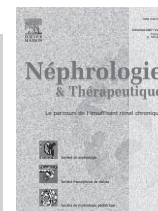




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Diagnostic précoce de l'insuffisance rénale

Early diagnosis of renal failure

M.E. Brucker, T. Krummel, D. Bazin, T. Hannedouche,

Service de Néphrologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex

MOTS CLÉS

Débit de filtration glomérulaire ;
Cockcroft ;
MDRD ;
Cystatine C

Résumé Le dépistage de l'insuffisance rénale chronique et la quantification de la filtration glomérulaire reposent classiquement sur des méthodes qui ne sont pas applicables à l'échelle des populations. L'utilisation d'équations permettant d'estimer le débit de filtration glomérulaire à partir d'un minimum de données (marqueurs sériques et données anthropomorphiques) constitue une avancée considérable pour la problématique du dépistage. Les équations proposées, MDRD en particulier, sont performantes pour la quantification de la fonction rénale chez des patients ayant une néphropathie connue et un DFG compris entre 10 et 60 ml/min.1,73 m². Ces équations ont cependant une précision insuffisante pour le dépistage et la quantification de la fonction rénale chez des individus présumés sains avec un DFG normal. Cet article passe en revue les avantages et les faiblesses des équations actuellement utilisées et aborde quelques conséquences sur le dépistage dans la population générale.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Glomerular filtration rate;
Cockcroft equation;
MDRD equation;
Cystatin C

Abstract The diagnosis of chronic renal failure and the quantification of GFR rely typically on methods which are not applicable to the whole population. The use of equations estimating the GFR from a minimum of data (serum marker and anthropomorphic characteristics) is a major breakthrough for widespread screening. Proposed equations, particularly MDRD equation, are performant for quantification of renal function in patients with known nephropathy and reduced GFR 10-60 ml/min.1.73m². These equations do not have however enough accuracy for screening and quantification of renal function in presumed healthy individuals with normal GFR. This paper reviews the advantages and disadvantages of current equations and addresses some consequences of screening the background population.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

La quantification de la fonction rénale est un problème crucial en médecine quotidienne. Dans le domaine néphrologique mais aussi cardiologique, la connaissance de la fonction rénale est importante pour :

- le dépistage et le suivi de l'insuffisance rénale ;

- l'évaluation du risque cardiovasculaire car la réduction de fonction rénale est un des plus puissants prédictors d'événement cardiovasculaire au niveau individuel et de la population.

Depuis quelques années, la plupart des sociétés savantes néphrologiques, tant américaines qu'euro-péennes, recommandent la classification des maladies rénales en fonction du niveau de filtration glo-

mérulaire à partir de formules validées [1-4]. L'insuffisance rénale chronique est définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min pour 1,73 m² persistant pendant 3 mois ou plus. Elle témoigne d'une maladie rénale chronique seule ou associée à d'autres signes d'atteinte rénale (protéinurie, anomalies du sédiment urinaire, lésions morphologique ou histologique des reins).

Cinq stades de fonction rénale sont ainsi définis :

- le stade 1 correspond à une filtration glomérulaire au dessus de 90 ml/min pour 1,73m². La fonction rénale est considérée comme normale ;
- le stade 2 correspond à une filtration glomérulaire comprise entre 89 et 60 ml/min pour 1,73m². Ce stade correspond à une fonction rénale légèrement diminuée ou normale basse ;
- pour les stades 1 et 2, on parle de maladie rénale sans insuffisance rénale lorsque d'autres marqueurs d'atteinte rénale sont présents (protéinurie, anomalies du sédiment urinaire, modifications morphologiques ou histologiques des reins) ;
- le stade 3 correspond à une filtration glomérulaire comprise entre 59 et 30 ml/min pour 1,73m² ;
- le stade 4 correspond à une filtration glomérulaire comprise entre 29 et 15 ml/min pour 1,73m² ;
- le stade 5 correspond à une filtration glomérulaire inférieure à 15 ml/min pour 1,73m². C'est le stade dit « terminal » impliquant le recours à un traitement substitutif de l'insuffisance rénale.

L'organisme international KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcomes*) a récemment affiné cette classification en introduisant un post-fixe 5D pour les patients dialysés et T (1T à 4T) pour les patients transplantés rénaux [1].

Cette revue évalue et compare la performance des deux principales équations proposées pour estimer la filtration glomérulaire : la formule de Cockcroft et Gault et l'équation proposée par le groupe de travail de l'étude MDRD (*Modifications of Diet in Renal Diseases*).

Les équations pour estimer le débit de filtration glomérulaire

L'équation de Cockcroft et Gault

L'équation de Cockcroft et Gault estime la clairance de la créatinine (COcr) à partir de la créatinine plasmatique (Pcr), de l'âge, du sexe et du poids selon la formule suivante [5] :

$$\text{COcr (ml/min)} = a [140 - \text{age (ans)}] \times \text{Poids (kg)} / \text{Pcr (\mu mol/l)}$$

La clairance de la créatinine est exprimée en ml/min. Le terme a est un facteur d'ajustement pour le sexe : 1,25 chez l'homme, 1,04 chez la femme.

Cette équation a été développée à partir d'une étude chez 249 hommes en état stable et un facteur d'ajustement théorique chez la femme basée sur une masse musculaire de 15 % inférieure. La comparaison avec les valeurs normales de créatinine plasmatique requiert en théorie la mesure de la taille et l'ajustement pour la surface corporelle à 1,73 m².

En raison de l'inclusion du poids dans le numérateur comme un index de la masse musculaire, l'équation a tendance à surestimer la clairance de la créatinine chez les patients ayant une proportion atypique de masse musculaire (par exemple syndrome œdémateux, surpoids, obésité). En revanche l'inclusion directe de l'âge dans le numérateur a tendance à sous-estimer la clairance de la créatinine chez les sujets âgés.

L'équation MDRD

Une équation plus récente de l'estimation du débit de filtration glomérulaire a été développée à partir des données de 1628 patients enrôlés dans l'étude MDRD.

Plusieurs équations ont été produites, la première incluait l'urée sanguine, l'albuminémie voire même la clairance de la créatinine des 24 heures. Ces équations initiales étaient trop complexes et faisaient intervenir un trop grand nombre de paramètres habituellement non mesurés si bien qu'une équation dite abrégée a été par la suite proposée à partir de seulement 4 variables : créatinine plasmatique, âge, sexe, race [6].

La formule abrégée (parfois appelée MDRD 4 variables ou MDRD4) est la suivante :

$$\text{DFGe (ml/min 1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{créatinine plasmatique}^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ si femme}) (\times 1,210 \text{ si afro-américain}).$$

Le débit de filtration glomérulaire est exprimé directement en ml/min par 1,73 m² de surface corporelle. La créatinine plasmatique est exprimée en mg/dl, l'âge en années et la race comme afro-américain ou pas. Comme l'origine ethnique n'est habituellement pas indiquée sur les données transmises au laboratoire, celui-ci est tenu de fournir les résultats calculés pour les 2 cas de figure (afro-américain ou non).

En terme purement mathématique, l'avantage de cette formule par rapport à la précédente est de ne pas tenir compte du poids (puisque le résultat est d'emblée indexé pour une surface corporelle de 1,73 m²) et de prendre en considération l'origine ethnique. Le désavantage majeur est lié à l'expres-

sion sous forme de puissance fractionnelle ce qui rend pratiquement impossible le calcul de tête à la différence de l'équation de Cockcroft et Gault.

Plus récemment encore, l'équation a été recalculée pour prendre en considération un dosage standardisé de la créatinine plasmatique (calibration IDMS par rapport à un dosage de la créatinine en spectrométrie isotopique). Cette calibration aboutit à des valeurs d'environ 5 % inférieures aux valeurs de créatinine plasmatique initialement incluses dans l'équation [7]. La dernière équation en date (2006) est donc :

DFGe (ml/min 1,73 m²) = 175 × créatinine plasmatique^{-1,154} × âge^{-0,203} (× 0,742 si femme) (× 1,210 si afro-américain)

En unités SI (créatinine plasmatique exprimée en µmol/l), l'équation est [4] :

DFGe (ml/min 1,73 m²) = 175 × (créatinine plasmatique × 0,0113)^{-1,154} × âge^{-0,203} (× 0,742 si femme) (× 1,210 si afro-américain).

Mesure de la créatinine plasmatique

Ces deux formules ont comme principal défaut d'être toutes deux extrêmement dépendantes de la mesure de la créatinine plasmatique. Au cours des dernières années, il est apparu que les dosages de la créatinine plasmatique pouvaient varier parfois de façon considérable d'un laboratoire à l'autre.

Par exemple, dans l'enquête 1994 du Collège des Pathologistes Américains, les variations de débit de filtration glomérulaire liées aux différences de calibration de la créatinine plasmatique peuvent aller de - 5,5 à - 8,1 ml/min pour 1,73 m² pour une filtration glomérulaire théorique de 60 ml/min/1,73 m² avec des écarts encore plus larges pour les valeurs plus élevées de filtration glomérulaire [4].

Globalement, les variations de dosage de la créatinine plasmatique et donc de la filtration glomérulaire estimée peuvent aller jusqu'à 14 % selon la technique de dosage. La conséquence en est que l'équation de Cockcroft et Gault a tendance à sous-estimer la filtration glomérulaire réelle et l'équation MDRD à la surestimer.

L'erreur de mesure de la créatinine est liée à la présence de substances chromogènes dans le sang et cette erreur est « fixe » si bien que l'imprécision sur la mesure et donc sur le calcul du DFGe est plus importante pour les valeurs normales ou proches de la normale.

Parmi les différentes techniques analysées, le dosage enzymatique Roche a semblé donner un des meilleurs résultats par rapport aux méthodes de référence [4]. La recalibration régulière par rapport

à des étalons de référence (IDMS) représente une autre alternative performante et moins coûteuse.

Validité des équations pour l'estimation du DFG

Les deux moyens simples pour évaluer la performance des équations sont de mesurer le biais et la P30.

Le biais représente la différence moyenne entre la filtration glomérulaire réelle et la filtration glomérulaire estimée (le biais est exprimé habituellement sous forme absolue en ml/min pour 1,73 m² mais parfois sous forme de pourcentage).

L'autre façon d'évaluer la performance est de mesurer le pourcentage des valeurs de filtration glomérulaire estimée situées dans les ± 30 % de la filtration glomérulaire réelle. Cette valeur encore appelée P30 est une mesure pratique de l'exactitude car elle est diminuée à la fois par un biais plus important et une moins bonne précision.

En revanche le calcul des coefficients de corrélation (R) ou de détermination (R²) n'apporte que peu d'information sur la performance puisque, par définition, on compare 2 méthodes de mesure du même paramètre.

Dépistage et quantification du degré d'insuffisance rénale

L'équation de Cockcroft et Gault comme celle du MDRD a été développée à partir de valeurs relativement basses de filtration glomérulaire si bien qu'une des questions importantes est de savoir dans quelle mesure la performance de ces équations peut être extrapolée dans d'autres populations et sur l'ensemble des plages de filtration glomérulaire.

L'équation du MDRD a été développée chez des patients avec une maladie rénale et une filtration glomérulaire moyenne de 40 ml/min pour 1,73 m². La comparaison de la performance de l'équation de MDRD et de l'équation de Cockcroft par rapport à un marqueur de référence de la filtration glomérulaire a été maintenant effectuée chez plus de 10 000 patients.

Globalement, l'équation MDRD est très performante pour les filtrations glomérulaires basses et moyennes (10 à 90 ml/min 1,73 m²). Elle est indépendante de l'âge et de l'index de masse corporelle (à l'exception des IMC très bas).

En revanche, l'équation de Cockcroft et Gault sous-estime systématiquement la filtration glomérulaire à un âge avancé et sur-estime le débit de fil-

tration glomérulaire réel chez les individus en surpoids ou obèses.

Lorsque l'évaluation du DFG est appliquée à des populations ayant une affection rénale ou une réduction de filtration glomérulaire, l'équation abrégée du MDRD est assez performante avec un biais de l'ordre de 1-1,5 ml/min par 1,73 m² et surpasse globalement l'équation de Cockcroft et Gault.

En revanche ces équations ne sont pas encore assez performantes pour la classification des individus, en particulier si l'on choisit un seuil de 60 ml/min par 1,73 m² comme définition de l'insuffisance rénale. Dans l'étude de Marc Froissart et coll. 12 à 14 % des individus en stade 3 (DFG mesuré < 60 ml/min par 1,73 m²) ne sont pas classés comme tels par les équations (MRDR ou Cockcroft) [8]. Plus ennuyeux encore 20 % environ des sujets en stade 2 (DFG > 60 ml/min par 1,73 m²) sont classés en stade 3 donc considérés à tort comme insuffisants rénaux.

C'est clairement dans ce domaine que des améliorations doivent être apportées en recherchant de meilleures équations établies à partir de populations poolant des individus sains et des patients avec une maladie rénale chronique.

Population à fonction rénale normale ou élevée

Plusieurs études ont rapporté que les équations MDRD ou de Cockcroft étaient moins exactes chez les patients en l'absence de maladie rénale. Chez ces individus normaux, une filtration glomérulaire estimée par l'équation MDRD entre 60 et 90 ml/min pour 1,73 m² sous-estime généralement la filtration glomérulaire réelle.

Dans la plus grande étude conduite chez des individus à fonction rénale normale voire élevée [9], le débit de filtration glomérulaire moyen était de 99 ml/min pour 1,73 m² et l'estimation moyenne par les équations de Cockcroft et du MDRD sont de 94 et 87 ml/min pour 1,73 m² respectivement. Avec la mesure de la créatinine par un essai enzymatique, l'équation de Cockcroft donne un biais de -4,9 ml/min pour 1,73 m² et celle du MDRD de -12 ml/min pour 1,73 m² avec des valeurs de P30 de 87 et 89 % respectivement.

Le biais de l'équation de Cockcroft est corrélé négativement avec l'âge et positivement avec l'index de masse corporelle. Le biais de l'équation MDRD est associé positivement à l'âge et à l'index de masse corporelle.

L'équation de Cockcroft surestime le débit de filtration glomérulaire chez les individus en surpoids (biais de + de 15 %) et les diabétiques obèses (biais

de + de 55 %, par comparaison au biais de -14 % chez les individus à un poids normal).

L'introduction du poids idéal dans l'équation de Cockcroft atténue la surestimation chez l'obèse mais elle augmente alors la sous-estimation du DFG chez les individus de poids normal. Par comparaison, l'exactitude de l'équation du MDRD n'est pas affectée par les variations de poids corporel.

Cependant, chez des diabétiques de type 1 en hyperfiltration avec une filtration glomérulaire moyenne de 120 ml/min pour 1,73 m² et en l'absence de protéinurie, l'équation de Cockcroft comme celle du MDRD n'évalue pas correctement le débit de filtration glomérulaire. L'équation MDRD génère même une sous-estimation très significative du débit de filtration glomérulaire réel d'environ -22 ml/min pour 1,73 m² même si la P30 est de 78 %.

Globalement, ces résultats confirment la sous-estimation de la filtration glomérulaire chez des individus à fonction rénale normale ou élevée (« hyperfiltrant »). Même dans ce contexte, l'exactitude des équations reste relativement raisonnable et semble pouvoir être améliorée avec la recalibration systématique du dosage de la créatinine plasmatique.

En conclusion, les équations d'estimation de la filtration glomérulaire ne sont pas performantes pour quantifier le degré d'hyperfiltration ou comparer des populations à fonction rénale normale ou peu altérée supérieure à 90 ml/min pour 1,73 m².

Pour cette raison, certaines sociétés savantes recommandent aux biologistes de ne pas rendre les valeurs numériques élevées de DFG et de rendre les résultats de DFG comme étant supérieurs à 60 ml/min 1,73 m² (NKF/KDOQI) ou 90 ml/min 1,73 m² (UK Guidelines).

Cependant, chez un patient donné, les variations de débit de filtration glomérulaire estimée (par l'une ou l'autre méthode) permettent d'évaluer les variations avec le temps de la fonction rénale comme le permettent également les comparaisons des valeurs de créatinine plasmatique.

Place de la cystatine C

La cystatine C est une protéine basique non glyquée de 13kD, librement filtrée, entièrement réabsorbée et dégradée dans le tube proximal : il n'y a donc pas de clairance urinaire.

La production et donc la concentration sérique ne sont pas influencées par la masse musculaire à la différence de la créatinine plasmatique. Cependant des données préliminaires suggèrent que la concentration de cystatine C est partiellement affectée par l'âge, l'index de masse corporelle, le tabagisme et l'inflammation (CRP).

Diagnostic précoce de l'insuffisance rénale

L'avantage de ce marqueur est lié à son excellente précision et reproductibilité analytique. La comparaison directe des performances de ce marqueur avec celles de l'équation de Cockcroft et du MDRD a donné des résultats contradictoires chez l'adulte si bien que, dans l'état, il ne peut être recommandé de substituer ce marqueur à celui de la créatinine pour l'évaluation de la fonction rénale chez l'adulte [4].

Dépistage de l'insuffisance rénale

Le dépistage de l'insuffisance rénale constitue un enjeu de santé publique en raison d'une part de la haute prévalence de l'insuffisance rénale dans la population générale en particulier lorsque l'âge avance et en raison de son fort pouvoir prédictif de la mortalité et des événements cardiovasculaires (Kaiser Permanente). Pour autant les recommandations concernant le dépistage sont très variables d'un pays à l'autre, quand elles existent.

Ainsi la société internationale de néphrologie (ISN) recommande un dépistage « tout azimut » chez tous les individus en contact avec le système de santé, de façon analogue au dosage du cholestérol par exemple. À l'autre extrême la *British Society of Nephrology* ne recommande le dépistage que chez les patients atteints d'hypertension ou de diabète [10]. Entre deux les recommandations françaises (ANAES 2002) et américaines (NKF/KDOQI) proposent un dépistage ciblé dans les populations considérées comme à risque rénal (Tableau 1 et 2) [2,3].

Ces recommandations sont jusqu'à présent surtout basées sur des consensus d'experts et

n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation formelle. Hallan et al. ont rapporté en fin d'année 2006, l'analyse d'une cohorte importante de 65 604 sujets norvégiens suivis pendant 8 ans (étude HUNT 2) [11]. Dans cette étude européenne, la prévalence moyenne de l'insuffisance rénale définie par une réduction du DFG_e estimé par le MDRD calibré < 60 ml/min 1,73 m² est de 4,7 % avec un gradient important parallèle à l'âge. Ces auteurs calculent qu'il faut évaluer 21 individus pour dépister un sujet atteint (nombre de sujet à screener NNS = 21). Si le dépistage est restreint aux individus diabétiques ou hypertendus, comme le suggèrent certaines recommandations, seuls 44 % des individus atteints sont dépistés (avec un NNS à 6). Dans cette étude le meilleur modèle combinant spécificité et sensibilité est un dépistage ciblé sur les 3 critères suivants : Diabète + HTA + âge > 55 ans.

Ces 3 critères combinés permettent de dépister 93 % des sujets atteints (NN à 9).

Un autre intérêt de cette étude est de donner des informations précises sur le risque d'insuffisance rénale terminale (IRT) dans cette population. Après 8 ans de suivi le risque d'IRT est d'autant plus important que le DFG_e initial est bas :

- 0,04 % patients-années (pa) si le DFG_e initial est de 60-45 ml/min 1,73 m² ;
- 0,2 % pa si le DFG_e est de 45-30 ml/min 1,73 m² ;
- 2,6 % pa si le DFG_e initial est de 30-15 ml/min 1,73 m².

Le risque de progression apparaît particulièrement faible chez les individus ni diabétiques ni hypertendus, dont l'âge est > 70 ans et dont le DFG_e

Tableau 1. Patients à risque rénal chez lesquels une évaluation de la fonction rénale est recommandée (ANAES 2002)

Patients ayant une anomalie rénale connue :

protéinurie, hématurie, uropathie, lithiase, IU, post-IRA

Patients à risque : diabète, hypertension artérielle, maladie athéromateuse, néphropathies héréditaires, maladies systémiques, insuffisance cardiaque

Traitement néphrotoxique potentiel : AINS et COXIB, antiviraux, lithium, anticalcineurines, chimiothérapies (cisplatine), produits de contraste iodés

Sujets âgés (75 ans et plus) polymédicamentés ou traités par des médicaments à élimination rénale (surdosage)

Certaines anomalies extra-rénales : anémie, hypocalcémie

Tableau 2. Patients à risque rénal chez lesquels une évaluation de la fonction rénale est recommandée (NKF/DOQI) (entre parenthèses sont indiqués les pourcentages estimés de sujets concernés dans la population générale)

Diabétique (5-7 % population > 20 ans)

Hypertendus (24 % > population > 18 ans)*

Minorités ethniques ou raciales (25 %)

Histoire familiale de néphropathie

Âge 60-70 ans (7,3 %)

Âge ≥ 70 ans (9,2 %)

Traitement par AINS

- . Quotidien (5,2 %)
- . Intermittent (~30 %)

* L'American Heart Association a récemment étendu ces recommandations à l'ensemble des patients à risque cardiovasculaire (13).

initial est dans la fourchette « haute » 60-45 ml/min 1,73 m².

En revanche le risque de décès cardiovasculaire est beaucoup plus important dans cette population : 3,5 % pa pour un DFG de 60-45 ml/min 1,73 m², 7,4 % pa pour un DFG de 45-30 ml/min 1,73 m², 10,1 % pa pour un DFG de 30-15 ml/min 1,73 m². Cette étude illustre le rôle « compétitif » des pathologies cardiovasculaires et rénales et le fait que la plupart des patients à risque décèdent avant d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale [12].

Conclusion

Que faut-il retenir de l'évaluation de la fonction rénale en 2007 ?

L'estimation de la fonction rénale et le raisonnement clinique reposent sur le DFG calculé à partir des équations validées. Le dosage de la créatinine plasmatique n'intervient plus que pour son inclusion dans les équations et ne doit plus servir en tant que tel.

La performance des équations d'estimation de la filtration glomérulaire (MDRD principalement) est maintenant établie pour la quantification de la filtration glomérulaire dans les valeurs 10-90 ml/min par 1,73 m². Cependant elle n'est pas assez discriminante pour le dépistage de l'insuffisance rénale (au seuil de 60 ml/min par 1,73 m²).

Aux stades 3-5 de la classification, l'équation MDRD surpasse systématiquement en exactitude l'équation de Cockcroft.

En revanche les équations de Cockcroft et du MDRD sont moins exactes pour estimer le débit de filtration glomérulaire dans les valeurs normales ou élevées (> 90 ml/min par 1,73 m²).

Ces limites seront partiellement améliorées par une standardisation et une calibration du dosage de la créatinine plasmatique dans l'ensemble des laboratoires d'analyse.

La mesure directe de la filtration glomérulaire par une méthode de référence (inuline, iohexol, EDTA) reste utile dans certaines conditions cliniques particulières, lorsque les équations sont connues pour être moins exactes (masses musculaires atypiques, hyperfiltration), ou lorsque la décision thérapeutique nécessite une connaissance encore plus précise de la filtration glomérulaire (par exemple posologie des chimiothérapies), ou encore dans le cadre des investigations cliniques.

Enfin, la diminution du DFG estimé par l'équation du MDRD en-dessous de 60 ml/min par 1,73 m² permet l'identification simple de patients à haut risque cardiovasculaire [8]. L'estimation du DFG par

l'équation du MDRD est désormais systématiquement recommandée par l'*American Heart Association* chez tous les individus à risque cardiovasculaire, de même que la recherche d'une albuminurie (par détermination du rapport albumine/créatinine sur un échantillon urinaire) [9].

Références

- [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;67:2089-100.
- [2] ANAES 2002. Recommandations pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte.
- [3] Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
- [4] Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006;354:2473-83.
- [5] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- [6] Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
- [7] Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247-54.
- [8] Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the MDRD and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:763-73.
- [9] Verhave JC, Fessler P, Ribstein J, du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005;46:233-41.
- [10] Royal College of Physician - Royal College of General Practitioners - The Renal Association. Chronic kidney disease in adults. UK guidelines for identification, management and referral 2006.
- [11] Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic renal disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047-53.
- [12] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease as a risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- [13] Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114: 1083-7.