PARTICULARITĂȚI DE APRECIERE A FUNCȚIEI RENALE ÎN SINDROMUL CARDIORENAL TIP 2

[1]**Elena BIVOL,** dr. șt. med.,
[2]**Livi GRIB,** dr. hab. în med., profesor universitar,
[1,2]**Boris SASU,** dr. șt. med., conferențiar universitar.

[1]IMSP SCM "Sfânta Treime";
[2]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", Republica Moldova.

e-mail: bivol.e@gmail.com

Rezumat

Prevalența afectării cardiorenale este în continuă creștere și este însoțită de mortalitate și morbiditate înaltă, iar diagnosticul sindromului cardiorenal este o adevărata provocare. Eficientizarea aprecierii și stratificării riscului cardiorenal este crucială. Clasificăm, de obicei, pacienții în funcție de RFG estimată și nu distingem între moleculele utilizate pentru măsurători, presupunând ca vom avea același rezultat pentru oricare dintre markeri.

Cuvinte-cheie: cardiorenal, funcție renala.

Summary. Particularities of renal function assessment in type 2 cardiorenal syndrome

The prevalence of cardiorenal impairment is increasing constantly and is accompanied by high mortality and morbid-

ity. The cardiorenal syndrome diagnosis is a real challenge. The cardiorenal assessment and risk stratification efficiency is crucial. We usually classify patients according to the estimated glomerular filtration rate and do not distinguish between the molecules used for estimations, assuming we will have the same result for any of the markers.

Key-words: cardiorenal, renal function.

Резюме. Особенности оценки функции почек при кардиоренальном синдроме 2 типа

Распространенность кардиоренальных нарушений постоянно увеличивается и сопровождается высокой смертностью и заболеваемостью, а диагностика кардиоренального синдрома является реальной проблемой. Эффективность оценки и стратификации кардиоренального риска имеет решающее значение. Мы обычно классифицируем пациентов в соответствии с оценкой скорости клубочковой фильтрации и не различаем молекулы, используемые для измерений, предполагая, что у нас будет одинаковый результат для любого из маркеров.

Ключевые слова: кардиоренальный, функция почек.

Introducere

Există definiții și acorduri internaționale în privința stadializării bolii renale cronice, acute și, respectiv, a leziunii renale. Aceste definiții sunt în continuă revizuire. BCR a fost definita ca un RFGe <60ml/min/1,73 m², acest prag a fost identificat ca reprezentând jumătate din valoarea normală a RFG pentru adulții tineri. De asemenea, este punctul la care există creștere a prevalenței și severității mai multor factori de risc cardiovasculari și apariția modificărilor de laborator caracteristice bolii cronice renale [1]. Acest punct critic a fost utilizat într-o serie de studii în IC (Chew și colab., 2006, de Silva et al., 2006, Khan și colab. 2006) și registre (Heywood et al., 2007; Heywood et al., 2010) pentru investigarea afectării renale semnificative și a valorii prognostice în raport cu morbiditatea, mortalitatea și ratei de respitalizare.

Rata de filtrare a glomerulului (GFR) este recunoscută la nivel internațional drept cel mai bun indice global al rinichiului [2]. Deși ecuațiile se ajustează pentru unii parametri care influențează creatinina, cum ar fi vârsta, sexul și rasa, estimările RFG ar trebui interpretate cu prudență [3]. O preocupare suplimentară este validarea ecuațiilor în populații. Aceste probleme ar trebui să fie luate în considerare atunci când investighează afectarea funcției renale în IC, unde majoritatea participanților au vârsta de peste 65 de ani [4] și RFG de obicei scade odată cu înaintarea în vârsta.

Material și metode

Studiul prospectiv a inclus 170 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) cu fracția de ejecție (FE) redusă și intermediară, 83 pacienti cu SCR și 87 fără SCR, spitalizați în perioada 2016 - 2017 în Clinica Cardiologie, SCM „Sfânta Treime". Aprecierea funcției renale a vizat evaluarea ratei estimative a filtrării glomerulare (RFG) conform formulelor descrise și determinarea gradului de afectare renală conform clasificării K/DOQI. Formula etalon, pentru aprecierea prevalentei SCR, pentru divizarea loturilor și analiza comparativa a fost utilizata aprecierea RFG prin ecuația CKD-EPI ajustata în baza Cistatinei C și creatininei (RFG_{cyscr}).

Rezultate

Am constatat ca valoarea medie a RFG_{cyscr} pentru lotul de studiu a fost de 43,40±1,29 ml/min/m² (95% CI 40,82-45,98, p<0,05) cu variații în intervalul 14 -59 ml/min/m². în lotul control RFGe a avut valoarea medie 78,29±1,34 (95% CI 75,63-80,94, p<0,05) în intervalul 60-113 ml/min/m².

Concomitent a fost determinata RFG și prin alte formule: Ecuația CKD-EPI în baza Creatininei (RFG_{epi}); Ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C (GFR_{cys}); Ecuația Modification of Diet în Renal Disease - MDRD (RFG_m); Ecuația Cockroft Gault clasică (RFG_{CG}); Formula simplă în baza Cistatinei C ($RFG_{100/cys}$).

În tabelul 1 am reprezentat valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații. La analiza comparative am observat o variabilitate înalta între valorile obținute: de la 37,77 ml/min/m² prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C până la 70,37 ml/min/m² prin ecuația Cockroft Gault clasică pentru lotul de studiu; și de la 67,64 ml/min/m² prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C până la 125,6 ml/min/m² prin ecuația Cockroft Gault pentru lotul de control.

În ambele loturi valorile extreme au fost obținute prin aceste doua formule, pe când rezultatele obținute prin utilizarea ecuației CKD-EPI în baza Cistatinei C neajustată a avut cele mai apropiate valori raportat la rezultatele obținute prin ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și Creatininei: 44,33 ml/min/1,73 m² vs. 43,39 ml/min/1,73 m² în lotul de studiu și 79,22 vs. 78,29 ml/min/1,73 m² în lotul control. În studiul nostru, ecuațiile ce au utilizat doar nivelul creatininei serice au supraestimat valoarea RFG comparative cu ecuațiile ce au utilizat nivelul seric al Cistatinei C.

Tabelul 1

Valorile medii ale RFG estimate prin diferite ecuații la subiecți cu SCR și fără afectare renală.

RFG estimata	SCR Medie±SEM	nonSCR Medie±SEM	p
RFG_{cyscr}	43,39±1,29	78,29±1,34	<0,0001
RFG_{cyscrG}	50,92±1,63	91,91±1,89	<0,0001
RFG_{cys}	37,77±1,41	67,64±1,79	<0,0001
RFG_{cysG}	44,34±1,72	79,22±2,17	<0,0001
RFG_{epi}	55,39±2,34	91,93±1,62	<0,0001
RFG_{epiG}	64,74±2,78	108,1±2,51	<0,0001
RFG_{m}	54,27±2,28	94,85±2,49	<0,0001
RFG_{mG}	62,62±2,74	111,19±3,44	<0,0001
$RFG_{100/cistatina}$	60,51±1,79	92,14±2,15	<0,0001
RFG_{CG}	70,37±3,25	125,6±5,06	<0,0001

Multiple studii și evaluări au apreciat răspunsul întârziat al majorării Creatininei în patologia cardiacă acută. Un studiu elaborat de Kervella D și Co. a comparat nivelul RFG apreciat prin diferite metode la o cohortă de subiecți cu sindrom cardiorenal tip 2. Rezultatele obținute confirmă supraestimarea valorilor prin utilizarea ecuației RFGepi comparativ cu RFGcys, RFGcyscr sau RFGm [5]. Am examinat curbele ROC pentru formulele de estimare a RFG pentru aprecierea valorii diagnostice a fiecărui test în raport cu RFG_{cyscr}. în mod ideal, eficacitatea unui test de estimare a RFG trebuie comparat cu RFG măsurată prin clearance-ul plasmatic și urinar al unor markeri exogeni (metoda complexă și dificil de aplicat).

Analizând datele din *tabelul 2* comparativ cu RFG $_{cyscr}$ constatăm că AUC (aria sub curba ROC) are valoare maximă pentru formulele RFG_{cys}(0,94) și RFGepi (0,92), iar pentru ecuația Cockroft Gault clasică s-a înregistrat valoarea minimă (0,87). Sensibilitatea maximă a fost apreciata pentru RFG_{epi} (84,34%) și pentru RFG_{cys}(84,15%), însă pentru criteriu optim diferit RFG≤73 ml/min/m^2 vs. RFG≤50 ml/min/m^2. Specificitatea maximă o are $RFG_{100\text{-}cys}$ (89,39%), însă, în cazul RFG apreciată în baza cistatinei (RFG100-cys) a fost constatată cea mai mică sensibilitate (78,05%) în raport cu RFG_{cyscr}. Valoarea predictivă pozitivă maximă a fost stabilită pentru $RFG_{100\text{-}cys}$(73,9%) și RFG_{cys}(73,8%), în cazul utilizării RFG estimate în baza ecuației Cockroft Gault clasice a identificată cea mai mică valoare predictiva pozitivă (59,3%). Lipsa afectării renale a fost cel mai exact apreciată prin estimarea RFG în baza cistatinei C (valoarea predictivă negativă -93,7%, p<0,001) și RFGepi (valoarea predictiva negativă -93,6%, p<0,001). Formulele de estimare a RFG sunt ajustate la aria suprafeței corporale standard (1,73m^2). Am fost motivați sa verificam valoarea diagnostica a testelor ajustate și neajustate la suprafața corporală, A fost evaluată estimarea RFGe, fără ajustarea la aria suprafeței corporale, prin ecuațiile MDRD, CKD-EPI în baza Creatininei, ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei C și CKD-EPI în baza Cistatinei C și a Creatininei: RFGe (ml/min) x ASC (m^2) / 1,73, unde aria suprafeței corporale ASC (m^2) = (G0.425 x T 0,725) x 0.007184.

La compararea metodelor de estimare a RFG ajustate și neajustate pentru suprafața ariei corporale observăm eficiență crescută pentru formulele ajustate: 0,906 vs. 0,901 pentru RFGm și RFGmG respectiv; 0,915 vs.0,905 pentru RFGepi și RFGepiG; 0,936 vs. 0,928 pentru RFGcys și RFGcysG. Diferența se poate datora și selecției ecuației la care s-a făcut raportarea RFGcyscr *ajustată.*

Datele prezentate în tabelul 2 demonstrează ca toate modelele examinate sunt eficiente pentru diagnosticul afectării renale la pacienți cu IC. Toate metodele de estimare s-au dovedit a fi modele excelente de diagnostic cu excepția metodei de estimare prin ecuația Cockroft Gault clasică (AUC 0,87, p<0,001) care a fost apreciat ca model bun de estimare, date susținute și analiza valorii p = 0,0001. Valoarea diagnostică maximă a fost stabilită pentru ecuațiile CKD-EPI în baza Cistatinei și creatininei, neajustata; ecuația CKD-EPI în baza Cistatinei (ajustată) și ecuația CKD-EPI în baza creatininei (ajustata).

Tabelul 2.

Evaluarea comparative a formulelor de estimare a RFG

Parametru statistic	RFG_{m}	RFG_{epi}	RFG_{cys}	$RFG_{100\text{-}cys}$	RFG_{CG}
AUC	0,91	0,92	0,94	0,9	0,87
Criteriul optim	≤70	≤73	≤50	≤71,94	≤91,1
Sensibilitate, %	80,7	84,34	84,15	78,05	83,1
Specificitate, %	86,0	87,36	84,34	89,39	78,2
Valoarea Predictiva pozitiva (VPP), %	68,9%	71,9%	73,8%	73,9%	59,3%
Valoarea Predictiva Negativa (VPN), %	92,1%	93.6%	93,7%	91,5%	92,4%
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Eficientizarea aprecierii și stratificării riscului cardiorenal este crucială. Rareori este posibilă măsurarea RFG cu un marker exogen în viața reală. Astfel, continuăm să ne bazăm pe aprecierea RFG prin markeri endogeni, necostisitori precum creatinina și cistatina C. Clasificăm, de obicei, pacienții în funcție de RFG estimată și nu distingem între moleculele utilizate pentru măsurători. Practic, presupunem ca vom avea același rezultat pentru oricare dintre markeri.

Am continuat cercetarea prin evaluarea nivelului cistatinei serice. Valoarea medie a cistatinei C a fost de 1,79±0,06 mg/dl (95% CI 1,67-1,91) pentru pacienții cu SCR și de 1,12±0,02 mg/dl (95% CI 1,09-1,19) la cei fără SCR (p<0,001). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea -89,39%. La examinarea curbei ROC pentru aprecierea valorii diagnostice a cistatinei C în SCR, am obținut AUC 0,9 (95% CI 0,84-0,94, p<0,001), deci nivelul cistatinei C este un model excelent pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin exact comparativ cu RFGe. În studiile existente, Cistatina C a fost evaluată preponderent în calitate de marker pentru diagnosticul precoce și diagnosticul diferențial al leziunii renale acute, dar și ca parametru prognostic la acești pacienți [6]. Ca biomarker renal de rutină, în comparație cu creatinina serică, Cistatina C este dezavantajat prin costuri mai ridicate. Creatinina serică a rămas ca fiind un „standard de aur" în practica clinică fiind accesibil și cost-eficient [7]. Valoarea medie a creatininei serice în loturi a fost de 1,38±0,07 mg/dl (95% CI 1,24-1,52) pentru pacienții cu SCR și de 0,79±0,02 mg/dl (95% CI 0,75-0,84) la cei fără SCR (p<0.001). Sensibilitatea testului a fost de 78,05% și specificitatea -86,36%. La examinarea curbei ROC am obținut AUC 0,877 (95% CI 0,81-0,93, p<0,001), deși nivelul creatininei este un model bun pentru diagnosticul SCR, însă mai puțin eficient comparativ cu nivelul cistatinei C și al RFG estimate prin majoritatea ecuațiilor, cu excepția ecuației Cockroft Gault care are valoare diagnostică similară (AUC-0,87).

Concluzii

1. Aprecierea RFG deține rol primordial în diagnosticul SCR, comparativ cu RFGcyscr valoare diagnostică maximă a fost constatată pentru formulele RFGcys (AUC ROC 0,94) și RFGepi (AUC ROC 0,92), sensibilitatea maxima a fost apreciată pentru RFGepi (84,34%) și pentru RFGcys (84,15%), iar specificitatea maximă a avut-o RFG100/cys (89,39%).
2. Cu scop de screening sau diagnostic precoce al SCR ar putea fi utilizată estimarea RFG prin ecuația Epi în baza cistatinei C sau ecuația EPI în baza cistatinei C și a creatininei.
3. Estimarea ratei filtrării glomerulare prin ecuația Cockroft Gault clasică a înregistrat valoarea diagnostică minimă (AUC ROC 0,87) și cea mai mică valoare predictivă pozitivă (59,3%).

Bibliografie

1. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Culleton B., Hamm L.L. et al. *Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease.* Clinical Cardiology, Epidemiology and Prevention. 2003;108:2154–2169.

2. Eknoyan G., Levin N.W. *Impact of the New K/DOQI Guidelines.* Blood Purif. 2002;20:103–108.

3. Michels WM1, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. *Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size.* Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(6):1003-9.

4. Rácz O., Lepej J., Fodor B., Lepejová K., Jarčuška P., Kováčová A. *Pitfalls in the Measurements and Assesment of Glomerular Filtration Rate and How to Escape them.* EJIFCC. 2012; 23(2): 33–40.

5. Kervella D., Lemoine S., Sens F., Dubourg L., Sebbag L. *Cystatin C Versus Creatinine for GFR Estimation in CKD Due to Heart Failure.* Am J Kidney Dis. 2017;69(2):320-323.

6. Lee S.H., Youn Y.N., Choo H.C., Lee S., Yoo K.J. *Cystatin C as a predictive marker of renal dysfunction and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting.* Heart. 2015; 101(19):1562–1568.

7. Forman D.E., Butler J., Wang Y., Abraham W.T., O'Connor C.M., Gottlieb S.S. et al. *Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure.* J Am Coll Cardiol. 2004;43:61 –67.