

TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA ÜÇ FARKLI FORMÜLLE HESAPLANAN GLOMERULER FİLTASYON HIZININ KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison Of Glomerular Filtration Rate Which Calculated Three Different Formulae In Type 2 Diabetic Patients

Gülfer Öztürk, Rana Sırmalı, Zeynep Giniş, Ali Yalçındağ, Namık Delibaş

ÖZET

Amaç: Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en iyi göstergedir. Bu çalışmada Tip 2 Diabetes Mellituslu hastalarda Cockcroft-Gault(C-G) , The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formüllerini kullanarak glomeruler filtrasyon hızlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 106 Tip 2 DM'li hastanın verisi incelendi. C-G, CKD-EPI ve MDRD formülleri kullanılarak glomeruler filtrasyon hızları hesaplandı. Spearman korelasyon analizi ile istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: GFR(C-G) ile GFR(CKD-EPI) için $r = 0,812$ ($p < 0,01$) GFR(CKD-EPI) ile GFR(MDRD) için $r = 0,929$ ($p < 0,01$) ve GFR(MDRD) ile GFR(C-G) için $r = 0,761$ ($p < 0,01$) pozitif korelasyonlar saptandı.

Sonuç: Yöntemlerin korelasyonunun iyi olduğu tespit edildi. Ancak Tip 2 DM'li hastaların ölçülmüş GFR'leri saptandıktan sonra hastaların alt gruplara ayrılmasının ve bu yöntemlerin karşılaştırılmasının daha doğru sonuçlar vereceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Glomerüler Filtrasyon Hızı, Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Objective: Glomerular filtration rate (GFR) is the best indicator for assessment of kidney function. In this study, our aim was to compare the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), Cockcroft-Gault (C-G) and The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formulae in calculating GFR in patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

Materials and Methods: 106 patients with Type 2 DM data were examined. GFR was calculated by using C-G , CKD-EPI and MDRD formulae. Spearman correlation analyse was performed. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü
ANKARA

Gülfer Öztürk, Uzm. Dr.
Rana Sırmalı, Uzm. Dr.
Zeynep Giniş, Uzm. Dr.
Ali Yalçındağ, Uzm. Dr.
Namık Delibaş, Prof. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Gülfer Öztürk
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü,
ANKARA

Tel: 0 312 596 20 00

e-mail:

gulfertabur@yahoo.com

Results: A positive correlation was observed between the groups. $r = 0,812$ ($p < 0,01$) for GFR (C-G) and GFR (CKD-EPI), $r = 0,929$ ($p < 0,01$) for GFR (CKD-EPI) and GFR (MDRD): $r = 0,761$ ($p < 0,01$) for GFR (MDRD) and GFR (C-G) .

Conclusion: We established a good correlation between the methods. However, after we assessed the measured GFR's of type 2 DM patients, we recognised that we would get more correct results if we divided the patients into subgroups and compared the methods

Key words: *Glomerular Filtration Rate, Diabetes Mellitus*

GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) dünyada önemli bir sağlık problemidir. Nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı sonucunda ortaya çıkar (1). Mevcut olan verilere göre erişkinlerin tahmini olarak %10-15'i KBH'dan etkilenmiştir (2). Diabetes Mellitus (DM) kronik böbrek hastalıklarının (KBH) başlıca nedenidir (3)

Renal klirens, bir maddenin böbrekler tarafından belirli bir zamanda temizlendiği plazma hacmi olarak tanımlanır (4). Glomeruler filtrasyon hızı (GFR) renal fonksiyonun değerlendirilmesi için gereklidir. Optimum GFR belirteci yaş, ağırlık, kas kitlesinden bağımsız olmalı, tubuler sekresyon ve reabsorbsiyona uğramamalı ve sabit hızda endojen üretilmelidir. Cr-EDTA ve inülin gibi eksojen maddelerin renal klirensi GFR'nin değerlendirilmesi için altın standarttır. Ancak maliyet ve uygulanmasının zor olması nedeniyle bu maddelerin yerine kreatinin kullanılarak hesaplanan GFR ile renal fonksiyonun değerlendirilmesi yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

GFR'nin doğru değerlendirilmesi sadece akut böbrek hasarında değil aynı zamanda tedavinin zamanında uygulanması ve uygun ilaçların başlanması içinde gereklidir. Pratik uygulamada çok düşünülmemesine rağmen serum kreatinin konsantrasyonunun arttığı durumlarda böbrek yoluyla atılan ilaçların dozu düzenli bir şekilde azaltılmalıdır (6).

Hesaplanmış GFR (estimated GFR = eGFR) gerçek GFR olmamakla birlikte eksojen bir madde ile ölçülmüş GFR (measured GFR = mGFR) ile yüksek korelasyon göstermektedir (7).

GFR çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir. GFR'yi daha iyi yansıtabileceği için serum kreatinini kullanılarak çeşitli formüller oluşturulmuştur. En çok kullanılan formüller Cockcroft-Gault (C-G), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) denklemleridir (2,8).

Biz bu çalışmamızda Tip 2 Diabetes Mellituslu hastaların 3 farklı formülle eGFR değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemize Ekim 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında gelen 106 Tip 2 DM'li hasta verisi retrospektif olarak değerlendirildi. Serum glikozu (normal değerler:74-106 mg/dl) glukoz oksidaz metoduyla, kreatinini (normal değerler: 0,6-1,3mg/dl) Jaffe metodu, HbA1c (normal değerler:%4-6) lateks aglutinasyon inhibisyon metodu kullanılarak Siemens 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) otoanalizöründe çalışıldı. Bu çalışma için hastaların GFR değerleri Cockcroft-Gault(C-G), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) ve Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI) formüllerine göre <http://www.mdrd.com> elektronik adresi kullanılarak hesaplandı.

The Cockcroft–Gault formülü (C-G):

eGFR (Cockcroft–Gault) = [(140–yaş) × ağırlık(kg) × 0.85 (kadın ise)] / 72 × (serum kreatinini),
 Vücut yüzey alanı (m²)=0.007184×ağırlık (kg) x 0.425×boy (cm)×0.725,
 eGFR(ml/min/1.73 m²)=(eGFR (Cockcroft–Gault)) × 0.84 ×1.73/ Vücut yüzey alanı (8)

The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formülü (CKD-EPI):

eGFR(CKD-EPI) : [141x min(Serum Kreatinin/κ, 1)^a x max(Serum Kreatinin / κ, 1)-1.209 x 0.993yaş] x 1.018 [kadın ise] x1.159 [Afrikalı Amerikalı ise],
 (k: kadın için 0.7 erkek için 0.9, a: kadın için -0.329 erkek için -0.411 .(2)

The Modification of Diet in Renal Disease formülü (MDRD):

GFR(ml/min/1.73m²)=([175×serumkreatinini-1.154 × Yaş-0.203 (×kadın için 0.742)] (2)

İstatistiksel analiz için SPSS paket programının Windows15 versiyonu kullanıldı.

Spearman korelasyon analizi yapıldı. Veriler ortalama±SEM olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 düzeyi kullanıldı.

BULGULAR

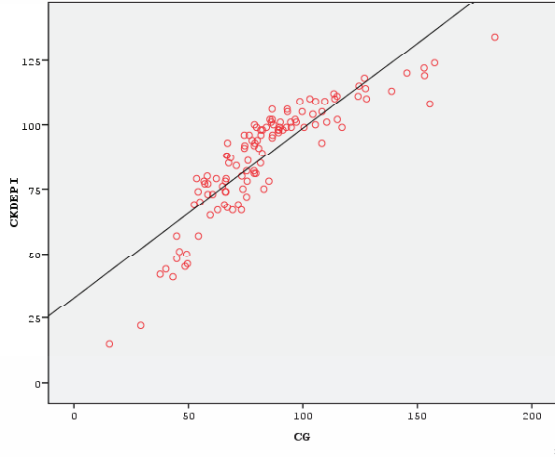
64 kadın 42 erkek olmak üzere toplam 106 Tip 2 DM hastası araştırmaya dahil edildi. Hastaların ortalama glikoz değeri 166,91±6,60 mg/dl, vücut kitle indeksi 29.46±0.37, kreatinin değeri 0,85±0,02 mg/dl ve HbA1c değeri % 7,79±0,20 idi. Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın üç farklı formülle hesaplanan GFR değerlerinin verileri (ortalama, ortanca, en düşük ve en yüksek) Tablo 1’de gösterilmektedir.

GFR değerlerine göre hastaları <60, 60-89 ve ≥90 olmak üzere üç gruba ayırdık (2). GFR değeri 60 ml/dak./1.73m²’nin altında olan hastaların yüzde değerleri C-G, CKD-EPI ve MDRD formüllerine göre sırası ile 8.49, 10.37 ve 12.3 olarak GFR değeri 90 ml/dak./1.73m²’nin üzerinde olan hastaların yüzde değerleri sırası ile 65.09, 53.77 ve 37.7 olarak tespit edildi.

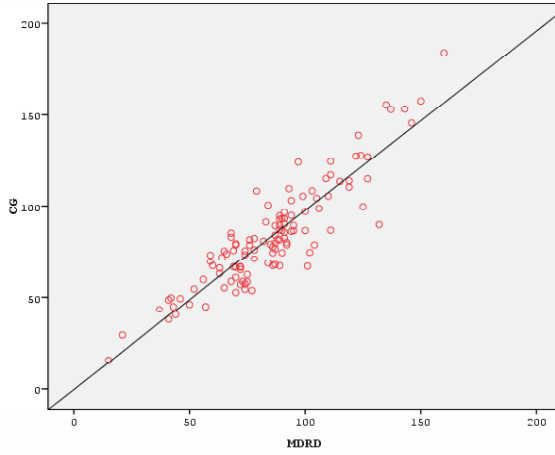
Yapılan Spearman korelasyon analizi ile GFR(C-G) ile GFR(CKD-EPI) için r =0,812 (p<0,01) GFR(CKD-EPI) ile GFR(MDRD) için r=0,929 (p<0,01) ve GFR(MDRD) ile GFR(C-G) için r=0,761 (p<0,01) pozitif korelasyonlar saptandı. Korelasyon grafikleri Şekil 1,2 ve 3’de gösterilmektedir.

Tablo 1. C-G, CKD-EPI ve MDRD formüllerine göre GFR değerleri

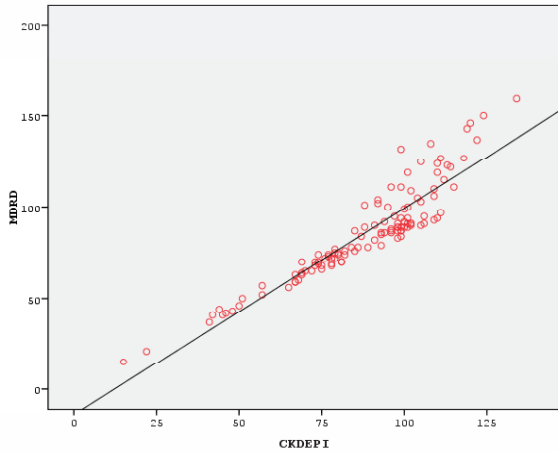
	Ortalama±SEM (ml/dak/1.73m ²)	Ortanca	En düşük değer	En yüksek değer
GFR(C-G) (n=106)	107,41±3,71	101	38	248
GFR(CKD-EPI) (n=106)	88,04±1,97	92,5	22	134
GFR(MDRD) (n=106)	86,08±2,48	87	21	160



Şekil 1: GFR düzeyini hesaplamada kullanılan C-G ile CKD-EPI formülleri arasındaki korelasyon



Şekil 2: GFR düzeyini hesaplamada kullanılan MDRD ile C-G formülleri arasındaki korelasyon



Şekil 3: GFR düzeyini hesaplamada kullanılan CKD-EPI ile MDRD arasındaki korelasyon

TARTIŞMA

GFR'nin doğru ölçümü inülin, etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA) veya dietilentriamin pentaasetik asit gibi eksojen filtrasyon belirteçlerinin plazma veya serum klirenslarının hesaplanması ile saptanır. Ancak bu yaklaşım pahalı, kompleks ve böbrek fonksiyonlarının hızlı değerlendirilmesi istenen günlük uygulama için kullanışlı değildir (9).

Serum kreatinini tek başına böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmamalıdır. Glomeruler filtrasyon hızı hesaplamak için kullanılması tercih edilmelidir (10). Kreatinin klirensi, kreatininin tubuler sekresyonu ve ekstrarenal klirensi nedeniyle etkilenir ve genelde GFR'den daha yüksek bulunur (11).

Klinikte CKD-EPI formülünün kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda MDRD formülüne göre daha fazla doğruluğa sahip olduğu görülmüştür (12,13).

Klinik kullanımda hem MDRD hemde CG formülü düşük sensitiviteye sahiptir. Ancak MDRD formülünün CG formülüne göre doğruluğunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir (14,15).

Bu üç formülle hesaplanmış GFR'nin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır. Diabet hastalarında yapılan bir çalışmada MDRD formülü ile hesaplanan GFR değerleri ile izotopik GFR değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. C-G formülü ile hesaplanan GFR değerleri izotopik GFR değerlerinden daha yüksek bulunmuştur(16). Diabetik hastalarda yapılan başka bir çalışmada, MDRD ve C-G formülleri kullanılarak elde edilen GFR değerlerinin izotopik GFR değeri ile iyi derecede korelasyona sahip olduğu saptanmıştır (17). Biz de çalışmamızda üç farklı formülle hesaplanan GFR değerleri arasındaki korelasyonun çok iyi olduğunu tespit ettik. Ancak GFR'nin değerlendirilmesinde altın standart olan eksojen madde klirensine ait verilere sahip olmadığımızdan dolayı hastaları kronik böbrek yetmezliği evrelerine göre alt gruplarına ayırıp korelasyon katsayılarını tespit edemedik.

Yapılan başka bir çalışmada da C-G ve MDRD ile elde edilen GFR değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış ve böbrek yetmezliği için bu formüllerin kullanılabileceği söylenmiştir (18).

Camargo ve ark Tip 2 DM hastalarında benzer bir çalışma yapmışlar ve Cr-EDTA kullanılarak ölçülen GFR değerlerini MDRD ve CKD-EPI formülleri kullanılarak hesaplanan GFR değerleri ile karşılaştırmışlardır. Her iki formülle hesaplanan değerler hem sağlıklı hem de hasta grubunda Cr-EDTA uygulanarak ölçülen GFR değerinden düşük tespit edilmiştir. Sağlıklı grupta CKD-EPI formülü MDRD formülünden daha iyi görünse de diyabetli hastalarda bu formüllerin kullanılabilmesi için ek düzeltmelerle desteklenmesi gerektiği sonucuna varmışlardır(19).

Matsushita ve ark yaptıkları çalışmada evre 3 böbrek yetmezliği olarak sınıflanan kişilerin CKD-EPI formülü kullanılarak GFR' lerini tekrar hesapladılar ve % 43.5'inin böbrek hastalığı olmayan gruba geçtiklerini gösterdiler(20). Biz de bu çalışmada GFR değerlerine göre hastaları <60, 60-89 ve ≥90 ml/dak./1.73m² olmak üzere üç gruba ayırdık. Gruplardaki yüzdelerin kullanılan formüle göre değiştiğini tespit ettik: <60 ml/dak./1.73m² GFR grubunda C-G formülüne göre hastaların %8.49'u, CKD-EPI formülüne göre %10.37, MDRD formülüne göre %12.3'ünün bulunduğunu saptadık.

Yaptığımız çalışmada Tip 2 DM hastalarında C-G, MDRD ve CKD-EPI formülleri ile GFR değerlerini hesapladık. Yöntemler arası korelasyonu yüksek tespit ettik. Bu formüllerin Tip 2 diabet hastalarının GFR tahmininde birbirleri yerine kullanılabileceklerini düşündük. Ancak Tip 2 DM hastalarının eksojen madde klirensi ile GFR'leri saptandıktan sonra hastaların alt gruplara ayrılmasının ve bu yöntemlerin karşılaştırılmasının daha doğru sonuçlar vereceği kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089- 2010.
2. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(4):660-70.
3. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* 2001;414(6865):782-7.
4. Demir M, Aslan Ö Atay A Köseoğlu MH GFH Hesaplamasında Kullanılan MDRD Denklemine extended-MDRD ile karşılaştırılması *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010; 8(3): 111-116.
5. Bölke E, Schieren G, Gripp S, Steinbach G, Peiper M, Orth K, . Cystatin C - a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(3):191-201.
6. Baptista J.P. , Udy A.A ,Sousa1 E, Pimentel J , Wang L , Jason A Roberts A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance . *Critical Care* 2011; 15:R139.
7. E. Premaratne . S. Panagiotopoulos . T. J. Smith . A. Poon . M. A. Jenkins . S. I. Ratnaika . D. A. Power . G. Jerums Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods *Diabetologia* 2006; 49: 1686-1689.

8. Maclsaac R. J. , Tsalamandris C., Thomas M. C. , Premaratne E., Panagiotopoulos S. , Smith T. J. et al Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods *Diabetologia* 2006; 49: 1686–1689.
9. Pierre F, Albert M. Estimation of Glomerular Filtration Rate: What Are the Pitfalls? *Curr Hypertens Rep* 2011; 13:116–121.
10. Levey AS, Perrone RD, Madias NE. Serum creatinine and renal function. *Annu Rev Med.* 1988;39:465-90.
11. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933–53.
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
13. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):486-95.
14. Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract* 2010; 116: c172–86.
15. X. Dong , M. He , X. Song, B. Lu, Y. Yang, S. Zhang, N. Zhao, L. Zhou, Y. Li, X. Zhu R. Hu Performance and comparison of the Cockcroft–Gault and simplified Modification of Diet in Renal Disease formulae in estimating glomerular filtration rate in a Chinese Type 2 diabetic population *Diabet Med.* 2007 Dec;24(12):1482-6.
16. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Chauveau P, Combe C, Gin H. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment *Metabolism* 2006 Jan;55(1):108-12.
17. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, Chauveau P, Baillet-Blanco L, Beauvieux MC, Combe C, Gin H. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care.* 2005;28(4):838-43.
18. Kuzminskis V, Skarupskiene I, Bumblyte IA, Kardauskaite Z, Uogintaite J. Comparison of methods for evaluating renal function (Data of Kaunas University of Medicine Hospital in 2006). *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(1): 46-51.
19. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabet Med.* 2011 Jan;28(1):90-5.
20. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 648–659.