

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Jurić

**Učestalost čimbenika rizika razvoja
kroničnog zatajenja bubrega u bolesnika
starije životne dobi**

DISERTACIJA



Zagreb, 2015.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Jurić

**Učestalost čimbenika rizika razvoja
kroničnog zatajenja bubrega u bolesnika
starije životne dobi**

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Domovima za starije i nemoćne osobe Grada Zagreba i Domovima zdravlja Grada Zagreba

Voditelj rada: prof.dr.sc. Petar Kes

Zahvaljujem svom mentoru i učitelju, prof.dr.sc.Petru Kesu koji me svojom strpljivošću, znanjem i nesebičnošću uveo u svijet medicine i nefrologije.

Prof.dr.sc.Nikolini Bašić Jukić zahvaljujem na neumornom poticanju i podršci u mom cjelokupnom znanstvenom i stručnom radu.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji: mami Anici, tati Ivi, sestri Branki i bratu Marku na razumijevanju, podršci i bezgraničnom strpljenu kojima i posvećujem ovaj rad.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. BUBREG	2
1.1.1. Anatomija bubrega	2
1.1.2. Fiziologija bubrega.....	2
1.1.3. Funkcija bubrega	3
1.1.4. Procjena bubrežne funkcije	6
1.2. ZATAJENJE BUBREŽNE FUNKCIJE.....	15
1.2.1. Fiziologija oštećenja bubrega.....	15
1.2.2. Akutna ozljeda bubrega.....	16
1.2.3. Kronična bubrežna bolest.....	18
1.2.4. Nadomještanje bubrežne funkcije	24
1.3. STARENJE BUBREGA.....	26
1.3.1. Biologija starenja.....	26
1.3.2. Anatomske promjene bubrega tijekom starenja	28
1.3.3. Funkcionalne promjene bubrega tijekom starenja	29
1.3.4. Procjena bubrežne funkcije u osoba starije životne dobi	31
1.3.5. Akutna ozljeda bubrega u starijih osoba	33
1.3.6. Kronična bubrežna bolest u starijih osoba	34
2. HIPOTEZA I CILJ RADA	35
2.1. Hipoteza.....	35
2.2. Cilj rada	35
3. ISPITANICI I METODE.....	36
3.1. Ispitanici	36
3.2. Metode rada	36
3.2.1. Postupci	36
3.2.2. Etički aspekti istraživanja.....	39
3.2.3. Statistička obrada podataka.....	39
4. REZULTATI.....	42
4.1. Opće osobine ispitanika.....	42
4.1.1. Dob i spol	42
4.1.2. Status uhranjenosti i pokretljivost.....	43

4.1.3.	Pušenje	44
4.2.	Klinička obilježja ispitanika	46
4.2.1.	Hipertenzija	46
4.2.2.	Šećerna bolest.....	47
4.2.3.	Hiperlipidemija.....	48
4.2.4.	Anemija	49
4.2.5.	Srčano-žilne i druge kronične bolesti u osobnoj i obiteljskoj anamnezi.....	52
4.3.	Pokazatelji povezani s funkcijom bubrega	54
4.3.1.	Čimbenici povezani s glomerularnom filtracijom.....	60
4.3.2.	Usporedba tri formule za izračun glomerularne filtracije	79
5.	RASPRAVA	85
5.1.	BUBREŽNA FUNKCIJA U STARIJOJ DOBI	86
5.1.1.	Učestalost i definicija	86
5.1.2.	Usporedba Cockcroft Gaultove, MDRD i CKD-EPI formule u procjeni bubrežne funkcije u starijih.....	88
5.1.3.	Uloga serumskog kreatinina u procjeni bubrežne funkcije u starijih.....	90
5.2.	ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ KBB I NJIHOVA UČESTALOST.....	91
5.2.1.	Šećerna bolest.....	91
5.2.2.	Hipertenzija	92
5.2.3.	Pušenje	93
5.2.4.	Pretilost, apetit, pokretljivost	94
5.2.5.	Anemija	95
5.2.6.	Proteinurija	96
5.2.7.	Srčano-žilne bolesti i bubrežne bolesti.....	97
5.2.8.	Hiperlipidemija.....	98
6.	ZAKLJUČAK	100
7.	SAŽETAK	102
8.	SUMMARY	103
9.	LITERATURA	104
10.	KRATICE.....	121
11.	ŽIVOTOPIS	122

1. UVOD

Bubrezi su vitalni organi ljudskoga tijela. Usprkos napretku medicine i sve većem broju mjera kojima se može djelovati na usporenje napredovanja bubrežne bolesti, posljednjih se desetljeća bilježi porast učestalosti kronične bubrežne bolesti (KBB) u općoj populaciji. Mnogi od tih bolesnika su u završnom stadiju bubrežne bolesti i zahtijevaju nadomještanje bubrežne funkcije. Bubrežna bolest je često asimptomatska sve do završnog stadija, što često za posljedicu ima prekasno prepoznavanje, zbog čega se bolest nerijetko dijagnosticira kada više nije moguće djelovati preventivnim mjerama. Prekasno prepoznavanje, ali i neodgovarajuća skrb za populaciju bolesnika s povećanim rizikom za razvoj bubrežne bolesti za posljedicu imaju značajan udio bolesnika kojima se nadomještanje bubrežne funkcije započinje u hitnim uvjetima. Pravovremeno otkrivanje bubrežne bolesti osnovni je preduvjet za odgovarajuće liječenje, pruža mogućnost sprečavanja napredovanja prema završnom stadiju bubrežne bolesti kao i mogućnost prevencije, ranog prepoznavanja i liječenja komplikacija. U skladu s produljenjem životnog vijeka i sve naglašenijim trendom starenja populacije u Republici Hrvatskoj, sve je veći broj bolesnika starije životne dobi sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Bolesnici koji u trenutku početka nadomještanja bubrežne funkcije imaju 65 ili više godina, tzv. „stariji“ danas čine najbrojniju i najbrže rastuću skupinu bolesnika na dijalizi. Provođenje probira na postojanje čimbenika rizika za razvoj KBB, odnosno na postojanje određenog stupnja KBB u ovoj populaciji omogućilo bi pravovremeno prepoznavanje, a primjenom odgovarajućih mjera i usporenje napredovanja bubrežne bolesti prema završnom stadiju čime bi se u konačnici mogla značajno odgoditi ili u potpunosti izbjeći potreba za nadomještanjem bubrežne funkcije, tj. liječenjem dijalizom u ovih osoba. U ovoj disertaciji je na uzorku bolesnika starijih od 65 godina proveden probir na postojanje čimbenika rizika za razvoj KBB, kao i na postojanje već razvijene KBB u pojedinom stadiju.

1.1. BUBREG

1.1.1. Anatomija bubrega

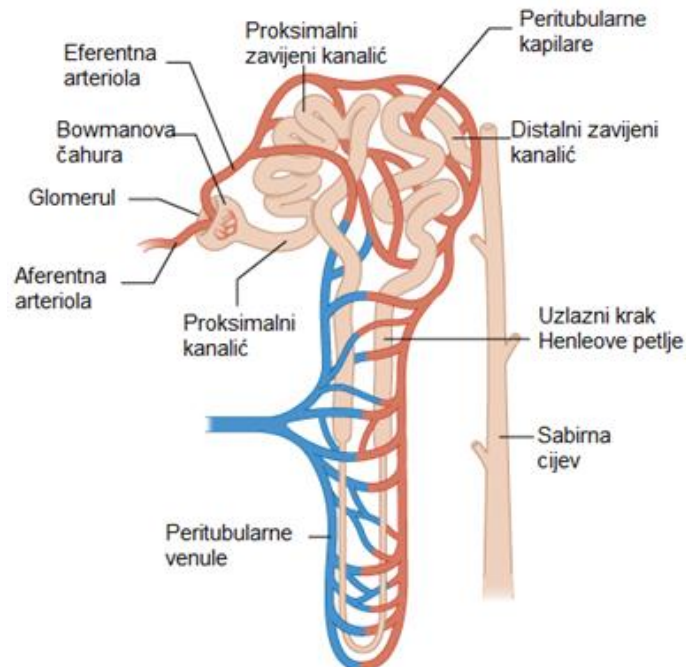
Bubrezi su parni organ, a smješteni su retroperitonealno uz stražnju trbušnu stijenku, u visini prvog lumbalnog kralješka. U zdrava odrasla čovjeka svaki bubreg teži oko 150 g., i veličine je stisnute šake. Na medijalnoj strani svakog bubrega nalazi se hilus, mjesto gdje prolaze bubrežna arterija i vena, limfne žile, živci i mokraćovod. Na poprečnom presjeku bubrega uočava se vanjsko područje nazvano kora, i unutarnje područje ili srž. Srž bubrega čini osam do dvadeset piramida. Baza svake piramide nalazi se na granici kore i srži, a vrh je okrenut prema sinusu i završava kao papila koja strši u prostor bubrežne nakapnice koja se ljevčasto sužava i nastavlja u ureter [1].

1.1.2. Fiziologija bubrega

Osnovna funkcionalna jedinica bubrega je nefron. Svaki bubreg sastoji se od približno milijun nefrona. Nefron se sastoji od glomerula tj. glomerularne kapilarne mreže i tubula. Glomerul je okružen Bowmanovom čahuricom u koju se zbog visokog hidrostatskog tlaka u kapilarama filtrira tekućina. Filtrirana tekućina iz Bowmanove čahure odlazi u sustav kanalića tj. tubula gdje se odvija reapsorpcija otopljenih tvari, tekućine i elektrolita. Sustav kanalića započinje proksimalnim kanalićem na koji se nastavlja Henleova petlja, potom distalni kanalić na koji se nastavljaju sabirne cijevi koje se kroz vrške bubrežnih papila ulijevaju u bubrežnu nakapnicu i dalje u ureter. Svaki gubitak nefrona je ireverzibilan, tako se broj nefrona smanjuje zbog bubrežne ozljede ili bolesti, a gubitak nefrona je fiziološka pojava u sklopu procesa starenja, tako da se nakon navršene 40. godine života svakih deset godina broj funkcionalnih nefrona smanjuje za oko 10%. Iako bubreg ne može regenerirati propale nefrone, zbivaju se adaptacijske promjene koje omogućuju da preostali nefroni preuzmu funkciju nestalih te se na taj način bubrežna funkcija održava normalnom [2].

Protok krvi kroz bubreg je približno 20% srčanog minutnog volumena, što odgovara protoku od 1000 ml/min. Bubrežna opskrba krvlju je jedinstvena, a čine ju dvije kapilarne mreže-glomerularna i peritubularna. Bubrežne arterije granaju se u interlobarne, arkuatne, interlobularne arterije te potom u aferentne arteriole. Krv ulazi u nefron kroz aferentnu arteriolu koja se nastavlja u glomerularnu kapilarnu mrežu gdje zbog visokog hidrostatskog tlaka dolazi do brzog filtriranja velike količine tekućine i otopljenih tvari, čime započinje

proces stvaranja mokraće-glomerularnog filtrata. Distalni krajevi glomerularnih kapilara formiraju eferentnu arteriolu koja odvodi filtriranu krv u mrežu peritubularnih kapilara koje se nastavljaju u interlobularne, arkuatne, interlobarne te u konačnici bubrežnu venu (slika 1) [3].



Slika 1. Nefron, glomerularna kapilarna mreža, peritubularne kapilare

Prilagođeno prema: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of internal medicine-17th edition. McGrawHill; 2008, str. 1748-1750. [3].

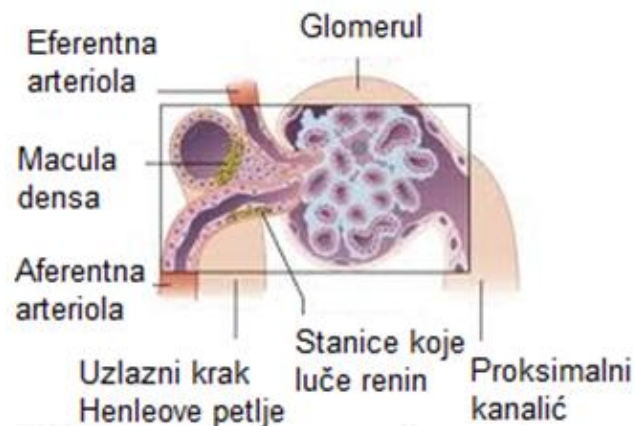
1.1.3. Funkcija bubrega

Bubrezi imaju tri osnovne funkcije: egzokrinu, metaboličku i endokrinu.

Egzokrina i metabolička funkcija

Osnovna funkcija bubrega je odstranjivanje otpadnih tvari unesenih u organizam ili nastalih metabolizmom, te viška tekućine. Stvaranje mokraće započinje u glomerulima gdje se zbog visokog hidrostatskog tlaka filtracijom plazme u Bowmanovoj čahuri stvara glomerularni filtrat. Oko 20% ukupnog bubrežnog protoka završi u Bowmanovoj čahuri kao glomerularni filtrat. Zbog specifične građe glomerularne kapilare su nepropusne za

bjelančevine kao i za stanične elemente, stoga ih u mokraći zdravog čovjeka niti nema. Glomerularna filtracija (GF) je volumen tekućine koji se u jedinici vremena filtrira iz glomerularnih kapilara u Bowmanovu čahuru. Veličina glomerularne filtracije određena je arterijskim tlakom u bubrežnoj arteriji, odnosom između hidrostatskog i koloidno-osmotskog tlaka u glomerulu i hidrostatskog tlaka u Bowmanovoj čahuri i trima autoregulacijskim mehanizmima koji uključuju miogeni refleks, tubuloglomerularnu povratnu spregu i angiotenzinom II posredovanu vazokonstrikciju eferentne arteriole. *Miogeni refleks* predstavlja prvu liniju regulacije, a podrazumijeva refleksnu konstrikciju ili dilataciju aferentne arteriole kao odgovor na oscilacije arterijskog tlaka. *Tubuloglomerularna povratna sprega* temelji se na specijaliziranim stanicama macule dense smještenim u debelom dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje, koje služe kao senzori koncentracije i veličine protoka tubularne tekućine. Kada je protok tekućine u tubulima velik, što je odraz neprimjereno velike GF, macula densa aktivira signalni put koji za posljedicu ima vazokonstrikciju aferentne arteriole, a to za posljedicu ima smanjenje, tj. normalizaciju GF. *Autoregulacija posredovana angiotenzinom II* je treći mehanizam, a aktivira se u uvjetima niskog tlaka kada se iz stanica smještenih u zidu aferentne arteriole u području juksttaglomerularnog aparata oslobađa renin, čime se aktivira renin-angiotenzinski sustav što u konačnici rezultira vazokonstrikcijom eferentne arteriole i posljedičnim povećanjem hidrostatskog tlaka u glomerulima i povećanjem GF na normalnu razinu (slika 2) [2,3].



Slika 2. Autoregulacijski mehanizmi u juksttaglomerularnom aparatu bubrega

Prilagođeno prema: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of internal medicine-17th edition. McGrawHill; 2008, str. 1748-1750. [3].

Glomerularni filtrat iz Bowmanove čahure koji je po svojem je sastavu gotovo jednak plazmi prelazi u sustav bubrežnih kanalića gdje mu se mijenja sastav. Prvi segment sustava bubrežnih kanalića su proksimalni zavijeni kanalići gdje se reapsorbira oko 65% filtriranog natrijevog klorida i vode aktivnim i pasivnim mehanizmima prijenosa. Uz natrij, kloride i vodu u proksimalnom kanaliću reapsorbira se oko 90% filtriranih bikarbonata, nešto kalija, kao i gotovo sva filtrirana glukoza i aminokiseline kotransportnim mehanizmima. Dalje filtrat prolazi Henleovom petljom gdje se reapsorbira oko 25% filtriranog natrija, klorida i kalija. Henleova petlja ima ključnu ulogu u koncentraciji mokraće. Iz uzlaznog kraka Henleove petlje bitno promijenjeni filtrat dopijeva do distalnih zavnutih kanalića gdje se reapsorbira oko 5% filtriranog natrijevog klorida i nastavlja reapsorpcija vode. U završnim distalnim kanalićima i sabirnim cijevima nastavlja se reapsorpcija natrija i vode pod nadzorom aldosterona, hormona kore nadbubrežne žlijezde koji se stvara aktivacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron u uvjetima niskoga tlaka čime se povećava reapsorpcija natrija. Završni distalni kanalići i sabirne cijevi su pod utjecajem antidiuretskog hormona vrlo propusni za vodu, te se na ovoj razini reapsorbira velika količina vode. Reapsorpcija vode nastavlja se u medularnim sabirnim cijevima te se u konačnici nakon završenog puta kroz sustav kanalića iz početnog glomerularnog filtrata stvara koncentrirana mokraća [2,3,4].

Bubreg ima značajnu ulogu i u održavanju acido-bazne ravnoteže. U gotovo svim dijelovima kanalića secerniraju se vodikovi i reapsorbiraju bikarbonatni ioni što ima ključno značenje za regulaciju acido-baznog statusa [2,3,4].

Endokrina funkcija

U bubregu se stvara nekoliko hormona koji djeluju na različita tkiva i organe. Eritropoetin je hormon, po kemijskoj građi glikoprotein. Glavni je pokretač eritropoeze, i jedini je hormon s učinkom na krvotvorne stanice koji se sintetizira izvan koštane srži. Glavnina eritropoetina, 90%, sintetizira se u stanicama nalik fibroblastima u intersticiju bubrega, dok se preostali proizvodi u jetri. Gubitak tkiva bubrega uslijed mnogih bubrežnih bolesti za posljedicu ima smanjenje proizvodnje eritropoetina te razvoj anemije, jedne od glavnih komplikacija bubrežne bolesti.

Kompleksni hormonski sustav renin-angiotenzin-aldosteron svoju osnovu također ima u bubregu. U jukstaglomerularnim stanicama u aferentnoj arterioli stvara se prorenin koji se dalje metabolizira u renin. Renin pretvara angiotenzinogen u angiotenzin koji se djelovanjem

angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) pretvara u angiotenzin II čije je osnovno djelovanje sisemska vazokonstrikcija i zadržavanje vode i natrija što je ključno za regulaciju krvnoga tlaka, a također ima značajan učinak na regulaciju i održavanje veličine GF.

Vitamin D je neizostavan dio metabolizma kalcija. Da bi mogao ostvariti svoju funkciju nužno je da se iz prvotnog, neaktivnog oblika koji se proizvodi u koži vitamin D transformira u svoj konačni, najaktivniji oblik 1,25-dihidroksikolekalciferol što se zbiva u proksimalnim kanalićima bubrega [2,3] .

1.1.4. Procjena bubrežne funkcije

Svakoga dana bubrezi zdravoga čovjeka filtriraju oko 180 L (125 ml/min) plazme. Glomerularna filtracija je odraz zbroja filtracije svih funkcionirajućih nefrona i iznosi oko 130 ml/min/1,73 m² u muškaraca i 120 ml/min/1,73 m² u žena, ovisi o dobi, spolu, i veličini tijela, a zahvaljujući autoregulacijskim mehanizmima je relativno konstantna. Gubitak funkcionirajućih nefrona uslijed bubrežne bolesti nema odmah za posljedicu smanjenje GF. Preostali nefroni prilagođavaju se novonastalom stanju i kompenziraju gubitak hiperfiltracijom. Vrijednost GF ovisi o dobi, spolu i veličini tijela. Određivanje GF u kliničkoj praksi ima ključno značenje za procjenu stupnja oštećenja bubrežne funkcije te za praćenje tijeka bubrežne bolesti [5].

Metode za određivanje bubrežne funkcije mogu se podijeliti u dvije skupine, a to su metode mjerenja GF pomoću egzogenih biljega i metode za procjenu GF pomoću endogenih, serumskih biljega, a posebno mjesto u otkrivanju oštećenja bubrežne funkcije ima proteinurija/albuminurija. Vrlo često za kliničku praksu nije nužno imati precizan podatak o vrijednosti GF, nego je dovoljno imati uvid u približnu vrijedost GF kao i mogućnost praćenja promjene vrijednosti za što je dovoljna procjena GF. Situacije kao što su procjena podobnosti potencijalnog darivatelja bubrega, procjena podobnosti za preemtivnu transplantaciju bubrega, određivanje doze specifičnih lijekova kao što su kemoterapeutici su iznimka u kliničkoj praksi i zahtijevaju precizno i točno određivanje bubrežne funkcije [6,7,8].

A) Metode mjerenja GF pomoću egzogenih biljega

Ne postoji metoda kojom bi bilo moguće izravno izmjeriti točnu GF. Najbliže

izravnom mjerenju GF bilo bi mjerenje klirensa idealnog egzogenog biljega-inulina, koji je fiziološki i metabolički inertan, slobodno se filtrira u glomerulima, ne secernira se niti reapsorbira u tubulima pa je stoga količina filtriranog inulina jednaka količini inulina izlučenog mokraćom. Dostupne su još neke metode mjerenja klirensa u kojima se koriste biljezi kao što je ioheksol, iotalamat, DTPA i EDTA. Ove metode nisu našle široku primjenu u kliničkoj praksi zbog brojnih nedostataka kao što su primjerice skupoća, složenost samog postupka mjerenja koji nerijetko podrazumijeva kontinuiranu parenteralnu primjenu biljega i kateterizaciju mokraćnog mjehura [9,10,11].

B) Metode za procjenu GF pomoću serumskih biljega

Najčešće korištene metode za procjenu bubrežne funkcije temelje se na vrijednosti serumskog kreatinina kao endogenog biljega bubrežne funkcije. U kliničkoj praksi koriste se određivanje klirensa kreatinina i formule za izračunavanje GF.

Kreatinin nastaje kao konačan proizvod metabolizma kreatina, a gotovo sav (98%) nastaje u skeletnim mišićima [12]. U bubrežima se slobodno filtrira u glomerulima, ne reapsorbira se u tubulima, metabolički je inertan, a oko 10-40% kreatinina koji se izlučuje mokraćom porijeklom je iz bubrežnih kanalića gdje se secernira. Zbog svojih karakteristika serumski kreatinin je najčešće korišteni endogeni biljeg bubrežne funkcije [13]. Razina serumskog kreatinina podložna je promjenama. Tako primjerice pod utjecajem crijevnih bakterija i djelovanjem nekih lijekova ekstrarenalna eliminacija kreatinina može biti pojačana, uslijed čega se smanjuju njegove vrijednosti u serumu, a povećanim unosom mesa povećava se razina kreatinina u serumu, iz čega proizlazi da kreatinin nije idealan biljeg bubrežne funkcije [14]. Razina serumskog kreatinina je konstantna u uvjetima stabilne mišićne mase. U stanjima koja izravno ili neizravno za posljedicu imaju promjenu mišićne mase proizvodnja kreatinina se mijenja. Tako primjerice u stanjima kao što su malnutricija, amputacija udova, promjena dijetnog režima, teška upala i smanjena pokretljivost dolazi do smanjenja mišićne mase i posljedično smanjenja razine serumskog kreatinina. Poznato je također da je razina serumskog kreatinina u žena nešto niža, obzirom na manji udio mišićnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi [15,16]. Sa starenjem dolazi do smanjenja udjela mišićnog tkiva na račun masnog tkiva, a posljedično je smanjena proizvodnja kreatinina [17]. Do porasta razine

kreatinina može doći nakon obilnog mesnog obroka i u rabdomiolizi [18]. Sa starenjem se mijenja struktura tijela u smislu gubitka mišićne mase na račun povećanja udjela masnoga tkiva, stoga serumski kreatinin nije idealan biljeg za procjenu bubrežne funkcije u osoba starije životne dobi [19].

Serumski kreatinin pogodan je za procjenu GF u osoba sa stabilnom bubrežnom funkcijom npr. u zdravih pojedinaca i u stanjima kronične bubrežne bolesti jer u tim uvjetima porast vrijednosti kreatinina označava smanjenje GF, što nije slučaj u akutnom bubrežnom oštećenju gdje značajno smanjenje GF nije odmah praćeno porastom serumskog kreatinina [20].

Za mjerenje razine serumskog kreatinina koristi se metoda alkalnog pikrata. Neke tvari, kao npr. acetoacetat u dijabetičkoj ketoacidozi mogu interferirati s reagensom što za posljedicu ima lažno povišene vrijednosti, a također se vrijednosti razlikuju među pojedinim laboratorijima [21,22].

1) Klirens kreatinina

Klirens kreatinina određuje se iz uzorka mokraće prikupljane tijekom 24 sata. GF se izračunava prema formuli $GF = (UKr \times V) / SKr$ (UKr =kreatinin u mokraći; V =volumen mokraće; SKr =kreatinin u serumu), ako se pretpostavi da se sav kreatinin koji se filtrira u glomerulima i izluči mokraćom. Ovako izračunata GF za oko 10-20% premašuje stvarnu, ako se uzme u obzir da je 10-40% kreatinina koji se izlučuje mokraćom porijeklom iz kanalića gdje se secernira. Valjanost ove metode ovisi o točnosti skupljanja uzorka 24 satne mokraće. Također treba imati na umu da se sa smanjenjem stvarne GF povećava izlučivanje kreatinina mokraćom, pa je GF izračunata na temelju klirensa kreatinina nerijetko precijenjena [14,23,24].

2) Formule za procjenu GF

Najčešće korištene formule za procjenu GF su Cockcroft-Gaultova, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) i Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Sve tri se temelje na serumskom kreatininu kao biljegu bubrežne funkcije, a uzimaju u obzir i druge parametre koji imaju utjecaj na GF. Niti jedna od navedenih formula

ne odražava stvarnu GF, ali su pogodne za procjenu GF i praćenje dinamike u uvjetima stabilne bubrežne funkcije u zdravih osoba ili osoba s kroničnom bubrežnom bolesti [25,26]

a) Cockcroft-Gaultova formula

$$GF [ml/min] = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa [kg]} / \text{serumski kreatinin } [\mu\text{mol/l}]$$

(za muškarce pomnožiti s faktorom 1,2)

Pomoću ove formule izračunava se klirens kreatinina u osoba sa stabilnom bubrežnom funkcijom. U obzir uzima dob, spol, tjelesnu masu i vrijednost serumskog kreatinina. Međutim formula nije prilagođena prema tjelesnoj površini, što bi pridonijelo preciznosti. Ova formula uzima u obzir pretpostavku da se proizvodnja kreatinina smanjuje s dobi, a povećava s povećanjem tjelesne mase, pri čemu nije uzeta u obzir činjenica da je povećanje tjelesne mase često na račun masnog, a ne mišićnog tkiva što predstavlja značajno ograničenje u primjeni [27].

b) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula

$$GF [ml/min/1,73m^2] = 186 \times (\text{serumski kreatinin } [\mu\text{mol/l}] \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{dob [godine]}^{0,203} \text{ (x 0,742 za žene).}$$

Formula je definirana 1999.g., za procjenu bubrežne funkcije u bijelaca u dobi od $50 \pm 12,7$ godina koji su imali bubrežnu bolest s prosječnom GF 40 ml/min/1,73^2 , a nisu bili dijabetičari. Kasnije je formula prilagođena za druge populacije uključujući druge rase, dijabetičare, bolesnike s jetrenom bolesti, primatelje bubrežnog presatka i potencijalne darivatelje bubrega u jednostavniji, skraćeni oblik koji se i danas koristi [15,28].

c) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula

$$GF (ml/min) = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{dob}} \times 1,018 \text{ (za žene) } \times 1,159 \text{ (za crnce)}$$

$\kappa = 0,7$ za žene, $0,9$ za muškarce

$\alpha = -0,329$ za žene, $-0,411$ za muškarce

Scr= serumski kreatinin u mg/dl

$\min(\text{Scr}/\kappa, 1)$ = manja vrijednost od ove dvije Scr/ κ ili 1

$\max(\text{Scr}/\kappa, 1)$ = veća vrijednost od ove dvije Scr/ κ ili 1

Formula je razvijena 2009.g. s ciljem što točnije procjene GF u osoba s normalnom ili tek blago smanjenom GF (iznad $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Formula je izvedena na temelju podataka više studija u kojima je GF mjerena izravno, pomoću nekog od egzogenih biljega, pri čemu je studijska populacija imala širok raspon GF. Pokazalo se da formula ima jednaku točnost kao MDRD formula ako je $\text{GF} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, i čak veću točnost za vrijednosti $\text{GF} > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [29].

d) Usporedba formula

Do sada su provedena brojna istraživanja s ciljem usporedbe točnosti pojedine formule, kao i vrijednosti pojedine formule za pojedine populacije uzimajući u obzir njihova specifična obilježja kao što je dob, tjelesna masa, prisutnost bubrežne bolesti, potencijalni darivatelj bubrega, transplantirani bubreg, i prisutnost drugih bolesti, prvenstveno šećerne bolesti.

Osnovna razlika među formulama proizlazi iz činjenice da Cockcroft-Gaultova formula procjenjuje klirens kreatinina, a MDRD formula i CKD-EPI formula procjenjuju GF, no u kliničkoj praksi vrijednosti GF dobivene primjenom sve tri formule koriste se kao mjera procjene klirensa kreatinina. U osoba s poznatom kroničnom bubrežnom bolesti, neovisno o uzroku, koje se aktualno ne liječe u bolničkim uvjetima MDRD formulom postiže se točnija procjena bubrežne funkcije u usporedbi s Cockcroft-Gaultovom formulom. MDRD formula i Cockcroft-Gaultova formula pokazale su se manje preciznima u procjeni GF u osoba s normalnom ili približno normalnom bubrežnom funkcijom, tako da i jedna i druga podcjenjuju stvarnu GF, što za posljedicu ima precijenjenu učestalost KBB kada se koriste ove formule [25,30,31]. U procjeni GF u osoba s normalnom ili blago smanjenom bubrežnom funkcijom ($\text{GF} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) CKD-EPI ima veću preciznost, što se vjerojatno može objasniti činjenicom da je razvijena na uzorku populacije zdravih ispitanika, stoga u procjeni GF u općoj populaciji ima prednost, dok u osoba s lošijom bubrežnom funkcijom ($\text{GF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) prednost u procjeni bubrežne funkcije ima MDRD formula, što se objašnjava činjenicom da je ova formula razvijena na uzorku populacije ispitanika s KBB [32]. Dakle može se reći da se primjenom MDRD formule u osoba čija je stvarna $\text{GF} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bubrežna funkcija podcjenjuje [30,33,34].

Nekoliko retrospektivnih studija provedenih s ciljem definiranja najprimjerenije formule za procjenu doze lijeka ovisno o bubrežnoj funkciji uspoređivalo je Cockcroft-Gaultovu formulu s MDRD formulom uz kontrolu izmjerenog klirensa kreatinina. Wago i sur. su na 409 ispitanika pokazali da MDRD formula precjenjuje bubrežnu funkciju za 14-28% u usporedbi s Cockcroft-Gaultovom formulom, a Golik i sur. su na 209 ispitanika pokazali da je primjenom MDRD formule bubrežna funkcija za 40% bolja u uporedbi s Cockcroft-Gaultovom formulom [35,36].

Metaanaliza u koju je bilo uključeno 1,1 milijun odraslih osoba regrutiranih iz opće populacije, populacije s povišenim rizikom za srčano-žilne bolesti i populacije s od ranije poznatom KBB uspoređivala je MDRD formulu i CKD-EPI formulu. Za sve tri populacije ispitanika dobiveni su slični rezultati: 1) primjenom CKD-EPI formule učestalost 3.-5. stadija KBB ($GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bila je manja u usporedbi s učestalosti kada se primjenjuje MDRD formula (6.3% vs 8.7%); 2) 35% osoba koje su primjenom MDRD formule bile kategorizirane kao stadij 3a KBB, primjenom CKD-EPI formule kategorizirane su kao stadij 2. Osobe za koje se primjenom CKD-EPI formule pokazalo da imaju bolju GF nego kada se koristi MDRD formula, imale su značajno niži rizik od lošeg ishoda u smislu smrtnosti i razvoja završnog stadija KBB u usporedbi s osobama u kojih je primjenom CKD-EPI formule dobivena vrijednost GF odgovarala onoj koja je dobivena primjenom MDRD formule. Prema rezultatima ove metaanalize primjenom CKD-EPI formule učestalost KBB je manja, a formula je bolji prediktor lošeg ishoda u usporedbi s MDRD formulom [37]. Slični rezultati dobiveni su i kada je na uzorku sudionika NHANES studije s izmjerenom $GF > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ uspoređena točnost procjene GF primjenom MDRD formule i CKD-EPI formule. Pokazalo se da u usporedbi s MDRD formulom CKD-EPI formula precjenjuje GF. Primjenom CKD-EPI formule dobivena je manja učestalost KBB u općoj populaciji u odnosu na MDRD formulu (11,5% vs 13%) [38].

U pretilih osoba Cockcroft-Gaultova formula pokazala se nepreciznom u procjeni bubrežne funkcije [39,40]. Primjenom Cockcroft-Gaultove formule u pretilih osoba GF se precjenjuje, što se može objasniti tjelesnom masom kao jednim od parametara formule, a primjenom MDRD i CKD-EPI formule GF se podcjenjuje, što je očekivano, a objašnjava se činjenicom da je stvarni klirens kreatinina odraz kreatinina filtriranog u glomerulima i manjeg dijela koji se secernira u kanalićima [41]. Međutim, pokazalo se da su MDRD formula i CKD-EPI formula podjednako precizne u procjeni bubrežne funkcije u pretilih osoba

neovisno o veličini glomerularne filtracije, no MDRD formula ipak ima prednost u pretilih osoba s već poznatom bubrežnom bolesti [42].

Dijabetičari čine posebnu skupinu. CKD-EPI formula ima manju točnost u procjeni bubrežne funkcije u osoba sa šećernom bolesti tip 2 u usporedbi sa zdravim pojedincima ako je $GF > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [43]. I MDRD formula i CKD formula imaju tendenciju podcjenjivanja GF u osoba sa šećernom bolesti. To je vjerojatno povezano s posebnim obilježjima ovih bolesnika koja ograničavaju vrijednost serumskog kreatinina kao biljega bubrežne funkcije. Najznačajnija obilježja su hiperglikemija, hiperfiltracija i pretilost. Hiperglikemija interferira s testovima koji se koriste za mjerenje serumskog kreatinina. Osim toga u dijabetičara su vrijednosti serumskog kreatinina bazično više nego u zdravih pojedinaca. Jedno od osnovnih obilježja bubrežne funkcije u šećernoj bolesti je hiperfiltracija što dodatno narušava preciznost formula, a šećerna bolest gotovo redovito sa sobom nosi teret pretilosti što dodatno ograničava vrijednost serumskog kreatinina kao biljega bubrežne funkcije [44,45].

Procjena bubrežne funkcije od velike je važnosti pri određivanju doze lijekova, osobito onih koji se uklanjaju i/ili metaboliziraju putem bubrega. Za određivanje doze lijeka idealno bi bilo određivanje njegove koncentracije u serumu, što u kliničkoj praksi često nije izvedivo, stoga se doziranje lijekova temelji na procjeni bubrežne funkcije. Iz povijesnih razloga, u većini do sada provedenih farmakokinetičkih studija za doziranje lijekova u bubrežnoj bolesti korištena je Cockcroft-Gaultova formula [46,47]. Pokazalo se da su Cockcroft-Gaultova i MDRD formula podjednako dobre (podudarnost među formulama 89%) za procjenu stadija bubrežne funkcije u svrhu određivanja doze lijeka [48]. Bez obzira na to, i dalje se preporuča primjena Cockcroft-Gaultove formule, kako je tradicijski uvriježeno u procjeni bubrežne funkcije u svrhu određivanja doze lijeka, osobito za lijekove za koje već od ranije postoje definirane smjernice za primjenu u uvjetima smanjene bubrežne funkcije [49]. Primjena Cockcroft-Gaultove formule u procjeni bubrežne funkcije ima prednost posebno u određivanju doze lijekova u populacijama osoba starije životne dobi, smanjene tjelesne mase i blago povišenih vrijednosti serumskog kreatinina [50].

3) Drugi endogeni biljezi bubrežne funkcije

Osim kreatinina postoje i drugi, ne tako često korišteni endogeni biljezi bubrežne funkcije. Ovdje ćemo spomenuti ureju i cistatin C.

Vrijednost ureje u serumu se mijenja obrnuto proporcionalno s GF, no manje je pouzdan biljeg od serumskog kreatinina jer je razina ureje podložna promjenama neovisno o GF. Razina ureje u serumu ovisi o unosu bjelančevina i nekim drugim čimbenicima kao što su krvarenje, trauma, terapija steroidima. Oko 50% filtrirane ureje se reapsorbira u proksimalnim kanalićima. Smanjenjem volumena plazme pojačana je reapsorpcija soli i vode što je praćeno pojačanom reapsorpcijom ureje, a to za posljedicu ima porast ureje, neovisno o promjeni GF i serumskog kreatinina. Porast omjera ureja/serumski kreatinin može poslužiti kao dobar pokazatelj prerrenalnog bubrežnog oštećenja. U uvjetima uznapredovale bubrežne bolesti (kreatinin ≥ 220 $\mu\text{mol/l}$) klirens ureje podcjenjuje GF, a klirens kreatinina precjenjuje GF, pa se za procjenu GF u ovih bolesnika može koristiti prosječna vrijednost klirensa ureje i klirensa kreatinina [51].

Cistatin C je bjelančevina niske molekularne mase, filtrira se u glomerulima, ne reapsorbira se, ali se u potpunosti metabolizira i katabolizira u proksimalnim kanalićima, zbog čega nije pogodan za izravno mjerenje klirensa. Cistatin C se proizvodi u svim stanicama s jezgrom. Razina cistatina C u usporedbi sa serumskim kreatininom manje je podložna promjenama mišićne mase i dijetnog režima stoga se smatra pouzdanijim biljekom bubrežne funkcije u određenim populacijama kao što su starije osobe, žene i osobe smanjene mišićne mase [52]. Međutim, istraživanja su pokazala da je razina cistatina C ipak viša u osoba starije životne dobi, muškaraca, osoba s većim indeksom tjelesne mase (ITM) i u osoba s većom suhom tjelesnom masom [53,54,55]. Neka stanja kao što su poremećaj funkcije štitnjače, šećerna bolest, udio masnog tkiva u tijelu i upalni procesi također imaju utjecaj na razinu cistatina C [56]. Nekoliko studija je pokazalo da je cistatin C osjetljiviji od serumskog kreatinina u procjeni bubrežne funkcije u osoba s početnim stadijem oštećenja bubrežne funkcije [57,58]. Rezultati nekoliko studija pokazali su prednost procjene GF na temelju cistatina C u procjeni rizika smrtnosi i pobola u osoba starije životne dobi u uporedbi s formulama koje se temelje na serumskom kreatininu [59,60]. Međutim, pokazalo se da cistatin C ipak nema superiornost u usporedbi sa serumskim kreatininom u procjeni bubrežne funkcije u općoj populaciji [61]. Formule koje istovremeno koriste serumski kreatinin i cistatin C pokazale su se točnijima u procjeni bubrežne funkcije u usporedbi s formulama koje koriste samo jedan od biljega [62,63]. Iako se pokazalo da je cistatin C pouzdaniji biljeg

bubrežne funkcije u pojedinim indikacijama, još uvijek nije našao mjesto u rutinskoj primjeni, prvenstveno zbog skupoće.

C) Proteinurija/albuminurija

Proteinurija je znak oštećenja bubrežne funkcije. Može nastati kao posljedica primarne bolesti glomerula ili je odraz oštećenja endotela glomerularnih kapilara u sklopu nekih bolesti i stanja kao što su šećerna bolest, hipertenzija, hiperkolesterolemija, pušenje, pretilost i neki drugi poremećaji. Za određivanje proteinurije najčešće se koristi jednokratni, prvi jutarnji uzorak "spot" urina, a kao dijagnostički test koriste se trakice koje mogu otkrivati ukupne proteine i albumine. Albuminurija je osjetljiviji pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije od ukupne proteinurije, tako da se određivanje ukupne proteinurije preporuča samo u uvjetima kada je gubitak proteina mokraćom izrazito velik. Umjesto određivanja albuminurije u 24 satnom uzorku urina preporuča se određivanje omjera albumin/kreatinin. Međutim, albuminurija se osim u bolestima koje oštećuju glomerule može naći i u nekim drugim stanjima kao što su uroinfekti, nefrolitijaza, menstruacija, intenzivna tjelesna aktivnost [64,65]. Albuminurija odnosno omjer albumin/kreatinin je dobar prediktor lošeg ishoda KBB u općoj populaciji i u populaciji s povišenim rizikom za KBB čak i ako je GF normalna [66,67].

1.2. ZATAJENJE BUBREŽNE FUNKCIJE

1.2.1. Fiziologija oštećenja bubrega

Svako oštećenje bubrega za posljedicu ima smanjenje broja nefrona koji nemaju sposobnost regeneracije, stoga je njihov gubitak nepovratan. U preostalim nefronima pokreću se kompenzatorni mehanizmi čiji je cilj nadoknaditi funkciju izgubljenih nefrona. Osnovne promjene koje se događaju na razini preostalih nefrona su hiperfiltracija i hipertrofija za čiju je regulaciju odgovoran sustav renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) koji uz ulogu u kontroli hemodinamskih promjena na razini nefrona ima značenje i u pokretanju signalnog puta odgovornog za mehanizam hipertrofije. Ove promjene potvrđuje eksperimentalni model kojim je dokazano da nakon jednostrane nefrektomije dolazi do povećanja mase nefrona u preostalom bubregu kao i do povećanja GF za do otprilike 80% GF nego prije jednostrane nefrektomije. Hiperfiltracija i hipertrofija na razini preostalih nefrona za posljedicu imaju povećanje metaboličkih potreba koje premašuju uvjete smanjene opskrbe zbog čega se pokreću anaerobni mehanizmi te dolazi do razvoja ishemije, acidoze i stvaranja kisikovih radikala čime se pokreće začarani krug oštećenja preostalih nefrona što se klinički očituje kao napredovanje oštećenja bubrežne funkcije. Oštećenje nefrona može se dogoditi na razini glomerula ili na razini tubulointersticija, a neovisno o razini primarnog oštećenja procesi koji slijede su zajednički. Ukoliko je primarno oštećenje na glomerulu stvara se lokalizirana hipertenzija u kapilarnom klupku glomerula čime se povećava GF svakog nefrona i potiče gubitak bjelančevina u glomerularni filtrat. Proteinurija je praćena lokalnim povećanjem stvaranja angiotenzina II i potiče nakupljanje citokina čime je potaknuto nakupljanje mononuklearnih leukocita u intersticiju, a kasnije i neutrofila i makrofaga. Neke epitelne stanice kanalića podliježu epitelno-mezenhimalnoj tranziciji i poprimaju obilježja fibroblasta koji odlažu vezivno tkivo i na taj način doprinose intersticijskoj fibrozi i konačnom stvaranju ožiljka vezivnog tkiva. Hiperfiltracija i intraglomerularna hipertenzija za posljedicu imaju pojavu glomeruloskleroze. Sve ove promjene za posljedicu imaju karakterističnu patohistološku sliku, što se očituje kao skleroza glomerula, atrofija kanalića i fibroza intersticija

Kada je izgubljena kritična masa nefrona to se klinički očituje kao zatajenje bubrežne funkcije i njezino progresivno napredovanje s daljnjim gubitkom nefrona [3].

1.2.2. Akutna ozljeda bubrega

Akutna ozljeda bubrega (AOB) tradicionalno je definirana kao naglo smanjenje bubrežne funkcije što za posljedicu ima nakupljanje dušičnih tvari i poremećaj regulacije tekućine i elektrolita. Nekoliko je definicija akutne ozljede bubrega. Definicija ADQI skupine (Acute Dialysis Qualitative Initiative) temelji se na RIFLE kriterijima (R-Risk, I-Injury, F-Failure, L-Loss, E-ESRD), pri čemu su u obzir uzeti ili porast vrijednosti serumskog kreatinina unutar sedam dana, ili postotak smanjenja GF ili smanjenje diureze unutar 6-12 sati [68]. AKIN skupina (Acute Kidney Injury Network) revidirala je ovu definiciju. Akutna ozljeda bubrega definirana je kao nagli porast vrijednosti serumskog kreatinina za više od 26,4 $\mu\text{mol/l}$ unutar 48 sati ili smanjenje diureze na $<0,5 \text{ ml/kg/h}$ u $\geq 6\text{h}$ [69].

Prema najnovijim smjernicama KDIGO akutna ozljeda bubrega definirana je kao porast vrijednosti serumskog kreatinina za $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ unutar 48 sati, ili kao porast vrijednosti serumskog kreatinina za $\geq 1,5$ puta u odnosu na bazalnu vrijednost do kojega je došlo unutar 7 dana ili diureza od $0,5 \text{ ml/kg/h}$ tijekom posljednjih 6 sati. Tri su stadija akutne ozljede bubrega (tablica 1) [70].

Tablica 1. Definicija i klasifikacija akutne ozljede bubrega

Stadij	Serumski kreatinin	Diureza
1.	1,5-1,9x veći od bazalnog ili porast za $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$	$<0,5 \text{ ml/kg/h}$ u 6–12 h
2.	2-2,9x veći od bazalnog	$<0,5 \text{ ml/kg/h}$ u $\geq 12 \text{ h}$
3.	3,0x veći od bazalnog ili porast serumskog kreatinina na $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$, ili početak nadomještanja bubrežne funkcije	$>0,3 \text{ ml/kg/h}$ u $\geq 24 \text{ h}$ Ili anurija koja traje $\geq 12 \text{ h}$

Prilagođeno prema: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8.[70].

S obzirom na razinu oštećenja, akutna ozljeda bubrega može biti prerenalna, intrinzična i postrenalna. Najčešći oblik AOB u kliničkoj praksi je prerenalna AOB koje nastaje kao posljedica hemodinamskih promjena uslijed kojih se smanjuje perfuzija bubrega.

Intrinzička AOB nastaje uslijed ishemijskog ili toksičnog oštećenja kanalića, glomerula ili mikrocirkulacije. Postrenalna AOB posljedica je opstrukcije mokraćnih puteva [71].

AOB se najčešće javlja u jedinicama intenzivnog liječenja, u sklopu različitih bolesti i stanja, a najčešći uzroci su septički šok, veliki operativni zahvati, kardiogeni šok, te primjena nefrotoksičnih lijekova i jodnog kontrasta. Posebno ugroženu skupinu bolesnika za razvoj AOB čine bolesnici koji imaju neki od čimbenika rizika kao što je visoka životna dob, šećerna bolest, zloćudna bolest, anemija, dehidracija, od ranije poznato oštećenje bubrežne funkcije, kronična bolest srca, jetre ili pluća. Učestalost AOB u jedinicama intenzivnog liječenja kreće se od 20-50%, sa stopom smrtnosti i do 50% [72,73].

1.2.3. Kronična bubrežna bolest

A) Definicija i klasifikacija

Prve smjernice za KBB definirao je National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) 2002.g., a tijekom vremena su mijenjane i prilagođavane u skladu s najnovijim spoznajama [74,75,76]. Kronična bubrežna bolest definira se kao oštećenje bubrega ili smanjenje funkcije bubrega koje traje ≥ 3 mjeseca, neovisno o uzroku. Smanjenje bubrežne funkcije definirano je kao smanjenje GF na <60 ml/min/1,73 m² [77,78].

Kriteriji kronične bubrežne bolesti prikazani su u tablici 2 (bilo koji od navedenih prisutan ≥ 3 mjeseca).

Tablica 2. Kriteriji za definiciju kronične bubrežne bolesti

Kriterij	Komentar
Trajanje ≥ 3 mjeseca	Granica razlikovanja od AOB
Biljezi oštećenja bubrega	Albuminurija ≥ 30 mg/24 h, albumin/kreatinin ≥ 3 mg/mmol Patološki sediment urina Poremećaj elektrolita uslijed oštećenja tubula Histološki dokazano oštećenje (biopsija) Strukturno oštećenje dokazano slikovnom metodom Transplantacija bubrega u anamnezi
Smanjena GF	GF ≤ 60 ml/min/1.73 m ² (stadij G3a-G5)

Prilagođeno prema: Levey A, Coresh J Chronic kidney disease, Lancet 2012, 397:165[78].

KBB se klasificira u šest stadija prema veličini GF (G stadiji), te u tri stadija prema veličini albuminurije (A stadiji) (tablica 3). GF je najbolji pokazatelj bubrežne funkcije. Bubrežna funkcija je po definiciji smanjena kada je GF <60 ml/min/1,73 m², a o završnom stadiju bubrežne bolesti ili zatajenju bubrežne funkcije/zatajenju bubrega govori se kada je GF <15 ml/min/1,73 m² ili kada je već započeto liječenje dijalizom. Albuminurija je odraz povećane propusnosti glomerularnih kapilara i rani je znak oštećenja bubrežne funkcije.

Dostupne su brojne metode za određivanje albuminurije no najčešće se koristi omjer albumin/kreatinin (Alb/Kr) određen u „spot“ uzorku mokraće. Povišenim se smatra Alb/Kr ≥ 30 mg/g [79,80].

Tablica 3. Stadiji GF obzirom na veličinu GF i albuminuriju

<i>Stadij obzirom na GF</i>	<i>GF (ml/min/1.73 m²)</i>	<i>Opis</i>
G1	≥ 90	Normalna ili visoka
G2	60-89	Blago smanjena
G3a	45-59	Blago do umjereno smanjena
G3b	30-44	Umjereno do teško smanjena
G4	15-29	Teško smanjena
G5	<15	Zatajenje bubrežne funkcije
G5D	dijaliza	(D-ako je na dijalizi)
<i>Stadij obzirom na albuminuriju</i>	<i>Albuminurija (mg/dan)</i>	<i>Opis</i>
A1	<30	Normalna do blago povišena
A2	30-300	Umjereno povišena
A3	>300	Teško povišena

Prilagođeno prema: (KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD, Kidney Int Supp 2013 3, 5–14; Levey A, Coresh J Chronic kidney disease, Lancet 2012, 397:165 [77].

Svrha klasifikacije KBB je omogućiti kliničarima što bolje praćenje tijeka bolesti, te na taj način procjenu rizika za smrtnost općenito i srčano-žilnu smrtnost, razvoj zatajenja bubrežne funkcije, napredovanje KBB prema završnom stadiju i razvoj AOB. Relativni rizik za navedene događaje se povećava sa smanjenjem GF i povećanjem albuminurije. Na temelju ovih pokazatelja formirana je tzv. „heat map“, pomoću koje se bolesnici mogu svrstati u 4 kategorije rizika: niski (zeleno), umjereni (žuto), visoki (narančasto) i vrlo visoki (crveno) (slika 3) [78, 81].

Prognoza KBB prema kategorijama GF i albuminurije: KDIGO 2012.

			Kategorije albuminurije			
			Opis i raspon			
			A1	A2	A3	
			Normalno do blago povišena	Umjereno povišena	Teško povišena	
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
Kategorije GF (ml/min/1,73m ²) Opis i raspon	G1	Normalna ili povišena	≥90			
	G2	Blago smanjena	60-89			
	G3a	Blago do umjereno smanjena	45-59			
	G3b	Umjereno do teško smanjena	30-44			
	G4	Teško smanjena	15-29			
	G5	Zatajenje bubrega	<15			

Zeleno: niski rizik; žuto: umjereni rizik; narančasto: visoki rizik; crveno: vrlo visoki rizik

Slika 3. Kategorije rizika za razvoj KBB komplikacija ovisno o stadiju KBB

Prilagođeno prema: KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD, *Kidney Int Supp* 2013 3, 5–14; [77].

Pokazalo se da osobe s $GF < 60$ ml/min/1,73 m² imaju značajno povišen rizik od smrtnosti općenito kao i od srčano-žilne smrtnosti, povišen rizik za razvoj akutne ozljede bubrega, završnog stadija KBB, te povećan rizik za napredovanje prema višim stadijima KBB u usporedbi s osobama koje imaju $GF \geq 60$ ml/min/1,73 m², bez obzira na prisutnost albuminurije [66,67,82]. Prisutnost i veličina albuminurije uz smanjenu GF imaju veliko značenje pri procjeni rizika za smrtnost općenito i srčano-žilnu smrtnost i za razvoj završnog stadija KBB. Pokazalo se da podjednako velik rizik imaju sve osobe sa smanjenom GF i/ili značajnom albuminurijom, neovisno o spolu i postojanju šećerne bolesti ili hipertenzije u anamnezi. Stoga je prihvaćen stav da definicija KBB ne podliježe razlikama ovisno o spolu, prisutnosti hipertenzije i/ili šećerne bolesti [83,84,85].

B) Etiologija, epidemiologija i probir

Šećerna bolest i arterijska hipertenzija su globalni javnozdravstveni problemi svjetskih razmjera koji su u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju poprimili razmjere epidemije. One su ujedno i najčešći uzrok, i čine 2/3 svih uzroka KBB. U posljednja tri desetljeća

učestalost šećerne bolesti se udvostručila. Prema podacima SZO na području Europe danas je oko 60 milijuna osoba s dijagnosticiranom šećernom bolesti, a učestalost se povećava u svim dobnim skupinama, tako da je bolest poprimila razmjere epidemije [86,87].

KBB je danas prepoznata kao rastući javnozdravstveni problem. Podataka o pojavnosti KBB bez obzira na stadij ima vrlo malo, i odnose se na populaciju SAD-a, i iznosi 7,8 na 1000 stanovnika godišnje [88,89,90]. Za europsku populaciju podataka o pojavnosti KBB nema, no prema podacima registra ERA-EDTA pojavnost nadomještanja bubrežne funkcije u 2005.g. iznosila je oko 150 ppm, a u razdoblju od 1992.-2005.g. povećala se za više od 50%. Slično vrijedi i za učestalost nadomještanja bubrežne funkcije, što se prvenstveno objašnjava povećanjem broja osoba starijih od 65.g. liječenih nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije [91]. Prema podacima metaanalize Zhanga i sur. učestalost KBB u općoj populaciji usporediva je u različitim dijelovima svijeta, a za procjenu bubrežne funkcije korištena je MDRD formula [92]. Učestalost stadija 3-5 KBB za europsku populaciju kreće se od 4,7-8,1% i veća je u žena (6,2-10,2%), nego u muškaraca (3,57-7,2%) [93,94,95,96,97,98]. Prema podacima NHANES III studije, učestalost za populaciju SAD-a slična je onoj za europsku populaciju i iznosi 4,5%, i veća je u žena (5,3%) nego u muškaraca (3,6%) [99]. Slični podaci vrijede i za Aziju i Australiju [100]. Prema podacima NHANES III studije provedene na populaciji SAD-a učestalost stadija 1-5 KBB u općoj populaciji ima trend porasta tijekom vremena i u periodu od 10 godina povećala se sa 14,5% na 16,8%, dok je učestalost stadija 3-5 ostala nepromijenjena (4,5% vs 3,8%) što je usporedivo s podacima za europsku populaciju. Podataka o tendenciji promjene KBB tijekom vremena za europsku populaciju za sada nema. Prema NHANES III studiji 64% populacije ima stadij 1 KBB, 31% stadij 2, 4,3% stadij 3, a svega 0,7% stadij 4 i 5 [101]. Učestalost napredovanja KBB prema završnom stadiju bubrežne bolesti ovisi o stadiju KBB i veća je u višim stadijima, a također je zabilježena viša stopa razvoja završnog stadija KBB kroz vrijeme u muškaraca, u pušača, hipertoničara i dijabetičara [96,102].

Podataka o pojavnosti i učestalosti KBB u Republici Hrvatskoj nema. Prema podacima Hrvatskog registra za nadomještanje bubrežne funkcije danas se nekom od metoda liječi oko 4500 stanovnika, što odgovara učestalosti 1028 ppm, a pojavnost odgovara onoj za europsku populaciju i prati trend porasta. U posljednjih nekoliko godina skupina starijih bolesnika je najbrže rastuća skupina bolesnika na dijalizi [103].

KBB je ozbiljna kronična bolest čije su glavne komplikacije razvoj završnog stadija KBB i povećan rizik za srčano-žilne bolesti i smrtnost, čemu u prilog govore podaci da osobe

sa stadijem 4 i 5 KBB imaju dvostruko veći rizik, a osobe sa završnim stadijem KBB čak 100 puta veći rizik za razvoj srčano-žilnih bolesti u usporedbi s općom populacijom [104,105]. Nedvojbeno je dokazano da se liječenjem pravovremeno otkrivene KBB može spriječiti ili usporiti njezino napredovanje prema završnom stadiju, a mjere za usporavanje napredovanja KBB odnose se na rano prepoznavanje bubrežnog oštećenja te rano otkrivanje i liječenje čimbenika rizika [106,107]. Cilj programa za provođenje probira na postojanje KBB je rano otkrivanje osoba s ranim stadijem oštećenja bubrežne funkcije što bi omogućilo djelovanje na usporenje daljnjeg napredovanja KBB. Nekoliko je mogućih pristupa za provođenje probira, a svi imaju svoje prednosti i nedostatke [108]. Prvi pristup temelji se na usmjeravanju probira na ciljane, rizične skupine kao što su osobe sa šećernom bolesti, hipertoničari i starije osobe. Ovakav pristup imao bi prednost u zemljama s visokom pojavnosti završnog stadija KBB, dok u populacijama s manjom pojavnosti ne bi bio koristan. Međutim velik udio osoba sa šećernom bolesti i hipertenzijom je neprepoznat, stoga ne bi bile obuhvaćene probirom, a osobe s poznatom šećernom bolesti i hipertenzijom uglavnom već imaju odgovarajuću terapiju pa bi izostala mogućnost preventivnog djelovanja. Hallan i sur. objavili su rezultate probira kojim su bile obuhvaćene navedene rizične skupine. Na 15 ispitanika zabilježen je jedan slučaj KBB [109]. KEEP studija je provedena na uzorku od 889 ispitanika, a probirom su obuhvaćene osobe koje su imale pozitivnu obiteljsku ili osobnu anamnezu hipertenzije i šećerne bolesti i pozitivnu obiteljsku anamnezu bubrežne bolesti. Otkriven je jedan slučaj KBB na 7 ispitanika, a učestalost stadija 3-5 KBB bila je 15,6%, što je značajno više u usporedbi s podacima iz studija provedenih na općoj populaciji [110]. Drugi pristup temelji se na provođenju probira pretraživanjem laboratorijske baze i izdvajanjem osoba s povišenim vrijednostima kreatinina i/ili smanjenom GF. Na ovaj način izdvojene bi bile uglavnom osobe sa stadijem 3 i višim, dok osobe sa stadijem 2 u kojemu postoji mogućnost preventivnog djelovanja ne bi bile prepoznate [111]. Treći pristup temelji se na određivanju albuminurije test trakicom, a omogućuje otkrivanje KBB u ranim stadijima [112].

C) Čimbenici rizika

Čimbenici rizika za razvoj KBB dijele se u dvije skupine. Prvu skupinu čine oni na koje nije moguće djelovati, tzv. nepromjenjivi, a drugu skupinu čimbenici rizika na koje je moguće djelovati, tzv. promjenjivi. U prvu skupinu ubrajaju se starija životna dob, spol i pozitivna obiteljska anamneza. U drugu skupinu ubrajaju se šećerna bolest, arterijska

hipertenzija, pušenje, srčano-žilne bolesti, hiperlipidemija, pretilost, anemija [78]. U tablici 4 navedeni su čimbenici rizika koji pogoduju ili izravno uzrokuju oštećenju bubrežne funkcije.

Tablica 4. Klasifikacija čimbenika rizika za razvoj KBB i njezin ishod

Čimbenik rizika	Mogući mehanizam	Uočene poveznice
Nastanak KBB	Povećavaju podložnost oštećenju bubrežne funkcije	Starija dob, kronična bolest bubrega u obiteljskoj anamnezi, prirođena ili stečena manja bubrežna masa, stanja primarne hiperfiltracije, srčano-žilne bolesti, slabiji socio-ekonomski status
	Izravno uzrokuju oštećenje bubrežne funkcije	Šećerna bolest, hipertenzija, pretilost, metabolički sindrom, dislipidemija, hiperkalcemija, autoimune bolesti, sustavne infekcije, infekcije mokraćnog sustava, bubrežni kamenci, opstrukcija mokraćnog sustava, toksičnost lijekova
Pogoršanje KBB	Pogoršavaju oštećenje i ubrzavaju smanjenje bubrežne funkcije	Tip bolesti bubrega, teži oblici proteinurije
Komplikacije KBB	Povećavaju rizik komplikacija smanjene GF	Ne-KBB čimbenici povezani s hipertenzijom, anemijom, pothranjenošću, poremećajima kosti i minerala
	Ubrzavaju početak ili pogoršanje srčano-žilnih bolesti	Uobičajeni čimbenici rizika za srčano-žilne bolesti, netradicionalni čimbenici rizika vezani uz KBB
	Povećavaju pobol i smrtnost u KBB	Niska doza dijalize, opterećenje tekućinom, privremeni krvožilni pristup, teška anemija, niska razina albumina u serumu, kasno otkrivanje bolesti

Prilagođeno prema: Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney disease: Improving global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089-100 [76].

1.2.4. Nadomještanje bubrežne funkcije

Tri su metode nadomještanja bubrežne funkcije: hemodijaliza, peritonejska dijaliza i transplantacija bubrega.

Hemodijaliza

Hemodijaliza je metoda nadomještanja bubrežne funkcije koja se temelji na razlikama u sastavu tekućina s obje strane polupropusne membrane. Osnovni mehanizmi prijenosa tvari kroz polupropusnu membranu su difuzija, ultrafiltracija i konvekcija. *Difuzija* je proces pri kojemu dvije otopine različitih koncentracija otopljenih tvari odijeljene polupropusnom membranom teže izjednačavanju koncentracija otopljenih tvari. Učinkovitost difuzije određena je koncentracijskim gradijentom i veličinom molekula u odnosu na veličinu pora polupropusne membrane, brzinom kretanja molekula (ovisi o brzini protoka krvi i dijalizata) te građom membrane (debljina, površina, broj i veličina pora). *Ultrafiltracija* je proces koji se temelji na postavci da su molekule vode male molekule koje prolaze kroz sve vrste polupropusnih membrana. Promjenom hidrostatskog tlaka u krvnom prostoru, odnosno u prostoru s dijalizatom može se mijenjati količina vode koja se odstranjuje iz krvi bolesnika. Veličina ultrafiltracije ovisi o razlici tlakova s obje strane polupropusne membrane-transmembranskom tlaku i o koeficijentu ultrafiltracije membrane dijalizatora (količina tekućine izražena u mililitrima koja u satu prođe kroz membranu po mmHg razlike u tlakovima s obje strane membrane. Uklanjanje malih do srednje velikih molekula iz krvi može se pospiješiti procesom *konvekcije* osobito pri filtriranju velikih količina tekućine kroz vrlo propustljive membrane s velikim porama [114] .

Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza temelji se na procesu difuzije, a peritonejska membrana ima funkciju polupropusne membrane. Uz difuziju odvijaju se još dva temeljna transportna mehanizma a to su ultrafiltracija i apsorpcija. U peritonejsku šupljinu putem peritonejskog katetera utiče se otopina koja sadrži elektrolite i glukozu ili ikodekstrin. Za vrijeme dok je dijalizat u trbušnoj šupljini uremijski toksini prelaze iz krvi u otopinu, a prelazak vode određen je osmolalnošću dijalizata. Dijalizat se ističe iz trbušne šupljine. Dva su osnovna oblika

peritonejske dijalize- CAPD i APD. Pri CAPD-u dijalizat se iz trbušne šupljine istače iz trbušne šupljine, a novi utiče svkih 6 sati. Pri APD-u aparat uglavnom tijekom noći vrši izmjene [115].

Transplantacija bubrega

Transplantacija bubrega je metoda izbora u liječenju završnog stadija KBB. Ovaj oblik liječenja bolesnicima omogućava kvalitetu života najbližu onoj koju su imali sa zdravim bubrezima, no transplantacija bubrega ne znači i izliječenje. Bolesnici s transplantiranim bubregom imaju za oko 50% manji rizik od smrti od bolesnika na dijalizi. Gotovo sve bolesnike s KBB treba razmotriti kao potencijalne primatelje bubrega. Apsolutne kontraindikacije su rijetke, a to su: zloćudna bolest, aktivna sustavna infekcija i/ili bilo koja bolest s očekivanim trajanjem života kraćim od 2 godine. No nisu svi bolesnici liječeni dijalizom podobni za transplantaciju.

Davatelj bubrega može biti živi srodni ili nesrodni ili kadaverični. Imunološki sustav prepoznaje strano tkivo na temelju površinskih staničnih proteina HLA (Human Leucocyte Antigens), i oni su glavni cilj imunološkog odgovora pri odbacivanju organa. Kako bi se izbjegao jaki imunološki odgovor na presadak poželjna je što bolja podudarnost u HLA antigenima primatelja i darivatelja kao i odgovarajuća imunosupresivna terapija [116].

1.3. STARENJE BUBREGA

1.3.1. Biologija starenja

Starenje je kumulativan, univerzalan, progresivan, unutarnji i razoran proces. Ponekad se u stručnoj literaturi za starenje koristi akronim KUPUR:

K-kumulativan-serija promjena koje se zbivaju tijekom života

U-univerzalan-nitko nije pošteđen procesa starenja

P-progresivan-promjene se događaju postupno tijekom vremena i nezaustavljive su

U-unutarnji-događa se unutar tijela s ili bez utjecaja okoline

R-razoran-uzrokuje smanjenje funkcionalnog kapaciteta

Starenje treba razlikovati od bolesti povezanih sa starenjem, tj. od bolesti čija se učestalost povećava u starijoj dobi. Osnovna je razlika je u tome što nitko nije izuzet od starenja, dok od bolesti povezanih sa starenjem ne moraju oboljeti sve osobe starije životne dobi [117]. Tri su osnovne teorije kojima se nastoji objasniti proces starenja: okolišna ili egzogena, genetska, miješana.

Okolišna teorija

Prema ovoj teoriji genetika nema nikakvu ulogu u procesu starenja, a starenje je posljedica okolišnih udara na organizam. Ova teorija zasniva se na činjenici da je svaki živi aerobni organizam ovisan o hranjivim tvarima i kisiku koje dobivaju iz okoliša, a koji su nužni za funkcioniranje stanica i održavanje ravnoteže. Istraživanja su pokazala da smanjenje unosa kalorija ima utjecaj na produljenje očekivanog životnog vijeka i smanjuje simptome starenja, što je dokazano na eksperimentalnim modelima *Drosophila melanogaster*, štakora i miševa pa čak i primata. Pretpostavlja se da su ovi učinci posljedica smanjenog nakupljanja lipida, bjelančevina i nukleinskih kiselina oštećenih i izmijenjenih djelovanjem oksidativnog stresa. Ova teorija također pretpostavlja nakupljanje krajnjih produkata glikozilacije koji oštećuju stanične mehanizme [118].

Genetska teorija

Samo i isključivo geni su odgovorni za proces starenja prema ovoj teoriji. Nekoliko je mogućih promjena na razini genoma kojima se objašnjava proces starenja. Jedno od objašnjenja temelji se na primjerima programirane smrti stanica iz čega slijedi zaključak da je

starenje proces koji je unaprijed zadan i programiran u genomu svakog organizma [119]. Drugo je objašnjenje da mutacije nekih gena za posljedicu imaju promjene na razini staničnog metabolizma što ima utjecaj na starenje i kontrolu životnog vijeka. Primjerice mutacija *df* gena povezana je s produljenjem životnog vijeka miševa. U miševa s *df* mutacijom gotovo u potpunosti izostaje proizvodnja hormona rasta, prolaktina i TSH, i pokazalo se da miševi s mutacijom žive čak 50-68% dulje od životinja bez mutacije [120]. U prilog značenju genoma za proces starenja govore i telomere. Telomere su kompleksi nukleinskih kiselina i bjelančevina na krajevima kromosoma, a uloga im je da čuvaju genom od gubitka krajnjih genomskih sekvenci. Nakon svake stanične diobe telomere se skraćuju i nakon određenog broja dioba stanice telomere gube svoju zaštitnu ulogu što za posljedicu ima nepotpuno udvostručenje kromosoma čime stanica gubi sposobnost dijeljenja što u konačnici rezultira smrću stanice. Telomere se stoga smatraju „biološkim satom“ koji odbrojava broj staničnih dioba. Dokazano je da su u bolesnika s progerijom telomere skraćene što također govori u prilog njihovoj ulozi u procesu starenja [121].

Miješana teorija

Prema ovoj teoriji proces starenja posljedica je međudjelovanja genetskih i okolišnih čimbenika. Poznato je da aerobne stanice svojim metaboličim procesima stvaraju slobodne radikale kisika (SRK). SRK mogu nastati i djelovanjem čimbenika rasta, UV zračenja, iradijacije, proupalnih citokina, kemikalija i sl. SRK oštećuju makromolekule u stanicama, stanice, tkiva i organe u procesu koji se naziva oksidativnim stresom. Najveća količina SRK u organizmu stvara se u mitohondrijima i oni imaju najznačajniju ulogu u oksidativnom stresu. Dokazano je da je u vrsta s duljim životnim vijekom proizvodnja SRK u mitohondrijima manja [122]. Također se pokazalo da je oksidativno oštećenje mitohondrijske DNA povezano s kraćim životnim vijekom sisavaca, što nije slučaj s oštećenjem jezgrine DNA. Prema tome, u mitohondrijima se stvara velika količina SRK koji oštećuju mitohondrijsku DNA što je povezano s kraćim životnim vijekom [123]. Utjecaj razine SRK na skraćenje/produljenje životnog vijeka ispitan je na eksperimentalnim modelima tkiva štakora. Smanjenjem kalorijskog unosa smanjena je proizvodnja SRK i posljedično smanjeno oštećenje mitohondrijske DNA djelovanjem SRK, a u eksperimentalnih životinja zabilježeno je produljenje životnog vijeka [124]. Djelovanje SRK može se neutralizirati djelovanjem obrambenih mehanizama pomoću kojih se SRK pretvaraju u inaktivne oblike, no istraživanja

su pokazala da je učinkovitije djelovati na smanjenje proizvodnje slobodnih radikala kisika npr. smanjenjem kalorijskog unosa.

Starenjem su zahvaćeni svi organi i tkiva čovjekovog tijela, pa tako niti bubreg nije izuzetak.

1.3.2. Anatomske promjene bubrega tijekom starenja

Biološka varijabilnost kao i različite bolesti koje mijenjaju morfologiju bubrega otežavaju definiranje promjena u tkivu bubrega koje su samo i isključivo posljedica starenja.

Makroskopski izgled bubrega

Bubrezi starijih osoba su simetrično smanjeni s fino granuliranom površinom. Gubitak bubrežne mase započinje u 5. desetljeću života i progresivno napreduje, a najveći gubitak (oko 20-30% bubrežne mase) događa se u 7. i 8. desetljeću života [125]. Najizraženiji je gubitak kortikalnog bubrežnog parenhima što je najvjerojatnije posljedica vaskularnih promjena [126]. U oko 50% osoba starijih od 40 godina nalaze se jednostavne, okruglaste cistične tvorbe ispunjene žućkastim sadržajem. Smatra se da su ciste porijeklom od dilatiranih tubula ili glomerula, a prema nekim autorima nastaju iz divertikla tubula koji su čest nalaz u osoba starije dobi [127].

Mikroskopske promjene

Sa starenjem se mijenja histološka struktura bubrega. Promjene zahvaćaju sve bubrežne strukture, a histološka slika uključuje glomeruloskleroza, atrofiju tubula, intersticijsku fibrozu i fibrozu intime arterija.

1) Glomeruli

Glomeruli se tijekom procesa starenja značajno mijenjaju, a osnovne promjene uključuju:

- progresivno smanjenje broja normalnih glomerula
- povećanje broja globalno skleroziranih glomerula
- abnormalne glomerule sa stvaranjem spoja između aferentne i eferentne arteriole
- progresivno povećanje, a zatim smanjenje normalnih glomerula
- fokalno ili difuzno zadebljanje glomerularne bazalne membrane

- mazangijsku sklerozu

Opisane promjene nisu specifične za „stare“ bubrege nego se mogu naći i u drugim stanjima kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i neke druge bubrežne bolesti [128].

2) *Kanalići i intersticij*

Histološka obilježja tubulointersticijskog prostora starijih osoba su slijedeća:

- smanjenje broja, duljine i volumena kanalića
- povećan broj divertikula kanalića
- atrofija kanalića (stanjenje epitela i zadebljanje glomerularne bazalne membrane)
- fibroza intersticija

Opisana su tri oblika atrofije kanalića: „klasični oblik“ s nabiranjem i zadebljanjem bazalne membrane i stanjenjem epitela; „endokrini oblik“ sa stanjenjem epitela i bazalne membrane i „tireoidizacijski oblik“ s dilatiranim kanalićima koji su ispunjeni hijalnim cilindrima [129]. Dobro je poznato da promjene bubrežne funkcije koreliraju bolje s promjenama u tubulointersticijskom prostoru, nego s promjenama na glomerulima i krvnim žilama [130].

3) *Krvne žile*

Promjene na krvnim žilama bubrega starijih osoba uključuju:

- fibroelastičnu hiperplaziju arkuatnih i subarkuatnih arterija
- tortuotične interlobarne arterije sa zadebljanjem medije
- fibroplaziju intime interlobularnih arterija
- „hijalinizaciju“ aferentnih arteriola
- stvaranje spojeva između aferentnih i eferentnih arteriola

Od opisanih promjena na krvožilju samo se fibroplazija intime nalazi bez iznimke u bubrezima svih starijih osoba, dok se ostale promjene mogu naći u mnogim bubrežnim bolestima kao i sistemskim poremećajima [131].

1.3.3. **Funkcionalne promjene bubrega tijekom starenja**

Funkcija glomerula

Nakon navršene tridesete godine života GF se smanjuje u prosjeku oko 1 ml/godinu,

da bi u 9. desetljeću života dosegla vrijednost 65 ml/min [132]. Prema KDIGO smjernicama za definiciju KBB GF >90 ml/min/1,73 m² (stadij G1 KBB) smatra se normalnom ili optimalnom bez obzira na dob, GF 60-89 ml/min/1,73 m² (stadij G2) smatra se blago smanjenom, a GF <60 ml/min/1,73 m² je kriterij za KBB [77]. Smanjenje GF s dobi je fiziološki proces na što ukazuju i rezultati istraživanja Lindemana i sur. U istraživanje su bila uključena 254 muškaraca, a vrijeme praćenja bilo je 23 godine, GF je procjenjivana na temelju određivanja klirensa kreatinina. Rezultati su pokazali smanjenje GF za 0,75 ml/min/1,73 m² svake godine ili 7,5 ml/min/1,73 m² sa svakim desetljećem života. U oko 1/3 ispitanika nije zabilježeno smanjenje GF, a u malog broja čak je zabilježen i porast GF [133]. Shaeffner i sur. su proveli istraživanje na 610 osoba starijih od 70 godina. Metodama mjerenja i procjene GF pomoću formula u oko 50% ispitanika GF je bila <60 ml/min/1,73 m² [134]. U NHANES III studiji za procjenu bubrežne funkcije korištena je MDRD formula. GF <60 ml/min/1,73 m² nađena je u 38% ispitanika bez hipertenzije i šećerne bolesti starijih od 70 godina, te u svega 0,7% ispitanika u dobi između 20 i 39 godina. U većine ispitanika nije bilo specifičnog uzroka smanjenja bubrežne funkcije osim fiziološkog procesa starenja [99,135]. Iseki i sur. proveli su studiju u Japanu u kojoj je GF procjenjivana na temelju Cockcroft-Gaultove formule. U više od 80% ispitanika starijih od 70 godina GF je bila <60 ml/min/1,73 m², što je izuzetno visoka učestalost [136]. U starijoj dobi veća je učestalost bolesti i stanja koje same po sebi imaju utjecaj na smanjenje bubrežne funkcije, kao što su hipertenzija, šećerna bolest i sl. pa je nerijetko teško utvrditi što je posljedica bolesti, a što fiziološkog procesa starenja [137].

Funkcija kanalića

Bubrežni kanalići odgovorni su za održavanje ravnoteže tekućine i elektrolita. Zdravi bubrezi starijih osoba imaju sposobnost održavanja stanja ravnoteže u normalnim uvjetima, no kada se dogodi neko dodatno opterećenje kao što je suvišak ili manjak neke tvari javlja se problem jer je smanjena ili u potpunosti izostaje sposobnost prilagodbe bubrega. Na razini kanalića ključne funkcionalne promjene su smanjena sposobnost sekrecije i reapsorpcije elektrolita prvenstveno natrija i kalija i nekih drugih tvari kao što su glukoza i fosfati, i smanjena sposobnost koncentriranja mokraće zbog promjena u srži bubrega. Starenjem se gubi sposobnost regulacije natrija. Na razini proksimalnog dijela nefrona nema poremećaja u prometu natrija, no distalni dio nefrona ima smanjenu sposobnost reapsorpcije natrija što je dijelom posljedica smanjenja funkcionalnog kapaciteta, a dijelom smanjene

koncentracije aldosterona u plazmi starijih osoba i slabije sposobnosti aktivacije sustava renin-angiotenzin-aldosteron u starijih što za posljedicu ima povećan gubitak natrija mokraćom i smanjenu sposobnost zadržavanja natrija. Poremećena je i dinamika kalija. U starijih osoba smanjen je unos kalija hranom no unatoč tome koncentracije kalija u plazmi ne razlikuju se u odnosu na zdrave osobe, no u slučaju primjene diuretika skloniji su razvoju hipokalemije. Zbog smanjene koncentracije aldosterona i smanjene sekrecije kalija starije osobe su sklonije razvoju lijekovima izazvane hiperkalemije u prvom redu ACE inhibitorima i ARB-ima. Bubrezi starijih osoba imaju smanjenu sposobnost koncentriranja ili razrjeđivanja mokraće čime se objašnjava pojava nikturije koja nije rijetka u ovim dobnim skupinama. Zbog smanjene osjetljivost na antidiuretski hormon, uz smanjen osjet žeđi i smanjenu sposobnost koncentriranja mokraće starije su osobe sklonije razvoju dehidracije [138].

Endokrina funkcija

Glavnina eritropoetina proizvodi se u parenhimu bubrega. U starijih osoba smanjena je proizvodnja eritropoetina što za posljedicu ima razvoj anemije bubrežne bolesti [139].

Bubreg je mjesto gdje se vitamin D koji je ključan za metabolizam kalcija metabolizira u svoj najaktivniji oblik. U bubrežima je poremećena pretvorba 25-OH vitamina D i 1,25-dihidroksivitamin D što se klinički očituje razvojem osteoporoze i povećanim rizikom za prijelome [140].

1.3.4. Procjena bubrežne funkcije u osoba starije životne dobi

Glomerularna filtracija smanjuje se s dobi prateći normalnu, Gaussovu distribuciju. Procjena bubrežne funkcije u starijoj dobi nije jednostavna zbog posebnosti ove populacije, ali i zbog nedostatka dokaza o vrijednosti različitih metoda za određivanje GF. Što točnija procjena GF u starijih od velike je važnosti prvenstveno zbog određivanja doze lijekova, osobito nefrotoksičnih, te zbog što bolje mogućnosti procjene rizika za smrtnost i srčano-žilne bolesti. U većini do sada provedenih studija za procjenu GF u starijih su korištene formule u kojima se kao endogeni biljeg bubrežne funkcije koristi kreatinin, što u populaciji starijih osoba predstavlja značajno ograničenje jer je vrijednost serumskog kreatinina uvelike ovisna o mišićnoj masi, a s dobi se smanjuje udio mišićnog tkiva na račun povećanja masnog tkiva. Treba imati na umu i brojna stanja česta u osoba starije dobi koja za posljedicu imaju promjenu mišićne mase kao što su malnutricija, kronične bolesti i upale [141,142]. Poznato je da Cockcroft-Gaultova formula podcjenjuje stvarnu GF u osoba starije dobi, dok je

procijenjena GF u starijih MDRD formulom i CKD-EPI formulom viša [143]. Baltimorska longitudinalna studija provedena na starijoj populaciji pokazala je da je bubrežna funkcija određena MDRD formulom i CKD-EPI formulom značajno precijenjena u usporedbi s izmjerenim klirensom kreatinina i bubrežnom funkcijom procijenjenom Cockcroft-Gaultovom formulom. Cockcroft-Gaultova formula podcjenjuje bubrežnu funkciju u usporedbi s izmjerenim klirensom kreatinina u starijih osoba, no daje vrijednosti bubrežne funkcije najbližnje izmjerenom klirensu kreatinina [144]. Slični podaci dobiveni su i u francuskoj studiji u kojoj je na uzorku od 122 hospitaliziranih bolesnika starije životne dobi uspoređivana MDRD formula i Cockcroft-Gaultova formula s izmjerenim klirensom kreatinina. Pokazalo se da Cockcroft-Gaultova formula blago podcjenjuje stvarnu bubrežnu funkciju, a MDRD formula značajno precijenjuje stvarnu bubrežnu funkciju, iz čega proizlazi da Cockcroft-Gaultova formula točnije procjenjuje bubrežnu funkciju u starijih osoba [145].

Ograničenje primjene CKD-EPI formule u starijoj dobi proizlazi iz poznatih činjenica da je riječ o formuli koja je najtočnija u procjeni normalne ili blago smanjene bubrežne funkcije ($GF >60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [32], a veliki udio osoba starije životne dobi ima $GF <60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [146]. CKD-EPI formula je točnija u procjeni GF u starijih u usporedbi s MDRD formulom u uvjetima normalne ili tek blago smanjene bubrežne funkcije ($GF >60 \text{ ml/min/1,73/m}^2$). Također se pokazalo da je GF u starijih izračunata na temelju CKD-EPI viša od stvarne, prema tome precijenjena, no ipak u manjoj mjeri nego kada se primjenjuje MDRD formula [147].

MDRD formula i CKD-EPI formula imaju ograničenu vrijednost u starijih osoba jer su vrijednosti GF dobivene njihovom primjenom značajno veće od stvarne GF, što predstavlja veliku opasnost u situacijama kada je primjerice potrebno odrediti dozu lijeka. S druge strane Cockcroft-Gaultova formula podcjenjuje stvarnu GF. Niti jedna od navedenih formula nije idealna u procjeni bubrežne funkcije u starijih. No u nedostatku preciznijih metoda za procjenu bubrežne funkcije u starijih za sada se u kliničkoj praksi prednost daje Cockcroft-Gaultovoj formuli koja blago podcjenjuje stvarnu GF u starijih osoba, ali je ipak preciznija i daje vrijednosti koje su sličnije stvarnoj GF [148].

CKD-EPI formula koja koristi cistatin C i kreatinin u procjeni bubrežne funkcije pokazala se preciznijom u procjeni bubrežne funkcije starijih u usporedbi s formulama koje se temelje samo na kreatininu [149,150]. Međutim, kliničko značenje je upitno s obzirom da nije pokazala superiornost u predviđanju lošeg ishoda, stoga su potrebna daljnja istraživanja i procjena odnosa cijene i koristi prije uvođenja ovog parametra u široku kliničku praksu [151]

1.3.5. Akutna ozljeda bubrega u starijih osoba

Starija životna dob je sama po sebi čimbenik rizika za razvoj AOB. Prvi je razlog smanjeni funkcionalni kapacitet bubrega u osoba starije životne dobi koji je dovoljan da u uvjetima zdravlja održava ravnotežu tekućine i elektrolita u organizmu, međutim kada se dogodi neko dodatno opterećenje kao što je primjerice primjena nefrotoksičnog jodnog kontrasta, primjena nefrotoksičnog lijeka u neprimjerenj dozi, opsežan operativni zahvat s povećanim gubitkom volumena ili produljenim vremenom smanjene perfuzije neizbježan je razvoj AOB. Drugi su razlog osobitosti koje su obilježje starije životne dobi kao što je smanjena sposobnost za metaboliziranje lijekova, povećana sklonost infekcijama, sklonost dehidraciji, kronične bolesti, smanjene kognitivne sposobnosti itd. [152].

Posebno ugroženu skupinu čine osobe starije životne dobi u jedinicama intenzivnog liječenja. Jedan od najčešćih uzroka AOB među starijima je primjena nefrotoksičnih lijekova, prvenstveno antibiotika, a može se izbjeći odgovarajućom procjenom bubrežne funkcije i sukladno tome prilagodbom doze lijeka uz odgovarajuću hidraciju [153]. Drugi česti razlog AOB u starijih je kontrastom uzrokovana AOB. Danas još nema jasnih smjernica o sprečavanju kontrastne nefropatije, a preporuke su odgovarajuća hidracija prije i nakon primjene kontrasta te u nekim centrima hemodijaliza nakon kontrastne pretrage [154,155].

1.3.6. Kronična bubrežna bolest u starijih osoba

Definicija

Za sada vrijede iste smjernice za definiciju i klasifikaciju KBB kao i za opću populaciju. Velike metaanalize pokazale su da osobe starije životne dobi sa $GF < 60$ ml/min/1,73 m² imaju čak manji rizik s obzirom na opću smrtnost i jednak rizik s obzirom na srčano-žilnu smrtnost i razvoj završnog stadija bubrežne bolesti kao i osobe mlađe životne dobi [82,155]. Umjereno smanjena GF u starijih na (45-60 ml/min/1,73 m²) u odsutnosti drugih znakova bubrežne bolesti osobito proteinurije, te u odsutnosti drugih bolesti prvenstveno šećerne bolesti i hipertenzije ne nosi povećan rizik za loš ishod u smislu daljnjeg napredovanja oštećenja bubrežne funkcije, srčano-žilnih bolesti i smrtnosti [156]. Prema nekim autorima GF 45-59 ml/min/1,73 m² u starijih osoba još uvijek se smatra fiziološkom [157].

Etiologija i epidemiologija

Najčešći uzrok KBB u starijih su, kao i u općoj populaciji, šećerna bolest i arterijska hipertenzija, što je i očekivano, jer se s povećanjem životne dobi povećava učestalost ovih bolesti. Prema NHANES III studiji u populaciji starijih osoba s dijagnozom arterijske hipertenzije bilo je više od 20% onih s KBB [101]. Prema podacima dobivenih na temelju analize uzoraka biopsije bubrega učinjene starijim osobama s dijagnosticiranom KBB po učestalosti dalje slijede primarne bolesti glomerula, potom sekundarne bolesti glomerula i bolesti intersticija [158,159,160].

Učestalost KBB se povećava s dobi. Primjerice prema podacima NHANES III studije za dobnu skupinu od 20-39 g. iznosi 0,2%, 40-59 g. 1,8%, 60-69 g. 7,6% i >70g. 24,9%. Slični podaci dobiveni su i za europsku populaciju. Ističe se značajno povećanje učestalosti KBB u dobnoj skupini starijih osoba [161].

2. HIPOTEZA I CILJ RADA

2.1. Hipoteza

Zahvaljujući sve naglašenijem trendu starenja populacije, sve je veći broj osoba starije životne dobi u kojih su uz starenje koje je samo po sebi čimbenik rizika za razvoj bubrežne bolesti, prisutni i drugi čimbenici rizika kao što su šećerna bolest i hipertenzija. U velikom broju slučajeva ovi bolesnici ostaju neprepoznati, a zbog toga i neodgovarajuće liječeni, što za posljedicu ima velik udio hitno započetih liječenja dijalizom. Pravovremenim otkrivanjem osoba s prisutnim čimbenicima rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti i njihovim odgovarajućim liječenjem (liječenje šećerne bolesti i hipertenzije) može se usporiti ili čak zaustaviti napredovanje bubrežne bolesti prema završnom stadiju koji zahtijeva liječenje dijalizom. Otkrivanjem bolesnika s već razvijenom bubrežnom bolesti u ranom stadiju može se djelovati na usporenje ili čak zaustavljanje napredovanja bolesti prema završnom stadiju te na taj način u velikog dijela bolesnika značajno odgoditi liječenje dijalizom ili čak izbjeći potrebu za započinjanjem liječenja nekom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije. Na taj način bi se uštedila znatna financijska sredstva koja bi se mogla usmjeriti prema razvoju sofisticiranih metoda liječenja poput transplantacije bubrega.

2.2. Cilj rada

Temeljni ciljevi predloženog istraživanja su slijedeći:

1. Određivanje učestalosti kronične bubrežne bolesti u osoba starije životne dobi
2. Određivanje čimbenika rizika za razvoj bubrežne bolesti u populaciji bolesnika starije životne dobi.
3. Stvaranje okvira za izradu smjernica za probir i rano otkrivanje kronične bubrežne bolesti u populaciji.
4. Usporedba formula za procjenu glomerularne filtracije-Cockcroft-Gaultove, MDRD i CKD-EPI formule što bi omogućilo procjenu njihove valjanosti u procjeni bubrežne funkcije u starijih bolesnika

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 500 ispitanika od kojih je 250 regrutirano u Domovima za starije i nemoćne osobe (dalje u tekstu Domovi umirovljenika) i isto toliko u Domovima zdravlja Grada Zagreba. Probir je proveden tako da su u istraživanje uključene osobe s navršениh 65 i više godina, što je ujedno bio i jedini uključni kriterij.

3.2. Metode rada

3.2.1. Postupci

Rad je dizajniran kao epidemiološka studija. Anamnestički podaci prikupljeni su temeljem razgovora provedenog sa svakim ispitanikom, te pregledom dostupne medicinske dokumentacije. Podaci koji su prikupljeni uključivali su dob ispitanika, spol, obiteljsku anamnezu (postojanje šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i bubrežnih bolesti u obitelji), osobnu anamnezu (prisutnost, duljina trajanja te način liječenja šećerne bolesti i arterijske hipertenzije, prisutnost hiperlipidemije, srčano-žilne bolesti u anamnezi-preboljeli infarkt miokarda i/ili moždani udar, prisutnost bubrežnih bolesti, zloćudnih i drugih bolesti, pušački status, pokretljivost, apetit). Prema dobi ispitanici su podijeljeni u tri dobne podskupine, kako je uvriježeno u literaturi: 1) 65-74 godine, 2) 75-79 godine i 3) ≥ 80 godina. S obzirom na podatke o pušenju ispitanici su podijeljeni u tri kategorije: nepušači, bivši pušači (prestanak pušanja prije ≥ 1 godine) i aktivni pušači, a uzeta je u obzir i duljina pušačkog staža. Stupanj tjelesne aktivnosti ocijenjen je sa tri kategorije: nepokretni (ležeći, u invalidskim kolicima), pokretni uz pomoć (hodalice, štap, štaka/e, proteza), te samostalno pokretni bez ikakve pomoći. Ocjena apetita temeljila se na subjektivnoj procjeni ispitanika, a procijenjen je kao odličan, dobar ili loš.

Izvršen je kratak pregled svakog ispitanika. Pregled je uključivao mjerenje tjelesne mase i tjelesne visine te jednokratno mjerenje arterijskog tlaka tlakomjerom. U procjeni statusa uhranjenosti korišten je indeks tjelesne mase (ITM) koji je izračunat prema formuli $ITM = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{tjelesna visina (m}^2\text{)}$. Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO; WHO, od engl. World Health Organization) koja se temelji na ITM ispitanici su podijeljeni u četiri kategorije (tablica 5):

Tablica 5. Status uhranjenosti s obzirom na ITM prema SZO

Kategorija	ITM	Definicija/kategorija SZO
1.	<18.5 kg/m ²	pothranjeni
2.	18.6-24.9 kg/m ²	normalno uhranjeni
3.	25-29.9 kg/m ²	prekomjerna tjelesna masa
4.	≥30 kg/m ²	pretilost

Prilagođeno prema World Health Organization (WHO) [86].

U ocjeni hipertenzije korištena je klasifikacija Europskog društva za hipertenziju (ESH, od engl. European Society of Hypertension) (tablica 6):

Tablica 6. Klasifikacija hipertenzije prema ESH

Sistolički tlak (mmHg)	Dijastolički tlak (mmHg)	Definicija/kategorija(ESH)
120-129	80-84	normalni KT
130-139	85-89	visoko normalan KT
≥140	≥90	hipertenzija
≥140	<90	izolirana sistolička hipertenzija

Prilagođeno prema European Society of Hypertension (ESH) [87].

Svim ispitanicima uzeti su uzorci krvi i urina. Uzorci su obrađivani u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Iz uzoraka krvi određeni su slijedeći parametri: hemoglobin, glukoza u krvi (GUK), kreatinin, ukupni kolesterol, trigliceridi. Iz uzoraka urina određena je proteinurija kvantitativno, a kao indikator za postojanje proteinurije definirana je vrijednost >0,15 g/L. U ocjeni prisutnosti anemije korištena je definicija Svjetske zdravstvene organizacije, tako da se anemijom smatrala vrijednost hemoglobina (Hb) <130 g/L za muškarce, odnosno <120 g/L za žene.

Na temelju prikupljenih podataka izračunata je vrijednost glomerularne filtracije kao pokazatelja bubrežne funkcije. Korištene su tri formule: Cockcroft-Gaultova, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) i CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

1) Cockcroft-Gaultova formula

$$GF [ml/min] = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa [kg]} / \text{serumski kreatinin } [\mu\text{mol/l}]$$

(za muškarce pomnožiti s faktorom 1,2)

2) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula

$$GF \text{ [ml/min/1,73m}^2\text{]} = 186 \times (\text{serumski kreatinin [}\mu\text{mol/l]} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{dob [godine]}^{-0,203} \text{ (x 0,742 za žene).}$$

3) Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula

$$GF \text{ (ml/min)} = 141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{dob}} \times 1,018 \text{ (za žene)} \times 1,159 \text{ (za crnce)}$$

$\kappa = 0.7$ za žene, 0.9 za muškarce

$\alpha = -0.329$ za žene, -0.411 za muškarce

Scr= serumski kreatinin u mg/dl

$\min(\text{Scr}/\kappa, 1)$ = manja vrijednost od ove dvije Scr/ κ ili 1

$\max(\text{Scr}/\kappa, 1)$ = veća vrijednost od ove dvije Scr/ κ ili 1

U procjeni stadija bubrežne bolesti korištena je klasifikacija prema KDOQI smjericama (od engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*). S obzirom na veličinu glomerularne filtracije šest je stadija bubrežne bolesti (tablica 7):

Tablica 7. Klasifikacija stadija bubrežne bolesti prema KDOQI

Stadij	GF (ml/min/1.73 m ²)
1.	>90
2.	60-89
3.A	45-59
3.B	30-44
4.	14-29
5.	<15

Prilagođeno prema: KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD, *Kidney Int Supp* 2013 3, 5–14; Levey A, Coresh J Chronic kidney disease, *Lancet* 2012, 397:165 [77].

3.2.2. Etički aspekti istraživanja

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta te Gradski ured za socijalnu zaštitu i osobe s invaliditetom Grada Zagreba. Tijekom istraživanja poštivani su temeljni etički principi uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04), čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju u istraživanju. Osigurana je privatnost (medicinska tajna) kao i zaštita tajnosti podataka ispitanika uključenih u istraživanje. Svaki ispitanik je prije odluke o sudjelovanju u istraživanju na njemu razumljiv način informiran o detaljima istraživanja te mu je uručena obavijest s opisom istraživanja, nakon čega je, ukoliko je odlučio sudjelovati, vlastoručno potpisao informirani pristanak u dva primjerka (jedan zadržava ispitanik, a drugi ispitivač). Obavijest o istraživanju, kao i informirani pristanak načinjeni su prema propisanom obrascu Medicinskog fakulteta.

3.2.3. Statistička obrada podataka

Statistička analiza učinjena je u programu Stata/SE 11.2 for Windows (StataCorp LP, College Station, TX, SAD). Kao granica statističke značajnosti određena je razina od $P < 0,05$.

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija za normalno distribuirane varijable, kao medijan (interkvartilni raspon) za nenormalno distribuirane varijable, te kao broj (%) za kategorijske varijable. Normalnost distribucije za kontinuirane varijable ispitana je Shapiro-Wilkovim testom, a homogenost varijanci F -testom (*variance ratio test*).

Razlike između dvije skupine analizirane su u slučaju kontinuiranih varijabli Studentovim t -testom (ako su varijable bile normalno distribuirane) ili Mann-Whitney U testom (ako su varijable bile nenormalno distribuirane). U slučajnu normalno distribuiranih varijabli s nehomogenim varijancama, primijenjena je Satterthwaite-ova korekcija Studentovog t -testa.

Razlike između tri i više skupina analizirane su u slučaju normalno distribuiranih varijabli (npr. vrijednosti glomerularne filtracije ili serumskog kreatinina u odnosu na stupanj uhranjenosti ili pušački status) analizom varijance (ANOVA), s Tukey-Kramer *post hoc* testom u slučaju značajnog ANOVA modela. Tukey-Kramer *post hoc* test je, naime, prikladan

i u slučaju nejednake veličine ispitivanih skupina. U slučaju nenormalno distribuiranih varijabli, razlike između tri i više skupina (npr. koncentracija proteina u urinu u odnosu na kategoriju povišenog art. krvnog tlaka) analizirane su Kruskal-Wallisovom analizom varijance, s Mann-Whitney *post hoc* testom uz Bonferronijevu korekciju u slučaju značajnog modela. U modelima parametrijske ANOVA-e, normalnost distribucije reziduala testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a homogenost varijanci Breusch-Pagan/Cook-Weisbergovim testom. U slučaju nenormalno distribuiranih varijabli ili nehomogenosti varijanci, normalnost distribucije i homogenost varijanci pokušalo se postići uobičajenim matematičkim transformacijama (npr. logaritmiranjem). Ukoliko se tim postupcima normalnost distribucije i homogenost varijance nije postigla, primijenjena je neparametrijska metoda ANOVA-e (Kruskal-Wallisova ANOVA).

U slučaju kategorijskih varijabli, razlike između skupina analizirane su Pearsonovim χ^2 testom, te Fisherovim testom ukoliko je jedna ili više očekivanih vrijednosti u kontingencijskoj tablici bila manja od 5.

Povezanost normalno distribuiranih varijabli analizirana je Pearsonovom korelacijom (npr. korelacija dobi s glomerularnom filtracijom ili serumskim kreatininom, korelacija između vrijednosti glomerularne filtracije izračunate prema tri formule), a nenormalno distribuiranih varijabli Spearmanovom korelacijom (npr. korelacija dobi s koncentracijom proteina u urinu).

U modelima multivarijatne linearne regresije, za svaki spol posebno analizirana je povezanost glomerularne filtracije (izračunate prema različitim formulama) ili serumskog kreatinina kao zavisnih varijabli sa sljedećim prediktorima: dob, stupanj uhranjenosti, stupanj pokretljivosti, pušački status, sistolički i dijastolički krvni tlak, razina hemoglobina odnosno prisutnost anemije, koncentracija glukoze, ukupnog kolesterola i razine triglicerida u krvi, koncentracija proteina u urinu odnosno proteinurija (koncentracija proteina u urinu izražena kao dihotomna varijabla), te prisutnost povišenog krvnog tlaka, šećerne bolesti, hiperlipoproteinemije, srčano-žilnih i bubrežnih bolesti u osobnoj anamnezi. Pri analizi glomerularne filtracije po pojedinim dobnim skupinama u muškaraca primijenjena je, zbog malog broja ispitanika u skupinama (24, 29 i 49 ispitanika), univarijatna regresijska analiza za svaki prediktor posebno (analizirani su oni prediktori koji su bili značajni u modelu sa svim muškim ili ženskim ispitanicima). U modelima linearne regresijske analize normalnost

distribucije reziduala i homogenost varijanci testirane su na isti način kao i u modelima ANOVA-e.

Povezanost proteinurije s gore navedenim prediktorima analizirana je u modelu logističke multiple regresije, za svaki spol posebno.

U svim modelima multivarijatne analize ispitana je kolinearnost prediktora („*variance inflation factors*“ test za otkrivanje međusobne korelacije prediktora u modelu), i u slučaju značajne kolineranosti korelirani prediktori ispitivani su jedan po jedan u zasebnim modelima (zadržavajući pri tome u modelu ostale ne-korelirane prediktore).

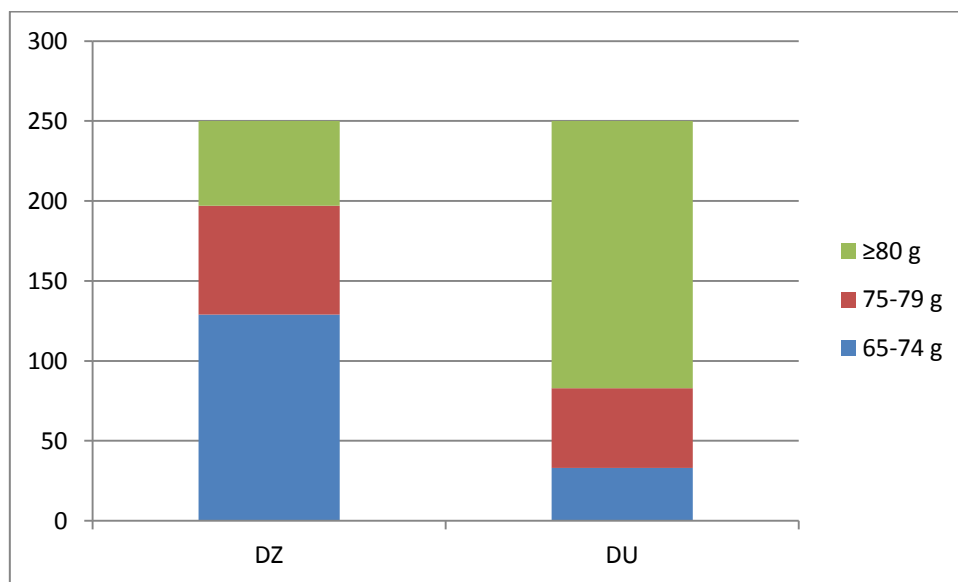
4. REZULTATI

4.1. Opće osobine ispitanika

4.1.1. Dob i spol

Istraživanjem je obuhvaćeno 500 ispitanika, 250 u Domovima zdravlja i 250 u Domovima umirovljenika. U ukupnom broju ispitanika bilo je 20% muškaraca (102 ispitanika) i 80% žena (398 ispitanica). Omjer spolova nije se razlikovao s obzirom na mjesto regrutiranja, tj. iz Domova zdravlja (20% muškaraca i 80% žena) ili Domova umirovljenika (21% muškaraca i 79% žena).

Prosječna dob ispitanika iznosila je $78,2 \pm 7,0$ godina i bila je podjednaka u muškaraca ($79,0 \pm 6,9$ godina, raspon 66-96 godina) i žena ($78,0 \pm 7,0$ godina, raspon 65-97 godina). Ispitanici iz Domova umirovljenika bili su, međutim za 7,4 godine stariji od ispitanika regrutiranih iz Domova zdravlja ($81,9 \pm 6,3$ godina *versus* $74,5 \pm 5,7$ godina; $t = 13,8$, $P < 0,001$). Statistički značajna razlika zadržala se i kada je dobna razlika testirana posebno za svaki spol, ali bila je veća u žena (8,3 godina, $t = 14,5$, $P < 0,001$) nego u muškaraca (razlika 3,8 godina, $t = 2,83$, $P = 0,006$). Razlike u zastupljenosti dobnih skupina u ispitanika regrutiranih iz Domova zdravlja i Domova umirovljenika prikazane su na slici 4.



Slika 4. Dobne skupine u muških i ženskih ispitanika regrutiranih iz Domova zdravlja i Domova umirovljenika. Rezultati su prikazani kao broj ispitanika u pojedinoj dobnj skupini.

4.1.2. Status uhranjenosti i pokretljivost

U ukupnom broju ispitanika 29,6% (148 ispitanika) bilo je normalne tjelesne mase, 41,6% (208 ispitanika) bilo je prekomjerne tjelesne mase, 28,2% (141 ispitanika) bilo je pretilo, a 0,6% (3 ispitanika) bilo je pothranjeno. Srednja vrijednost ITM u cijeloj skupini ispitanika iznosila je $27,6 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ (raspon 17,5-42,5 kg/m^2). Statistički značajne spolne razlike u stupnju uhranjenosti uočene su samo u ispitanika regrutiranih u Domovima zdravlja među kojima je u ženskih ispitanika nađen 2,5 puta veći udio pretilih osoba u odnosu na muške ispitanike (Pearsonov $\chi^2 = 6,28$, $P = 0,012$).

Lagano pothranjena bila je jedna žena (18,3 kg/m^2) u dobi od 83 godine, te dva muškarca u dobi od 76 godina (17,5 kg/m^2) i 93 godine (18,3 kg/m^2). Sva tri ispitanika regrutirana su u Domovima umirovljenika. Ispitanici nisu bili dijabetičari, nisu bili anemični niti bolovali od bubrežne ili zloćudne bolesti. Jedan muškarac bolovao je od KOPB-a. Svi ispitanici bili su pokretni, samostalno ili uz pomoć, i prema njihovom iskazu, bili su dobrog apetita.

ITM je bio za 1,1 kg/m^2 viši u žena ($27,8 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$, raspon 18,3-42,5 kg/m^2) u odnosu na muškarce ($26,7 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$, 17,5-38,4 kg/m^2 ; Studentov $t = -2,25$, $P = 0,025$). U usporedbi s muškarcima regrutiranim u Domovima zdravlja u muškaraca regrutiranih u Domovima umirovljenika nađen je gotovo dvostruko veći udio ispitanika s normalnim stupnjem uhranjenosti (38% vs. 18%, Pearsonov $\chi^2 = 4,69$, $P = 0,030$) i gotovo upola niži udio ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom (36% vs. 69%, Pearsonov $\chi^2 = 11,5$, $P = 0,001$). Udio pothranjenih i pretilih muškaraca nije se statistički značajno razlikovao s obzirom na mjesto regrutacije. U skupini žena nisu uočene razlike u ITM s obzirom na mjesto regrutacije.

Velika većina ispitanika izjavila je da ima dobar ili odličan apetit (39,4% odličan i 57,4% dobar apetit), a samo 3,2% (16 ispitanika) imalo je loš apetit. Nešto bolji apetit imali su ispitanici regrutirani u Domovima zdravlja: gotovo polovica ovih ispitanika izjavila je da ima odličan apetit (48%), dok je u Domovima umirovljenika odličan apetit imalo nešto manje od trećine ispitanika (31%; Pearsonov $\chi^2 = 15,5$, $P < 0,001$). Navedena razlika bila je ovisna o spolu. Naime, razlika u udjelu ispitanika s odličnim apetitom između ispitanika regrutiranih u Domovima zdravlja i Domovima umirovljenika bila je značajna samo u žena (47% vs. 28%, Pearsonov $\chi^2 = 15,1$, $P < 0,001$).

Najveći dio ispitanika (70%, 351 ispitanik) bio je samostalno pokretan. Manji dio bio je pokretan uz tuđu pomoć (23%, 116 ispitanika), a samo je 7% ispitanika bilo nepokretno (33 ispitanika) i to isključivo među ispitanicima u Domovima umirovljenika. Također, samostalno pokretnih ispitanika bilo je više nego upola manje u Domovima umirovljenika (44%) u usporedbi s ispitanicima regrutiranim u Domovima zdravlja (97%; Pearsonov $\chi^2 = 169$, $P < 0,001$). Vrlo slični rezultati dobiveni su analizom učinjenom unutar pojedinog spola ispitanika (tablica 8), tj. pokretljivost se nije razlikovala s obzirom na spol ispitanika.

4.1.3. Pušenje

Nije bilo razlika u navici pušenja cigareta između ispitanika regrutiranih u Domovima zdravlja i Domovima umirovljenika, ali su u obje skupine ispitanika uočene spolne razlike. U ukupnom broju ispitanika bilo je 70,2% nepušača, 23,4% bivših pušača i 6,4% aktivnih pušača. U odnosu na žene, u muškaraca je nađen manji broj nepušača (osoba koje nikad nisu pušile) (47% vs. 76% u muških i ženskih ispitanika, Pearsonov $\chi^2 = 32,8$, $P < 0,001$), te 2,7 puta veći postotak bivših pušača (47% vs. 17% u muških i ženskih ispitanika, Pearsonov $\chi^2 = 40,0$, $P < 0,001$). Udio aktivnih pušača nije se razlikovao među spolovima (6% u muških i 7% u ženskih ispitanika). Slični su rezultati dobiveni i kada se analiza ponovila prema mjestu regrutacije (tablica 8). U ispitanika iz Domova zdravlja bilo je 26% manje muških u odnosu na ženske nepušače (Pearsonov $\chi^2 = 7,26$, $P = 0,007$), te oko 2 puta više bivših pušača u odnosu na bivše pušačice (Pearsonov $\chi^2 = 9,40$, $P = 0,002$). Udio aktivnih pušača nije se razlikovao među spolovima. U Domovima umirovljenika nađeno je 49% manje nepušača u odnosu na nepušačice (Pearsonov $\chi^2 = 28,6$, $P < 0,001$), te 3,4 puta više bivših pušača u odnosu na bivše nepušačice (Pearsonov $\chi^2 = 33,5$, $P < 0,001$). Broj aktivnih pušača ponovno se nije razlikovao među spolovima. Prati se značajno smanjenje udjela aktivnih pušača s povećanjem dobi. U dobnoj skupini 65-74 godine bilo je 67,3% nepušača, 20,4% bivših pušača i 12,5% aktivnih pušača. U dobnoj skupini 75-79 g. bilo je 62,7% nepušača, 33,1% bivših pušača i 4,2% aktivnih pušača. U dobnoj skupini ≥ 80 g. bilo je 76,3% nepušača, 20,4% bivših pušača i 3,2% aktivnih pušača. Dužina pušačkog staža u aktivnih pušača, izražena kao medijan broja godina pušenja, iznosila je 50 godina s rasponom od 20 do 65 godina. Razlike s obzirom na spol i mjesto regrutacije ispitanika nisu uočene (tablica 8).

Opće osobine ispitanika prikazane su u tablici 8.

Tablica 8. Opće osobine ispitanika regrutiranih iz Domova zdravlja ili Domova umirovljenika

	Domovi zdravlja			Domovi umirovljenika		
	Muškarci	Žene	Oba spola	Muškarci	Žene	Oba spola
Broj ispitanika [N (%)]	49 (20)	201 (80)	250 (100)	53 (21)	197 (79)	250 (100)
Dob (godine)	77.0±6.1	73.9±5.4	74.5±5.7	80.8±7.2†	82.2±6.0†	81.9±6.3
BMI (kg m⁻²)	27.1±3.1	27.9±4.3	27.8±4.1	26.4±4.1	27.7±4.6	27.4±4.5
Normalna uhranjenost	9 (18)	56 (28)	65 (26)	20 (38)†	63 (32)	83 (33)
Pothranjenost	0	0	0	2 (4)	1 (0,5)	3 (1,2)
Prekomjerna tjelesna težina	34 (69)	84 (42)*	118 (47)	19 (36)†	71 (36)	90 (36)†
Pretilost	6 (12)	61 (30)*	67 (27)	12 (23)	62 (31)	74 (30)
Apetit						
Odličan	26 (53)	94 (47)	120 (48)	22 (42)	55 (28)†	77 (31)†
Dobar	22 (45)	102 (51)	124 (50)	29 (55)	134 (68)†	163 (65)†
Loš	1 (2)	5 (2)	6 (2)	2 (4)	8 (4)	10 (4)
Pokretljivost						
Samostalno pokretni	46 (94)	196 (98)	242 (97)	27 (51)†	82 (42)†	109 (44)†
Pokretni uz tuđu pomoć	3 (6)	5 (2)	8 (3)	20 (38)†	88 (45)†	108 (43)†
Nepokretni	0	0	0	6 (11)†	27 (14)†	33 (13)†
Pušački status						
Nepušači	27 (55)	150 (75)*	177 (71)	21 (40)	153 (78)*	174 (70)
Bivši pušači	19 (39)	37 (18)*	56 (22)	29 (55)	32 (16)*	61 (24)
Aktivni pušači	3 (6)	14 (7)	17 (7)	3 (6)	12 (6)	15 (6)
Broj godina pušenja	55 (50-60)	47,5 (40-50)	50 (40-50)	50 (50-60)	52,5 (46,5-60)	50 (48-60)

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija, medijan (interkvartilni raspon) ili broj ispitanika (postotak). *Statistički značajna razlika između spolova (Pearsonov χ^2 test, $P<0,01$); †Statistički značajna razlika prema mjestu regrutacije (Studentov t -test, $P<0,01$; Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P<0,05$)

4.2. Klinička obilježja ispitanika

4.2.1. Hipertenzija

Prosječna vrijednost krvnog tlaka (aritmetička sredina±standardna devijacija) bila je 139±19 mmHg za sistolički tlak (raspon 100-200 mmHg), 82±9 mmHg za dijastolički tlak (raspon 60-110 mmHg) i 110±13 mmHg za srednji tlak (raspon 80-155 mmHg). Vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka bile su za oko 6 mmHg niže u ispitanica iz Domova zdravlja u usporedbi s ispitanicama iz Domova umirovljenika (Studentov t = -3,46, P<0,001), dok u muškaraca ova razlika nije uočena. Dijastolički krvni tlak nije se razlikovao među skupinama s obzirom na mjesto regrutacije. Također, ni u sistoličkom niti u dijastoličkom tlaku nije bilo razlike između spolova.

Normalne ili visoko normalne vrijednosti arterijskog krvnog tlaka izmjerene su u 42% ispitanika (208 osoba oba spola), a hipertenzivne vrijednosti u 58% (292 ispitanika). U ženskih ispitanika iz Domova umirovljenika uočena je 55% viša učestalost izolirano povišenih vrijednosti sistoličkog tlaka u odnosu ispitanice iz Domova zdravlja (Pearson $\chi^2 = 7,27$, P = 0,007), dok je u muških ispitanika iz Domova umirovljenika nađena upola manja učestalost hipertenzivnih vrijednosti u odnosu na ispitanike iz Domova zdravlja (Pearson $\chi^2 = 4,21$, P = 0,040).

Postavljenu dijagnozu hipertenzije imalo je 349 osoba (70% od ukupnog broja ispitanika), s 22% većom učestalošću u ispitanica iz Domova umirovljenika u odnosu na ispitanice iz Domova zdravlja (78% vs. 64%, Pearsonov $\chi^2 = 9,48$, P=0,002). U muškaraca ova razlika nije uočena. U osoba s dijagnosticiranom hipertenzijom 38% (133 ispitanika) imalo je normalan ili visoko normalan tlak, a 62% (216 ispitanika) bilo je hipertenzivno. Razlike s obzirom na spol i mjesto regrutacije nisu uočene. Prosječno trajanje hipertenzije bilo je 10 godina (interkvartilni raspon 5-20 godina), s rasponom od manje od godinu dana do 55 godina. U muškaraca iz Domova zdravlja trajanje hipertenzije bilo je otprilike upola kraće u odnosu na muškarce iz Domova umirovljenika (Mann Whitney U test, z = -2,27, P=0,023). U žena ova razlika nije bila znatnije izražena, iako je također dostigla statističku značajnost (z = -3,16, P=0,002). Trajanje hipertenzije nije se razlikovalo s obzirom na spol ispitanika.

4.2.2. Šećerna bolest

Prosječna vrijednost glukoze u krvi (GUK) (medijan, interkvartilni raspon) iznosila je 5,1 mmol/L (4,6-5,9 mmol/L) s rasponom od 2,1-13,7 mmol/L. U ukupnom broju ispitanika 85 osoba (17%) imalo je povišenu vrijednost GUK-a (bez značajnih razlika s obzirom na spol i mjesto regrutacije), od kojih je u 44 ispitanika (52%) već ranije bila postavljena dijagnoza šećerne bolesti, a među njima je udio ispitanika s povišenim vrijednostima GUK-a bio 8,2%.

U ukupnom broju ispitanika dijagnoza šećerne bolesti bila je postavljena u 82 osobe (16%), pri čemu su u 54% ovih ispitanika (44 osobe) izmjerene povišene vrijednosti GUK-a (s medijanom od 8,5 mmol/L i rasponom od 6,5-13,7 mmol/L). Udio dijabetičara bio je gotovo dvostruko veći u ispitanica iz Domova umirovljenika u odnosu na ispitanice iz Domova zdravlja (20% vs. 11%, Pearsonov $\chi^2 = 5,86$, $P=0,015$). Sličan omjer uočen je i u muških ispitanika (24% vs. 13%), ali razlika nije dosegla statističku značajnost (Pearsonov $\chi^2 = 2,25$, $P=0,134$), vjerojatno zbog malog apsolutnog broja muških dijabetičara (13 vs. 6 ispitanika). Prosječno trajanje šećerne bolesti iznosilo je 10 godina (interkvartilni raspon 4-20 godina), s rasponom od manje od godinu dana do 43 godine. Nije bilo razlika s obzirom na mjesto regrutacije ili spol ispitanika. U skupini ispitanika s dijagnosticiranom šećernom bolesti veći udio osoba s povišenom koncentracijom glukoze u krvi nađen je ispitanica iz Domova zdravlja u usporedbi s ispitanicama iz Domova umirovljenika (83% vs. 50%, Pearsonov $\chi^2 = 6,58$, $P=0,010$). U ispitanika iz Domova zdravlja nađena je i razlika s obzirom na spol, tj. veći udio ispitanica s povišenom koncentracijom glukoze u krvi u usporedbi s ispitanicima (83% vs. 17%, Pearsonov $\chi^2 = 9,67$, Fisherov $P=0,005$). Međutim, nizak apsolutni broj muških dijabetičara čini ovu analizu nepouzdanom.

Veći dio dijabetičara liječio se inzulinom (50 ispitanika, 61%), a manji dio samo peroralnim antidijabeticima (29 ispitanika, 35%). Tri ispitanika nisu uzimala nikakve lijekove za kontrolu dijabetesa. Ovaj omjer nije se značajno razlikovao između spolova, ali je u ženskih ispitanika na liječenju inzulinom bilo gotovo dva puta više ispitanica iz Domova umirovljenika u odnosu na ispitanice iz Domova zdravlja (22% vs. 50%, Pearsonov $\chi^2 = 4,87$, $P=0,027$).

4.2.3. Hiperlipidemija

Prosječna vrijednost ukupnog kolesterola iznosila je $5,3 \pm 1,2$ mmol/L s rasponom od 1,9-9,5 mmol/L. U ukupnom broju ispitanika 298 osoba imalo je povišenu vrijednost ukupnog kolesterola (60%), od kojih je 55% (164 osobe) imalo dijagnosticiranu hiperlipidemiju, a njih 134 (45%) je bilo bez dijagnoze hiperlipidemije. U ukupnom broju ispitanika udio ispitanika s povišenim vrijednostima kolesterola bez dijagnoze hiperlipidemije bio je 26,8%. Uočene su spolne razlike u vrijednostima ukupnog kolesterola, s nižim vrijednostima u muškom u odnosu na ženski spol: za 0,5 mmol/L u ispitanika iz Domova zdravlja (Studentov $t = -2,85$, $P=0,005$), te za 0,7 mmol/L u ispitanika iz Domova umirovljenika (Studentov $t = -4,60$, $P<0,001$). Razlike su nađene i s obzirom na mjesto regrutacije, i to u oba spola. U muških ispitanika iz Domova zdravlja prosječna vrijednost bila je za 1 mmol/L viša u usporedbi s ispitanicima iz Domova umirovljenika (Studentov $t = 5,32$, $P<0,001$), a u ženskih ispitanika iz Domova zdravlja za 0,8 mmol/L (Studentov $t = 7,22$, $P<0,001$).

Dok u ispitanika iz Domova zdravlja nije bilo spolnih razlika u učestalosti povišenog ukupnog kolesterola, u ispitanika iz Domova umirovljenika učestalost povišenog ukupnog kolesterola bila je oko dva puta viša u žena u odnosu na muškarce (Pearsonov $\chi^2 = 10,8$, $P = 0,001$). S obzirom na mjesto regrutacije, u muškaraca je nađena gotovo tri puta veća učestalost među ispitanicima iz Domova zdravlja u usporedbi s ispitanicima iz Domova umirovljenika (Pearsonov $\chi^2 = 24,4$, $P < 0,001$), a u žena za 50% veća učestalost u Domovima zdravlja u usporedbi s Domovima umirovljenika (Pearsonov $\chi^2 = 27,4$, $P<0,001$).

Učestalost hiperlipidemije bila je u ispitanika iz Domova zdravlja za 37% viša u žena nego u muškaraca (Pearsonov $\chi^2 = 4,91$, $P = 0,027$), dok u ispitanika iz Domova umirovljenika spolne razlike nisu uočene. S obzirom na mjesto regrutacije, razlika je uočena samo u žena u kojih je u ispitanica iz Domova zdravlja učestalost bila viša za 49% u usporedbi s ispitanicama iz Domova umirovljenika (Pearsonov $\chi^2 = 17,7$, $P<0,001$). U osoba s dijagnosticiranom hiperlipidemijom 164 ispitanika (64%) imalo je povišenu vrijednost ukupnog kolesterola. Spolne razlike u kontroli hiperlipidemije u ispitanika iz Domova zdravlja nisu uočene, dok je u ispitanica iz Domova umirovljenika s dijagnosticiranom hiperlipidemijom učestalost povišenih vrijednosti ukupnog kolesterola bila dvostruko viša u usporedbi s ispitanicima iz Domova umirovljenika (Pearsonov $\chi^2 = 3,68$, $P = 0,055$). S obzirom na mjesto regrutacije, učestalost povišenih vrijednosti ukupnog kolesterola u osoba s dijagnosticiranom hiperlipidemijom bila je niža u ispitanika iz Domova umirovljenika u

odnosu na ispitanike iz Domova zdravlja, i u muškaraca (3 puta niža, Pearsonov $\chi^2 = 11,3$, $P = 0,001$) i u žena (za 33%, Pearsonov $\chi^2 = 14,7$, $P < 0,001$).

Prosječna (medijan) vrijednost triglicerida iznosila je 1,20 mmol/L s rasponom 0,43-7,72 mmol/L, a povišene vrijednosti nađene su u 118 ispitanika (24%). Ispitanici iz Domova umirovljenika oba spola imali su za oko 10% niže vrijednosti triglicerida u odnosu na ispitanike iz Domova zdravlja (Mann Whitney U test, $z = 3,17$, $P = 0,002$), a ispitanice iz Domova umirovljenika gotovo upola nižu učestalost povišene razine triglicerida u odnosu na ispitanice iz Domova zdravlja (Pearsonov $\chi^2 = 11,9$, $P = 0,001$). Učestalost povišene razine triglicerida bila je gotovo dva puta viša u ženskih u odnosu na muške ispitanike iz Domova zdravlja (Pearsonov $\chi^2 = 3,93$, $P = 0,048$).

4.2.4. Anemija

U muških ispitanika prosječna vrijednost eritrocita iznosila je $4,70 \pm 0,44 \times 10^9$ /mL, hemoglobina 145 ± 15 g/L, hematokrita (medijan) 0,437% (interkvartilni raspon 0,407-0,468%) i MCV-a $92,7 \pm 5,7$ fL. U ženskih ispitanika prosječna vrijednost eritrocita iznosila je $4,50 \pm 0,41 \times 10^9$ /mL, hemoglobina 136 ± 12 g/L, hematokrita 0,414% (0,391-0,434%) i MCV-a $91,4 \pm 5,0$ fL. U muškaraca, ispitanici iz Domova umirovljenika imali su za 4% niže vrijednosti eritrocita (Studentov $t = 2,25$, $P = 0,027$), za 5,4% niže vrijednosti hemoglobina ($t = 2,74$, $P = 0,007$), te za 5% niže vrijednosti hematokrita (Mann Whitney U $z = 2,94$, $P = 0,003$) u odnosu na ispitanike iz Domova zdravlja. U žena, ispitanici iz Domova umirovljenika imali su za 5% niže vrijednosti eritrocita ($t = 5,87$, $P < 0,001$) i hemoglobina ($t = 5,60$, $P < 0,001$), te za 4,5% niže vrijednosti hematokrita ($z = 5,98$, $P < 0,001$). Vrijednosti MCV-a nisu se razlikovale među skupinama.

U ukupnom broju ispitanika 51 osoba (10%) imala je anemiju (snižene vrijednosti hemoglobina). Raspon vrijednosti hemoglobina u ovih ispitanika kretao se u rasponu 84-129 g/L u muškaraca i 91-119 g/L u žena. Učestalost anemije nije se razlikovala između spolova, ali je bila viša među ispitanicima iz Domova umirovljenika u usporedbi s ispitanicima iz Domova zdravlja, i to gotovo 4 puta u muškaraca (Pearsonov $\chi^2 = 5,54$, $P = 0,019$), te 8 puta u žena (Pearsonov $\chi^2 = 21,2$, $P < 0,001$).

U tablici 9. Prikazana su klinička obilježja ispitanika, prema spolu i mjestu regrutacije

Tablica 9. Klinička obilježja ispitanika, prema spolu i mjestu regrutacije

	Domovi zdravlja			Domovi umirovljenika		
	Muškarci	Žene	Oba spola	Muškarci	Žene	Oba spola
Broj ispitanika	49	201	250	53	197	250
Krvni tlak [mmHg][‡]						
Sistolički	139±17	136±17	136±17	139±22	142±20†	142±20†
Dijastolički	83±8	82±8	82±8	79±10	82±9	82±9
Srednji arterijski tlak	111±11	109±12	109±12	109±15	112±13†	112±14†
Normalan tlak [§]	12 (24)	57 (28)	69 (28)	17 (32)	45 (23)	62 (25)
Visoko normalan tlak [§]	7 (14)	40 (20)	47 (19)	8 (15)	22 (11)†	30 (12)†
Hipertenzija [§]	17 (35)	60 (30)	77 (31)	9 (17)†	63 (32)	72 (29)
Izolirana sist. hipertenzija [§]	13 (27)	44 (22)	57 (23)	19 (36)	67 (34)†	86 (34)†
Dg <i>Hypertensio art.</i>	30 (61)	129 (64)	159 (64)	36 (68)	154 (78)†	190 (76)†
Trajanje	7 (2-20)	10 (4-15)	10 (3-15)	14,5 (4-21,5)†	10 (5-20)†	11 (5-20)†
Metabolizam glukoze						
GUK [mmol/L]	5,2 (4,9-6,2)	5,0 (4,3-5,8)	5,2 (4,8-6,0)	5,2 (4,7-5,9)	5,0 (4,6-5,8)	5,0 (4,5-5,8)
GUK > 6,4 mmol/L	9 (18)	34 (17)	43 (17)	10 (19)	32 (16)	42 (17)
Dg <i>Diabetes mellitus</i>	6 (13)	23 (11)	29 (12)	13 (24)	40 (20)†	53 (21)†
Trajanje bolesti	10 (4-13)	10 (3-20)	10 (3-17)	14 (3-20)	10 (6-23)	10,5 (5-23)
GUK > 6,4 mmol/L	1 (17)	19 (83)*	20 (69)	4 (31)	20 (50)†	24 (45)†
Metabolizam lipida						
Ukupni kolesterol [mmol/L]	5,3±1,0	5,8±1,1*	5,7±1,1	4,3±0,9†	5,0±1,1*†	4,8±1,1†
Uk. kolesterol ≥ 5 mmol/L	36 (73)	151 (75)	187 (75)	13 (25)†	98 (50)*†	111 (44)†
Trigliceridi [mmol/L]	1,21 (0,96-1,56)	1,30 (0,96-1,87)	1,27 (0,96-1,83)	1,09 (0,79-1,43)	1,18 (0,88-1,57)†	1,14 (0,86-1,55)†
Trigliceridi ≥ 1,7 mmol/L	9 (18)	66 (33)*	75 (30)	8 (15)	35 (18)†	43 (17)†
Dg <i>Hiperlipidemija</i>	23 (47)	129 (64)*	151 (61)	19 (36)	85 (43)†	104 (42)†
Uk. kolesterol ≥ 5 mmol/L	18 (78)	98 (76)	116 (76)	5 (26)†	43 (51)**†	48 (46)†
Crvena krvna slika						
Broj eritrocita [x10 ⁹ /mL]	4,80±0,38	4,61±0,33	-	4,61±0,48†	4,38±0,45†	-
Hemoglobin [g/L]	149±11	139±10	-	141±18†	132±13†	-
HTC [%]	0,449 (0,433-0,470)	0,423 (0,402-0,440)	-	0,426 (0,387-0,457)†	0,404 (0,378-0,425)†	-
MCV [fL]	93,8±3,8	91,3±4,5	-	91,7±7,0	91,4±5,4	-
Anemija	3 (6)	5 (2)	8 (3)	12 (23)†	31 (16)†	43 (17)†

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija, medijan (raspon) ili broj (postotak). *Statistički značajna razlika između spolova (Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P<0,05$); †Statistički značajna razlika prema mjestu regrutacije (Studentov t -test, $P<0,05$; Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P<0,05$); §Normalan tlak: 120-129 mmHg/80-84 mmHg, visoko normalan tlak: 130-139 mmHg/85-89 mmHg, hipertenzija: ≥ 140 mmHg/ ≥ 90 mmHg, izolirana sistolička hipertenzija: ≥ 140 mmHg / <90 mmHg;**Granično značajna razlika između spolova (Pearsonov χ^2 test).

4.2.5. Srčano-žilne i druge kronične bolesti u osobnoj i obiteljskoj anamnezi

S obzirom na učestalost kroničnih bolesti u osobnoj anamnezi, spolna razlika uočena je za infarkt miokarda koji je bio oko upola niže učestalosti u žena (8%) u usporedbi s muškarcima (15%, Pearsonov $\chi^2 = 5,09$, $P = 0,024$). S obzirom na mjesto regrutacije, u muških ispitanika iz Domova umirovljenika uočena je četiri puta viša učestalost cerebrovaskularnog inzulta ($\chi^2 = 6,52$, $P = 0,011$) i viša učestalost bubrežnih cista ($\chi^2 = 6,90$, $P = 0,010$) u odnosu na ispitanike iz Domova zdravlja. U ženskih ispitanika iz Domova umirovljenika nađena je tri puta viša učestalost infarkta miokarda ($\chi^2 = 7,37$, $P = 0,007$) i cerebrovaskularnog inzulta ($\chi^2 = 13,3$, $P < 0,001$) u odnosu na ispitanice iz Domova zdravlja. U ispitanica iz Domova zdravlja uočena je dva puta viša učestalost bubrežne litijaze ($\chi^2 = 3,90$, $P = 0,048$), te tri puta viša učestalost bubrežnih cista ($\chi^2 = 7,52$, $P = 0,006$) u odnosu na ispitanice iz Domova umirovljenika. S obzirom na učestalost kroničnih bolesti u obiteljskoj anamnezi, u oba spola nađena je oko dvostruko viša učestalost hipertenzije među ispitanicima iz Domova zdravlja u odnosu na ispitanike iz Domova umirovljenika ($\chi^2 = 5,78$, $P = 0,016$ za muškarce, $\chi^2 = 25,7$, $P < 0,001$ za žene), a u ispitanica i viša učestalost srčano-žilnih bolesti (1,7 puta viša, $\chi^2 = 14,2$, $P < 0,001$) i šećerne bolesti (1,8 puta viša, $\chi^2 = 10,5$, $P = 0,001$). U tablici 10. Prikazane su srčano-žilne bolesti u druge bolesti u osobnoj i obiteljskoj anamnezi.

Tablica 10. Ostale kronične bolesti u osobnoj anamnezi i kronične bolesti u obiteljskoj anamnezi

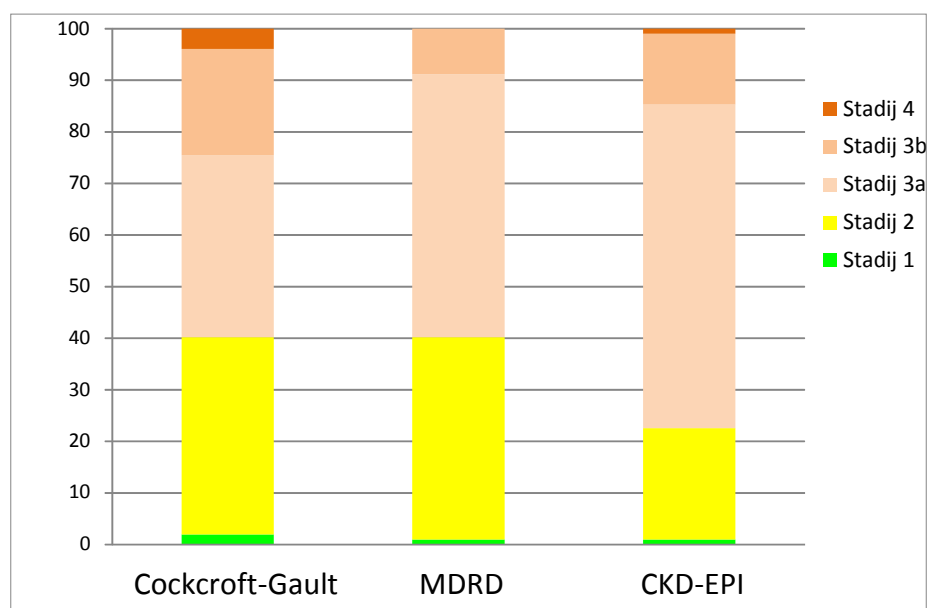
	Domovi zdravlja			Domovi umirovljenika		
	Muškarci	Žene	Oba spola	Muškarci	Žene	Oba spola
Broj ispitanika	49	201	250	53	197	250
Osobna anamneza						
IM	7 (14)	8 (4)*	15 (6)	8 (15)	22 (11)†	30 (12)†
CVI	3 (6)	12 (6)	15 (6)	13 (25)†	35 (18)†	48 (19)†
IM i/ili CVI	9 (18)	20 (10)	29 (12)	17 (32)	52 (26)†	69 (28)†
Bubrežne bolesti – ukupno	10 (20)	42 (21)	52 (21)	8 (15)	31 (16)	39 (16)
Litijaza	8 (16)	18 (9,0)	26 (10)	3 (5,7)	8 (4,1)†	11 (4,4)†
Akutne i kronične upalne bolesti [§]	1 (2,0)	12 (6,0)	13 (5,2)	3 (5,7)	17 (8,6)	20 (8,0)
Karcinom	1 (2,0)	2 (1,0)	3 (1,2)	0	1 (0,5)	1 (0,4)
TBC	0	1 (0,5)	1 (0,4)	0	2 (1,0)	2 (0,8)
Urođene anomalije	0	3 (1,5)	3 (1,2)	2 (3,8)	1 (0,5)	3 (1,2)
Ostale bubrežne bolesti	0	6 (3,0)	6 (2,4)	0	2 (1,0)	2 (0,8)
Cista	6 (12)	18 (9)	24 (10)	0†	5 (3,0)†	5 (2)†
Zloćudne bolesti (osim bubrega)	10 (20)	32 (16)	42 (17)	6 (11)	24 (12)	30 (12)
Dojka	0	11 (5,5)	11 (4,4)	0	15 (7,6)	15 (6)
Uterus (cerviks i endometrij)	-	8 (4,0)	-	-	3 (1,5)	-
Kolon	1 (2,0)	2 (1,0)	3 (1,2)	2 (3,8)	2 (1,0)	4 (1,6)
Nemelanomski Tm kože	2 (4,1)	6 (3,0)	8 (3,2)	0	4 (2,0)	4 (1,6)
Bubreg	1 (2,0)	2 (1,0)	3 (1,2)	0	0	0
Prostata	3 (6,1)	-	-	4 (7,5)	-	-
Melanom	1 (2,0)	2 (1,0)	3 (1,2)	0	0	0
Štitnjača	1 (2,0)	2 (1,0)	3 (1,2)	0	0	0
Pluća	0	1 (0,5)	1 (0,4)	0	0	0
Žučni mjehur	0	1 (0,5)	1 (0,4)	0	0	0
Mokraćni mjehur	1 (2,0)	0	1 (0,4)	0	0	0
Obiteljska anamneza						
Povišeni krvni tlak	21 (43)	104 (52)	125 (50)	11 (21)†	53 (27)†	64 (26)†
Srčano-žilna bolest	18 (37)	94 (47)	112 (45)	13 (25)	56 (28)†	69 (28)†
Šećerna bolest	7 (14)	70 (35)*	77 (31)	11 (21)	40 (20)†	51 (20)†
Bubrežna bolest	6 (12)	19 (9,0)	25 (10)	2 (4,0)	19 (10)	21 (8,0)

Rezultati su prikazani kao broj (postotak). *Statistički značajna razlika između spolova (Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P < 0,05$); †Statistički značajna razlika prema mjestu regrutacije (Studentov t -test, $P < 0,05$; Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P < 0,05$); §Akutni i kronični pijelonefritis, recidivirajući uroinfekti;

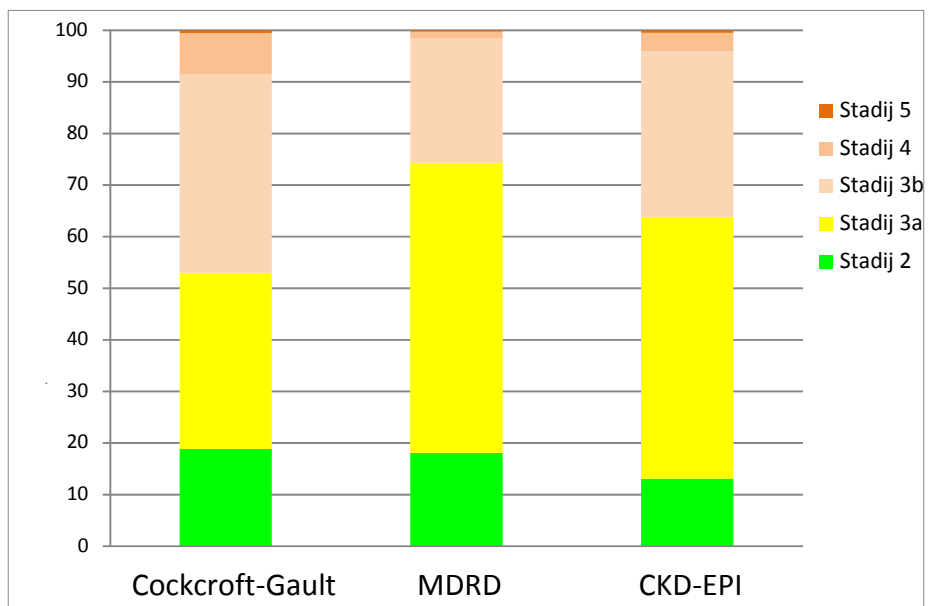
4.3. Pokazatelji povezani s funkcijom bubrega

Prosječna vrijednost glomerularne filtracije (GF) izračunate po Cockcroft-Gaultovoj, MDRD i CKD-EPI formuli u ukupnom broju ispitanika iznosila je $49,1 \pm 14,6$ (raspon 10,4-111), $52,6 \pm 10,8$ (12-126) i $49,4 \pm 10,7$ (10-98,9). Vrijednosti GF izračunate po sve tri formule bile su statistički značajno (ili granično za CKD-EPI u ispitanika iz Domova zdravlja) više u muškaraca u odnosu na žene (tablica 11). Ova razlika bila je jače izražena u ispitanika iz Domova umirovljenika (GF za 28% viša u muškaraca u odnosu na žene prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, Studentov $t = 4,70$, $P = 0,038$; za 21% prema MDRD, $t = 4,93$, $P < 0,001$; i za 18% prema CKD-EPI, $t = 4,50$, $P < 0,001$) u odnosu na ispitanike iz Domova zdravlja (GF za 8,3% viša u muškaraca u odnosu na žene prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, $t = 2,09$, $P < 0,001$; za 9,6% prema MDRD, $t = 3,66$, $P < 0,001$; i za 5,5% prema CKD-EPI, $t = 1,95$, $P = 0,053$). Na slici 5a i 5b prikazana je GF u stupnjevima prema tri formule za muške i ženske ispitanike.

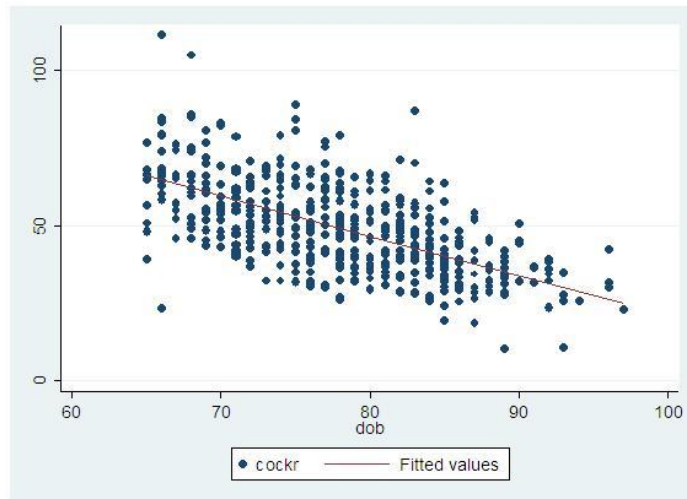
U žena je uočena i razlika prema mjestu regrutacije. U ispitanica iz Domova zdravlja nađene su više vrijednosti GF izračunate po sve tri formule, pri čemu je najveća razlika uočena pri izračunu po Cockcroft-Gaultovoj formuli (za 31%, $t = 10,4$, $P < 0,001$), a manja razlika pri izračunu po MDRD (za 11%, $t = 5,71$, $P < 0,001$) i CKD-EPI formuli (za 16%, $t = 7,20$, $P < 0,001$) (tablica 11). Odnos GF i dobi prikazan je na slici 6.



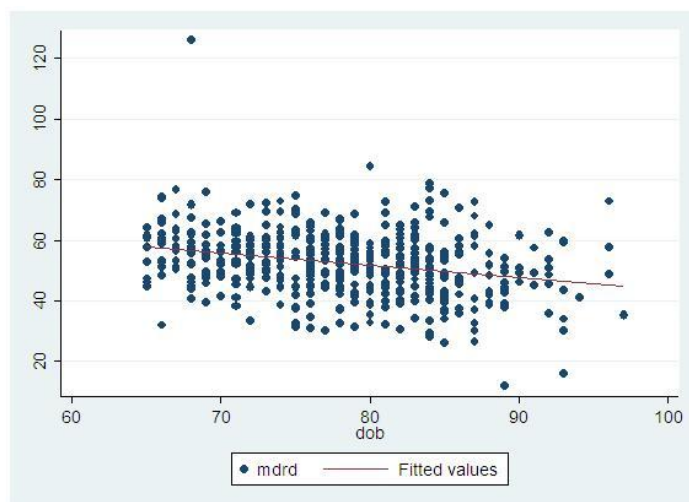
Slika 5a. Bubrežna funkcija prema stadijima KBB za muške ispitanike (izraženo kao % muških ispitanika)



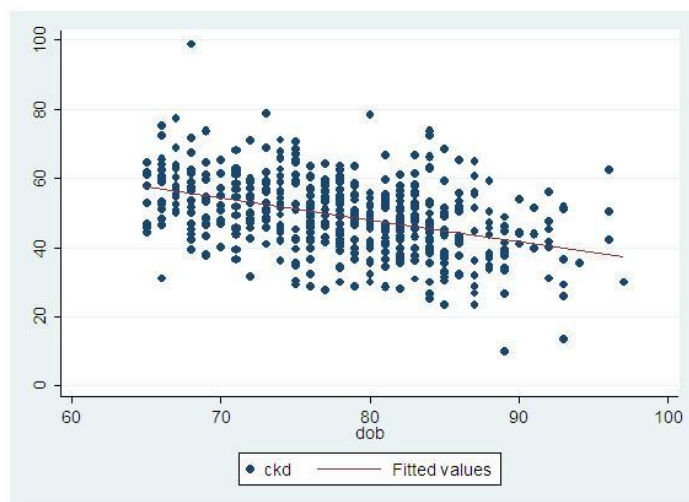
Slika 5b. Bubrežna funkcija prema stadijima KBB za ženske ispitanike (izraženo kao % ženskih ispitanika)



a)



b)

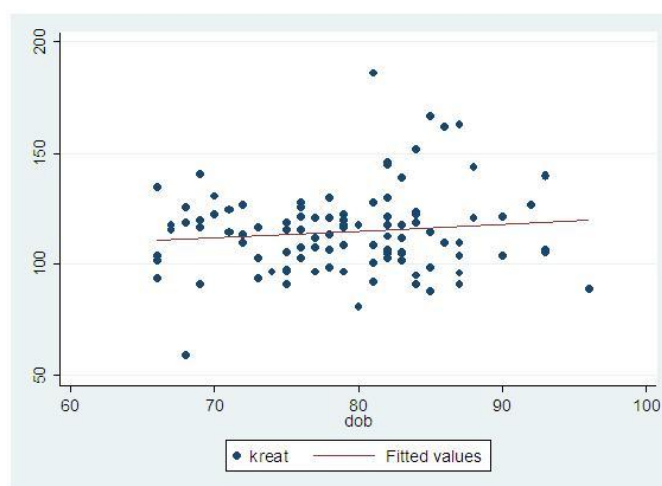


c)

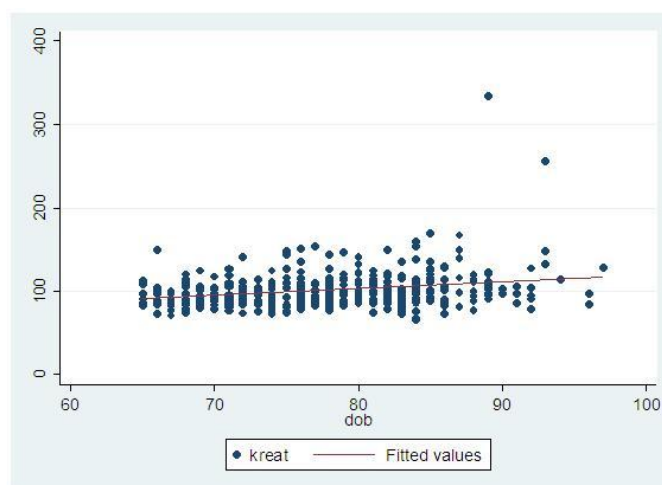
Slika 6. Korelacija dobi s GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli (a) (Pearsonov $r = -0.62$, $P < 0,001$), s GF prema MDRD formuli (b) ($r = -0.27$, $P < 0,001$) i s GF prema CKD-EPI formuli (c) ($r = -0.41$, $P < 0,001$).

Prosječna vrijednost serumskog kreatinina (medijan, interkvartilni raspon) u ukupnom broju ispitanika iznosila je 115 mmol/L (103-123 mmol/L) u muškaraca i 97 mmol/L (88-109 mmol/L) u žena (Mann Whitney U test, $z = 7,63$, $P < 0,001$), i kretala se u rasponu od 59-186 mmol/L u muškaraca i 66-334 mmol/L u žena. S obzirom na mjesto regrutacije, ispitanice iz Domova zdravlja imale su za 9 mmol/L niže vrijednosti kreatinina u odnosu na ispitanice iz Domova umirovljenika ($z = -4.75$, $P < 0,001$). Vrijednosti kreatinina bile su povišene u 131 ispitanika (26%) u ukupnom uzorku. S obzirom na mjesto regrutacije, ispitanice iz Domova umirovljenika imale su dvostruko veću učestalost povišenih vrijednosti kreatinina u odnosu na

ispitanice iz Domova zdravlja. Spolna razlika uočena je samo u ispitanika iz Domova umirovljenika u kojih je učestalost bila viša u žena (38%) u usporedbi s muškarcima (23%, Pearsonov $\chi^2 = 4,12$, $P = 0,042$) (tablica 11). Serumski kreatinin bio je pozitivno povezan s dobi u žena (Pearsonov $r = 0,25$, $P < 0,001$), ali ne i u muškaraca (Pearsonov $r = 0,11$, $P = 0,269$) (slika 7).



a)



b)

Slika 7. Korelacija dobi i kreatinina u muških (a) (Pearsonov $r = 0,11$, $P = 0,269$) i ženskih ispitanika (b) (Pearsonov $r = 0,25$, $P < 0,001$).

Koncentracija proteina u urinu nije se razlikovala s obzirom na mjesto regrutacije, a diskretno je bila niža u ispitanica iz Domova zdravlja u odnosu na ispitanike iz Domova umirovljenika (za 0,02 g/L). Povišena koncentracija proteina u urinu bila je prisutna u 92

ispitanika (18%) u ukupnom uzorku. Spolne razlike nisu uočene, ali je u ispitanica iz Domova umirovljenika uočena dvostruko veća učestalost u odnosu na ispitanice iz Domova zdravlja (Pearsonov $\chi^2 = 7,43$, $P = 0,006$) (tablica 11). Koncentracija proteina u urinu bila je značajno korelirana s dobi u žena (Spearmanov $\rho = 0,135$, $P = 0,007$), ali ne i u muškaraca (Spearmanov $\rho = 0,053$, $P = 0,596$).

Tablica 11. Pokazatelji bubrežne funkcije

	Domovi zdravlja			Domovi umirovljenika		
	Muškarci	Žene	Oba spola	Muškarci	Žene	Oba spola
Broj ispitanika	49	201	250	53	197	250
Cockcroft-Gaultova formula	58,3±14,1	53,8±13,2*	54,7±13,5	52,5±16,8	41,0±11,3*†	43,4±13,5†
MDRD formula	58,9±9,3	53,8±8,7*	54,8±9,0	58,2±13,6	48,3±10,5*†	50,4±11,9†
CKD-EPI formula	54,7±9,2	51,8±9,1‡	52,4±9,2	52,6±11,5	44,7±10,6*†	46,4±11,3†
Serumski kreatinin[μmol/L]	114 (103-119)	93 (86-103)*	-	116 (104-124)	102 (90-114)*†	-
Povišeni kreatinin [§]	9 (18)	36 (18)	45 (18)	12 (23)	74 (38)*†	86 (34)†
Proteini u urinu [g/L]	0,07 (0,05-0,11)	0,06 (0,04-0,10)*	0,06 (0,04-0,10)	0,06 (0,05-0,14)	0,08 (0,04-0,14)	0,07 (0,04-0,14)
Proteinurija	9 (18)	25 (12)	34 (14)	13 (25)	45 (23)†	58 (23)†

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina±standardna devijacija, medijan (intervartilni raspon) ili broj (postotak). *Statistički značajna razlika između spolova (Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P<0,05$); †Statistički značajna razlika prema mjestu regrutacije (Studentov t -test, $P<0,05$; Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P<0,05$); ‡Graničnoznačajna razlika između spolova ($P=0,053$, Studentov t -test); [§]>125 μmol/L u muškaraca i >107 μmol/L u žena; ^{||}>0,15 g/L.

4.3.1. Čimbenici povezani s glomerularnom filtracijom

Opći i klinički čimbenici povezani s GF razlikovali su se s obzirom na primijenjenu formulu za izračun GF, a klinički čimbenici i s obzirom na spol ispitanika (tablice 12-17).

1) *GF i opće osobine ispitanika*

U muških i ženskih ispitanika GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli bila je negativno povezana s dobi (u muškaraca: Pearsonov $r = -0,67$, $P < 0,001$, u žena: $r = -0,64$, $P < 0,001$), pozitivno povezana sa stupnjem uhranjenosti (ITM izražen u kg/m^2) (u muškaraca: $r = 0,55$, $P < 0,001$, u žena: $r = 0,49$, $P < 0,001$). GF prema MDRD formuli bila je negativno povezana s dobi (granično značajno u muškaraca: $r = -0,19$, $P = 0,053$, značajno u žena: $r = -0,33$, $P < 0,001$), kao i GF prema CKD-EPI formuli (u muškaraca: $r = -0,32$, $P = 0,001$, u žena: $r = -0,46$, $P < 0,001$). Razlike u GF između dobnih skupina i skupina s različitim stupnjem uhranjenosti u muškaraca (tablica 12) i žena (tablica 13) pratile su smjer opisanih korelacija.

U žena su prema sve tri formule za izračun GF nađene i razlike prema stupnju pokretljivosti (tablica 13). Ispitanice pokretne uz tuđu pomoć i nepokretne ispitanice imale su za 18% (8,9 mL/min) i za 19,5% (9,8 mL/min) nižu GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli u odnosu na samostalno pokretne ispitanice. Nešto je manja razlika nađena i u GF prema MDRD formuli (za 8,3% i 7,6%) i CKD-EPI formuli: ispitanice pokretne uz tuđu pomoć i nepokretne ispitanice imale su za 8,3% (4,4 mL/min) i za 7,6% (4,0 mL/min) nižu GF prema MDRD formuli, te za 11% (5,5 mL/min) i 10% (5,0 mL/min) nižu GF prema CKD-EPI formuli u odnosu na samostalno pokretne ispitanice. Pušački status nije imao utjecaja na GF niti u jednog spola.

Tablica 12. Glomerularna filtracija (GF) s obzirom na opće osobine **muških** ispitanika

	Broj ispitanika	Cockcroft-Gaultova formula		MDRD formula		CKD-EPI formula	
		aritmetička sredina±SD	ANOVA Fi P	aritmetička sredina±SD	ANOVA F i P	aritmetička sredina±SD	ANOVA F i P
Dobne skupine							
65-74 godine	24	69,2±14,3 ^a	F = 25,3 P<0,001	62,0±15,9	F = 1,90 P = 0,154	58,2±12,1 ^a	F = 5,03 P = 0,008
75-79 godina	29	58,2±13,0 ^b		59,3±6,7		55,0±6,6 ^{ab}	
>80 godina	49	46,7±12,2 ^c		56,5±11,4		50,5±10,7 ^b	
Stupanj uhranjenosti*							
Normalna uhranjenost	29	47,8±15,7 ^a	F = 12,1 P <0,001	61,6±16,1	F = 1,64 P = 0,199 [†]	55,5±13,2	F = 1,44 P = 0,242
Prekomjerna tjelesna težina	53	55,9±12,6 ^b		56,5±9,6		52,0±9,5	
Pretilost	18	68,4±14,9 ^c		59,8±8,5		55,7±8,4	
Pušački status							
Nepušač	48	54,9±15,3	F = 0,32 P = 0,726	59,5±14,1	F = 0,29 P = 0,752 [†]	54,0±11,8	F = 0,18 P = 0,834
Bivši pušač	48	56,2±16,8		58,1±9,5		53,5±9,7	
Aktivni pušač	6	50,9±11,2		55,0±5,0		51,3±5,4	
Pokretljivost							
Samostalno pokretni	73	56,8±14,6	F = 1,67 P = 0,193	58,4±9,2	F = 0,76 P = 0,472	53,8±9,1	F = 0,59 P = 0,559 [†]
Pokretni uz tuđu pomoć	23	50,0±15,3		57,1±11,3		51,8±11,0	
Nepokretni	6	56,2±27,5		66,2±29,9		57,2±21,5	

^{a,b,c}Statistički značajne razlike između skupina testirane analizom varijance (ANOVA) i Tukey-Kramer *post hoc* testom (P<0,05); *Dva pothranjena ispitanika isključena su iz analize; [†]Analiza je učinjena s logaritmiranim vrijednostima GF kako bi se postigla homogenost varijanci.

Tablica 13. Glomerularna filtracija (GF) s obzirom na opće osobine ženskih ispitanika

	Broj ispitanika	Cockcroft-Gaultova formula		MDRD formula		CKD-EPI formula	
		aritmetička sredina±SD	ANOVA F i P	aritmetička sredina±SD	ANOVA F i P	aritmetička sredina±SD	ANOVA F i P
Dobne skupine							
65-74 godine	138	57,5±12,3 ^a	F = 104,4 P<0,001	55,2±8,4 ^a	F = 22,3 P<0,001	54,2±8,8 ^a	F = 45,8 P<0,001
75-79 godina	89	47,8±11,7 ^b		50,5±9,6 ^b		47,9±9,6 ^b	
>80 godina	171	39,0±10,1 ^c		48,0±10,2 ^b		43,8±9,9 ^c	
Stupanj uhranjenosti*							
Normalna uhranjenost	119	40,1±10,2 ^a	F = 38,5 P<0,001 [‡]	53,0±10,2	F = 2,56 P = 0,079 [‡]	49,8±10,4	F = 1,90 P = 0,150
Prekomjerna tjelesna težina	155	47,1±12,6 ^b		50,3±10,1		47,8±10,8	
Pretilost [†]	123	55,2±14,6 ^c		50,1±9,5		47,4±10,0	
Pušački status							
Nepušač	303	47,0±14,1	F = 1,09 P = 0,338	50,8±10,0	F = 1,70 P = 0,185	47,9±10,5	F = 2,51 P = 0,082
Bivši pušač	69	48,2±14,0		51,0±10,5		48,4±10,6	
Aktivni pušač	26	51,0±10,9		54,5±8,7		52,7±9,4	
Pokretljivost							
Samostalno pokretni	278	50,2±13,6 ^a	F = 19,7 P<0,001	52,4±8,8 ^a	F = 7,94 P<0,001	49,9±9,4 ^a	F = 11,9 P<0,001
Pokretni uz tuđu pomoć	93	41,3±12,2 ^b		48,0±10,6 ^b		44,4±10,8 ^b	
Nepokretni	27	40,4±14,0 ^b		48,4±15,5 ^{ab}		44,9±15,0 ^b	

^{a,b,c}Statistički značajne razlike između skupina testirane analizom varijance (ANOVA) i Tukey-Kramer *post hoc* testom (P<0,05); *Jedna pothranjena ispitanica isključena je iz analize; [†]Uključujući i četiri morbidno pretila ispitanice; [‡]Analiza je učinjena s logaritmiranim vrijednostima GF kako bi se postigla homogenost varijanci.

2) GF s obzirom na arterijski tlak, metaboličke pokazatelje, srčano-žilne i bubrežne bolesti u anamnezi

U muškaraca, GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli bila je pozitivno povezana s ukupnim kolesterolom ($r = 0,24$, $P = 0,017$) i trigliceridima ($r = 0,26$, $P = 0,008$), a nije bila povezana s vrijednostima arterijskog tlaka (tablica 14). Dijastolički i srednji arterijski tlak bili su negativno povezani s GF prema MDRD i CKD-EPI formuli: statistički značajno s GF prema MDRD formuli ($r = -0,22$, $P = 0,026$ za dijastolički i $r = -0,20$, $P = 0,039$ za srednji arterijski tlak), te granično značajno s GF prema CKD-EPI formuli ($r = -0,19$, $P = 0,052$ za dijastolički i $r = -0,195$, $P = 0,050$ za srednji arterijski tlak). GF prema CKD-EPI formuli bila je za 8,1% (4,2 mL/min) viša u ispitanika s dijagnozom hiperlipidemije u odnosu na ispitanike bez dijagnoze.

Iako korelacije s vrijednostima arterijskog tlaka nisu nađene u žena, ispitanice s dijagnozom hipertenzije u anamnezi imale su za 8% (4,2 mL/min) nižu GF prema MDRD formuli i za 9% (4,7 mL/min) nižu GF prema CKD-EPI formuli (tablica 15). GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli bila je pozitivno povezana s GUK-om (Spearmanov $\rho = 0,20$, $P < 0,001$) i koncentracijom triglicerida ($\rho = 0,21$, $P < 0,001$). Ispitanice s povišenim GUK-om imale su za 11% (5,1 mL/min) višu GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli u odnosu na ispitanice s urednim GUK-om, a ispitanice s povišenim vrijednostima triglicerida imale su za 15% (6,7 mL/min) višu GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli u odnosu na ispitanice s normalnim trigliceridima. Slično, ispitanice s dijagnozom hiperlipoproteinemije imale su za 9,2% (4,1 mL/min) višu GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli u odnosu na ispitanice bez dijagnoze.

Međutim, potrebno je navesti da su vrijednosti GUK-a i triglicerida bile direktno, a kolesterola indirektno, povezane s tjelesnom masom i muških i ženskih ispitanika, a tjelesna masa uvrštena je u formulu za izračun GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli ($GF [ml/min] = (140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa [kg]} / \text{serumski kreatinin } [\mu\text{mol/l}]$). Naime, tjelesna masa bila je pozitivno korelirana s koncentracijom triglicerida ($\rho = 0,31$, $P = 0,002$ u muškaraca, $\rho = 0,34$, $P < 0,001$ u žena) i GUK-om ($\rho = 0,30$, $P = 0,003$ u muškaraca, $\rho = 0,31$, $P < 0,001$ u žena). Ukupni kolesterol nije bio u korelaciji s tjelesnom masom, ali je bio pozitivno povezan s razinom triglicerida ($\rho = 0,34$, $P < 0,001$ u muškaraca, $\rho = 0,27$, $P < 0,001$ u žena).

Tablica 14. Glomerularna filtracija (GF) s obzirom na arterijski tlak, metaboličke parametre i anemiju u muških ispitanika

	Broj ispitanika	Cockcroft- Gaultova formula		MDRD formula		CKD-EPI formula	
		aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P / ANOVA F i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P / ANOVA F i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P / ANOVA F i P
Dg. Hypertensio art.							
bez dijagnoze	36	56,0±17,5	<i>t</i> = 0,354	59,9±15,4	<i>t</i> = 0,757	54,7±12,6	<i>t</i> = 0,701
s dijagnozom	66	54,9±14,8	P = 0,724	57,8±9,1	P = 0,453	53,0±9,2	P = 0,486
Arterijski tlak [mmHg] †							
Normalan tlak	29	53,1±15,7		69,7±16,0		55,2±12,8	
Visoko normalan tlak	15	61,8±18,1	F = 1,14	61,2±12,0	F = 0,99	56,9±12,1	F = 1,11
Hipertenzija	26	55,7±13,3	P = 0,336	55,4±7,4	P = 0,400‡	50,8±7,5	P = 0,351‡
Izolirana sistolička hipert.	32	53,8±16,3		58,0±9,4		52,9±9,2	
Dg. Diabetes mellitus							
bez dijagnoze	83	55,4±17,0	<i>t</i> = 0,276	58,3±12,3	<i>t</i> = -0,455	53,4±11,0	<i>t</i> = -0,382
s dijagnozom	19	54,7±8,8	P = 0,783	59,7±8,5	P = 0,650	54,4±8,1	P = 0,704
Glukoza u krvi							
normalna	83	55,6±16,2	<i>t</i> = 0,453	59,4±11,9	<i>t</i> = 1,55	54,4±10,5	<i>t</i> = 1,64
povišena (>6,4 mmol/L)	19	53,8±13,9	P = 0,651	54,8±10,3	P = 0,124	50,1±9,9	P = 0,103
Dg. hiperlipoproteinemije							
bez dijagnoze	60	53,6±17,1	<i>t</i> = -1,27	57,2±13,9	<i>t</i> = -1,61	51,9±12,1	<i>t</i> = -2,22
s dijagnozom	42	57,6±13,3	P = 0,207	60,6±7,2	P = 0,110	56,1±7,1*	P = 0,029
Kolesterol							
normalan	53	51,3±14,0	<i>t</i> = -2,75	58,1±13,0	<i>t</i> = -0,40	52,4±10,7	<i>t</i> = -1,22
povišen (≥5 mmol/L)	49	59,6±16,5	P = 0,007	59,0±10,2	P = 0,692	54,9±10,2	P = 0,224
Trigliceridi							
normalni	85	54,1±15,4	<i>t</i> = -1,71	58,6±11,8	<i>t</i> = -0,02	53,5±10,4	<i>t</i> = -0,24
povišeni (≥1,7 mmol/L)	17	61,2±16,8	P = 0,090	58,6±11,5	P = 0,983	54,2±11,2	P = 0,810
Anemija[§]							
uredan hemoglobin	87	56,9±15,8	<i>t</i> = 2,64	59,6±11,6	<i>t</i> = 2,29	54,7±10,2	<i>t</i> = 2,61
sniženi hemoglobin (<130 g/L)	15	45,6±11,9*	P = 0,010	52,3±10,7*	P = 0,024	47,3±10,1*	P = 0,011

*Statistički značajna razlika između skupina analizirana Studentovim *t*-testom (P<0,05); †Normalan tlak: 120-129 mmHg/80-84 mmHg, visoko normalan tlak: 130-139 mmHg/85-89 mmHg, hipertenzija: ≥140 mmHg/≥90 mmHg, izolirana sistolička hipertenzija: ≥140 mmHg /<90 mmHg;‡Analiza je učinjena s logaritmiranim vrijednostima GF kako bi se postigla homogenost varijanci

Tablica 15. Glomerularna filtracija (GF) s obzirom na arterijski tlak, metaboličke parametre i anemiju u ženskih ispitanika

	Broj ispitanika	Cockcroft-Gaultova formula		MDRD formula		CKD-EPI formula	
		aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P / ANOVA F i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P / ANOVA F i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P / ANOVA F i P
Dg. Hypertensio art.							
bez dijagnoze	115	48,3±12,6	<i>t</i> = 0,727	54,1±9,1	<i>t</i> = 3,91	51,6±9,5	<i>t</i> = 4,09
s dijagnozom	283	47,1±14,4	P = 0,468	49,8±10,1*	P < 0,001	47,0±10,6*	P < 0,001
Krvni tlak [mmHg] †							
Normalan tlak	102	47,3±13,9		51,7±9,7		49,3±10,3	
Visoko normalan tlak	62	48,3±12,7	F = 1,18	51,0±10,7	F = 0,36	48,5±11,1	F = 0,76
Hipertenzija	123	48,9±14,6	P = 0,319	51,2±9,9	P = 0,779	48,5±10,3	P = 0,515
Izolirana sistolička hipert.	111	45,6±13,7		50,3±10,0		47,1±10,6	
Dg. Diabetes mellitus							
bez dijagnoze	335	47,5±13,9	<i>t</i> = 0,16	51,5±9,9	<i>t</i> = 1,92	48,7±10,4	<i>t</i> = 1,89
s dijagnozom	63	47,2±14,0	P = 0,875	48,9±10,4‡	P = 0,056	46,0±10,8‡	P = 0,060
Glukoza u krvi							
normalna	332	46,6±13,8	<i>t</i> = -2,74	51,1±10,0	<i>t</i> = -0,07	48,3±10,6	<i>t</i> = -0,15
povišena (>6,4 mmol/L)	66	51,7±13,8*	P = 0,007	51,1±9,9	P = 0,948	48,5±10,2	P = 0,877
Dg. hiperlipoproteinemije							
bez dijagnoze	184	45,2±14,0	<i>t</i> = -2,99	50,3±10,5	<i>t</i> = -1,44	47,2±11,0	<i>t</i> = 1,92
s dijagnozom	214	49,4±13,5*	P = 0,003	51,7±9,6	P = 0,149	49,2±10,0‡	P = 0,055
Kolesterol							
normalan	149	46,3±14,8	<i>t</i> = -1,27	50,4±11,2	<i>t</i> = -1,00	47,4±11,8	<i>t</i> = -1,29
povišen (≥5 mmol/L)	249	48,2±13,3	P = 0,203	51,5±9,2	P = 0,319	48,9±9,6	P = 0,199
Trigliceridi							
normalni	297	45,8±13,8	<i>t</i> = -4,26	51,0±10,4	<i>t</i> = -0,11	48,1±10,9	<i>t</i> = -0,57
povišeni (≥1,7 mmol/L)	101	52,5±13,2*	P < 0,001	51,2±8,8	P = 0,915	48,8±9,2	P = 0,567
Anemija							
uredan hemoglobin	362	48,3±13,5	<i>t</i> = 3,85	51,6±9,2	<i>t</i> = 2,37	48,9±9,7	<i>t</i> = 2,77
sniženi hemoglobin (<120 g/L)	36	39,1±14,9*	P < 0,001	45,6±14,8*	P = 0,023	41,9±15,0*	P = 0,009

*Statistički značajna razlika između skupina analizirana Studentovim *t*-testom (P<0,05); †Normalan tlak: 120-129 mmHg/80-84 mmHg, visoko normalan tlak: 130-139 mmHg/85-89 mmHg, hipertenzija: ≥140 mmHg/≥90 mmHg, izolirana sistolička hipertenzija: ≥140 mmHg /<90 mmHg;‡Granično značajna razlika između skupina testirana Studentovim *t*-testom (0,05≤P≤0,06).

Učestalost srčano-žilnih i bubrežnih bolesti u osobnoj anamnezi muškaraca (tablica 16) i žena (tablica 17) nije bila povezana s GF.

Tablica 16. Glomerularna filtracija (GF) s obzirom na srčano-žilne i bubrežne bolesti, serumski kreatinin i proteinuriju u **muških** ispitanika

	Broj ispitanika	Cockcroft-Gaultova formula (mL/min/1,73 m ²)		MDRD formula (mL/min/1,73 m ²)		CKD-EPI formula (mL/min/1,73 m ²)	
		aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P
Srčano-žilne bolesti[†]							
bez dijagnoze	76	56,5±17,0	<i>t</i> = 1,80	59,0±12,9	<i>t</i> = 0,91	54,0±11,4	<i>t</i> = 0,81
s dijagnozom	26	51,4±10,9	P = 0,076	57,2±6,8	P = 0,365	52,4±7,0	P = 0,419
Bubrežne bolesti[‡]							
bez dijagnoze	84	54,6±15,4	<i>t</i> = -0,99	58,7±12,3	<i>t</i> = 0,19	53,5±10,8	<i>t</i> = -0,10
s dijagnozom	18	58,6±17,5	P = 0,325	58,1±8,9	P = 0,849	53,8±9,3	P = 0,924
Serumski kreatinin							
normalan	81	58,3±15,2	<i>t</i> = 4,07	62,1±10,2	<i>t</i> = 10,0	56,9±8,7	<i>t</i> = 8,00
povišen (>125μmol/L)	21	43,7±12,5	P < 0,001	45,1±5,8	P < 0,001	40,8±6,3	P < 0,001
Proteini u urinu							
uredni	80	56,7±15,5	<i>t</i> = 1,82	59,8±12,1	<i>t</i> = 2,02	54,7±10,5	<i>t</i> = 2,17
povišeni (>0,15 g/L)	22	49,9±15,9	P = 0,071	54,2±9,1	P = 0,046	49,4±9,3	P = 0,033

*Statistički značajna razlika između skupina analizirana Studentovim *t*-testom (P<0,05); [†]Infarkt miokarda i/ili cerebrovaskularni inzult; [‡]Litijaza, akutne i kronične upalne bolesti, karcinom, TBC, urođene anomalije.

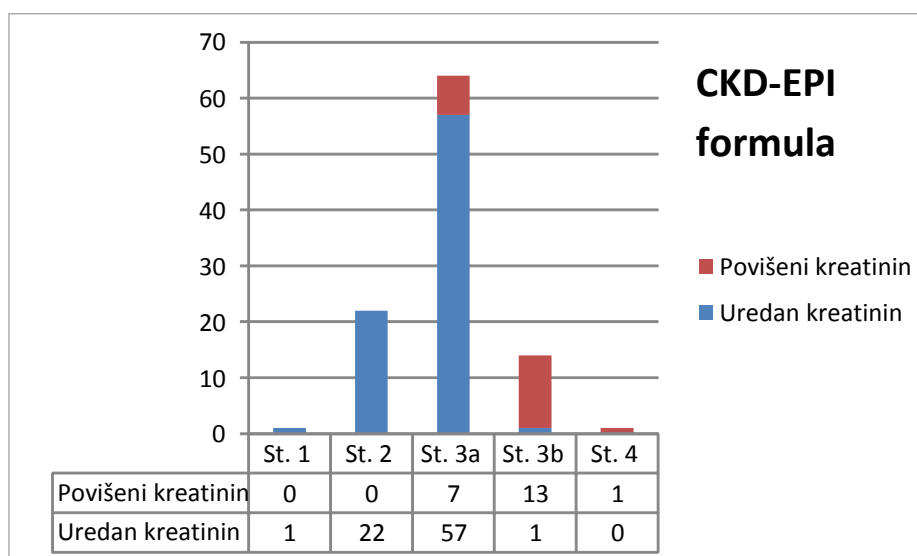
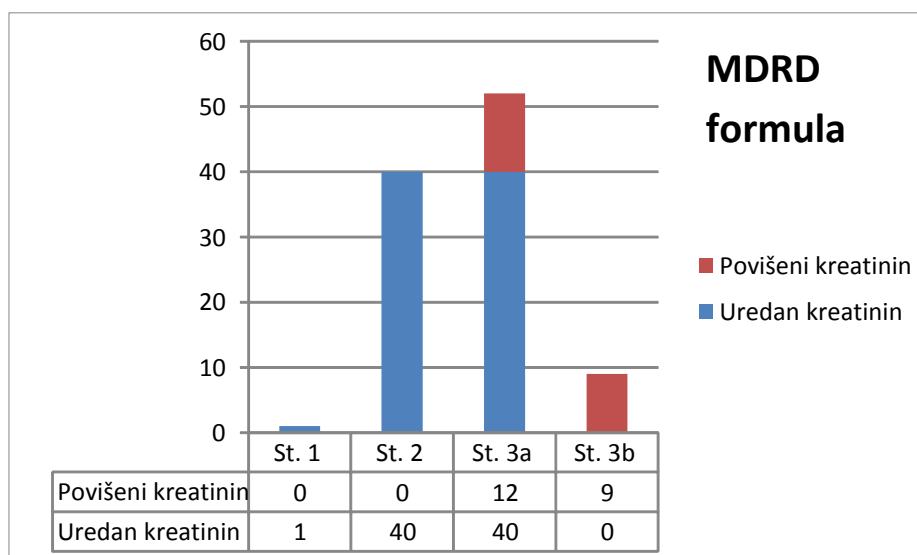
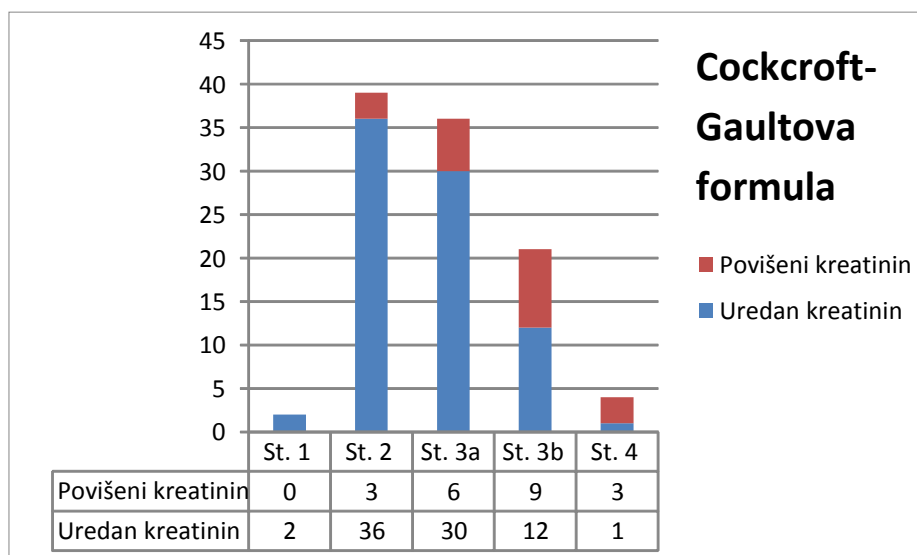
Tablica 17. Glomerularna filtracija (GF) s obzirom na srčano-žilne i bubrežne bolesti, serumski kreatinin i proteinuriju u **ženskih** ispitanika

	Broj ispitanika	Cockcroft-Gaultova formula (mL/min/1,73 m ²)		MDRD formula (mL/min/1,73 m ²)		CKD-EPI formula (mL/min/1,73 m ²)	
		aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P	aritmetička sredina±SD	Studentov <i>t</i> i P
Srčano-žilne bolesti [†]							
bez dijagnoze	326	48,0±14,0	<i>t</i> = 1,47	51,3±9,7	<i>t</i> = 0,92	48,6±10,2	<i>t</i> = 1,04
s dijagnozom	72	45,3±13,5	P = 0,141	50,1±11,4	P = 0,361	47,1±11,6	P = 0,297
Bubrežne bolesti [‡]							
bez dijagnoze	325	47,6±14,0	<i>t</i> = 0,30	51,2±9,9	<i>t</i> = 0,57	48,4±10,4	<i>t</i> = 0,36
s dijagnozom	73	47,0±13,5	P = 0,764	50,5±10,4	P = 0,568	47,9±10,9	P = 0,722
Serumski kreatinin							
normalan	288	51,6±13,0	<i>t</i> = 12,6	55,7±6,8	<i>t</i> = 22,9	53,0±7,5	<i>t</i> = 23,5
povišen (>107 μmol/L)	110	36,3±9,6*	P < 0,001	38,9±5,9*	P < 0,001	35,9±6,0*	P < 0,001
Proteini u urinu							
uredni	328	48,1±13,8	<i>t</i> = 2,03	51,1±9,6	<i>t</i> = 0,04	48,4±10,3	<i>t</i> = 0,46
povišeni (>0,15 g/L)	70	44,4±13,9	P = 0,043	51,0±11,6	P = 0,967	47,8±11,4	P = 0,649

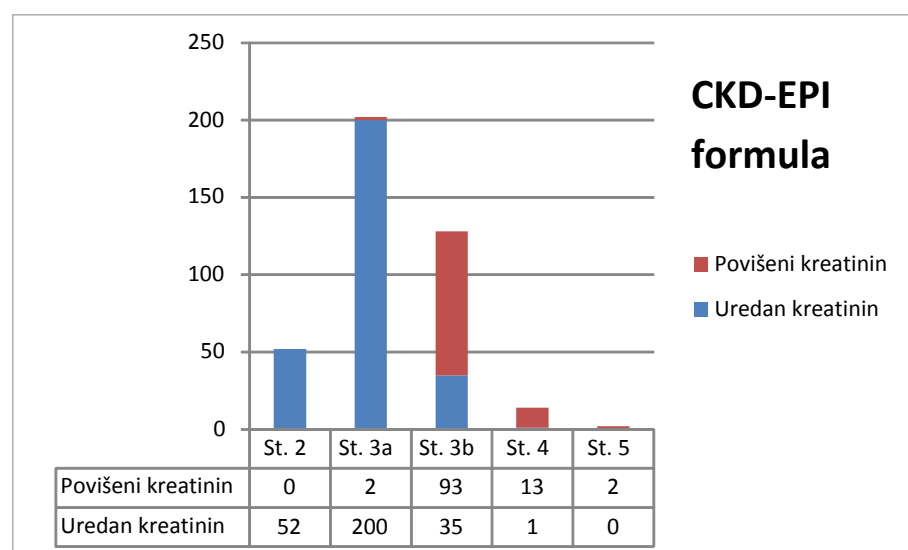
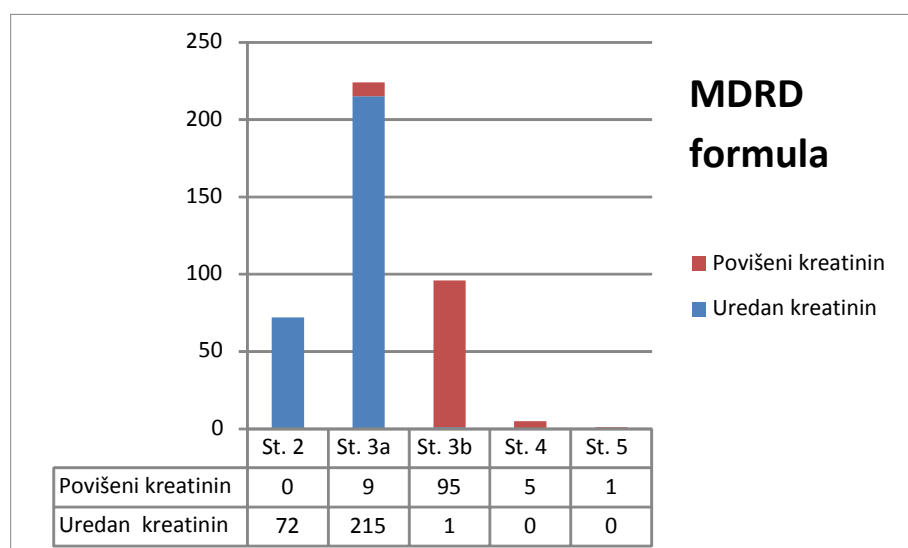
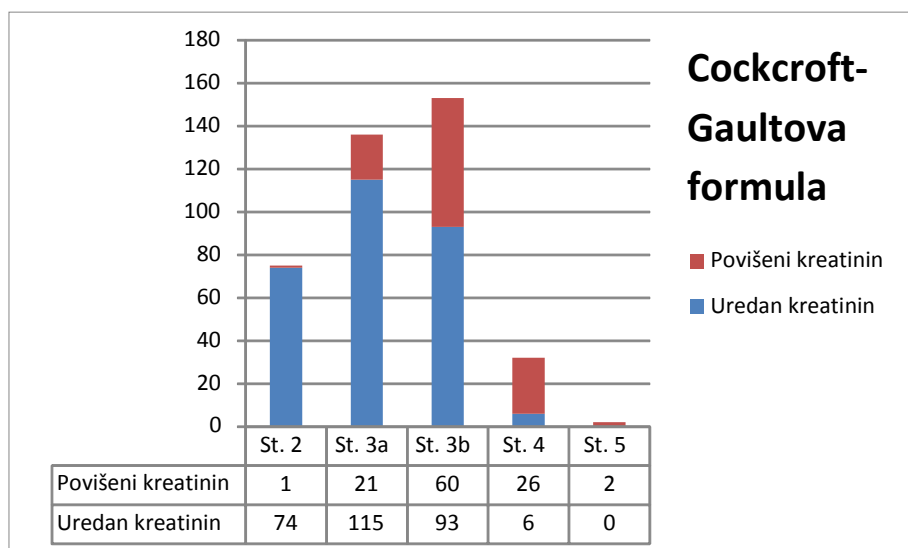
*Statistički značajna razlika između skupina analizirana Studentovim *t*-testom (P<0,05); [†]Infarkt miokarda i/ili cerebrovaskularni inzult; [‡]Litijaza, akutne i kronične upalne bolesti, karcinom, TBC, urođene anomalije.

3) *GF i serumski kreatinin*

Nađene su sljedeće vrijednosti Pearsonove korelacije između serumskog kreatinina i vrijednosti GF izračunate po Cockcroft-Gaultovoj, MDRD i CKD-EPI formuli: $r = -0,556$ za muškarce i $r = -0,569$ za žene prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, $r = -0,928$ za muškarce i $r = -0,890$ za žene prema MDRD formuli, te $r = -0,940$ za muškarce i $r = -0,860$ za žene prema CKD-EPI formuli. Sve su korelacije bile statistički značajne ($P < 0,001$). Vrijednosti GF u osoba s povišenim kreatininom bile su u muškaraca za 25% (14,6 mL/min) niže prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, za 27% (17 mL/min) niže prema MDRD formuli, te za 28% (16,1 mL/min) niže prema CKD-EPI formuli, a u žena za 29% (15 mL/min) niže prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, za 30% (17 mL/min) niže prema MDRD formuli, te za 32% (17,1 mL/min) niže prema CKD-EPI formuli, u odnosu na ispitanike s urednim vrijednostima kreatinina. Udio osoba s povišenim kreatininom u pojedinim stupnjevima funkcije bubrega prema tri formule za izračun GF prikazan je na slikama 8a i 8b.



Slika 8a. Udio muških ispitanika s povišenim kreatininom u pojedinim stupnjevima funkcije bubrega prema tri formule za izračun GF.

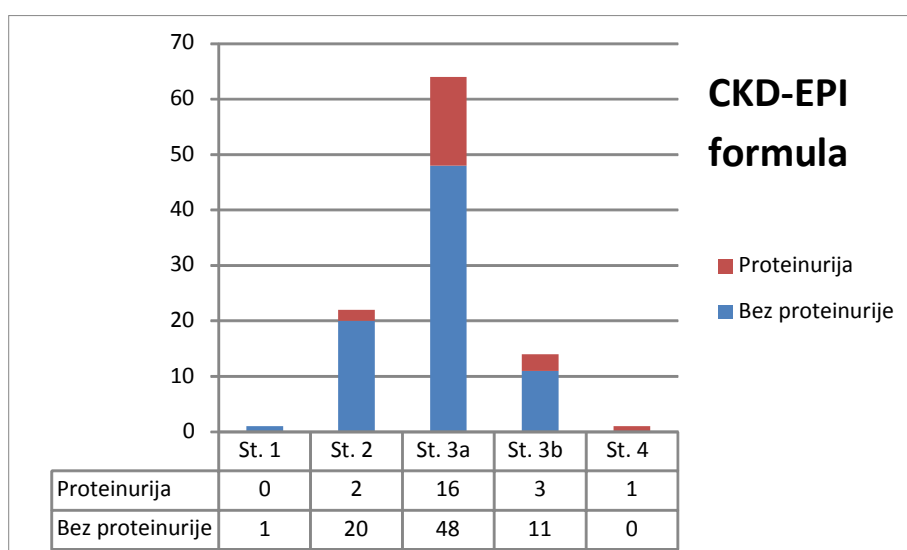
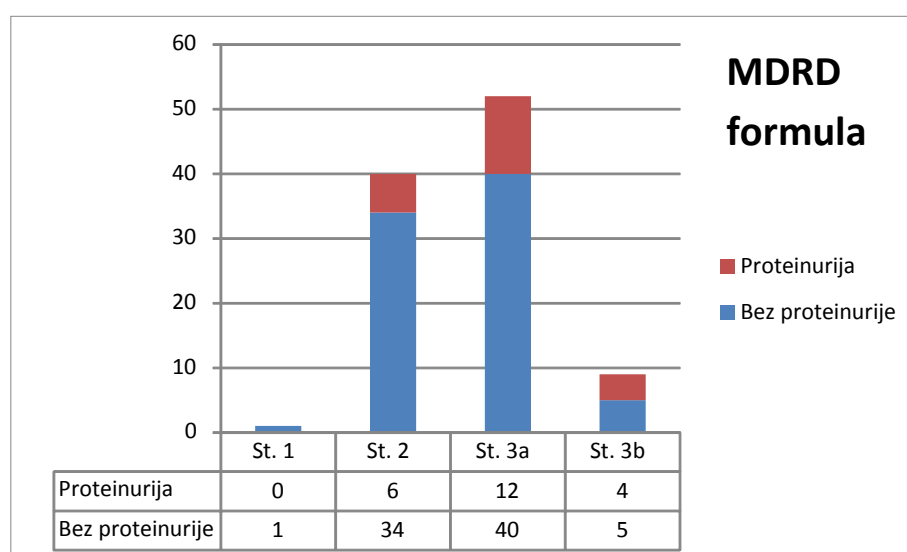
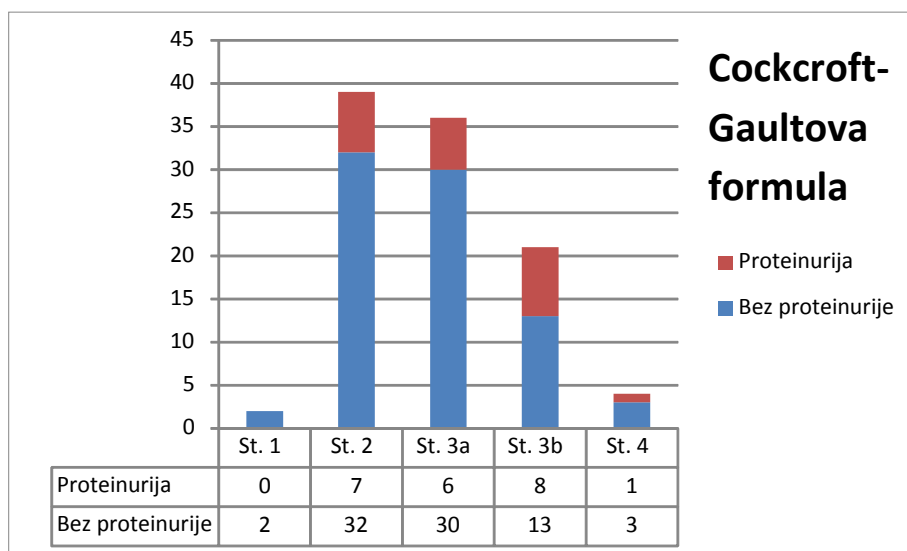


Slika 8b. Udio ženskih ispitanika s povišenim kreatininom u pojedinim stupnjevima funkcije bubrega prema tri formule za izračun GF.

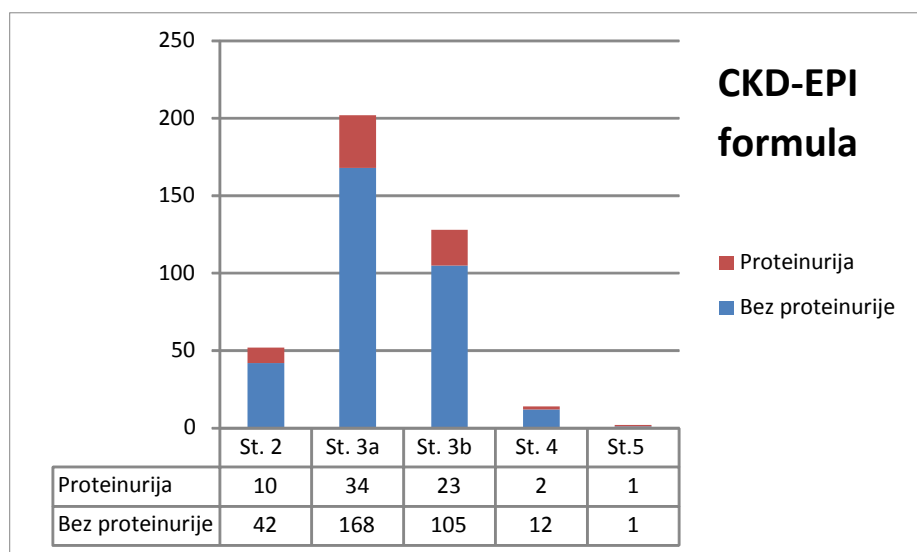
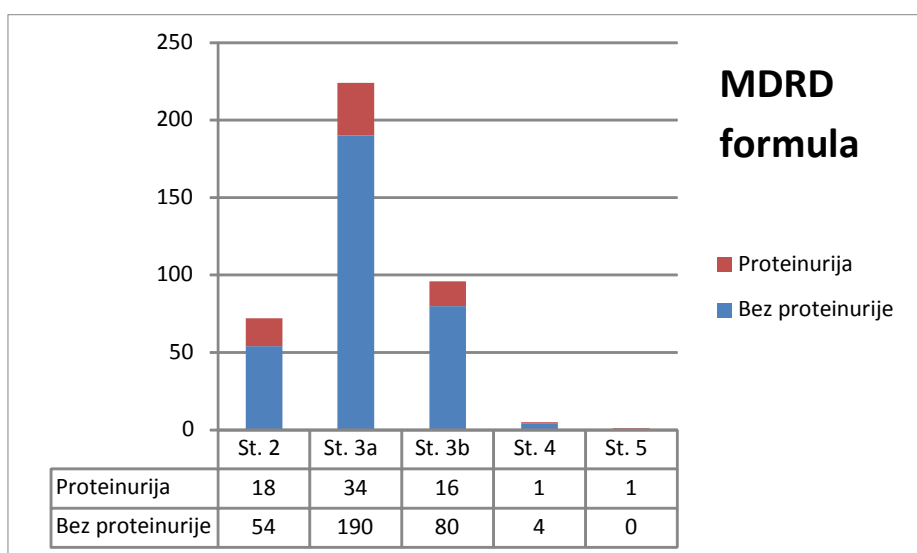
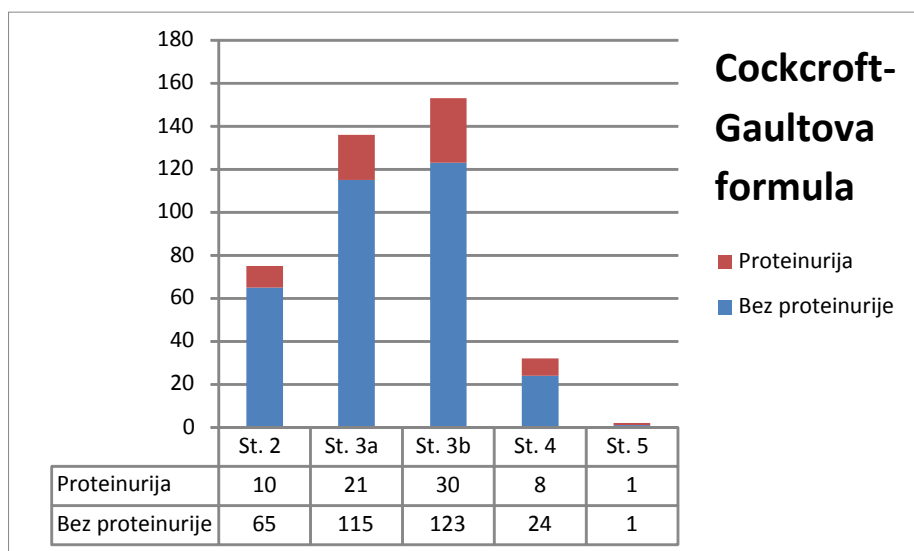
4) *GF i proteinurija*

Koncentracija proteina u urinu bila je negativno povezana samo s GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, i to samo u muškaraca (Spearmanov $\rho = -0,21$, $P = 0,034$). U muških ispitanika s proteinurijom prosječna vrijednost GF prema MDRD formuli bila je za 9,4% niža, a prema CKD-EPI formuli za 9,7% niža u odnosu na ispitanike s urednom koncentracijom proteina u urinu. U ženskih ispitanika s proteinurijom prosječna vrijednost GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli bila je za 7,7% niža u odnosu na ispitanice s urednom koncentracijom proteina u urinu. U ukupnom broju ispitanika $GF < 60$ ml/min/1,73 m² i proteinuriju imalo je 15% ispitanika ako je korištena Cockcroft-Gaultova formula, 15,4% ispitanika ako je korištena MDRD formula i 16% ispitanika ako je korištena CKD-EPI formula, a $GF < 45$ ml/min/1,73 m² i proteinuriju 9,6% ispitanika ako je korištena Cockcroft-Gaultova formula, 4,4% ispitanika ako je korištena MDRD formula i 6% ispitanika ako je korištena CKD-EPI formula .

Udio osoba s proteinurijom u pojedinim stupnjevima funkcije bubrega prema tri formule za izračun GF prikazan je na slici 9a i 9b. Razlike u učestalosti proteinurije s obzirom na stupanj GF nisu uočene niti u muškaraca ($\chi^2 = 4,78$, $P = 0,300$ za GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, $\chi^2 = 4,15$, $P = 0,231$ za GF prema MDRD formuli, i $\chi^2 = 6,38$, $P = 0,203$ za GF prema CKD-EPI formuli), niti u žena ($\chi^2 = 4,46$, $P = 0,270$ za GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, $\chi^2 = 8,39$, $P = 0,092$ za GF prema MDRD formuli, i $\chi^2 = 1,74$, $P = 0,693$ za GF prema CKD-EPI formuli).



Slika9a. Udio muških ispitanika s proteinurijom u pojedinim stupnjevima bubrežne funkcije



Slika 9b. Udio ženskih ispitanika s proteinurijom u pojedinim stupnjevima bubrežne funkcije

5) GF i anemija

GF prema sve tri formule nije bila korelirana s vrijednosti Hb u muškaraca. Međutim, u usporedbi s ispitanicima s urednim vrijednostima Hb, anemični muški ispitanici (Hb <130 g/L) imali su niže vrijednosti GF prema sve tri formule: za 20% (11,3 mL/min) nižu GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, za 12% (7,3 mL/min) nižu GF prema MDRD formuli i za 14% (7,4 mL/min) nižu GF prema CKD-EPI formuli (tablica 14).

U žena vrijednosti Hb bile su pozitivno povezane s GF prema sve tri formule (Pearsonov $r = 0,27$, $P < 0,001$ prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, $r = 0,18$, $P < 0,001$ prema MDRD formuli, $r = 0,20$, $P < 0,001$ prema CKD-EPI formuli). Anemične ispitanice imale su za 19% (9,2 mL/min) nižu GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, za 12% (6 mL/min) nižu GF prema MDRD formuli i za 14,5% (7,1 mL/min) nižu GF prema CKD-EPI formuli (tablica 15).

6) Rezultati multivarijatne analize povezanosti GF s čimbenicima rizika

U multivarijatnu analizu (multiplu linearnu regresiju s GF kao zavisnom varijablom) uključeni su oni prediktori za koje je nađena statistički značajna ili granično značajna povezanost s GF u gore opisanim univarijatnim analizama (Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. Source Code for Biology and Medicine 2008, 3:17). Potom su iz modela izbačeni prediktori koji su dio formula za izračun GF (tjelesna masa, dob i serumski kreatinin u Cockcroft-Gaultovoj formuli, te dob i serumski kreatinin u MDRD i CKD-EPI formulama), kao i prediktori za koje je u parcijalnoj korelaciji nađeno da nisu povezani s GF nakon što se isključio utjecaj varijabli koje su dio formula za izračun GF.

Nakon ovog postupka nađeni su sljedeći značajni prediktori u muških ispitanika:

1) GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli bila je značajno negativno povezana s koncentracijom proteina u urinu [koeficijent = -26,8, 95% interval pouzdanosti (IP) -45,0 – 8,5, $P = 0,004$] i anemijom (snižena vrijednost hemoglobina, koef. = -11,4, 95% IP -19,6 – -3,2, $P = 0,007$) ($P_{\text{model}} < 0,001$, $R^2 = 0,12$). Drugim riječima, povećanjem koncentracije proteina u urinu za 0,01 g/L, GF izračunata prema Cockcroft-Gaultovoj formuli smanjila se prosječno za 0,27 mL/min (95% IP 0,09-0,45 mL/min), a u osoba s anemijom GF izračunata

prema Cockcroft-Gaultovoj formuli bila je niža za prosječno 11,4 mL/min (95% IP 3,2-19,6 mL/min) u usporedbi s osobama s urednim vrijednostima hemoglobina.

2) GF prema MDRD formuli bila je značajno negativno povezana s koncentracijom proteina u urinu (koef. = -15,7, 95% IP -29,0 - -2,2, P = 0,022), dijastoličkim tlakom (koef. = -0,39, 95% IP -0,63 - -0,15, P = 0,002), te anemijom (koef. = -10,0, 95% IP -16,1 - -3,8, P = 0,002; $P_{\text{model}} < 0,001$, $R^2 = 0,15$). Drugim riječima, povećanjem koncentracije proteina u urinu za prosječno 0,01 g/L, GF izračunata prema MDRD formuli smanjila se za prosječno 0,16 mL/min (95% IP 0,04-0,29 mL/min), a povećanjem dijastoličkog tlaka za 1 mmHg, GF se smanjila za prosječno 0,4 mL/min (95% IP 0,1-0,6 mL/min). U osoba s anemijom GF izračunata prema MDRD formuli bila je niža za prosječno 10 mL/min (95% IP 3,8-16,1 mL/min) u usporedbi s osobama s urednim vrijednostima hemoglobina.

3) GF prema CKD-EPI formuli bila je, kao i GF prema MDRD formuli, negativno povezana s koncentracijom proteina u urinu (koef. = -16,0, 95% IP -27,9 - -4,2, P = 0,008), dijastoličkim tlakom (koef. = -0,30, 95% IP -0,5 - -0,1, P = 0,003), te anemijom (koef. = -9,6, 95% IP -15,1 - -4,2, P = 0,001; $P_{\text{model}} < 0,001$, $R^2 = 0,17$). Drugim riječima, povećanjem koncentracije proteina u urinu za 0,01 g/L, GF izračunata prema CKD-EPI formuli smanjila se prosječno za 0,16 mL/min (95% IP 0,04-0,28 mL/min), a povećanjem dijastoličkog tlaka za 1 mmHg, GF se smanjila za prosječno 0,3 mL/min (95% IP 0,1-0,5 mL/min). U osoba s anemijom GF izračunata prema CKD-EPI formuli bila je niža za prosječno 9,6 mL/min (95% IP 4,2-15,1 mL/min) u usporedbi s osobama s urednim vrijednostima hemoglobina.

U ženskih ispitanika nađene su sljedeće povezanosti:

1) U multivarijatnoj analizi s GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli kao zavisnoj varijabli, značajni prediktor bio je jedino hemoglobin, s kojim je nađena pozitivna povezanost (koef. = -0,31, 95% interval pouzdanosti (IP) 0,20 – 0,42, P < 0,001; $P_{\text{model}} < 0,001$, $R^2 = 0,07$). Drugim riječima, povećanjem hemoglobina za 1 g/L, GF izračunata prema Cockcroft-Gaultovoj formuli smanjila se prosječno za 0,31 mL/min (95% IP 0,20 – 0,42 mL/min). Za koncentraciju hemoglobina kao dihotomnu varijablu (anemija) također je nađena statistički značajna povezanost: u osoba s anemijom GF izračunata prema Cockcroft-Gaultovoj formuli bila je prosječno niža za 9,2 mL/min (95% IP 4,5 – 13,9 mL/min, P < 0,001) u usporedbi s osobama s urednim vrijednostima hemoglobina.

2) GF prema MDRD formuli bila je značajno obrnuto negativno povezana s arterijskom hipertenzijom u osobnoj anamnezi (koef. = -3,9, 95% IP -6,0 - -1,7, $P < 0,001$) i anemijom (koef. = -5,5, 95% IP -8,9 - -2,2, $P = 0,001$; $P_{\text{model}} < 0,001$, $R^2 = 0,06$). Drugim riječima, u ispitanica s hipertenzijom GF izračunata prema MDRD formuli bila je niža za prosječno 3,9 mL/min (95% IP 1,7 – 6,0 mL/min) u usporedbi s ispitanicama bez dijagnoze arterijske hipertenzije. U ispitanica s anemijom GF izračunata prema MDRD formuli bila je prosječno niža za 5,5 mL/min (95% IP 2,2 - 8,9 mL/min) u usporedbi s ispitanicama s urednim vrijednostima hemoglobina.

3) GF prema CKD-EPI formuli bila je, kao i GF prema MDRD formuli, negativno povezana s arterijskom hipertenzijom u osobnoj anamnezi (koef. = -4,5, 95% IP -6,7 - -2,3, $P < 0,001$) i anemijom (koef. = -6,7, 95% IP -10,2 - -3,3, $P < 0,001$; $P_{\text{model}} < 0,001$, $R^2 = 0,07$). Drugim riječima, u ispitanica s hipertenzijom GF izračunata prema CKD-EPI formuli bila je prosječno niža za 4,5 mL/min (95% IP 2,3 – 6,7 mL/min) u usporedbi s ispitanicama bez dijagnoze. U ispitanica s anemijom GF izračunata prema CKD-EPI formuli bila je prosječno niža za 6,7 mL/min (95% IP 3,3 – 10,2 mL/min) u usporedbi s ispitanicama s urednim vrijednostima hemoglobina.

Povezanost GF i anemije zadržala je statističku značajnost u svim modelima i nakon što su iz analize isključeni pothranjeni ispitanici, ispitanici sa zloćudnom bolesti u anamnezi, te ispitanici s lošim apetitom (kako bi se smanjio utjecaj drugih mogućih uzroka anemije).

U svrhu procjene učinka dobi na povezanost GF i gore navedenih značajnih prediktora, analiza je ponovljena u svakoj od tri dobne skupine, posebno u muških i ženskih ispitanika (tablica 18).

Tablica 18. Statistički značajni prediktori u modelima univarijatne ili multivarijatne linearne regresijske analize s GF kao zavisnom varijablom u muških i ženskih ispitanika

	Svi ispitanici	Dobna skupina		
		65-74 g	75-79 g	≥80 g
MUŠKARCI(N)	102	24	29	49
GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli				
Proteini u urinu	-26,8 (-45,0 - -8,5)	NS	-72,6 (-126 - -18,9)	NS
Anemija	-11,4 (-19,6 - -3,2)	NS	NS	-8,9 (-17,3 - -0,5)
GF prema MDRD formuli				
Proteini u urinu	-15,7 (-29 - -2,2)	NS	NS	NS
Anemija	-10,0 (-16,1 - -3,8)	NS	NS	-8,5 (-16,3 - -0,6)
Dijastolički tlak	-0,39 (-0,63 - -0,15)	-1,1 (-1,8 - -0,4)	NS	NS
GF prema CKD-EPI formuli				
Proteini u urinu	-16,0 (-27,9 - -4,2)	NS	NS	NS
Anemija	-9,6 (-15,1 - -4,2)	NS	NS	-8,1 (-15,5 - -0,79)
Dijastolički tlak	-0,30 (-0,50 - -0,10)	-0,79 (-1,3 - -0,27)	NS	NS
ŽENE(N)	398	138	89	171
GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli				
Anemija	-9,2 (-13,9 - -4,5)	NS	NS	-4,5 (-8,8 - -0,25)
GF prema MDRD formuli				
Dg. art. hipertenzije	-3,9 (-6,0 - -1,7)	NS	NS	-5,5 (-9,1 - -1,9)
Anemija	-5,5 (-8,9 - -2,2)	NS	NS	-4,4 (-8,7 - -0,21)
GF prema CKD-EPI formuli				
Dg. art. hipertenzije	-4,5 (-6,7 - -2,3)	NS	NS	-5,9 (-9,3 - -2,5)
Anemija	-6,7 (-10,2 - -3,3)	NS	NS	-4,8 (-8,9 - -0,79)

Rezultati linearne regresijske analize prikazani su kao koeficijenti s 95% intervalom pouzdanosti za prediktore koji su postigli statističku značajnost u modelu ($P < 0,05$). NS – nije značajno (*non significant*). U dobnim podskupinama u muškaraca primijenjena je, zbog malog broja ispitanika u skupinama (24, 29 i 49 ispitanika), univarijatna regresijska analiza za svaki prediktor posebno (analizirani su oni prediktori koji su bili značajni u modelu sa svim muškim ili ženskim ispitanicima).

4.3.2. Usporedba tri formule za izračun glomerularne filtracije

Nađena je statistički značajna korelacija između GF izračunate prema sve tri formule. Najviša korelacija nađena je između MDRD i CKD-EPI formule (Pearsonov $r = 0,976$, $P < 0,001$ u muškaraca; $r = 0,984$, $P < 0,001$ u žena), a potom između CKD-EPI i Cockcroft-Gaultove formule ($r = 0,694$, $P < 0,001$ u muškaraca; $r = 0,716$, $P < 0,001$ u žena), te između MDRD i Cockcroft-Gaultove formule ($r = 0,618$, $P < 0,001$ u muškaraca; $r = 0,658$, $P < 0,001$).

1. Stadiji bubrežne funkcije/veličina GF prema 3 formule

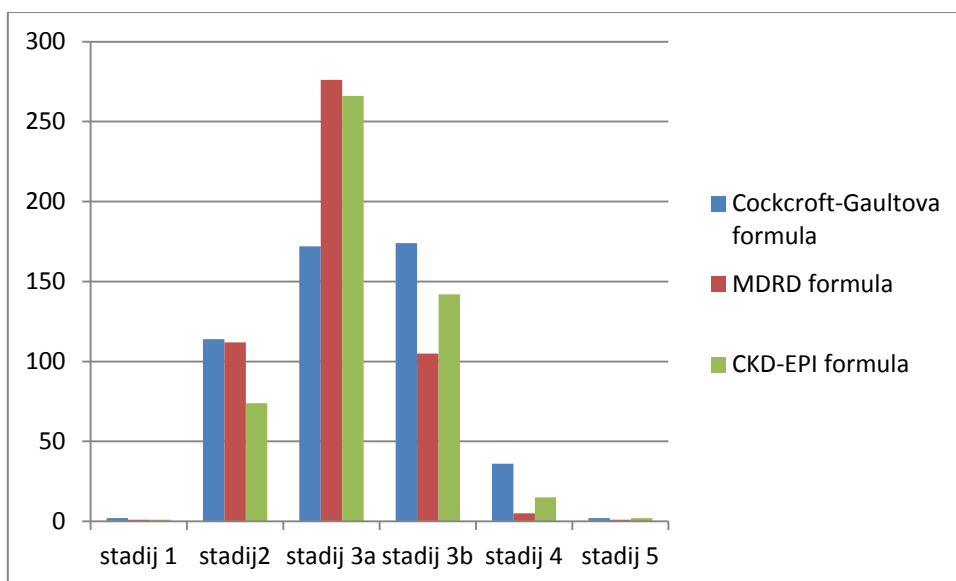
U tablici 19 i na slici 10 prikazana je raspodjela ispitanika prema stadiju bubrežne funkcije. U ukupnom broju ispitanika bilo je manje od 1% osoba s 1. i 5. stadijem, bez obzira na primijenjenu formulu. Za ostale stadije udio ispitanika se znatno razlikovao s obzirom na primijenjenu formulu.

U 2. stadiju prema Cockcroft-Gaultovoj formuli i MDRD formuli bilo je oko četvrtina ispitanika, te 15% prema CKD-EPI formuli. U 3a stadiju prema MDRD i CKD-EPI formuli bilo je oko polovice ispitanika, a tek trećina prema Cockcroft-Gaultovoj formuli. U 4. stadiju bilo je 7% ispitanika prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, 3% prema CKD-EPI formuli i 1% prema MDRD formuli.

Tablica 19. Stupnjevi bubrežne funkcije prema tri formule u ukupnom uzorku

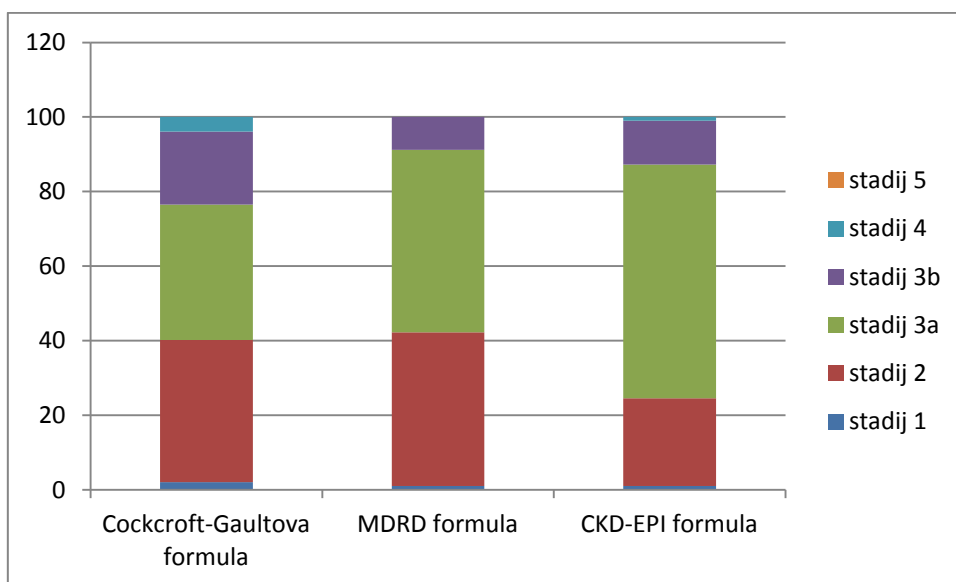
	Cockcroft-Gaultova formula	MDRD formula	CKD
1. stadij	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)
2. stadij	114 (23) ^a	112 (22) ^a	74 (15) ^b
3A. stadij	172 (34) ^a	276 (55) ^b	266 (53) ^b
3B. stadij	174 (35) ^a	105 (21) ^b	142 (28) ^c
4. stadij	36 (7) ^a	5 (1) ^b	15 (3) ^c
5. stadij	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,4)

Rezultati su prikazani kao broj ispitanika (postotak). ^{a,b,c} Statistički značajne razlike među skupinama s obzirom na formulu (Pearsonov χ^2 ili Fisherov test, $P < 0,05$).

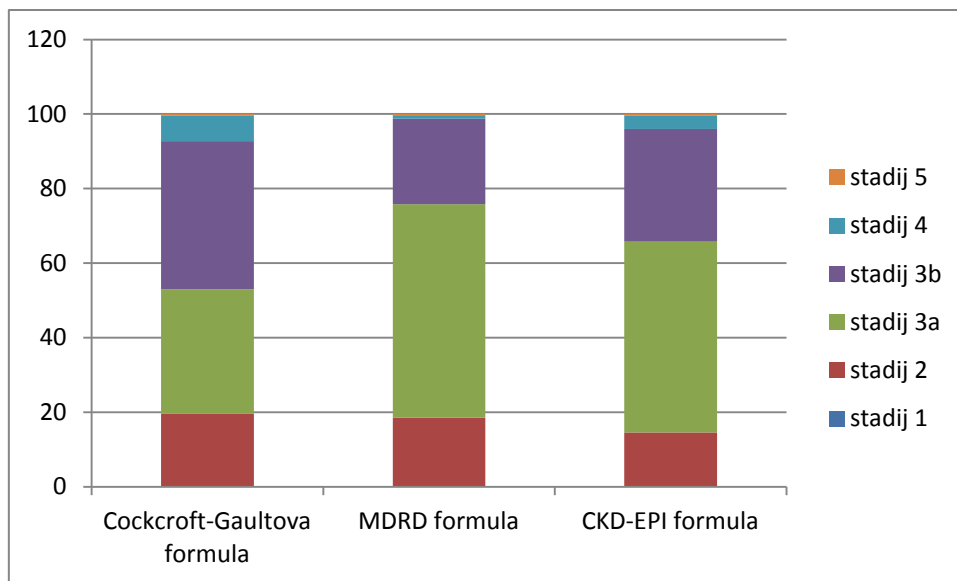


Slika 10. Zastupljenost pojedinog stadija bubrežne bolesti u ukupnom broju ispitanika prema sve tri formule (izraženo kao broj ispitanika)

Na slikama 11a i 11b prikazana je GF u stupnjevima prema tri formule posebno za muške i ženske ispitanike.



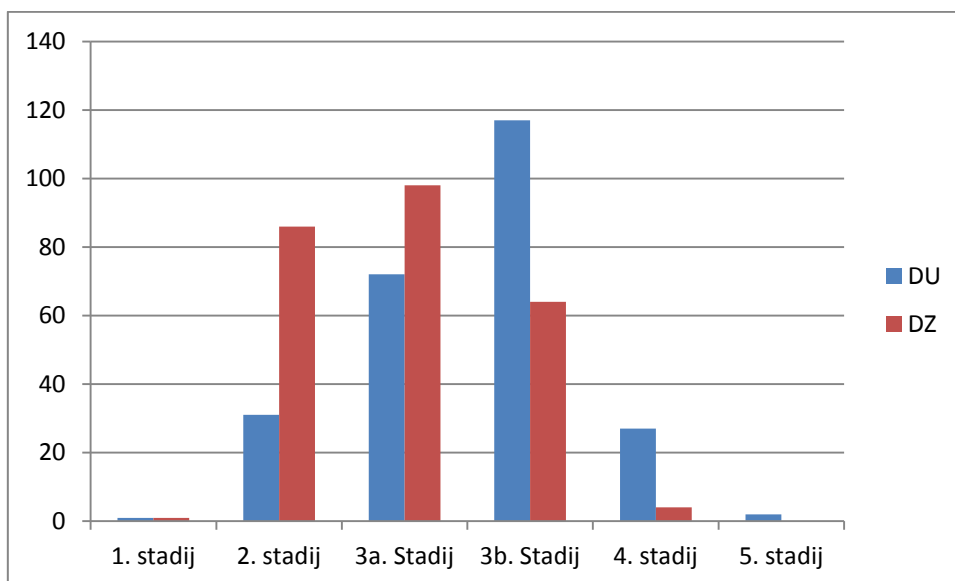
Slika 11a. GF u stupnjevima prema tri formule za muške ispitanike (izraženo kao % ispitanika)



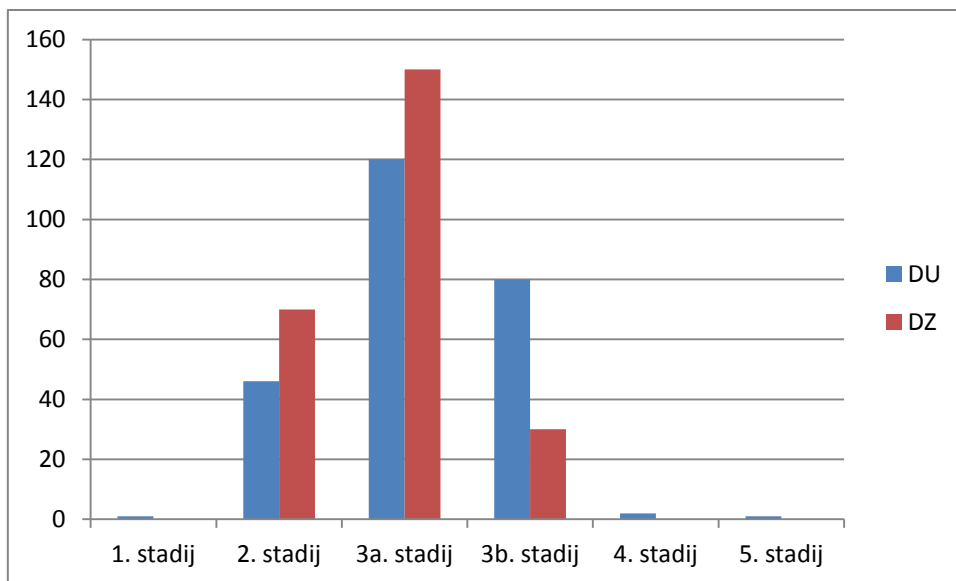
Slika 11b. GF u stupnjevima prema tri formule za ženske ispitanike (izraženo kao % ispitanika)

2. Stadiji bubrežne funkcije prema mjestu regrutacije

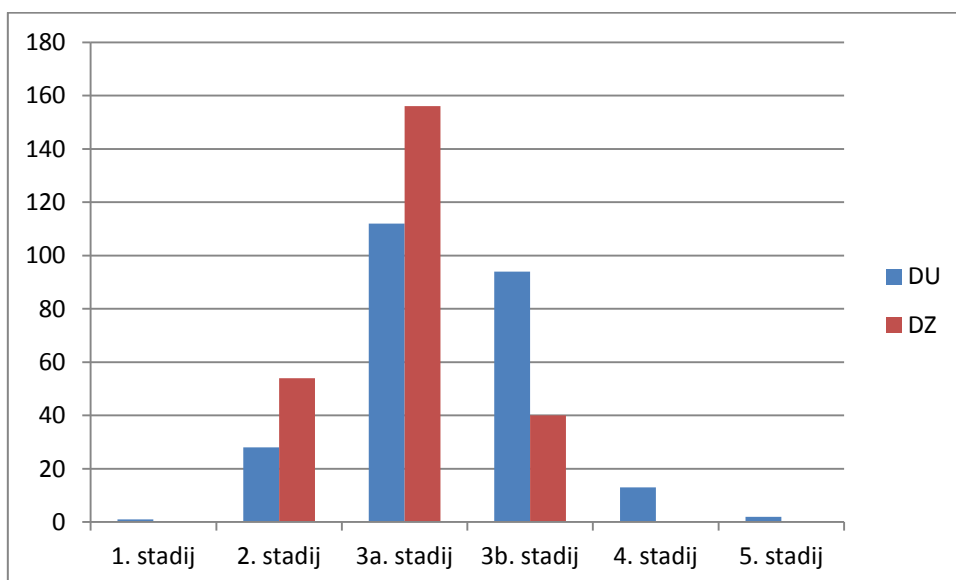
Zastupljenost pojedinih stadija bubrežne funkcije razlikovala se obzirom na mjesto regrutacije. Ističe se značajno veći udio ispitanika s $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u Domovima umirovljenika u usporedbi s Domovima zdravlja. Na slikama 12a, 12b i 12c prikazan je udio ispitanika s pojedinim stadijem GF obzirom na mjesto regrutacije prema tri formule.



a)



b)

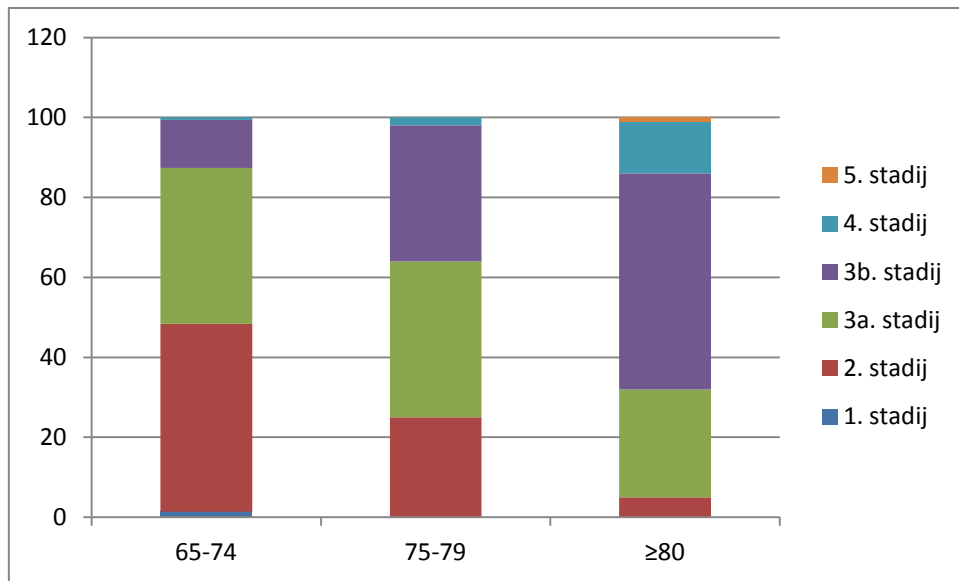


c)

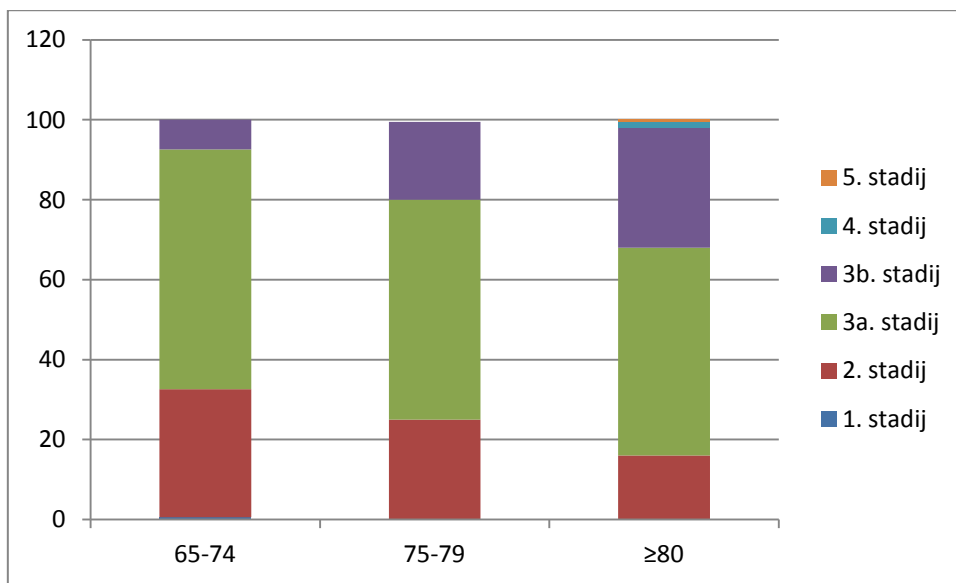
Slika 12. Zastupljenost pojedinog stadija bubrežne funkcije prema Cockcroft-Gaultovoj formuli (a), MDRD formuli (b) i CKD-EPI formuli (c) obzirom na mjesto regrutacije (izraženo kao broj ispitanika).

3. Stadiji bubrežne funkcije/veličina GF prema dobi

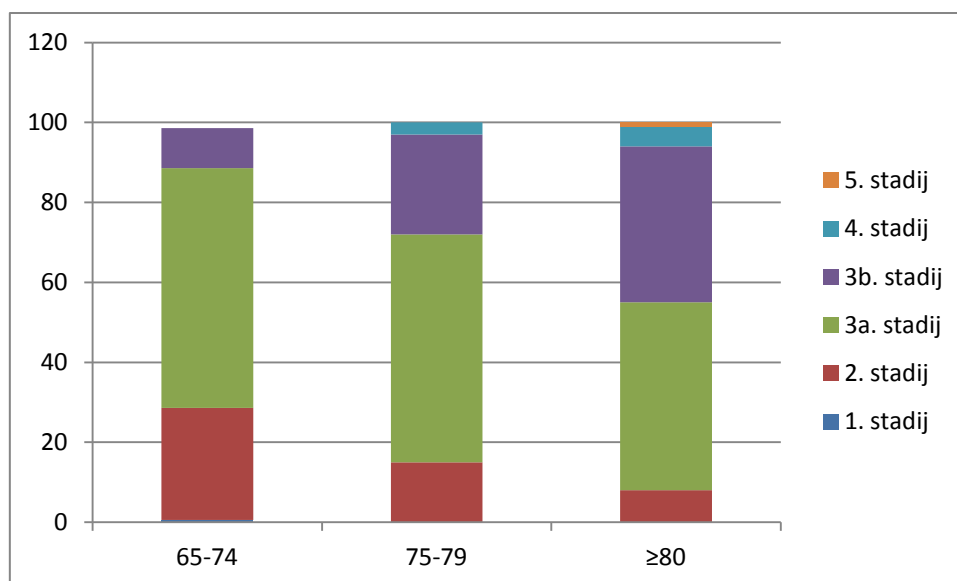
Na slikama 13a, 13b i 13c prikazani su stupnjevi bubrežne funkcije izračunate po Cockcroft-Gaultovoj, MDRD i CKD-EPI formuli u tri dobne skupine ispitanika.



a)



b)



c)

Slika 13. Stadiji bubrežne funkcije prema Cockcroft-Gaultovoj formuli (a), MDRD formuli (b) i CKD-EPI formuli (c) u pojedinoj dobnoj skupini

Uočeno je prema sve tri formule da 1. i 5. stadij gotovo i nisu zastupljeni. Prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, u prvoj dobnoj skupini (dob 65-74 godine) prevladavao je 2. i 3a. stadij s 47% i 39% ispitanika. U 3b stadiju bilo je 12% ispitanika, dok su u 1. stadiju bila samo 2 ispitanika (1%), u 4. stadiju jedan ispitanik (0,6%), a u 5. stadiju nije bila niti jedna osoba. U drugoj dobnoj skupini (75-84 godine) prevladavao je 3a i 3b stadij s 39% i 34% ispitanika. U 2. stadiju bilo je 25% ispitanika, u 4. stadiju 2%, a u 1. i 5. stadiju nije bio niti jedan ispitanik. U trećoj dobnoj skupini (≥84 godine) najzastupljeniji je bio 3b stadij s 54% ispitanika. U 3a. stadiju bilo je 27% ispitanika, u 4. stadiju 13%, u 2. stadiju 5% ispitanika, a u 5. stadiju 1% ispitanika.

Prema MDRD formuli u prvoj dobnoj skupini najviše je bio zastupljen 3a stadij s 60% ispitanika, a odmah iza njega 2. stadij s 32% ispitanika. U 3b stadiju bilo je 7,4% ispitanika, a u ostalim stadijima manje od 1% ispitanika. U drugoj dobnoj skupini također je najzastupljeniji bio 3a stadij s 55% ispitanika, potom podjednako zastupljeni 2. i 3b stadij s 25% i 19,5% ispitanika. U ostalim stadijima nije bio niti jedan ispitanik. U trećoj dobnoj skupini 3a i 3b stadiji bili su zastupljeni sa 52% i 30%. U 2. stadiju bilo je 16% ispitanika, u 4. stadiju tek 1,5%, a u 5. stadiju samo jedan ispitanik. Ispitanika u 1. stadiju nije bilo.

Zastupljenost prema dobnim skupinama na osnovu CKD formule bila je slična onoj za MDRD formulu.

5. RASPRAVA

Prema posljednjem popisu stanovništva Republika Hrvatska imala je 4 284 889, uz podjednaku zastupljenost oba spola (48,2% muškaraca i 51,8% žena). Što se tiče dobne strukture, u posljednjih 60 godina životni vijek u Republici Hrvatskoj se povećao za 10 godina, tako danas prosječna životna dob iznosi 41,7 godina, a udio starog stanovništva (u dobi od ≥ 65 godina) se povećao za 2,5 puta. U mlađim dobnim skupinama udio muškaraca je veći, no u starijim skupinama, osobito nakon 65. godine života značajno je veći udio žena i povećava se s povećanjem životne dobi. Udio starog stanovništva u Republici Hrvatskoj je 17,7%, od toga je 54% u dobi od 65-74 godina, 20,7% u dobi 75-79 godina i 22,2% u dobi ≥ 80 godina. Posebno se ističe povećanje udjela stanovništva u dobi od ≥ 80 godina, a u posljednjih 60 godina povećao se za gotovo pet puta. Populacija Republike Hrvatske prati trend starenja i to joj je jedno od glavnih obilježja, a podaci su usporedivi s podacima za druge europske zemlje. Populacije u kojima je udio starog stanovništva $>7\%$ smatraju se starima, prema tome i populacija naše zemlje spada u tu kategoriju [162].

U ovo istraživanje uključeno je 500 ispitanika od kojih je polovica regrutirana iz Domova zdravlja, a druga polovica iz Domova umirovljenika Grada Zagreba. U ukupnom broju ispitanika bilo je značajno više žena bez obzira na mjesto regrutacije (80% vs 20%), što je i očekivano i odražava demografsku sliku starije populacije u našoj zemlji [162]. Prosječna životna dob naših ispitanika iznosila je $78,2 \pm 7,0$ godina i bila je očekivano veća u Domovima umirovljenika, što je bilo osobito izraženo za ispitanike ženskog spola, što ne iznenađuje, imajući na umu prosječno dulji životni vijek žena u odnosu na muškarce. Zastupljenost pojedine dobne skupine značajno se razlikovala s obzirom na mjesto regrutacije. Tako je među ispitanicima iz Domova zdravlja bilo 51,6% ispitanika u dobnoj skupini 65-74 g., 27,2% ispitanika u dobnoj skupini 75-79 g. i 21,2% ispitanika u skupini ≥ 80 godina, iz čega slijedi da dobna struktura ispitanika iz Domova zdravlja odražava dobnu strukturu starog stanovništva u Republici Hrvatskoj. Dobna struktura ispitanika iz Domova umirovljenika bila je bitno drugačija, tako da je u dobnoj skupini 65-74 g. bilo 13,2% ispitanika, u skupini 75-79 g. 20% ispitanika i u skupini ≥ 80 g. čak 66,8%. Među ispitanicima regrutiranim u Domovima umirovljenika ističe se veliki udio osoba u dobi ≥ 80 g. što je i očekivano.

5.1. BUBREŽNA FUNKCIJA U STARIJOJ DOBI

5.1.1. Učestalost i definicija

Produženje životnog vijeka kao danak nosi i sve veći broj oboljelih od kroničnih bolesti, uključujući i KBB. Broj osoba s KBB u današnje vrijeme je u stalnom porastu, tako da je KBB, uz druge bolesti „modernog“ vremena postala jedan od velikih javnozdravstvenih problema. Bolest je asimptomatske prirode, stoga često ostaje neprepoznata sve do razvoja završnog stadija, kada više ne postoje mogućnosti preventivnog djelovanja [163], a liječenje bolesnika sa razvijenim završnim stadijem bubrežne bolesti je veliko financijsko opterećenje za zdravstveni sustav [164]. Glomerularna filtracija smanjuje se s dobi na način da se nakon navršene tridesete godine života smanjuje za 0,75 ml/min godišnje sa svakom slijedećom navršenom godinom života [133]. Rezultati velikih populacijskih studija pokazali su da je među osobama s bubrežnom funkcijom manjom od 60 ml/min/1,73 m², što bi odgovaralo stadiju 3-5 prema KDIGO smjernicama više od 1/2 osoba starije životne dobi [75]. Učestalost GF<60ml/min/1,73 m² usporediva je za europsku populaciju (4,7%-8,1%) i populaciju SAD-a (4,5%), a učestalost u dobnoj skupini nakon navršene 65.g. života je znatno veća, čak 3-5 puta u usporedbi s općom populacijom i povećava se s dobi. Tako bi prema postojećim smjernicama više od 35% osoba starije životne dobi imalo KBB [92]. Trend smanjenja GF s dobi osobito je izražen unutar dobne skupine ≥65 godina, naročito nakon 75.g. života, a najveći je nakon navršene 80.g. života. Podaci su usporedivi u raznim krajevima svijeta, tako za populaciju SAD-a učestalost GF<60 ml/min/1,73 m² nakon navršene 80.g. života iznosi 37,8%, za Italiju 29,2%, a za Kanadu 34,6% [5,165,166,167,168,169]. Prema rezultatima našeg istraživanja u uzorku od 500 ispitanika u dobi od ≥65 godina GF<60 ml/min/1,73 m² imalo je više od 75% ispitanika, neovisno o korištenoj formuli, što je gotovo dvostruko veća učestalost nego u literaturi. Najveći udio ispitanika imao je GF 30-59 ml/min/1,73 m², 69% prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, 76% prema MDRD formuli i 81% prema CKD-EPI formuli. Učestalost KBB u populaciji starijih osoba u Republici Hrvatskoj najvjernije bi prema demografskim karakteristikama odražavali podaci dobiveni za skupinu ispitanika regrutiranih iz Domova zdravlja. Međutim, u ovoj skupini nađen je značajno veći udio ispitanika s GF<60 ml/min/1,73 m² u usporedbi s podacima iz literature. Tako je učestalost GF<60 ml/min/1,73 m² u ovoj skupini bila 65,2% prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, 72% prema MDRD formuli i 78,4% prema CKD-EPI formuli što je dvostruko veća učestalost u odnosu na podatke iz literature. U ukupnoj populaciji naših ispitanika nađen je značajno veći

udio ispitanika sa $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u usporedbi s podacima iz literature što se vjerojatno može objasniti na slijedeći način: 1) prosječna životna dob naših ispitanika bila je $78,2 \pm 7,0$ godina što je značajno više u uporedbi s prosječnom životnom dobi ispitanika iz literature; 2) u ukupnom broju naših ispitanika bilo je 67,5% ipitanika starijih od 75 godina, te čak 44% ispitanika starijih od 80 godina, a poznato je da učestalost $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ raste s povećanjem životne dobi osobito nakon 75.g. života i osobito je visoka nakon 80.g. života; 3) među našim ispitanicima bio je značajno veći udio žena nego muškaraca (80% vs 20%) za razliku od spolne strukture ispitanika u navedenim istraživanjima iz literature u kojima je bila podjednaka zastupljenost muškaraca i žena, uz poznatu činjenicu o većoj učestalosti smanjene GF u žena. Ako se promatra samo skupina ispitanika regrutiranih iz Domova zdravlja, što je po dobnoj strukturi najvjerniji odraz demografske slike starije populacije Republike Hrvatske, učestalost $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i u tom slučaju je gotovo dvostruko veća nego u literaturi što se može pripisati značajno većem udjelu žena nego muškaraca (80% vs 20%) u ovoj skupini u usporedbi s literaturom gdje je bila podjednaka zastupljenost muškaraca i žena.

Među našim ispitanicima 22-42% ispitanika imalo je $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (42,4% prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, 22,2% prema MDRD formuli, 31,4% prema CKD-EPI formuli), a među njima je više od 80% imalo $GF 30-44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ što bi odgovaralo 3b stadiju KBB (82% prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, 95% prema MDRD formuli, 89% prema CKD-EPI formuli). Glassock i sur. ističu da je $GF 45-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u starijih još uvijek fiziološka, što je najbolje istraženo na živim darivateljima bubrega [157]. U mlađih osoba $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ povezana je s lošijim ishodom, dok je u osoba starije životne dobi ta granica pomaknuta prema nižim vrijednostima GF. U osoba nakon navršenih 75 godina života rizik za loši ishod povećava se kada je $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, odnosno kada je $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ali uz postojanje još nekih čimbenika rizika kao što su značajna proteinurija, šećerna bolest, hipertenzija [170,171]. Smanjena bubrežna funkcija u starijih osoba je dovoljna za održavanje ravnoteže u organizmu u uvjetima zdravlja, no starije osobe sa smanjenom GF imaju povećan rizik za razvoj AOB, nepravilno doziranje lijekova s obzirom na bubrežnu funkciju i razvoj srčano-žilnih događaja [172]. Još uvijek ne postoji jasan stav o tome treba li definicija KBB biti neovisna o dobi, ili starije osobe treba promatrati kao posebnu populaciju pri procjeni bubrežne funkcije [173,174].

5.1.2. Usporedba Cockcroft Gaultove, MDRD i CKD-EPI formule u procjeni bubrežne funkcije u starijih

U većine naših ispitanika (>75%) nađena je $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Udio se razlikovao ovisno o primijenjenoj formuli tako je najveći broj ispitanika sa $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ nađen ako je korištena CKD-EPI formula (84,4%), nešto manje ako je korištena MDRD formula (77,2%) i najmanje ako je korištena Cockcroft-Gaultova formula (76,4%). Znatno veći udio ispitanika sa smanjenom GF uz primjenu CKD-EPI u usporedbi sa Cockcroft-Gaultovom i MDRD formulom čijom je primjenom dobiven sličan udio ispitanika sa smanjenom GF može se objasniti na slijedeći način: 1) CKD-EPI formula je točnija u procjeni GF u osoba s normalno, ili tek blago smanjenom GF stoga se njezinom primjenom u osoba sa smanjenom GF učestalost smanjene GF precjenjuje; 2) Cockcroft-Gaultova i MDRD formula točnije su u procjeni GF u osoba sa smanjenom GF, stoga je očekivano da je dobivena slična učestalost primjenom ovih dviju formula na ispitivanom uzorku starijih osoba u kojih je GF bazično smanjena uslijed fizioloških procesa starenja. Iz svega navedenoga slijedi da se primjenom CKD-EPI formule u usporedbi s Cockcroft-Gaultovom i MDRD formulom precjenjuje učestalost KBB u starijih osoba, ako je KBB definirana kao $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [25,29]. U radu Dharmarajana i sur. pokazalo se da Cockcroft-Gaultova formula u osoba starijih od 70 godina procjenjuje GF nižom u usporedbi s MDRD formulom i CKD-EPI formulom. Prema našim rezultatima dobivene su statistički značajno niže vrijednosti GF među ispitanicima u Domovima umirovljenika u uporedbi s ispitanicima iz Domova zdravlja prema sve tri formule, pri čemu su najniže vrijednosti GF dobivene primjenom Cockcroft-Gaultove formule. Ova razlika među našim ispitanicima može se objasniti prosječno višom životnom dobi u Domovima umirovljenika. Primjenom Cockcroft-Gaultove formule $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ imalo je više ispitanika nego kada je korištena MDRD formula i CKD-EPI formula (42,4% vs 22,2% i 31,4%), a ova razlika se povećava s povećanjem životne dobi iz čega slijedi da Cockcroft-Gaultova formula u starijih osoba procjenjuje GF lošijom u usporedbi s MDRD formulom i CKD-EPI formulom koje daju slične rezultate, što je u skladu s rezultatima Dharmarajana i sur. [175]. U dobnoj skupini ≥ 80 g. prema našim rezultatima ističe se veći udio ispitanika sa smanjenom GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli u usporedbi s MDRD formulom i CKD-EPI formulom. Ova razlika je osobito izražena za $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tako da je gotovo dvostruko više ispitanika imalo $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ prema Cockcroft-Gaultovoj formuli nego prema MDRD formuli i CKD-EPI formuli. Slične rezultate prikazali su i Willems i sur.: u dobnoj skupini ≥ 85 godina

značajno je veći udio ispitanika sa smanjenom GF kada se koristi Cockcroft-Gaultova formula u uporedbi s MDRD formulom i CKD-EPI formulom [176].

U ukupnom broju naših ispitanika Cockcroft-Gaultova formula precjenjuje učestalost smanjene GF u usporedbi s ostale dvije formule, MDRD formula podcjenjuje učestalost smanjene GF u odnosu na Cockcroft-Gaultovu i CKD-EPI formulu dok CKD-EPI formula podcjenjuje učestalost u odnosu na Cockcroft-Gaultovu formulu, a precjenjuje u uporedbi s MDRD formulom. Statistički najveća sličnost u procjeni GF u starijih nađena je između MDRD formule i CKD-EPI formule. Razlike u procjeni GF pojedinim formulama postoje. Poznato je da se u mlađih osoba primjenom Cockcroft-Gaultove formule u usporedbi s MDRD i CKD-EPI formulom GF precjenjuje, dok je u starijih osoba primjenom Cockcroft-Gaultove formule veći udio ispitanika sa smanjenom GF nego kada se primjenjuju ostale dvije formule. Ako se značajnim smanjenjem u starijih smatra $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ učestalost KBB u starijih bila bi najveća kada bi se primjenjivala Cockcroft-Gaultova formula, zatim CKD-EPI formula, a najmanja učestalost bi bila uz primjenu MDRD formule.

Prema našim rezultatima u žena s izmjerenim povišenim vrijednostima GUK-a nađene su više vrijednosti GF u odnosu na ispitanice s normalnim vrijednostima GUK-a prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, ali ne i prema druge dvije formule. Ovaj učinak se vjerojatno može objasniti dobro poznatim fenomenom hiperfiltracije u sklopu hiperglikemije odnosno šećerne bolesti, a statistički značajna povezanost nađena je samo u žena što bi se moglo objasniti značajno većim brojem ženskih ispitanika u našoj skupini. GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli je bila pozitivno povezana s povišenom koncentracijom triglicerida i dijagnozom hiperlipidemije u žena, odnosno triglicerida i ukupnog kolesterola u muškaraca, dok za druge dvije formule nije nađena ova povezanost, što bi se moglo pripisati učinku hiperlipidemije na oštećenje glomerula što za posljedicu također ima hiperfiltraciju. Obzirom da je ova povezanost nađena samo za GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli postavlja se pitanje je li Cockcroft-Gaultova formula osjetljivija u prepoznavanju bubrežnog oštećenja uz postojeće fiziološko smanjenje GF u starijih osoba u uporedbi s MDRD formulom i CKD-EPI formulom. Prema rezultatima multivarijatne analize prediktori smanjene GF razlikovali su se ovisno o spolu za pojedinu formulu, no i u muškaraca i u žena GF je bila značajno negativno povezana s anemijom, neovisno o formuli koja je korištena. Veza anemije i opadanja GF je dobro poznata i proučena [139, 205]. U muškaraca je GF prema sve tri formule bila negativno povezana s proteinurijom, što je i očekivano, a prema MDRD formuli i CKD-EPI formuli negativni prediktor smanjene GF bila je i povišena vrijednost dijastoličkog tlaka. U žena je

prediktor smanjene GF za MDRD i CKD-EPI formulu bila dijagnoza arterijske hipertenzije u anamnezi. Zanimljivo je da u žena u našem istraživanju proteinurija nije bila prediktor smanjene GF. Još uvijek ne postoji definirani stav o tome koja je formula najprimjerenija za procjenu bubrežne funkcije u starijih, no svakako se preporuča u praćenju bubrežne funkcije u jedne osobe koristiti istu formulu [175,176,177,178].

5.1.3. Uloga serumskog kreatinina u procjeni bubrežne funkcije u starijih

U kliničkoj praksi još uvijek nije rijetkost razmišljanje da je povišena vrijednost serumskog kreatinina znak oštećenja bubrežne funkcije [179]. Međutim pokazalo se da serumski kreatinin kao izolirani biljeg nije dobar pokazatelj oštećenja bubrežne funkcije u pojedinim skupinama, osobito među osobama starije životne dobi, prvenstveno zbog činjenice da se s dobi smanjuje udio mišićnog tkiva na račun povećanja udjela masnog tkiva. 74% naših ispitanika imalo je normalnu vrijednost serumskog kreatinina, odnosno svega 26% ispitanika imalo je povišenu vrijednost serumskog kreatinina, dok je neovisno o primijenjenoj formuli smanjena GF ($<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nađena u više od 75% ispitanika (76,4% prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, 77,2% prema MDRD formuli, 84,4% prema CKD-EPI formuli), pri čemu je najveći udio ispitanika (69% prema Cockcroft-Gaultovoj formuli, 76% prema MDRD formuli, 81% prema CKD-EPI formuli) imao GF 30-59 ml/min/1,73 m² što po definiciji odgovara 3. stadiju KBB. Istraživanje koje su proveli Duncan i sur. pokazalo je da se s povećanjem životne dobi povećava udio osoba sa smanjenom izračunatom GF i normalnim vrijednostima serumskog kreatinina. U ovom istraživanju korištena je Cockcroft-Gaultova formula za izračun GF, a smanjena GF je definirana ako je izračunata $GF \leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Istraživanje je provedeno na uzorku opće populacije, bilo je uključeno 2781 ispitanika od kojih je 91,4% imalo normalnu vrijednost serumskog kreatinina, a među njima je 15,2% imalo smanjenu GF. U dobnoj skupini 40-59 g. udio ispitanika sa smanjenom GF i normalnom vrijednosti serumskog kreatinina bio je 1,2%, u dobnoj skupini 60-69 g. 12,6% a u dobnoj skupini ≥ 70 g. 47,3% [180]. Prema rezultatima našeg istraživanja normalnu vrijednost serumskog kreatinina i GF koja odgovara 3. stadiju KBB imalo je 41% muškaraca odnosno 52,2% žena ako je korištena Cockcroft-Gaultova formula, 39,2% muškaraca i 54,3% žena ako je korištena MDRD formula te 56,8% muškaraca i 59% žena ako je korištena CKD-EPI formula. Istraživanje koje su proveli Duru i sur. u koje je bilo uključeno 3406 ispitanika u dobi od ≥ 65 g pokazalo je da normalnu vrijednost serumskog kreatinina i GF koja odgovara 3. stadiju KBB ako se GF računa prema MDRD formuli ima 38,6% ispitanika, što je usporedivo

s našim rezultatima [181]. Kako je i očekivano, vrijednosti serumskog kreatinina bile su više u muškaraca nego u žena, što se može objasniti fiziološki većim udjelom mišićnog tkiva u muškaraca u uporedbi sa ženama [15,16]. Obzirom da se s povećanjem životne dobi smanjuje ukupni udio mišićnog tkiva u tijelu, za očekivati bi bilo da se vrijednosti serumskog kreatinina s dobi smanjuju. Naši rezultati su pokazali da se u muškaraca vrijednost serumskog kreatinina s dobi značajno ne mijenja dok u žena raste, čemu u prilog govori i statistički značajno veći udio ženskih ispitanika s povišenim vrijednostima serumskog kreatinina u skupini iz Domova umirovljenika gdje je prosječna dob bila za 7,4 godina veća od dobi ispitanika iz Domova zdravlja [17,182,183].

5.2. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ KBB I NJIHOVA UČESTALOST

5.2.1. Šećerna bolest

Povišena vrijednost šećera nađena je u 17% ispitanika, a od njih oko polovina nije imala ranije postavljenu dijagnozu šećerne bolesti, iz čega slijedi da je među starijim osobama značajna učestalost neprepoznate šećerne bolesti, i značajno je veća nego u općoj populaciji što se objašnjava povećanjem učestalost šećerne bolesti s dobi. Oko 16% ispitanika imalo je postavljenu dijagnozu šećerne bolesti, a u nešto više od polovice ovih ispitanika (54%) izmjerene su povišene vrijednosti šećera, odnosno više od polovice dijabetičara imalo je loše reguliranu šećernu bolest. Među dijabetičarima veći udio ispitanika s povišenim vrijednostima šećera nađen je u Domovima zdravlja, što govori u prilog boljoj regulaciji šećerne bolesti u starijih osoba u kontroliranim uvjetima u Domovima umirovljenika. U Domovima umirovljenika bilo je značajno više dijabetičara, u odnosu na Domove zdravlja, što je i očekivano. Više od polovine ukupnog broja dijabetičara bilo je na terapiji inzulinom, a statistički značajno više ispitanika na inzulinu bilo je u Domovima umirovljenika. Učestalost šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj za opću populaciju je oko 6%, i povećava se s dobi, a udio osoba s neprepoznom šećernom bolesti je 4,2% [184]. Dokazano je da zadovoljavajuća kontrola glikemije povoljno djeluje na usporenje mikrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, uključujući i nefropatiju, a u osoba sa već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije šećerna bolest je čimbenik rizika za daljnje napredovanje, što je od osobitog značenja u osoba starije dobi s fiziološki smanjenom bubrežnom funkcijom, čime je naglašena potreba za dobrom regulacijom glikemije upravo u ovoj dobnoj skupini. S obzirom da je proteinurija čimbenik rizika za loš ishod KBB i loš srčano-žilni ishod, upravo je u dijabetičara od velikog

značenja otkrivanje proteinurije kao i mjere usmjerene na njezino smanjenje s ciljem uporavanja napredovanja KBB [185,186].

5.2.2. Hipertenzija

Kada se promatraju izmjerene vrijednosti tlaka zapaža se da su statistički značajno više vrijednosti sistoličkog i srednjeg arterijskog tlaka izmjerene među ispitanicima u Domovima umirovljenika, dok za dijastolički tlak nije nađena ova razlika. Povišene vrijednosti tlaka nađene su u 58% ipitanika. U ukupnom broju ispitanika 70% imalo je postavljenu dijagnozu hipertenzije, a od toga je čak 62% ispitanika imalo izmjerene hipertenzivne vrijednosti tlaka ($\geq 140/90$ mmHg). Prosječno trajanje hipertenzije bilo je 10 godina, uz statistički značajnu razliku s obzirom na mjesto regrutacije neovisno o spolu, tako da je među ispitanicima u Domovima umirovljenika bilo dvostruko dulje nego u Domovima zdravlja što se može objasniti prosječno većom životnom dobi među ispitanicima u Domovima umirovljenika. Hipertenzija je u razvijenim zemljama vodeći uzrok sveukupne smrtnosti. U našoj zemlji učestalost hipertenzije je 44,2% među osobama ≥ 18 godina, pri čemu je nešto veća u muškaraca nego u žena, a učestalost se povećava sa životnom dobi. Tako je u dobnoj skupini 18-34 godine iznosila 13,8%, u skupini 35-64 godine 46,9%, a u dobi ≥ 65 godina čak 79,9% [187]. Učestalost dijagnoze hipertenzije među našim ispitanicima je očekivano visoka s obzirom na životnu dob ispitanika, a visok udio osoba s hipertenzivnim vrijednostima tlaka i poznatom dijagnozom hipertenzije mogao bi se objasniti smanjenom suradljivosti u smislu uzimanja terapije među osobama starije životne dobi [188]. Hipertenzija je uz šećernu bolest najčešći uzrok KBB u općoj populaciji, i jedan od čimbenika koji povećava rizik za napredovanje već postojećeg oštećenja bubrežne funkcije, što je od osobitog značenja u starijih osoba u kojih je bubrežna funkcija fiziološki smanjena. Neki antihipertenzivi, poput ACEi i ARB-a osim u regulaciji tlaka imaju značenje i u smanjenju proteinurije koja je dodatni čimbenik rizika za loš ishod s obzirom na bubrežnu funkciju. Stoga je u ovoj dobnoj skupini od osobite važnosti zadovoljavajuća regulacija arterijskog tlaka [101,189].

5.2.3. Pušenje

Pušenje je danas jedan od najznačajnijih uzroka smrtnosti i pobola u svijetu. Dokazano je da je neizravni ili izravni čimbenik rizika za razvoj KBB [190]. Osim što povećava rizik za razvoj proteinurije i napredovanje oštećenja bubrežne funkcije u dijabetičara i hipertoničara, pušenje pridonosi pogoršanju bubrežne funkcije i u nekim osnovnim bolestima [191,192,193]. Učestalost pušenja ne razlikuje se značajno u Republici Hrvatskoj u usporedbi s drugim zemljama, i prema podacima za 2012.g. u općoj populaciji iznosi oko 27,4%, a bila je veća u muškaraca nego u žena. U Republici Hrvatskoj se na različite načine promovira svijest protiv pušenja. Iako je učestalost još uvijek velika, u razdoblju od 1994-2005.g. ipak se bilježi smanjenje učestalosti za 5,2%, i to uglavnom na račun žena. Pokazalo se da su anti-pušačke strategije manje učinkovite među muškarcima nego ženama [194]. Prema literaturi pušački se status definira u tri kategorije: nepušači, aktivni pušači i bivši pušači. S povećanjem životne dobi povećava se udio osoba sa statusom bivših pušača [195]. U radu Lugo i sur. prikazana je učestalost pušenja u populaciji starijih osoba na području Europe. Učestalost pušenja bila je usporediva u različitim regijama Europe, a iznosila je 14,4% za sjevernu, 8,2% za zapadnu, 10,6% za južnu i 13,8% za istočnu Europu. U ukupnom uzorku od 3071 ispitanika u dobi od ≥ 65 godina, uz podjednaku zastupljenost muškaraca i žena (46,6% vs 53,4%) bilo je ukupno 11,5% aktivnih pušača, 23,5% bivših pušača i 65% nepušača. U skupini aktivnih pušača bilo je više muškaraca (15,3 vs 8,6%) kao i u skupini bivših pušača (33,9% vs 15,2%), a među nepušačima su prevladavale žene (76,2% vs 50,9%). Najviše aktivnih pušača bilo je u dobnoj skupini 65-74g. (13,4%), dok se s povećanjem životne dobi bilježi trend smanjenja učestalosti pušenja, tako je u dobnoj skupini nakon 75.g. života bila 8,2% [196]. Naši rezultati mogli bi se smatrati uvidom u epidemiološku sliku pušenja u populaciji starijih osoba u Republici Hrvatskoj, o čemu za sada još nema podataka. Među našim ispitanicima, bilo je ukupno 6,4% aktivnih pušača što je usporedivo s europskim podacima, a najviše s podacima za područje zapadne Europe. Među aktivnim pušačima udio muškaraca i žena bio je podjednak (7% vs 6%), za razliku od europskih podataka prema kojima je među aktivnim pušačima bilo više muškaraca. Ova razlika bi se mogla objasniti relativno većim udjelom žena u našoj skupini. Udio aktivnih pušača bio je najveći u dobnoj skupini 65-74 g. (12,5%), i smanjivao se s povećanjem životne dobi tako da je u dobnoj skupini 75-79 g. bio 4,2%, a nakon navršene 80.g. života 3,2% što je usporedivo s europskim podacima. Najveći udio nepušača zabilježen je u dobnoj skupini ≥ 80 g. U našoj skupini bilo je ukupno 70,2% nepušača. Bez obzira na mjesto regrutacije značajno više nepušača bilo je među ženama u odnosu na muškarce (76% vs 47%), što je usporedivo s europskim podacima. Udio bivših pušača u ukupnom broju

ispitanika bio je 23,4% , a pri tome je udio muškaraca 2,7 puta veći u odnosu na žene (47% vs 17%), što je usporedivo s europskim podacima za ovu dobnu skupinu. Dok je u općoj populaciji udio bivših pušača veći među ženama, u populaciji starijih osoba, prema podacima iz literature kao i prema našim podacima udio bivših pušača značajno je veći u muškaraca. Ovo bi se moglo objasniti relativno većim udjelom muškaraca u ukupnom broju osoba koje su ikada pušile (aktivni pušači+bivši pušači).

5.2.4. Pretilost, apetit, pokretljivost

Pretilost je jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za razvoj srčano-žilnih bolesti, zloćudnih bolesti i šećerne bolesti koje su najčešći uzrok smrtnosti i pobola u razvijenim zemljama, a neizravno je čimbenik rizika za razvoj KBB i u današnje je vrijeme poprimila razmjere epidemije. Pretilost je čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti i hipertenzije koje su najčešći uzrok KBB, a dokazano je da pretile osobe imaju povećan rizik za razvoj proteinurije, neovisno o šećernoj bolesti i hipertenziji [197]. Pokazalo se da je pretilost povezana s trostruko većim rizikom za razvoj KBB, a taj se rizik u dijabetičara i hipertoničara povećava za još dodatnih dva do tri puta [198]. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije tri su kategorije uhranjenosti obzirom na ITM: pothranjenost ako je ITM <18,5 kg/m², normalna uhranjenost ako je ITM 18,5-24,9 kg/m², prekomjerna tjelesna masa ako je ITM 25-29,9 kg/m² i pretilost ako je ITM ≥30 kg/m². Prema podacima istraživanja koje su preveli Gallus i sur. gotovo 50% europske populacije je prekomjerne tjelesne mase ili pretilo (ITM ≥25 kg/m²), a učestalost pretilosti (ITM≥30 kg/m²) bila je 12,8%. Učestalost dosta varira među pojedinim europskim zemljama tako je za područje jugozapadne Europe iznosila 11,1%, središnje Europe 12,4%, sjeverne Europe 18,0%, uz pojedine iznimke kao što je Italija u kojoj je zabilježena učestalost od svega 7,6% i Republika Hrvatska s učestalošću pretilosti među odraslim osobama 21,5% [199]. Jedno od obilježja pretilosti u populaciji starijih je također varijabilnost učestalosti među pojedinim zemljama svijeta, no kao i u općoj populaciji prati se porast učestalosti u razvijenim zemljama [200]. Učestalost pretilosti povećava se sa životnom dobi, što se objašnjava smanjenjem tjelesne aktivnosti u starijoj dobi, a učestalost pretilosti u razvijenim zemljama među starijim osobama kreće se od 15-20% [201]. Neka od obilježja starije populacije jesu da je udio žena prekomjerne tjelesne mase i pretilih veći nego muškaraca, te da se udio pretilih osoba smanjuje s povećanjem životne dobi, tako da je udio pretilih značajno manji u dobnoj skupini ≥80 g. u odnosu na mlađe dobne skupine neovisno o spolu [202]. Prosječan ITM među našim ispitanicima bio je

27,6±4,3 kg/m² i bio je viši u žena. Udio ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom bio je 41,6%, udio pretilih bio je 28,2%, a normalnu tjelesnu masu imalo je 29,6% ispitanika. Učestalost pretilih osoba u našoj skupini nešto je veća od prosječne učestalosti pretilosti u ovoj dobnoj skupini u razvijenim zemljama, što bi se moglo objasniti činjenicom da je učestalost pretilosti u našoj zemlji nešto veća od prosjeka kada se promatraju druge europske zemlje. Među našim ispitanicima statistički značajne razlike učestalosti prekomjerne tjelesne mase i pretilosti po spolu nađene su u skupini ispitanika regrutiranih iz Domova zdravlja, i to u korist žena, tako da je bilo 2,5 puta više pretilih žena u odnosu na muškarce, a među muškim ispitanicima u Domovima umirovljenika bilo je upola manje muških nego ženskih ispitanika sa prekomjernom tjelesnom masom. Ovo se može objasniti većom prosječnom životnom dobi ispitanika u Domovima umirovljenika u usporedbi s Domovima zdravlja.

Čimbenik rizika za pretilost u starijih osoba svakako je smanjena razina tjelesne aktivnosti. Među našim ispitanicima velika većina bilo je samostalno pokretnih (70%), dok je manji udio ispitanika bio pokretan uz tuđu pomoć ili nepokretan (30%). Najveći dio ispitanika pokretnih uz pomoć ili nepokretnih regrutirano je iz Domova umirovljenika u usporedbi s Domovima zdravlja, što je i očekivano, i ta je razlika bila statistički značajna. Na status uhranjenosti značajan utjecaj ima i apetit. Među našim ispitanicima velika većina imala je dobar ili odličan apetit. Međutim, nešto boljim apetit su ocijenili ispitanici regrutirani iz Domova zdravlja. Jedno od obilježja strukture populacije je starijih osoba smještenih u Domovima umirovljenika je i smanjena razina pokretljivosti [203,204].

5.2.5. Anemija

Među našim ispitanicima njih 51 (10%) imalo je anemiju. U ukupnom broju ispitanika učestalost anemije nije se statistički razlikovala prema spolovima, no statistički značajna razlika uočena je u učestalosti anemije s obzirom na mjesto regrutacije. U Domovima umirovljenika učestalost anemije bila je veća u usporedbi s Domovima zdravlja, pri čemu je među muškim ispitanicima bilo gotovo 4 puta više anemičnih ispitanika, a među ženskim ispitanicima gotovo 8 puta više. Među ispitanicima s anemijom, neovisno o spolu nađene su niže vrijednosti GF u odnosu na ispitanike bez anemije, neovisno o primijenjenoj formuli, s tim da je ta razlika i u muškaraca i u žena bila najveća kada se koristila Cockcroft-Gaultova formula (u muškaraca GF za 20% niža, u žena GF za 19% niža), a nešto manja kada su korištene MDRD formula i CKD-EPI formula (u muškaraca GF za 14%, odnosno u žena za

12% niža prema MDRD formuli; u muškaraca GF za 14%, odnosno u žena za 14,5% niža prema CKD-EPI formuli). Niže vrijednosti hemoglobina povezane su sa smanjenom GF < 60 ml/min/1,73 m², a učestalost anemije povećava se s daljnjim smanjenjem GF. Anemija je nezavisni čimbenik rizika za loš ishod u smislu napredovanja prema višim stadijima KBB, smrtnosti i srčano-žilnih bolesti kako u općoj populaciji [205,206]. Negativna povezanost vrijednosti hemoglobina i GF prisutna je i u osoba starije životne dobi, i povećava se s povećanjem dobi, a poznato je da je među njima veliki udio onih sa GF < 60 ml/min/1,73 m² [207]. Prema istraživanju koje su proveli Ferrari i sur. među starijim osobama s GF < 45 ml/min/1,73 m² bilo je značajno više osoba s anemijom u usporedbi s onima čija je GF bila 45-60 ml/min/1,73 m², što ponovno ukazuje na činjenicu da treba biti oprezan pri postavljanju dijagnoze KBB u starijih osoba [139]. Liječenje anemije pripravcima eritropoetina pridonosi usporavanju napredovanja prema daljnjem oštećenju bubrežne funkcije [208,209]. Naši podaci potvrđuju činjenicu da je prisutnost anemije povezana sa smanjenom GF u starijih osoba, pri čemu se veća učestalost anemije među ispitanicima u Domovima umirovljenika može objasniti slijedećim činjenicama: 1) veća prosječna životna dob ispitanika u Domovima umirovljenika; 2) niža GF u Domovima umirovljenika među ženama, uz napomenu da je značajno veći udio ženskih ispitanika. Imajući na umu veliki udio starijih osoba sa smanjenom GF, kao i činjenicu da se rizik za lošiji ishod povećava sa smanjenjem GF na < 45 ml/min/1,73 m², te činjenicu da se primjenom eritropoetina usporava napredovanje oštećenja bubrežne funkcije, nameće se pitanje bi li primjena eritropoetina bila opravdana u starijih osoba sa smanjenom GF, a s ciljem usporavanja napredovanja oštećenja bubrežne funkcije.

5.2.6. Proteinurija

U ukupnom broju naših ispitanika u njih 18% nađena je proteinurija, neovisno o izračunatoj GF. Neovisno o spolu prosječna vrijednost GF bila je niža u ispitanika s pozitivnom proteinurijom. Učestalost proteinurije bila je podjednaka u oba spola, ali se razlikovala s obzirom na mjesto regrutacije tako da je među ispitanicima u Domovima umirovljenika bila veća u usporedbi s ispitanicima iz Domova zdravlja, i to samo među ženama što se može objasniti značajno većim udjelom žena i većom prosječnom životnom dobi u Domovima umirovljenika koja je povezana s manjom GF. Među ispitanicima koji su imali GF < 60 ml/min/1,73 m² (>75% od ukupnog broja) nađeno je oko 20% ispitanika s pozitivnom proteinurijom (19,5% ako je za izračun GF korištena Cockcroft-Gaultova

formula, 20,2% za MDRD formulu i 18,8% za CKD-EPI formulu). U skupini ispitanika s GF <45 ml/min/1,73 m² (22-42% od ukupnog broja) udio ispitanika s pozitivnom proteinurijom bio je sličan (22,6% ako je za izračun GF korištena Cockcroft-Gaultova formula, 19,8% za MDRD formulu i 18,8% za CKD-EPI formulu). U ukupnom broju ispitanika bilo je značajno manje ispitanika s GF<60 ml/min/1,73 m²+proteinurijom u usporedbi s ispitanicima bez proteinurije. U ispitanika s proteinurijom nađene su niže vrijednosti GF, a statistička značajnost nađena je samo za GF prema Cockcroft-Gaultovoj formuli i to samo u muškaraca. Proteinurija, osobito albuminurija je jedan od znakova oštećenja bubrežne funkcije. Istraživanje Halbesme i sur. pokazalo je da su albuminurija i smanjena GF čimbenici rizika za srčao-žilnu smrtnost i poboljšavanje. Međutim, otkrivanje osoba s albuminurijom pokazalo se kao bolja strategija u prepoznavanju osoba s povećanim rizikom za razvoj KBB u usporedbi s otkrivanjem osoba koje imaju smanjenu GF [77,210]. Uz smanjenu GF albuminurija dodatno povećava rizik za loš ishod u smislu daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, srčano-žilnih bolesti i smrtnosti osobito u visoko rizičnim skupinama kao što su starije osobe, dijabetičari i hipertoničari [66,67]. Istraživanje Boulwarea i sur. pokazalo je da bi provođenje probira na postojanje proteinurije najviše dobiti donijelo ako bi se provodilo u visoko rizičnim skupinama, uključujući i starije, jer bi u njih rano otkrivanje moglo značajno pridonijeti smanjenju rizika za loš ishod [211]. Značajno manji udio ispitanika s GF<60 ml/min/1,73 m²+proteinurijom u ukupnom broju ispitanika, u usporedbi s izrazito velikim brojem ispitanika s GF<60 ml/min/1,73 m² bez proteinurije govori u prilog novijim preporukama prema kojima se samo smanjena GF u starijih ne treba smatrati bubrežnom bolesti, ukoliko nisu prisutni i drugi čimbenici kao što su proteinurija, anemija, šećerna bolest i hipertenzija.

5.2.7. Srčano-žilne bolesti i bubrežne bolesti

U ukupnom broju naših ispitanika regrutiranih iz Domova umirovljenika nađeno je statistički značajno više ispitanika s anamnezom srčano-žilnih bolesti-preboljelog infarkta miokarda i/ili moždanog udara u usporedbi s ispitanicima regrutiranim iz Domova zdravlja (28% vs 12%), neovisno o spolu. To se može objasniti značajno većim udjelom ispitanika starije životne dobi u Domovima umirovljenika. Kada se uspoređuju ispitanici s obzirom na mjesto regrutacije, u Domovima umirovljenika moždani udar je bio statistički značajno učestaliji među muškim i ženskim ispitanicima, u usporedbi s ispitanicima u Domovima zdravlja što se može objasniti povećanjem učestalosti moždanog udara i infarkta miokarda s

povećanjem životne dobi i većom prosječnom životnom dobi ispitanika iz Domova umirovljenika. Infarkt miokarda bio je statistički značajno učestaliji među ženskim ispitanicama u Domovima umirovljenika nego u Domovima zdravlja što se može objasniti povećanjem učestalosti infarkta miokarda s dobi općenito. Ova razlika međutim nije nađena za muškarce što se može objasniti većom učestalosti infarkta miokarda među muškarcima neovisno o životnoj dobi. Srčano-žilne bolesti su najveći uzrok smrtnosti u našoj zemlji i uzrok su 34,85% svih smrtnih slučajeva, pri čemu je na prvom mjestu infarkt miokarda sa 19,37%, a slijedi moždani udar sa 15,49%. Učestalost infarkta miokarda u Republici Hrvatskoj usporediva je s drugim razvijenim zemljama i povećava se s dobi te je gotovo dvostruko veća u muškaraca u svim dobnim skupinama [212]. Učestalost moždanog udara u Republici Hrvatskoj je 2,04% što je usporedivo sa svjetskom literaturom, i veća je u žena nego u muškaraca, a progresivno se povećava s dobi tako da je 3-5 puta veća u starijim dobnim skupinama u odnosu na opću populaciju [213]. Smanjenjem GF povećava se rizik za srčano-žilne bolesti kao i za njihov lošiji ishod, što kod osoba starije životne dobi dolazi do izražaja kada je $GF < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [214].

Prema našim rezultatima svega 18,2 % ispitanika imalo je pozitivnu anamnezu bubrežne bolesti. Nije bilo statistički značajne povezanosti smanjene GF s anamnezom bubrežne bolesti, što bi govorilo u prilog činjenici da je smanjena GF u starijih velikim dijelom posljedica fizioloških promjena u sklopu starenja [172,174].

5.2.8. Hiperlipidemija

U više od polovice ispitanika nađene su povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, a među njima gotovo polovica (45%) nije imala postavljenu dijagnozu hiperlipidemije što ukazuje na visoku učestalost neprepoznate hiperlipidemije među starijima. Veliki udio ispitanika s dijagnozom hiperlipidemije i povišenim vrijednostima kolesterola ukazuje na lošu regulaciju, što može biti povezano sa smanjenom suradljivosti u starijoj dobi. Manji udio ispitanika s dijagnozom hiperlipidemije i povišenim vrijednostima kolesterola nađen je među ispitanicima iz Domova umirovljenika, što se s jedne strane može objasniti boljom suradljivošću ispitanika iz Domova umirovljenika s obzirom na uzimanje lijekova u kontroliranim uvjetima, a s druge strane kontroliranim režimom prehrane u Domovima umirovljenika. Vrijednosti kolesterola bile su više u žena neovisno o mjestu regrutacije što se može objasniti većom učestalosti hiperlipidemije u žena. Osim što povećava rizik za srčano-žilne bolesti hiperlipidemija je čimbenik rizika za KBB [215].

Ovo je prvi puta da je u Republici Hrvatskoj provedeno istraživanje o učestalosti KBB i čimbenika rizika za njezin razvoj. Na našem uzorku ispitanika potvrdili smo da među osobama starije životne dobi u Republici Hrvatskoj postoji značajan udio osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Pravovremenim prepoznavanjem osoba starije životne dobi sa značajnim oštećenjem bubrežne funkcije u mnogih od njih vjerojatno bi primjenom preventivnih mjera bilo moguće usporiti napredovanje prema završnom stadiju KBB, te na taj način izbjeći potrebu za nadomještanjem bubrežne funkcije što bi značajno pridonijelo kvaliteti života.

Za kliničku praksu je od velike važnosti imati na umu smanjenu funkcionalnu rezervu bubrega u starijih osoba, osobito u situacijama kada postoji opasnost za dodatnim oštećenjem već ionako smanjene bubrežne funkcije kao što su primjena nefrotoksičnih lijekova primjerice nekih antibiotika, antihipertenziva, jednog kontrasta, stanja teške dehidracije i sl. Prema literaturi među starijim osobama velika je učestalost neodgovarajuće propisanih lijekova s obzirom na njihovu bubrežnu funkciju. Odgovarajućim zbrinjavanjem u ovih osoba bi se u velikoj mjeri moglo izbjeći napredovanje prema završnom stadiju bubrežne bolesti [216,217].

6. ZAKLJUČAK

Iz prikazanog istraživanja zaključili smo slijedeće:

1. Među našim ispitanicima bilo je značajno više žena nego muškaraca što ukazuje na prosječno višu životnu dob žena. U ukupnom broju ispitanika ističe se veliki udio ispitanika u dobi ≥ 80 godina (44%). Dobna struktura ispitanika u Domovima zdravlja odražava dobnu strukturu populacije starijih u Republici Hrvatskoj, dok su ispitanici iz Domova umirovljenika bili znatno stariji, pa je udio ispitanika u dobi ≥ 80 godina bio 66,8%.
2. Najveći udio ispitanika, 69-81% ovisno o primijenjenoj formuli imao je GF 30-59 ml/min/1,73 m². GF<60 ml/min/1,73 m² nađena je u >75% naših ispitanika, a GF<45 ml/min/1,73 m² imalo je 22-42% ispitanika.
3. U Domovima umirovljenika GF<60 ml/min/1,73 m² imalo je znatno više ispitanika nego u Domovima zdravlja. Glomerularna filtracija u starijih progresivno se smanjuje s dobi, a u Domovima umirovljenika znatno je veći udio ispitanika ≥ 80 godina, u usporedbi s Domovima zdravlja.
4. Usporedbom tri formule za procjenu GF najniže vrijednosti GF dobivene su primjenom Cockcroft-Gaultove formule, u usporedbi s MDRD formulom i CKD-EPI formulom. Tako je GF<45 ml/min/1,73 m² imalo 42,4% prema Cockcroft Gaultovoj formuli, 22,2% prema MDRD formuli, 31,4% prema CKD-EPI formuli. Cockcroft-Gaultova formula procjenjuje GF u starijih nižom u usporedbi s MDRD formulom i CKD-EPI formulom.
5. Povišene vrijednosti serumskog kreatinina nađene su u 26% naših ispitanika, što je nesrazmjerno sa značajno većim udjelom ispitanika sa smanjenom GF. U osoba starije životne dobi velik je udio osoba sa smanjenom GF i normalnim vrijednostima serumskog kreatinina. Serumski kreatinin kao izolirani biljeg nije dobar za procjenu oštećenja bubrežne funkcije u populaciji starijih jer precjenjuje bubrežnu finkciju. Bilo koja od tri formule za izračun GF u osoba starije životne dobi ima veću vrijednost u procjeni bubrežne funkcije starijih osoba u usporedbi sa serumskim kreatininom kao izoliranim biljegom bubrežne funkcije.
6. Oko polovice ispitanika s izmjerenim povišenim vrijednostima šećera nije imalo postavljenu dijagnozu šećerne bolesti, i isto toliko ispitanika s poznatom šećernom bolesti imalo je povišene vrijednosti šećera. Povišene vrijednosti šećera imalo je manje

ispitanika u Domovima umirovljenika nego u Domovima zdravlja. Među našim ispitanicima postoji značajan udio ispitanika s neprepoznom šećernom bolesti, a značajan udio dijabetičara ima loše reguliranu šećernu bolest. Bolja regulacija glikemije u starijih osoba zabilježena je u Domovima umirovljenika.

7. Više od polovice ispitanika imalo je povišene vrijednosti tlaka. U 60% ispitanika s dijagnozom hipertenzije izmjerene su povišene vrijednosti tlaka. Značajan udio naših ispitanika ima loše reguliranu hipertenziju.
8. Gotovo polovica ispitanika s izmjerenim povišenim vrijednostima kolesterola nije imala dijagnozu hiperlipidemije, a veliki udio ispitanika s dijagnozom hiperlipidemije imao je povišene vrijednosti ukupnog kolesterola. Među našim ispitanicima je značajan udio ispitanika s neprepoznom hiperlipidemijom, a veliki udio ispitanika ima loše reguliranu hiperlipidemiju.
9. Učestalost pušenja među našim ispitanicima je 6,4%, i smanjuje se s povećanjem životne dobi, tako da je u dobnoj skupini ≥ 80 godina bila 4 puta manja nego u dobnoj skupini 65-74 godine. Učestalost pušenja među našim ispitanicima usporediva je s učestalosti pušenja u starijoj populaciji na području Zapadne Europe.
10. Ukupno 69,8% naših ispitanika imalo je prekomjernu tjelesnu masu ili je bilo pretilo, što je značajno veća učestalost u usporedbi s općom populacijom.
11. U Domovima umirovljenika veći je udio ispitanika s anamnezom infarkta miokarda ili moždanog udara u usporedbi s Domovima zdravlja.
12. Anemiju je imalo 10% ispitanika, i u njih su nađene niže vrijednosti GF u usporedbi s ispitanicima bez anemije.
13. Proteinurija je zabilježena u 18% ispitanika, a u ispitanika sa pozitivnom proteinurijom nađene su niže vrijednosti GF, dok je statistička značajnost postojala samo za Cockcroft-Gaultovu formulu i to u muškaraca.
14. Povezanost između bubrežne bolesti u anamnezi i smanjene GF nije nađena.

7. SAŽETAK

UVOD: Republika Hrvatska sa 17,7% stanovnika u dobi ≥ 65 g. spada u skupinu starih populacija. Sa starenjem se smanjuje funkcionalni kapacitet bubrega. Podataka o učestalosti KBB u starijoj populaciji za našu zemlju nema.

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj rada bio je po prvi puta u Republici Hrvatskoj odrediti učestalost KBB i čimbenika rizika za njezin razvoj, te usporediti Cockcroft-Gaultovu, MDRD i CKD-EPI formulu u osoba starije dobi.

ISPITANICI I METODE: Rad je dizajniran kao epidemiološka studija. Istraživanjem je obuhvaćeno 250 ispitanika iz Domova umirovljenika i 250 iz Domova zdravlja Grada Zagreba u dobi ≥ 65 g. Svakom ispitaniku uzeta je anemneza i izvršen je pregled. Iz uzoraka krvi i urina određeni su kreatinin, ukupni kolesterol, trigliceridi, krvna slika i proteinurija. Izračunata je GF pomoću Cockcroft-Gaultove, MDRD i CKD-EPI formule.

REZULTATI: U skupini je bilo 80% žena i 20% muškaraca, prosječne dobi 78,2 g. Dobna struktura razlikovala se s obzirom na mjesto regrutacije. Ističe se veliki udio ispitanika u dobi ≥ 80 .g. GF <60 ml/min/1,73 m² imalo je $>75\%$ ispitanika, a GF <45 ml/min/1,73 m² 22-42% ispitanika. Povišen serumski kreatinin imalo je 26%, proteinuriju 18%, a anemiju 10% ispitanika. Nađen je značajan udio ispitanika s neprepoznom i/ili nereguliranom šećernom bolesti, arterijskom hipertenzijom i hiperlipidemijom. ITM ≥ 25 kg/m² imalo je 69,8%.

ZAKLJUČAK: Učestalost smanjene bubrežne funkcije u ispitivanoj populaciji znatno je veća nego što se navodi u literaturi za stariju populaciju. Serumski kreatinin nije dobar pokazatelj bubrežne funkcije u starijih. Značajan je udio ispitanika s neprepoznom i loše reguliranom šećernom bolesti, hipertenzijom i hiperlipidemijom.

KLJUČNE RIJEČI: stariji, kronična bubrežna bolest, čimbenici rizika, procjena bubrežne funkcije.

8. SUMMARY

INTRODUCTION: With 17.7% inhabitants aged ≥ 65 y population of Croatia is old. Decrease of kidney function is a part of ageing process.

AIM: The aim of this study was to examine the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in elderly Croatian population for the first time, and also to compare Cockcroft-Gault, MDRD and CKD-EPI formula in elderly.

PATIENTS AND METHODS: Study was designed as epidemiological study. 250 patients were recruited in Nursing homes, and 250 in General practice offices in the City of Zagreb, all of them aged ≥ 65 y. Medical history and short examination were performed. Blood and urine samples were analyzed for serum creatinine, cholesterol, tryglicerids, proteinuria and red blod count. Glomerular filtration rate was calculated using Cockcroft-Gault, MDRD i CKD-EPI formula.

RESULTS: There were 80% females and 20% males, average age was 78.2 y. Age structure differed depending on recruitment place, and significant number of participants were aged ≥ 80 . $GFR < 60$ ml/min/1,73 m² was found in $>75\%$, and $GF < 45$ ml/min/1,73 m² in 22-42% participants. Only 26% participants were found to have increased serum creatinine level, 18% had proteinuria and 10% anemia. Significant number of participants had unrecognized and/or poorly regulated diabetes, hypertension and hyperlipidemia. $BMI \geq 25$ kg/m² was found in 69.8%.

CONCLUSION: Prevalence of decreased renal function in our population was significantly greater when compared to other published studies performed in elderly. Serum creatinine is not adequate marker to assess renal function in elderly. There is significant number of participants with unrecognized and poorly regulated diabetes, hypertension and hyperlipidemia.

KEY WORDS: elderly, chronic kidney disease, risk factors, kidney function assesment

9. LITERATURA

1. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 1993, str. 829.
2. Guyton JE Hall. Medicinska fiziologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006, str. 291-418.
3. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of internal medicine-17th edition. McGrawHill; 2008, str. 1748-1750.
4. Bulat M, Geber J, Lacković Z. Medicinska farmakologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2001; str. 277-302.
5. 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.
6. Gozdowska J, Urbanowicz A, Sadowska A i sur. Glomerular filtration rate estimation in prospective living kidney donors: preliminary study. *Transplant Proc* 2014; 46:2592-7.
7. Rodrigo E, de Francisco AL, Escallada R i sur. Measurement of renal function in pre-ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 80:11-7.
8. Chaurasia RK, Agrawal RK, Hada R, Chaurasia SK, Gurung S, Basnet S. A comparison of glomerular filtration rate by creatinine based equations and DTPA-renogram in healthy adult kidney donors. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2013; 52:305-10.
9. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999;17:309-17.
10. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38:167-84.
11. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2305-13.
12. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80: 1107–213.
13. 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.
14. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, ;yers BD. Limitations of a creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830-8.
15. Levey AS, Coresh J, Greene T i sur. 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.

16. Jones CA, McQillan GM, Kusek JW, i sur. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:992-9.
17. Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95:1717-27.
18. Oh MS. Does serum creatinine rise faster in rhabdomyolysis? *Nephron* 1993; 63:255-7.
19. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003; 163:356-60.
20. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int* 2006; 69:399-405.
21. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER i sur. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129:297-304.
22. Coresh J, Astor BC, McQillan G. i sur. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:920-9.
23. Prolux NL, Akbari A, Garg AX, Rostom A, Jaffey J, Clark HD. Measured creatinine clearance from timed urine collections substantially overestimates glomerular filtration rate in patients with liver cirrhosis: a systematic review and individual patient meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1617-22.
24. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN, Swartz C. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *Br Med J* 1969; 4:11-4.
25. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:459-66.
26. Wang X, Lewis J, Appel L i sur. Validation of creatinine-based estimates of GFR when evaluating risk factors in longitudinal studies of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2900-9.
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
28. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. 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; 130:461-70.

29. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604-12.
30. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004; 141:929-37.
31. Froissart M, Rossert J, Jaquot C, Jacquot C, Paillard M, houillier P. Predictive performance of themodification of diet in renal disease and Cockcroft Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:763-73.
32. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, i sur. Comparative performance of 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; 56:486-95.
33. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI i sur. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2749-57.
34. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations in healthy South Brazilians. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1162-3.
35. Wargo KA, Eiland EH, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother* 2006;40:1248-53.
36. Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: cockcroft-gault and modification of diet in renal disease. *Pharmacotherapy* 2008; 28:1125-32.
37. Levey AS, Stevens LA. Estimating GF using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictors. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:622-7.
38. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M i sur. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941-51.
39. Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:642-8.

40. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliot EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1003-9.
41. Park EJ, Pai MP, Dong T i sur. The influence of body size descriptors on the estimation of kidney function in normal weight, overweight, obese, and morbidly obese adults. *Ann Pharmacother* 2012;46:317-28.
42. Bouquegneau A, Vidal-Petiot E, Vrtovsni F i sur. Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in obese patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Nov; 28 Suppl 4:122-30.
43. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB i sur. 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; 28:90-5.
44. Nair S, Hardy KJ, Wilding JP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula performs worse than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation in estimating glomerular filtration rate in Type 2 diabetic chronic kidney disease. *Diabet Med* 2011;28:1279.
45. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camarago EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2353-5.
46. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:757-73.
47. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072127.pdf>
48. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM i sur. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations *Am J Kidney Dis* 2009; 54:33-42.
49. Lalonde RL, Wagner JA. Drug development perspective on pharmacokinetic studies of new drugs in patients with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86:557-61.
50. Park EJ, Wu K, Mi Z i sur. A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. *Ann Pharmacother* 2012; 46:1174-87.

51. Dossetor JB. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azitemia. *Ann Int Med* 1966; 65:1287-99.
52. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48:699-707.
53. Knight EL, Varhave JC, Spiegelman D i sur. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004; 65:1416-21.
54. Groesbeck D, Köttingen A, Parekh R i sur. Age, gender and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1777-85.
55. Macdonald J, Marcora S, Jibani M i sur. GFR estimating using cystatin C is not independent of body composition. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:712-9.
56. Stevens LA, Schmid CH, Greene T i sur. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75:652-60.
57. Coll E, Botey A, Alvarez L i sur. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:29-34.
58. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
59. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352:2049-60.
60. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM i sur. Cystatin C and mortality risk in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:254-61.
61. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T i sur. The role of cystatin C in improving GFR estimation in the general population. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:32-40.
62. Fan L, Inker LA, Rossert J i sur. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1195-203.
63. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH i sur. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:395-406.

64. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL i sur. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003;42:617-2.
65. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL i sur. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int* 2005; 67 Suppl 94:S28-S35.
66. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J i sur. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high riskpopulation cohorts. *Kidney Int* 2011; 79:1341-52.
67. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M et al Lower estimated GF and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta analysis of general and high risk population cohorts *Kidney Int* 2011;80:93-104.
68. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA i sur. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs; the Second International consensus Conference of Acute Dialysis Qualitative Initiative (ADQI), Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.
69. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV i sur. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit care* 2007; 11: R31.
70. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8.
71. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z I sur. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2007. str. 173-192.
72. Case J, Khan S, Khalid R, Khan AA. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Practice* 2013; 2013:479730.
73. Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K i sur. Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study. *Crit Care*. 201; 18: R120.
74. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1.
75. Levey AS, Coresh J, Balk E i sur. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139:137-47.

76. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y 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.
77. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD, *Kidney Int Supp* 2013; 3: 5-14.
78. Levey A, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012, 397:165-80.
79. RemuzziG, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116:288-96.
80. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumine excretion. *Clin Chem* 2009; 55:24-38.
81. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A i sur. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to clasify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Int Med* 2011; 154:12-21.
82. Levey AS, DeJong PE, Coresh J i sur. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies report. *Kidney Int* 2011; 80:17-28.
83. Nitsch D, Grams M, sang Y i sur. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex:a meta-analysis. *BMJ* 2013; 346:f324.
84. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M i sur. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380:1649-61.
85. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380:166.
86. <http://who.int/en/>
87. <http://eshonline.org>
88. Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22:441-8.
89. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134-40.
90. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004;141:95-101.

91. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1731-3.
92. Lamiere N, Jager K, van Biesen W, de Bacquer D, Valholder R. Chronic kidney disease: A European perspective. *Kidney Int Suppl* 2005; 99:S30-8.
93. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indriadson OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1799-807.
94. Otero A, Gayoso P, Garcia F, et al. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S16-S9.
95. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; 98 :S25-S29.
96. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
97. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, et al. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int* 2006;70:800-6.
98. Van Biesen W, De Baquer D, Verbeke F, et al. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007;28:478-83.
99. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult USA population: Third National Health and Nutrition Examination Survey *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1-12.
100. Chen J, Wildman RP, Gu D, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int* 2005;68:2839-45.
101. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC i sur. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-8.
102. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-63.
103. [http://www. hdndt.org/doc/HRNBF-2012.pdf](http://www.hdndt.org/doc/HRNBF-2012.pdf)
104. Henry RM, Kostense PJ, Bos G i sur. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn study. *Kidney Int* 2002;62:1402-7.

105. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
106. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR i sur. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
107. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
108. de Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:616-23.
109. Hallan SI, Dahl K, Oien CM i sur. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: Follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333:1047.
110. Brown, WW, Peters RM, Ohmit SE, *et al*: Early detection of kidney disease in community settings: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 22–35.
111. John R, Webb M, Young A, Stevens PE. Unreferred chronic kidney disease: A longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:825-35.
112. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL i sur. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl* 2005; 94:S2835.
113. Levin A. Identification of patients and risk factors in chronic kidney disease--evaluating risk factors and therapeutic strategies. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 7:57-60.
114. Daugirdas JT. Physiologic principles and urea kinetic modeling. U: Daugirdas JT, Blake PG, Todd SI, *Handbook of Dialysis Fourth Edition*. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2007, str. 25-59.
115. Blake PG, Daugirdas JT. Physiology of peritoneal dialysis. U: Daugirdas JT, Blake PG, Todd SI, *Handbook of Dialysis Fourth Edition*. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2007, str. 323-339.

116. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of the kidney transplant recipients, *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 3:S1-155.
117. Macías-Núñez JF, Ribera Casado JM, de la Fuente del Rey M. Biology of the aging process and its clinical consequences. U: Macías-Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos DG. *The aging kidney in health and disease*. New York: Springer; 2008, str. 55-91.
118. Peinado MA, Del Moral ML, Esteban FJ i sur. Aging and neurodegeneration: Molecular and cellular bases. *Rev Neurol* 2000; 31:1054-65.
119. Campisi D, Dimri G, Hara E. Control of replicative senescence. *Handbook of the biology of aging*, Schneider EL, and Rowe JW EDS. San Diego: Academic Press.1996. 121-49.
120. Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA, Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:6736-41.
121. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during aging of human fibroblasts. *Nature* 1990. 345:458-60.
122. Barja G. Aging in vertebrates and the effect of caloric restriction: A mitochondrial free radical production-DNA damage mechanism? *Biol Rev* 2004; 79:235-51.
123. Barja G, Herrero A. Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. *FASEB J* 2000; 14:312-18.
124. Gredilla R, Barja G. Caloric restriction, aging and oxidative stress. *Endocrinology* 2005; 146:3713-17.
125. Cameron JS, Macias Núñez JF eds. *Renal Function and Disease in Elderly*. Butterworth-Heinemann, New York 1987; 3-26.
126. Bax L, van der Fraaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali WP; SMART Study Group. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003; 22:34-40.
127. Tada S, Yamagashi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T. The incidence of simple renal cysts by computed tomography, *Clin Radiol*. 1983; 34:437-439.
128. Zhou YJ, Laszik ZG, Silva FG, anatomical changes in the aging kidney. U: Macías-Núñez JF, Cameron JS, Oreopoulos DG. *The aging kidney in health and disease*. New York: Springer; 2008, str. 39-54.
129. Nadasdy T, Laszik Z, Blick K, Johnson DL, Silva FG; Tubular atrophy in the end stage kidney: a lecithin and immunohistochemical study. *Human Path* 1994; 25:22-28.

130. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis*, 1992; 20:1.
131. Li M, Nicholls KM, Becker GJ. Glomerular size and global glomerulosclerosis in normal Caucasian donor kidneys: effect of aging and gender. *J Nephrol* 2002; 15:614-19.
132. Morrissey PE, Yango AF, Renal transplantation: older recipients and donors. *Clin Geriatr Med* 2006; 22:687-707.
133. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J AM geriatr Soc* 1985; 33:278-85.
134. Shaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Int Med* 2012; 157:471-81.
135. 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; 13:1338-49.
136. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:806-14.
137. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli, *Kidney Int* 2012; 82:270-7.
138. Musso CG, Macías-Núñez JF. Renal Handling of Water and Electrolytes in the old and old-old Healthy aged. U: Macías-Núñez JF, Cameron JS, Oreopulos DG. The aging kidney in health and disease. New York: Springer; 2008, str.141-154.
139. Ferrari P, Xiao J, Ukich A, Irish A. Estimation of glomerular filtration rate: does haemoglobin discriminate between ageing and true CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1828-33.
140. Gallagher JC, Rupuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:610-3.
141. Rule AD, Bailey KR, Schwartz GL, Khosla S, Lieske JC, Melton LJ. For estimating creatinine clearance measuring muscle mass gives better results than those based on demographics. *Kidney Int* 2009; 75:1071-8.
142. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010, 19:298-307.

143. Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE, Burckart GJ. Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy* 2010; 30:776-86.
144. Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorkin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy* 2013;33:912-21.
145. Péquignot R, Belmin J, Chauvelier S i sur. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula. *J Am Geriatr Soc* 2010;59:1831.
146. 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; 13:1338-49.
147. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G i sur. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2013, 61:57-66.
148. Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE, Burckart GJ Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy* 2010; 30:776-86.
149. Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT i sur. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol* 2013;14:265.
150. Liu X, Ma H, Huang H i sur. Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? *Clin Interv Aging* 2013;8:1387-91.
151. Lim WH, Lewis JR, Wong G i sur. Comparison of estimated glomerular filtration rate by the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations with and without Cystatin C for predicting clinical outcomes in elderly women. *PLoS One* 2014; 29:9.
152. Lameire N, Nelde A, Hoeben H, Vanholder R. Acute renal failure in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1999;93:153-65.
153. Mizokami F, Mizuno T. Acute Kidney Injury Induced by Antimicrobial Agents in the Elderly: Awareness and Mitigation Strategies. *Drugs Aging* 2014 (Epub ahead of print).

154. Song W, Zhang T, Pu J, Shen L, He B. Incidence and risk of developing contrast-induced acute kidney injury following intravascular contrast administration in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2014;9:85-93.
155. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA* 2012; 308:2349-60.
156. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH i sur. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2582-90.
157. Glasscock RJ, Winearls C. Diagnosing chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:123-8.
158. Nair R, Bell JM, Walker P.D. renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:618-26.
159. Modesto-Segonds A, Ah-Soune MF, Durland et al Renal biopsy in the elderly *Am J Nephrol* 1993; 13:27-34.
160. Preston RA, Stemmer CL, Materson BJ i sur. Renal biopsy in patients 65 years of age or older: An analysis of the results of 334 biopsies. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 669-74.
161. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 11;8:117.
162. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics-explained/index.php/Population_structre_and_ageing, Državni zavod za statistiku
163. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The iportance of early detection of chronic kidney disease, *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17, Suppl 11:2-7.
164. Lysaght MJ: Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13 Suppl 1: S37-S40.
165. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS i sur. Prevalence of CKD in north-eastern Italy: results of the incipe study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 1946-53.
166. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004;65:649–53.
167. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ i sur. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69:2155-61.
168. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J i sur. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003;63:1121-29.

169. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004;256:70–8.
170. Stengel B, Metzger M, Froissart M i sur. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3286-95.
171. Raymond NT, Zehnder D, Smith SC, Stinson JA, Lehnert H, Higgins RM. Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3214-20.
172. Winearls CG¹, Glassock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract* 2011;119 Suppl 1:2-4.
173. Conte G, Minutolo R, De Nicola L. Pro: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:770-4.
174. Glassock RJ. Con: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:774-9.
175. Dharmarajan TS, Yoo J, Russell RO, Norkus EP. Chronic kidney disease staging in nursing home and community older adults: does the choice of cockcroft-gault, modification of diet in renal disease study, or the chronic kidney disease epidemiology collaboration initiative equations matter? *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:151-5.
176. Willems JM, Vlasveld T, den Elzen WP i sur. Performance of Cockcroft-Gault, MDRD, and CKD-EPI in estimating prevalence of renal function and predicting survival in the oldest old. *BMC Geriatr* 2013;13:113.
177. Van Pottelbergh, Vaes B, Adriaensen W i sur. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC Med* 2014; 12:27.
178. Carter JL, Stevens PE, Irving JE, Lamb EJ. Estimating glomerular filtration rate: comparison of the CKD-EPI and MDRD equations in a large UK cohort with particular emphasis on the effect of age. *QJM* 2011;104:839-47.
179. Botev R, Mallié JP, Wetzels JF, Couchoud C, Schück O. The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas:current limitations and quo vadis. *Clin Am Soc Nephrol* 2011;6:937-50.
180. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1042-6.

181. Duru OK, Vargas RB, Kermah D, Nissenson AR, Norris KC. High prevalence of stage 3 chronic kidney disease in older adults despite normal serum creatinine. *J Gen Intern Med* 2009;24:86-92.
182. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163:356-60.
183. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 1999;107:123-36.
184. Metelko Z, Pavlić-Renar I, Poljicanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:263-7.
185. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: A prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997; 278:2069-74.
186. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, L, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;290:3101-14.
187. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. *Medix* 2010; 87/88:102-7.
188. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005;22:231-55.
189. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL i sur. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334:13-8.
190. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P i sur. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2178-85.
191. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35:687-94.
192. Orth SR, Stockmann A, Conradt C i sur. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-31.
193. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000;57: 2519-26.

194. Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biočina-Lukenda D, Lukenda J. The analysis of tobacco consumption in Croatia--are we successfully facing the epidemic? *Cent Eur J Public Health* 2012;20:5-10.
195. Marston L, Carpenter JR, Walters KR i sur. Smoker, ex-smoker or non-smoker? The validity of routinely recorded smoking status in UK primary care: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2014;4.
196. Lugo A, La Vecchia C, Boccia S, Murisic B, Gallus S. Patterns of Smoking Prevalence among the Elderly in Europe. *Int J Environ Res Pblc health* 2013; 10:4418-31.
197. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62:956-62.
198. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P i sur. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695-702.
199. Gallus S, Lugo A, Murisic B, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur J Nutr* 2014; (Epub ahead of print).
200. Mathus-Vliegen EM. Obesity and the elderly. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:533-44.
201. Kaplan MS, Huguet N, Newsom JT, McFarland BH, Lindsay J. Prevalence and correlates of overweight and obesity among older adults: findings from the Canadian National Population Health Survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:1018-30.
202. Gutiérrez-Fisac JL, López E, Banegas JR, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of overweight and obesity in elderly people in Spain. *Obes Res* 2004;12:710-5.
203. Jones AL, Dwyer LL, Bercovitz AR, Strahan GW. The National Nursing Home Survey: 2004 overview. *Vital Health Stat* 13. 2009; 167:1-155.
204. Gregersen M, Jordansen MM, Gerritsen DL. Overall Quality of Life (OQoL) questionnaire in frail elderly: A study of reproducibility and responsiveness of the Depression List (DL). *Arch Gerontol Geriatr* 2015;60:22-7.
205. Astor BC, Muntner P, Levin A i sur. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-8.
206. Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; Suppl 107:S4-9.
207. Lee YT, Chiu HC, Su HM i sur. Lower hemoglobin concentrations and subsequent decline in kidney function in an apparently healthy population aged 60 year and older. *Clin Chim Acta* 2008;389:25-30.

208. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP i sur. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66:753-60.
209. Rossert J, Levin A, Roger SD i sur. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:738-50.
210. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH i sur. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2582-90.
211. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME i sur. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;290:3101-14.
212. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj, *Medix* 2010; 87/88: 102-7.
213. Kadojić D, Dikanović M, Bitunjac M i sur. Epidemiology of stroke, *Periodicum Biologorum* 2012; Suppl 114:253-7.
214. Liu M, Li XC, Lu L i sur. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2918-26.
215. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T i sur. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-66.
216. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J*. 2013 May;89(1051):247-50.
217. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A i sur. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:1175-88.

10. KRATICE

KBB	kronična bubrežna bolest
GF	glomerularna giltracija
MDRD	engl. Modification of Diet in Renal Disease
CKD-EPI	engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ITM	indeks tjelesne mase
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sustav
AOB	akutna ozljeda bubrega
ADQI	Acute Dialysis Qualitative Initiative
RIFLE	engl. R-Risk, I-Injury, F-Failure, L-Loss, E-ESRD
AKIN	engl. Acute Kidney Injury Network
KDIGO	engl. Kidney Disease Improoving Global Outcomes
NKF KDOQI-	engl. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Alb/Kr	albumin/kreatinin
NHANES III	engl. National Health and Nutrition Examination Survey
KEEP	engl. Kideny Early Evaluation Program
HLA	engl. Human Leucocyte Antigenes
SRK	slobodni radikali kisika
ACE	engl. angiotenzin converting enzyme
ARB	engl. angiotenzin receptor blocker
WHO	engl. World Health Organization
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
ESH	engl. European Society of Hypertension
KT	krvni tlak
GUK	glukoza u krvi
Hb	hemoglobin
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
St.	stadij
DZ	Dom zdravlja
DU	Dom umirovljenika

11. ŽIVOTOPIS

Ivana Jurić, dr.med, rođena je 14.10.1980. godine u Vinkovcima. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završila je u Županji. Maturirala je u lipnju 1999.g. s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala je 1999.g. i diplomirala u lipnju 2005.g. s odličnim uspjehom. Tijekom studija bila je demonstrator u Zavodu za histologiju i embriologiju i pri Katedri za internu medicinu. Pripravnički staž obavila je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb i položila stručni ispit 2006.g. Od 2006.g. do 2007.g. zaposlena je kao znanstveni novak-asistent u Klinici za unutarnje bolesti KBC Zagreb. Specijalizaciju iz interne medicine započela je 2007.g. u Kliničkom bolničkom centru Zagreb-Rebro, i položila specijalistički ispit 2012.g. Od tada radi kao specijalist internist u Klinici za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb gdje je započela i subspecijalizaciju iz nefrologije 2012.g. Doktorski poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisala je 2007.g. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Objavila je 6 CC radova, jedan sažetak u CC časopisu, te 22 rada u drugim časopisima. Sudjelovala je na brojnim domaćim i stranim stručnim skupovima. Kao jedan od istraživača sudjelovala je u više kliničkih studija. Član je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog držtva za nefrologiju dijalizu i transplantaciju, te Hrvatskog društva za hipertenziju.