktualnie na łamach największych nefrologicznych pism toczy się debata na temat rozpoznawania PChN (czy sam GFR poniżej 60 ml/min rzeczywiście wystarcza do rozpoznania PChN), reklasyfikacji stadiów PChN i rokowania chorych z PChN (25). W ostatnio opublikowanym dużym badaniu populacyjnym ponad 26 tysięcy dorosłych Amerykanów,

których poddano prawie 5-letniej obserwacji, stwierdzono znamienne zwiększenie wartości predykcyjnej dla zgonu i rozwoju schyłkowej niewydolności nerek przy równoczesnym oznaczaniu eGFR na podstawie stężeń kreatyniny i cystatyny C w surowicy oraz ilorazu stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (ACR) (26). Przy oznaczaniu wszystkich 3 markerów (eGFR kreatyniny, eGFR cystatyny C i ACR) ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego w ciągu obserwacji wyniosło 34,1 na 1000 osobolat, natomiast przy oznaczaniu tylko eGFR kreatyniny 0,33 na 1000 osobolat. Pacjenci z rozpoznaną PChN tylko na podstawie eGFR kreatyniny (przy prawidłowym eGFR cystatyny C i ACR) nie mieli zwiększonego ryzyka zgonu czy progresji do schyłkowej niewydolności nerek (26). Badanie rozpoczęło burzliwą dyskusję, czy istnieje rzeczywiste uzasadnienie do wprowadzania nowych modeli stratyfikacji ryzyka PChN w codziennej praktyce kli-

nicznej z uwzględnieniem więcej parametrów niż tylko eGFR kreatyniny (27). Zarzutom do powyższej pracy był brak drugiego oszacowania GFR kreatyniny w ciągu 3 miesięcy. Podkreślono jednak, iż lepsze jest jednorazowe oznaczenie eGFR (stąd w badaniu NHANES ponad 9,9 mln Amerykanom postawiono rozpoznanie PChN na podstawie jednorazowego oszacowania GFR < 60 ml/min) i świadomość ewentualnych nieprawidłowości, zaplanowanie dalszej diagnostyki, niż tworzenie skomplikowanych modeli rozpoznawania i stratyfikacji PChN, które nie będą stosowane w codziennej praktyce klinicznej (27).

## WNIOSKI

Obecność przewlekłej choroby nerek (definiowanej jako obniżony GFR poniżej 60 ml/min) u pacjentów z cukrzycą kierowanych na zabiegi przezskórnych interwencji wieńcowych jest wysoka pomimo prawidłowych stężeń kreatyniny.

## PIŚMIENNICTWO

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1-266.
- Naidu SS, Selzer F, Jacobs A et al.: Renal insufficiency is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1160-1164.
- Rosenblum MA, Robbins MJ, Farkouh ME et al.: Diminished benefits of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with severe renal insufficiency. *Nephron Clin Pract* 2009; 113: 198-202.
- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S et al.: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1515-1519.
- Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R et al.: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2009. Wydawnictwo Drukonsul, Gdańsk 2010.
- Rutkowski B, Małyżko J, Stompór T, Czekalski S: Epidemiologiczne, społeczne i farmakoeconomiczne znaczenie postępowania nefroprotekcynowego. Nefroprotekcja. Podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego. Pod red. Bolesława Rutkowskiego, Stanisława Czekalskiego, Michała Myśliwca. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470.
- Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al.: Predictive performance of the modification of diet in renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773.
- Verhave JC, Fesler P, Ribstein J et al.: Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 233-241.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al.: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
- Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephrol* 1976; 16: 31-41.
- Lim WH, Lim EM, McDonald S: Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology* 2006; 11: 250-256.
- Bachórzewska-Gajewska H, Małyżko J, Małyżko JS et al.: Estimation of glomerular filtration rate in patients with normal serum creatinine undergoing primary PCI: is it really normal? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1736-1738.
- Bachórzewska-Gajewska H, Małyżko J, Małyżko JS et al.: Estimation of renal function in patients with normal serum creatinine undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 115: 125-130.
- Bachórzewska-Gajewska H, Małyżko J, Małyżko JS et al.: Undiagnosed renal impairment in patients with and without diabetes with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary intervention. *Nephrology* 2006; 11: 549-554.
- Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL et al.: Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2769-2775.
- Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C et al.: Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005; 28: 838-843.
- Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al.: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773.
- Stevens LA, Coresh J, Feldman HI et al.: Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749-2757.
- Delanaye P, Radermecker RP, Rorive M et al.: Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading: concept and example. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2024-2028.
- Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C et al.: The Mayo Clinic quadratic equation improves the prediction of glomerular filtration rate in diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 813-818.
- Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG: Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1791-1798.
- Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C et al.: Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment. *Metabolism* 2006; 55: 108-112.
- Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL et al.: Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 30: 1-8.

25. De Jong PE, Gansevoort RT: Fact or fiction of the epidemic of chronic kidney disease-let us not squabble about estimated GFR only, but also focus on albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1092-1095.
26. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S et al.: Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011; 305: 1545-1552.
27. Tonelli M, Manns B: Supplementing creatinine-based estimates of risk in chronic kidney disease. Is it time? *JAMA* 2011; 305: 1593-1595.

otrzymano/received: 04.01.2013  
zaakceptowano/accepted: 15.02.2013

Adres/address:  
\*Urszula Matys  
Klinika Kardiologii Inwazyjnej  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24a, 15-276 Białystok  
tel.: +48 (85) 746-84-96, fax: +48 (85) 746-88-28  
e-mail: ulasudnik3232@wp.pl