

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Paweł Wróbel

Przewlekła choroba nerek (PChN)
w materiale Szpitalnego Oddziału Ratunkowego
Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach
i Poradni Nefrologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
– ocena przydatności wzorów stosowanych do szacowania GFR.

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Nefrologii UJ CM
Kierownik jednostki: prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

Kraków, 2018 rok

Składam serdeczne podziękowania
Promotorowi pracy
Prof. dr. hab. n. med. Władysławowi Sułowiczowi
za pomoc i motywację
w pisaniu niniejszej pracy.

Spis treści

1. Streszczenie	4
2. Summary	7
3. Spis skrótów	10
4. Wstęp	12
5. Rys historyczny	14
6. Definicja przewlekłej choroby nerek	16
7. Epidemiologia przewlekłej choroby nerek	20
8. Etiopatogeneza przewlekłej choroby nerek	23
9. Obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek	28
10. Powikłania przewlekłej choroby nerek	30
10.1. Sercowo-naczyniowe powikłania PChN	30
10.2. Niedokrwistość	31
10.3. Niedożywienie białkowo-kaloryczne	33
10.4. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej	33
10.4.1. Wtórna nadczynność przytarczyc	33
10.4.2. Osteodystrofia nerkowa	34
10.4.2.1. Osteodystrofia ze zwiększonym metabolizmem kostnym	34
10.4.2.2. Osteodystrofia z obniżonym metabolizmem kostnym	35
10.4.2.2.1. Adynamiczna choroba kości.	35
10.4.2.2.2. Osteopatia glinowa	35
10.4.2.2.3. Osteomalacja	35
10.4.2.3. Osteodystrofia mieszana	36
10.4.2.4. Osteodystrofia związana z odkładaniem się złogów amyloidu β 2-mikroglobuliny	36
10.4.3. Kalcyfilaksja	36
11. Zasady postępowania	37
12. Artykuł nr 1 / Article nr 1.	39
13. Artykuł nr 2 / Article nr 2.	47
14. Artykuł nr 3 / Article nr 3.	56
15. Podsumowanie	66
16. Oświadczenia współautorów	68
17. Piśmiennictwo	74

Streszczenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest jednostką chorobową związaną z nieprawidłowościami anatomicznymi i czynnościowymi struktur nerki lub/i ubytkiem czynnego miąższu nerkowego. Obowiązująca definicja opierająca się na wartościach przesączania kłębuszkowego, sformułowana przez KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) oraz poparta, w 2012 roku także udoskonalona, przez KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) została szeroko zaaprobowana przez środowisko nefrologiczne na całym świecie. PChN jest aktualnie uważana za jeden z ważniejszych problemów zdrowotnych naszych czasów. Chorobę w różnym stadium rozwoju można stwierdzić średnio u 10% populacji ale zachorowalność stale rośnie. Za wzrost liczby chorych i szybszy postęp choroby odpowiedzialny jest coraz większy odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz cukrzycą, które nienależycie kontrolowane i leczone znamienne zwiększają roczny ubytek filtracji kłębuszkowej. Odpowiednia i wcześnie podjęta profilaktyka oraz leczenie (nefroprotekcja) pozwala spowolnić postęp przewlekłej choroby nerek, zmniejszyć ryzyko współchorobowości oraz przedwczesnych zgonów. Ważna w tym aspekcie jest dostępność precyzyjnych metod oceny przesączania kłębuszkowego, jako wykładnika stopnia zaawansowania choroby. Bardziej adekwatne określenie jego wartości pozwala niejednokrotnie na przyporządkowanie pacjentowi niższego stadium choroby a także nierzadko wskazuje na błędne jej rozpoznanie.

Cel pracy

1. Ocena użyteczności skróconego wzoru MDRD oraz wzoru CKD-EPI w szacowaniu GFR w populacji pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach oraz wzoru Björnssona, skróconego wzoru MDRD i wzoru CKD-EPI w szacowaniu GFR w populacji pacjentów Poradni Nefrologicznej Szpitala Uniwersyteckiego CMUJ w Krakowie.
2. Wyjaśnienie czy chorzy zgłaszający się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego WSzZ w Kielcach mogą stanowić populację zwiększonego ryzyka występowania przewlekłej choroby nerek oraz czy któryś z powyższych wzorów używanych do szacowania GFR okaże się bardziej użyteczny w diagnostyce PChN w populacji pacjentów SOR.
3. Analiza pacjentów Poradni Nefrologicznej Szpitala Uniwersyteckiego CMUJ w Krakowie, jako populacji z uprzednio rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek wraz z określeniem czy zastosowanie zalecanego przez KDIGO wzoru CKD-EPI w tej grupie chorych wniesie znaczącą różnicę w szacowaniu GFR w porównaniu do skróconego wzoru MDRD. Porównanie i ocena czy wartości eGFR u pacjentów ze zdiagnozowaną PChN

uzyskane wzorem Björnssona, opisywanym przez część autorów jako najbliższe wartościom GFR mierzonym przy użyciu ioheksolu, znacząco odbiegają od wartości eGFR uzyskanych przy użyciu dwóch pozostałych wzorów.

Materiał i metodyka

Pierwszą grupę badaną stanowiło 1452 pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach, którzy zgłosili się tam w ciągu jednego miesiąca w 2015r. Populację stanowiło 762 kobiet i 690 mężczyzn ze średnią wieku $57,4 \pm 19,8$ lat. Wśród schorzeń, z którymi zgłaszali się pacjenci dominowały choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie tętnicze, choroby układu nerwowego oraz urazy wielonarządowe; często przyjmowani byli także pacjenci z niegroźnymi infekcjami układu oddechowego i osoby nietrzeźwe. Od wszystkich pacjentów pobrano krew i wykonano podstawowe badania laboratoryjne z oznaczeniem stężenia kreatyniny w surowicy. Stężenie kreatyniny oznaczono metodą Jaffego i oszacowano GFR przy użyciu wzorów skróconego MDRD i CKD-EPI. Oceniono przypadkową częstość stwierdzenia ubytku filtracji kłębuszkowej. Powyższe wartości odniesiono do płci i wieku chorych oraz zbadano różnice wynikające z przyporządkowania do poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek wprowadzonych przez KDIGO w 2012 r. Drugą grupę badaną stanowiło 882 pacjentów Poradni Nefrologicznej Szpitala Uniwersyteckiego CMUJ w Krakowie (392 kobiet, 490 mężczyzn) ze średnią wieku $65,0 \pm 14,8$ lat z uprzednio rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek. GFR oszacowano wzorami Björnssona, skróconym MDRD oraz CKD-EPI. Otrzymane wartości porównano następnie odnosząc je do poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek oraz grup wiekowych powyżej i poniżej 60 roku życia.

Wyniki

W grupie pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego WSzZ w Kielcach średnia wartość eGFR wyniosła $68,6 \pm 22,3$ ml/min/1,73m² – wśród mężczyzn $73,5 \pm 22,1$ ml/min/1,73m², a wśród kobiet $64,2 \pm 21,6$ ml/min/1,73m². Obniżenie eGFR poniżej 60 ml/min/1,73m² stwierdzono u 32,6% badanych (474 osoby). Większość z nich stanowiły kobiety 63,5% (301 osób), mężczyźni 36,5% (173 osoby). Ponad połowa badanych (50,7%) miała łagodnie obniżony eGFR. W stadium G1 przeważali mężczyźni, podczas gdy począwszy od stadium G2 w każdym następnym dominowały kobiety. Średnia wartość eGFR liczona wg wzoru CKD-EPI dla wszystkich pacjentów wyniosła $69,18 \pm 24,4$ ml/min/1,73m², dla mężczyzn – $73,17 \pm 23,2$ ml/min/1,73m², dla kobiet – $65,56 \pm 24,8$ ml/min/1,73m². Stwierdzono dobrą korelację powyższych wzorów, zwłaszcza w populacji w wyższych stadiach PChN (eGFR <60 ml/min/1,73m²) – różnica wyniosła 2%. Największe rozbieżności zauważalne były głównie w stadium G2, gdzie redukcja ilości chorych po zastosowaniu wzoru CKD-EPI sięgnęła 7,7% (112 osób) oraz w stadium G1, w którym nastąpił przyrost liczby chorych o 34,4% (83 osoby). Oszacowana wartość przesączania kłębuszkowego malała z wiekiem

niezależnie od rodzaju stosowanego wzoru. Pośród grup wiekowych najwięcej różnic zaobserwowano w przedziałach 18-35 lat i 35-50 lat, gdzie w wyniku kalkulacji wzorem CKD-EPI nastąpiło znaczące zwiększenie liczebności stadium G1 kosztem osób zakwalifikowanych do stadium G2 skróconą metodą MDRD.

W grupie pacjentów Poradni Nefrologicznej SU CMUJ większość stanowiły osoby po 60 roku życia (600, 68%). Średnia wartość eGFR wyniosła dla wzoru Björnssona – $47,2 \pm 21,1$ ml/min/1,73m², skróconego wzoru MDRD – $38,8 \pm 15,2$ ml/min/1,73m², CKD-EPI – $37,7 \pm 15,9$ ml/min/1,73m². Stwierdzono dużą zgodność wzorów skróconego MDRD i CKD-EPI w szacowaniu przesączania kłębuszkowego we wszystkich stadiach przewlekłej choroby nerek wśród ogółu pacjentów oraz grupach wiekowych powyżej i poniżej 60 roku życia. Kalkulacja eGFR wzorem Björnssona zwiększa ilość pacjentów w początkowych stadiach PChN, zwłaszcza w młodszej grupie wiekowej.

Wnioski

Pacjenci Szpitalnego Oddziału Ratunkowego WSzZ w Kielcach mogą stanowić grupę zwiększonego ryzyka występowania przewlekłej choroby nerek. Częstość występowania PChN wśród pacjentów kieleckiego SOR jest duża, większa niż średnia częstość występowania choroby na świecie. Może to wynikać z często występującej współchorobowości. Starzenie się społeczeństwa i wzrastająca zachorowalność na choroby cywilizacyjne takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze a także złe nawyki żywieniowe i siedzący tryb życia przyczyniają się do wzrostu ilości chorujących na przewlekłą chorobę nerek. Wcześniej podjęta interwencja nefrologiczna może spowolnić postęp choroby, wydłużyć życie, poprawić jego komfort.

Wzór CKD-EPI i skrócony wzór MDRD mają zbliżoną wartość w szacowaniu przesączania kłębuszkowego u pacjentów w wyższych stadiach przewlekłej choroby nerek a wzór Björnssona może zwiększać wartości filtracji kłębuszkowej w zakresie niższych wartości GFR. Nie ma potrzeby zamiany skróconego wzoru MDRD na CKD-EPI przy wartościach przesączania kłębuszkowego <60 ml/min/1,73m².

Summary

Chronic kidney disease (CKF) is a disease entity associated with anatomical and functional abnormalities of kidney structure and/ or loss of nephrons. The current definition of CKD based on the glomerular filtration rate (GFR) value formulated by KDOQI, approved and redefined in 2012 by KDIGO has been widely introduced by the nephrological community around the world. This disease is currently considered to be one of the major medical problems of our time. CKD in different stages can be diagnosed on average in 10% of the world's population but the morbidity is constantly increasing. The main causes responsible for the growing number of patients and fast progression of CKD are hypertension and diabetes, which improperly supervised and treated significantly increase the annual decline of glomerular filtration. Appropriate and early prevention and treatment (nephroprotection) may slow down the progression of chronic kidney disease and reduce the risk of comorbidity and early death. In this aspect it's important to have precise methods to assess glomerular filtration rate value as an indicator of disease progression. A more appropriate estimation of the GFR value often allows for assigning a patient to a lower stage of the disease or even correct a misdiagnosis of CKD.

Aim of the study

1. To evaluate the usefulness of the abbreviated MDRD formula and the CKD-EPI equation in GFR estimating in a population of patients of the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce, and the usefulness of the Björnsson's formula, the abbreviated MDRD formula and the CKD-EPI equation in GFR assessment in patients of the Outpatient Nephrology Clinic of the University Hospital in Cracow.
2. To ascertain whether patients admitted to the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce are a population at high risk of chronic kidney disease and if any of the formulas mentioned may be more useful in the diagnosis of CKD in the ED patients.
3. To analyze the Outpatient Nephrology Clinic patients of the University Hospital in Cracow, as a population previously diagnosed with chronic kidney disease, and to compare if the use of the CKD-EPI equation recommended by KDIGO to the abbreviated MDRD formula makes a significant difference in GFR estimating in this group of patients. Also to compare and analyze whether eGFR values in patients diagnosed with CKD according to Björnsson's formula, described by some authors as giving the closest values of GFR to measured with ioheksol, differ significantly from the eGFR values according to the other two formulas.

Material and methods

The first study group consisted of 1452 patients of the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce who were treated there within one month in 2015. The population was composed by 762 women and 690 men with a mean age of 57.4 ± 19.8 years. These patients were admitted to the ED mainly due to cardiovascular diseases, hypertension, neurological diseases and multiple organ injuries; patients with non-serious respiratory infections and intoxicated with alcohol were also often admitted. Blood samples were collected from all patients and basic laboratory tests with serum creatinine concentration were performed. The serum creatinine concentration was measured according to the Jaffe method and the GFR was estimated using the abbreviated MDRD formula and CKD-EPI equation. The incidental rate of glomerular filtration decline was evaluated. The above values were afterwards referred to age and gender of the patients and the differences due to the assignment to specific stages of chronic kidney disease introduced by KDIGO were investigated. The second study group consisted of 882 Outpatient Nephrology Clinic patients of the University Hospital in Cracow (392 women, 490 men), mean age 65.0 ± 14.8 years, previously diagnosed with chronic kidney disease. GFR values were estimated using Björnsson's, abbreviated MDRD and CKD-EPI formula. The values obtained were then referred to each stage of chronic kidney disease and age groups over and under 60 years old.

Results

Mean eGFR in the group of the Emergency Department patients of the Regional Hospital in Kielce was 68.6 ± 22.3 ml/min/1.73m² – in men 73.5 ± 22.1 ml/min/1.73m² and in women 64.2 ± 21.6 ml/min/1.73m². The decrease in eGFR under 60 ml/min/1.73m² was found in 32.6% of patients (474). Most of them were women 63.5% (301), men 36.5% (173). More than half of the studied population (50.7%) had mildly decreased eGFR. Men dominated in the G1 stage of CKD while women dominated in the G2 stage. Mean eGFR according to the CKD-EPI equation was: for all patients – 69.18 ± 24.4 ml/min/1.73m², for men – 73.17 ± 23.2 ml/min/1.73m², for women – 65.56 ± 24.8 ml/min/1.73m². There was a good correlation between the abbreviated MDRD formula and CKD-EPI equation, especially in higher stages of CKD patients (eGFR <60 ml/min/1.73m²) – the difference was 2%. The largest discrepancies were observed mainly in the G2 stage, where calculation using the CKD-EPI equation gave a 7.7% reduction in the number of patients (112) and in the G1 stage where a 34.4% increase in the number of patients (83) was found. Estimated glomerular filtration rate value decreased with age regardless of the formula used. Among age groups the most differences were observed in patients between 18-35 years old and 35-50 years old, where according to the CKD-EPI equation was a significant increase in the G1 stage in comparison to abbreviated MDRD formula which gave more patients in G2 stage.

In the group of patients of the Outpatient Nephrology Clinic in Cracow most of patients were over 60 years old (600, 68%). Mean eGFR was according to Björnsson's

formula – 47.2 ± 21.1 ml/min/ 1.73m^2 , according to the abbreviated MDRD formula 38.8 ± 15.2 ml/min/ 1.73m^2 , according to the CKD-EPI equation – 37.7 ± 15.9 ml/min/ 1.73m^2 . A good correlation in estimating glomerular filtration rate value was found between abbreviated MDRD and CKD-EPI formulas in all patients, in both age groups as well as in all stages of chronic kidney disease. Estimating GFR using the Björnsson's formula gives an increase in the number of patients in early stages of CKD, especially in the younger group.

Conclusions

The patients of the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce may be considered as being at high risk of chronic kidney disease. A high incidence of CKD in patients of the ED in Kielce was found, higher than the average incidence of the disease in the world. This may be due to frequent comorbidity of these patients. Aging and increasing incidence of civilization-related diseases such as diabetes, hypertension as well as poor eating habits and sedentary lifestyle contribute to the increase in the number of patients with chronic kidney disease. Early nephrological intervention may slow down the progression of CKD, prolong lifetime and improve quality of life. The CKD-EPI equation and abbreviated MDRD formula have a similar value in estimating glomerular filtration rate in patients in higher stages of chronic kidney disease. The Björnsson's formula may increase eGFR in its lower values. There is no need to convert an abbreviated MDRD formula to CKD-EPI equation when $\text{eGFR} < 60$ ml/min/ 1.73m^2 .

Spis skrótów

A1-3	Stadium albuminurii 1-3
ACR	Albumin/Creatinine Ratio, stosunek albuminy do kreatyniny
AKI	Acute Kidney Injury, ostre uszkodzenie nerek
CKD	Chronic Kidney Disease, przewlekła choroba nerek
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disease, zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek
CMUJ	Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
CVD	Cardiovascular diseases, choroby sercowo-naczyniowe
⁵¹ Cr-EDTA	Chromium-51-labeled ethylenediamine tetraacetic acid, kwas etylenodiaminotetraoctowy znakowany ⁵¹ chromem
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
Fe	Ferrum, żelazo
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23, czynnik wzrostu fibroblastów 23
G1-5	Grade 1-5, stadium G1-5 przewlekłej choroby nerek
GFR	Glomerular Filtration Rate, wskaźnik filtracji kłębuszkowej
HDL	High-Density Lipoprotein, lipoproteina o dużej gęstości
IL-1	Interleukina 1
IL-6	Interleukina 6
iPTH	intact Parathyroid hormone, kompletna forma parathormonu
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes, światowa organizacja mająca na celu udoskonalenie opieki i leczenia pacjentów z chorobami nerek
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, narodowa amerykańska grupa nefrologów mająca na celu udoskonalanie wyników leczenia chorób nerek
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
max	maksymalnie

MIA	Malnutrition Inflammation Atherosclerosis, zespół niedożywienia zapalenia miażdżycy
MIC	Malnutrition Inflammation Cachexia, zespół niedożywienia zapalenia wyniszczenia
MD	Doktor of Medicine, lekarz
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease, modyfikacja diety w chorobach nerek, wzór stosowany do szacowania GFR
MRI	Magnetic resonance imaging, rezonans magnetyczny
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PChN	Przewlekła choroba nerek
PhD	Doctor of Philosophy, doktor
Pi	Pirofosforany
Prof	Profesor
PTH	Parathyroid hormone, parathormon
RAA	Układ Renina- Angiotensyna- Aldosteron
ROS-NFκB	Reactive oxygen species nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa-B
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
SU	Szpital Uniwersytecki
^{99m} Tc-DTPA	Technetium- 99m- labeled diethylene triamine pentaacetic acid, kwas dietyleno triamino pentaoctowy znakowany technetem 99m
TGFβ	Transforming Growth Factor β, transformujący czynnik wzrostowy beta
TK	Tomografia komputerowa
TMV	Turnover Mineral Volume, obrót kostny mineralizacja objętość, skrót z pomocą którego określa się typ zaburzeń gospodarki mineralnej w przewlekłej chorobie nerek
TNFα	Tumor Necrosis Factor α, czynnik martwicy nowotworów alfa
TSAT	Saturacja (wysycenie) transferyny
USG	Badanie ultrasonograficzne
wg	według
WNP	wtórna nadczynność przytarczyc
WSzZ	Wojewódzki Szpital Zespolony

Przewlekła choroba nerek powoli staje się coraz większym problemem współczesnej medycyny. Zachorowalność stale rośnie a opisywana na około 10% średnia częstość występowania schorzenia wobec zwiększającej się populacji ludności na świecie powoduje, iż jego skutki i leczenie stanowią ważną część praktyki lekarskiej, zarówno w podstawowej jak i specjalistycznej opiece medycznej ale również poważne obciążenia dla budżetu ochrony zdrowia. Wymieniona jednostka chorobowa związana jest z obecnością długotrwałych nieprawidłowości anatomicznych i czynnościowych struktur nerki i/lub ubytkiem czynnego miąższu nerkowego. Wśród czynników usposabiających do powstania i progresji choroby wymienia się wzrastający odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, zwłaszcza nieprawidłowo kontrolowanymi, jak również otyłość, siedzący tryb życia oraz nieadekwatną dietę. O skali problemu świadczyć może analiza Global Burden of Disease, gdzie w 2010 roku schorzenie znalazło się na 18. miejscu wśród częstości występowania chorób na świecie, podczas gdy 20 lat wcześniej przewlekła choroba nerek plasowała się na 27. miejscu. W ciągu wymienionego okresu opisywany jest również 82% wzrost liczby zgonów zależnych od PChN [1]. Wspomniana zwiększona śmiertelność powodowana jest w głównej mierze niekorzystnym wpływem choroby na układ sercowo-naczyniowy. W jej przebiegu dochodzić bowiem może do wzrostu stresu oksydacyjnego, nasilenia stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, wzmożonego powstawania zwapnień w naczyniach wieńcowych, przerostu lewej komory serca. Nie bez znaczenia jest także często występująca hiperhomocysteinemia oraz przyjmowanie leków immunosupresyjnych przez pacjentów po transplantacji nerki. Częstość występowania czynników ryzyka układu krążenia (wiek > 65 lat, płeć męska, nadciśnienie tętnicze, albuminuria, hiperurykemia, niski poziom cholesterolu HDL, niedokrwistość) wzrasta wraz z progresją przewlekłej choroby nerek [2]. Najwyższa śmiertelność notowana jest u osób w stadium G5, dializowanych, niemniej jednak wzrost ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych może być obserwowany już w początkowych stadiach choroby [3]. Oprócz zwiększania liczby przedwczesnych zgonów w populacji choroba nerek postępuje, prowadząc u części pacjentów do powstania schyłkowej ich niewydolności wymagającej leczenia nerkozastępczego. Roczny ubytek filtracji kłębuszkowej począwszy od czwartej dekady życia wynosi średnio 1 ml/min/1,73m² ale może dochodzić do 12 ml/min/1,73m² u pacjentów z grup ryzyka przewlekłej choroby nerek. Zaliczamy do nich osoby w podeszłym wieku, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek, chorych z chorobami autoimmunologicznymi, niską masą urodzeniową, z przebytym ostrym uszkodzeniem nerek,

kamicą układu moczowego, nefropatią zaporową, nowotworami czy stosujących leki nefrotoksyczne. Dializoterapia w ostatnim stadium PChN w znaczący sposób ogranicza normalne funkcjonowanie pacjenta, jest przyczyną obniżenia jakości życia, często depresji spowodowanej uzależnieniem od sztucznej nerki bądź konieczności cyklicznych wymian płynu dializacyjnego w dializie otrzewnowej. Ponadto nasileniu ulegają typowe powikłania PChN: niedokrwistość, zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej, wapniowo-fosforanowej. Nie bez znaczenia jest również fakt znacznych kosztów dializoterapii i leczenia powikłań oraz chorób współistniejących u pacjentów w schyłkowym stadium PChN. Stanowi to poważne obciążenie dla finansów dla systemu opieki zdrowotnej nawet w tak bogatych krajach jak Stany Zjednoczone. Odpowiednia i wcześnie podjęta profilaktyka oraz leczenie (nefroprotekcja) pozwala spowolnić postęp przewlekłej choroby nerek, zmniejszyć ryzyko współchorobowości oraz przedwczesnych zgonów [4].

Rys historyczny

Pierwsze wzmianki dotyczące chorób nerek odnaleźć możemy w pismach Hipokratesa uznawanego za ojca medycyny. Pisał on w swoich aforyzmach między innymi, że „choroby nerek i pęcherza moczowego są trudne do leczenia u starszych osób”. W Starym Testamencie nerki utożsamiane są z siedliskiem duszy i moralności człowieka a otaczająca je tkanka tłuszczowa uważana była za symbol dobrostanu i luksusu. Na podstawie danych zawartych w Talmudzie miały być one odzwierciedleniem ludzkich uczuć w przeciwieństwie do serca, które określano jako siedlisko mądrości. Nerki opisywane są jako miejsce, gdzie gnieździły się najbardziej skryte oraz najgłębsze życzenia i pożądania [5]. Pierwszy opis przewlekłej choroby nerek i moczniczy zawdzięczamy Richardowi Brightowi (1789-1858). Ten brytyjski uczony z londyńskiego Guy's Hospital w swojej pracy zajmował się głównie współistnieniem obrzęków i uszkodzenia nerek. W 1827 roku opublikował swoje dzieło: „Reports of medical cases selected with a view of illustrating symptoms and cure of disease by reference to morbid anatomy”. Opisał on wzorzec przewlekłej choroby nerek w słowach: „Pojawiają się bóle głowy z nienaturalną częstością lub mikcje przerywające nocny spoczynek. Po pewnym czasie zdrowy kolor oblicza blednie a poczucie znużenia i depresja zawładnie ciałem i duszą”. Obserwował, że śpiączka mocznicowa jest często poprzedzona wysiękiem w osierdziu i niewyraźnym widzeniem a w autopsjach odnotowywał przerost mięśnia sercowego zwłaszcza w zakresie lewej komory. Podczas jednego z wykładów wypowiedział szczególne zdanie: „To co wydaje się wielką funkcją nerek – oczyszczanie krwi nie zachodzi i musimy mieć w pamięci, że nie ma części ciała bardziej niezbędnej do tej czynności”[6]. Jego doniesienia potwierdził inny brytyjski lekarz, profesor medycyny z Edynburga Sir Robert Christison (1797-1882). Rozszerzył on rozumienie moczniczy a także zaobserwował występowanie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Pierwszym w historii badaczem, który opisywał występowanie filtracji kłębuszkowej był Carl Friedrich Wilhelm Ludwig (1816-1895). Jego podejście do powstawania moczu wskutek prostych oddziaływań fizycznych przedstawione w 1842 roku w pracy „De viribus physicis secretionem urinae adjuvantibus” było wyjątkowo rewolucyjne jak na owe czasy, kiedy panowała teoria witalizmu a powstawanie moczu przypisywane było nerwom nerkowym. Jego koncepcja wyjaśniająca w sposób całościowy proces powstawania moczu nie została jednakże zaaprobowana przez jemu współczesnych a ostatecznie potwierdzona dopiero przez Alfreda Newtona Richardsa (1876-1966), amerykańskiego farmakologa w latach dwudziestych XX wieku. Nieoceniony wkład w zrozumienie fizjologii nerek wniósł także amerykański uczony Homer W. Smith, który wyjaśnił w pełni pojęcie klirensu nerkowego a także absorpcji i sekrecji

cewkowej. Oznaczał on klirens używając inuliny a do oceny nerkowego przepływu krwi kwasu p-aminohipuronowego. Nagroda jego imienia jest przyznawana rokrocznie przez Amerykańskie Towarzystwo Nefrologiczne osobom wnoszącym znaczący wkład w zrozumienie funkcjonowania nerek [5]. Nieodłączną częścią nefrologii jest terapia nerkozastępcza. Termin dializa został wprowadzony przez Thomasa Grahama (1805-1869), za co historia obdarzyła go mianem ojca dializoterapii. Pierwszą dializę u człowieka wykonał niemiecki naukowiec Georg Haas w październiku 1924 roku a trwała ona tylko 15 minut. Wyjątkowe miejsce w historii dializoterapii przypisać należy holendrowi Willemowi Kollfowi, który swoją sztuczną nerkę skonstruował w czasie II Wojny Światowej i wykonał pierwszą hemodializę u chorego z mocznicą 17 marca 1943 roku. Jego zmodyfikowane aparaty do dializ wykorzystywane były przez wiele następnych lat a jeden z nich trafił także do Krakowa. W Polsce pierwszy zabieg hemodializy został przeprowadzony 6 listopada 1958 roku w Klinice Chorób Wewnętrznych w Poznaniu. Transplantację nerki, uznawaną za najlepszą metodę leczenia nerkozastępczego po raz pierwszy przeprowadzono 23 grudnia 1954 roku w Peter Bent Brigham Hospital w Bostonie. Zabieg został wykonany przez J.E. Murraya i J.P. Merrilla. W Polsce pierwszy udany przeszczep nerki przeprowadzili profesorowie Jan Nielubowicz i Tadeusz Orłowski 26 stycznia 1966 roku w Warszawie u 19 letniej uczennicy szkoły pielęgniarstwa Danuty Milewskiej. Graft funkcjonował przez 6 miesięcy [7].

Definicja przewlekłej choroby nerek

Obowiązująca definicja jest sformułowana przez KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) i poparta, a w 2012 roku także udoskonalona, przez KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Została ona szeroko zaaprobowana przez środowisko nefrologiczne na całym świecie. Pozwoliła ujednolicić nomenklaturę oraz uczyniła prostszymi diagnozę, interwencję leczniczą oraz badania epidemiologiczne. Opiera się na wartościach przesączania kłębuszkowego (GFR). Niezbędnym warunkiem do postawienia rozpoznania jest jednak czas trwania uszkodzenia nerek wynoszący minimum 3 miesiące. Po jego spełnieniu, zgodnie z wytycznymi, diagnozę można postawić w przypadku:

1. $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$,
2. $GFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ przy istniejących wykładnikach morfologicznych lub czynnościowych uszkodzenia nerek: albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne stwierdzone w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne stwierdzone w biopsji nerki (lub uzasadnione podejrzenie ich obecności), stan po przeszczepieniu nerki. Wskaźniki uszkodzenia nerek definiowane przez KDIGO 2012 przedstawiono w tabeli 1.

Wartość przesączania kłębuszkowego wynosząca $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ jest oceniana jako swoisty „cut-off”, ponieważ w tym momencie dochodzi do utraty połowy czynnych nefronów.

W zależności od wartości eGFR choroba podzielona została na sześć stadiów (G1-G5):

- G1: $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$,
 G2: $90 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$,
 G3a: $60 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$,
 G3b: $45 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$,
 G4: $30 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$,
 G5: $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Tab. 1.**Wskaźniki uszkodzenia nerek definiowane przez KDIGO 2012**

Nieprawidłowości czynnościowe lub strukturalne nerek	
albuminuria (jako wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery kłębuszkowej)	• utrata albuminy z moczem ≥ 30 mg/d, co w przybliżeniu jest równoważne $ACR \geq 30$ mg/g; kategorie albuminurii – tab. 2 • wartości progowej odpowiada w przybliżeniu wynik testu paskowego „+” lub „ślad”, w zależności od zagęszczenia moczu
nieprawidłowości osadu moczu	• izolowany krwinkomocz (krwimocz mikroskopowy) z obecnością dysmorficznych erytrocytów (anizocytoza) w zaburzeniach przebiegających z uszkodzeniem błony podstawnej kłębuszka • wałeczki erytrocytowe w kłębuszkowych zapaleniach nerek z rozplemem mezangium • wałeczki leukocytowe w śródmiąższowym lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek • wałeczki tłuszczowe lub ciała tłuszczowe w chorobach z białkomoczem • wałeczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych w różnych chorobach miąższu nerek (nieswoiste)
zaburzenia czynności cewek nerkowych	• nerkowe kwasice cewkowe • moczówka prosta nerkowa • nerkowa utrata potasu lub magnezu • zespół Fanconiego • białkomocz niealbuminowy • cystynuria
nieprawidłowości histologiczne znane (biopsja nerki) lub uzasadnione podejrzenie	• glomerulopatie (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, zakażenia układowe, leki, nowotwory) • choroby naczyniowe (miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie, zapalenie naczyń, mikroangiopatia zakrzepowa) • choroby cewkowo-śródmiąższowe (zakażenia układu moczowego, kamica, niedrożność dróg moczowych, toksyczność leków) • choroby z obecnością torbieli i wrodzone

Nieprawidłowości czynnościowe lub strukturalne nerek	
nieprawidłowości budowy jako wskaźniki uszkodzenia nerek wykrywane badaniami obrazowymi (USG, TK, MRI z kontrastem lub bez, scyntygrafia, angiografia)	- wielotorbielowatość nerek - dysplazja nerek - wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu - bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego - guzy nerek lub powiększenie nerek w następstwie chorób naciekowych - zwężenie tętnicy nerkowej - nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób mięszsowych)
stan po przeszczepieniu nerki	w większości przypadków biopsja nerki przeszczepionej ujawnia nieprawidłowości, nawet jeśli eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² (kategorie G1– G2) i ACR < 30 mg/g

Drugą składową wymaganą przez klasyfikację KDIGO 2012 do postawienia pełnego rozpoznania przewlekłej choroby nerek jest kryterium albuminurii. Wyróżniamy 3 stadia albuminurii, które przedstawiono w tabeli 2 [8]:

Tab. 2.
Kategorie albuminurii wg KDIGO 2012

Kategoria	Dobowa utrata albuminy z moczem (mg/dobę)	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (mg/g)
A1	< 30	< 30
A2	30-300	30-300
A3	> 300	> 300

Dla ustalenia właściwego rozpoznania choroby ważna jest dostępność precyzyjnych metod oceny przesączania kłębuszkowego, jako wykładnika stopnia jej zaawansowania. Bardziej adekwatne określenie jego wartości pozwala niejednokrotnie na przyporządkowanie pacjentowi niższego stadium choroby a także nierzadko może wskazywać na błędne jej rozpoznanie. Opisywane jest zmniejszenie ryzyka zgonu wraz z redukcją stadium PChN dokonaną precyzyjniejszą metodą oceny [9]. Do najdokładniejszych badań pozwalających określić GFR należą te z użyciem znakowanych farmaceutyków: ⁵¹Cr- EDTA, ^{99m}Tc- DTPA lub wykorzystujące Iothalamate czy Iohexol. Są one jednakowoż drogie i zarezerwowane do oceny GFR u potencjalnych żywych dawców nerki czy badań naukowych. Klirens inuliny, ze względu na inwazyjny dla pacjenta charakter i uciążliwość procedury badania nie jest powszechnie wykonywany.

Najprostszym sposobem określenia wartości przesączania kłębuszkowego jest jego oszacowanie na podstawie surowiczego stężenia kreatyniny przy użyciu jednego z dostępnych wzorów matematycznych. Wzór Cockcrofta-Gaulta skonstruowany w 1976 roku dziś jest rzadko używany. Jego standardowy brak odniesienia do powierzchni ciała może jednakowoż być przydatny podczas ustalania dawkowania leków wydalanych przez nerki. W codziennej praktyce korzysta się natomiast z wzoru MDRD (Modification of Diet In Renal Disease) stworzonego w 1999 roku po badaniu oceniającym wpływ diety niskobiałkowej i niskich wartości ciśnienia tętniczego na progresję przewlekłej choroby nerek u 1628 pacjentów. Do wyliczenia GFR niezbędna jest znajomość stężenia kreatyniny, wieku, płci, rasy, azotu mocznika i poziomu albuminy [10]. W 2006 roku do powszechnego użycia została wprowadzona skrócona wersja powyższego wzoru, w której nie ma wymogu znajomości azotu mocznika i stężenia albuminy [11]. Została ona szeroko rozpowszechniona również w naszym kraju i w chwili obecnej niemal każde laboratorium podaje wartość eGFR wyliczoną z jej użyciem przy oznaczeniu stężenia kreatyniny. Wśród podkreślanych wad tego wzoru wymienia się brak dowodów na jego wiarygodność u osób bez przewlekłej choroby nerek oraz niedoszacowanie GFR w zakresie 60-120 ml/min [12, 13]. Najnowsze wytyczne KDIGO 2012 zalecają we wstępnej ocenie pacjenta oszacowanie GFR przy użyciu wzoru CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Wzór ten został stworzony przez Narodowy Instytut Cukrzycy, Przewodu Pokarmowego i Chorób Nerek w Stanach Zjednoczonych w 2003 r. Opracowano go w oparciu o szeroki zakres badań naukowych obejmujący 8254 pacjentów z chorobami nerek, jak i bez nich ale również cukrzyków, biorców i dawców przeszczepów. Wartości niezbędne do oszacowania GFR są dokładnie takie same, jak dla skróconego wzoru MDRD. Nowością jest wprowadzenie stałej Q, która zmienia wartość przy stężeniu kreatyniny 0,7 mg/dl dla kobiet i 0,9 mg/dl dla mężczyzn, pozwalając w ten sposób objąć całą zależność względem płci i rasy oraz w pewnych przypadkach trafniej ocenić przesączanie kłębuszkowe. Wzór wykazuje mniejszy błąd przy wyliczaniu eGFR zwłaszcza przy wartościach przekraczających 60 ml/min/1,73m² [13].

W moczu zdrowej osoby może znajdować się śladowa ilość albuminy. W przypadku uszkodzenia nerek jednak jest ona najbardziej traconą z moczem frakcją białkową. Wytyczne KDIGO 2012 zalecają oznaczanie wskaźnika ACR najlepiej w pierwszej porannej porcji moczu. Dopuszczalne jest jego oznaczenie w przygodnej próbce moczu ale dodatni wynik musi zostać potwierdzony w próbce porannej. W celu oceny albuminurii można posługiwać się testami paskowymi, gdyż wykazują one największą czułość dla albuminy. Wynik dodatni podobnie jak wynik ACR w próbce moczu przygodnej wymaga potwierdzenia laboratoryjną oceną ACR w pierwszej porannej porcji moczu. Wyniki fałszywie dodatnie lub przejściową obecność albuminy w moczu można zaobserwować podczas ciężkich infekcji ogólnych, zakażenia dróg moczowych, przy niewydolności serca, po wysiłku fizycznym czy zmianie pozycji ciała (białkomocz ortostatyczny). Okresowa albuminuria może być także efektem obecności domieszki krwi miesięczkowej. Nieprawidłowe przechowywanie próbki może natomiast skutkować rozpadem albuminy i być przyczyną uzyskania fałszywie ujemnych oznaczeń [8].

Epidemiologia przewlekłej choroby nerek

Średnią częstość występowania przewlekłej choroby nerek w populacji światowej ocenia się około 10%. W różnych regionach świata mogą być to wartości pomiędzy 8 a 16% [14]. Prognozuje się ponad 17% wzrost zapadalności na PChN w ciągu kolejnych 10 lat. Zachorowalność wzrasta z wiekiem, co jest spowodowane stałym spadkiem filtracji kłębuszkowej począwszy od czwartej dekady życia a także wzrastającą w miarę upływu lat częstością współistniejących schorzeń. Średni roczny ubytek filtracji kłębuszkowej w wymienionym okresie wynosi około 1 ml/min/1,73m², jednakże może dochodzić nawet do 12 ml/min/1,73m² u osób w podeszłym wieku, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek, chorych z chorobami autoimmunologicznymi, niską masą urodzeniową, przebyłym ostrym uszkodzeniem nerek, kamicą układu moczowego, nefropatią zaporową, nowotworami czy stosującymi leki nefrotoksyczne. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek w niektórych regionach świata przedstawia tabela 3.

Tab. 3.

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek w różnych regionach świata [15]

Stany Zjednoczone	11,0%
Meksyk	9,2%
Polska	11,9%
Hiszpania	12,5%
Holandia	10,6%
Norwegia	11,2%
Włochy	10,7%
Turcja	15,5%
Kongo	12,4%
Chiny	12,5%
Korea Południowa	13,7%
Japonia	13,7%
Australia	14,2%

W opublikowanej niedawno dużej metaanalizie obejmującej 6 908 440 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek opisano średnią częstość występowania schorzenia na 13,4% a w stadiach G3-G5 na 10,6%. Średnią częstość występowania poszczególnych stadiów PChN na świecie przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4.

Średnia częstość występowania poszczególnych stadiów PChN na świecie [16]

Stadium	Średnia częstość występowania	Przedział wartości
G1	3,5%	2,8-4,2%
G2	3,9%	2,7-5,3%
G3	7,6%	6,4-8,9%
G4	0,4%	0,3-0,5%
G5	0,1%	0,1-0,1%

Interesujących i zaskakujących danych dotyczących częstości występowania przewlekłej choroby nerek w polskiej populacji dostarczyło opublikowane w marcu 2016 roku badanie NATPOL 2011. Autorzy po przeanalizowaniu grupy 2413 pacjentów w wieku 18-79 lat oszacowali średnią częstość występowania PChN w Polsce na 5,8%, co w przełożeniu na liczebność populacji oznaczałoby, że schorzenie dotyczyć może około 1 724 960 pacjentów. Największa częstość występowania choroby obejmowała osoby w starszym wieku, cukrzyków, palaczy i chorujących na nadciśnienie tętnicze [17]. Ten niewielki procent, to zdecydowanie mniej niż się spodziewano, zważywszy że w opublikowanym 2 lata wcześniej badaniu PolSenior częstość występowania PChN wśród Polaków w starszym wieku oceniono na 29,4%. Schorzenie zdiagnozowano w większości w grupach lepiej wykształconych, niepalących i niepijących alkoholu osób oraz mało aktywnych fizycznie mieszkańców miast [18].

Schyłkową niewydolność nerek rozwija niewielki odsetek populacji chorujących na PChN. Różne dane szacunkowe mówią, że stanowią oni 0,02-0,1% ogółu ludności [16, 19]. Z analiz wykonanych wśród pacjentów w Stanach Zjednoczonych wynika, że na jednego chorego z krańcową niewydolnością nerek przypada 200 osób w stadiach G3 i G4 oraz prawie 5000 osób w stadiach początkowych PChN [20]. W samym tylko stadium G3 znajduje się 40% chorych z przewlekłą chorobą nerek, jednakże rocznie tylko około 0,2% z nich osiągnie stadium G5. Odpowiada za to duża śmiertelność powodowana głównie przez współistniejące choroby sercowo-naczyniowe. Szacuje się, że terapią nerkozastępczą objętych jest około 2 milionów ludzi na świecie. Niestety liczba ta wyraża tylko 10% chorych, którzy jej potrzebują [21]. Większość z nich stanowią pacjenci leczeni tylko w 5 krajach: Stany Zjednoczone, Japonia, Brazylia, Niemcy, Włochy. Jedynie około 20% otrzymuje terapię

nerkozastępczą w 100 krajach rozwijających się. Koszty leczenia nerkozastępczego dla budżetów państw stanowią znaczący odsetek wydatków. Dostępne dane mówią, że wynoszą one około 3% środków finansowych wydawanych na ochronę zdrowia, podczas gdy populacja chorych ze schyłkową niewydolnością nerek stanowi wspomniane jedynie 0,02-0,1% ogółu ludności. Terapia wszystkich pacjentów w stadiach G1-G4 kosztuje tylko niewiele ponad dwukrotnie więcej [19]. Śmiertelność pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącymi czynnikami ryzyka może przewyższać nawet 100-krotnie śmiertelność osób bez przewlekłej choroby nerek. Jest to zauważalne w szczególności w uboższych krajach rozwijających się, gdzie dostęp do leczenia nerkozastępczego jest w dużej mierze ograniczony ze względów finansowych. Dane literaturowe mówią nawet o 1 milionie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek umierających rocznie bez możliwości otrzymania leczenia nerkozastępczego [21]. Pomimo przedstawionych wyżej implikacji świadomość społeczna na temat przewlekłej choroby nerek pozostaje relatywnie niska. W Polsce oceniana jest na 14,9% wśród ogółu populacji a w grupie osób starszych jedynie na 3,2% [17, 18]. Globalnie świadomość choroby opisywana jest w liczbie około 20% [23].

Etjopatogeneza przewlekłej choroby nerek

Przewlekła choroba nerek jest powodowana uszkodzeniami anatomicznymi i/lub czynnościowymi wymienionymi w tabeli 1. W literaturze znaleźć można jeszcze określenie przewlekła niewydolność nerek, którą określa się łącznie stadia G3-G5, jednakowoż nie zaleca się już używania tej nazwy. Począwszy od stadium G3 ubytek ilości czynnych nefronów sięga powyżej 50%. Zmniejszenie ilości nefronów pociąga za sobą przeciążenie pozostałych. Obserwowane jest zjawisko hiperfiltracji i glomerulomegalii. Wymienione zjawisko pozwala początkowo na kompensację niedoboru czynnego mięszu nerkowego, jednak po pewnym czasie kłębuszki twardnieją a w tkance śródmięszowej pojawiają się ogniska włóknienia a choroba postępuje do stadiów wyższych. We krwi zaczynają się gromadzić niekorzystne produkty przemian metabolicznych, będące głównie drobno- i średnicząsteczkowymi pozostałościami metabolizmu białek. Substancje te nazywane toksynami mocznicowymi przedstawiono w tabeli 5.

Tab. 5.

Wybrane toksyny mocznicowe [24]

Drobnocząsteczkowe toksyny mocznicowe (masa cząsteczkowa < 500 daltonów)	Średnicząsteczkowe toksyny mocznicowe (masa cząsteczkowa > 500 daltonów)
▪ kreatynina ▪ mocznik ▪ kwas moczowy ▪ asymetryczna dimetyloarginina ▪ guanidyna ▪ fosforany ▪ kinurenina ▪ homocysteina ▪ kwas guanidynobursztynowy ▪ kwas guanidynoocetowy ▪ pentozydina ▪ kwas szczawiowy	▪ parathormon ▪ przedsionkowy czynnik natriuretyczny ▪ TNF-α ▪ β_2-mikroglobulina ▪ β-endorfina ▪ neuropeptyd Y ▪ interleukina 6 ▪ czynnik D dopełniacza ▪ cystatyna C ▪ adrenomodulina ▪ cholecystokinina

Z drugiej strony dochodzi również do zmniejszenia stężeń substancji, których wytwarzanie zależy od czynnego miąższu nerkowego. Należą do nich m.in. erytropoetyna i aktywna postać witaminy D3 (kalcytriol). W związku z powyższym obserwować można występowanie niedokrwistości oraz zaburzeń w gospodarce wapniowo-fosforanowej, objawiających się hipokalcemią, hiperfosfatemią i wtórną nadczynnością gruczołów przytarczycznych. Ponadto wraz z ubytkiem odpowiedzialnych za regulację wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową struktur nerek stopniowo narasta kwasica nieoddechowa, pojawiają się cechy przewodnienia oraz hiperkaliemia.

Stany chorobowe mogące być przyczyną przewlekłej choroby nerek:

1. cukrzycowa choroba nerek,
2. kłębuszkowe zapalenia nerek,
3. nefropatia nadciśnieniowa,
4. AKI,
5. ostre i przewlekłe śródmiąższowe choroby nerek,
6. zwyrodnienie wielotorbielowate nerek,
7. nefropatia niedokrwienna (głównie miażdżycowa),
8. nefropatia zaporowa i odpływowa,
9. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów i inne choroby układowe tkanki łącznej,
10. amyloidoza,
11. nefropatia szpiczakowa,
12. sarkoidoza,
13. mikroangiopatia zakrzepowa,
14. zespół Alporta,
15. nefropatia HIV.

Poniżej scharakteryzowano krótko 3 najczęstsze przyczyny PChN.

Nefropatia cukrzycowa jest obecnie wiodącą przyczyną przewlekłej choroby nerek. Z dostępnych danych wynika, że jawna klinicznie występować może u 9-40% chorych z cukrzycą typu 1 i u 3-50% chorych z cukrzycą typu 2 [25]. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek w cukrzycy opisuje się dla stadium G1 – 8,9%, G2 – 12,8%, G3 – 19,4%, dla stadiów G4 i G5 łącznie – 2,7% [26]. Zachorowalność na tą chorobę znacząco wzrasta zwłaszcza w rejonach azjatyckich. Przewiduje się, że w 2025 roku populacja cukrzyków w samych tylko Chinach i Indiach może wynieść 130 milionów [27]. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia i Koalicji – Cukrzyca mówią o 3,5 miliona chorych na cukrzycę w Polsce, z czego milion nie ma świadomości istnienia choroby. Cukrzyca typu 2 stanowi większość przypadków (61,4%), cukrzycę typu 1 stwierdzić można natomiast u 38,6% osób [28]. Cukrzycową chorobę nerek można rozpoznać, gdy albuminuria wynosi >300 mg/24 godz. bez współistnienia retinopatii cukrzycowej oraz 30-300 mg/24 godz. przy współistniejącej retinopatii cukrzycowej. Albuminuria musi być stwierdzona w co najmniej dwóch badaniach

wykonanych w ciągu 6 miesięcy. Patogeneza cukrzycowej choroby nerek jest wieloczynnikowa. Opisuje się w tym procesie współdziałanie zarówno czynników genetycznych jak i środowiskowych. Predyspozycja genetyczna, która jest uwarunkowana wielogenowo opisywana jest u 30-40% chorych z nefropatią cukrzycową. U nich choroba postępuje znacznie szybciej. Do czynników środowiskowych zaliczają się: nadmierne spożycie białka, palenie papierosów, niedokrwistość.

Powyższe w tzw. środowisku cukrzycowym prowadzi do:

1. stresu oksydacyjnego – w wyniku nasilonej glikolizy dochodzi do nagromadzenia reaktywnych form tlenu, dysfunkcji śródbłonna, nadekspresji cząstek adhezyjnych, skurczu naczyniowego, zaburzenia funkcji cewek,
2. wzmożonego wydzielania czynnika wzrost fibroblastów TGF- β , który pobudza wytwarzanie macierzy mezagium, hamuje jej rozkład, nasila włóknienie śródmiąższu i szklwienie w kłębuszkach oraz wywołuje apoptozę podocytów,
3. aktywacji szlaku poliolowego przemian glukozy, co prowadzi do spadku stężenia wewnątrzkomórkowego sodu,
4. hiperfiltracji i nadciśnienia wewnątrzkłębuszkowego,
5. wzmożonej aktywności adrenergicznej,
6. aktywacji układu RAA.

Wymienione procesy prowadzą z czasem do zmiany ładunku elektrycznego pokrywającego śródbłonek, uszkodzenia cytoszkieletu a w konsekwencji bariery filtracyjnej dla albuminy. Albuminuria wykazuje działanie uszkodzające na komórki cewek nerkowych bliższych, pobudza układ RAA a przez to zapalenie i włóknienie, nasilając jeszcze bardziej proces utraty czynnego miąższu nerkowego i powodując powstanie swego rodzaju błędnego koła: hiperfiltracja $\rightarrow$ albuminuria $\rightarrow$ układ RAA $\rightarrow$ nadciśnienie wewnątrzkłębuszkowe $\rightarrow$ hiperfiltracja [29].

Drugą co do częstości przyczyną prowadzącą do rozwoju PChN są pierwotne kłębuszkowe zapalenia nerek [30].

Do pierwotnych kłębuszkowych zapaleń nerek zaliczamy:

1. rozplermowe śródwośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek (poinfekcyjne),
2. rozplermowe zewnątrzwłośniczkowe kłębuszkowe zapalenie nerek z obecnością półksiężyców:
 - (a) pierwotne,
 - (b) nakładające się na inne pierwotne KZN,
3. mezangialne rozplermowe kłębuszkowe zapalenie nerek,
4. błoniasto-rozplermowe kłębuszkowe zapalenie nerek typ I-III,
5. nefropatię błoniastą,
6. kłębuszkowe zapalenie nerek typu „minimal changes”,
7. ogniskowe segmentalne zwapnienie kłębuszków nerkowych,
8. włóknikowe i immunotaktoidalne kłębuszkowe zapalenie nerek.

Przewlekła choroba nerek wywołana przez pierwotne KZN dotyka zwłaszcza osób młodych [21]. Często schorzenie podstawowe przebiega skrycie, niemalże bezobjawowo, pozostając rozpoznane dopiero w stadium schyłkowej niewydolności nerek. Proces zapalny związany z obecnością cytokin i czynników wzrostowych powoduje uszkodzenie bariery kłębuszkowej, szkliwienie kłębków a przesączone do moczu białko wykazuje wyjątkowo cytotoksyczne działanie na komórki cewkowe. W miarę postępu KZN może dochodzić do wygaszenia aktywności zapalnej a dalsza progresja PChN zachodzi wskutek dokonanego wcześniej ubytku kłębuszków, postępującego włóknienia śródmiąższu, zaniku cewek. U pacjentów stwierdzić można subnerczycowy białkomocz, w osadzie moczu występuje niewielki krwinkomocz [25].

Związek pomiędzy przewlekłą chorobą nerek a nadciśnieniem tętniczym, będącym trzecią z kolei jej przyczyną jest złożony. PChN może zarówno powodować powstanie nadciśnienia tętniczego, jak i być jego skutkiem. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z PChN ocenia się na 50-80%, u osób powyżej 65 roku może ona dochodzić nawet do 90% [31, 32]. Wśród innych czynników wpływających na częstość występowania nadciśnienia nerkopochodnego wymienić można ponadto: długość trwania uszkodzenia nerek, stadium zaawansowania PChN, współwystępującą otyłość. Przewlekła choroba nerek będąca skutkiem nadciśnienia tętniczego nazywana jest inaczej nefropatią nadciśnieniową. Rozpoznanie to można postawić na podstawie wykonanej biopsji nerki. Jest to jedyna metoda pozwalająca zdiagnozować tę chorobę. Diagnoza na podstawie danych wyłącznie klinicznych jest nieprecyzyjna, chociaż wyjątkowo często stawiana. W badaniu histologicznym nerki obserwować można przerost warstwy środkowej i wewnętrznej dotyczący głównie tętnic międzypłatowych z miejscowym ich włóknieniem. Stwierdza się ponadto obecność złogów hialinowych w naczyniach doprowadzających kłębuszka. W kłębkach można zauważyć pofałdowanie błony podstawnej, zapadanie się pętli. Kłębuszki są małe, często zeszkliwiałe. W tkance śródmiąższowej występuje włóknienie i zanik cewek nerkowych. Zmiany w kłębuszkach tłumaczone są niedokrwieniem oraz hiperfiltracją a te dotyczące śródmiąższu powstają prawdopodobnie wtórnie do uszkodzenia naczyń wewnątrznerkowych. W rozwoju nefropatii nadciśnieniowej dużą rolę przypisuje się obecności czynników genetycznych. Wśród nich wymienia się geny kodujące układ renina- angiotensyna- aldosteron, syntazę tlenu azotu, endotelinę czy kalikreinę. Potwierdzono uszkodzenie nerek związane z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym u osób posiadających genotyp DD konwertazy angiotensyny. Stwierdzono u nich także częstsze występowanie mikroalbuminurii. Zwraca się także uwagę na predysponującą rolę czynników środowiskowych w rozwoju nefropatii nadciśnieniowej, wśród których wymienić można: wysokość nadciśnienia tętniczego i długość trwania choroby, brak fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych (tzw. nondippers), rasę czarną, palenie tytoniu a być może rolę odgrywają również płeć męska, nadużywanie NLPZ, insulinooporność, nadmierne spożycie chlorku sodu. Do kryteriów klinicznych

pomocnych przy podejrzeniu istnienia choroby zaliczyć można: długoletni wywiad nadciśnienia tętniczego, obecność retinopatii, brak innych czynników uszkodzenia nerek, utrzymujące się stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,8$ mg/dl, stwierdzenie w USG zmniejszonych rozmiarów nerek [33, 34].

Obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek

Przewlekła choroba nerek w początkowych stadiach może przebiegać zupełnie bezobjawowo. Zdarza się również, iż bywa rozpoznawana dopiero w okresie zaawansowanej mocznicy, wymagając pilnego wdrożenia leczenia nerkozastępczego. Wraz z postępem choroby jednak można zauważyć, często niecharakterystyczne i niewiązane z patologią dotyczącą nerek, zmiany chorobowe w zakresie różnych układów. Do objawów ogólnych, na które skarżą się pacjenci należą: postępujące osłabienie, zmęczenie, obniżona temperatura ciała. Skóra chorych jest często blada, sucha, przybiera ziemistobrunatny odcień związany z gromadzeniem urochromu, rzadko zaobserwować można tzw. „szron mocznicowy” spowodowany wytrącaniem się mocznika. W wyniku współistniejącej skazy krwotocznej pojawiać się mogą wybroczyny. Chorzy często narzekają na nasilony, trudny do leczenia świąd skóry, którego etiologia jest złożona i nie do końca poznana.

Zmiany dotyczące innych układów mogą dotyczyć:

- układu krążenia (opisano niżej w rozdziale powikłania przewlekłej choroby nerek),
- układu oddechowego (wysięk w jamie opłucnowej, obrzęk płuc),
- układu pokarmowego (bardzo często brak łaknienia, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, wrzody trawienne, krwotok z przewodu pokarmowego),
- układu nerwowego (upośledzenie koncentracji i uwagi, bóle głowy, zaburzenia pamięci, senność lub bezsenność, drgawki, śpiączka, neuropatia czuciowa, ruchowa, współczulna),
- układu wewnątrzwydzielniczego (wtórna nadczynność przytarczyc, nietolerancja glukozy, nieprawidłowy profil lipidowy, upośledzenie wzrostu u dzieci, zaburzenia płodności i potencji),
- układu krwiotwórczego (niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, upośledzenie odporności),
- gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej (hiper- i hipowolemia, hiper- i hiponatremia, hiper- i hipokaliemia, hipo- lub hiperkalcemia, kwasica nieoddechowa, hiperfosfatemia).

W stadium G1 chorzy pozostają zwykle bezobjawowi. Często obecna jest mikroalbuminuria, czasem nadciśnienie tętnicze. Przesączanie kłębuszkowe w tej grupie pacjentów może być nawet zwiększone w wyniku hiperfiltracji.

W stadium G2 występuje upośledzona rezerwa nerkowa, zmniejszona jest też zdolność cewek do zagęszczania i zakwaszania moczu. Dochodzić może do wzrostu stężenia

czynnika FGF-23, niedoboru 1,25OH-cholekalcyferolu, wzrostu wydzielania PTH. Rzadko pojawia się niedokrwistość.

W stadium G3 stężenie kreatyniny może osiągać 4 mg/dl. Chorzy często skarżą się na nieprzyjemne objawy ze strony przewodu pokarmowego (patrz wyżej), wielomocz, nykturię i wzmożone pragnienie. Nadciśnienie tętnicze występuje u połowy pacjentów, u wielu również niedokrwistość.

W stadium G4 nasilają się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz osłabienie. U znacznej większości pacjentów występuje nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, u części niewydolność serca. Można obserwować zaburzenia mineralne i kostne – zwapnienia tkanek miękkich, tętnic, zastawek serca, adynamiczną chorobę kości lub wtórną nadczynność przytarczyc. Część chorych (zwłaszcza cukrzycy) wymaga rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego.

W stadium G5 choroba dotyka praktycznie wszystkich układów. Niedokrwistość i nadciśnienie tętnicze występuje u większości pacjentów. Zdecydowana większość chorych wymaga wdrożenia leczenia nerkozastępczego [25].

Powikłania przewlekłej choroby nerek

10.1. Sercowo-naczyniowe powikłania PChN

Wpływ chorób nerek na mięsień sercowy był zauważalny od początku dziejów medycyny. W ostatnim czasie zwraca się szczególną uwagę na tą współzależność. Obecność przewlekłej choroby nerek u pacjenta z CVD przyczynia się do znacznego zwiększenia ryzyka zgonu. Opisuje się nawet czterokrotny wzrost ryzyka zgonu z powodu CVD u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [2]. Występowanie zwiększonej śmiertelności pacjentów obserwuje się już od wczesnych stadiów PChN, jednakże największa ilość zgonów z powodu CVD występuje wśród dializowanych chorych w stadium schyłkowym, przewyższając nawet 50-krotnie śmiertelność z powodu CVD występującą w populacji ogólnej [35, 36]. Dostępne dane mówią, że chorzy z niewydolnością serca po zdiagnozowaniu u nich PChN żyją dwukrotnie krócej niż ci bez przewlekłej choroby nerek. Średni czas przeżycia takich pacjentów od postawienia diagnozy opisuje się na 3 lata [37, 38]. Spadek GFR o 30% wiąże się z 20-30% wzrostem ryzyka zgonu a zdecydowana większość pacjentów w stadium G3 PChN umrze z powodu choroby sercowo-naczyniowej niż będzie wymagać leczenia nerko-zastępczego [39, 40]. Wśród czynników ryzyka CVD u pacjentów z PChN wymienia się te tradycyjne (wiek, płeć męska, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, dyslipidemia, otyłość, zespół metaboliczny) oraz te związane ściśle z chorobą nerek (niedokrwistość, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, albuminuria, wtórna nadczynność przytarczyc, hiperhomocysteinemia, stres oksydacyjny, niedożywienie białkowo-kaloryczne). Częstość ich występowania wzrasta wraz z progresją PChN [2, 41].

Do zaburzeń w zakresie układu krążenia wywołanych przez PChN zalicza się:

- występowanie nadciśnienia tętniczego lub rzadziej hipotensji (np. w wyniku stosowania leków moczopędnych). Wśród przyczyn nadciśnienia tętniczego wymienia się często występujące przewodnienie, retencję sodu, wzmożoną aktywację współczulną, wzmożoną aktywność układu RAA, mikroalbuminurię,
- przerost lewej komory serca – stwierdzić go można u około 73% dializowanych pacjentów, jest skutkiem nadciśnienia tętniczego, niedokrwistości czy występujących głównie na zastawce aorty zwapnień. Mięsień sercowy w badaniu histologicznym oprócz przerośniętych kardiomiocytów wykazuje cechy śródmiąższowego włóknienia będące najpewniej skutkiem wzmożonej aktywności układu RAA i niedotlenienia [42, 43],
- zaburzenia rytmu serca,

- niewydolność serca, głównie lewokomorową. Poszerzenie lewej komory stwierdzić można u mniej więcej 36% pacjentów, niewydolność skurczową lewej komory u około 15% [44],
- wysięk osierdziowy i zapalenie osierdza, stwierdzane często u pacjentów ze zbyt niską dawką dializy, tamponada osierdza jako wynik zatrucia mocznikowego obecnie stwierdzana jest wyjątkowo rzadko,
- przyspieszony rozwój miażdżycy i zwapnienia naczyniowe – wynik głównie zaburzeń w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej, stresu oksydacyjnego oraz nadciśnienia tętniczego.

Jako potencjalne czynniki związane z PChN mogące mieć wpływ na rozwój i progresję CVD wymienia się w ostatnim czasie takie toksyny mocznikowe jak: siarczan indoksyłu i siarczan p-krezyłu, które prawdopodobnie indukują szlak ROS-NF- κ B-TGF β 1, powodując włóknienie. Zwraca się uwagę na możliwość udziału w tym procesie również FGF-23 i białka Klotho [45-47].

10.2. Niedokrwistość

Niedokrwistość definiuje się jako stężenie hemoglobiny niższe niż 12 g/dl u kobiet i 13 g/dl u mężczyzn. Począwszy od stadium G3 do wyższych stwierdzana jest u coraz większej liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek a w stadium schyłkowym można ją stwierdzić u niemalże wszystkich chorych (90% osób hemodializowanych cechuje się jej występowaniem) [48]. Zaliczana jest do czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, pogarsza też w zauważalny sposób komfort życia pacjentów. Typowo stwierdzane erytrocyty są prawidłowych rozmiarów, normobarwliwe. Jako główną przyczynę niedokrwistości wymienia się produkowaną przez fibroblasty okołocewkowe erytropoetynę (85% jej produkcji zależy od nerek, w 15% powstaje w wątrobie) i choć jej stężenie we krwi pacjentów może być w normie lub nawet niewiele ją przekraczać, to w stosunku do obecności niedokrwistości jest ono zdecydowanie za niskie. Pacjenci zdrowi z porównywalnym stężeniem hemoglobiny charakteryzują się bowiem kilkadziesiąt razy większym stężeniem erytropoetyny we krwi [49]. Erytropoetyna jest hormonem glikopeptydowym pobudzającym erytropoezę, który wywiera swoje działanie poprzez swoisty receptor zlokalizowany na komórkach prekursorowych linii erytrocytarnej w szpiku (działa głównie na proerytroblasty), prawidłowe jej stężenie we krwi wynosi 6-25 j/l [25]. Wymienianą jako druga pod względem częstości występowania przyczyna występowania anemii wśród pacjentów z PChN jest bezwzględny lub względny niedobór żelaza. Przewlekła choroba nerek sprzyja zarówno zwiększonej utracie tego pierwiastka: utrata krwi podczas dializ, zwiększona częstość krwawień z przewodu pokarmowego jak również powoduje gorsze jego przyswajanie z pokarmów i po suplementacji doustnej. Bezwzględny niedobór żelaza rozpoznaje się przy wartościach TSAT < 20%

i ferrytyny $< 100 \mu\text{g/l}$ [29, 50]. Względny niedobór żelaza może występować jako czynnościowy jego niedobór lub tzw. niedobór spowodowany blokiem zapalnym. W obu przypadkach zapotrzebowanie na pierwiastek przekracza ilość, która może być uwolniona z układu siateczkowo-śródbłonkowego. Wartości parametrów gospodarki żelazem przedstawiają się następująco: stężenie ferrytyny w surowicy jest w granicach normy ($100\text{--}800 \mu\text{g/l}$), wskaźnik wysycenia transferyny pokazuje niedobór Fe (TSAT $< 20\%$). Rozróżnienie pomiędzy wymienionymi wyżej stanami jest trudne, w obu przypadkach po podaniu dożylnym żelaza obserwować można wzrost stężenia hemoglobiny, jednakże przy współistnieniu bloku zapalnego jest on nieadekwatny, ponadto rośnie stężenie ferrytyny i zwykle nie udaje się wyrównać niedoboru Fe [29, 48]. W patogenezie bloku zapalnego uwalniania żelaza podkreśla się rolę hepcydyny, która jest białkiem odpowiadającym za wiązanie i rozkład koniecznej do prawidłowego uwalniania żelaza z magazynów tkankowych ferroportyny. Do wzmożonej produkcji hepcydyny przez wątrobę przyczyniają się m.in. cytokiny prozapalne [51]. Ważną przyczyną powstawania niedokrwistości w PChN są również nagromadzone we krwi toksyny mocznicowe, które mogą wykazywać działanie supresyjne na szpik kostny jak również skracać czas życia krwinki czerwonej. Średni czas życia erytrocyta pacjenta z przewlekłą chorobą nerek wynosi 70-80 dni, jest to więc 2/3 czasu stwierdzanego u zdrowych osób. Rzadko można spotkać się z niedoborem kwasu foliowego i witaminy B12, powodowane głównie niewłaściwym wchłanianiem lub nieprawidłową dietą. Wśród innych przyczyn wymienić należy także niektóre leki: inhibitory konwertazy angiotensyny, sartany, allopurinol. Zwykle u podłoża stwierdzanej anemii leży kilka powyższych stanów.

U pacjentów z PChN należy utrzymywać stężenie hemoglobiny $>9 \text{ g/dl}$. Optymalnym przedziałem są wartości pomiędzy 10 a $11,5 \text{ g/dl}$, wyższe są niecelowe, natomiast stężenie przekraczające 13 g/dl może się wiązać ze zwiększeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Leczenie niedokrwistości obejmuje przede wszystkim uzupełnienie zasobów żelaza, co w części przypadków może okazać się wystarczające. Stosowanie doustnych preparatów siarczanu żelaza zwykle jest niewystarczające ze względu na upośledzone wchłanianie leku z przewodu pokarmowego u chorych z PChN, najlepszą drogą jest podawanie leku dożylnie. U pacjentów ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl , u których nie udaje się uzyskać poprawy po wyrównaniu gospodarki żelazowej i wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości stosowane są leki pobudzające erytropoezę (ESA). Zaliczamy do nich: ludzką rekombinowaną erytropoetynę α i β , darbepoetynę oraz glikol metoksypolietylenowy epoetyny β . Leczenie ESA prowadzone jest dwufazowo: początkowo jest to leczenie wyrównujące niedokrwistość, które ma doprowadzić do uzyskania docelowych wartości hemoglobiny a następnie modyfikuje się dawki leku tak, by utrzymać stężenie hemoglobiny w granicach wartości docelowych (leczenie podtrzymujące). Aktualnie prowadzone są bardzo obiecujące badania kliniczne 3 fazy nad doustnymi preparatami, podwyższającymi stężenie hemoglobiny- inhibitory hydrosylazy prolinowej (doprodustat, vadadustat, roxadustat). [8,29,52]

10.3. Niedożywienie białkowo-kaloryczne

Niedożywienie, to stan niedoboru energii i składników odżywczych spowodowany ich niedostateczną podażą. Wśród chorych z PChN częstość występowania niedożywienia ocenia się na 20-50%, z największą częstością w stadium G5 [53]. Przyczyny tego stanu są złożone. Oprócz niewystarczającego spożycia pokarmów spowodowanego często występującymi zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (jadłowstręt, nieprawidłowe wchłanianie) i restrykcji dietetycznych dotyczących ilości białka, płynów, fosforanów wymienia się także wzmożony katabolizm (w wyniku stanu zapalnego, leczenia nerkozastępczego, współistniejących CVD lub cukrzycy), insulinooporność, hiperleptynemię, kwasicę metaboliczną oraz czynniki socjoekonomiczne i zależne od psychiki chorego (ubóstwo, depresja). Ten rodzaj niedożywienia ustępuje zwykle po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego. Zespół MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) lub MIC (malnutrition, inflammation, cachexia) jest nazywany niedożywieniem typu II. Przewlekły stan zapalny wiąże się ze zwiększonym stężeniem prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, TNF- α), które działają na ośrodek sytości w podwzgórzu, powodują rozpad białek mięśni szkieletowych oraz hipermetabolizm. Oprócz niedożywienia białkowego i obecności cytokin prozapalnych zespół MIA charakteryzuje się hipoalbuminemią. Występowanie miażdżycy przypisuje się często współistniejącemu nadciśnieniu tętniczemu, hiperhomocysteinemii, stresowi oksydacyjnemu powodującemu zaawansowaną glikację i oksydację białek oraz hiperlipidemii. Jest on związany ze szczególnie złym rokowaniem, wzmożoną śmiertelnością oraz brakiem poprawy po włączeniu leczenia nerkozastępczego [54-56].

10.4. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Wpływ przewlekłej choroby nerek na gospodarkę wapniowo-fosforanową oprócz powodowania zaburzeń stężeń tych pierwiastków przejawiać się może także występowaniem zaburzeń metabolizmu witaminy D, wtórnej nadczynności przytarczyc, osteodystrofii nerkowej, zwapnień naczyniowych i tkanek miękkich. Wspólnie określa się je jako CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder) – zaburzenia mineralne i kostne występujące w PChN.

10.4.1. Wtórna nadczynność przytarczyc

Wzmożone wydzielanie parathormonu jako skutek przewlekłej choroby nerek określa się mianem wtórnej nadczynności przytarczyc. Prawidłowe wartości stężeń iPTH (intact-PTH) w surowicy zdrowych osób wynoszą 10-60 pg/ml. Wzrost stężenia tego hormonu można zaobserwować w stadium G3 PChN (zwykle przy eGFR < 45 ml/min/1,73m²

rzadko przy $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) przy mieszczących się jeszcze w granicach normy stężeniach wapnia i fosforu [57]. WNP jest uznawana za jeden z czynników ryzyka CVD, zwiększonej umieralności i progresji PChN [58, 59]. Za główną przyczynę wzmożonej sekrecji PTH uważa się postępującą wraz ze spadkiem GFR niemożność usuwania z ustroju Pi i retencję fosforanów. Hiperfosfatemia wywiera bezpośredni stymulujący wpływ na przytarczycę, ponadto może wywoływać niewielką hipokalcemię i w ten sposób również stymulować te gruczoły do produkcji PTH. Kolejną drogą pobudzania przytarczyc do wydzielania PTH jest wzmożone wytwarzanie czynnika wzrostu fibroblastów przez osteocyty w reakcji na utrzymującą się hiperfosfatemię. Czynniki te hamuje także zachodząca w nerkach (5% aktywności 1α -hydroksylazy) i innych tkankach (85% aktywności 1α -hydroksylazy) hydroksylację witaminy D_3 w pozycji 1, zmniejsza ilość receptorów dla witaminy D_3 na komórkach przytarczyc wywołując powstanie oporności na tą witaminę. Niedobór aktywnej postaci witaminy D_3 wywiera bezpośredni stymulujący efekt na komórki gruczołów przytarczycznych [59-61].

10.4.2. Osteodystrofia nerkowa

Pod pojęciem osteodystrofii nerkowej rozumie się szereg zaburzeń dotyczących struktury kostnej pojawiających się u osób z przewlekłą chorobą nerek począwszy od stadium G3, najwyraźniej wyrażona jest ona jednak u chorych leczonych nerkozastępczo [62]. Prowadzić może w powolny sposób do postępującego inwalidztwa, z początku jednakże pozostając zwykle skąpoobjawowa. Bóle kostno-stawowe, deformacje dotyczące układu szkieletowego, osłabienie mięśni proksymalnych kończyn, świąd i przeczasy skóry, zaczerwienienie spojówek zalicza się do późnych manifestacji schorzenia. Wzrasta ryzyko złamań kostnych zauważalne zwłaszcza w grupie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zarówno w okresie predializacyjnym jak i dializacyjnym [63, 64]. Najbardziej precyzyjne określenie typu osteodystrofii możliwe jest po wykonaniu biopsji kości, w której ocenia się jej metabolizm, mineralizację oraz objętość określane skrótem TMV (turnover, mineralisation, volume). W praktyce jednak to badanie wykonuje się wyjątkowo rzadko a rozpoznawanie stawia się na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań obrazowych i laboratoryjnych.

10.4.2.1. Osteodystrofia ze zwiększonym metabolizmem kostnym

Jest skutkiem wtórnej nadczynności przytarczyc i działania parathormonu w wysokich stężeniach przekraczających 800 pg/ml . W tym typie schorzenia dominuje nasilona osteoliza, można obserwować również niewielkiego stopnia osteogenezę. Resorpcja kości prowadzi do częstych złamań. Najcięższą postacią jest postać powodująca włóknienie jamy szpikowej z powstawaniem torbieli (osteitis fibrosa cystica). Często obserwowana jest obecność

współwystępujących zwapnień pozakostnych; nierzadko obecna kwasica metaboliczna dodatkowo nasila aktywność osteoklastyczną [65].

10.4.2.2. Osteodystrofia z obniżonym metabolizmem kostnym

10.4.2.2.1. Adynamiczna choroba kości.

To najczęściej spotykana postać osteodystrofii z małym metabolizmem kostnym. Częstość występowania schorzenia wzrasta, w niektórych populacjach pacjentów z PChN stanowi ono może najczęstszy rodzaj zaburzeń kostnych. Zalicza się do nich chorych z cukrzycą, w wieku starszym, z hipogonadyzmem i leczonych dializoterapią otrzewnową. Choroba powstaje w wyniku względnego niedoboru parathormonu wywołanego najczęściej jatrogenie poprzez nadmierną supresję przytarczyc spowodowaną stosowaniem aktywnej postaci witaminy D i preparatów wapniowych. Charakteryzuje się niskim poziomem PTH < 100 pg/ml, niskim poziomem fosfatazy alkalicznej, małą gęstością kości i normalną jej mineralizacją. W badaniu histologicznym tkankę kostną cechuje znacznie zmniejszona komórkowość z niewielkimi ogniskami włóknienia. Schorzenie obarczone jest wyjątkowo nasiloną kalcyfikacją pozakostną i ryzykiem CVD [66].

10.4.2.2.2. Osteopatia glinowa

Rozwija się u pacjentów z hiperfosfatemią przyjmujących preparaty glinu lub rzadziej w wyniku stosowania płynów dializacyjnych zawierających glin w zbyt dużym stężeniu (zawartość glinu w płynie dializacyjnym powinna być mniejsza niż 10 µg/l). Glin konkuruje z wapniem w procesie mineralizacji osteoidu, wpływa hamująco na aktywność osteoblastów oraz zaburza prawidłowe wydzielanie parathormonu. Do objawów występujących przy nadmiernej ekspozycji na glin zaliczamy bóle kostno-mięśniowe, niedokrwistość mikrocytarną, zaburzenia ze strony OUN manifestujące się zaburzeniami mowy, miokloniami, drgawkami, omamami i zaburzeniami świadomości. Może być podejrzewana, gdy stężenie glinu w surowicy przekracza 50 µg/l a do potwierdzenia rozpoznania służy test z deferoksamina. Zaleca się stosowanie preparatów glinu jedynie przez krótki okres czasu (max. 4 tygodnie) w przypadku hiperfosfatemii przekraczającej 8,5 mg/dl [67, 68].

10.4.2.2.3. Osteomalacja

Występuje rzadko, głównie w przebiegu małego stężenia aktywnej postaci witaminy D, po usunięciu przytarczyc lub w wyniku niedoboru wapnia i fosforu. Polega na zaburzeniach w mineralizacji osteoidu. Gęstość kości jest wyraźnie zmniejszona a objętość zwiększona. Schorzenie charakteryzować się może uogólnionymi bólami kostnymi, nadwrażliwością

dotykową kości, osłabieniem mięśni proksymalnych kończyn. Pacjenci skarżą się również na trudności z wchodzeniem po schodach [69].

10.4.2.3. Osteodystrofia mieszana

To współwystępowanie zmian kostnych typowych dla nadczynności przytarczyc z osteodystrofią o zwolnionym obrocie kostnym.

10.4.2.4. Osteodystrofia związana z odkładaniem się złogów amyloidu β 2-mikroglobuliny

Pojawić się może w przypadku chorych długotrwale dializowanych. Złogi amyloidu zbudowanego z β 2-mikroglobuliny odkładają się w tkankach okołostawowych głównie w zakresie stawu barkowego oraz nadgarstka (wywołując zespół cieśni nadgarstka). Stężenie β 2-mikroglobuliny wzrasta w przewlekłej chorobie nerek, nie może być ona usunięta nawet przy zastosowaniu wysokowydajnych technik dializacyjnych. Wśród czynników sprawczych powstawania włókien amyloidu zbudowanego z tego białka wymienia się zaawansowane procesy glikacji, oksydacji, obecność łańcuchów lekkich immunoglobulin w surowicy oraz zmodyfikowanych łańcuchów kolagenu. Najskuteczniejszą metodą leczenia amyloidozy dializacyjnej jest transplantacja nerki [70].

10.4.3. Kalcyfilaksja

Nazywana inaczej arteriolopatią mocznicową związana jest z odkładaniem wapnia w ścianie małych naczyń tętniczych skóry i tkanki podskórnej, które następnie ulegać mogą niedokrwiennej martwicy. Często później dołącza się zakażenie bakteryjne trudne do leczenia zachowawczego co nierzadko skutkować może koniecznością interwencji zabiegowej. Przyczyny choroby nie są do końca wyjaśnione ale wymienia się wśród nich zarówno wtórną nadczynność przytarczyc, jak i adynamiczną chorobę kości a także przyjmowanie doustnych antykoagulantów z grupy pochodnych kumaryny (fenprokumon, warfaryna). Na skórze zauważyć można występowanie początkowo niewielkich guzkowych ognisk o szarym zabarwieniu, które są twarde, bolesne a w późniejszym czasie ulegają przekształceniu w niegojące się, rozległe owrzodzenia. W badaniach radiograficznych naczyń zauważalne są rozlane zwężenia tętnic a badanie mikroskopowe ujawnia obecność złogów wapniowych w ścianach tętniczek, zwężenia naczyń i mikrozakrzepy w ich świetle [71, 72].

Zasady postępowania

Wczesne wykrywanie przewlekłej choroby nerek pozwala spowolnić jej przebieg i niejednokrotnie uniknąć krańcowego stadium PChN, które stanowi ogromne obciążenie dla pacjenta jak i systemu opieki zdrowotnej [73]. Przyjmuje się, że u zdrowych osób badania w kierunku przewlekłej choroby nerek należy wykonywać 3 razy w ciągu życia: około 14, 40 i po 60 roku życia. U osób z grupy ryzyka PChN (podeszły wiek, cukrzyca, pacjenci leczeni z powodu nadciśnienia tętniczego, chorób sercowo-naczyniowych, posiadający dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób nerek) takie badania należy powtarzać raz w roku. Podstawowe badania w kierunku PChN, to oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy z wyliczeniem eGFR i badanie ogólne moczu z testem na albuminurię [8]. Po rozpoznaniu PChN zgodnie z kryteriami podanymi w rozdziale 6 należy podjąć próbę identyfikacji przyczyny choroby a następnie poszukać czynników mogących przyspieszyć postęp PChN (tab. 6), powikłań oraz chorób współistniejących.

Tab. 6.

Czynniki przyspieszające postęp przewlekłej choroby nerek

niemodyfikowalne	modyfikowalne
• choroba podstawowa • niski wyjściowy współczynnik przesączania kłębuszkowego • płeć męska • wiek starszy	• wielkość utraty białka z moczem • hipoalbuminemia • hiperglikemia • hiperlipidemia • nadciśnienie tętnicze • palenie tytoniu • niedokrwistość • kwasica metaboliczna

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w początkowych stadiach mogą pozostawać pod opieką lekarza rodzinnego. Zaleca się aby pacjenci z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73m² zostali skierowani do nefrologa [25]. Wczesne skierowanie do specjalisty nefrologa przynosi największe korzyści dla pacjentów znajdujących się w stadium G3 PChN, poprawiając zarówno

jakość ich życia, jak również będąc bardziej ekonomiczne dla płatnika [74]. Wcześniejsze skierowanie do nefrologa może skutkować znacznym zwolnieniem tempa progresji PChN. W jednym z badań odnotowano redukcję rocznego spadku eGFR z 5,4 ml/min/1,73m² do 0,35 ml/min/1,73m², co było spowodowane lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego, glikemii, częstszym stosowaniem inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz rzadszym przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych [75, 76].

Nefroprotekcja obejmuje:

- modyfikację stylu życia (prawidłowa masa ciała, odpowiednia ilość czasu poświęcanego na wysiłek fizyczny, zaprzestanie palenia tytoniu),
- prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego,
- prawidłową kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę,
- ograniczenie spożycia białka w diecie,
- zmniejszenie białkomoczu,
- unikanie środków nefrotoksycznych,
- korektę zaburzeń lipidowych.

Leczenie przewlekłej choroby nerek obejmuje:

- leczenie choroby podstawowej (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, kłębuszkowe zapalenie nerek),
- leczenie powikłań PChN (niedokrwistość, zaburzenia gospodarki mineralnej, kwasowo-zasadowej),
- leczenie nerkozastępcze (dializoterapia otrzewnowa, hemodializa, przeszczepienie nerki).

Programy profilaktyczne wczesnego rozpoznawania przewlekłej choroby nerek zostały wprowadzone w części państw na świecie. Wymienić wśród nich można Wielką Brytanię, Stanach Zjednoczone czy Włochy. Polski świadczeniodawca jak dotychczas nie wprowadził polityki zdrowotnej wczesnego wykrywania choroby nerek. Opisywane jest zmniejszenie ryzyka zgonu wraz z redukcją stadium PChN dokonaną precyzyjniejszą metodą oceny [4].

Artykuł nr 1 / Article nr 1.

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach.

Opis artykułu

Artykuł opublikowano w czasopiśmie „Przegląd lekarski” 2016/ 73/ 5.

Autorami pracy są:

1. lek. Paweł Wróbel, Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach,
2. prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz, Kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
3. dr n. med. Urszula Grabowska, Pracownia Badań Naukowych Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach.

Na podstawie retrospektywnego badania 1452 pacjentów oceniono w nim średnią częstość występowania przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach, porównując ją do częstości występowania schorzenia w populacji światowej. Autorzy opisują również najczęstsze zagrożenia wynikające z choroby oraz możliwości zapobiegania jej postępowi i występowaniu powikłań.

The prevalence of chronic kidney disease in patients of the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce.

Description of the article

The article was published in “Przegląd Lekarski” 2016/ 73/ 5.

The authors are:

1. Paweł Wróbel, MD, Department of Nephrology, Regional Hospital in Kielce,
2. Władysław Sułowicz, Prof PhD MD, Chair and Department of Nephrology, Jagiellonian University Medical College in Krakow,
3. Urszula Grabowska, PhD, Laboratory of Scientific Research, Jan Kochanowski University in Kielce.

In this retrospective study performed on 1452 patients the authors evaluated the prevalence of chronic kidney disease in patients of the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce and compared it to the prevalence of the disease in the world's population. They also describe the most common risks connected with the disease and the possibilities to prevent its progress and complications.

Paweł WRÓBEL¹
 Urszula GRABOWSKA²
 Władysław SUŁOWICZ³

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach

The prevalence of chronic kidney disease among patients of the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce

¹Klinika Nefrologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce
 Kierownik:
 Dr n. med. Krzysztof Bidas

²Pracownia Badań Naukowych
 Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce
 Kierownik:
 Dr n. med. Urszula Grabowska

³Katedra i Klinika Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków
 Kierownik:
 Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

Dodatkowe słowa kluczowe:
 przewlekła choroba nerek
 Szpitalny Oddział Ratunkowy
 wczesne wykrywanie
 skierowanie do nefrologa

Additional key words:
 chronic kidney disease
 Emergency Department
 early diagnosis
 referral to nephrologist

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN) na świecie stale rośnie. Jest to związane ze starzeniem się społeczeństw oraz wzrastającą liczbą chorych na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze a także z miażdżycą i otyłością. Postęp choroby zwiększa ryzyko powikłań i zgonu, zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. W analizie obejmującej 1452 pacjentów (762 kobiet i 690 mężczyzn w wieku 57,4 lat $\pm$ 19,8 lat) Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR) w Kielcach obniżenie eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² stwierdzono u 474 osób (32,6%) a uśredniona wartość eGFR wynosiła 68,6 $\pm$ 22,3 ml/min/1,73 m². Ten wysoki odsetek chorych spełniających kryteria rozpoznania PChN może wynikać z faktu, że do SOR zgłaszają się pacjenci z wysoką współchorobowością a więc z grup zwiększonego ryzyka występowania PChN.

The prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the world is constantly increasing. This is related to the eldering of the societies, growing numbers of patients with diabetes, hypertension, atherosclerosis and obesity. The progress of the disease increases the risk of complications and mortality, especially from cardiovascular causes and leads to end-stage renal disease requiring renal replacement therapy. The analysis involving 1452 patients (762 women and 690 men aged 57.4 years $\pm$ 19.8 years) from the Emergency Department in Kielce revealed reduced eGFR below 60 ml/min/1,73 m² in 474 (32.6%) of participants and mean values of eGFR was 68.6 $\pm$ 22.3 ml/min/1.73 m². Such high percentage of patients fulfilling criteria of CKD may be due to the fact that to the Emergency Department

coming patients with high comorbidity and with increased risk of kidney disease.

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) staje się powoli problemem społecznym. Notowany jest globalny wzrost częstości jej występowania. Ten ogólnosiwiatowy trend jest spowodowany wzrastającą zachorowalnością na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze ale również rosnącą populacją ludzi w podeszłym wieku, otyłych i z miażdżycą [1,2]. Obecność PChN wiąże się ze zwiększonym ryzykiem współchorobowości i zgonu, w przeważającej większości w następstwie powikłań z zakresu układu sercowo-naczyniowego [3-6]. Z drugiej strony progresja PChN prowadzi u części pacjentów do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego. Skutkuje to zarówno obniżeniem jakości życia jak też powoduje znaczne obciążenie dla chorego i systemu opieki zdrowotnej [7]. Wczesne wdrożenie leczenia i prewencji chorób sprzyjających rozwojowi i postępowi PChN oraz systematyczna opieka nefrologiczna nad chorymi może spowolnić szybkość utraty czynnych nefronów [8]. Przewlekła choroba nerek w przeważającej

większości daje znikome bądź niecharakterystyczne objawy. Ważne więc staje się jej aktywne poszukiwanie i badanie pacjentów z grup ryzyka. Niezbędna jest w tym zakresie ścisła współpraca nefrologa z lekarzami pierwszego kontaktu i edukacja pacjentów. W piśmiennictwie brak danych dotyczących częstości występowania przewlekłej choroby nerek w regionie świętokrzyskim. Województwo zamieszkuje 1,26 mln osób a powiat kielecki wraz z miastem Kielce 407280 osób [9]. Szpitalny Oddział Ratunkowy przy Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach jest jak na razie jedynym tego typu miejscem dla tak dużej grupy ludzi.

Celem niniejszego opracowania była ocena częstości występowania upośledzonej funkcji nerek w oparciu o obliczone wartości filtracji kłębuszkowej (eGFR), wśród pacjentów zgłaszających się do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach.

Materiał i Metodyka

Analizie poddano 1452 osoby, które

Adres do korespondencji:
 Paweł Wróbel
 Klinika Nefrologii
 Wojewódzki Szpital Zespolony
 25-736 Kielce, ul. Grunwaldzka 45
 E-mail: pawel.wrobel@wszkielce.pl

zgłosili się do wymienionego oddziału w przeciągu jednego miesiąca w 2015 r. Chorzy poddani ocenie stanowią pod wieloma względami populację wyjątkową. SOR funkcjonuje bowiem jako oddział ratunkowy połączony z izbą przyjęć (kardiologiczną, internistyczną, chirurgiczną, ortopedyczną, ginekologiczną, neurologiczną). Trafiają więc tutaj zarówno pacjenci z wielonarządowymi urazami wymagającymi terapii w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii, chorzy kardiologiczni, „udarowi”, wymagający zabiegu chirurgicznego zarówno w trybie pilnym jak i planowym, ale również, co jest poważną bolączką oddziałów ratunkowych w Polsce, chorzy z błahymi dolegliwościami, potrzebujący czasem jedynie powtórzenia recepty na leki. Większość jednak z tych pacjentów należy do grup zwiększonego ryzyka wystąpienia PChN. Wszystkie osoby poddane analizie miały pobraną krew celem wykonania podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia krwi, badania biochemiczne w tym oznaczenie stężenia kreatyniny).

Dokonano retrospektywnej oceny wartości eGFR w zależności od wieku oraz płci pacjentów. Lekarze dyżurni SOR, ze względu na obciążenie, nie poszukiwali aktywnie ewentualnej choroby nerek, w związku z czym badanie pozwoliło na ocenę częstości przypadkowego jej stwierdzenia. Tym samym nie była również możliwa dokładna ocena współistniejących nieprawidłowości strukturalnych lub czynnościowych nerek i czasu trwania danego eGFR, a co za tym idzie, zgodnie z obowiązującą definicją PChN [10], możemy mówić jedynie o ubytku filtracji kłębuszkowej. Choć w badanej grupie mogli być obecni pacjenci z ostrym uszkodzeniem filtracji kłębuszkowej, to w przeważającej większości byli chorzy z uszkodzeniem narządu w następstwie PChN. Ponadto ze względu na brak możliwości rutynowego wykonania oznaczenia albuminurii nie oceniono wskaźnika albuminy do kreatyniny (ACR – albumin creatinine ratio).

Stężenie kreatyniny oznaczono w Laboratorium Diagnostycznym szpitala, posługując się metodą Jaffe'go a następnie oszacowano GFR oraz przyporządkowano do poszczególnych stadiów PChN [10]:

G1: $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$
 G2: $90 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
 G3a: $60 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
 G3b: $45 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
 G4: $30 \text{ ml/min/1,73m}^2 > eGFR \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
 G5: $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Do oceny eGFR użyto skróconego wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$eGFR = 186 \times P_{cr} \text{ (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{wiek (lata)}^{-0,203}$ (x 0,742 dla kobiet)

To metoda pośrednia ale pozwalająca na szybką ocenę przeszacowania kłębuszkowego. Wzór ten dzięki niewielkiej ilości potrzebnych danych (znając stężenie kreatyniny pozostałe niezbędne dane do wyliczenia eGFR zawarte są w numerze

PESEL) oraz zabiegom środowiska nefrologicznego zaczął być powszechnie używany przez laboratoria diagnostyczne w Polsce i eGFR jest automatycznie wyliczany wraz z oznaczeniem stężenia kreatyniny. Z dużą dokładnością oszacowuje on filtrację kłębuszkową zwłaszcza u pacjentów z eGFR poniżej $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ [11].

Wyniki

W okresie poddanym analizie do Oddziału Ratunkowego zgłosili się 1452 osoby. Wśród nich były 762 kobiety, co stanowiło 52% oraz 690 mężczyzn (48%), stosunek kobiet do mężczyzn 1,1:1. Przynależność do poszczególnych stadiów PChN w zależności od płci zestawiono w tabeli I. Średnia wieku zgłaszających się osób płci męskiej (Ryc. 2) stanowiła $56,3 \pm 18,5$ lat, najmłodszy mężczyzna 18 lat, najstarszy 93 lata. Pośród osób płci żeńskiej (Ryc. 3) średnia wieku wyniosła $58,4 \pm 20,9$ lat (min. 18 lat, max- 101 lat).

Średni wiek chorych w poszczególnych stadiach PChN w zależności od płci zestawiono w tabeli II, a częstość występowania poszczególnych stadiów PChN w zależności od grup wiekowych w tabeli III. Uśredniona

wartość eGFR wyniosła dla wszystkich badanych (Ryc. 4) $68,6 \pm 22,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - wśród mężczyzn (Ryc. 5) $73,5 \pm 22,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, a wśród kobiet (Ryc. 6) $64,2 \pm 21,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Rozkład płci w poszczególnych stadiach PChN zestawiono na rycinie 7.

W badanej grupie chorych wartości eGFR obniżały się wraz z wiekiem (Ryc. 8). Szczegółowy rozkład poszczególnych stadiów PChN w analizowanych grupach wiekowych przedstawiono na rycinie 9.

Większość osób zgłaszających się byli to pacjenci po 50 roku życia. Obniżenie eGFR poniżej $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pozwalające z dużym prawdopodobieństwem rozpoznać PChN stwierdzono u 32,6% badanych (474 osoby). Wśród nich większość stanowiły kobiety 63,5% (301 osób), mężczyźni 36,5% (173 osoby). Ponad połowa badanych (50,7%) miała łagodnie obniżony eGFR. W stadium G1 przeważają mężczyźni, podczas gdy począwszy od stadium G2 w każdym następnym zdecydowanie dominują kobiety. Można zauważyć spadek eGFR wraz z wiekiem u mężczyzn, podczas gdy wśród kobiet zależność ta występuje jedynie do stadium G4. Kobiety z $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ okazały się średnio o 10 lat młodsze niż te z $eGFR 15-30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Tabela I
Stadia PChN w zależności od płci.
 Stages of CKD according sex.

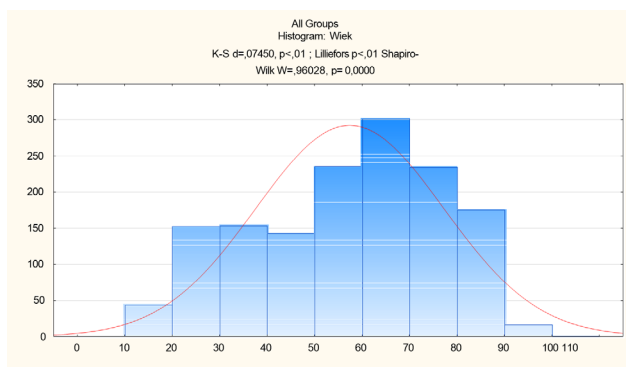
Stadium PChN	Pacjenci ogółem	Kobiety	Mężczyźni
G1	241 (16,6%)	85 (35,3%)	156 (64,7%)
G2	737 (50,76%)	376 (51%)	361 (49%)
G3a	268 (18,45%)	157 (58,6%)	111 (41,4%)
G3b	145 (9,99%)	99 (68,3%)	46 (31,7%)
G4	50 (3,44%)	36 (72%)	14 (28%)
G5	11 (0,76%)	9 (81,9%)	2 (18,1%)

Tabela II
Średni wiek chorych w poszczególnych grupach PChN.
 Mean patients age in consecutive stages of CKD.

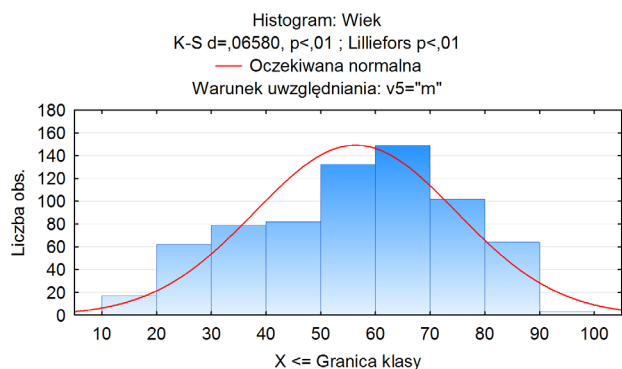
Stadium PChN	Pacjenci ogółem	Kobiety	Mężczyźni
G1	$39,5 \pm 16$ lat	$34,1 \pm 15,7$ lat	$42,4 \pm 15,5$ lat
G2	$53,6 \pm 17,9$ lat	$51,8 \pm 18,8$ lat	$55,5 \pm 16,8$ lat
G3a	$69,1 \pm 12,9$ lat	$69,9 \pm 12,2$ lat	$68 \pm 13,9$ lat
G3b	$76,5 \pm 10,1$ lat	$77,3 \pm 10$ lat	$74,8 \pm 10,2$ lat
G4	$78,9 \pm 11,1$ lat	$80,1 \pm 10,7$ lat	$75,9 \pm 11,9$ lat
G5	$72,5 \pm 15,4$ lat	$69,7 \pm 15,3$ lat	$85,5 \pm 10,6$ lat

Tabela III
Częstość występowania poszczególnych stadiów PChN w zależności od grup wiekowych.
 Prevalence of consecutive stages of CKD according age groups.

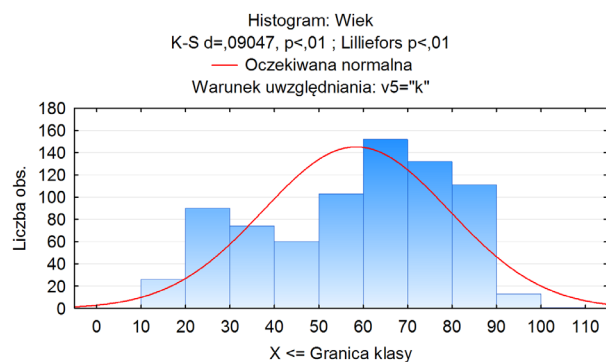
Grupa wiekowa	eGFR MDRD G1	eGFR MDRD G2	eGFR MDRD G3a	eGFR MDRD G3b	eGFR MDRD G4	eGFR MDRD G5	Wiersz Razem
18-35	104	138	6	0	0	0	248
35-50	64	140	16	1	0	1	222
50-65	60	234	59	21	5	2	381
65-80	11	166	128	55	18	5	383
>80	2	59	59	68	27	3	218
Ogół	241	737	268	145	50	11	1452



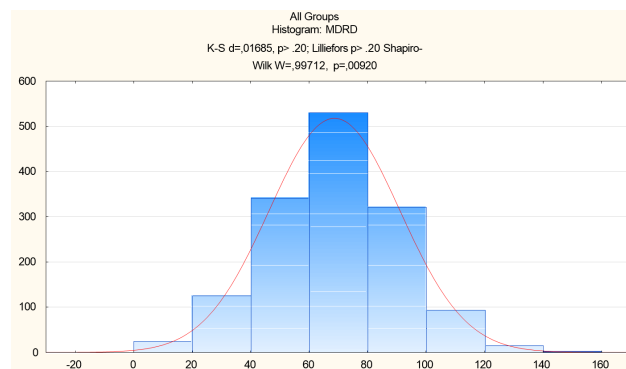
Rycina 1
Rozkład wieku wszystkich badanych pacjentów.
Age distribution among studied patients.



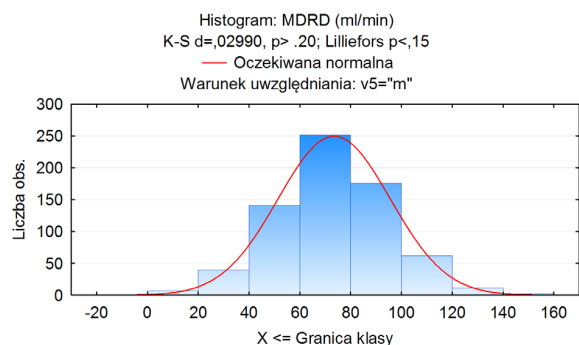
Rycina 2
Rozkład wieku badanych mężczyzn.
Age distribution among studied men.



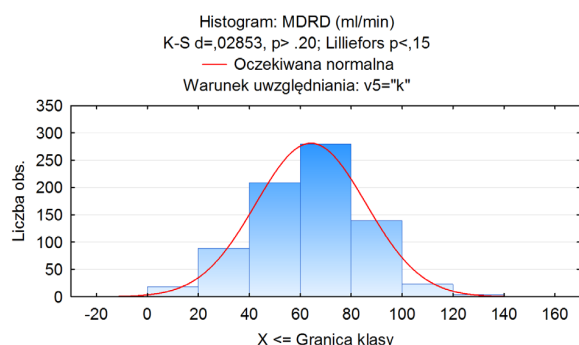
Rycina 3
Rozkład wieku badanych kobiet.
Age distribution among studied women.



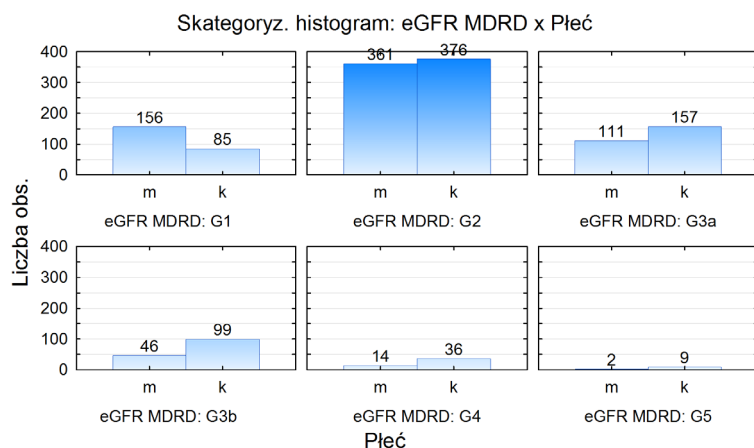
Rycina 4
Rozkład wartości eGFR wśród badanej populacji.
eGFR values distribution among studied population.



Rycina 5
Rozkład wartości eGFR wśród badanych mężczyzn.
eGFR values distribution among studied men.



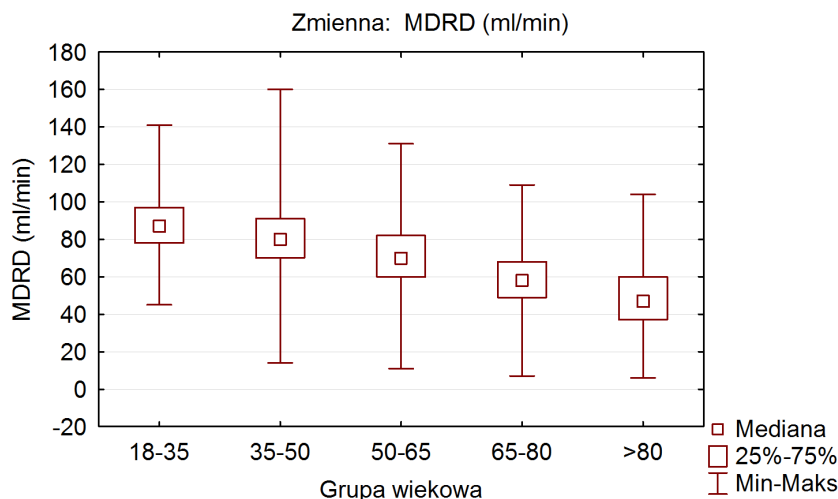
Rycina 6
Rozkład wartości eGFR wśród badanych kobiet.
eGFR values distribution among studied women.



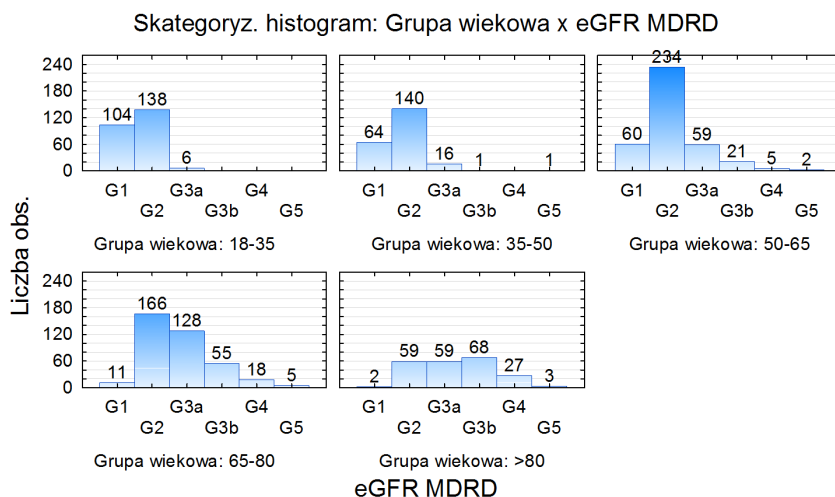
Rycina 7
Stadia PChN w zależności od płci.
Stages of CKD according sex.

Dyskusja

Duża liczba pacjentów z wartością eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² wynika najprawdopodobniej z faktu, że do SOR zgłaszają się głównie pacjenci z wysoką współchorobowością, u których uszkodzenie nerek występuje częściej niż w ogólnej populacji. Na świecie częstość występowania PChN waha się w granicach 7-18% [12-15]. Z dostępnego piśmiennictwa wynika, że wyższe wartości można odnotować w populacjach o zwiększonym ryzyku występowania przewlekłej choroby nerek. W takich grupach eGFR < 60 ml/min/1,73 m² odnotowano u 43,3% [16] a nawet 50% badanych [17]. Do grup ryzyka przewlekłej choroby nerek zaliczają się pacjenci: w podeszłym wieku, z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek, chorzy z chorobami autoimmunologicznymi, niską masą urodzeniową,



Rycina 8
Wartości eGFR w zależności od grup wiekowych.
eGFR values according age groups.



Rycina 9
Stadia PChN w poszczególnych grupach wiekowych.
Stages of CKD according age groups.

z przebyłym ostrym uszkodzeniem nerek, z kamicą układu moczowego, nefropatią zaporową, nowotworami czy stosującymi leki nefrotoksyczne. Niemalże 33% odsetek chorych z eGFR obniżonym poniżej 60 ml/min/1,73 m² zgłaszających się do SOR w Kielcach zastanawia ale także skłania do refleksji nad koniecznością dalszego monitorowania przez nefrologów tej grupy chorych i możliwością ograniczenia postępu PChN. Stałą opieką nefrologiczną winni być objęci nie tylko pacjenci z bardziej zaawansowanych stadiów PChN ale również chorzy z grupy 2, których jest stosunkowo dużo. Wzrastająca liczba chorych z przewlekłą chorobą nerek a także jej schyłkową formą jest szczególnie zauważalna w krajach rozwijających się i rozwiniętych. Jest to skutkiem narastającej liczby chorych na cukrzycę, nadciśnienie tętnicze ale również przyczynia się do tego poprawa warunków życiowych i bytowych powodując zwiększenie liczby ludzi z nadwagą i otyłych, o małej aktywności ruchowej [18,19]. Szacuje się, że ryzyko zgonu osoby z przewlekłą chorobą nerek jest 10-20 razy większe niż osoby w

tym samym wieku niechorującej na nerki, a spadek GFR o każde 10 ml/min/1,73 m² powoduje wzrost tego ryzyka o około 5% [20]. W wieku ponad 65 lat mężczyźni ze stężeniem kreatyniny wyższym niż 1,5 mg/dl i kobiety wyższym niż 1,3 mg/dl charakteryzują się większą śmiertelnością roczną z jakiegokolwiek przyczyny (7,7% vs 2,9%) oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (3,6% vs 1,3%) niż osoby z prawidłowym stężeniem kreatyniny [21]. Gansevoort i wsp. stwierdzili 2-4 wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [22]. Ta negatywna relacja między zmniejszeniem GFR a śmiertelnością zauważalna jest zwłaszcza w populacjach chorych z cukrzycą, niewydolnością serca, w starszym wieku oraz poddawanych zabiegom operacyjnym w znieczuleniu ogólnym [23,24]. Ito i wsp. po ocenie 2107 japońskich chorych z cukrzycą typu 2 zaobserwowali wzrost częstości występowania czynników ryzyka (wiek > 65 lat, płeć męska, nadciśnienie tętnicze, albuminuria, hiperurykemia, niski poziom cholesterolu HDL, niedokrwistość) wraz z progresją przewlekłej choroby nerek [25].

Sugeruje się, że za wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek odpowiedzialne są: stan zapalny, stres oksydacyjny, dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, zwapnienia naczyń wieńcowych, hiperhomocysteinemia oraz przyjmowanie leków immunosupresyjnych [26]. Najwyższa śmiertelność notowana jest wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, a zwłaszcza dializowanych [12]. Postępowanie terapeutyczne odpowiednio wcześniej zapoczątkowane może znacznie spowolnić lub nawet zahamować postęp choroby nerek. W badaniu PolNef 2007 u chorych z przewlekłą chorobą nerek pozostających pod stałą opieką nefrologa roczny ubytek GFR był mniejszy w porównaniu do nieleczonych przez specjalistę chorób nerek (2,3 vs 1,7 ml/min/1,73m²/rok) [8]. Ważne jest objęcie badaniami przesiewowymi chorych z powyższych grup ryzyka, wykonując u nich raz w roku: test na albuminurię lub też oznaczenie stosunku albuminy do kreatyniny w moczu, oznaczenie stężenia kreatyniny w osoczu z oszacowaniem GFR, badanie ogólne moczu oraz USG jamy brzusznej z oceną nerek. Takie badania zaleca się także u zdrowych ludzi przynajmniej 3 krotnie w ciągu życia: w młodości około 14 roku życia, w wieku średnim- około 40 roku życia oraz w wieku podeszłym powyżej 65 roku życia [27]. Najbardziej optymalnym czasem skierowania pacjenta do specjalisty nefrologa jest wczesny okres rozwoju chorób nerek. Zaleca się aby byli do niego skierowani wszyscy pacjenci z eGFR poniżej 30 ml/min/1,73 m², z progresją przewlekłej choroby nerek (przez co rozumiane jest przejście do wyższej kategorii eGFR z jego zmniejszeniem o ponad 25% w stosunku do wartości wyjściowej), chorzy z PChN i opornym nadciśnieniem tętniczym wymagający stosowania co najmniej 4 leków hipotensyjnych [28]. Objęcie chorego specjalistyczną opieką nefrologiczną we wstępnym okresie choroby pozwala wdrożyć wczesną diagnostykę oraz odpowiednie postępowanie terapeutyczne a także prowadzić prawidłową kontrolę chorób współistniejących. Ponadto u pacjentów wchodzących w okres schyłkowej niewydolności nerek daje to czas na właściwe przygotowanie chorego do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej, łącznie z wytworzeniem odpowiednio wcześniej dostępu dializacyjnego i rozpoczęcia dializ w optymalnym dla pacjenta momencie. Późne skierowanie pacjenta do nefrologa skutkuje zwiększoną umieralnością zarówno krótko- jak i długookresową, zwiększoną chorobowością i kosztami leczenia oraz częstszym wykonywaniem dializ ze wskazań nagłych. Dializy ze wskazań nagłych w przeważającej większości to hemodializy przy użyciu czasowego dostępu do dializ, wykonywane w przypadku zaawansowanej mocznicy niejednokrotnie z współwystępującym przewodnieniem, nasiloną kwasicą metaboliczną i hiperkaliemią. Stosowanie cewników nietunelizowanych niesie ze sobą także wzmożone prawdopodobieństwo występowania zakażeń. W badaniu przeprowadzonym przez Kim i wsp. obejmującym 1028 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, z których 599 było skierowanych wcześniej do nefrologa (rok

lub wcześniej przed rozpoczęciem dializ), wykazano, iż późne skierowanie jest czynnikiem ryzyka zgonu niezależnie od wieku, płci czy masy ciała [29]. Odpowiednio wczesne skierowanie pacjenta do specjalisty nefrologa w dużej mierze zależy od właściwego podejścia lekarza pierwszego kontaktu. Schorzenia nerek to trudna i złożona dziedzina i większość lekarzy POZ nie ma odpowiedniego doświadczenia klinicznego do zapewnienia takim chorym odpowiedniej opieki. Korzyści płynące z wczesnego objęcia pacjenta specjalistycznym leczeniem nefrologicznym są często niedoceniane w środowisku lekarzy pierwszego kontaktu a nefrolog postrzegany jako lekarz zajmujący się jedynie dializami [30]. Także lekarze innych specjalności wydają się bagatelizować konieczność skierowania pacjenta do nefrologa. W jednym z badań stwierdzono, że za zbyt późne skierowanie pacjenta do nefrologa lekarze ogólni odpowiedzialni byli w 20%, podczas gdy internści w 60%, kardiologowie w 40% a urologowie w 25% [31]. Po wprowadzeniu przez Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii zalecenia powszechnego stosowania wzoru MDRD i częstych szkoleń skierowanych do lekarzy rodzinnych sytuacja wydaje się poprawiać. Szkolenia z tego zakresu są niezbędne również dla pacjentów. W badaniu PolNef aż 9 na 10 pacjentów, którzy otrzymali skierowanie do nefrologa nie skorzystało chociażby z jednorazowej konsultacji [8]. Spadek eGFR wraz z wiekiem zauważony w badaniu jest rzeczą oczywistą w związku z malejącą, zwłaszcza po czterdziestym roku życia, ilością czynnych nefronów. Niższy wiek kobiet w stadium G5 niż w stadium G4 w przeciwieństwie do mężczyzn wyjaśnić można większą umieralnością tych ostatnich zwłaszcza w grupach ryzyka kardiologicznego, które, jak wspomniano wyżej, wzrasta jeszcze bardziej w niewydolności nerek.

Należy również wspomnieć, iż szacowanie GFR na podstawie stężenia kreatyniny może nieść ze sobą możliwość zafałszowania, wynikającego z masy mięśniowej (zwłaszcza niskiej z BMI <20 kg/m²), cewkowej i pozanerkowej sekrecji kreatyniny a także u kobiet ciężarnych. Pozanerkowa eliminacja kreatyniny ulega nasileniu w miarę spadku przesączania kłębuszkowego i może być związana z jej rozkładem przez bakterie jelitowe. Związkiem, który pozwala na dokładniejszą ocenę wartości przesączania kłębuszkowego jest cystatyna C. To drobnocząsteczkowe białko z grupy inhibitorów proteaz cysteinowych powstaje we wszystkich komórkach organizmu i jest wydzielane do krwioobiegu ze stałą szybkością a następnie, po prawie całkowitym przefiltrowaniu w kłębuszku, reabsorbowane i metabolizowane w komórkach cewek proksymalnych. Z tego powodu jej stężenie jest zależne przede wszystkim od GFR i może być bardziej przydatne w jego szacowaniu, zwłaszcza we wczesnych stadiach ubytku filtracji kłębuszkowej (eGFR_{cr-cys}). Jeszcze dokładniejsze w tym względzie może okazać szacowanie GFR jednocześnie w oparciu o stężenie kreatyniny i cystatyny C (eGFR_{cr-cys}) [32]. Fan i wsp. wykazali, że precyzyjniejsze oszacowanie GFR za pomocą łącznie kreatyniny i cystatyny C (ale nie samej cysta-

tyny C) jest niezależne od grupy wiekowej, płci czy masy mięśniowej [33]. Skupien i wsp. badając grupę pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowali jednak, że o ile oszacowanie przesączania kłębuszkowego przy użyciu stężenia kreatyniny i cystatyny C (eGFR_{cr-cys}) pozwala rzeczywiście ustalić jego wartość bardziej precyzyjnie, o tyle dla przewidywania postępu do schyłkowej niewydolności nerek i zgonu przed stadium krańcowym PChN lepsze okazuje się użycie samego stężenia cystatyny C (eGFR_{cys}) [34]. Także Pavkov i Knowler po przebadaniu 234 Indian Pima z cukrzycą typu 2 i albuminurią (ACR>30 mg/g) stwierdzili, że stężenie cystatyny C pozwala u takich chorych lepiej prognozować postęp przewlekłej choroby nerek do schyłkowej ich niewydolności niż stężenie kreatyniny [35]. Wykazano także, że cystatyna C ma lepszą wartość predykcyjną w ocenie ryzyka zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z małą masą mięśniową i chorobą tętnic obwodowych [36]. Bardziej precyzyjna ocena przesączania kłębuszkowego przy użyciu cystatyny C jest również ważna przy odpowiednim dawkowaniu leków, które są wydalone przez nerki. Z zadowoleniem należy przyjąć fakt, że stężenie cystatyny C jest oznaczane w coraz większej ilości laboratoriów diagnostycznych, mając nadzieję, że będzie ono także częściej wykorzystywane przez nefrologów w Polsce, choć wysoka cena oznaczenia limituje jego wykorzystanie. Wytyczne KDIGO sugerują pomiar stężenia cystatyny C i oszacowanie na tej podstawie GFR w sytuacjach obejmujących dawkowanie leków oraz potwierdzanie przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w granicach 45-60 ml/min/1,73 m², u których nie stwierdza się wskaźników uszkodzenia nerek [10].

Podsumowanie

Częstość występowania choroby nerek wśród pacjentów kieleckiego SOR jest duża, większa niż średnia częstość występowania PChN na świecie. Może to wynikać z faktu, że o pomoc medyczną zwracają się pacjenci z współwystępującymi schorzeniami, które mogły być przyczyną zgłoszenia się do SOR. Wielu z nich ma jednak nie rozpoznawane wcześniej uszkodzenie nerek. Ich identyfikacja stwarza szansę na objęcie tych chorych wcześniejszą opieką nefrologiczną. Wcześniej podjęta interwencja nefrologiczna może spowolnić postęp choroby, wydłużyć życie, poprawić jego komfort. Niezbędne do tego jest ścisłe współdziałanie lekarzy rodzinnych i innych specjalności z nefrologami. Równie istotna jest odpowiednia współpraca ze strony pacjenta, dlatego duże znaczenie ma wdrożenie w tej grupie chorych edukacji na temat PChN. Starzenie się społeczeństwa i wzrastająca zachorowalność na choroby cywilizacyjne takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze a także złe nawyki żywieniowe i siedzący tryb życia przyczyniają się do wzrostu ilości chorujących na przewlekłą chorobę nerek. PChN zwiększa ryzyko zgonu, zwłaszcza z powodów sercowo-naczyniowych a także wymaga zwiększonych nakładów finansowych ze strony ubezpieczyciela.

Piśmiennictwo

1. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ: End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1994; 121: 912-918.
2. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ. et al: Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 2934-2941.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-1305.
4. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S. et al: Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113: 2713-2723.
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B. 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. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
6. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y. et al: Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 21-30.
7. Amarean MS, Geetha R: Early diagnosis of CKD and its prevention. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 41-46.
8. Rutkowski B, Król E, Czarniak P, Szczepniak P, Szubert R. et al: Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007. *Nefrol Dial Pol.* 2009; 13: 53-57.
9. Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2014 r. Warszawa: Główny Urząd Statystyczny. 2014-07-24. ISSN: 1505-5507.
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/CKD.php
11. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP. et al: Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2749-2757.
12. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1-12.
13. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C. et al: Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int.* 2006; 70: 800-806.
14. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, Garcia F, EPRICE Study Group: Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPRICE study. *Nephrology* 2010; 30: 78-86.
15. Zhang QL, Rothenbacher D: Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
16. McClellan W, Warnock DG, McClure L, Campbell RC, Newsome BB. et al: Racial differences in the prevalence of chronic kidney disease among participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 1710-1715.
17. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, Keane WF, Collins A. et al: Early detection of kidney disease in community settings. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 22-35.
18. McClellan WM: The epidemic of renal disease- what drives it and what can be done. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1461-1464.
19. Himmelfarb J, Tuttle KR: New therapies for diabetic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2549-2550.
20. Książek A, Rutkowski B (red): *Nefrologia*. Wyd. Czelej Lublin, 2004; 446-464.
21. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mitchell MB. et al: Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279: 585-592.
22. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ. et al: Chronic kidney

- disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382: 339-352.
23. **Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW:** The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 681-689.
 24. **Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL. et al:** Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Circulation* 2004; 110: 3667-3673.
 25. **Ito H, Antoku S, Furusho M, Shinozaki M, Abe M. et al:** The prevalence of the risk factors for atherosclerosis among type 2 diabetic patients is greater in the progressive stages of chronic kidney disease. *Nephron extra.* 2013; 3: 66-72.
 26. **Cai Q, Mukku VK, Ahmad M:** Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 9: 331-339.
 27. **Myśliwiec M. (red):** *Nefrologia.* Medical Tribune Polska, Warszawa 2009: 346-350.
 28. **Gajewski P (red. prow.):** *Interna Szczeklika.* Kraków: Medycyna Praktyczna 2015; 1498-1508.
 29. **Kim do H, Kim M, Kim H, Kim YL, Kang SW. et al:** Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage renal disease in Korea. *PLoS One* 2013; 8: e55323.
 30. **Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E:** Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 490-496.
 31. **Van Biesen W, Wiedemann M, Lameire N:** End-stage renal disease treatment: a European perspective. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 55-62.
 32. **Pavkov ME, Nelson RG:** Improved early risk stratification with cystatin C-based estimated GFR. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 745-748.
 33. **Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P. et al:** Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1195-1203.
 34. **Skupien J, Warram JH, Groop PH, Krolewski AS:** Cystatin-based estimated GFR versus creatinine-based and creatinine- and cystatin-based estimated GFR for ESRD and mortality risk in diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 184-186.
 35. **Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, Williams DE, Lemley KV. et al:** Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 33-41.
 36. **Otaki Y, Takahashi H, Watanabe T, Yamaura G, Funayama A. et al:** Cystatin C-based eGFR is a superior prognostic parameter to creatinine-based eGFR in post-endovascular therapy peripheral artery disease patients. *Circ J.* 2015; 79: 2480-2486.

Artykuł nr 2 / Article nr 2.

Porównanie częstości występowania przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach w oparciu o szacowanie GFR na podstawie skróconego wzoru MDRD lub CKD-EPI.

Opis artykułu

Artykuł opublikowano w czasopiśmie „Przegląd lekarski” 2016/ 73/ 7.

Autorami pracy są:

1. lek. Paweł Wróbel, Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach,
2. prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz, Kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Na podstawie retrospektywnego badania 1452 pacjentów oszacowano w nim wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach używając wzorów skróconego MDRD i CKD-EPI. Następnie oceniono różnice pomiędzy uzyskanymi wartościami w odniesieniu do ogółu pacjentów, stadiów przewlekłej choroby nerek, płci i grup wiekowych. Autorzy opisują również inne dostępne możliwości oceny filtracji kłębuszkowej.

**Comparison of the prevalence of chronic kidney disease
in patients of the Emergency Department
of the Regional Hospital in Kielce based on GFR
estimation according the abbreviated MDRD formula
or CKD-EPI equation.**

Description of the article

The article was published in “Przegląd Lekarski” 2016/ 73/ 7.

The authors are:

1. Paweł Wróbel, MD, Department of Nephrology, Regional Hospital in Kielce,
2. Władysław Sułowicz, Prof PhD MD, Chair and Department of Nephrology, Jagiellonian University Medical College in Krakow.

In this retrospective study performed on 1452 patients the authors estimated the glomerular filtration rate (eGFR) using abbreviated MDRD formula and CKD-EPI equation. The obtained values were then compared in relation to all patients, to the consecutive stages of chronic kidney disease, to gender and age groups. The authors also describe other options available to assess glomerular filtration rate value.

Paweł WRÓBEL¹
Władysław SUŁOWICZ²

Porównanie częstości występowania przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach w oparciu o szacowanie GFR na podstawie skróconego wzoru MDRD lub CKD-EPI

Comparison of the prevalence of chronic kidney disease in patients of the Emergency Department of the Regional Hospital in Kielce based on GFR estimation according abbreviated MDRD formula or CKD-EPI equation

¹Klinika Nefrologii,
Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
Kierownik:
Dr n. med. Krzysztof Bidas

²Katedra i Klinika Nefrologii,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
Kraków
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Władysław Sułowicz

Dodatkowe słowa kluczowe:
przewlekła choroba nerek
Szpitalny Oddział Ratunkowy
eGFR
MDRD
CKD-EPI

Additional key words:
chronic kidney disease
Emergency Department
eGFR
MDRD
CKD-EPI

Wstęp: Ocena przesączania kłębuszkowego pełni kluczową rolę w rozpoznawaniu przewlekłej choroby nerek (PChN). W codziennej praktyce służą do tego wzory szacujące GFR na podstawie stężenia kreatyniny we krwi. Szeroko stosowany skrócony wzór MDRD jest mało precyzyjny wśród osób z łagodnie upośledzoną czynnością nerek, niedoszacowując przesączanie kłębuszkowe dla wartości szacowanego GFR (eGFR) większych niż 60 ml/min/1,73 m². Alternatywą może okazać się wzór CKD-EPI zalecany w wytycznych KDIGO.

Celem pracy: było porównanie częstości występowania poszczególnych stadiów PChN w grupie pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego, u których eGFR obliczano w oparciu o wzór MDRD oraz CKD-EPI.

Materiał i Metodyka: Badaniem retrospektywnym objęto 1452 pacjentów (762 kobiet i 690 mężczyzn w wieku 57,4 lat ± 19,8 lat). W oparciu o skrócony wzór MDRD i CKD-EPI obliczano eGFR a następnie porównano otrzymane wyniki analizując przynależność pacjentów do poszczególnych stadiów PChN w zależności od zastosowanego wzoru, płci i wieku.

Wyniki: Średnie wartości eGFR dla obu wzorów były zbliżone i wyniosły dla MDRD 68,6 ± 22,3 ml/min/1,73 m² a CKD-EPI 69,18 ± 24,4 ml/min/1,73 m². Największe różnice odnotowano w początkowych stadiach PChN gdzie w wyniku kalkulacji wzorem CKD-EPI względem MDRD stwierdzono wzrost populacji osób w stadium G1 PChN o 5,7% (342 vs 241 osób) oraz redukcję o 7,8% (625 vs 737) w stadium G2.

Wnioski: Oba wzory wykazują zbliżoną wartość w szacowaniu PChN. Różnice dotyczą głównie stadiów G1 i G2.

Introduction: Glomerular filtration rate plays a key role in the diagnosis of chronic kidney disease (CKD). In everyday practice GFR is estimated using equations based on serum creatinine. Commonly used abbreviated MDRD formula is not very precise in patients with mildly impaired renal function, underestimating eGFR when greater than 60 ml/min/1.73 m². CKD-EPI formula, recommended by KDIGO, might be a good alternative in this situation.

The aim of the study was to compare the prevalence of consecutive stages of CKD in the group of patients from Emergency Department having calculated eGFR according MDRD and CKD-EPI formulas.

Material and Methods: The retrospective study was performed in the group of 1,452 patients (762 women and 690 men aged 57.4 years ± 19.8 years). Estimated GFR (eGFR) was calculated based on MDRD and CKD-EPI formulas and the obtained results were analyzed according patients location in the consecutive group of CKD, used formulas, sex and age.

Results: The mean values of eGFR for both formulas were similar and for MDRD was 68.6 ± 22.3 ml/min/1.73 m² while for CKD-EPI 69.18 ± 24.4 ml/min/1.73 m². The highest differences were observed in the early stages of CKD where the calculation of eGFR based on CKD-EPI vs MDRD formula gives an increase of population in stage G1 of CKD by 5.7% (342 vs 241 persons) and reduction by 7.8% (625 vs 737) in the stage G2.

Conclusions: Both formulas have the similar value in the estimation of CKD. The differences concerning mainly G1 and G2 stages.

Adres do korespondencji:
Paweł Wróbel
Klinika Nefrologii
Wojewódzki Szpital Zespolony
25-736 Kielce, ul. Grunwaldzka 45
tel. 692093553
email: pawel.wrobel@wszkielce.pl

Wstęp

Stężenie kreatyniny jest aktualnie najczęściej używanym parametrem do oceny czynności nerek. Powstaje ona w mięśniach w wyniku rozpadu fosforanu kreatyny a następnie jest wydalana z moczem ze stałą szybkością w wyniku przesączania kłębuszkowego. Niewielka ilość tego związku może być także eliminowana drogą sekrecji cewkowej lub pozanerkowej. Wzrost stężenia kreatyniny jest zawsze skutkiem uszkodzenia mięszu nerkowego, jednak jest obserwowany dopiero przy utracie około połowy czynnych nefronów [1]. Ocena jedynie samej kreatyninemia nie odzwierciedla niewielkiego ubytku mięszu nerkowego. Skuteczniejszą metodą jest pomiar przesączania kłębuszkowego (GFR) czyli klirensu. Klirens danej substancji jest to jej ilość całkowicie przesączona do moczu w ciągu jednostki czasu (zwykle jednej minuty) w wyniku filtracji w kłębuszkach nerkowych. Substancja ta nie może być wchłaniana ani wydalana drogą cewkową. Kryteria te zostały stworzone przez Homera W. Smitha w połowie XX wieku. Średnia wartość GFR dla zdrowych, młodych dorosłych osób rasy kaukaskiej to około 125 ml/min/1,73m², nieco niższa u kobiet niż u mężczyzn. Ponadto mogą być zauważalne nieznaczne różnice pośród grup etnicznych. Na wartość przesączania kłębuszkowego może wpływać wiele czynników zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych. Wśród nich wymienia się: wiek, płeć, rasę, masę ciała, zwyczajnie dietetyczne, wysiłek fizyczny, ciążę, wysokie stężenie glukozy we krwi a także przyjmowanie leków hipotensyjnych. Zmiany GFR ujawniają się także, co oczywiste, w razie ostrej i przewlekłej choroby nerek [2]. Wartość przesączania kłębuszkowego może być mierzona przy użyciu substancji podanych pacjentowi lub oszacowana na podstawie stężeń endogennych markerów spełniających kryteria podane wyżej. Jednym z pierwszych związków egzogennych użytych do pomiaru GFR była inulina. Pomiar GFR przy użyciu tego polisacharydu jest jednak trudny, gdyż musi ona być podawana w ciągłym wlewie dożylnym oraz wymaga dokładnej zbiórki moczu. Wśród innych egzogennych substancji używanych do pomiaru przesączania kłębuszkowego wymienia się: Iothalamate, Iohexol, ⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA. Są one używane głównie wtedy, gdy konieczne jest uzyskanie bardzo dokładnej wartości GFR, np. przy ocenie żywego dawcy nerki lub dawkowaniu leków nefrotoksycznych. Znacznie częściej korzysta się z metod opartych na klirensie endogennych związków. Do takich zaliczają się metabolity: kreatynina i mocznik oraz takie niskocząsteczkowe białka surowicy jak cystatyna C i β2-mikroglobulina. W codziennej praktyce GFR jest oceniane na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy i w moczu. Klirens endogennej kreatyniny w oparciu o dobową zbiórkę moczu obecnie wykonywany jest rzadko, gdyż wymaga on odstawienia diuretyków, powstrzymania się od spożywania kawy, herbaty i innych substancji, które mogą wykazywać działanie moczopędne a także odpowiedniego nawodnienia na pewniające diurezę w granicach 2 ml/min. Największą trudnością przy tej me-

todzie jest jednak uzyskanie prawidłowo zebranej dobowej zbiórki moczu. Stanowi to może problem zwłaszcza dla pacjentów w starszych grupach wiekowych. Zwykle gubiona jest ostatnia poranna porcja moczu. Zazwyczaj GFR ocenia się na podstawie wzorów matematycznych wykorzystujących stężenie kreatyniny w surowicy. Wśród nich najczęściej używane są wzory: Cockcrofta i Gaulta, MDRD i CKD-EPI. Pierwszy z tych wzorów został opracowany w 1976 r. w wyniku badania przeprowadzonego na grupie 249 mężczyzn i ma postać $eGFR = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy}$. W przypadku kobiet wartość należy dodatkowo przemnożyć przez 0,85. Wyrażony jest w ml/min i standardowo nie ma odniesienia do powierzchni ciała, co może być przydatne podczas dawkowania leków wydalanych przez nerki. Wzór MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) powstał w 1999 r. po badaniu oceniającym wpływ diety niskobiałkowej i niskich wartości ciśnienia tętniczego na progresję przewlekłej choroby nerek u 1628 pacjentów [3]. Jest bardziej skomplikowany niż wzór Cockcrofta-Gaulta a wymagane dane do wyliczenia GFR to: stężenie kreatyniny, wiek, płeć, rasa, azot mocznika i poziom albuminy. Rok później został on zmodyfikowany do wersji skróconej, bez konieczności znajomości azotu mocznika i albuminy [4] a w 2006 r. wprowadzony do powszechnego użycia. Wśród podkreślanych wad tego wzoru wymienia się brak dowodów na jego wiarygodność wśród osób bez przewlekłej choroby nerek [5] a także niedoszacowanie GFR w zakresie 60-120 ml/min [6]. Niemniej jednak jest on bardzo szeroko stosowany w celu oceny GFR na całym świecie. Skrócona wersja wzoru MDRD jest również zalecana przez Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii w Polsce do szacowania przesączania kłębuszkowego. Wzór CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) został opracowany przez National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases w USA w 2003 r. po przeanalizowaniu danych z różnych badań naukowych obejmujących szeroki zakres pacjentów (8254 osoby) zarówno z chorobami nerek, jak i nie chorujących na nerki, a także cukrzyków, biorców i dawców organów. Wzór został wprowadzony w 2009 r. i wykazuje mniejszy błąd w wyliczaniu eGFR zwłaszcza przy wartościach powyżej 60 ml/min. Dane niezbędne do oszacowania GFR są takie same jak przy skróconej wersji MDRD. Ma on jednakże różną postać w zależności od płci i rasy. Została także wprowadzona dodatkowa wartość - stała Q zależna od stężenia kreatyniny. Stężenie kreatyniny, przy którym stała Q zmienia wartość o 0,9 mg/dl dla mężczyzn, 0,7 mg/dl dla kobiet [7]. Stwierdzono, że wzory MDRD i CKD-EPI bardziej precyzyjnie oszacowują przesączanie kłębuszkowe niż wzór Cockcrofta i Gaulta, choć u starszych pacjentów oraz tych z niską masą ciała i BMI ten ostatni może okazać się również użyteczny [8-10].

Cel

Oceniając eGFR wśród 1452 pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Kielcach na podstawie równania MDRD

stwierdzono dużą częstość występowania przewlekłej choroby nerek (32,6% osób z GFR obniżonym poniżej 60 ml/min/1,73 m²). Celem niniejszego opracowania było wykazanie czy u tych pacjentów istnieją ewentualne różnice w szacowaniu GFR (eGFR) w oparciu o wzory MDRD i CKD-EPI

Materiał i Metodyka

Badaną grupę stanowili pacjenci Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Kielcach, którzy zgłosili się tam w przeciągu jednego miesiąca w 2015 r. Szpitalne Oddziały Ratunkowe w naszym kraju oprócz pełnienia roli, dla której rzeczywiście zostały utworzone, a więc ratowania chorych w stanach nagłego zagrożenia życia, traktowane są przez mieszkańców jako ośrodki pomocy ambulatoryjnej, zwłaszcza nocnej i świątecznej, gdzie dodatkowo bez żadnej opłaty można wykonać badania laboratoryjne i uzyskać konsultację specjalisty. Podobnie dotyczy Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Kielcach. W związku z powyższym schorzenia, z którymi zgłaszali się badani pacjenci stanowiły szeroki wachlarz rozpoznaw, począwszy od niegroźnych infekcji górnych dróg oddechowych, schorzeń jelitowych, nadciśnienia tętniczego do poważnych zachorowań z zakresu układu krążenia, OUN, czy urazów wielonarządowych wymagających leczenia w Oddziałach Intensywnej Terapii. Dużą część pacjentów stanowiły osoby nietrzeźwe lub w stanie upojenia alkoholowego. Od wszystkich pacjentów została pobrana krew celem wykonania podstawowych badań laboratoryjnych łącznie z oznaczeniem stężenia kreatyniny w surowicy. Wszyscy z nich byli rasy białej i wyrazili pisemną zgodę na wykonanie powyższych badań. Nie byli dodatkowo pytani o dolegliwości i schorzenia nerek. Pozwoliło to ocenić przypadkową częstość stwierdzenia ubytku filtracji kłębuszkowej. Stężenie kreatyniny oznaczono w przyszpitalnym laboratorium metodą Jaffego. Następnie obliczano eGFR u każdego pacjenta przy użyciu skróconego wzoru MDRD oraz CKD-EPI.

MDRD: $eGFR = 186 \times S_{cr}^{-1,154} \times \text{wiek}^{-0,203} \times 0,742$ (jeżeli kobieta)

CKD-EPI dla kobiet:

$eGFR = 144 \times (S_{cr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{wiek}}$
jeżeli $S_{cr} \leq 0,7$ mg/dl

$eGFR = 144 \times (S_{cr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$
jeżeli $S_{cr} > 0,7$ mg/dl

CKD-EPI dla mężczyzn:

$eGFR = 141 \times (S_{cr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{wiek}}$
jeżeli $S_{cr} \leq 0,9$ mg/dl

$eGFR = 141 \times (S_{cr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$
jeżeli $S_{cr} > 0,9$ mg/dl

W analizie porównano wartości eGFR liczone wg wzoru MDRD i CKD-EPI u 1452 pacjentów (762 kobiety - 52% oraz 690 mężczyzn - 48%; stosunek kobiet do mężczyzn 1,1:1). Większość z nich stanowiły osoby po 50 roku życia ze średnią wieku 57,4 ± 19,8 lat (min 18 lat, max. 101 lat) - wśród mężczyzn 56,3 ± 18,5 lat (najmłodszy mężczyzna 18 lat, najstarszy 93 lata), pośród kobiet 58,4 ± 20,9 lat (najmłodsza kobieta 18 lat, najstarsza 101 lat).

Porównano:

odsetek pacjentów, u których stwierdzono upośledzoną czynność nerek wg wzoru MDRD vs CKD-EPI,

odsetek mężczyzn i kobiet, u których wykryto upośledzoną czynność nerek wg wzoru MDRD vs CKD-EPI,

częstość ujawniania się upośledzonej czynności nerek w oparciu o wzór MDRD oraz CKD-EPI w zależności od grupy wiekowej.

Wyniki

W przeprowadzonych badaniach wykazano, że uśredniona wartość eGFR wg skróconego wzoru MDRD wyniosła dla wszystkich badanych $68,6 \pm 22,3$ ml/min/1,73 m² - wśród mężczyzn $73,5 \pm 22,1$ ml/min/1,73 m² a wśród kobiet $64,2 \pm 21,6$ ml/min/1,73 m². Średnia wartość eGFR liczona wg wzoru CKD-EPI dla ogółu wyniosła $69,18 \pm 24,4$ ml/min/1,73 m²; wśród mężczyzn - $73,17 \pm 23,2$ ml/min/1,73 m², wśród kobiet $65,56 \pm 24,8$ ml/min/1,73 m². Porównując liczbowe i odsetkowe wartości pacjentów w poszczególnych stadiach PChN w zależności od zastosowanego wzoru wykazano, że w badanej grupie chorych do stadium G1 przynależało więcej chorych (mężczyzn i kobiet) w oparciu o wzór CKD-EPI a w stadium G2 w oparciu o MDRD. W kolejnych stadiach PChN różnice były mniej wydatne (Tab. I).

Wartości eGFR uzyskane w oparciu o wzór MDRD i CKD-EPI wykazywały korelację liniową (Ryc. 1).

Średni wiek chorych ogółem oraz w zależności od płci w poszczególnych grupach PChN był zbliżony dla obu zastosowanych wzorów (Tab. II, Tab. III).

Liczebność chorych w poszczególnych stadiach PChN w zależności od wieku przy obu metodach obliczania eGFR były zbliżone (Ryc. 2) podobnie jak korelacja uzyskanych wyników eGFR w oparciu o MDRD i CKD-EPI w zależności od wieku (Ryc. 3).

Największe różnice w analizowanych przedziałach wiekowych w zakresie liczebności chorych w poszczególnych grupach PChN obliczonych w oparciu o wzory MDRD i CKD-EPI. Dotyczyły głównie przedziałów wiekowych 18-35 lat i 35-50 lat oraz stadium PChN G1 i G2 (Tab. IV, Tab. V, Ryc. 4). Średnie wartości eGFR uzyskane w oparciu o wzór MDRD i CKD-EPI w zależności od płci były zbliżone (Ryc. 5). Pewne różnice pomiędzy poszczególnymi wzorami zaobserwowano porównując średnie wartości wieku w stadiach G1 i G2 (Ryc. 6).

Analizując powyższe dane można zauważyć niewielką różnicę pomiędzy wzorami, jeśli rozpatrywać średnią wartość eGFR pośród ogółu badanych. Dość dobrą korelację tych metod stwierdzono także w populacji z umiarkowanym obniżonym przesączaniem kłębuszkowym i wyższych stadiach PChN (eGFR <60 ml/min/1,73m²)- różnica wyniosła 2%: wg CKD-EPI w grupie tej znalazły się 503 osoby (34,6%), wg MDRD 474 osoby (32,6%). Istotne różnice zauważalne były głównie przy wyższym poziomie przesączania kłębuszkowego- w stadium G2, gdzie redukcja ilości chorych po zastosowaniu CKD-EPI sięgnęła 7,8% (112 osób) oraz bardzo wyraźnie w stadium G1, w którym nastąpił przyrost liczby chorych o 5,7% (83 osoby). Zmiany te dotyczyły w większości osób płci żeńskiej: w stadium G1, wśród wspomnianych wyżej 83 osób, kobiety stanowiły 60%, w stadium G2 wśród

Tabela I

Stadia PChN w zależności od metody szacowania eGFR (MDRD vs CKD-EPI).

Stages of CKD according GFR estimation formula (MDRD vs CKD-EPI).

Stadium PChN	MDRD ogółem	MDRD kobiety	MDRD mężczyźni	CKD-EPI ogółem	CKD-EPI kobiety	CKD-EPI mężczyźni
G1	241	85	156	324	136	188
G2	737	376	361	625	315	310
G3a	268	157	111	268	149	119
G3b	145	99	46	165	109	56
G4	50	36	14	54	40	14
G5	11	9	2	16	13	3
Razem	1452	762	690	1452	762	690

Tabela II

Średni wiek chorych w poszczególnych grupach PChN wg MDRD.

Mean patients age in consecutive stages of CKD according MDRD.

Stadium PChN	MDRD ogółem	MDRD kobiety	MDRD mężczyźni
G1	39,5 ± 16 lat	34,1 ± 15,7 lat	42,4 ± 15,5 lat
G2	53,6 ± 17,9 lat	51,8 ± 18,8 lat	55,5 ± 16,8 lat
G3a	69,1 ± 12,9 lat	69,9 ± 12,2 lat	68 ± 13,9 lat
G3b	76,5 ± 10,1 lat	77,3 ± 10 lat	74,8 ± 10,2 lat
G4	78,9 ± 11,1 lat	80,1 ± 10,7 lat	75,9 ± 11,9 lat
G5	72,5 ± 15,4 lat	69,7 ± 15,3 lat	85,5 ± 10,6 lat

Tabela III

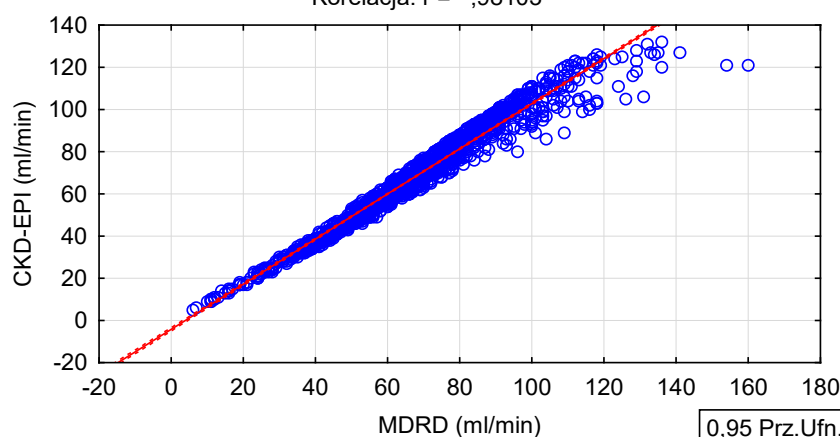
Średni wiek chorych w poszczególnych grupach PChN wg CKD-EPI.

Mean patients age in consecutive stages of CKD according CKD-EPI.

Stadium PChN	CKD-EPI ogółem	CKD-EPI kobiety	CKD-EPI mężczyźni
G1	36,9 ± 13,5 lat	32,1 ± 11,8 lat	40,4 ± 9,6 lat
G2	55,4 ± 16,7 lat	53,9 ± 17,2 lat	57 ± 16,1 lat
G3a	69,3 ± 12 lat	70,4 ± 11,3 lat	67,9 ± 12,8 lat
G3b	77,5 ± 9,6 lat	78,2 ± 9,6 lat	74,8 ± 10,2 lat
G4	78,6 ± 10,9 lat	79,7 ± 10,3 lat	76,3 ± 9,6 lat
G5	76,1 ± 14,2 lat	75 ± 15 lat	81,3 ± 10,4 lat

$$\text{CKD-EPI (ml/min)} = -4,212 + 1,0698 * \text{MDRD (ml/min)}$$

Korelacja: $r = ,98103$



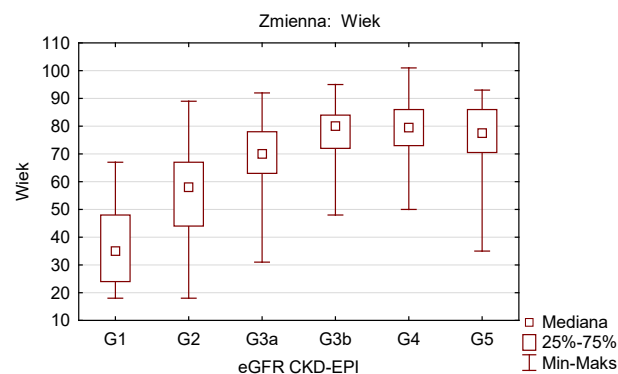
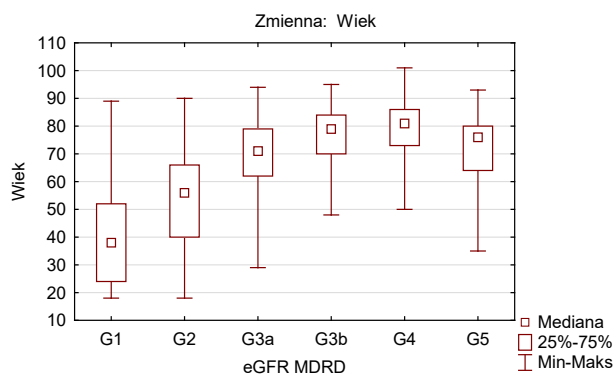
Rycina 1

Korelacja metod MDRD i CKD-EPI.

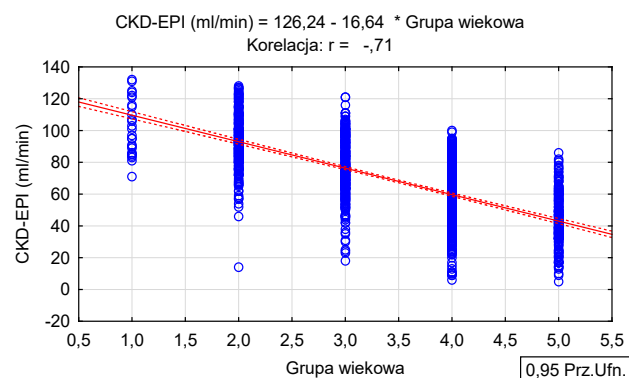
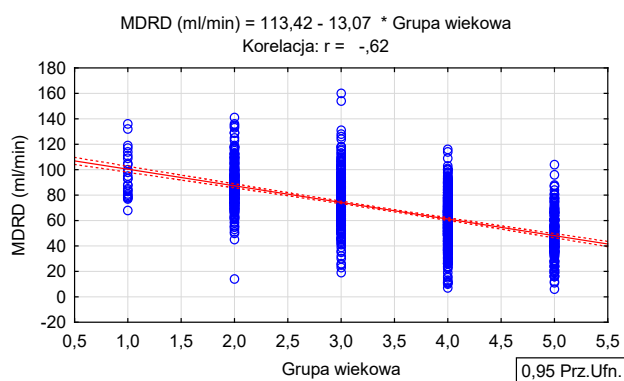
Correlation of MDRD and CKD-EPI formula.

powyższych 112 osób- 54,4%. Oszacowana wartość przesączania kłębuszkowego malała z wiekiem niezależnie od rodzaju stosowanego wzoru. Zauważyć można niższy średni wiek pacjentów w stadium G1 oraz wyższy w stadium G5 po zasto-

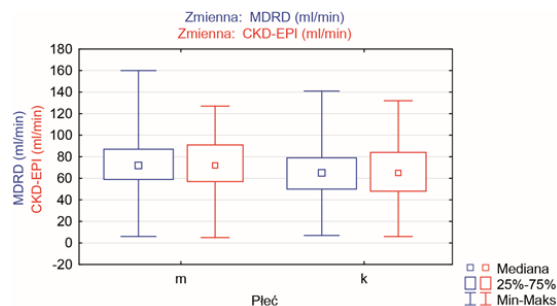
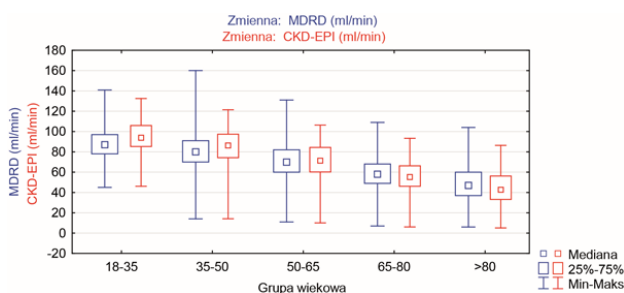
sowaniu CKD-EPI, w pozostałych stadiach PChN zmiany te były niewielkie. Pośród grup wiekowych najwięcej różnic zaobserwowano w przedziałach 18-35 i 35-50 lat, gdzie w wyniku kalkulacji CKD-EPI nastąpiło znaczące zwiększenie liczebności stadium



Rycina 2
Stadia PChN wg MDRD vs CKD-EPI w zależności od wieku.
Stages of CKD based on MDRD vs CKD-EPI according age.

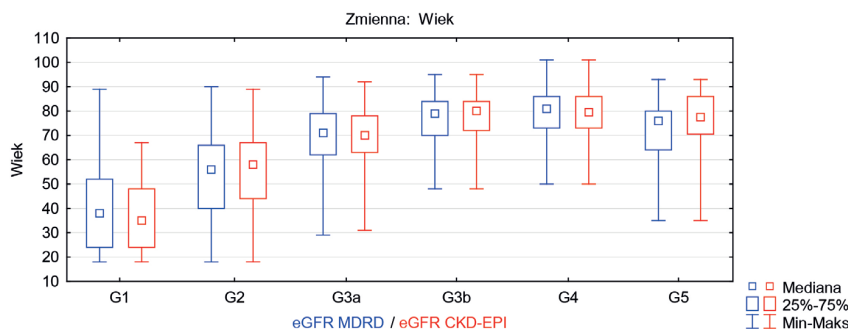


Rycina 3
Korelacja eGFR wg MDRD vs CKD-EPI w zależności od grup wiekowych (1: 18-20 lat, 2: 20-40 lat, 3: 40-60 lat, 4: 60-80 lat, 5: >80 lat).
Correlation of eGFR due to MDRD vs CKD-EPI according age (1: 18-20 years, 2: 20-40 years, 3: 40-60 years, 4: 60-80 years, 5: >80 years).



Rycina 4
Porównanie średnich wartości eGFR uzyskanych w oparciu o wzór MDRD i CKD-EPI w poszczególnych grupach wiekowych.
Comparison of mean eGFR values obtained based on MDRD and CKD-EPI formulas in the consecutive patients groups.

Rycina 5
Porównanie średnich wartości eGFR uzyskanych w oparciu o wzór MDRD i CKD-EPI w zależności od płci.
Comparison of mean eGFR values obtained based on MDRD and CKD-EPI formulas according sex.



Rycina 6
Porównanie średnich wartości wieku w poszczególnych stadiach PChN, w zależności od zastosowanego wzoru MDRD i CKD-EPI.
Comparison of mean age values in the consecutive stages of CKD according used formula MDRD and CKD-EPI.

G1 kosztem osób zakwalifikowanych do stadium G2 metodą MDRD.

Dyskusja

Częstość występowania przewlekłej choroby nerek na świecie wykazuje stałe rosnącą tendencję. Ocenia się, że choroba dotyka średnio 7-18% populacji [11-14]. Wśród badanych pacjentów SOR, niezależnie od stosowanej metody szacowania eGFR, wartość ta przekracza 30% (MDRD- 32,6%, CKD-EPI- 34,6%). To bardzo dużo, zwłaszcza wobec faktu, że PChN prowadzi stopniowo do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. Ważniejszym problem jednak jest jej negatywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Tabela IV
Stadia PChN wg MDRD w poszczególnych grupach wiekowych
 Stages of CKD based on MDRD in consecutive age groups.

Grupa wiekowa	eGFR MDRD G1	eGFR MDRD G2	eGFR MDRD G3a	eGFR MDRD G3b	eGFR MDRD G4	eGFR MDRD G5	Razem
18-35	104	138	6	0	0	0	248
35-50	64	140	16	1	0	1	222
50-65	60	234	59	21	5	2	381
65-80	11	166	128	55	18	5	383
>80	2	59	59	68	27	3	218
Ogół	241	737	268	145	50	11	1452

Tabela V
Stadia PChN wg CKD-EPI w poszczególnych grupach wiekowych.
 Stages of CKD based on CKD-EPI in consecutive age groups.

Grupa wiekowa	eGFR CKD-EPI G1	eGFR CKD-EPI G2	eGFR CKD-EPI G3a	eGFR CKD-EPI G3b	eGFR CKD-EPI G4	eGFR CKD-EPI G5	Razem
18-35	155	89	4	0	0	0	248
35-50	96	111	13	1	0	1	222
50-65	69	222	63	20	5	2	381
65-80	4	160	133	58	22	6	383
<80	0	43	55	86	27	7	218
Ogół	324	625	268	165	54	16	1452

niowy, wyrażający się zwiększonym ryzykiem powikłań i zgonu. Ryzyko to zwiększa się nawet czterokrotnie [15]. Można je zaobserwować już we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek. Zhang i wsp. opisali wyższą częstość występowania zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z łagodnie obniżonym GFR w porównaniu do tych z $\text{GFR} > 90 \text{ ml/min}$ [16]. Zwiększone ryzyko choroby wieńcowej we wczesnych stadiach PChN jest zauważalne nawet u osób bez dolegliwości i objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego [17]. Tarantini i wsp. ocenili częstość rozpoznania PChN u 12394 pacjentów leczonych z powodu choroby sercowo-naczyniowej (CVD) w Trieście. Okazało się, że nie rozpoznano jej u 63,1% pacjentów (1946 osób). Opisało odwrotną zależność pomiędzy brakiem rozpoznania a wzrostem stadium PChN wg KDIGO [18]. Z powyższych powodów, ważne staje się aktywne i wczesne wykrywanie przewlekłej choroby nerek a następnie objęcie pacjentów odpowiednim leczeniem. Niezbędne są do tego precyzyjne metody pozwalające na oszacowanie GFR, na którym opiera się klasyfikacja PChN zaproponowana przez KDIGO [9]. W codziennej praktyce używa się wzoru MDRD, który w wersji skróconej pozwala na prostą i szybką ocenę przesączania kłębuszkowego. Jest on używany przez rosnącą liczbę laboratoriów diagnostycznych na świecie, które automatycznie podają wartość eGFR przy oznaczeniu stężenia kreatyniny. W ostatnim czasie pojawiło się wiele doniesień podważających jego stosowanie, zwłaszcza u pacjentów z $\text{eGFR} > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Przesączanie kłębuszkowe w tym zakresie wyliczone przy użyciu wzoru MDRD jest bowiem niedoszacowane a co za tym idzie duża ilość pacjentów z rozpoznaną na tej podstawie przewlekłą chorobą nerek (stadium G3a z eGFR w granicach 45-60 ml/

min/1,73 m^2) powinna w rzeczywistości być zakwalifikowana do grupy G2, z jedynie łagodnie upośledzoną czynnością nerek ale bez rozpoznania PChN lub też z grupy G2 do grupy G1 (bez upośledzenia czynności nerek). Aby ominąć ten błąd w 2009 r. rozpoczęto upowszechnianie wzoru CKD-EPI. Proponuje się zastąpienie skróconego wzoru MDRD tym nowym wzorem [19]. Venetsanos i wsp. ocenili przesączanie kłębuszkowe szacowane metodami Cockcrofta-Gaulta, MDRD i CKD-EPI wśród chorych ze STEMI leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową. Jako punkt odniesienia posłużył im pomiar GFR (mGFR) za pomocą iohexolu. Najlepszą korelację z mGFR wykazano dla CKD-EPI, a następnie MDRD i Cockcrofta-Gaulta [20]. Analizując 3141 pacjentów, którym implantowano stent dowieńcowy w przebiegu stabilnej choroby niedokrwiennej serca w Śląskim Centrum Chorób Serca zauważono, iż wzór CKD-EPI jest lepszy w przewidywaniu ryzyka zgonu w porównaniu do MDRD wśród chorych ze stężeniem kreatyniny mieszczącym się w granicach normy. U chorych z podwyższonym stężeniem kreatyniny oba wzory wykazały podobną wartość w oszacowaniu ryzyka zgonu [21]. Choć CKD-EPI korzysta z tych samych zmiennych, co skrócony wzór MDRD, to dzięki wprowadzeniu stałej Q oraz genezie opartej na badaniu pacjentów zarówno z chorobami nerek, jak i bez nich, pozwala na uzyskanie znacząco mniejszego błędu w oszacowaniu eGFR, szczególnie w grupie z przesączaniem kłębuszkowym większym niż $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Porównanie wartości przesączania kłębuszkowego wyliczanych za pomocą powyższych wzorów stało się przedmiotem wielu opracowań naukowych. W dużej próbie obejmującej 128 588 pracowników w wieku 16-75 lat (średnio 39,3 lat), gdzie większość (77,2%) stanowili mężczyźni, częstość niewydolności nerek ($\text{eGFR} < 60$

ml/min/1,73 m^2) była znacząco niższa po zastosowaniu wzoru CKD-EPI niż skróconego wzoru MDRD a subkliniczna choroba nerek (definiowana przez autorów jako $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u mężczyzn ze stężeniem kreatyniny $< 1,3 \text{ mg/dl}$ a u kobiet ze stężeniem kreatyniny $< 1,2 \text{ mg/dl}$) wśród pracujących mężczyzn po zastosowaniu CKD-EPI praktycznie nie została stwierdzona [22]. Lopez-Suarez i wsp. porównali eGFR wyliczone w populacji 858 hiszpańskich pacjentów w wieku 50-75 lat, u których nie zdiagnozowano wcześniej choroby nerek. Średnia wartość eGFR wyniosła dla mężczyzn $63,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ przy wyliczeniu MDRD oraz $66,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ przy użyciu CKD-EPI. Dla kobiet odpowiednio $56,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i $61,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Częstość rozpoznania przewlekłej choroby nerek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) przedstawiała się następująco: mężczyźni/kobiety MDRD 35,2%/68,5% vs CKD-EPI 25,1%/45,7% [23]. W badaniu przeprowadzonym wśród 11247 pacjentów w Australii po zastosowaniu wzoru CKD-EPI 266 pacjentów z uprzednio rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek w oparciu o MDRD zostało przekwalifikowanych do grupy G2. Były to głównie kobiety. Nie stwierdzono u nich także zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. Częstość rozpoznania przewlekłej choroby nerek zmniejszyła się o 1,9% przy kalkulacji CKD-EPI [24]. Podobnie mniejszą częstość występowania obniżonego przesączania kłębuszkowego u kobiet po wprowadzeniu CKD-EPI zaobserwowali Korhonen i wsp. badając 994 osoby leczone z powodu nadciśnienia tętniczego w wieku 45-70 lat. Liczba pacjentów z $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ spadła prawie o połowę z 6,7% do 3,7% a 44,8% zostało zakwalifikowanych jako nie mających przewlekłej choroby nerek [25]. Także osoby z łagodnie obniżoną filtracją kłębuszkową ($\text{eGFR} = 60-90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) po kalkulacji wzorem CKD-EPI

mogą uzyskać wyższe wartości eGFR pozwalające na przeniesienie ich do stadium G1. Wśród 1073 pacjentów z cukrzycą aż 135 uzyskało stadium G1 w porównaniu do eGFR liczonego z MDRD. Było to związane z redukcją stadium G2 z 47% do 38,5% i stadium G3 lub wyższych z 38,7% do 34,6% [26]. Mniejszą liczbę pacjentów w grupie G2 na korzyść wartości eGFR wyższych niż 90 ml/min/1,73 m² zauważyli także Giavarina i wsp. po ocenie 38188 pacjentów. W swoim opracowaniu stwierdzają dobrą korelację pomiędzy dwoma powyższymi wzorami przy wartościach eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² [27]. Zauważono to również w naszym badaniu. Opisuje się słabszy związek pomiędzy przeszacowaniem kłębuszkowym szacowanym na podstawie MDRD a występowaniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu do CKD-EPI [28]. Interesującej analizy dokonali Basile i wsp., którzy ocenili powyższe wzory w populacji stulatków. Wykazali oni wyższe średnie wartości eGFR wyliczane metodą MDRD niż CKD-EPI: 57,9 ± 26,9 ml/min/1,73 m² vs 46,7 ± 18,5 ml/min/1,73 m², z większą ilością chorych w stadiach 3 i 4 PChN w wyniku kalkulacji CKD-EPI vs MDRD: GFR 3st: 52% vs 46%, GFR 4st: 18% vs 12% [29]. Za głos w obronie wzoru MDRD uznać można pracę Delanaye i wsp. Przekonują oni, iż korzyści wynikające ze stosowania wzoru CKD-EPI w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m² są na tyle małe, że nie uzasadniają w tych przypadkach jego rutynowego stosowania. Przyznają, że nowy wzór jest rzeczywiście przydatniejszy w odniesieniu do badań populacyjnych pacjentów z uwagi na mniejszy błąd systemowy, natomiast precyzja wzoru MDRD w ocenie i prowadzeniu chorego z przewlekłą chorobą nerek jest wystarczająca i z powodzeniem można się na nim opierać [29]. Ciekawą i zaskakującą rzeczą jest, iż w analizie pacjentów SOR w Kielcach nie stwierdzono redukcji a wręcz niewielki wzrost ilości osób z niewydolnością nerek (stadium PChN G3a i wyższe). Potwierdza się natomiast fakt niedoszacowania wartości przeszacowania kłębuszkowego przez wzór MDRD przy wyższych wartościach eGFR, zwłaszcza u kobiet. Z kolei MacIsaac i wsp. w grupie 199 chorych z cukrzycą i zachowaną funkcją nerek (GFR > 90 ml/min/1,73 m²) wykazali, że zarówno MDRD jak CKD-EPI niedoszacowują przeszacowania kłębuszkowego oraz rocznej szybkości ubytku filtracji kłębuszkowej w tej grupie. Autorzy analizowali mGFR mierzone przy pomocy ^{99m}Tc- DTPA oraz eGFR MDRD i CKD-EPI wśród powyższych pacjentów w okresie 9 lat. Dla osób z mGFR > 90 ml/min/1,73 m² średnie mGFR wyniosło 112 ± 17,0 ml/min/1,73 m², eGFR CKD-EPI 99 ± 13,1 ml/min/1,73 m², eGFR MDRD 101 ± 22,5 ml/min/1,73 m². Średni roczny ubytek przeszacowania kłębuszkowego wyniósł odpowiednio: ΔmGFR: -6 ml/min/1,73 m², ΔeGFR CKD-EPI: -3,2 ml/min/1,73 m², ΔeGFR MDRD: -3,0 ml/min/1,73 m² [31]. Związkiem, któremu przypisywane są lepsze właściwości w ocenie przeszacowania kłębuszkowego jest cystatyna C. To drobnocząsteczkowe białko z grupy inhibitorów

proteaz cysteinowych o masie 13359D powstaje we wszystkich komórkach organizmu a następnie jest swobodnie przesączane w kłębuszkach nerkowych, wchłaniane i całkowicie rozkładane przez komórki cewek proksymalnych. W związku z tym jego stężenie zależy wyłącznie od tempa filtracji kłębuszkowej. Jej atutem jest stężenie niezależne od płci, rasy, masy ciała, wzrostu a także wieku (powyżej 1 roku życia). W 2008 r. przeprowadzono pierwsze badanie porównujące dokładność w szacowaniu GFR przy użyciu stężeń kreatyniny, cystatyny C i łącznie kreatyniny z cystatyną C liczonych według wzoru CKD-EPI. Pomiar eGFR przy użyciu kreatyniny i cystatyny C nie różniły się znacząco. Większą dokładność wykazano natomiast w szacowaniu przeszacowania kłębuszkowego przy użyciu łącznie kreatyniny z cystatyną C [32]. Od tego czasu ukazało się wiele badań potwierdzających większą dokładność w szacowaniu GFR używając do pomiaru łącznie stężeń kreatyniny i cystatyny C [33-35]. Wytyczne KDIGO 2012 zalecają we wstępnej ocenie pacjenta oszacowanie GFR na podstawie stężenia kreatyniny wg wzoru CKD-EPI. W sytuacjach szczególnych, gdy dokładność oszacowania na podstawie kreatyniny jest mniejsza, sugeruje się pomiar stężenia cystatyny C lub pomiar przeszacowania kłębuszkowego przy użyciu egzogennej substancji. Wśród sytuacji szczególnych wytyczne wymieniają: dawkowanie leków oraz potwierdzanie przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w granicach 45-60 ml/min/1,73 m², u których nie stwierdza się wskaźników uszkodzenia nerek. Ponadto zaleca się oprócz oznaczenia stężenia cystatyny C oszacowanie na jego podstawie wartości eGFR oraz podanie informacji, na podstawie jakiego wzoru zostało ono wyliczone. Zalecanym wzorem do oszacowania eGFR_{Cys} i eGFR_{Cys-Cr} jest CKD-EPI 2012 [10]. Bezpośredni pomiar GFR zaleca się przy ocenie żywego dawcy nerki. W badaniu obejmującym 508 potencjalnych żywych dawców ze średnią wartością przeszacowania kłębuszkowego 91,7 ml/min/1,73 m² i średnim wiekiem 44,1 lat porównano eGFR MDRD, CKD-EPI i Cockcrofta-Gaulta oraz mGFR ⁵¹Cr-EDTA- stwierdzając niesatysfakcjonującą korelację między wszystkimi trzema wzorami opierającymi się na stężeniu kreatyniny a bezpośrednim pomiarem GFR dla oceny żywego dawcy nerki [36].

Podsumowanie

Przewlekła choroba nerek jest rosnącym problemem społecznym. Szacownie przeszacowania kłębuszkowego wzorem MDRD wiąże się z jej znaczącą nadrozpoznanalnością. Badania naukowe oraz wytyczne KDIGO stwierdzają w tym względzie wyższość metody CKD-EPI, szczególnie przy niewielkim upośledzeniu czynności kłębuszków nerkowych. Potwierdzono to także porównując eGFR pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Kielcach. Oznaczenie stężenia cystatyny C jest pomocne, gdy konieczny jest dokładniejszy pomiar przeszacowania kłębuszkowego. W ocenie potencjalnych dawców nerki powinno się stosować bezpośredni pomiar GFR.

Piśmiennictwo

1. Gajewski P (red. prow.): Interna Szczeklika 2015. Kraków: Medycyna Praktyczna 2015: 1468-1488.
2. Levey AS, Lesley AL, Coresh J: GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 820-834.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N. et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 461-470.
4. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 155A.
5. Giles PD, Fitzmaurice DA: Formula estimation of glomerular filtration rate: have we gone wrong? *Br Med J.* 2007; 334: 1198-1200.
6. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP. et al: Evaluation of modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2749-2757.
7. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF. 3rd et al: A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-612.
8. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW. et al: 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: 1003-1009.
9. Huang Q, Sun X, Chen Y, Zhang M, Tang L. et al: A study of the applicability of GFR evaluation equations for an elderly Chinese population. *J Nutr Health Aging.* 2015; 19: 693-701.
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/CKD.php
11. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. et al: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1-12.
12. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C: Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int.* 2006; 70: 800-806.
13. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, Garcia F, EPRICE Study Group: Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPRICE study. *Nephrology.* 2010; 30: 78-86.
14. Zhang QL, Rothenbacher D: Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8: 117.
15. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ: Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013; 382: 339-352.
16. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S. et al: Cardiovascular disease in early stages of chronic kidney disease in a Chinese population. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2617-2621.
17. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J. et al: Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *Brit Med J.* 2010; 341: c4986.
18. Tarantini L, Barbati G, Cioffi G, McAlister FA, Ezekowitz JA. et al: Clinical implications of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for the estimation of renal dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Inter Emerg Med.* 2015; 10: 955-963.
19. Madero M, Sarnak MJ: Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20: 622-630.
20. Venetsanos D, Alfreðsson J, Segelmark M, Swahn E, Lawesson SS: Glomerular filtration rate (GFR) during and after STEMI: a single-centre, methodological study comparing estimated and measured GFR. *BMJ Open.* 2015; 5:e007835 doi:10.1136/bmjopen-2015-007835
21. Osadnik T, Wasilewski J, Lekston A, Strzelczyk J, Kurek A. et al: Comparison of modification of

- diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration formulas in predicting long-term outcomes in patients undergoing stent implantation due to stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 2014; 103: 569-576.
22. **Sanchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Gonzalez-Quintela A, Cabrera M, Quevedo-Aguado L. et al:** Estimating the glomerular filtration rate in the Spanish working population: chronic kidney disease prevalence and its association with risk factors. *J Hypertens.* 2014; 32: 1970-1978.
 23. **López-Suárez A, Beltrán-Robles M, Elvira-González J, Fernández-Palacin F, Bascuñana-Quirell A:** Comparison of the MDRD and the CKD-EPI equations to estimate the glomerular filtration rate in general population. *Med Clin (Barc).* 2010; 134: 617-623.
 24. **White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ:** Comparison of the prevalence and mortality of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 660-670.
 25. **Korhonen PE, Kivelä SL, Aarnio PT, Kautiainen H, Järvepää S. et al:** Estimating glomerular filtration rate in hypertensive subjects: comparison of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations. *Ann Med* 2012; 44: 487-493.
 26. **Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, Chiasson TC. et al:** Population based screening for kidney disease: cost effectiveness study. *Brit Med J.* 2010; 341: c5869.
 27. **Giavarina D, Cruz DN, Soffati G, Ronco C:** Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in large population. *Clin Nephrol.* 2010; 74: 358-363.
 28. **Juutilainen A, Kastarinen H, Antikainen R, Peltonen M, Salomaa V. et al:** Comparison of the MDRD Study and CKD-EPI Study equations in evaluating trends of estimated kidney function at population level: findings from the National FINRISK Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3210-3217.
 29. **Basile G, Crucitti A, Fusco S, Cucinotta MD, Maltese G. et al:** Estimating glomerular filtration rate in centenarians: comparison of the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) and modification of diet in renal disease (MDRD) study equations. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46: 481-482.
 30. **Delanaye P, Pottel H, Botev R:** Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1396-1403.
 31. **MacIsaac RJ, Ekinici EI, Premarante E, Lu ZX, Seah J:** The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of glomerular filtration rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. *BMC Nephrol.* 2015; 16: 198.
 32. **Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M. et al:** Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51: 395-406.
 33. **Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J. et al:** Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 471-481.
 34. **Teo BW, Xu H, Koh YY, Li J, Sinha AK. et al:** Estimating kidney function in multiethnic Asian population with multiple filtration markers. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 500-502.
 35. **Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB. et al:** Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol.* 2015; 26: 1982-1989.
 36. **Bhuvanakrishna T, Blake GM, Hilton R, Burnapp L, Sibley-Allen C. et al:** Comparison of estimated GFR and measured GFR in prospective living kidney donors. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47: 201-208.

Artykuł nr 3 / Article nr 3.

Porównanie użyteczności wybranych wzorów stosowanych do szacowania GFR wśród pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek.

Opis artykułu

Artykuł opublikowano w piśmie „Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej”, 2018; 72: 108-115, DOI: 10.5604/01.3001.0011.6387.

Autorami pracy są:

1. lek. Paweł Wróbel, Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach,
2. prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz, Kierownik Katedry i Kliniki Nefrologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie,
3. dr n. med. Rafał Januszek, II Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Na podstawie retrospektywnego badania 882 pacjentów Poradni Nefrologicznej Szpitala Uniwersyteckiego CMUJ w Krakowie oszacowano wartości przesączania kłębuszkowego (eGFR) wśród pacjentów z uprzednio rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, używając wzorów skróconego MDRD i CKD-EPI oraz rzadko używanego wzoru Björnssona. Następnie oceniono różnice pomiędzy uzyskanymi wartościami w odniesieniu do ogółu pacjentów, stadiów przewlekłej choroby nerek, płci i grup wiekowych. W dyskusji przedstawiono również dostępne dane literaturowe dotyczące wyników szacowania GFR powyższymi wzorami w różnych populacjach.

Comparison of the usefulness of selected formulas for GFR estimation in patients with diagnosed chronic kidney disease.

Description of the article

The article was published in “Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej”, 2018; 72: 108-115, DOI: 10.5604/01.3001.0011.6387.

The authors are:

1. Paweł Wróbel, MD, Department of Nephrology, Regional Hospital in Kielce,
2. Władysław Sułowicz, Prof PhD MD, Chair and Department of Nephrology, Jagiellonian University Medical College in Krakow,
3. Rafał Januszek, PhD MD, Department of Cardiology II, Jagiellonian University Medical College in Krakow.

In this retrospective study performed on 882 patients of the Outpatient Nephrology Clinic in Krakow previously diagnosed with chronic kidney disease the authors estimated the glomerular filtration rate (eGFR) using the abbreviated MDRD formula, CKD-EPI equation and one of the rarely used formulas – Björnsson’s formula. The obtained values were then compared in relation to all patients, to the consecutive stages of chronic kidney disease, to gender and age groups. The discussion also presents the available literature data on the results of GFR estimation with the formulas mentioned above in different populations.

Received: 05.06.2017
Accepted: 10.11.2017
Published: 14.03.2018

Authors' Contribution:

A Study Design
B Data Collection
C Statistical Analysis
D Data Interpretation
E Manuscript Preparation
F Literature Search
G Funds Collection

Comparison of the usefulness of selected formulas for GFR estimation in patients with diagnosed chronic kidney disease

Porównanie użyteczności wybranych wzorów stosowanych do szacowania GFR wśród pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek

Paweł Wróbel^{1, A B D E F}, Rafał Januszek^{2, B C}, Władysław Sułowicz^{3, A B D E F}

¹Department of Nephrology, Regional Hospital, Kielce

²Department of Cardiology II, Jagiellonian University Medical College, Krakow

³Chair and Department of Nephrology, Jagiellonian University Medical College, Krakow

Summary

Introduction:

The diagnosis and classification of chronic kidney disease (CKD) are based on the glomerular filtration rate value. The simplest way to evaluate glomerular filtration rate is to estimate it based on serum creatinine concentration using one of many specific mathematical formulas. None of the formulas created for this purpose are perfect. Differences in eGFR values are frequently observed in specific stages of chronic kidney disease by KDIGO classification based on different formulas.

Aim:

The aim of the study is to compare the eGFR value in patients previously diagnosed with CKD treated in the Outpatient Nephrology Unit of the University Hospital in Krakow using the selected formulas.

Material/Methods:

The study was performed in a group of 882 patients (392 women, 490 men) aged 65.0 ± 14.8 years. GFR values were estimated using Bjornsson, the abbreviated MDRD, and CKD-EPI formulas. These values were then compared according to chronic kidney disease stage and age groups: above and below 60 years.

Results:

The mean eGFR value was for Bjornsson formula- 47.2 ± 21.1 ml/min/ 1.73m^2 , abbreviated MDRD formula- 38.8 ± 15.2 ml/min/ 1.73m^2 , and CKD-EPI formula- 37.7 ± 15.9 ml/min/ 1.73m^2 . There was a large concordance in eGFR values obtained using the CKD-EPI and abbreviated MDRD formulas in every stage of chronic kidney disease and in both age groups. The Bjornsson formula significantly increased the number of patients in early stages of CKD, G1 - 33 vs 2 (abbreviated MDRD) and 6 (CKD-EPI), G2- 186 vs 70 (abbreviated MDRD) and 69 (CKD-EPI).

Conclusions:

CKD-EPI and abbreviated MDRD formulas have a similar usefulness in GFR value estimation in patients with diagnosed chronic kidney disease. Lower eGFR values achieved using abbreviated MDRD formula and CKD-EPI equation in comparison with Bjornsson's formula may result in an increased number of patients diagnosed with CKD.

Keywords:

chronic kidney disease • Bjornsson formula • abbreviated MDRD formula • CKD-EPI equation

GICID	01.3001.0011.6387
DOI:	10.5604/01.3001.0011.6387
Word count:	3811
Tables:	5
Figures:	3
References:	46

Author's address: Paweł Wróbel, MD, Department of Nephrology, Regional Hospital, Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, Poland; email: pawel.wrobel@wszkielce.pl

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) patients are a large and important group of the Nephrology Outpatient Units patients. Evaluation of kidney function is an essential part of a proper medical examination. Kidneys play an important role in a water-electrolyte and acid-base balance; they participate in the process of excreting metabolic products as well as in the regulation of blood pressure. Early identification and management of CKD and nephroprotection may slow down the progression of renal damage and delay the initiation of renal replacement therapy (RRT). The expanse of MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula in Poland for estimating glomerular filtration rate (eGFR) and the extensive training addressed to general practitioners and specialists have drawn attention to the scale of CKD problems from doctors and from patients. This resulted in a significant increase in the number of patients referred to Nephrology Outpatient Units due to decreased glomerular filtration rate [12,29]. However, it frequently happens that a patient with only a small decrease in GFR is referred to a nephrologist instead of being treated and supervised by a general practitioner. This may be due to the deficiency of GFR estimation formula alone or to the improper understanding of the nature of glomerular filtration. The GFR value defines kidney function and the degree of decline in kidney function in a conventional way, but it depends on many factors that should always be considered. These include age, gender, race and weight. Other interfering factors are: dietary habits, exercise, pregnancy, hyperglycaemia, antihypertensive drugs, acute and chronic kidney disease. Glomerular filtration rate value is expressed as the clearance of a substance in ml from which the blood is cleansed in the kidney during one minute. The substance cannot be secreted or absorbed by renal tubules or the gastrointestinal tract [44]. The most accurate method to calculate GFR, the gold standard, is to measure it by exogenously administered compounds: inulin (exogenous glucose polymer, used as one of the first, now sparsely due to its invasive nature) or radiolabelled compounds: ^{51}Cr -EDTA (chromium-51 labelled ethylenediamine tetraacetic acid), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (technetium-99 labelled diethylenetriamine pentaacetic acid), iothalamate, iothexol. However, these methods are costly, time-consuming and cumbersome for primary and outpatient

nephrological care. These are mainly used in selected clinical situations such as the evaluation of a live kidney donor or for the verification of other methods [21,24]. In common practice creatinine clearance is used to assess GFR. Creatinine is produced by muscles and almost entirely excreted by the glomerulus. The increase of serum creatinine concentration is a result of kidney structure damage. However, due to the fact that it is observed after the loss of about half of active nephrons, it is not possible to assess properly the extent of renal tissue diminution [32]. For this reason, since the 1970s, mathematical formulas have been developed to estimate GFR with the use of several additional variables, such as body weight, height, age, race, gender and serum albumin. There are several dozen formulas for estimating glomerular filtration rate including: Bjornsson, Jelliffe 1 and 2, Mawer or Gates formulas [3,18,22]. The most popular and commonly used are: Cockcroft-Gault, 6-variables and abbreviated MDRD and CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equations [9,19,30,31]. In children population, Schwartz or Counahann-Barrat equations are used to estimate GFR [11,42]. The great number of formulas developed to estimate glomerular filtration rate means that neither one is perfect. There is still a need for an optimal method to achieve the most accurate evaluation of kidney function. According to the information available in literature, Cockcroft-Gault and Bjornsson's formula derived eGFR values are most similar measurements based on the iothexol calculation [4]. We performed a retrospective study to assess the prevalence of specific stages of chronic kidney disease in patients previously diagnosed with CKD treated in the Outpatient Nephrology Unit by estimating GFR using: Bjornsson's formula as well as commonly used abbreviated MDRD and CKD-EPI equations.

MATERIAL AND METHODS

The study was performed retrospectively on a group of 882 patients (392 women, 490 men) treated in the Nephrology Outpatient Unit of the University Hospital in Krakow with previously diagnosed CKD. The mean age of the patients was 65.0 ± 14.8 years. Mean serum creatinine concentration in the study group was 1.93 mg/dl and all patients met the criteria for CKD diagnosis. Additional laboratory parameters are summarized in table 1. GFR values were estimated using Bjornsson's, abbrevia-

ted MDRD and CKD-EPI formulas as follows:

Bjornsson's formula:

$$\text{eGFR for men} = \frac{[27 - (0.173 \times \text{age})] \times \text{weight} \times 0.07}{\text{Scr}}$$

$$\text{eGFR for women} = \frac{[25 - (0.175 \times \text{age})] \times \text{weight} \times 0.07}{\text{Scr}}$$

Abbreviated MDRD formula:

$$\text{eGFR} = 186 \times S_{\text{cr}}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} (\times 0.742 \text{ when woman}) (\times 1.212 \text{ when black race})$$

CKD-EPI formula for women:

$$\text{eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{age}} \text{ when Scr} \leq 0.7 \text{ mg/dl}$$

$$\text{eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \text{ when Scr} > 0.7 \text{ mg/dl}$$

CKD-EPI formula for men:

$$\text{eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{age}} \text{ when Scr} \leq 0.9 \text{ mg/dl}$$

$$\text{eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{age}} \text{ when Scr} > 0.9 \text{ mg/dl}$$

RESULTS

We analyzed the eGFR of 882 patients. Most of them were over 60 years old (600, 68%). The mean eGFR in the study group was 47.2 ± 21.1 ml/min according to Bjornsson's formula, 38.8 ± 15.2 ml/min according to the abbreviated MDRD formula and 37.7 ± 15.9 ml/min

according to the CKD-EPI equation. The distribution of individual eGFR values according to the used formula is shown in figures 1, 2 and 3. The mean eGFR values in the age groups over and under 60 years old, according to the used formula, are shown in table 2. The number of patients in consecutive stages of chronic kidney disease introduced by KDIGO 2012 [26], according to the used formula is displayed in table 3. According to the used formula, in the population under and over 60 years old, the comparison of patients in consecutive stages of CKD is presented in tables 4 and 5. The following data shows a large concordance of abbreviated MDRD and CKD-EPI equations in the estimation of the glomerular filtration rate in all stages of chronic kidney disease and in both age groups. According to Bjornsson's formula, the estimation of GFR significantly increases the number of patients in early stages of CKD, especially in the age group <60 years.

DISCUSSION

Chronic kidney disease has become one of the major medical problems of our time. CKD is considered to be a civilization disease. There is a steady global increase in the incidence of the disease. Literature data shows approximately 10% of the average incidence of CKD in the world's population [10]. Chronic kidney disease leads to the need for renal replacement therapy and from its early stages it is associated with an increased risk of morbidity, complications and mortality due to cardiovascular causes [7,14,17,36,41]. For these reasons, there is a need for early diagnosis of CKD which would make it possible, by appropriate preventive and curative procedures, to delay the disease progress and prevent

Table 1. Selected laboratory parameters in the study group

Parameter	Mean value $\pm$ SD	Normal laboratory values
Age (years)	65.0 $\pm$ 14.8	NA
Gender, male/female (%)	490/392 (55.5/44.5)	NA
BMI	27.4 $\pm$ 4.8 kg/m ²	18.5 - 25 kg/m ²
Creatinine	1.93 $\pm$ 0.9 mg/dl	0.5-1.1 mg/dl
Urea	11.4 $\pm$ 5.0 mmol/l	1.7-8.3 mmol/l
Hemoglobin	13.03 $\pm$ 1.8 g/dl	11-17 g/dl
Calcium	2.32 $\pm$ 0.18 mmol/l	2.02-2.61 mmol/l
Phosphates	1.24 $\pm$ 0.37 mmol/l	0.87-1.45 mmol/l
Sodium	139.1 $\pm$ 10.4 mmol/l	138-147 mmol/l
Potassium	4.6 $\pm$ 0.6 mmol/l	3.5-5.5 mmol/l
PTH (intact)	187.7 $\pm$ 242.6 pg/ml	12-65 pg/ml
Iron	15.7 $\pm$ 10.4 μ mol/l	10.6-28.3 μ mol/l
Magnesium	1.04 $\pm$ 1.69 mmol/l	0.7-1.05 mmol/l
Total protein	69.1 $\pm$ 9.6 g/l	60-80 g/l
Albumin	40.0 $\pm$ 6.5 g/l	35-50 g/l
Uric acid	402.2 $\pm$ 109.9 μ mol/l	202-416 μ mol/l
Total cholesterol	5.45 $\pm$ 1.32 mmol/l	3.2-5.2 mmol/l

Table 2. Mean values of eGFR in the study group according to the formula used

eGFR (ml/min/1.73m ²)	Bjornsson's (A) n = 882	Abbreviated MDRD (B) n = 882	CKD-EPI (C) n = 882	Differences between formulas
Mean value ± SD	47.2 ± 21.1	38.8 ± 15.2	37.7 ± 15.9	A-B= 8.4 A-C= 9.5 B-C= 1.1
Age <60 years (n = 282)	57.0 ± 24.3	41.7 ± 17.9	42.9 ± 19.2	A-B= 15.3 A-C= 14.1 B-C= -1.2
Age >60 years (n = 600)	42.6 ± 17.5	37.4 ± 13.5	35.3 ± 13.4	A-B= 5.2 A-C= 7.3 B-C= 2.1

Table 3. CKD stages according to the formula used

CKD stage	Bjornsson's				Abbreviated MDRD				CKD-EPI			
	Total n= 882 n (%)	<60yo 282 (32%) n (%)	>60yo 600 (68%) n (%)	p (χ ²)	Total n= 882 n (%)	<60yo 282 (32%) n (%)	>60yo 600 (68%) n (%)	p (χ ²)	Total n= 882 n (%)	<60yo 282 (32%) n (%)	>60yo 600 (68%) n (%)	p (χ ²)
G1	33 (3.7)	27 (9.6)	6 (1)		2 (0.2)	2 (0.7)	0 (0)		6 (0.7)	6 (2.1)	0 (0)	
G2	186 (21.1)	95 (16.3)	91 (15.2)		70 (7.9)	40 (14.2)	30 (5)		69 (7.8)	45 (15.9)	24 (4)	
G3a	217 (24.6)	68 (24.1)	149 (24.8)	<0.00001	214 (24.2)	79 (28)	135 (22.5)	<0.00001	194 (22)	77 (27.3)	117 (19.5)	<0.00001
G3b	246 (27.9)	56 (19.8)	190 (31.6)		343 (38.9)	88 (31.2)	255 (42.5)		329 (37.3)	84 (29.8)	226 (37.6)	
G4	179 (20.3)	27 (9.6)	152 (25.3)		209 (23.7)	52 (18.4)	157 (26.2)		234 (26.5)	50 (17.7)	203 (33.8)	
G5	21 (2.3)	9 (3.2)	12 (2)		44 (5)	21 (7.4)	23 (3.8)		50 (5.7)	20 (7.1)	30 (5)	

complications. Chen et al. described a slower decline in glomerular filtration rate in patients who were referred early to a nephrologist. This was due to a better control of blood pressure, glycaemia, more frequent intake of angiotensin converting enzyme inhibitors and less frequent intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs [5]. Significantly better survival and a reduction in an annual decline of GFR value from 5.4 ml/min/1.73m² to 0.35 ml/min/1.73m² were reported by Jones et al. in patients referred to a nephrologist. This was seen especially during the first year after referral [23]. The classification of chronic kidney disease is based on the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guidelines, which in 2012 proposed a new version. There are currently 5 stages of CKD (G1-G5) depending on the glomerular filtration rate value. Stage G3 is now subdivi-

ded into G3a and G3b [26]. GFR estimating methods are constantly under discussion. Choosing the right method to estimate glomerular filtration rate is of great importance, especially in ethnic groups and elderly patients [23,25,34,45,46]. The physiological decline of glomerular filtration with age may, with an imprecise formula or improper knowledge of the nature of glomerular filtration, lead to an over-diagnosis of chronic kidney disease, especially in elderly patients [37]. In the initial assessment to estimate GFR, the KDIGO guidelines recommend using the CKD-EPI equation based on serum creatinine concentration [26]. Due to its simplicity, an abbreviated MDRD formula is still widely used. The Cockcroft-Gault formula is also frequently used and may be useful especially in the evaluation of drug doses due to a lack of reference to the body surface [27]. In

Table 4. Comparison of the consecutive stages of CKD according to the formula used in patients <60 years old

CKD stage	Age <60yo n= 282 (32 %)								
	MDRD n (%)	CKD-EPI n (%)	p (χ ²)	MDRD n (%)	Bjornsson's n (%)	p (χ ²)	CKD-EPI n (%)	Bjornsson's n (%)	p (χ ²)
G1	2 (0.7)	6 (2.1)	0.78	2 (0.7)	27 (9.6)	<0.00001	6 (2.1)	27 (9.6)	<0.00001
G2	40 (14.2)	45 (15.9)		40 (14.2)	96 (33.9)		45 (15.9)	96 (33.9)	
G3a	79 (28)	77 (27.3)		79 (28)	68 (24.1)		77 (27.3)	68 (24.1)	
G3b	88 (31.2)	84 (29.8)		88 (31.2)	56 (19.8)		84 (29.8)	56 (19.8)	
G4	52 (18.4)	50 (17.7)		52 (18.4)	27 (9.6)		50 (17.7)	27 (9.6)	
G5	21 (7.4)	20 (7.1)		21 (7.4)	9 (3.2)		20 (7.1)	9 (3.2)	

Table 5. Comparison of the consecutive stages of CKD according to the formula used in patients > 60 years old

CKD stage	Age >60yo n= 600 (68%)								
	MDRD n (%)	CKD-EPI n (%)	p (χ ²)	MDRD n (%)	Bjornsson's n (%)	p (χ ²)	CKD-EPI n (%)	Bjornsson's n (%)	p (χ ²)
G1	0 (0)	0 (0)	0,06	0 (0)	6 (1)	<0,00001	0 (0)	6 (1)	<0.00001
G2	30 (5)	24 (4)		30 (5)	91 (15.2)		24 (4)	91 (15.2)	
G3a	135 (22.5)	117 (19.5)		135 (22.5)	149 (24.8)		117 (19.5)	149 (24.8)	
G3b	255 (42.5)	226 (37.6)		255 (42.5)	190 (31.6)		226 (37.6)	190 (31.6)	
G4	157 (26.2)	203 (33.8)		157 (26.2)	152 (25.3)		203 (33.8)	152 (25.3)	
G5	23 (3.8)	30 (5)		23 (3.8)	12 (2)		30 (5)	12 (2)	

our study we decided to analyze Bjornsson's formula, one of the less commonly used formulas for GFR estimation, which was developed in the late 1970s and, except serum creatinine concentration for estimating GFR, it requires age, gender and weight. The formula was chosen for the comparison, as it was suggested by the literature that it might give eGFR values similar to measured GFR. Bjornsson's formula calculation gave significantly higher eGFR values in our study group compared to abbreviated MDRD and CKD-EPI equations: the mean eGFR was 8.4 ml/min/1.73m² higher than achieved using the MDRD formula (47.7 vs. 38.8) and 9.5 ml/min/1.73m² higher than given by CKD-EPI equation (47.2 vs. 37.7). The differences were noticed in both age

groups and expressed more in patients under 60 years old (mean eGFR 15.3 ml/min/1.73m² higher than given by abbreviated MDRD formula and 14.1 ml/min/1.73m² higher than given by CKD-EPI equation). The mean eGFR in patients older than 60 years old was approximately 6.2 ml/min/1.73m² higher for Bjornsson's formula than for the other two equations (Tab. 2). Lower eGFR values achieved using abbreviated MDRD formula and CKD-EPI equation naturally resulted in an increased number of patients in higher stages of CKD, especially over G3b stage with two times more patients in G5 CKD stage (MDRD- 44 patients, CKD-EPI- 50 patients, Bjornsson's formula- 21 patients). Use of MDRD and CKD-EPI formulas in some cases might result in over-diagnosis of

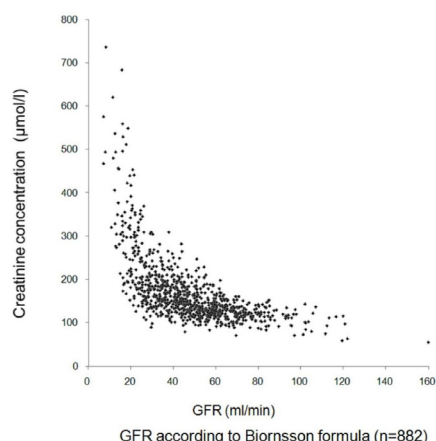


Fig. 1. Relationship between serum creatinine concentrations and eGFR values according to Björnsson's formula

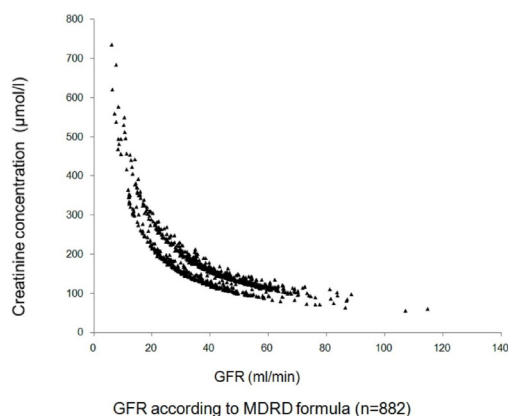


Fig. 2. Relationship between serum creatinine concentrations and eGFR values according to the abbreviated MDRD formula

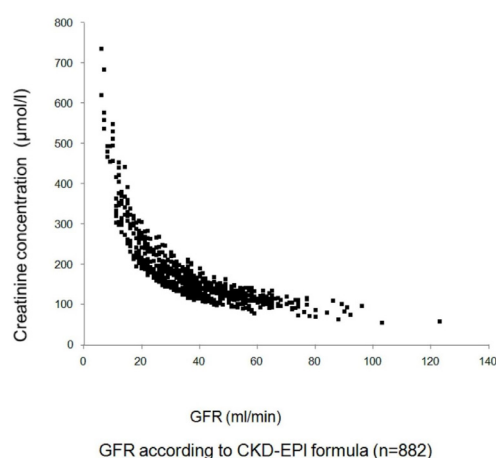


Fig. 3. Relationship between serum creatinine concentrations and eGFR value according to the CKD-EPI formula

higher stages of the disease as compare with Björnsson's formula. Rocco et al. after analyzing the data of 9,308 patients found that the abbreviated MDRD formula led to an increase in the number of patients in the 3rd and 4th stages of CKD as compared with CKD EPI [40]. Chowdhury et al. noted that in elderly patients with hypertension, the MDRD formula underestimates GFR in lower stages of CKD but did not have any impact on the all-cause and cardiovascular mortality of these patients [7]. The underestimation of glomerular filtration rate according to the MDRD formula in higher GFR values can be found in other studies [6,8,16,35]. On the other hand, it is also described that Björnsson's formula tends to overestimate glomerular filtration rate, especially in patients with lower GFR value. Such a conclusion can be found in Raj's et al. study in renal transplant patients. It is worth noticing that Björnsson's formula showed the least bias in GFR estimation in patients with mGFR (measured GFR) > 50 ml/min [39]. Higher accuracy of this equation but also only in early CKD stages patients after analyzing the eGFR according to eight available equations: Cockcroft-Gault, 6-variables and abbreviated MDRD, Björnsson, Jelliffe 1, Jelliffe 2, Mawer and Gates were reported in other studies [2,4]. It is not possible to unequivocally state which calculation in our comparison is the most similar to the real glomerular filtration value, which is the defect of the study. The best method to get the answer could be by comparing the formulas to mGFR (e.g. measured using iohexol). In our study, GFR estimation using abbreviated MDRD and CKD-EPI formula gave very similar results. The high similarity was observed not only in the mean eGFR (MDRD- 38.8 ml/min/1.73m², CKD-EPI- 37.7 ml/min/1.73m²), but in both age groups and in every stage of the disease as well. The comparison of MDRD and CKD-EPI equation is the subject of the largest number of studies on GFR estimation [13,33,38,43]. Lower accuracy of the MDRD formula in comparison to CKD-EPI equation based on serum creatinine concentration in older patients with glomerular filtration rate > 60 ml/min was reported inter alia by Kilbride et al. [28]. Nonetheless, in the population of patients with moderate and severe kidney damage, both of the equations appear to have a similar value. In a large group of 38188 patients, Giavarina et al. reported a significant correlation of the formulas in estimating GFR, when it is lower than 60 ml/min/1.73m² [20]. Al-Magbali et al. compared CKD-EPI equation, 6-variables and abbreviated MDRD formula in 607 patients with diabetes and noted a high correlation between abbreviated MDRD and CKD-EPI formulas in G3 stage of CKD. They recommend using the abbreviated rather than 6-variables MDRD formula [1]. A similar accuracy of the abbreviated MDRD formula and CKD-EPI equation when mGFR is < 60 ml/min/1.73m² was also observed in older patients (mean age 80 years) [28]. However, according to Earley et al., none of the two formulas are adequate to estimate glomerular filtration rate for the full range of values [15]. Nevertheless, given the good correlation between the two formulas, the benefits of using the CKD-EPI equation in patients

with diagnosed chronic kidney disease are minor and the accuracy of the abbreviated MDRD formula remains sufficient enough to allow for the assessment and management of such patients [13,38].

In summary we can state that the CKD-EPI equation and abbreviated MDRD formula have a similar value in esti-

imating glomerular filtration rate in patients with higher stages of chronic kidney disease. Lower eGFR values achieved using abbreviated MDRD formula and CKD-EPI equation in comparison with Bjornsson's formula may result in an increased number of patients diagnosed with CKD.

REFERENCES

- [1] Al-Magbali S.R., Mula-Abed W.A.: Comparison between three different equations for the estimation of glomerular filtration rate in Omani patients with type 2 diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*, 2014; 14: e197-e203
- [2] Balkanay O.O., Göksedef D., Ömeroğlu S.N., İpek G.: The reliability of estimated glomerular filtration rate in coronary artery bypass grafting. *Türk Gogus Kalp Damar.*, 2016; 24: 430-438
- [3] Bjornsson T.D.: Use of serum creatinine concentrations to determine renal function. *Clin. Pharmacokinet.*, 1979; 4: 200-222
- [4] Bostom A.G., Kronenberg F., Ritz E.: Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002; 13: 2140-2144
- [5] Chen S.C., Chang J.M., Chou M.C., Lin M.Y., Chen J.H., Sun J.H., Guh J.Y., Hwang S.J., Chen H.C.: Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology*, 2008; 13: 730-736
- [6] Choi H.Y., Joo D.J., Song M.K., Kim M.S., Park H.C., Kim Y.S., Kim B.S.: The power of renal function estimation equations for predicting long-term kidney graft survival. A retrospective comparison of the chronic kidney disease epidemiology collaboration and the modification of diet in renal disease study equations. *Medicine*, 2016; 95: e2682
- [7] Chowdhury E.K., Langham R.G., Owen A., Krum H., Wing L.M., Nelson M.R., Reid C.M., Second Australian National Blood Pressure Study Management Committee: Comparison of predictive performance of renal function estimation equations for all- cause and cardiovascular mortality in an elderly hypertensive population. *Am. J. Hypertens.*, 2015; 28: 380-386
- [8] Cinza-Sanjurjo S., Calvo-Gómez C., Hermida-Ameijeiras A., López-Paz J.E., González-Juanatey J.R.: Comparison of the cardiovascular predictive value of MDRD and CKD-EPI in estimating chronic kidney disease. *Semerget*, 2016; 42: 11-18
- [9] Cockcroft D.W., Gault M.H.: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976; 16: 31-41
- [10] Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S.: Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third national health and nutrition examination survey. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003; 41: 1-12
- [11] Counahan R., Chantler C., Ghazali S., Kirkwood B., Rose F., Barratt T.M.: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch. Dis. Child.*, 1976; 51: 875-878
- [12] Crowe E., Halpin D., Stevens P., Guideline Development Group: Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *Br. Med. J.*, 2008; 337: a1530
- [13] Delanaye P., Pottel H., Botev R., Inker L.A., Levey A.S.: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2013; 28: 1396-1403
- [14] Di Angelantonio E., Chowdhury R., Sarwar N., Aspelund T., Danesh J., Gudnason V.: Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*, 2010; 341: c4986
- [15] Earley A., Miskulin D., Lamb E.J., Levey A.S., Uhlig K.: Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization. A systematic review. *Ann. Intern. Med.*, 2012; 156: 785-795
- [16] Florkowski C.M., Chew-Harris J.S.: Methods of estimating GFR-different equations including CKD-EPI. *Clin. Biochem. Rev.*, 2011; 32: 75-79
- [17] Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., Jafar T.H., Heerspink H.J., Mann J.F., Matsushita K., Wen C.P.: Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*, 2013; 382: 339-352
- [18] Gates G.F.: Creatinine clearance estimation from serum creatinine values: An analysis of three mathematical models of glomerular function. *Am. J. Kidney Dis.*, 1985; 5: 199-205
- [19] Gerchman F., Tong J., Utzschneider K.M., Hull R.L., Zraika S., Udayasankar J., McNeely M.J., Andress D.L., Leonetti D.L., Boyko E.J., Fujimoto W.Y., Kahn S.E.: Superiority of the modification of diet in renal disease equation over the Cockcroft-Gault equation in screening for impaired kidney function in Japanese Americans. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007; 77: 320-326
- [20] Giavarina D., Cruz D.N., Soffiati G., Ronco C.: Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in large population. *Clin. Nephrol.*, 2010; 74: 358-363
- [21] Halkar R., Taylor A., Manatunga A., Issa M.M., Myrick S.E., Grant S., Shen N.V.: Monitoring renal function. A prospective study comparing the camera-based Technetium-99m mercaptoacetyl triglycine clearance and creatinine clearance. *Urology*, 2007; 69: 426-430
- [22] Jelliffe R.W., Jelliffe S.M.: A computer program for estimation of creatinine clearance from unstable serum creatinine levels, age, sex and weight. *Mathemat. Biosci.*, 1972; 14: 17-24
- [23] Jones C., Roderick P., Harris S., Rogerson M.: Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 2133-2143
- [24] Jones G.R., Lim E.M.: The National Kidney Foundation Guideline on estimation of the glomerular filtration rate. *Clin. Biochem. Rev.*, 2003; 24: 95-98
- [25] Joshy G., Porter T., Le Lievre C., Lane J., Williams M., Lawrenson R.: Implication of using estimated glomerular filtration rate (GFR) in a multi ethnic population of diabetes patients in general practice. *N. Z. Med. J.*, 2010; 123: 9-18
- [26] KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.*, 2013; 3: 1-150
- [27] Khanal A., Peterson G.M., Jose M.D., Castelino R.L.: Comparison of equations for dosing of medications in renal impairment. *Nephrology*, 2017; 22: 470-477

- [28] Kilbride H.S., Stevens P.E., Eaglestone G., Knight S., Carter J.L., Delaney M.P., Farmer C.K., Irving J., O'Riordan S.E., Dalton R.N., Lamb E.J.: 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
- [29] Król E., Rutkowski B., Czarniak P., Kraszewska E., Lizakowski S., Szubert R., Czekalski S., Sułowicz W., Więcek A.: Early detection of chronic kidney disease. Results of the PolNef study. *Am. J. Nephrol.*, 2009; 29: 264-273
- [30] Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N., Roth D.: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. A new prediction equation. *Ann. Intern. Med.*, 1999; 130: 461-470
- [31] Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.L.: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2000; 11: 155A
- [32] Levey A.S., Inker L.A., Coresh J.: GFR estimation. From physiology to public health. *Am. J. Kidney Dis.*, 2014; 63: 820-834
- [33] Lindberg L., Brødbæk K., Hägerström E.G., Bentzen J., Kristensen B., Zerahn B.: Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in head and neck cancer patients treated with cisplatin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2017; 77: 237-246
- [34] Liu X., Lv L., Wang C., Shi C., Cheng C., Tang H., Chen Z., Ye Z., Lou T.: Comparison of prediction equations to estimate glomerular filtration rate in Chinese patients with chronic kidney disease. *Intern. Med. J.*, 2012; 42: e59-e67
- [35] Mombelli C.A., Giordani M.C., Imperiali N.C., Groppa S.R., Ocampo L., Elizalde R.I., Schreck C.M., Rosa-Diez G.J.: Comparison between CKD-EPI creatinine and MDRD equations to estimate glomerular filtration rate in kidney transplant patients. *Transplant. Proc.*, 2016; 48: 625-630
- [36] Osadnik T., Wasilewski J., Lekston A., Strzelczyk J., Kurek A., Gutowski A.R., Dyrbuś K., Bujak K., Reguła R., Rozentryt P., Szygula-Jurkiewicz B., Poloński L.: Comparison of modification of diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration formulas in predicting long-term outcomes in patients undergoing stent implantation due to stable coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol.*, 2014; 103: 569-576
- [37] Poggio E.D., Rule A.D.: A critical evaluation of chronic kidney disease - should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a 'disease'? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009; 24: 698-700
- [38] Poggio E.D., Wang X., Greene T., Van Lente F., Hall P.M.: 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: 459-466
- [39] Raju D.L., Grover V.K., Shoker A.: Limitations of glomerular filtration rate equations in the renal transplant patient. *Clin. Transplant.*, 2005; 19: 259-268
- [40] Rocco M.V., Chapman A., Chertow G.M., Cohen D., Chen J., Cutler J.A., Diamond M.J., Freedman B.I., Hawfield A., Judd E., Killeen A.A., Kirchner K., Lewis C.E., Pajewski N.M., Wall B.M., Yee J, SPRINT Research Group: Chronic kidney disease classification in systolic blood pressure intervention trial. Comparison using modification of diet in renal disease and CKD - epidemiology collaboration definitions. *Am. J. Nephrol.*, 2016; 44: 130-140
- [41] Said S., Hernandez G.T.: The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J. Nephropathol.*, 2014; 3: 99-104
- [42] Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M.Jr., Spitzer A.: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*, 1976; 58: 259-263
- [43] Serpa Neto A., Rossi F.M., Amarante R.D., Rossi M.: Predictive performance of 12 equations for estimating glomerular filtration rate in severely obese patients. *Einstein*, 2011; 9: 294-301
- [44] Vassalotti J.A., Fox C.H., Becker B.N.: Risk factors and screening for chronic kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2010; 17: 237-245
- [45] Xun L., Cheng W., Hua T., Chenggang S., Zhujiang C., Zengchun Y., Tangi L.: Assessing glomerular filtration rate (GFR) in elderly Chinese patients with chronic kidney disease (CKD). A comparison of various predictive equations. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2010; 51: 13-20
- [46] Zhang L., Zuo L., Xu G., Wang F., Wang M. Wang S., Lv J., Liu L., Wang H.: Community-based screening for chronic kidney disease among populations older than 40 years in Beijing. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007; 22: 1093-1099

The authors have no potential conflicts of interest to declare.

Podsumowanie

Celem dysertacji jest ocena użyteczności wzorów używanych do szacowania przesączania kłębuszkowego (eGFR). W Polsce najpopularniejszą stosowaną w tym celu metodą jest skrócony wzór MDRD. Jego upowszechnienie uznać należy za niewątpliwy sukces krajowego środowiska nefrologicznego, które nieustannie stara się uświadomić zarówno lekarzy, jak i pacjentów co do istoty oraz powikłań przewlekłej choroby nerek. O skali problemu świadczyć może również duży odsetek osób z obniżoną wartością eGFR wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach. Aktualnie światowe wytyczne dotyczące przewlekłej choroby nerek rekomendują używanie do szacowania GFR wzoru CKD-EPI. Jest on jeszcze stosunkowo mało znany w naszym kraju, dlatego mimo dostępnych w tym temacie licznych danych literaturo- wych wartym oceny była wzajemna zależność obu powyższych wzorów również w popula- cji świętokrzyskiej i małopolskiej. Porównania dokonano w obrębie dwóch grup pacjentów. Pierwszą stanowiły 1452 osoby leczone w ramach Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Wo- jewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach, które wobec braku odniesienia do ewentual- nych wcześniejszych problemów z nerkami uznano za grupę z przypadkowo stwierdzonym ubytkiem filtracji kłębuszkowej. Drugą kohortę pacjentów stanowiły 882 osoby z rozpozna- ną uprzednio przewlekłą chorobą nerek pozostające w obserwacji Poradni Nefrologicznej Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum w Krakowie. W obu grupach przeanalizo- wano wartości przesączania kłębuszkowego w odniesieniu do ogółu pacjentów, poszczegół- nych grup wiekowych, płci oraz stadiów przewlekłej choroby nerek wg KDIGO. Stwier- dzono dużą korelację wzorów skróconego MDRD i CKD-EPI. Różnice między wartościami eGFR liczone powyższymi wzorami zauważalne są wyraźnie w początkowych okresach PChN, gdzie kalkulacja CKD-EPI znacząco zwiększała ilość pacjentów w stadiach G1 i G2. Może to mieć istotne znaczenie przy wartościach przesączania kłębuszkowego niewiele niższych od $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, kiedy to rekomenduje się leczenie w Poradni Nefrologicz- nej. Zastosowanie nowszego wzoru mogłoby pozwolić na skrócenie czasu oczekiwania do specjalisty nefrologa a także uniknąć „stygmatyzowania” pacjenta diagnozą niewydolno- ści nerek. Z kolei bardzo zbliżone do siebie wartości eGFR uzyskane wzorami skróconym MDRD i CKD-EPI w drugiej grupie badanej (pacjenci Poradni Nefrologicznej) pozwala- ją wnioskować, że stosowany powszechnie wzór MDRD posiada wystarczającą wartość u pacjentów w wyższych stadiach PChN i nie ma konieczności zastępowania go innymi wzorami w tej populacji. Pragnąc zwrócić uwagę na mnogość sposobów szacowania GFR w trzecim artykule ocenie poddano analizie jeden z mało znanych, również nefrologom,

wzorów – wzór Björnssona, który wykorzystuje te same zmienne co wzory wymienione wyżej. Wartości eGFR uzyskane wzorem Björnssona były istotnie wyższe. Niestety znaczącym ograniczeniem badań pozostaje brak możliwości odniesienia wyników do wartości przesączania kłębuszkowego uzyskanych metodami bezpośrednimi, co niewątpliwie podniosłoby wartość pracy, niemniej opisane tu różnice ukazują istniejącą wciąż niedoskonałość stosowanych metod a także wskazują na potrzebę ich udoskonalenia.

16.

Oświadczenia współautorów

Kraków, dnia 22.08.2017r.

Dr n. med. Urszula Grabowska
.....
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: przeprowadzenie badań laboratoryjnych, przygotowanie danych do opracowań statystycznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Pawła Wróbla jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Pawła Wróbla przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.08.2017

Prof. Władysław Sułcis
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Częstość występowania przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów Szpitalnego Oddziału Ratunkowego w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Kielcach

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w opracowaniu wyników, korekta manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr/lek Pawła Wróbla jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek Pawła Wróbla przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.08.2017

Prof. Władysław Sułkowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. *Porównanie częstości występowania
przewlekłej choroby nerek wśród pacjentów szpitalnego
Oddziału Reumatycznego Wojewódzkiego Szpitala Specjo-
nego w Kielcach w oparciu o badanie GFR na podstawie skróconego
wzoru MDRD i CKD-EPI*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie
i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

*współudział w opracowaniu koncepcji pracy,
analizie wyników. Korekta manuskryptu*

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez
mgr/lek *Pawła Wróble* jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego
tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy
wykazuje indywidualny wkład mgr/lek *Pawła Wróble* przy opracowywaniu
koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej
pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.08.2017r.

Dr. med. Rpt. Jorunde
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Comparison of usefulness of selected formulas for GFR estimation in patients with diagnosed chronic kidney disease"

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

identyfikacja problemu, wybór danych, analiza statystyczna, wnioski oraz opracowanie tabel i rysunków

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr/lek. Pawła Oróble jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowym.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek. Pawła Oróble przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Rpt. Jorunde
(podpis współautora)

Kraków, dnia 22.08.2017

Prof. Władysław Sufowicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

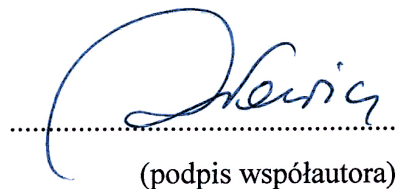
Jako współautor pracy pt. *Comparison of usefulness of selected formulas for GFR estimation in patients with diagnosed chronic kidney disease*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

Współudział w opracowaniu koncepcji pracy i zbieraniu danych. Korekta manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez mgr/lek *Pawła Wróbla* jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład mgr/lek *Pawła Wróbla* przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Piśmiennictwo

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K et al.: *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systemic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet 2013; 380: 2095-2128.
2. Gansenvoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Lambers Heerspink HJ: *Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention*. Lancet. 2013; 382: 339-352.
3. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J. et al.: *Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study*. BMJ. 2010; 341: c4986.
4. Rutkowski B, Król E, Czarniak P, Szcześniak P, Szubert R. et al.: *Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007*. Nefrol. Dial. Pol. 2009; 13: 53-57.
5. Greydanus DE, Raj VMS, Merric J: *A short historic view of nephrology up to the 20th century*. Clinics in mother and child health. 2015, 12: 4.
6. Sir Douglas Black: *The story of nephrology*. Journal of the Royal Society of Medicine. 1980; 73: 514-518.
7. Bolesław Rutkowski red. *Leczenie nerkozastępcze*. Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o. Lublin 2007.
8. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/CKD.php
9. Juutilainen A, Kastarinen H, Antikainen R, Peltonen M, Salomaa V et al.: *Comparison of the MDRD Study and CKD-EPI Study equations in evaluating trends of estimated kidney function at population level: findings from the National FINRISK Study*. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3210-3217.
10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N et al.: *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. Ann Intern Med. 1999; 130: 461-470.
11. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G: *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine*. J Am Soc Nephrol. 2000; 11: 155A.
12. Giles PD, Fitzmaurice DA: *Formula estimation of glomerular filtration rate: have we go wrong?* Br Med J. 2007; 334: 1198-1200.

13. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP et al.: *Evaluation of modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population*. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 2749-2757.
14. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S et al.: *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet 2013 Jul 20; 382 (9888): 260-272.
15. Rutkowski B red.: *Przewlekła choroba nerek – diagnostyka i leczenie*. Via Medica, Gdańsk 2012.
16. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA et al.: *Global prevalence of chronic kidney disease – A systematic review and meta-analysis*. PLoS One 2016 Jul 6; 11(7): e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
17. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E et al.: *Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey*. Nephrol. Dial. Transplant. 2016; 31: 433-439.
18. Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, Broczek K, Skalska A et al.: *The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior*. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29 (5): 1073-1082.
19. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ et al.: *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Kidney Int, 2007; 72: 247-259.
20. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW et al.: *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. JAMA 2007; 298: 2038-2047.
21. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M: *The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases*. Kidney International, 2011; 80: 1258–1270.
22. Barosum RS. *Chronic kidney disease in the developing world*. N Engl J Med, 2006; 354: 997-999.
23. Vassalotti JA, Li S, McCullough PA, Bakris GL: *Kidney early evaluation program: a community based screening approach to address disparities in chronic kidney disease*. Semin Nephrol, 2010; 30: 66-73.
24. Myśliwiec M. red. *Choroby nerek*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
25. Gajewski P. red. *prow. Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2015.
26. Excerpts from the United States Renal Data System-2009 Annual Data Report: *Atlas of chronic kidney disease and end stage renal disease in the United States. Chronic Kidney Disease in the NHANES Population*. Am J Kidney Dis. 2010; 55(S1): 35–48.
27. *Preventing chronic diseases: a vital investment*. World Health Organization 2005.
28. http://koalicja-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf.pdf
29. Myśliwiec M. (red.): *Nefrologia*. Medical Tribune Polska. Warszawa 2009.

30. Grahammer F, Benzig T, Huber TB: *New insights into mechanisms of glomerular injury and repair from the 10th International Podocyte Conference 2014*. Kidney Int. 2015; 87 (5): 885-893.
31. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG et al.: *CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004*. Am J Kidney Dis, 2008; 51: 13–20.
32. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D et al.: *United States Renal Data System 2008 Annual Data Report*. Am J Kidney Dis, 2009; 53: 1-374.
33. Tylicki L, Rutkowski B: *Hypertensive nephropathy: pathogenesis, diagnosis and treatment*. Pol Merkur Lekarski, 2003; 14 (80): 168-173.
34. Manitius J: *Nefropatia nadciśnieniowa – niektóre poglądy i kontrowersje*. Postępy nauk medycznych. 2004; 4: 32-34.
35. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S et al.: *Cardiovascular disease in early stages of chronic kidney disease in a Chinese population*. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 2617-2621.
36. Hou FF: *Cardiovascular risk in Chinese patients with chronic kidney diseases: Where do we stand?* Chin Med J (Engl) 2005; 118: 883-886.
37. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC: *Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients*. Am J Kidney Dis 2003; 41: 1267-1277.
38. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS: *Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis and risk factors*. Kidney Int 1995; 47: 884-890.
39. Mafham M, Emberson J, Landray MJ, Wen CP, Baigent C: *Estimated glomerular filtration rate and the risk of major vascular events and all – cause mortality: A meta-analysis*. PLoS One 2011; 6(10): e25920.
40. Gaita D, Mihaescu A, Schiller A: *Of heart and kidney: a complicated love story*. Eur J Prev Cardiol 2012; 21: 840-846.
41. Liu M, Li X.-C, Lu L, Cao Y, Sun R.-R et al.: *Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2014; 18: 2918-2926.
42. Lopez B, Gonzalez A, Hermida N, Laviades C, Diez J: *Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: Potential benefits of torasemide*. Kidney Int Suppl 2008: 19-23.
43. Raizada V, Hillerson D, Amaram JS, Skipper B: *Angiotensin II-mediated left ventricular abnormalities in chronic kidney disease*. J Investig Med 2012; 60: 785-791.
44. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ et al.: *Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy*. Kidney Int 1995; 47: 186-192.

45. Lekawanvijit S, Kompa AR, Wang BH, Kelly DJ, Krum H: *Cardiorenal syndrome: The emerging role of protein-bound uremic toxins*. Circ Res 2012; 111: 1470-1483.
46. Jimbo R, Shimosawa T: *Cardiovascular risk factors and chronic kidney disease-FGF23: A key molecule in the cardiovascular disease*. Int J Hypertens 2014; 2014: 381082.
47. Lekawanvijit S, Krum H. *Cardiorenal syndrome: Acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins*. J Physiol 2014; 592: 3969-3983.
48. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf
49. McGonigle RJ, Wallin JD, Shadduck RK, Fisher JW: *Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency*. Kidney Int. 1984; 25: 437– 444.
50. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn RI: *An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin*. Clin Nephrol. 1997; 48: 34– 40.
51. Babitt JL, Lin HY: *Molecular mechanisms of hepcidin regulation: Implications for the anemia of CKD*. Am J Kidney Dis. 2010; 55: 726– 741.
52. Babitt JL, Lin HY: *Mechanisms of anemia in CKD*. J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 1631-1634.
53. Pupim L.B, Cuppari L, Ikizler TA: *Nutrition and metabolism in kidney disease*. Seminars in Nephrology. 2006; 26, 134-157.
54. Chung S, Koh ES, Shin SJ, Park CW: *Malnutrition in patients with chronic kidney disease*. Open Journal of Internal Medicine, 2012, 2, 89-99.
55. Zyga S, Christopoulou G, Milliarou M: *Malnutrition- inflammation- atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease*. J Ren Care. 2011; 37: 12-15.
56. Rao P, Reddy GC, Kanagasabapathy AS: *Malnutrition- inflammation- atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease*. Indian J Clin Biochem. 2008; 23: 209-217.
57. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J et al.: *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease*. Kidney Int 2007; 71: 31–38.
58. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L: *Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community*. Circ 2009; 112: 2765-71.
59. Rosen CJ: *Vitamin D insufficiency*. N. Engl. J. Med. 2011, 364, 248.
60. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG et al.: *Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. Am J Kidney Dis 2008; 52: 519–30.
61. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: *Bone and mineral disorders in pre-dialysis CKD*. Int Urol Nephrol 2008; 40: 427–40.

62. El-Kishavi AM, El-Nahas AM: *Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment*. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2006; 17: 373-382.
63. West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E et al.: *Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease*. J Bone Miner Res. 2015; 30(5): 913-9.
64. Hruska KA, Teitelbaum SL. *Mechanisms of disease: renal osteodystrophy*. N Engl JMed 1995; 333: 166– 174.
65. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL et al.: *Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure*. Kidney Int 2007; 71: 1262–1270.
66. Bover J, Urena P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C et al.: *Adynamic bone disease: From bone to vessels in chronic kidney disease*. Nephrol 2014; 34: 626-640.
67. Kan WC, Chien CC, Lu YH, Hwang JC, Su SB et al.: *Aluminum overload: an easily-ignored problem in dialysis patients with hyperparathyroidism*. DOI: 10.5772/30849
68. Edalat-Nejad M, Ghasemikhah R, Delavar M: *Aluminum overload: still as a source of concern in hemodialysis patients*. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014; 25: 412-4.
69. Nakanishi S, Fukagawa M: *Role of vitamin D in the pathogenesis of renal osteodystrophy*. Clin calcium 2004; 14: 15-20.
70. Drueke TB: *Beta2-microglobulin and amyloidosis*. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 17-24.
71. Nunley JR: *Calciophylaxis*. emedicine.medscape.com/article/1095481-overview
72. Zou Q, Neubauer J, Kern JS, Grotz W, Walz G et al.: *Calciophylaxis*. Lancet 2014; 383: 1067.
73. Jacobs C: *Costs and benefits of improving renal failure treatment – where do we go?* Nephrol. Dial. Transplant. 2006; 21: 2049-2052.
74. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, Robertson L et al.: *Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis*. Health Technol Assess. 2010; 14: 1-184.
75. Chen SC, Chang JM, Chou MC, Lin MY, Chen JH et al.: *Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral*. Nephrology (Carlton) 2008; 13: 730-736.
76. Jones Ch, Roderick P, Harris S, Rogerson M: *Decline on kidney function before and after nephrology referral and effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant. 2006; 21: 2133-2143.