

Rovnice MDRD: pro a proti

Jabor A.^{1,2}, Hornová L.³, Bořil P.², Moravcová H.², Fischlová D.³

¹Katedra klinické biochemie IPVZ Praha

²Oddělení klinické biochemie a hematologie Nemocnice Kladno

³Hemodialyzační oddělení Nemocnice Kladno

SOUHRN

Cíl studie: Ověřit vztahy mezi různými způsoby odhadu glomerulární filtrace ze sérových koncentrací cystatinu nebo kreatininu a dalších analytů.

Typ studie: Retrospektivní analýza výsledků vyšetření funkce ledvin v podmínkách rutinní zdravotní péče o ambulantní a hospitalizované nemocné.

Metody: Výběr 533 nálezů vyšetření funkce ledvin z databáze LIS, výpočet glomerulární filtrace (GF) podle čtyř postupů: regresní rovnice studie MDRD (GF MDRD) a třemi rovnicemi ze sérového cystatinu C (GF cystatin).

Výsledky: Interkvartilový rozsah sérového kreatininu byl 82–171 $\mu\text{mol/l}$, cystatinu C 1,04–2,46 mg/l, hodnoty glomerulární filtrace se pohybovaly v pásmu fyziologické hodnoty i v pásmech hodnot omezení GF. GF MDRD vykazovala rozdíly mezi pohlavími, hodnoty u mužů byly o 0,2 ml/s vyšší než u žen ($p = 0,0005$). Korelační koeficient (r) mezi GF MDRD a GF z cystatinu C byl 0,892, lepší vztah byl u žen ($r = 0,933$), podstatně horší u cystatinu C pod 1,5 mg/l ($r = 0,538$). Hodnoty GF MDRD byly o 0,15 ml/s vyšší než hodnoty GF cystatinu.

Závěry: Odhady GF podle rovnice MDRD a z cystatinu C jsou nezáměnitelné. U rovnice MDRD jsou významné rozdíly mezi pohlavími. Korelace mezi metodami se snižuje s rostoucí hodnotou filtrace. Rovnice GF MDRD nadhodnocuje výsledky zejména v oblasti patologicky zvýšené koncentrace cystatinu C, rozdíly jsou rovněž mezi různými výpočty GF z cystatinu C.

Klíčová slova: cystatin C, glomerulární filtrace, MDRD rovnice.

SUMMARY

Jabor A., Hornová L., Bořil P., Moravcová H., Fischlová D.: MDRD Formula: pros and cons

Objective: To evaluate relations among different equations for GFR calculation based on serum concentrations of cystatin C or creatinine and other analytes.

Design: Retrospective analysis of data from routine examination of kidney function in outpatients and hospitalized patients.

Material and Methods: Selection of 533 examination of kidney function from laboratory information system, calculation of glomerular filtration rate (GFR) according to MDRD formula (GFR MDRD) and with three equations based on serum cystatin C levels (GFR cystatin).

Results: Interquartile range for serum creatinine was 82–171 $\mu\text{mol/l}$, for cystatin C 1.04–2.46 mg/l, values of GFR were normal and decreased. GFR MDRD displayed differences between men and women, values in men were higher of about 0.2 ml/s ($P = 0.0005$). Coefficient of correlation (r) between GFR MDRD and GFR cystatin was 0.892, higher correlation was found in women ($r = 0.933$), weak correlation was connected with cystatin C under 1.5 mg/l ($r = 0.538$). Values of GFR MDRD were of about 0.15 ml/s higher than values of GFR cystatin.

Conclusions: Estimates of GFR according MDRD formula and cystatin C are not interchangeable. GFR MDRD displayed significant differences between sexes. Correlation among methods is lower with increased GFR. MDRD formula overestimated results with increased serum concentrations of cystatin C, there are differences among different equations derived from serum cystatin C.

Key words: cystatin C, glomerular filtration rate, MDRD formula.

Úvod

Rovnice pro odhad glomerulární filtrace (GF), jak byla formulována v multicentrické studii projektu Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) se dostala do povědomí odborné veřejnosti poměrně rychle, protože z dostupných laboratorních ukazatelů (sérové koncentrace kreatininu, urey a albuminu), věku a pohlaví poskytuje spolehlivou informaci o GF (1). Snaha o zjednodušení výpočtu vedla k využívání několika modifikací rovnice. Je však vcelku pochopitelné, že rovnice založená zejména na koncentraci sérového kreatininu bude zatížena podobnými problémy, které nespécifická Jaffého rovnice přináší (2, 3). Cystatin C je nízkomolekulární protein filtrovaný glomeruly a opakovaně byla prokázána jeho spolehlivost při odhadu GF (4, 5, 6, 7,

8, 9). Cílem práce bylo posoudit rozdíly mezi odhadem GF z cystatinu C a odhadem GF pomocí rovnice MDRD. Současně jsme se pokusili analyzovat rozdíl mezi třemi různými postupy odhadu GF z cystatinu C. Rovnice byly zvoleny buď jako nejvíce používané v našich laboratořích, nebo se jedná o zcela recentní rovnice (3, 4, 8, 9).

Metodika

Retrospektivně jsme z databáze laboratorního informačního systému (LIS) vybrali 533 nálezů vyšetření funkce ledvin. Jednalo se o pacienty, u kterých byly k dispozici údaje umožňující výpočet GF podle rovnice MDRD (rovnice 1) z GF z cystatinu C (rovnice 2, 3 a 4).

Rovnice 1 (GF MDRD)

Byla převzata z multicentrické studie zabývající se vlivem nízkoproteinové diety na rychlost progresu chronických renálních onemocnění (Modification of Diet in Renal Disease – MDRD). V této studii (1) autoři navrhli vzorec pro predikci glomerulární filtrace vyplývající z multivariátní regresní analýzy na podkladě sérové koncentrace kreatininu (Screat), močoviny (Surea) a albuminu (Salb) a základních demografických veličin:

$$\text{GF MDRD} = 2,83 \cdot (\text{Screat} \cdot 0,0113)^{-0,999} \cdot \text{věk}^{-0,176} \cdot (\text{Surea} \cdot 2,8)^{0,17} \cdot (\text{Salb})^{0,318}$$

Hodnota Screat je vyjádřena v $\mu\text{mol/l}$, věk v rocích, Surea v mmol/l a Salb v g/dl . U žen je třeba takto vypočítanou hodnotu násobit faktorem 0,762. Dále tento výpočet označujeme jako GF MDRD.

Rovnice 2 (GF cystatin_A)

Jedná se o rovnici odhadu GF podle Grubba (4, 5) z koncentrace cystatinu C v séru:

$$\text{GF cystatin}_A = 1,24725 \cdot \text{cystatin}^{-1,3333}$$

Rovnice 3 (GF cystatin_B)

Je novější modifikace Grubbovy rovnice (8):

$$\text{GF cystatin}_B = 1,485 \cdot \text{cystatin}^{-1,675}$$

Rovnice 4 (GF cystatin_C)

Je převzata z recentní práce Grubba (9)

$$\text{GF cystatin}_C = 1,4115 \cdot \text{cystatin}^{-1,680} \cdot 1,384 \text{ (pouze pro dítě pod 14 let)} \cdot 0,948 \text{ (pouze pro ženy)}$$

Všechny čtyři rovnice vznikly regresí ke standardní metodě určení glomerulární filtrace a všechny zahrnují korekci na tělesný povrch. Pro zjednodušení dále uvádíme jako jednotku filtrace ml/s , ačkoli ve skutečnosti se jedná o $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$.

Při statistickém zpracování jsme použili základní statistické postupy pro charakteristiku souboru (výpočet mediánu, výpočet percentilů, respektive kvartilů). Pro porovnání metod jsme použili neparametrickou metodu Passinga a Babloka, metodu Blanda a Altmana, výpočet pořadového koeficientu korelace podle Spearmana. Dále jsme použili párový a nepárový Wilcoxonův test.

Výsledky

Vyšetřený soubor zahrnoval 533 nálezů pacientů v ambulantní i lůžkové péči. Zastoupeni byli pacienti s fyziologickou, hraniční a patologickou glomerulární filtrací. Medián věku pacientů byl 61 let (interkvartilové rozpětí 52–72 let). V souboru byli přibližně rovnoměrně zastoupeni muži ($n = 269$) i ženy ($n = 264$). Medián věku mužů byl 59 (52–70) let, ženy byly starší, medián věku 63 (54–73 let, $p < 0,02$). Děti pod 14 let bylo pouze 5.

Tabulka 1 popisuje změřené a vypočtené ukazatele a je uvedena statistická významnost rozdílu mezi muži a ženami.

Graf 1 ukazuje, že u nemocných s fyziologickou nebo jen mírně zvýšenou koncentrací cystatinu C (pod 1,5 mg/l) poskytuje nejvyšší hodnoty rovnice 3 (GF cystatin_B, viz též tabulka 1). Naopak u nemocných se zvýšenou koncentrací cystatinu C v séru (1,5 mg/l a vyšší) nadhodnocuje výsledky rovnice MDRD (graf 2, tabulka 1).

Table 1. Measured and calculated values. GRF is given in $\text{ml} \cdot \text{s}^{-1} (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$

Measured and calculated	Median (25.–75. percentile)			P value (probability of differences between men and women, Wilcoxon unpaired test)
	Whole group (N = 533)	Men (N = 269)	Women (N = 264)	
Serum creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	106 (82–171)	111 (88–169)	99 (76–178)	0.0006
Serum albumin (g/l)	40 (36–43)	41 (37–43)	40 (36–42)	0.0174 (*)
Serum urea (mmol/l)	7.50 (5.38–13.05)	7.0 (5.28–11.5)	8.2 (5.5–13.7)	N.S.
Serum cystatin C (mg/l)	1.44 (1.04–2.455)	1.38 (1.05–2.28)	1.50 (1.01–2.56)	N.S.
Age (years)	61 (52–72)	59 (52–70)	63 (54.–73)	0.0179
GFR MDRD	0.947 (0.462–1.210)	1.042 (0.608–1.388)	0.851 (0.412–1.220)	0.0005
GFR Cystatin _A	0.767 (0.377–1.184)	0.812 (0.416–1.169)	0.730 (0.357–1.231)	N.S.
GFR cystatin _B	0.806 (0.330–1.391)	0.866 (0.374–1.368)	0.757 (0.309–1.460)	N.S.
GFR cystatin _C	0.756 (0.301–1.300)	0.822 (0.354–1.300)	0.681 (0.277–1.316)	N.S.

(*) not significant with the use of unpaired t-test

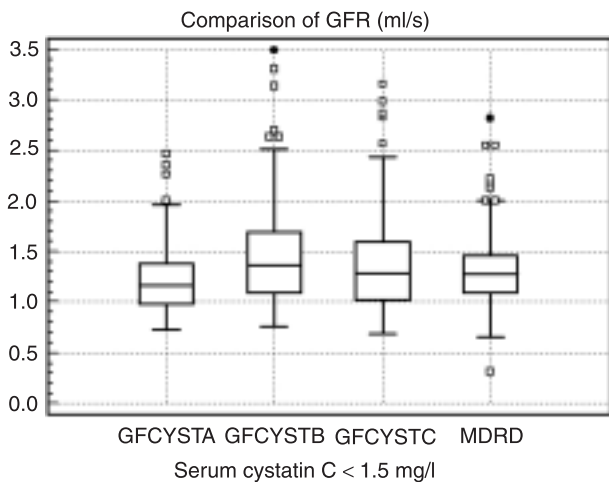


Fig. 1. Comparison of GFR calculated according to MDRD formula and three cystatin C based equations. GFCYSTA = equation 2, GFCYSTB = equation 3, GFCYSTC = equation 4. Subset of patients with serum cystatin C under 1.5 mg/l.

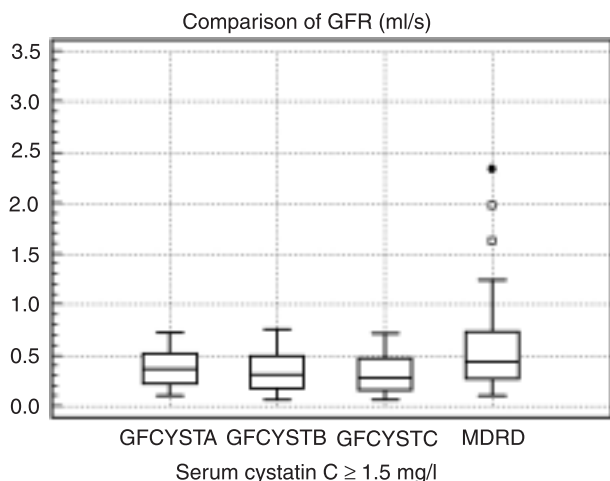


Fig. 2. Comparison of GFR calculated according to MDRD formula and three cystatin C based equations. Subset of patients with serum cystatin C 1.5 mg/l and more. Vertical axis is the same as in figure 1. Other explanation – see Fig. 1.

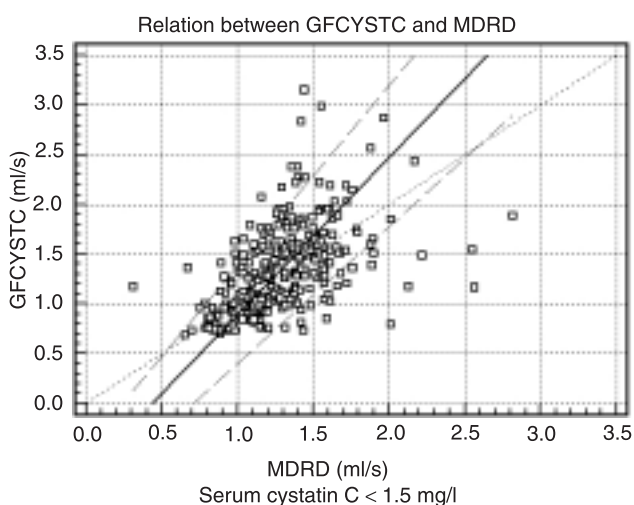


Fig. 3. Passing-Bablok regression between GFR cystatin_c (equation 4) and MDRD. Subset of patients with serum cystatin C under 1.5 mg/l. Vertical axis is the same as in Fig. 1.

Vztahy mezi metodami jsme posuzovali pomocí korelační analýzy, Passingovy-Bablokovy regrese a Blandových-Altmanových grafů.

Pro zhodnocení vztahů mezi metodami jsme se zaměřili pouze na rovnici MDRD a recentní rovnici Grubba (rovnice 4). Passingovu-Bablokovu neparametrickou regresi vazby mezi rovnicí 1 a 4 uvádějí grafy 3 a 4. Uvádíme záměrně pouze vztahy pro pacienty se sérovým cystatinem C pod 1,5 mg/l ($n = 284$), respektive 1,5 mg/l a vyšší ($n = 249$). Na grafech 5 a 6 je vztah mezi výpočty zvlášť pro muže a pro ženy. U všech grafů je pro názornost zvolen stejný rozsah 0–3,5 ml/s. Zcela podobné výsledky byly při zhodnocení vztahu mezi rovnicí 1 a rovnicemi 2, respektive 3.

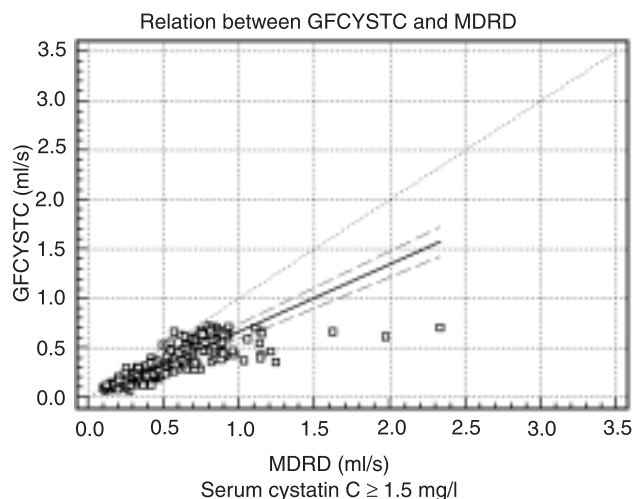


Fig. 4. Passing-Bablok regression between GFR cystatin_c (equation 4) and MDRD. Subset of patients with serum cystatin C 1.5 mg/l and more. Axes are as in Fig. 3.

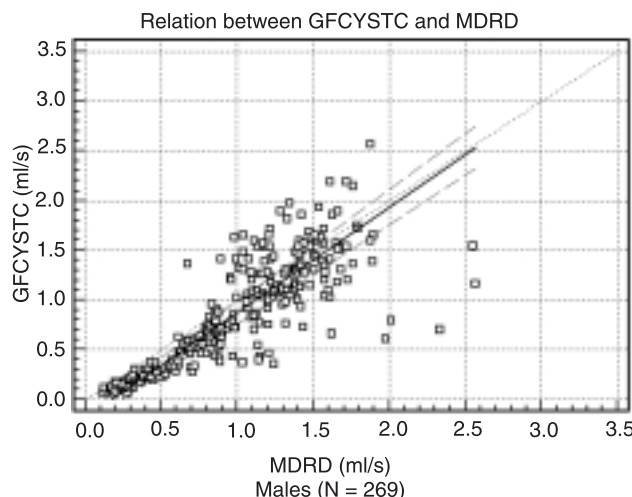


Fig. 5. Passing-Bablok regression between GFR cystatin_c (equation 4) and MDRD. Males only ($N = 269$). Axes are as in Fig. 3.

Korelační koeficient mezi rovnicí 1 a 4 (respektive 2 a 3, z matematických důvodů jsou stejné) byl 0,892 pro celý soubor. Pokud jsme analyzovali zvlášť soubor s ohledem na koncentraci sérového cystatinu C, byl korelační koeficient 0,538 pro pacienty se sérovým cystatinem C pod 1,5 mg/l a 0,899 pro pacienty se sérovým cystatinem C 1,5 mg/l a vyšším (rozdíl mezi ko-

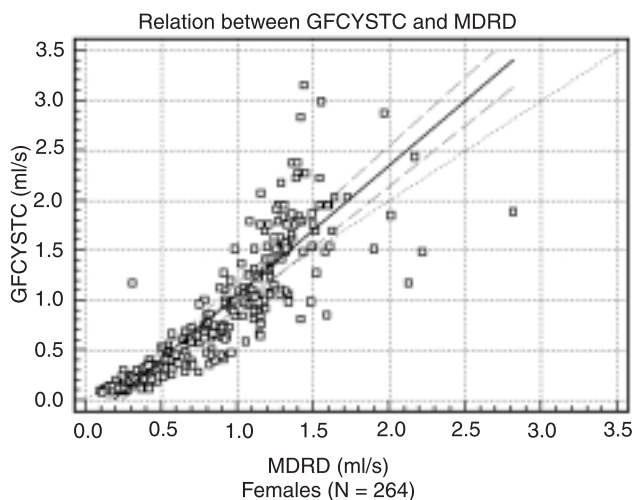


Fig. 6. Passing-Bablok regression between GFR cystatin_c (equation 4) and MDRD. Females only (N = 264). Axes are as in Fig. 3.

eficienty je významný, $p = 0,0000$). Korelační koeficient byl 0,856 pro muže a 0,933 pro ženy (rozdíl mezi korelačními koeficienty není významný, $p > 0,07$).

Bland-Altmanovu analýzu ukazujeme pouze jako průměr diferencí s 95% intervalem spolehlivosti (tab. 2). Z tabulky 2 vyplývá, že výpočty podle rovnic 2–4 poskytují častěji nižší výsledky než rovnice MDRD. Pokud bychom jako referenční výpočet brali Grubbovu rovnici 4, rovnice MDRD nadhodnocuje výsledky nejvíce v oblasti patologicky zvýšené koncentrace cystatinu C v séru a u mužů.

Table 2. Results of Bland-Altman analysis

Group	Mean difference (95% confidence interval)		
	GFR cystatin _A – MDRD	GFR cystatin _B – MDRD	GFR cystatin _C – MDRD
All patients	-0.11 (-0.66 to 0.44)	0 (-0.75 to 0.75)	-0.07 (-0.73 to 0.60)
Serum cystatin C under 1.5 mg/l	-0.09 (-0.75 to 0.57)	0,14 (-0.73 to 1.01)	0.04 (-0.73 to 0.82)
Serum cystatin C 1.5 mg/l and more	-0.13 (-0.52 to 0.26)	-0.17 (-0.55 to 0.21)	-0.19 (-0.58 to 0.19)
Men	-0.19 (-0.73 to 0.35)	-0.09 (-0.74 to 0.56)	-0.13 (-0.75 to 0.48)
Women	-0.03 (-0.55 to 0.49)	0.09 (-0.72 to 0.89)	0,00 (-0.69 to 0.69)

Diskuse

Věková struktura souboru (rovnoměrné zastoupení mužů a žen, které ovšem byly významně starší) může vysvětlit častěji patologické hodnoty ukazatelů charakterizujících funkci ledvin a glomerulární filtraci (vyšší urea, méně výrazný pohlavní rozdíl mezi muži a ženami, nižší odhady glomerulární filtrace) i nepatrně nižší koncentraci albuminu (tab. 1). Sérový cystatin C by neměl vykazovat rozdíly mezi pohlavími (4, 5, 6), v tabulce uvedené rozdíly s vyšší koncentrací u žen nebyl významný.

Za podstatné lze považovat, že při použití výpočtu GF z koncentrace cystatinu C není rozdíl mezi pohlavími, ale je naopak významný rozdíl mezi muži a ženami při použití výpočtu MDRD (tab. 1). Z tohoto hlediska se zdá, že faktor 0,762 v rovnici MDRD pro ženy (1) je příliš nízký. Vcelku nejasné, ale z této práce nehodnotitelné – vzhledem k absenci referenční metody („zlatého standardu“) stanovení GF – jsou rozdíly mezi Grubbem navrženými metodami odhadu GF. Mění se rozdíl hodnot proti výpočtu MDRD (rovnice 1) se změnou koncentrace cystatinu C. Pro pacienty se sérovým cystatinem C nad 1,5 mg/l pak již rovnice 1 (MDRD) poskytuje číselně nejvyšší hodnoty (tab. 2, graf 2). Je však nutné poznamenat, že výpočet MDRD je určen pro pacienty s chronickým selháváním ledvin, nikoli pro osoby s fyziologickou nebo hraniční funkcí glomerulů. U těchto pacientů naopak nadhodnocuje výsledky výpočet rovnice 3 (GF cystatin_B) (graf 1).

Podle očekávání je nejtěsnější korelace mezi výpočty v oblasti snížených hodnot filtrace (graf 4). V oblasti fyziologických a mírně zvýšených koncentrací cystatinu C je korelace méně těsná (graf 3). Těsnější vztah u žen je obtížné vysvětlit, v úvahu přichází především větší rozsah hodnot směrem k patologii (jednalo se o starší nemocné s pravděpodobnějším polymorbiditou, vyššími koncentracemi urey a nižšími koncentracemi albuminu). Je rovněž nutné zmínit i fakt, že ve většině případů není vztah mezi výpočty lineární.

U všech uvedených výpočtů odpadá sběr moče, často zatížený chybami. Na straně výhod rovnice MDRD převládá finanční nenáročnost a relativní spolehlivost v celém pásmu filtrace, nevýhodou jsou problémy stanovení kreatininu, choroby spojené s výskytem hypoalbuminémie/nefrotický syndrom, jaterní selhání). Na straně výhod rovnic z cystatinu C je nezávislost na dietě a katabolismu, nevýhodou je cena stanovení a omezení použití pro oblast GF pod 0,3 ml/s. Všechny uvedené výpočty korelují s uznávanými metodami stanovení GF, jsou však vzájemně nezaměnitelné.

Závěry

1. Rovnice MDRD ve většině případů poskytuje číselně vyšší hodnoty než rovnice odhadu GF ze sérového cystatinu C. Tento fakt je zřetelnější v oblasti zvýšeného cystatinu (snížených filtrací).
2. V oblasti normálních a zvýšených filtrací (nezvýšený cystatin) poskytuje významně vyšší výsledky rovnice 3 (GF cystatin_B).
3. MDRD poskytuje výrazně nižší hodnoty u žen, ale tento fakt se vytrácí ve vyšších hodnotách filtrace, kde GF odhadované z cystatinu C poskytuje u žen dokonce vyšší hodnoty než MDRD.
4. Výhodou použití sérového cystatinu C je (relativní) nezávislost na věku a malá závislost na pohlaví. Nevýhodou je vyšší cena stanovení a nelineární vztahy s jinými odhady glomerulární filtrace včetně rovnice MDRD.
5. Nevýhodou použití rovnice MDRD je převzetí všech problémů, které jsou spojeny se stanovením sérového kreatininu.

6. Je nutné počítat s tím, že mezi odhadem glomerulární filtrace z cystatinu C a rovnicí MDRD jsou výrazné rozdíly, závislé na pásmu filtrace a na pohlaví. Pro monitorování renálních funkcí je tak nutné využívat pouze jednu z metod (včetně laboratorního stanovení), vybranou na základě kritického zhodnocení jejich vlastností.

Autoři děkují prof. MUDr. O. Schückovi, DrSc., za cenné připomínky k textu.

Literatura

1. **Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B. et al.** A more accurate Method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am. Intern. Med.*, 1999, 130, p. 461–470.
2. **Schück, O., Tesař, V., Teplan, V. et al.** *Klinická nefrologie*. Praha : MEDPRINT 1995, s. 8–11.
3. **Hornová, L., Jabor, A., Schück et al.** Sérový cystatin C v porovnání s ostatními možnostmi stanovení hodnoty glomerulární filtrace u pacientů s normální hodnotou urey a kreatininu. *Aktuality v nefrologii*, 2005, č. 4, s. 103–109.
4. **Grubb, A.** Cystatin C – Properties and use as diagnostic marker. *Adv. Clin. Chem.*, 2000, 35, p. 63–99.
5. **Jabor, A., Friedecký, B., Hornová, L., Břešťan, D., Fischlová, D.** Cystatin C. Část 2: diagnostická senzitivita a specifita, ROC analýza hodnocení glomerulární filtrace, biologická variabilita a použití v dalších diagnostických situacích. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, 10 (31), č. 4, s. 238–242.
6. **Friedecký, B., Jabor, A., Břešťan, D., Hornová, L., Fischlová, D.** Cystatin C. Část 3: metody, analytické znaky měření, preanalytické a biologické vlivy, referenční intervaly. *Klin. Biochem. Metab.*, 2002, 10 (31), č. 4, s. 243–248.
7. **Laterza, G. F., Price, C. P., Scott, M.G.** Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin. Chem.*, 2002, 48, p. 696–707.
8. **Grubb, A., Bjork, J., Lindstrom, V., Sterner, G., Bondesson, P., Nyman, U.** A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2005, 65, 2, p. 153–162.
9. **Grubb, A., Nyman, U., Björk, J. et al.** Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barrat prediction equations for children. *Clin. Chem.*, 2005, 51, 8, p. 1420–1431.

Do redakce došlo 22. 9. 2005.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Antonín Jabor, CSc.
 Katedra klinické biochemie IPVZ Praha
 Oddělení klinické biochemie a hematologie
 Oblastní nemocnice Kladno, a. s.
 Vančurova 1548
 272 59 Kladno
 e-mail: jabor@nextra.cz

(pokračování z č. 3, s. 161)

Tematický plán kurzů Katedry klinické biochemie IPVZ pro období říjen 2005 – červen 2006 (část 5)

211016 Kurz – Nové analyty

Určeno pro pracovníky laboratorního komplementu, lékaře ve specializační přípravě, nefrology a hematology.

Předběžný program: Vyšetřovací metody, interpretace, klinika. Volné lehké řetězce v séru (analytický přístup, volba přístrojové techniky, hodnocení); cystatin C (současné možnosti využití v nefrologii); protein S 100B (metody stanovení, interpretace u onemocnění CNS se zvláštním zřetelem k poranění CNS, vyšetření v likvoru a u novorozenců; ischemií modifikovaný albumin a jiné markery preneurotické ischemie myokardu); nové nádorové markery; současný význam a přínos vyšetřování natriuretických hormonů z aspektu diagnostiky srdeční dysfunkce a selhání, význam stanovení natriuretických hormonů jako prognostických ukazatelů.

Vedoucí kurzu: prof. MUDr. M. Engliš, DrSc.

Termín konání: 11. 5. 2006

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15

Kurzovné: 300,- Kč

211017 Kurz – SLP 4a: Tvorba dokumentů za pomoci systému SLP v papírové a hypertextové podobě

Určeno pro pracovníky laboratoří klinické biochemie, hematologie, imunologie a mikrobiologie.

Předběžný program: Podrobná instruktáž tvorby základních typů dokumentů SLP, včetně přípravy Příručky jakosti a Laboratorní příručky v papírové a hypertextové podobě. Údržba a další rozvoj dokumentů, změnová řízení, hromadné tisky, hypertextové odkazy, klíčová slova, rejstříky a seznam, archivace, řízený archiv. Problematika hypertextové dokumentace. Praktická cvičení v počítačové učebně. Určeno pokročilým i mírně a pokročilým.

Vedoucí kurzu: ing. M. Zámečník

Termín konání: 22. 5. 2006

Místo konání: Praha 4, Budějovická 15

Kurzovné: 600,- Kč

(pokračování na s. 181)