

Mírná chronická renální insuficience je spojena se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou

Henry RMA, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality. *Kidney Int* 2002;62:1402-1407.

Terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin je spojeno s výrazně zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Není ale zdaleka jasné, zda je kardiovaskulární riziko zvýšeno i u pacientů s mírnou chronickou renální insuficiencí. Z epidemiologického hlediska je tato otázka velmi důležitá, protože mírná chronická renální insuficience je ve srovnání s terminálním selháním ledvin daleko častější.

Autoři sledovali v nizozemském městě Hoorn kohortu 631 osob ve věku 50–75 let stratifikovaných podle věku, pohlaví a tolerance glukózy po dobu 8,74 let (rozmezí 0,46–10,19 let). Průměrný věk na začátku sledování byl 64 ± 7 let. Renální funkci autoři odhadovali na základě koncentrace kreatininu v séru, glomerulární filtrace vypočtené dle vzorce podle Cockcrofta a Gaulta a dle rovnice Leveyho. Sérová koncentrace kreatininu byla na začátku sledování $91,7 \pm 19,0 \mu\text{mol/l}$, clearance kreatininu kalkulovaná dle Cockcrofta a Gaulta byla $72,5 \pm 13,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, podle Leveyho $67,8 \pm 12,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (rozmezí 16,8–116,9 ml/min/1,73 m²).

Během doby sledování zemřelo 117 osob, 50 z nich (43 %) na kardiovaskulární onemocnění. Renální funkce negativně korelovala s celkovou a kardiovaskulární mortalitou. Relativní riziko bylo pro celkovou, resp. kardiovaskulární mortalitu 1,08, resp. 1,11 pro každý vzestup sérového kreatininu o $5 \mu\text{mol/l}$; pro každý pokles glomerulární filtrace kalkulované dle Cockcrofta a Gaulta o $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ byly hodnoty RR pro celkovou, resp. kardiovaskulární mortalitu 1,07, resp. 1,15 a při výpočtu dle Leveyho 1,15, resp. 1,26. Tento vztah se podstatně neměnil ani po standardizaci k věku, pohlaví, toleranci glukózy, hypertenzi, anamnéze kardiovaskulárních chorob, koncentraci LDL cholesterolu, homocysteinu, von Willebrandova faktoru, solubilní adhezní molekuly VCAM-1, CRP a mikroalbuminurii. Kardiovaskulární riziko negativně korelovalo s renální funkcí i u pacientů s hypertenzí a diabetem.

Rovnice dle Leveyho je sice mnohem komplikovanější a pro běžnou praxi bez kalkulátoru obtížně použitelná, ale odhaduje zřejmě glomerulární filtrace podstatně přesněji než jednoduchá rovnice dle Cockcrofta a Gaulta, která glomerulární filtraci nadhodnocuje u pacientů s vysokou sérovou koncentrací kreatininu a u pacientů s nízkou koncentrací kreatininu ji podhodnocuje (Levey et al, 1999). To je zřejmě důvodem, proč v této studii glomerulární filtrace kalkulovaná dle Leveyho korelovala s kardiovaskulární mortalitou těsněji než glomerulární filtrace kalkulovaná dle rovnice Cockcrofta a Gaulta.

Dosavadní populační studie zabývající se vztahem mezi koncentrací kreatininu v séru a kardiovaskulárním rizikem dospěly k velmi rozdílným závěrům. V Cardiovascular Health Study (Fried et al, 1998) byl vzestup sérového kreatininu nad $133 \mu\text{mol/l}$ spojen se vzestupem celkové mortality o 71 %. Ve Framinghamské studii (Culleton et al, 1999) korelovala sérová koncentrace kreatininu v rozmezí $136\text{--}265 \mu\text{mol/l}$ s celkovou mortalitou u mužů, ale nikoli u žen, ale korelace přestala být významná i u mužů po standardizaci k běžným kardiovaskulárním rizikovým faktorům (hypertenze, diabetes mellitus, preexistující kardiovaskulární onemocnění). Ve studii NHANES I (Garg et al, 2002) byla mírná chronická renální insuficience definovaná rozmezím sérové koncentrace kreatininu $122\text{--}177 \mu\text{mol/l}$ u mužů a $104\text{--}146 \mu\text{mol/l}$ u žen spojena se zvýšenou celkovou i kardiovaskulární mortalitou, ale u obou pohlaví přestal být vztah významný po standardizaci k běžným kardiovaskulárním rizikovým faktorům. Rozdíly mezi uvedenými studiemi vysvětlují autoři nižším kardiovaskulárním rizikem a mortalitou v uvedených studiích a mírnější chronickou renální insuficiencí ve studii NHANES I.

Autoři tedy prokázali, že kardiovaskulární mortalitu výrazně zvyšuje dokonce i mírná chronická renální insuficience. Mechanismus, jakým mírné snížení glomerulární filtrace zvyšuje kardiovaskulární riziko, je nejasný, ale příčinou pravděpodobně není zvýšené zastoupení hypertenze, diabetu či hyperhomocysteinémie. Součástí vyšetření zaměřeného na stanovení kardiovaskulárního rizika by tak měl být odhad renální funkce pomocí rovnice Cockcrofta a Gaulta či Leveyho.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Není pochyb o tom, že dialyzovaní pacienti s chronickým selháním ledvin mají dramaticky zvýšené kardiovaskulární riziko. Mnohem méně jasný je ale vztah mezi progresí chronické renální insuficience a (pravděpodobně) narůstajícím kardiovaskulárním rizikem a otázka, zda se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem je spojena i jen mírná chronická renální insuficience a zda samotné snížení glomerulární filtrace je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací, nebo zda mírná chronická renální insuficience je jen stavem spojeným s kumulací známých kardiovaskulárních rizikových faktorů (např. hypertenze a hyperlipidémie).

Tato otázka je závažná i z epidemiologického hlediska. Zatímco pacientů s terminálním selháním ledvin, léčených některou z metod náhrady funkce ledvin, je v populaci méně než 0,1 %, je výskyt mírné chronické renální insuficience pravděpodobně mnohem častější. Na základě odhadů z americké studie NHANES III (K/DOQI Guidelines, 2002) se předpokládalo, že v obecné populaci je zhruba 0,2 % pacientů s glomerulární filtrací v rozmezí $15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tělesného povrchu a cca 4,3 % pacientů s glomerulární filtrací v rozmezí $30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Některé nedávné práce naznačily, že zastoupení pacientů se sníženou glomerulární filtrací v běžné populaci může

být ještě vyšší (Clase et al, 2002), i když nelze zcela vyloučit metodické chyby při odhadu glomerulární filtrace (Couser, 2002). V každém případě je v běžné populaci zastoupení pacientů s chronickou renální insuficiencí poměrně vysoké a s věkem se dále výrazně zvyšuje (Clase et al, 2002).

Kardiovaskulární riziko pacientů s mírně až středně sníženou renální funkcí bylo studováno jak v obecné populaci (Culleton et al, 1999; Henry et al, 2002; Muntner et al, 2002), tak u nemocných s definovaným různě zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (de Leeuw et al, 2002; Ruilope et al, 2001; Mann et al, 2001).

Do studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) bylo randomizováno 18 790 hypertenzních pacientů (cca 8 % diabetiků) středního věku 61 let s cílem dosáhnout cílový krevní tlak < 90, < 85, event. < 80 mm Hg; polovina nemocných byla léčena kyselinou acetylsalicylovou, střední doba sledování byla 3,8 roku. Pacienti se vstupní koncentrací kreatininu > 260 $\mu\text{mol/l}$ byli ze studie vyřazeni.

Ruilope et al. (2001) studovali vliv renální funkce na kardiovaskulární prognózu a dosažení cílového krevního tlaku. Renální funkce byla odhadována na základě výpočtu dle Cockcrofta a Gaulta, za chronickou renální insuficienci byl považován vzestup kreatininu v séru nad 132 $\mu\text{mol/l}$ (470 nemocných), za významné snížení renální funkce byla pokládána kalkulovaná clearance kreatininu < 60 ml/min (2 821 nemocných). Při chronické renální insuficienci bylo relativní riziko závažné kardiovaskulární příhody 2,05, infarktu myokardu 1,44, cévní mozkové příhody 1,58, kardiovaskulární mortality 3,24 a celkové mortality 2,86 při srovnatelné kontrole krevního tlaku. U pacientů se sníženou renální funkcí bylo relativní riziko závažné kardiovaskulární příhody 1,58, infarktu myokardu 1,46, CMP 1,50, kardiovaskulární mortality 1,80 a celkové mortality 1,65 opět při srovnatelné kontrole krevního tlaku. U pacientů s chronickou renální insuficiencí byl trend k výraznějšímu kardioprotektivnímu účinku kyseliny acetylsalicylové. Snížení renální funkce nemělo vliv na dosažení cílového krevního tlaku.

Do studie Syst-Eur (de Leeuw et al, 2002) bylo zařazeno přibližně 4 700 pacientů starších 60 let s izolovanou systolickou hypertenzí (se systolickým tlakem vyšším než 160 a diastolickým tlakem nižším než 95 mm Hg). Pacienti s koncentrací kreatininu vyšší než 177 $\mu\text{mol/l}$ byli ze studie vyřazeni. Pacienti byli léčeni nitrendipinem, nebo jim bylo podáváno placebo. Střední doba sledování byla dva roky. Vzestup sérového kreatininu o 20 $\mu\text{mol/l}$ byl spojen se zvýšením celkové mortality o 44 %, kardiovaskulární mortality o 54 % a mortality na cévní mozkové příhody dokonce o 73 %, podobným způsobem bylo zvýšeno riziko nefatálních kardiovaskulárních příhod. Relativní riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod zvyšovala vstupní proteinurie (2,34, resp. 2,91) i mikroalbuminurie (1,48, resp. 2,03–8,0).

Do studie HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation) bylo zahrnuto 9 297 pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetem a alespoň jedním dalším rizikovým faktorem, kteří byli randomizováni k užívání ramiprilu nebo placeba a sledování průměrně 4,5 roku. V rámci studie HOPE bylo srovnáváno 980 pacientů s mírnou renální insuficiencí (sérový kreatinin 124 až 200 $\mu\text{mol/l}$) s 8 307 pacienty s normální koncentrací kre-

atininu (Mann et al, 2001). U pacientů s mírnou chronickou renální insuficiencí byla při srovnatelné kontrole krevního tlaku celková mortalita zvýšena o 90 % a kardiovaskulární mortalita o 83 %, dalším nezávislým rizikovým faktorem byla mikroalbuminurie. Efekt ramiprilu nebyl závislý na úrovni renální funkce.

Data z výše uvedených studií zahrnujících široké spektrum osob od normální populace až po pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem ukazují, že mírné snížení renální funkce (a mikroalbuminurie) významně zvyšuje riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. I když není zcela jisté, zda je zvýšená sérová koncentrace kreatininu (resp. snížená glomerulární filtrace) nezávislým rizikovým faktorem, nebo zda je vzestup sérového kreatininu jedním z projevů závažnosti kardiovaskulárního onemocnění, je nepochybné, že pacienti s chronickou renální insuficiencí mírného a středního stupně by měli být pokládáni za pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem a léčeni s cílem dosáhnout např. nižších cílových hodnot krevního tlaku (130/85 mm Hg), event. i nižších cílových hodnot LDL cholesterolu (< 2,6 mmol/l). Relativní efekt terapeutických intervencí je u pacientů se sníženou renální funkcí srovnatelný nebo více vyjádřený (inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu ramipril ve studii HOPE, kyselina acetylsalicylová ve studii HOT) než u nemocných s normální renální funkcí. Vzhledem k vyššímu absolutnímu riziku je u pacientů se sníženou renální funkcí léčba inhibitory ACE, kyselinou acetylsalicylovou, event. i dalšími postupy (statiny?) z hlediska vynaložených nákladů efektivnější. Jedině časná a agresivní léčba pacientů s mírnou chronickou renální insuficiencí může snížit extrémně vysokou kardiovaskulární mortalitu nemocných s chronickým selháním ledvin.

Literatura

- Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1338–1349.
- Couser WG. Chronic kidney disease – how many have it? *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2810.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214–2219.
- de Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2213–2222.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16–S23.
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998;279:585–592.
- Garg AX, Clark FC, Haynes RB, et al. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002;61:1486–1494.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S266.
- 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.
- Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.

Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resultin from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745–753.

Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218–225.

Screening mikroalbuminurie v obecné populaci: nástroj k časnému zachytu osob v riziku vývoje progresivního selhání ledvin?

De Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? Nephrol Dial Transplant 2003;18:10–13.

Mikroalbuminurie zvyšuje u diabetiků výrazně nejen riziko vývoje diabetické nefropatie, ale i kardiovaskulárních komplikací. Rychlejší pokles glomerulární filtrace a zvýšené kardiovaskulární riziko byly prokázány také u pacientů s esenciální hypertenzí a mikroalbuminurií (Bigazzi et al, 1998).

Cílem studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) bylo zjistit výskyt a význam mikroalbuminurie v obecné populaci. V první fázi (pre-screening) byli k účasti ve studii pozváni všichni obyvatelé města Groningen v Nizozemí ve věku 28–75 let. Z 85 000 osob v této věkové skupině odpovědělo 41 000 (48 %) osob, které poslaly vzorek ranní moči a vyplnily krátký dotazník obsahující základní demografické charakteristiky a údaje o kardiovaskulárních a renálních onemocněních. Jako mikroalbuminurie byla definována koncentrace albuminu ve vzorku moči v rozmezí 20 až 200 mg/l, koncentrace 10–20 mg/l byla hodnocena jako „vysoká normální“ albuminurie. Z přibližně 3 000 osob, u nichž byla zjištěna mikroalbuminurie, nebyl u 75 % před screeningem diagnostikován ani diabetes ani hypertenze. Mikroalbuminurie byla nalezena nejen u 16 % diabetiků a 11 % hypertoniků, ale i u 6,6 % osob bez známých rizikových faktorů mikroalbuminurie (Hillege et al, 2001). Zatímco u žen se výskyt albuminurie s věkem neměnil (a zůstával stále zhruba na úrovni 6 %), u mužů ve věku nad 50 let došlo k výraznému a progresivnímu nárůstu mikroalbuminurie (6 % do 50 let, 9 % ve věkové skupině 50–59 let, 14 % ve věkové skupině 60–69 let a 18 % ve věkové skupině 70–74 let).

V další fázi byli všichni účastníci studie s albuminurií vyšší než 10 mg/l v ranním vzorku moči a náhodný vzorek nemocných s albuminurií v ranním vzorku moči nižší než 10 mg/l pozváni k podrobnějšímu vyšetření. Této fáze studie se zúčastnilo celkem 8 592 osob, u nichž byla ze vzorku z 24hodinového sběru moči zjištěna clearance

kreatininu a albuminurie v mg/24 hodin (mikroalbuminurie byla v této fázi definována jako exkrece albuminu v rozmezí 30–300 mg/24 hodin a vysoká normální albuminurie jako albuminurie v rozmezí 15–30 mg/24 hodin). U pacientů, kteří neměli diabetes ani hypertenzi, byly jako rizikové faktory mikroalbuminurie prokázány vedle mužského pohlaví a věku (u mužů) také obezita (Pinto-Sietsma et al; Navis et al, 2000) a kouření (Pinto-Sietsma, Mulder et al, 2000). Autoři zdůrazňují, že obezita a kouření jsou také asociovány se zvýšeným rizikem renální insuficience.

Ve studii PREVEND autoři sledovali rovněž vztah albuminurie a renální funkce. Definovali čtyři skupiny (normoalbuminurie: do 15 mg/24 h, 5 608 osob; vysoká normální albuminurie: 15–30 mg/24 h, 1 106 osob; mikroalbuminurie: 30–300 mg/24 h, 932 osob; makroalbuminurie: více než 300 mg/24 h, 82 osob). Clearance kreatininu byla vyšší u osob s vysokou normální albuminurií, u pacientů s mikroalbuminurií se již významně nelišila od osob s normální albuminurií a byla významně snížena u nemocných s makroalbuminurií. V této průřezové studii byl tedy naznačen u populace normotenzních nediabetiků podobný trend k přechodné hyperfiltraci se zvýšenou albuminurií jako u diabetiků. Vysoká normální albuminurie byla ve studii PREVEND spojena s vyšším rizikem hyperfiltrace i po standardizaci k věku, pohlaví, BMI, glykémii, krevnímu tlaku a kuřáctví. Vztah mezi vysokou normální albuminurií a mikroalbuminurií a glomerulární hyperfiltrací byl prokázán také u pacientů s esenciální hypertenzí (Cerasola et al, 1996). Proteinurie (makroalbuminurie) byla spojena se zvýšeným rizikem snížené glomerulární filtrace (Pinto-Sietsma, Janssen et al, 2000).

Data týkající se vlivu mikroalbuminurie na vývoj renální funkce v obecné populaci ze studie PREVEND zatím nejsou k dispozici. Osoby z obecné populace (normotenzní nediabetici) se zvýšenou albuminurií ale mají zhruba dvakrát vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitu, a to i po standardizaci k věku, pohlaví, krevnímu tlaku a glykémii.

Autoři tedy ve studii PREVEND prokázali, že mikroalbuminurie se vyskytuje zhruba u 6 % obecné populace, a to i u normotenzních nediabetiků. Zvýšená albuminurie zvyšuje i u normotenzních nediabetiků kardiovaskulární riziko. Dle autorů by tak screening obecné populace na mikroalbuminurii mohl společně se screeningem hypertenze a hypercholesterolemie identifikovat osoby se zvýšeným rizikem vývoje progresivní chronické renální insuficience. Tento postup je dle autorů efektivní i vzhledem k vynaloženým nákladům.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Počet nemocných léčených některou z forem nábrady funkce ledvin celosvětově dlouhodobě roste. Mění se však příčiny terminálního selhání ledvin. Zatímco absolutní počet ne-