

Značaj mjerenja glomerularne filtracije u nefrologiji i kardiologiji

The importance of measuring glomerular filtration rate in nephrology and cardiology

Petra Jurčić

Sažetak. Kronična bubrežna bolest velik je javnozdravstveni problem u cijelom svijetu. Kronična bubrežna bolest definira se kao oštećenje bubrega ili smanjenje glomerularne filtracije < 60 ml/min/1.73 m² u razdoblju dužem od tri mjeseca. Procjenjuje se da 19 milijuna odraslih stanovnika Sjedinjenih Američkih Država ima kroničnu bubrežnu bolest. Za Hrvatsku još nemamo točnih podataka, ali na temelju podataka iz registra nadomještanja bubrežne funkcije Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i prevalencije i incidencije u drugim zemljama, procjenjuje se da kroničnu bubrežnu bolest ima 150.000 osoba. Dokazano je da je kronična bolest bubrega povezana s visokim rizikom od morbiditeta i mortaliteta. Kardiovaskularne komplikacije vodeći su uzrok smrti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, a rizik od kardiovaskularne smrtnosti raste s opadanjem bubrežne funkcije (10 – 30 puta je viši u bolesnika na dijalizi u odnosu na dobnu, spolno i rasno podudarne kontrole). Tradicionalni kardiovaskularni čimbenici rizika imaju važnu ulogu u progresiji smanjenja glomerularne filtracije, no njima se u potpunosti ne može objasniti velika učestalost kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Netradicionalni čimbenici rizika pridonose stjecanju dodatnog rizika. Najučinkovitija strategija za smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod kroničnih bubrežnih bolesnika bio bi probir osoba s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Prema smjernicama američke Nacionalne bubrežne zaklade za izračun procjene glomerularne filtracije, u odraslih se preporučuje Cockcroft-Gaultova i MDRD jednadžba, a u djece Schwartzova i Counahan-Barratova jednadžba. Terapijske smjernice za bolesnike s kroničnom bolesti bubrega i kardiovaskularnim čimbenicima rizika moraju biti ocijenjene u randomiziranim studijama, koje takve bolesnike često ne uključuju.

Ključne riječi: glomerularna filtracija, kardiovaskularni čimbenici rizika, kronična bubrežna bolest

Abstract. Chronic kidney disease is a public health problem worldwide. It is defined as kidney damage or a reduction in glomerular filtration rate of < 60 ml/min/1.73 m² for a period exceeding three months. It is estimated that 19 million adults in the United States have chronic kidney disease. The accurate data is currently not available for Croatia, however, based on data from the registry of Croatian Society of Nephrology, Dialysis and Transplantation and the prevalence and incidence in other countries, it is estimated that chronic kidney disease affects 150 000 people. It has been shown that chronic kidney disease is associated with a high risk of morbidity and mortality. Cardiovascular complications are the leading cause of death in patients with chronic kidney disease, and the risk of cardiovascular mortality increases with decreasing renal function (10-30 times higher in dialysis patients compared to age, gender and racially matched controls). Traditional cardiovascular risk factors play an important role in the progression of reduced glomerular filtration rate, but they cannot fully be explained by the high incidence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Non-traditional risk factors contribute to the acquisition of additional risk. The most effective strategy for reducing cardiovascular morbidity and mortality in chronic renal patients would be to screen people with mild impairment of renal function. According to the guidelines of the U.S. National Kidney Foundation the glomerular filtration rate in adults can be calculated by the recommended Cockcroft-Gault and MDRD equations, while in children by the Schwartz Counahan-Barrat equation. Therapeutic guidelines for patients with chronic kidney disease and cardiovascular risk factors must be evaluated in randomized studies from which such patients are often excluded.

Key words: cardiovascular risk factors, chronic renal disease, glomerular filtration rate

Klinika za unutarnje bolesti,
Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb

Primljeno: 22. 11. 2011.
Prihvaćeno: 14. 3. 2012.

Adresa za dopisivanje:
Petra Jurčić, dr. med.
Klinika za unutarnje bolesti,
Klinička bolnica "Sveti Duh"
Kuzminečka 51, 10 000 Zagreb
e-mail: petra.jurcic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD – GLOMERULARNA FILTRACIJA

U kliničkoj praksi glomerularna filtracija se kao pokazatelj funkcionalne sposobnosti bubrega određuje na temelju koncentracije kreatinina u serumu i klirensa kreatinina. Prema definiciji, bubrežni klirens neke tvari jest volumen plazme koji bubrezi potpuno očiste od te tvari u jedinici vremena. Klirensi se u praksi normaliziraju na standardnu površinu tijela (eng. *standard body surface area*; BSA) koja iznosi 1.73 m², te je sto-

Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti nose rizik od njezine progresije, ali i povećan rizik smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Ovi rizici opravdavaju pojačanu skrb i nadzor nad bubrežnom funkcijom takvih bolesnika.

ga jedinica kojom se izražava klirens neke tvari ml/min/1.73 m². Klirens idealnog filtracijskog biljega ne ovisi o njegovoj koncentraciji u krvi ili brzini infuzije i jednak je brzini glomerularne filtracije¹. Smatra se da idealna tvar za procjenu brzine glomerularne filtracije ima sljedeća svojstva: fiziološki je inertna i prisutna u stabilnoj koncentraciji u plazmi, filtrira se preko glomerula, u bubrežnim se tubulima ne secernira, ne sintetizira, ne reapsorbira niti metabolizira, iz krvi se uklanja isključivo glomerularnom filtracijom, a količina tvari koja se filtrira preko glomerula jednaka je količini koja se izluči u urin^{1,2}. Inulin (polisaharid sastavljen od fruktoze u furanoidnom obliku; molarne mase 5.000 g/mol i molekularnog promjera 130 – 150 nm) ima sva navedena svojstva i smatra se idealnom tvari za procjenu brzine glomerularne filtracije³, no mjerenje klirensa inulina je skupo i tehnički vrlo zahtjevno, jer postupak uključuje intravensku infuziju inulina da bi se koncentracija inulina u krvi za vrijeme mjerenja održavala stalnom, te skupljanje mokraće tijekom nekoliko sati pod strogo standardiziranim uvjetima³. Klirens inulina je *zlatni standard* za procjenu brzine glomerularne filtracije i u djece. No, uz već navedene nedostatke ove tehnike, dodatne se poteškoće javljaju pri mjerenju klirensa inulina u određenim dobnim skupinama. Mjerenje klirensa inulina u

novorođenčadi traje, primjerice, dulje nego u odraslih osoba, zbog male brzine glomerularne filtracije i relativno velikog odjeljka izvanstanične tekućine, dok je za procjenu brzine toka urina u djece (od 1 mjeseca do 11 godina) potrebna kate-terizacija mjehura³. Umjesto klirensa inulina u kliničkoj se praksi obično određuje klirens malih molekula obilježenih radioaktivnim izotopima.

KREATININ I KLIRENS KREATININA

S obzirom na to da je mjerenje klirensa egzogenih tvari dugotrajno i previše komplicirano za rutinsku uporabu, procjena veličine glomerularne filtracije u kliničkoj se praksi temelji na mjerenju koncentracije kreatinina u serumu ili plazmi i klirensu endogenog kreatinina, usprkos poznatim ograničenjima ovih mjerenja^{1,3,4}. Kreatinin nije idealan filtracijski biljeg, a na njegov metabolizam mogu utjecati razni čimbenici, tako da ustaljeno stanje nalazimo jedino u osoba koje nemaju bubrežnu bolest i kod kojih je prehrana uravnotežena⁵. Kreatinin je razgradni produkt kreatin-fosfata iz skeletnih mišića, male molarne mase (113,12 g/mol) i malog promjera (30 nm), koji nastaje spontanom neenzimskom dehidracijom⁶. Brzina stvaranja kreatinina poglavito ovisi o ukupnoj mišićnoj masi i tjelesnoj težini, tako da je količina kreatinina koja se stvori svakog dana relativno stalna^{2,3,7}. Dob i spol imaju velik utjecaj na brzinu stvaranja kreatinina zbog utjecaja na mišićnu masu, tako da, primjerice, uz istu veličinu glomerularne filtracije, muškarci imaju veću koncentraciju kreatinina u plazmi od žena, a mlade osobe od starijih osoba. Izravni utjecaj na sadržaj kreatinina u tijelu, a time i na količinu kreatinina koja se izluči urinom, ima unos dviju prehrambenih komponenata – kreatina i proteina. Kreatinin se oslobađa konstantnom brzinom u tjelesne tekućine u kojima se njegova koncentracija održava unutar uskoga koncentracijskog raspona, u plazmi se ne veže za proteine, fiziološki je inertan, nije toksičan, filtrira se preko glomerula, a u bubregu se ne metabolizira⁴, no kreatinin se u bubrežnim tubulima secernira, a ponekad i pasivno reapsorbira (npr. pri sporom protoku mokraće)⁵. Udio secerniranog i reapsorbiranog kreatinina je promjenjiv i nepredvidljiv. Zbog tubularne sekrecije kreatinina, vrijednost klirensa kreatinina je u

zdravih osoba u pravilu viša za oko 10 – 14 % od klirensa inulina koji se smatra referentnom metodom za procjenu brzine glomerularne filtracije^{1,5}, a odstupanje je veće i teže ga je predvidjeti u osoba s kroničnom bubrežnom bolesti. Tubularna se sekrecija povećava smanjivanjem glomerularne filtracije, a neovisno o brzini glomerularne filtracije, na tubularnu sekreciju mogu utjecati i drugi čimbenici⁸. Poznata je činjenica da neki lijekovi (cimetidin, trimetoprim, kalcitriol, probenecid, florizin) inhibiraju tubularnu sekreciju kreatinina. Inhibicija velikim dozama cimetidina je tako jaka da se preporučuje za mjerenje klirensa kreatinina u svrhu točne procjene brzine glomerularne filtracije¹. Količina kreatinina izlučenog mokraćom odgovara razlici između kreatinina stvorenog u tijelu i kreatinina izlučenog izvanbubrežnim putem. Izvanbubrežno uklanjanje kreatinina je zanemarivo u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, no povećava se u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (do 60 % kreatinina može se eliminirati ovim putem, uglavnom preko probavnog sustava)⁹. Posljedica je precijenjena glomerularna filtracija iz koncentracije kreatinina u serumu. Općenito se smatra da je mjerenje klirensa kreatinina nepotrebno ako je koncentracija kreatinina u serumu veća od 265 $\mu\text{mol/l}$ jer je tada u prosjeku glomerularna filtracija manja od 20 ml/min, a tubularna sekrecija i izvanbubrežno uklanjanje povećani i značajno utječu na pouzdanost klirensa kreatinina kao pokazatelja bubrežne funkcije⁵. Moguće su brojne pogreške u procjeni glomerularne filtracije, ako se ona donosi samo na temelju koncentracije kreatinina u serumu. Gubljenje mišićne mase povezano je s manjim stvaranjem kreatinina u plazmi od očekivane. U pothranjenih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i u bolesnika koji su na dijeti s malim unosom proteina sinteza kreatinina i serumska koncentracija su manje, pa je procijenjena glomerularna filtracija lažno viša od stvarne glomerularne filtracije³. Do gubitka mišićne mase, a time i smanjenog stvaranja kreatinina, dolazi u osoba s hipertenzijom, progresivnom mišićnom distrofijom, poliomijelitisom, amputacijama, u osoba na intenzivnoj skrbi ili kroničnoj glukokortikoidnoj terapiji^{1,5}. U ovih osoba nalazi se niska koncentracija kreatinina u serumu i smanjeno je izlučivanje

kreatinina mokraćom. Klirens kreatinina obično se određuje iz 24-satne mokraće. Skupljanje mokraće tijekom 24 sata vrlo je neprecizno, nepraktično i uključuje brojne nepravilnosti. Zbog postojanja varijacija u dnevnom izlučivanju kreatinina procjena brzine glomerularne filtracije na temelju klirensa kreatinina (intraindividualna varijacija iznosi 13,6 %) neprecizna je čak i kada je 24-satni urin skupljen pravilno^{3,10}. Najčešći izvori pogrešaka pri određivanju klirensa endogenog kreatinina su nepravilno, najčešće nepotpuno skupljanje mokraće, nepotpuno pražnjenje mjehura, gubici mokraće pri defekaciji, pretakanje mokraće iz posuda, netočno izmjeren volumen 24-satne mokraće¹¹. Interindividualne varijacije koncentracije kreatinina u serumu su velike jer stvaranje kreatinina ovisi o mišićnoj masi i unosu mesa, te je stoga referentni interval širok^{5,10}. Koncentracija kreatinina u plazmi nije osjetljiv biljeg blagog do umjerenog smanjenja glomerularne filtracije. Do povećanja koncentracije kreatinina u serumu iznad gornje granice referentnog intervala dolazi tek pri izrazitom padu brzine glomerularne filtracije (60 – 40 ml/min/1.73 m²)⁵. Naime, zbog širokog referentnog intervala i nelinearnog i inverznog odnosa između brzine glomerularne filtracije i koncentracije kreatinina u serumu, veliko smanjenje brzine glomerularne filtracije očitoval će se samo malim apsolutnim povećanjem koncentracije kreatinina u serumu i stoga će u osoba male mišićne mase (stariji bolesnici, osobe gracilnije konstitucije) serumski kreatinin ostati unutar granica referentnog intervala, usprkos postojanju znatnog bubrežnog oštećenja.

COCKCROFT-GAULTOVA JEDNADŽBA

Godine 1973. iz rezultata znanstvenog kontroliranog pokusa, koji je učinjen u bolnici "Queen Mary Veterans Hospital" u Montrealu na 236 muških osoba u dobi od 18 – 92 godine, prosječne tjelesne težine 72 kilograma s vrijednostima klirensa kreatinina 72.78 ± 36.6 ml/min dobivenih u dva ili više mjerenja, znanstvenici Cockcroft i Gault izvede empirijsku jednadžbu¹². Prvobitna namjena jednadžbe bila je predvidjeti klirens kreatinina, a tek kasnije bila je predložena za izravnu procjenu glomerularne filtracije¹³. Zanimljiva odrednica ove jednadžbe je što dobro pokazuje koliko pro-

cjena klirensa kreatinina ovisi o dobi. Dvadesetogodišnja osoba ($140 - 20 = 120$) imat će dva puta viši klirens kreatinina u usporedbi s osamdesetogodišnjom osobom ($140 - 80 = 60$) za istu vrijednost kreatinina u serumu. Jednadžba pokazuje i da će žena s jednakom serumskom razinom kreatinina, kao i muškarac njene dobi, imati 15 % manji klirens kreatinina zbog manje mišićne mase. Kako to uvijek biva, kad prođe početno ushićenje, polako se otkrivaju nedostaci i ograničenja jednadžbe. Nedostaci jednadžbe Cockcroft-Gault su u tome što je među ispitanicima bila nejednaka spolna zastupljenost, nejednaka dobna zastupljenost (mali broj bolesnika u graničnim dobnim skupinama), nisu ispitivana djeca – nemogućnost primjene na pedijatrijske bolesnike, mali uzorak (< 500 bolesnika), ovisnost o primjeni laboratorijskih uvjeta (metoda za kreatinin i vrsta kalibratora) istovjetnih istraživanju iz kojeg je formula potekla. Ograničenja jednadžbe Cockcroft-Gault su dosta široka; rezultati nisu primjenjivi na bolesnike s mišićnim bolestima, pothranjene i pretile, bolesnike s uznapredovanim renalnim oštećenjem i bolestima jetre, bolesnicima s ugroženim vitalnim funkcijama i kod onih s nestabilnom bubrežnom funkcijom. Istraživanje na bolesnicima s teškom disfunkcijom jetre (tip C po Child-Turcotte-Pugh klasifikaciji) i klirensom kreatinina < 60 ml/min pokazala su kako formula precijeni glomerularnu filtraciju za 40 – 100 %. Uporaba suhe tjelesne težine umjesto ukupne tjelesne težine kod bolesnika s blagom disfunkcijom jetre (tip A po Child-Turcotte-Pugh klasifikaciji) mogla bi korigirati pogrešku, a za tip C predlažu uporabu *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) jednadžbe¹⁴. U studiji s pretilim bolesnicima obaju spolova dokazano je da se korištenjem njihove stvarne tjelesne težine glomerularna filtracija precijeni, a ako se uvrsti njihova idealna tjelesna težina glomerularna filtracija se podcijeni¹⁵. Jednadžba Cockcroft-Gault i dalje se može primijeniti za probir smanjenja funkcije bubrega u osoba s normalnim serumskim kreatininom koji su u opasnosti, kao što su dijabetičari^{8,16,17}. Jednadžbu Cockcroft-Gault i dalje ne može zamijeniti MDRD formula u farmakokinetičkim studijama i kliničkim ispitivanjima¹⁸. Formula Cockcroft-Gault još je uvijek bolja u starijih osoba¹⁹.

MDRD JEDNADŽBA

MDRD jednadžba razvijena je 1999. godine u sklopu multicentrične, kontrolirane studije o utjecaju ograničenog unosa bjelanjčevina hranom i krvnog tlaka na progresiju bubrežne bolesti. Kriteriji uključivanja bolesnika bili su dob od 18 do 70 godina, klirens kreatinina manji od 70 ml/min/1.73 m² i prosječna vrijednost sistoličkog tlaka ≤ 125 mmHg. Ekskluzijski kriteriji bili su tjelesna težina ispod 80 % ili više od 160 % standardne tjelesne težine, šećerna bolest ovisna o inzulinskoj terapiji, izlučivanje proteina urinom u količini većoj od 10 g/dan. Od 1.628 uključenih bolesnika, 983 su bila muškog spola (60,38 %), a 645 ženskog spola (39,62 %). *Zlatni standard* podrazumijevao je mjerenje glomerularne filtracije s ¹²⁵I-iothalamatom. Srednja vrijednost glomerularne filtracije iznosila je 40 ± 21 ml/min/1.73 m², srednja dob ispitanika bila je 51 ± 13 godina, a srednja tjelesna težina iznosila je 79.6 ± 16.8 kilograma. Serumski kreatinin određivan je kontinuiranom fotometrijskom metodom s alkalnim pikratom²⁰.

$$GFR \left[\frac{\text{ml}}{1.73 \text{ m}^2} \right] = 186 \times \left(\text{serumski kreatinin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] \right)^{-1.154} \times \\ \times (\text{dob [g.]})^{-0.203} \times \\ (0.742 \text{ za ženski spol}) \times (1.212 \text{ za crnce})$$

Primjena ove jednadžbe u svakodnevnom radu nije jednostavna i zato postoje kompjutorski programi za brzi izračun glomerularne filtracije primjenom ove jednadžbe. Jednadžba je validirana na skupini od 1.775 odraslih u istraživanju *African American Study of Kidney Disease* (AASK)²¹ i istraživanju MDRD "četiri varijable"²². Jednadžba ne sadrži tjelesnu masu kao varijablu jer je standardizirana na tjelesnu površinu 1.73 m². Kako bi bila u potpunosti primjenjiva, obvezatno je koristiti istu metodu za kreatinin kao u studiji (kinetička metoda s alkalnim pikratom). Promjena kalibratora prema referentnoj *gas chromatography/isotope dilution mass spectrometry* (GC-IDMS) metodi zahtijeva prilagodbu matematičke naravi koja se već može naći na mrežnim stranicama Nacionalnog edukacijskog programa za bubrežne bolesti (NKDEP), a uvrštenje nekog drugog kalibratora mijenja rezultat i smanjuje točnost, osobito u području normalnog kreatinina bližeg gornjoj granici normalnog intervala²³. Točnost i primjenjivost MDRD jednadžbe

povećana je time što je glomerularna filtracija mjerena direktno klirensom ^{125}I -iothalamatom u urinu, što je uključena bjelačka i crnačka američka populacija, a istraživanje provedeno na velikom broju ispitanika ($n > 500$) sa širokim rasponom bubrežnih bolesti i što je validirano na drugoj, velikoj skupini ispitanika. MDRD jednadžba podcjenjuje glomerularnu filtraciju za $9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kod potencijalnih darivatelja bubrega²⁴, što je niže od ranije izvještenih podataka o $18.3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ²⁵ i $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ²⁶. Smatra se da je to posljedica toga što nije bilo zdravih ispitanika u istraživanju na temelju kojeg je nastala formula. Godine 2002. Vervoort i sur. donose rezultate o značajnoj podcijenjenosti glomerularne filtracije (za $18.8 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) kod 46 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1⁸. MDRD formula podcjenjuje glomerularnu filtraciju kod starijih osoba, pogotovo kod dobi više od 65 godina i s produkcijom kreatinina $< 900 \text{ mg/dan}$ ¹⁷. Iz same MDRD formule vidljivo je koliko je rasa bitna za procjenu glomerularne filtracije. U žute rase MDRD podcjenjuje glomerularnu filtraciju kod uredne bubrežne funkcije, a precjenjuje kod uznapredovanog bubrežnog zatajenja. Kako je Kina s 1.3 milijuna stanovnika zemlja s rastućom prevalencijom kronične bubrežne bolesti, bilo je potrebno napraviti prilagodbu MDRD formule²⁷. U izvornoj MDRD studiji i druge su podskupine bile isključene ili nedovoljno zastupljene, uključujući starije osobe, dijabetičare, bubrežne bolesnike s normalnom razinom serumskog kreatinina, bolesnike na dijalizi, bolesnike s presađenim bubregom, bolesnike koji primaju imunosupresivne lijekove ili kortikosteroide, često hospitalizirane osobe, osobe drugih etniciteta. Rezultat jednadžbe izražava se numerički, a priređen je za granicu odluke za kroničnu bubrežnu bolest od $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Vrijednosti iznad $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ne iskazuju se posebno nego kao izraz $> 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, a niže vrijednosti iznose se egzaktno kao cijeli brojevi.

SCHWARTZOVA JEDNADŽBA I COUNAHAN-BARRATOVA JEDNADŽBA

Procjena brzine glomerularne filtracije u djece dobiva se Schwartzovom i Counahan-Barratovom jednadžbom koje se temelje na razmjernom odnosu između brzine glomerularne filtracije i

omjera visine i koncentracije kreatinina u serumu u djece^{3,28}. Obje jednadžbe pri procjeni brzine glomerularne filtracije uzimaju u obzir visinu jer je ona razmjerna mišićnoj masi. Konstante su u jednadžbama prilagođene prema dobnim skupinama, a razlikuju se jer kreatinin nije mjeran jednakom metodom. Counahan-Barratova jednadžba postavljena je na temelju mjerenja kreatinina i procjene brzine glomerularne filtracije na temelju mjerenja klirensa $^{51}\text{Cr-EDTA}$, dok je izvorna Schwartzova jednadžba postavljena na temelju mjerenja kreatinina modificiranom Jaffeovom metodom koja može dati veće vrijednosti od stvarnog, točno izmjerenog kreatinina, a brzina glomerularne filtracije procijenjena je pomoću klirensa inulina. Jednadžbe za procjenu GFR-a u djece su praktične i klinički korisne^{3,29}. Za korigiranje postojećih konstanti, a time i točniju procjenu GFR-a, potrebna su istraživanja koja će obuhvatiti veći broj djece različite renalne funkcije, dobi i etničke pripadnosti i u kojima bi mjerenje kreatinina bilo standardizirano.

EPIDEMIOLOGIJA KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Kronična bubrežna bolest jedan je od najvećih problema koji muče suvremeno zdravstvo. Posljedica kronične bolesti bubrega nije samo kronično zatajenje bubrežne funkcije, nego još češće kardiovaskularne bolesti, kao i mnogobrojne komplikacije (anemija, koštana bolest, dislipidemija). Zbog spore progresije kronične bubrežne bolesti mnogi bolesnici umiru prije i češće od kardiovaskularnih komplikacija nego od posljedica kroničnog zatajenja bubrežne funkcije. Pored do sada poznatih faktora rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, debljina, pušenje itd.) danas se smatra da je kronična bubrežna bolest jedan od najvećih rizika kardiovaskularnih bolesti. Najnovije smjernice za liječenje hipertenzije, koje su zajednički 2007. godine tiskali Europsko društvo za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo (a prihvatila su ih i naša stručna društva), ističu važnost kronične bubrežne bolesti u procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika, a kronična bubrežna bolest izjednačava se s koronarnom bolesti. S druge strane, kronična bubrežna bolest može biti posljedica zastoje srčane bolesti. Važno je uočiti da bubrežna

lezija može biti prisutna znatno prije smanjivanja glomerularne filtracije i u tom stadiju dugo može prolaziti nezapaženo, no u tom razdoblju imamo znatno više vremena za prevenciju i, ako ne za liječenje, tada makar za usporavanje nastanka kronične bubrežne bolesti. Početkom prvog desetljeća 21. stoljeća 2 milijuna ljudi živjelo je zahvaljujući nadomještanju bubrežne funkcije dijalizom ili transplantacijom. Od toga ih je četvrtina liječena u SAD-u, druga četvrtina u Europi, 20 % u Japanu, a 30 % u svim ostalim dijelovima svijeta zajedno. U velikom dijelu svijeta s manjim dohotkom konačno zatajenje bubrega uopće se ne liječi dijalizom. Incidencija bolesnika na dijalizi (hemo-dijalizi i peritonejskoj dijalizi) je u Sjedinjenim Američkim Državama 336 na milijun stanovnika, a prevalencija 1.403, u Velikoj Britaniji incidencija je 101, a prevalencija 626 na milijun stanovnika. U zemljama Europske unije incidencija bolesnika na dijalizi je 135 do 173 na milijun stanovnika, a prevalencija između 600 i 1.000 bolesnika³⁰. Na kraju 2009. godine, u Hrvatskoj je 4.124 osobe živjelo uz nadomještanje bubrežne funkcije. U odnosu na broj stanovnika, to čini prevalenciju od 930 bolesnika na milijun stanovnika. Incidencija bolesnika na dijalizi u našoj zemlji, 156 na milijun stanovnika, ne razlikuje se značajno od incidencije u bogatim zemljama³¹. U zemljama s manjim nacionalnim dohotkom po stanovniku incidencija i prevalencija je značajno manja, npr. u Rusiji je incidencija samo 15 bolesnika na milijun stanovnika, a prevalencija 79, u Kini je incidencija 102, a prevalencija u Nigeriji je 2.5 bolesnika na milijun stanovnika. Ako se incidencija bolesnika u godinama koje slijede u manje razvijenim zemljama približi incidenciji bolesnika u razvijenim zemljama, u drugom desetljeću može se očekivati porast broja bolesnika na dijalizi. Liječenje nadomještanjem bubrežne funkcije težak je gubitak

kvalitete i dužine života za oboljele, a veliko financijsko opterećenje za zajednicu. Za ekonomski razvijena društva dijaliza je postala jedva podnošljiv teret, a porast broja liječenih u budućnosti prijeti financijskim slomom zdravstvenog sustava. Bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrežne funkcije samo su vrh sante leda. Naime, zatajenje bubrežne funkcije posljedica je kronične bubrežne bolesti. Nažalost, mnogobrojne studije dokazale su da se često kronična bubrežna bolest ne prepoznaje na vrijeme i ne liječi adekvatno. Jedan od razloga bio je nedostatak točne definicije kronične bubrežne bolesti i klasifikacija stadija kronične bubrežne bolesti. Zato je početkom 2002. godine američka Nacionalna bubrežna zaklada objavila definiciju i klasifikaciju kronične bubrežne bolesti te smjernice za liječenje i prevenciju progresije bubrežnog zatajenja i mnogobrojnih komplikacija (tablica 1)³. Na osnovi velike studije u SAD-u, *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), procijenjeno je da oko 19 milijuna stanovnika (11 % ukupne odrasle populacije) ima kroničnu bubrežnu bolest³². Porast prevalencija dijabetesa također je odgovoran za stalno povećanje broja bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, što je osobito karakteristično za SAD. Tijekom tri godine provedena je studija *The Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease* (PREVEND) u Grönningenu u Nizozemskoj. Na osnovi nalaza albuminurije zaključeno je kako 7 % stanovništva ima kroničnu bubrežnu bolest³³. U Australiji je provedena studija *The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle* (AusDiab) s ciljem ispitivanja prevalencije šećerne bolesti, debljine, kardiovaskularnih rizika i pokazatelja bubrežne bolesti. U više od 11 % od 11.247 ispitanika našli su smanjenje glomerularne filtracije te proteinuriju u 2.4 % bolesnika. U Singapuru je dokazana proteinurija u oko 1 % između 450.000 ispitanika,

Tablica 1. Stadiji kronične bubrežne bolesti³
Table 1. Stages of chronic kidney disease³

stadij		glomerularna filtracija (ml/min/1.73 m ²)
1.	oštećenje bubrega uz normalnu glomerularnu filtraciju	> 90
2.	oštećenje bubrega uz blago smanjenje glomerularne filtracije	89 – 60
3.	umjereno smanjenje glomerularne filtracije	59 – 30
4.	teško smanjenje glomerularne filtracije	29 – 15
5.	konačno zatajenje bubrega	< 15 ili dijaliza

a hematurija u čak 9 %. O prevalenciji kronične bubrežne bolesti u Hrvatskoj nemamo podataka. Na osnovi incidencije i prevalencije bolesnika u kojih se nadomješta bubrežna funkcija, procjenjuje se kako u Hrvatskoj kroničnu bubrežnu bolest ima skoro 150.000 bolesnika koji se nalaze u riziku pogoršanja bolesti do faze kada će trebati dijalizu ili transplantaciju bubrega.

EPIDEMIOLOŠKI DOKAZI O POVEĆANOM KARDIOVASKULARNOM RIZIKU U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

U odnosu na dobno podudarnu kontrolnu skupinu s normalnom bubrežnom funkcijom, bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti imaju izrazito visok rizik od kardiovaskularne smrtnosti koja je multifaktorijskog podrijetla³⁴. Zbog visoke smrtnosti, bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti uglavnom su isključeni iz kliničkih ispitivanja kojima je cilj smanjenje rizika za kardiovaskularne bolesti, kao i iz ispitivanja inhibitora enzima konvertaze angiotenzina i statina. Bolest bubrega je katabolično stanje u kojem su prisutni sindrom pothranjenosti, upala i ateroskleroza, osobito kad se dosegne peti stadij bolesti, sa stalnom aktivacijom proteina akutne faze upale i citokina³⁵. Ova zapažanja pokazuju nam kako je pogrešno razmišljati o utjecaju samo jednog određenog faktora u ukupnom povećanom riziku od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *The New Opportunities for Early Renal Intervention by Computerised Assessment (NEOERICA)* istraživanje je koje su proveli liječnici obiteljske medicine u Velikoj Britaniji koristeći podatke iz zdravstvenih elektronič-

kih kartona. Ono je pokazalo korisne podatke koji upućuju na utjecaj kronične bubrežne bolesti na učestalost kardiovaskularnog komorbiditeta³⁶. Ovo istraživanje utvrdilo je prevalenciju ishemijske bolesti srca od 25 % u populaciji bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti u trećem, četvrtom i petom stadiju, što je više nego dvostruko u odnosu na populaciju bez kronične bubrežne bolesti. Također je zamijećena povećana učestalost kongestivnog srčanog zatajenja, periferne vaskularne bolesti i cerebrovaskularne bolesti. U studiji Hoorn u općoj populaciji potvrđeno je kako je kardiovaskularna smrtnost značajno veća u osoba s vrijednostima glomerularne filtracije nižim od 63.5 ml/min/1.73 m², nego u onih s vrijednostima višim od 72 ml/min/1.73 m². Prisutnost kardiovaskularne bolesti, bilo da se radi o kongestivnom zatajenju srca, ishemijskoj bolesti srca ili hipertrofiji lijeve klijetke, predviđa brži pad bubrežne funkcije³⁷. Navedeno upućuje da je kardiovaskularni komorbiditet sam po sebi faktor rizika za funkcionalni pad bubrežne funkcije najvjerojatnije kroz upalni proces. Opseg problema dolazi do izražaja činjenicom da u trenutku upućivanja nefrologu trećina bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti već ima potvrđenu ishemijsku bolest srca. NEOERICA istraživanje pokazalo je da polovina bolesnika u ordinaciji obiteljske medicine starijih od 85 godina ima kroničnu bubrežnu bolest, a pitanje je radi li se samo o posljedici fiziološkog procesa starenja. Također, moglo bi se zaključiti da je mnogo dijagnosticiranih kroničnih bubrežnih bolesti klinički nevažno jer kod tih bolesnika nisu provedene strategije smanjenja kardiovaskularnog rizika. Izazov predstavlja utvrditi kliničku važnost smanjenja bubrežne

Tablica 2. Čimbenici rizika u kroničnoj bubrežnoj bolesti
Table 2. Risk factors in chronic kidney disease

tradicionalni čimbenici	netradicionalni čimbenici
hipertenzija	hiperhomocisteinemija
dijabetes	C- reaktivni protein
dislipidemija	proteinurija
pretilost	pothranjenost
pušenje	upala
starost	oksidativni stres
muški spol	poremećaj spavanja
obiteljska anamneza	poremećaj elektrolita (Na, K, Ca, P)

funkcije u pojedinog bolesnika kao ključnu točku upravljanja kardiovaskularnim rizikom, a ne smanjenom glomerularnom filtracijom. Istraživanja s dugogodišnjim praćenjem bolesnika utvrdila su veću smrtnost u bolesnika s procijenjenom glomerularnom filtracijom 15 – 30 ml/min (45,7%), nego u onih kojima je procijenjena glomerularna filtracija ispod 15 ml/min, a koji su započeli s dijalizom (19,9%)³⁸. U bolesnika sa završnim stadijima kronične bubrežne bolesti naglasak se stavlja na pripremu za nadomjesno liječenje, uključujući i raspravu o različitim modalitetima dijalize i transplantaciji, a manje na smanjenje kardiovaskularnog rizika. Kod bolesnika čiju bubrežnu disfunkciju nadzire liječnik primarne zaštite, standardizirana stopa smrtnosti za one ispod 60 godina puno je veća nego kod starijih bolesnika. To dovodi do zaključka da bolesnici mlađi od 60 godina u početnim stadijima kronične bubrežne bolesti mogu imati najviše koristi od modifikacije kardiovaskularnih rizičnih čimbenika.

RIZIČNI ČIMBENICI ZA KARDIOVASKULARNU BOLEST U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolesti imaju veće stope kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta nego bi se to predvidjelo Framinghamskim modelom kardiovaskularnog rizika³⁹. Osim tradicionalnih čimbenika rizika, kao što su hipertenzija, dislipidemija, dijabetes i pretilost, u kroničnoj bubrežnoj bolesti prisutni su i neki specifični čimbenici rizika (tablica 2), koji aditivno ili sinergistički s jedne strane ubrzavaju klinički tijek bubrežne bolesti, a s druge značajno povećavaju kardiovaskularni rizik. I jedna i druga skupina rizičnih faktora dovode do endotelne disfunkcije, a rani i pouzdani biljeg navedenog poremećaja je proteinurija. Osvrnut ćemo se na one za koje postoji najviše dokumentiranih dokaza da povećavaju kardiovaskularni rizik, ali i da njihovo liječenje može taj rizik smanjiti. Relativni rizik za kardiovaskularni incident je 1.32 uz pad hemoglobina za 0.5 g/dl, što je neznatno manje od relativnog rizika od 1.37 vezanog uz porast sistoličkog tlaka od 15 mmHg⁴⁰. Drugi rezultati pokazali su kako su više vrijednosti hemoglobina povezane s manjim rizikom smrtnosti. Anemija pokreće nekoliko me-

hanizama koji povećavaju kardiovaskularni rizik. Zbog smanjene oksigenacije povećava se aktivnost simpatikusa, čime se povećava rad miokarda, a zbog smanjene viskoznosti dolazi do povećanog venskog priljeva u srce i posljedične hipertrofije lijeve klijetke. Uz te promjene miokarda dolazi do porasta napetosti stijenki arterija, što pospješuje aterosklerotski proces i potiče arteriosklerozu. I povišen serumski fosfor povećava rizik od kardiovaskularne smrtnosti. Taj rizik raste uz već blago povišene vrijednosti, uz serumski fosfor > 1.81 mmol/l. Rizik još izrazitije povećava umnožak kalcija i fosfata > 5.8 mmol²/l²⁴¹. Koronarni plakovi uremičnih bolesnika izrazitije su kalcificirani i opažena je veća prevalencija ekscentričnog remodeliranja. U plakovima uremičnih bolesnika prisutni su čimbenici upale i fibroze, kao npr. C5b-9, C-reaktivni protein, kolagen tip IV, transformirajući čimbenik rasta beta.

Hipertenzija i kronična bubrežna bolest

Loše regulirana hipertenzija dovodi do povećanog rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet. *Circulus vitiosus* stvoren je pogoršanjem bubrežne funkcije koja pridonosi hipertenziji. Hipertenzija je raširena u općoj populaciji, osobito u starijoj, gdje je dvije trećine hipertenzivnih osoba. Većina bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti je hipertenzivna, a prevalencija raste s padom bubrežne funkcije i iznosi 90 % među bolesnicima s glomerularnom filtracijom < 30 ml/min³⁵. Napredovanjem kronične bubrežne bolesti javlja se sve veći gubitak fiziološkog noćnog pada vrijednosti krvnog tlaka, što je pokazatelj hipertrofije lijeve klijetke⁴². Promijenjena bubrežna funkcija je nepovoljan prognostički čimbenik u populaciji s esencijalnom hipertenzijom, kao i u drugim populacijama bolesnika, kao što su one s kongestivnim zatajenjem srca ili prethodnim infarktom miokarda. Čak i u nedostatku poznate primarne bolesti bubrega, markeri trebaju biti napravljeni zbog nepovoljnih prognostičkih implikacija bubrežne disfunkcije. U studiji bolesnika s poznatom primarnom bolesti bubrega, povišene vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka bile su povezane sa smanjenjem bubrežne funkcije⁴³. Još uvijek se raspravlja o idealnim vrijednostima krvnog tlaka u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.

Metaanaliza randomiziranih kontroliranih studija o inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima pokazala je da je, iako vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka > 120 mmHg proporcionalno povećavaju rizik od progresije bubrežne disfunkcije, povećan rizik također uočen i kod vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka < 110 mmHg³⁸. Takva istraživanja navela su kliničare na pomisao da postoji vrlo uzak raspon vrijednosti krvnog tlaka koji se može smatrati idealnim za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti. Smjernice britanskog udruženja nefrologa preporučuju ciljnu vrijednost krvnog tlaka od 130/80 mmHg u bolesnika sa stabilnom bubrežnom funkcijom i 125/75 mmHg za bolesnike s proteinurijom⁴⁴. U praksi, često je vrlo teško postići ciljne vrijednosti krvnog tlaka bez polipragmazije, što nije prihvatljivo za sve bolesnike. U starijih bolesnika kod kojih je visoka učestalost posturalne hipotenzije, potreban je individualizirani pristup u liječenju hipertenzije. Istraživanje *The Hypertension Optimal Treatment (HOT)* sugerira jasne prednosti smanjenja krvnog tlaka u pogledu kardiovaskularnog ishoda te da i mala smanjenja krvnog tlaka mogu biti vrlo korisna za pojedinog bolesnika tijekom vremena⁴⁵.

Kalcifikacije krvnih žila

Kalcifikacije i aterosklerotski plakovi u bubrežnih bolesnika razlikuju se od kalcifikacija u ostalih bolesnika s aterosklerotskim promjenama. Dodatno obilježje promjena krvnih žila, kalcifikacija medije dovodi do poremećaja u sistemskoj cirkulaciji, opterećenja srca te poremećaja u prokrvljenosti i oksigenaciji srčanog mišića. Medijalna kalcifikacija češća je u dijabetičara, starijih i kroničnih bubrežnih bolesnika. Poznato je da je povezana s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom kod dijabetičara⁴⁶ i kroničnih bubrežnih bolesnika⁴⁷. Postoje dokazi o povećanoj prisutnosti kalcifikacije koronarnih arterija u odnosu na dobno podudarne kontrole bez bolesti bubrega, ali s angiografski dokazanom koronarnom bolesti⁴⁸. Dalja istraživanja u bolesnika na dijalizi pokazala su povezanost povećane smrtnosti i kalcifikacija koronarnih arterija⁴⁹, povezanost kalcificiranih koronarnih arterija i hipertrofije lijeve klijetke⁵⁰ i povezanost intenzivnije valvularne kalcifikacije sa smrtnošću u kroničnih bubrežnih bolesnika⁵¹. Kao

i kod mnogih aspekata kardiovaskularne bolesti u kroničnih bubrežnih bolesnika još uvijek je nedostatno znanje o procesu vaskularnih kalcifikacija u ranim stadijima bolesti. Ipak, sve je više dokaza da su abnormalna mineralizacija kostiju koja se javlja rano u tijeku kronične bubrežne bolesti i vaskularna kalcifikacija povezani. Opisana je osteogena diferencijacija stanica glatke muskulature krvnih žila⁵². Nema sumnje da su stanja visoke i niske koštane pregradnje nositelji rizika za vaskularne kalcifikacije i da je dobro kontrolirana hiperfosfatemija od najveće važnosti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Kod bolesnika na dijalizi postoji povezanost između smanjene gustoće kostiju i povećane kalcifikacije koronarnih arterija⁵³. Bolesnici na peritonealnoj dijalizi s dokazanom adinamičnom bolesti kostiju imaju 90 %-tnu učestalost vaskularnih kalcifikacija u usporedbi sa 35 %-tnom učestalošću kod bolesnika bez adinamične bolesti kostiju⁵⁴. Istraživanja su pokazala da je i genetska podloga bitna u patogenezi vaskularnih kalcifikacija i liječenje se sve više usmjerava prema njoj. Fetuin A je cirkulirajući inhibitor vaskularne kalcifikacije i pokazalo se da je u obrnutoj korelaciji s kalcifikacijom koronarnih arterija u dijaliziranih bolesnika⁵⁵. Genetske varijacije u fetuinu A mogle bi objasniti varijacije u ekspresiji vaskularnih kalcifikacija u kroničnih bubrežnih bolesnika.

Hipertrofija lijeve klijetke u kroničnoj bubrežnoj bolesti

U populaciji bolesnika na nadomjesnoj terapiji, hipertrofija lijeve klijetke neovisan je čimbenik za kardiovaskularnu smrtnost koja sudjeluje sa 45 % u ukupnoj smrtnosti. Čak i u ranim stadijima bubrežne bolesti, učestalost hipertrofije lijeve klijetke veća je nego u općoj populaciji. U Levinovom prospektivnom ehokardiografskom istraživanju, hipertrofija lijeve klijetke bila je prisutna u 27% bolesnika s klirensom kreatinina od 50 ml/min. U bolesnika s klirensom kreatinina 50 – 25 ml/min i < 25 ml/min, učestalost hipertrofije lijeve klijetke je 31 %, odnosno 45 %. Prisutne su značajne razlike između skupina, a glavni prediktori hipertrofije lijeve klijetke su hipertenzija i anemija⁵⁶. Progresija dilatacije i hipertrofije lijeve klijetke nastavlja se i nakon započinjanja liječenja dijalizi

zom^{57,58} i udružena je s kasnijim razvojem srčanog zatajenja⁵⁹. Progresivnu hipertrofiju dijelom objašnjava hipertenzija, ali i široku lepezu drugih rizičnih čimbenika, uključujući anemiju⁶⁰. Hipertrofija lijeve klijetke mogla bi predisponirati pojedinca za naglu srčanu smrt zbog produljenja QT intervala. QT interval značajno je duži u bolesnika na hemodijalizi u odnosu na one koji imaju približno normalnu bubrežnu funkciju. Produženi QTc udružen je s drugim manifestacijama uremične kardiomiopatije, kao što su povećan indeks mase lijevog ventrikula i povećan dijasbolički volumen te reducirana ejectiveska frakcija lijeve klijetke^{59,61}. Tijekom hemodijalize u bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke češće se javljaju ventrikulske ekstrasistole nego u bolesnika bez hipertrofije lijeve klijetke⁶².

TERAPIJSKI PRISTUP

Postoji dovoljno dokaza koji pokazuju kako je nužno za spas srca liječiti bubrežnu bolest. Na prvome mjestu su promjene životnih navika. Redovita tjeleovježba i zdrava prehrana iznimno su važni, kao i dugoročan partnerski odnos između bolesnika i liječnika. Ograničenje unosa soli (< 100 mmol/dan – 5,8 g kuhinjske soli) važno je u hipertenzivnih bolesnika i u onih sa znakovima i/ili simptomima preopterećenja tekućinom. Prestanak pušenja također je od prvorazrednog značenja i bolesniku je nužno osigurati podršku u tom procesu. Odmah iza tih mjera slijedi stroga kontrola arterijskog tlaka. Loše kontroliran krvni tlak progresivno oštećuje bubrege i povećava rizik od kardiovaskularne smrtnosti. Imajući to u vidu, liječenje treba biti intenzivno, s ciljnim vrijednostima < 125/75 mm Hg za bolesnike s dijabetesom i/ili proteinurijom, odnosno < 130/80 mm Hg za bolesnike bez proteinurije. Često su potrebna tri antihipertenzivna lijeka s različitim mehanizmom djelovanja, kako bi se postigla odgovarajuća kontrola krvnog tlaka. Diuretici Henleove petlje posebno su učinkoviti uz ograničenje soli i vode. Blokatori kalcijevih kanala iz nedihidropiridinske skupine uz dualnu modulaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i antagonistima receptora angiotenzina 2 pokazali su se učinkovitima u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke^{63,64}, kao i za smanjenje

proteinurije⁶⁵. Ako je potrebno, mogu se koristiti antiadrenergici koji djeluju centralno, periferni antiadrenergici (alfa- i beta-blokatori) i lijekovi koji djeluju na glatku muskulaturu arteriola. Ciljne vrijednosti za kolesterol nisu specifično određene za kroničnu bubrežnu bolest, pa se uzimaju vrijednosti za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti – ukupni kolesterol < 4.5 mmol/l i LDL-kolesterol < 2.5 mmol/l. U bolesnika u terminalnom stadiju bubrežne insuficijencije istraživanja nisu uspjela pokazati korist terapije statinima u smanjenju rizika za kardiovaskularnu bolest (mislimo na *Die Deutsche Diabetes Dialyse* (4D) i *The assessment of Lescol in Renal Transplantation* (ALERT)). Postoje dokazi da hiperlipidemija utječe na progresiju bubrežne disfunkcije, ali još nema uvjerljivih dokaza da primjena statina smanjuje progresiju bolesti bubrega ili smanjuje kardiovaskularni rizik. Preporučuje se koristiti antiagregacijske lijekove uvijek kada to nije kontraindicirano. Liječenje treba usmjeriti i na netradicionalne čimbenike kardiovaskularnog rizika, kao što su anemija, hiperfosfatemija, hiperparatireoidizam i hiperhomocisteinemija. Liječenjem anemije nestat će umor i malaksalost, a zaustavit će se ili barem usporiti propadanje bubrežne funkcije i oštećenje krvožilnog sustava. Najbolji način liječenja anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti jest eritropoetin sintetiziran u laboratorijskim uvjetima, sličan hormonu koji izlučuju zdravi ljudski bubrezi. Hiperhomocisteinemija je čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti zato što djeluje na odlaganje LDL kolesterola na stijenke krvnih žila te može pridonijeti razvoju ateroskleroze. Osim toga, visoka razina homocisteina utječe i na veću tendenciju zgrušavanja krvi te tako povećava mogućnost stvaranja ugrušaka. Kombinacija vitamina B6, B12 i folne kiseline može taj rizik smanjiti za 20 %. Osnova liječenja hiperfosfatemije je ograničenje unosa hrane koja sadrži puno fosfata (mlijeko, mliječni proizvodi, meso, riba) i uzimanjem vezača fosfata (kalcijeva karbonata) uz obrok. Zbog pojave vaskularnih kalcifikacija, kod bolesnika na dijalizi u posljednje vrijeme sve se više koristi sevelamer hidroklorid. Zajedno s liječnikom, bolesnik donosi odluku o trenutku započinjanja dijalize, a prema tijeku otkazivanja bu-

brega. Na odluku utječu bubrežna funkcija, ukupno zdravlje, nutritivni status, simptomi, kvaliteta života, osobine ličnosti i drugi faktori.

ZAKLJUČAK

Kronična bubrežna bolest čimbenik je kardiovaskularnog rizika, neovisno o tome jesu li se patofiziološki procesi i poremećaji razvijali sinkrono ili je kasniji pad bubrežne funkcije dodatno pogoršao prognozu. Nužno je rano prepoznati bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom, što se kod poremećaja bubrežne funkcije može učiniti jednostavno i jeftino. Potrebno je svakom bolesniku s povećanim kardiovaskularnim rizikom, dijabetičaru, a po mogućnostima i hipertoničaru, odrediti glomerularnu filtraciju (MDRD jednadžbom) te proteinuriju. Ukupni kardiovaskularni rizik može se lako procijeniti u ranom stadiju, kad još ima dovoljno vremena za djelovanje. U kasnijim stadijima kronične bubrežne bolesti bolesnike možemo educirati o promjeni životnih navika. Konačno, učestalost srčanožilnih komplikacija i napredovanje kronične bubrežne bolesti mogu se usporiti ili spriječiti odgovarajućom terapijom, zbog čega bi zdravstveni sustav i osiguravajuća društva trebali poticati probir takvih bolesnika.

LITERATURA

- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
- Newman DJ, Price CP. Nonprotein nitrogen metabolites; renal function. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz fundamentals of clinical chemistry*. 5th Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001;419-22,715-7.
- National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney* 2002;39:266.
- Harmoinen A, Lehtimäki T, Korpela M, Turjanmaa V, Saha H. Diagnostic accuracies of plasma creatinine, cystatin C, and glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft – Gault and Levey (MDRD) Formulas. *Clin Chem* 2003;49:1223-5.
- Thomas L. *Clinical laboratory diagnostics: use and assessment of clinical laboratory results*. 1st Edition. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998;366-74.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Eng J Med* 2006;354:2473-83.
- Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002;48:699-707.
- Vervoort G, Willems HL, Wetzels JFM. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and non-moalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1909-13.
- Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024-31.
- Ricoš C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
- Star R, Hostetter T, Hortin GL. New markers for kidney disease. *Clin Chem* 2002;48: 1375-6.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62:249-56.
- Lam NP, Sperelakis R, Kuk J, Seegar JD, Lau AH. Rapid estimation of creatinine clearances in patients with liver dysfunction. *Dig Dis Sci* 1999;44:1222-7.
- Dionne RE, Bauer LA, Gibson GA, Griffen WO Jr, Blouin RA. Estimating creatinine clearance in morbidity obese patients. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:841-4.
- Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alternative formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1051-60.
- Fontseré N, Bonal J, Navarro M, Riba J, Fraile M, Torres F et al. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adult patients with chronic kidney disease stages 4–5. Effect of nutritional status and age. *Nephron Clin Pract* 2006;104:160-8.
- Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33-42.
- Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract* 2010;116:172-85.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
- Lewis J, Agodoa I, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D et al. African-American Study of Hypertension and Kidney Disease. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2001;38:744-53.
- Levey AS, Freene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:828.
- Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920-9.

24. Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459-66.
25. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;14:2573-80.
26. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112-9.
27. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2937-44.
28. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58:259-63.
29. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H et al. Beta-trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin, and a creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 2002;48:729-36.
30. Smjernice Europske udruge za dijalizu i transplantaciju 2004. Available at <http://www.era-edta.org> Accessed March 19th, 2011.
31. Izvještaj za 2009. godinu. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju. Available at <http://www.hdn-dt.org/registar-forward.htm> Accessed March 19th, 2011.
32. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-8.
33. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
34. Tesar V. Cardiovascular complications in patients with chronic renal insufficiency and chronic kidney failure. *Vnitr Lek* 2003;49:383-7.
35. Lindholm B, Wang T, Heimbürger O, Bergström J. Influence of different treatments and schedules on the factors conditioning the nutritional status in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;6:66-73.
36. De Lusignan S, Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B et al. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. *Fam Pract* 2005;22:234-41.
37. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-54.
38. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
39. McClellan WM, Chertow GM. Beyond Framingham: cardiovascular risk profiling in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1539-41.
40. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
41. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
42. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2301-7.
43. Hannedouche T, Albouze G, Chauveau P, Lacour B, Junger P. Effects of blood pressure and antihypertensive treatment on progression of advanced chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993;21:131-7.
44. Renal Association. Treatments of adults and children with renal failure: standards and audit measures. 3rd Edition. London: Royal College of Physicians of London and the Renal Association, 2002;124.
45. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
46. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Ronnema T, Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978-83.
47. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-40.
48. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979;66:790-6.
49. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, Fujimoto N, Higa N, Touma T et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978-83.
50. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Akkaya V et al. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:760-7.
51. Wang AY, Wang M, Woo J, Lam CW, Li PK, Lui SF et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:159-68.
52. Giachelli CM, Bae N, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993;92:1686-96.
53. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394-401.
54. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radio-

- logy in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993;44:1071-7.
55. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) *Kidney Int* 2005;67:2295-304.
 56. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003;16:101-5.
 57. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1720-5.
 58. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J. Am. Soc. Nephrol* 2005;16:2180-9.
 59. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barré PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2024-31.
 60. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:805-13.
 61. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2005;67:217-26.
 62. Sforzini S, Latini R, Mingardi G, Vincenti A, Redaelli B. Ventricular arrhythmias and four-year mortality in hemodialysis patients. *Lancet* 1992;339:212-3.
 63. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
 64. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
 65. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.