

Αξιολόγηση του COCKROFT & GAULT τύπου ως δείκτης νεφρικής λειτουργίας στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Μ. ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ¹, Σ. ΒΟΥΛΙΩΤΗ², Β. ΓΟΥΒΙΤΣΑ³, Π. ΖΩΤΡΑΦΟΥ⁴, Α. ΑΡΒΑΝΙΤΗΣ¹, Δ. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ²

Σκοπός: Η κάθαρση της κρεατινίνης αποτελεί μία από τις μεθόδους εκτίμησης της σπειραματικής απέκκρισης (GFR). Ο GFR είναι ισχυρός δείκτης παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας. Σκοπός της μελέτης μας ήταν η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας μέσω της σύγκρισης του εμπειρικού τύπου κάθαρσης κρεατινίνης (eGFR) COCKROFT & GAULT (CG) με τον τύπο μέτρησης και υπολογισμού της με συλλογή ούρων 24ωρου.

Υλικό και μέθοδος: Μετά την λήψη των καταλλήλων αδειών παρέμβασης και πρόσβασης, ζητήσαμε από 500 προσερχόμενους για τακτικό εργαστήριο αίματος στο Κέντρο Υγείας Βάρδας να συμμετέχουν στην έρευνά μας, συλλέγοντας τα ούρα 24ώρου βάση και γραπτών οδηγιών και προσκομίζοντάς τα στο Μικροβιολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Πατρών 'Ο Άγιος Ανδρέας'. 256 άτομα (136 άνδρες mean age: 68,22 years – SD: 17,34 – SE: 3,40 & 120 γυναίκες mean age: 63,52 years – SD: 14,57 – SE: 2,36) δέχτηκαν να συμμετάσχουν. Επιπλέον ακολούθησαν αιματολογικές εξετάσεις, μετρήθηκαν σωματομετρικά στοιχεία και πάρθηκε βραχύ ιατρικό ιστορικό. Ιδιαίτερη προσοχή εδόθη στην μη ύπαρξη οξέως νεφρολογικού και ουρολογικού συμβάντος κατά την εβδομάδα των εξετάσεων. Η επιλογή του ανθρώπινου δυναμικού ήταν οι προσερχόμενοι στα Τακτικά Ιατρεία του Κέντρου Υγείας Βάρδας το πρώτο πεκαπενθήμερο κάθε μήνα για τους μήνες Μάρτιο – Οκτώβριο 2007. Σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ του τύπου υπολογισμού της κάθαρσης κρεατινίνης με συλλογή ούρων 24ωρου (24h-uc) και του eGFR τύπου των COCKROFT & GAULT (CG). Στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Origin 4.0 συγκρίνοντας με paired T-test όλους τους τύπους.

Αποτελέσματα: Ο Cockcroft-Gault τύπος δεν προσέγγισε τον 24h-uc τύπο όταν η κάθαρση κρεατινίνης βρίσκεται σε φυσιολογικά όρια, δηλαδή έχουμε φυσιολογική λειτουργία των νεφρών ενώ έδωσε πολύ καλές προσεγγίσεις στα II – III – IV στάδια της ΧΝΑ στον γυναικείο πληθυσμό ασχέτως φύλου και ηλικίας. Όμως έδωσε πολύ καλές προσεγγίσεις με τον 24h-uc τύπο σε όλα τα στάδια της ΧΝΑ στον ανδρικό γενικό πληθυσμό ασχέτως ηλικίας. Από την σύγκριση σε 58 εξεταζόμενους κάτω των 60 ετών ασχέτως φύλου και σταδίου ΧΝΑ προκύπτει ότι ο τύπος Cockcroft-Gault προσέγγισε οριακά τον 24h-uc τύπο. Αντίστοιχα για 198 εξεταζόμενους ηλικίας άνω των 60 ετών ασχέτως φύλου και σταδίου ΧΝΑ προσέγγισε ικανοποιητικά τον 24h-uc τύπο. Το ίδιο συμβαίνει και στις κατηγοριοποιήσεις του πληθυσμού σε μεγάλες υποκατηγορίες βάση της κάθαρσης κρεατινίνης τους με τον 24h-uc τύπο.

Συμπεράσματα: Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι η χρήση του εμπειρικού τύπου CG για μέτρηση της κάθαρσης κρεατινίνης δεν αποκλίνει στατιστικά σημαντικά από την 24h-uc. Αυτό έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφού μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πολύτιμο εργαλείο για την γρήγορη, φθηνότερη και αξιόπιστη αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας από τον γιατρό της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας.

Λέξεις – κλειδιά: Νεφρική λειτουργία, κάθαρση κρεατινίνης, εμπειρικός τύπος, Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, γενικός πληθυσμός, Cockcroft-Gault τύπος.

Εισαγωγή

Η εκτίμηση του GFR και γενικότερα της νεφρικής λειτουργίας αποδίδεται καλύτερα με τις μεθόδους της ινσουλίνης, του ¹²⁵Ιωδο – θαλαμικού οξέος, της ^{99m}Tc-DTPA, Iohexol, ή της ⁵¹Cr-EDTA. Όμως αυτές οι μέθοδοι είναι πολυδάπανες, χρονοβόρες, τεχνικά περίπλοκες και στην καθημερινή κλινική πρακτική τουλάχιστον μη πρακτικές.

Μια από τις σημαντικότερες πτυχές της μέτρησης του GFR είναι όταν πρέπει να ληφθεί η απόφαση εάν

ο ασθενής πρέπει να αρχίσει αιμοκάθαρση ή όχι. Οι περισσότεροι εμπειρογνώμονες συμφωνούν ότι, εκτός από τις περιπτώσεις όπου άλλοι παράγοντες δείχνουν την άμεση έναρξη της αιμοκάθαρσης (δηλ. ουραιμικά συμπτώματα, περικαρδίτιδα κλπ.), ο χρόνος για να αρχίσει η αιμοκάθαρση είναι όταν ο GFR είναι <15 mL/min. Τις περισσότερες φορές αυτή η τελική απόφαση γίνεται με την μέτρηση της κάθαρσης της κρεατινίνης (ΚΘΚ) με την μέθοδο μέτρησης ούρων 24ώρου που θεωρείται και ως εξέταση εκλογής από

¹Ιατρός Γενικής Ιατρικής, Γ.Ν. Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας». ²Γενικός Ιατρός, Επιμελητής Α' Κ.Υ. Βάρδας Ηλείας. ³Διευθύντρια, Νοσηλευτικού Προσωπικού Γ. Ν. Αμαλιάδας. ⁴Νοσηλεύτρια, Κ.Υ. Βάρδας Ηλείας

τους νεφρολόγους¹. Εκτός από αυτές τις περιπτώσεις όμως υπάρχουν πολλές άλλες περιπτώσεις που πρέπει να γίνει μια γρήγορη και ακριβής εκτίμηση του GFR. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε τη ρύθμιση της δόσης ενός φαρμάκου (π.χ. αντιβιοτικού), τη χρήση ή την αποφυγή ορισμένων φαρμάκων, τις πιθανές επιπλοκές των σκιαγραφικών ουσιών που απεκκρίνονται από τους νεφρούς ή απλά την ενημέρωση των Οικογενειακών Ιατρών και των ασθενών τους για τη λειτουργία των νεφρών τους. Αυτές είναι μερικές από τις περιστάσεις όπου ένας ιατρός Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας χρειάζεται μια γρηγορότερη και εύχρηστη μέθοδο εκτίμησης του GFR.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η συχνότητα του τελικού σταδίου της Χρόνιας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΧΝΑ) έχει πάρει διαστάσεις επιδημίας σε ολόκληρο τον κόσμο. Οι απανταχού νεφρολόγοι πασχίζουν σκληρά να βρουν τρόπους να εμποδίσουν την εξέλιξη της ΧΝΑ προς την έναρξη της θεραπείας με αιμοκάθαρση (ΑΚΘ), γιατί το κόστος της μέσα στα επόμενα 10-20 χρόνια θα είναι δυσβάσταχτο για τον προϋπολογισμό πολλών κρατών.

Στον κόσμο σήμερα 1,5 εκατ. ασθενών θεραπεύονται με αιμοκάθαρση, ενώ στα έτη 1990 και 2000 ήταν 426.000 και 1.065.000 αντίστοιχα. Τα στοιχεία αυτά αντιπροσωπεύουν μια ετήσια αύξηση στην δεξαμενή των ασθενών που αιμοκαθαίρονται κατά 7% και μέχρι το 2010 προβλέπεται ότι ο αριθμός των ασθενών στον κόσμο θα αυξηθεί σε 2.095.000.

Με αυτή τη δυσόιωνη διαπίστωση είναι φανερό η επιτακτική ανάγκη για επικέντρωση της ερευνητικής προσπάθειας στη μελέτη του τεράστιου επιδημιολογικού προβλήματος της ΧΝΑ στην Ελλάδα. Έτσι η ανάγκη για την πρόληψη της εξέλιξης της ΧΝΑ είναι επιτακτική. Καθυστέρηση της έναρξης της αιμοκάθαρσης μπορεί να εξοικονομήσει χιλιάδες ευρώ. Ήδη έχουν ξεκινήσει πιλοτικά προγράμματα πρόληψης ΧΝΑ σε όλο τον κόσμο που στοχεύουν να περιγράψουν την συχνότητα στο γενικό πληθυσμό, αριθμό λανθανόντων ασυμπτωματικών περιπτώσεων, και παράγοντες γνωστούς και άγνωστους που σχετίζονται με την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης².

Τα τελευταία χρόνια ο υπολογισμός του GFR μέσω εμπειρικών τύπων (eGFR) βρίσκει μεγάλη ανταπόκριση στην επιστημονική κοινότητα σαν ένας απλός, γρήγορος και αξιόπιστος τρόπος εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας. Υπάρχουν τουλάχιστον 46 εμπειρικοί τύποι υπολογισμού του eGFR στην διεθνή βιβλιογραφία (Πίνακας 1) που χρησιμοποιώντας την κρεατινίνη ορού (αίματος), την αλβουμίνη και συγκεκριμένες σωματομετρικές παραμέτρους των ασθενών (βάρος, ηλικία, φύλο) προσεγγίζουν με ακρίβεια, χωρίς στατιστικό λάθος, χωρίς ιδιαίτερο κόστος και πολύ εύκολα τον GFR στον γενικό πληθυσμό. Αυτές οι εξισώσεις χρησιμοποιούνται παγκοσμίως και σε ευρεία κλίμακα από δομές Πρωτοβάθμιας και Δευτεροβάθμιας Φροντίδας Υγείας³⁻¹¹.

Σκοπός

Ο σκοπός μας ήταν η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε μία δομή Πρωτοβάθμιας Φροντίδας

Υγείας μέσω της σύγκρισης της κάθαρσης κρεατινίνης με την μέθοδο συλλογής ούρων 24ώρου (24h-uc) και τον eGFR τύπο των COCKROFT & GAULT (CG). Αυτό έγινε, για να συμπεράνουμε εάν, τότε και που η χρήση του CG είναι ασφαλής και με ακρίβεια εναλλακτική λύση σε σύγκριση με την δύσχρηστη συλλογή ούρων 24ώρου, της εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας στον πληθυσμό μας σε μία ημιαστική περιοχή της Ελλάδας.

Γενικό και μέθοδος

Το ανθρώπινο δυναμικό που θα αποτελούσε το δείγμα της μελέτης μας ήταν οι προσερχόμενοι στα τακτικά Ιατρεία του Κέντρου Υγείας Βάρδας (ΚΥΒ) το πρώτο δεκαπενθήμερο κάθε μήνα για τους μήνες Μάρτιο – Οκτώβριο 2007. Ζητήσαμε από 500 προσερχόμενους για τακτικό έλεγχο να συμμετέχουν στην έρευνά μας, συλλέγοντας τα ούρα 24ώρου. 294 άτομα δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνά μας. Ιδιαίτερη προσοχή εδόθη στην ύπαρξη σταθεροποιημένης νεφρικής λειτουργίας δηλαδή στη μη ύπαρξη οξείας νεφρολογικού και ουρολογικού συμβάντος (ουρολοίμωξη, κυστίτιδα, πειραματονεφρίτιδα, ουραιμικό επεισόδιο, λήψη αντιβιοτικών, χειρουργείο κ.α) κατά την εβδομάδα των εξετάσεων. Κατόπιν εξηγήσαμε ότι οι μετρήσεις αίματος και ούρων θα γίνονταν πάντα από το ίδιο εργαστήριο και με την ίδια μέθοδο στο Γενικό Νοσοκομείο Πατρών 'Ο Άγιος Ανδρέας'.

256 άτομα (136 άνδρες mean age:68,22 years & 120 γυναίκες mean age:63,52 years) με τιμές κρεατινίνης αίματος από 0.6 to 6,9 mg/dl κρίθηκαν ικανά να συμμετάσχουν (Πίνακας 2).

Έγιναν όλες οι – προς χρήση μας – αιματολογικές εξετάσεις (κρεατινίνη αίματος, ουρία, κάλιο, νάτριο, ουρικό οξύ, ολικά λευκώματα, αλβουμίνη, σάκχαρο), μετρήθηκαν σωματομετρικά στοιχεία (ύψος, βάρος, ηλικία, περίμετρος μέσης) και πάρθηκε βραχύ ιατρικό ιστορικό (από προσωπική συνέντευξη, από τον ιατρικό κάκελο του ΚΥΒ και από το βιβλιόριο υγείας). Τέλος εξηγήθηκε λεπτομερώς και γραπτώς ο τρόπος που θα γίνει η συλλογή των ούρων 24ώρου. **Μετά την πρώτη πρωινή ούρηση** ο ασθενής συγκεντρώνει **όλα** τα ούρα του, μέχρι την επόμενη ημέρα (έως και την πρώτη πρωινή ούρηση). Αυτό γίνεται διότι, τα πρώτα πρωινά ούρα της πρώτης ημέρας έχουν παραχθεί στη διάρκεια της νύχτας και ανήκουν στο προηγούμενο 24ωρο. Όμοια συγκεντρώνονται τα πρώτα πρωινά της δεύτερης μέρας (έχουν παραχθεί τη νύχτα στο 24ωρο της συλλογής).

Ο τύπος που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της **κάθαρσης κρεατινίνης με συλλογή ούρων 24ώρου**¹² είναι:

$$CCr \text{ (mL/min)} = \frac{UCr \text{ (mg/dL)} \times V \text{ (mL)}}{1440 \text{ (min)} \times PCr \text{ (mg/dL)}}$$

όπου:

- Cr = creatinine
- C_{Cr} = clearance rate (mL/min) of creatinine
- U_{Cr} = urine concentration of creatinine (mg/dL)
- V = 24 hours urine flow rate (mL/min)
- P_{Cr} = plasma concentration of creatinine (mg/dL).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Εξισώσεις για τον υπολογισμό του eGFR σε ενήλικες βάση της συγκέντρωσης κρεατινίνης αίματος*

Cockcroft-Gault (1976)

GFR (mL/min) = (140 - age) x weight x 1.228 / SCr x (0.85 if female)

MDRD (1999)GFR (mL/min/1.73 m²) = 170 x (sCr / 88.4)^{-0.999} x age^{-0.176} x (Ur x 2.78)^{-0.17} x alb^{0.318} x (0.762 if female) x (1.18 if African-American)**Abbreviated MDRD (2000)**GFR (mL/min/1.73 m²) = 186 x (SCr / 88.4)^{-1.154} x (age)^{-0.203} x (0.742 if female) x (1.210 if Afro-American)**Quadratic (Rule) (2004)**GFR (mL/min/1.73 m²) = exp(1.911 + 464 / sCr - 2.186 sCr - (sCr)² - 0.00686 x age - (0.205 if female))

If SCr < 71 mmol/L, use 71 mmol/L for SCr

Jelliffe (2004) (1971)

For men, CCr (mL/min) = 8840 / SCr - 12

For women, CCr (mL/min) = 7072 / SCr - 7

Modified Jelliffe (1973)

CCr (mL/min) = (98 - 0.8 x (age - 20)) x (0.9 if female) / (SCr / 88.4)

Siersbaek-Nielsen nomogram (1971)

A nomogram is used to read creatinine clearance, based on Age, weight and SCr.

Tougaard nomogram (1976)

A nomogram is used to read GFR, based on 2 separate measurements of SCr.

Jadry nomogram (1965)

A nomogram is used to read creatinine clearance, based on weight and SCr.

Salazar-Corcoran (1988)For men, CCr (mL/min) = (137 - age) x (0.285 x weight^{0.725} + 12.1 x height²) / (0.916 x SCr)For women, CCr (mL/min) = (146 - age) x (0.287 x weight^{0.725} + 9.74 x height²) / (0.679 x SCr)**Gates (1985)**For men, CCr (mL/min) = (89.4 x (SCr / 88.4)^{-1.2}) + (55 - age) x (0.447 x (SCr / 88.4)^{-1.1})For women, CCr (mL/min) = (60 x (SCr / 88.4)^{-1.2}) + (56 - age) x (0.3 x (SCr / 88.4)^{-1.1})**Mawer (1972)**

For men, CCr (mL/min) = 100 x weight x (29.3 - 0.203 x age) x (1 - SCr / 2947) / (16.29 x SCr)

For women, CCr (mL/min) = 100 x weight x (25.3 - 0.175 x age) x (1 - SCr / 2947) / (16.29 x SCr)

Hallynck (1981)

CCr (mL/min) = 88.4 x E / SCr (where E is age-dependent urinary creatinine excretion read off a nomogram)

Hallynck 2 (1981) (contains correction factor for acute changes in renal function)

CCr (mL/min) = 88.4 x E / SCr + (600 x (SCr1 - SCr2)) / (4 x SCr)

(where E is age-dependent urinary creatinine excretion read off a nomogram; SCr is the average of 2 separate serum creatinine measurements SCr1 and SCr2;

t is the time interval in hours between SCr1 and SCr2)

Davis-Chandler (1996)GFR (mL/min) = (140 - age) x (weight)^{2/72} x 1.228 / SCr x (0.85 if female)**Mogensen-Heilskov (1980)**

GFR (mL/min) = ((10000 / SCr) - 14) / 0.90

Effersee (1957)

For men, CCr (mL/min) = 10(-1.09 x log(SCr / 88.4) + 1.9)

For women, CCr (mL/min) = 10(-1.06 x log(SCr / 88.4) + 1.75)

Edwards-Whyte (1959)

For men, CCr (mL/min) = 8336 / SCr - 1.8

For women, CCr (mL/min) = 6179 / SCr + 2.2

Sanaka (1996)

For men, CCr (mL/min) = (1.9 x alb + 32) x weight / (1.13 x SCr)

For women, CCr (mL/min) = (1.3 x alb + 29) x weight / (1.13 x SCr)

Couchoud creatinine cut-off points (1999)

GFR 80 mL/min = SCr 115 mmol/L (males), 90 mmol/L (females)

GFR 60 mL/min = SCr 137 mmol/L (males), 104 mmol/L (females)

GFR 30 mL/min = SCr 177 mmol/L (males), 146 mmol/L (females)

AASK (2001) (African Americans)GFR (mL/min/1.73 m²) = 222 x (SCr / 88.4)^{-0.974} x (age)^{-0.267} x (0.757 if female) x (Ur x 2.78)^{-0.108} x (albumin)^{0.372}**Toto (1997)** (African Americans)GFR (mL/min/1.73 m²) = -0.29 x (age - 52) + 7780 / SCr - 0.77 x (BMI - 30)**Yukawa (1999)** (Japanese)

CCr (mL/min) = (470 - age) x weight / ((3.26 x SCr) + 98.7)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 (συνέχεια)

Bjornsson (1979)

For men, CCr (mL/min) = (27 - 0.173 x age) x weight x 6.188 / SCr

For women, CCr (mL/min) = (25 - 0.175 x age) x weight x 6.188 / SCr

Hull (1981)

CCr (mL/min) = ((145 - age) - 3) x (0.85 if female)) x 88.4 / SCr

Reciprocal serum creatinine

GFR (mL/min) = 100 / SCr

Walser (1993)For men GFR (mL/min/3m²) = 669 / SCr - 0.103 x age + 0.09 x weight - 6.66For women GFR (mL/min/3m²) = 535 / SCr - 0.08 x age + 0.03 x weight - 4.81**Mitch-Walser (1980)**

For men, CCr (mL/min) = ((2458 / SCr) - 0.04) x 0.69 x weight

For women, CCr (mL/min) = ((2089 / SCr) - 0.04) x 0.69 x weight

Baracsay (1997) (elderly)

CCr (mL/min) = 88 + 4909 / SCr - (1.06 x age)

Schwartz (1976) (children)

CCr (mL/min) = K x height / SCr

K varies with age and gender (2920 pre-term infants; 3996 full-term infants; 4860 both sexes 2-12 yo; 4860 girls 13-21 yo; 6190 boys 13-21 yo)

Counahan-Barratt (1976) (children)GFR (mL/min/1.73 m²) = 3800 x height / SCr**Morris (1982) (children)**GFR (mL/min/1.73 m²) = 4000 x height / SCr**Shull (1978) (children)**CCr (mL/min/1.73 m²) = ((0.035 x age) + 0.236) x 8840 / SCr**Paap (1995) (children)**CCr (mL/min/1.73 m²) = 4600 x height / SCr - 3.6**Traub (1980) (children)**CCr (mL/min/1.73 m²) = 4243 x height / SCr**Rudd (1980) (children)**

For males, CCr (mL/min) = weight x (11.173 + (0.879 x age) x 0.12 / ((SCr / 88.4) x BSA)

For females, CCr (mL/min) = weight x (10.106 + (0.795 x age) x 0.12 / ((SCr / 88.4) x BSA)

Dechaux (1978) (children)

CCr (mL/min) = (46 x height / SCr) - 3.6

Ghazali-Barratt (1974) (children)CCr (mL/min/1.73 m²) = 10.6 x (15.4 + (0.46 x age)) x height / (SCr x BSA)**Van den Anker (1995) (pre-term infants)**

GFR (mL/min) = 0.29 + 40 / SCr

Ibrahim (2005) (Type 1 diabetics)GFR (mL/min/1.73 m²) = exp(5.27 - 0.3739 x log(SCr / 88.4) - 0.1472 x log(age) - (0.066 if female))**Tzamaloukas-Murata (2002) (CAPD patients)**

Creatinine excretion (mg/day) = 302.15 - 4.38 x age + (17.23 if male) - (39.04 if diabetic) + 11.73 x weight

Nankivell (1995) (Renal transplant recipients)GFR (mL/min) = 6700 / SCr + weight / 4 - Ur / 2 - (1000 / (weight)² + (35 if male or 25 if female)**Saracino (2004) (obese subjects)**

GFR (mL/min) = Cockcroft-Gault GFR x (1.25 - 0.012 BMI)

Wright (2001) (Cancer patients)

For Jaffe SCr, GFR (mL/min) = (6550 - (38.8 x age)) x (0.832 if female) x BSA / SCr

For enzymatic SCr, GFR (mL/min) = (6230 - (32.8 x age)) x (0.77 if female) x BSA / SCr

Martin (1998) (Cancer patients)

GFR (mL/min) = 163 x weight x (1 - (0.00496 x age)) x (0.748 if female) / SCr

Tsubaki (1993) (Cancer patients)

GFR (mL/min) = Cockcroft-Gault GFR x 0.75

Robinson (1990) (Cancer patients)

GFR (mL/min) = (2.11 - 0.007 x age - 0.014638 x SCr + 0.0166 x weight - (0.329 if female)) x 60

Mirahmadi (1983) (Paraplegics, Tetraplegics)

GFR (mL/min) = Cockcroft-Gault GFR x K (K = 0.8 for paraplegics, 0.6 for tetraplegics)

SCr = serum creatinine concentration; GFR = glomerular filtration rate; CCr = creatinine clearance

* For each equation, serum creatinine (SCr) is in mmol/L, serum urea (Ur) is in mmol/L, serum albumin (alb) is in g/L, age is in years, height is in metres, weight is in kilograms, body mass index is in kg/m² and body surface area (BSA) is in m².

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Δημογραφικά στοιχεία ασθενών.

	n	Median age	Range of years	SD	SE
ΑΝΔΡΕΣ	136	68,22	44 – 73	17,34	3,40
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	120	63,52	49 – 77	14,57	2,36
	256				

Ο τύπος eGFR των **Cockcroft-Gault**¹³ είναι:

Cockcroft-Gault Formula για εκτίμηση κθάαρσης κρεατινίνης σε ενήλικες

$$Ccr \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age})(\text{wt. in kg.})}{72 \times \text{Scr (mg/dL)}} \quad [\text{times } 0.85 \text{ in females}]$$

όπου:

Ccr = clearance rate (mL/min) of creatinine

age = years of age

wt. in kg. = weight in kilograms

Scr = serum concentration of creatinine (mg/dL).

Στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Origin 4.0™. Σκοπός μας ήταν ο υπολογισμός των διαφορών των τιμών ανάμεσα στους τύπους. Η καλύτερη προσέγγιση ήταν η χρήση του paired T-test γιατί όλες οι παράμετροι της μελέτης ήταν αριθμητικές, όλοι οι εξεταζόμενοι προήρθαν από τον ίδιο πληθυσμό και όλοι είχαν ζευγαρωτά αποτελέσματα (paired results). Ο τύπος eGFR των Cockcroft-Gault θα θεωρείτο κατάλληλος αν συγκρινόμενες οι τιμές του με τις τιμές του 24h-uc τύπου, θα είχαν μεγάλο p δηλαδή θα είχαν

αποτελέσματα **στατιστικώς μη σημαντικά** συγκρινόμενος με τα αποτελέσματα του 24h-uc τύπου.

Η σταδιοποίηση των εξεταζόμενων έγινε σύμφωνα με τις τιμές κθάαρσης κρεατινίνης του 24h-uc τύπου.

Τα στάδια ΧΝΑ σύμφωνα με την Παγκόσμια Νεφρολογική Εταιρεία είναι:

Stage I, CrCl>90ml/min; Stage II, CrCl 60-90ml/min; Stage III, CrCl 30-59ml/min; Stage IV, CrCl 15-29ml/min; Stage V CrCl<15ml/min¹⁴.

Οι προσεγγίσεις των αποτελεσμάτων έγιναν βάση του σταδίου της νεφρικής τους λειτουργίας, της ηλικίας (χωρίστηκαν σε άτομα άνω & κάτω των 60 ετών), του φύλου (άνδρες – γυναίκες), και τέλος σε μεγάλες υποομάδες πληθυσμού βάση την κθάαρση κρεατινίνης για μια πιο σφαιρική εκτίμηση του γενικού πληθυσμού.

Αποτελέσματα

Στα πέντε στάδια της ΧΝΑ στον συνολικό πληθυσμό τα αποτελέσματα ήταν:

Στον Πίνακα 3 (αλλά και σε όλους τους υπόλοιπους Πίνακες), οι τιμές του p από την σύγκριση δίνονται

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Σύγκριση κατά στάδια ΧΝΑ μεταξύ των τύπων κθάαρσης της κρεατινίνης στον γενικό πληθυσμό.

	Stage I, CrCl>90ml/min		Stage II, CrCl 60-90ml/min		Stage III, CrCl 30-59ml/min		Stage IV, CrCl 15-29ml/min		Stage V CrCl<15ml/min	
	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p
24h urine collection	112,23	-	76,02	-	46,04	-	22,93	-	-	-
Cockcroft -Gault	90,21	< 0,05	73,11	0,25	47,98	0,26	27,01	0,25	-	-
	N = 58		N = 58		N = 92		N = 48		-	

ΠΙΝΑΚΑΣ 3^α

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κθάαρσης της κρεατινίνης στον γενικό πληθυσμό στο στάδιο I της ΧΝΑ.

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	112,23	35,84	7,31	-	58
Cockcroft -Gault	90,21	32,34	6,60	< 0,05	58

ΠΙΝΑΚΑΣ 3^β

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κθάαρσης της κρεατινίνης στον γενικό πληθυσμό στο στάδιο II της ΧΝΑ.

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	76,02	8,95	1,66	-	58
Cockcroft -Gault	73,11	15,87	2,94	0,26	58

ΠΙΝΑΚΑΣ 3^γ

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης στον γενικό πληθυσμό στο στάδιο III της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	46,04	8,22	1,21	-	92
Cockcroft -Gault	47,98	14,34	2,11	0,26	92

ΠΙΝΑΚΑΣ 3^δ

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης στον γενικό πληθυσμό στο στάδιο IV της ΧΝΑ.

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	22,93	4,11	0,84	-	48
Cockcroft -Gault	27,01	17,52	3,57	0,25	48

όταν το p είναι μεγαλύτερο από 0,05, δηλαδή όταν η λειτουργία των νεφρών ενώ έδωσε πολύ καλές προ-
τα αποτελέσματα είναι **στατιστικώς μη σημαντικά**.

Ο **Cockcroft-Gault** τύπος δεν προσέγγισε τον γενικό πληθυσμό **ασχέτως φύλου και ηλικίας**.
24h-uc τύπο όταν η κάθαρση κρεατινίνης βρίσκεται στον Πίνακα 4, παρατηρούμε τα ίδια αποτελέσματα
σε **φυσιολογικά όρια**, δηλαδή έχουμε φυσιολογική κάθαρση στον **γυναικείο γενικό πληθυσμό ασχέτως ηλικίας**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Σύγκριση κατά στάδια ΧΝΑ μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης στον γυναικείο γενικό πληθυσμό

	Stage I, CrCl>90ml/min		Stage II, CrCl 60-90ml/min		Stage III, CrCl 30-59ml/min		Stage IV, CrCl 15-29ml/min		Stage V CrCl<15ml/min	
	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p
24h urine collection	118,22	-	72,44	-	45,48	-	21,09	-	-	-
Cockcroft -Gault	91,38	< 0,05	70,29	0,63	49,61	0,18	21,35	0,92	-	-
	N = 26		N = 26		N = 46		N = 22		-	

ΠΙΝΑΚΑΣ 4^α

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε γυναικείο πληθυσμό στο στάδιο I της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	118,22	18,35	6,01	-	26
Cockcroft -Gault	91,38	36,06	10,24	< 0,05	26

ΠΙΝΑΚΑΣ 4^β

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε γυναικείο πληθυσμό στο στάδιο II της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	72,44	7,96	1,84	-	26
Cockcroft -Gault	70,29	19,77	5,23	0,63	26

ΠΙΝΑΚΑΣ 4^γ

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε γυναικείο πληθυσμό στο στάδιο III της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	45,48	8,87	1,69	-	46
Cockcroft -Gault	49,61	16,15	3,02	0,18	46

ΠΙΝΑΚΑΣ 4^α

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε γυναικείο πληθυσμό στο στάδιο IV της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	21,09	4,51	1,31	-	22
Cockcroft -Gault	21,35	13,01	3,77	0,92	22

Στον Πίνακα 5, ο τύπος **Cockcroft-Gault** έδωσε τα στάδια της ΧΝΑ στον ανδρικό γενικό πληθυσμό πολύ καλές προσεγγίσεις με τον 24h-uc τύπο σε όλα τα σχετικά ηλικίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Σύγκριση κατά στάδια ΧΝΑ μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης στον ανδρικό γενικό πληθυσμό

	Stage I, CrCl>90ml/min		Stage II, CrCl 60-90ml/min		Stage III, CrCl 30-59ml/min		Stage IV, CrCl 15-29ml/min		Stage V CrCl<15ml/min	
	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p
24h urine collection	112,43	-	75,54	-	43,67	-	24,82	-	-	-
Cockcroft -Gault	86,45	0,05	72,36	0,34	44,62	0,73	31,64	0,23	-	-
	N = 32		N = 32		N = 46		N = 26		-	

ΠΙΝΑΚΑΣ 5^α

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε ανδρικό πληθυσμό στο στάδιο I της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	112,43	47,33	12,72	-	32
Cockcroft -Gault	86,45	28,14	7,56	0,05	32

ΠΙΝΑΚΑΣ 5^β

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε ανδρικό πληθυσμό στο στάδιο II της ΧΝΑ.

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	75,54	10,88	2,55	-	32
Cockcroft -Gault	72,36	13,15	3,27	0,34	32

ΠΙΝΑΚΑΣ 5^γ

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε ανδρικό πληθυσμό στο στάδιο III της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	43,67	8,07	1,94	-	46
Cockcroft -Gault	44,62	13,60	2,89	0,73	46

ΠΙΝΑΚΑΣ 5^δ

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε ανδρικό πληθυσμό στο στάδιο IV της ΧΝΑ

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	24,82	3,85	1,13	-	26
Cockcroft -Gault	31,64	20,56	5,96	0,23	26

Άλλη προσέγγιση έγινε αφού χωρίσαμε τον γενικό πληθυσμό σε 2 υποκατηγορίες βάση της ηλικίας τους,

δηλαδή στον πληθυσμό ηλικίας κάτω των 60 ετών και άνω των 60 ετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε εξεταζόμενους κάτω των 60 ετών (n=58)

	Mean	SD	SE	p
24h urine collection	83,03	34,16	5,94	-
Cockcroft-Gault	72,99	32,03	5,54	0,05

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε εξεταζόμενους άνω των 60 ετών (n=198)

	Mean	SD	SE	p
24h urine collection	52,91	13,81	3,40	-
Cockcroft-Gault	50,32	15,86	2,60	0,26

Από την σύγκριση σε 58 εξεταζόμενους κάτω των 60 ετών ασχέτως φύλου και σταδίου ΧΝΑ (Πίνακας 6) προκύπτει ότι ο τύπος **Cockcroft-Gault προσέγγισε** οριακά τον 24h-uc τύπο.

Αντίστοιχα για 198 εξεταζόμενους ηλικίας άνω των 60 ετών ασχέτως φύλου και σταδίου ΧΝΑ (Πίνακας 7) ο **Cockcroft-Gault τύπος** προσέγγισαν ικανοποιητικά τον 24h-uc τύπο.

Μία άλλη προσέγγιση ήταν να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις δύο μεθόδους σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες εξεταζόμενων σε σχέση με την νεφρική τους λειτουργία όπως αυτή προκύπτει από την κάθαρση κρεατινίνης με τον τύπο 24ωρης συλλογής ούρων. Με αυτόν τον τρόπο προσπαθήσαμε να εκτιμήσουμε την μέθοδο των Cockcroft-Gault σε μεγάλους γενικούς υποπληθυσμούς (ασχέτως φύλου) για μια πιο σφαιρική εκτίμηση του γενικού πληθυσμού. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες:

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε γενικό πληθυσμό με κάθαρση κρεατινίνης <90 mL/min.

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	48,33	21,18	3,06	-	208
Cockcroft -Gault	49,49	22,70	3,21	0,40	208

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε γενικό πληθυσμό με κάθαρση κρεατινίνης <60 mL/min

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	35,04	15,39	1,53	-	150
Cockcroft -Gault	37,88	20,02	2,25	0,07	150

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

Σύγκριση μεταξύ των τύπων κάθαρσης της κρεατινίνης σε γενικό πληθυσμό με κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min

	mean	SD	SE	p	n
24h urine collection	21,95	7,20	1,12	-	58
Cockcroft -Gault	25,75	17,81	3,23	0,16	58

Αντίστοιχα για γυναίκες και άνδρες:

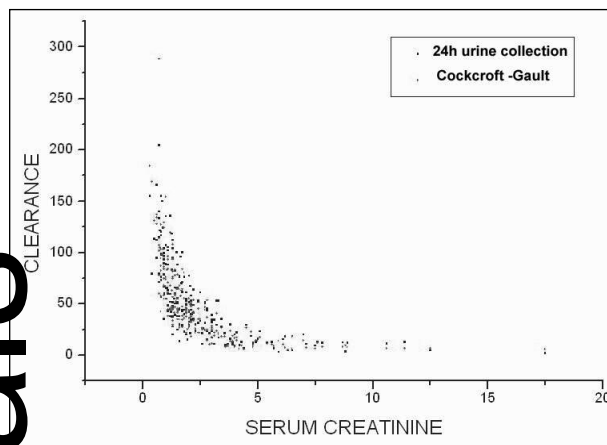
ΠΙΝΑΚΑΣ 10

	ΓΥΝΑΙΚΕΣ						ΑΝΔΡΕΣ					
	κάθαρση κρεατινίνης <90 mL/min.		κάθαρση κρεατινίνης <60 mL/min.		κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min.		κάθαρση κρεατινίνης <90 mL/min.		κάθαρση κρεατινίνης <60 mL/min.		κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min.	
	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p	mean	p
24h urine collection	49,13	-	39,66	-	21,10	-	47,63	-	35,16	-	21,35	-
Cockcroft -Gault	50,14	0,62	41,89	0,31	21,36	0,93	48,94	0,50	38,54	0,14	27,30	0,14

Οι πίνακες 3 έως 10 περιέχουν όλα τα αναλυτικά αποτελέσματα όλων των συγκρίσεων που έγιναν στην μελέτη μας. Με μια πρώτη ματιά φαίνεται μια σχετική απόκλιση από τον 24h-uc τύπο μέτρησης της κθάαρσης της κρεατινίνης. Όμως με μια πιο προσεκτικότερη εκτίμηση φαίνεται ότι αυτές οι διαφορές στις περισσότερες των περιπτώσεων είναι πάρα πολύ μικρές.

Μια γραφική απεικόνιση δείχνει ότι οι διαστάσεις των διαφορών αυτών αντανακλούν μη στατιστικώς σημαντικές αποκλίσεις και μπορούν να θεωρηθούν μηδαμινές.

Στο Σχήμα 1 μπορούμε να δούμε την γραφική σύγκριση ανάμεσα στις τιμές του 24h-uc τύπου κθάαρσης της κρεατινίνης (μαύρες τελείες) και του τύπου Cockcroft-Gault (κόκκινες τελείες). Εδώ οι αντίστοιχες τιμές των δύο τύπων είναι παρεμφερής.



Σχήμα 1. Γραφική σύγκριση ανάμεσα στις τιμές του 24h-uc τύπου κθάαρσης της κρεατινίνης (μαύρες τελείες) και του τύπου Cockcroft-Gault (κόκκινες τελείες).

Συμπεράσματα - συζήτηση

Ο eGFR τύπος των Cockcroft-Gault παρουσιάστηκε πρώτη φορά στο παγκόσμιο επιστημονικό περιοδικό *Nephron*⁵ το έτος 1976. Έκτοτε χρησιμοποιείται ευρέως από την διεθνή αλλά και την Ελληνική Νεφρολογική κοινότητα σαν μέσο πρώτης εκτίμησης της λειτουργίας των νεφρών.

Η προσέγγιση από την ομάδα των Γενικών Ιατρών του συγκεκριμένου άρθρου έδειξε τα εξής: Στο γενικό πληθυσμό φαίνεται ότι σε φυσιολογική λειτουργία (CrCl>90 ml/min) ο τύπος eGFR των Cockcroft-Gault παρουσιάζει οριακά συμβατά αποτελέσματα στον ανδρικό πληθυσμό. Στα υπόλοιπα στάδια ΧΝΑ παρουσιάζεται ένας σαφής και ακριβής προσδιορισμός της νεφρικής λειτουργίας, τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο στους άνδρες και στις γυναίκες ξεχωριστά.

Από την σύγκριση στους εξεταζόμενους βάση της ηλικιακής κατανομής τους (άνω ή κάτω των 60 ετών) επίσης προκύπτει ότι ο τύπος eGFR των Cockcroft-Gault δίνει έναν σαφή προσδιορισμό της νεφρικής λειτουργίας. Το ίδιο συμβαίνει και στις κατηγορίες ηλικίας του πληθυσμού σε μεγάλες υποκατηγορίες βάση της κθάαρσης κρεατινίνης τους με τον 24h-uc τύπο.

Καλύτερη και πληρέστερη εκτίμηση της διασποράς των τιμών των δύο συγκρινόμενων τύπων μπορούμε να παρατηρήσουμε στο Σχήμα 1. Όπως βλέπουμε οι τιμές του τύπου eGFR των Cockcroft-Gault (κόκκινες τελείες) έχουν πλήρη εναρμόνιση με την διασπορά των τιμών του 24h-uc τύπου κθάαρσης της κρεατινίνης (μαύρες τελείες).

Συνοψίζοντας βάση των αποτελεσμάτων, φαίνεται ότι σαν επιλογή χρήσης eGFR τύπου στην πρώτη προσέγγιση αλλά και στην τακτική παρακολούθηση προσερχομένων στο ιατρείο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον τύπο των Cockcroft-Gault με επιτυχία. Έτσι προστίθεται άλλο ένα βασικό εργαλείο στα χέρια του Γενικού Ιατρού, αφού του παρέχει μια σφαιρική αντίληψη της συνεχούς λειτουργίας των νεφρών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κων/νος Χ. Σιαμόπουλος, Κων/νος Π. Κατωπόδης, Λαμπρινή Τακούλη. «Οι (K/DOQI) οδηγίες κλινικής πρακτικής για τη Χρόνια

Νεφρική Νόσο: Εκτίμηση, Ταξινόμηση, Διαστρωμάτωση». *Am J Kidney Dis Vol 39, NO 2, Suppl 1 February 2002.*

Δρ Δημήτριος Τσακίρης, Διευθυντής Νεφρολογικού τμήματος του Νοσοκομείου Βέροιας και μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Νεφρολογικής Εταιρείας. [Available from: <http://health.in.gr/news/article.asp?lngArticleID=136412>]

Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*2002; 13:2140 -2144

Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1042 -1046

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41

Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate [Letter to the Editor]. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604-605

Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310

Nagao S, Fujiwara K, Imafuku N, Kagawa R, Kozuka Y, Oda T, Maehata K, Ishikawa H, Koike H, Aotani E, Kohno I. Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki-City 701-0192, Japan. Difference of carboplatin clearance estimated by the Cockcroft-Gault, Jelliffe, Modified-Jelliffe, Wright or Chatelut formula. [Available from: *Gynecol Oncol.* 2005; 99(2):327-33] (ISSN: 0090-8258)

9. M. Kharbanda, S. Todi, S. Basu, A. Majumdar. Assessment of accuracy of creatinine clearance estimation by Cockcroft-Gault and MDRD formulae in critically ill Indian population. *World Congress of Nephrology* 2007; 355.

10. This application originally designed by Donna Dunlap, Pharm. D. and programmed by Lawrence B. Afrin, M.D., Medical University of South Carolina, January 1998. Reviewed by Kristi Lenz, Pharm. D. and Philip Hall, Pharm. D. and programming updated by Dr. Afrin, January 2003; warnings further enhanced by Drs. Hall and Afrin, November 2006. [Available from: http://hccapps.musc.edu/hemonc/carboplatin_dose_calculator.htm].

11. NISHIURA, a. c. Baxmann, V. B. Menon, S. R. Eloj, S. M. Cintra, I. P. Heilberg. Measurement or estimation of GFR by Cockcroft-Gault (CG) and modification of diet in renal disease (MDRD) in health and renal disease. *World Congress of Nephrology* 2007; 295.

12. Π. Ζηρογιάννης, Αθ. Διαμαντόπουλος. Κλινική Νεφρολογία.

13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41

14. K/DOQI 2002, Johnson et al 2004. *Am J Kidney Dis Vol 39, NO 2, Suppl 1 February 2002.*

□