

# Individualni pristup procjeni glomerularne filtracije

---

**Matašin, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:279014>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Marija Matašin**

# **Individualni pristup procjeni glomerularne filtracije**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Klinike za unutrašnje bolesti, Kliničkoga bolničkoga centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Bojana Jelakovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

ACR omjer koncentracije albumina i kreatinina u urinu (engl. *albumin-creatinine ratio*)

BSA površina tijela (engl. *body surface area*)

CKD-EPI engl. *Chronic kidney disease epidemiology collaboration*

DAT dijastolički arterijski tlak

GFR glomerularna filtracija (engl. *glomerular filtration rate*)

eGFR procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

ESC/ESH engl. *European society of cardiology/European society of hypertension*

ITM indeks tjelesne mase

KBB kronična bubrežna bolest

KDIGO engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Modification of Diet in Renal Disease*

MDRD engl. *Modification of diet in renal disease*

NIDDK Američki Nacionalni institut za dijabetes, probavne i bubrežne bolesti (engl. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*)

PY engl. *pack years*

SAT sistolički arterijski tlak

## SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. <i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i> jednadžba (CKD EPI) .....	3
1.2. Jednadžbe za izračun površine tijela .....	5
2. Hipoteza.....	6
3. Ciljevi.....	6
4. Materijali i metode.....	7
4.1. Ispitanici.....	7
4.2. Metode.....	7
4.2.1. Antropometrijski podaci i klinički pregled .....	7
4.2.2. Laboratorijski podaci.....	8
4.2.2.1. Procjena brzine glomerularne filtracije (eGFR).....	8
4.3. Statistička analiza.....	11
5. Rezultati.....	12
5.1. Opće karakteristike ispitanika.....	12
5.2. eGFR izračunate korištenjem jednadžbi s različitim prilagodbama .....	17
5.3. Prevalencija kronične bubrežne bolesti i učestalost stadija kronične bubrežne bolesti ovisno o korištenim jednadžbama .....	19
5.4. Prevalencija kronične bubrežne bolesti i učestalost stadija kronične bubrežne bolesti ovisno o kategorijama pretilosti i korištenim jednadžbama .....	20
6. Rasprava.....	23
7. Zaključci.....	26
8. Zahvala.....	27
9. Popis literature.....	28
10. Životopis.....	30

## SAŽETAK

### INDIVIDUALNI PRISTUP PROCJENI GLOMERULARNE FILTRACIJE

Marija Matašin

Prema vodećim smjernicama preporučena jednadžba za procjenu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) je CKD-EPI jednadžba koja je prilagođena za površinu tijela (engl. *body surface area*, BSA) od 1,73 m<sup>2</sup>. Cilj ove studije bio je usporediti eGFR CKD EPI jednadžbu prilagođenu na 1,73 m<sup>2</sup> s CKD-EPI jednadžbama izračunatim prilagodbom realnoj površini tijela izračunatoj s DuBoisovom i Moestellerovom jednadžbom. U istraživanje je bilo uključeno 2058 ispitanika (prosječna dob 50,09 godina, 60,16% žena). eGFR je izračunata pomoću CKD-EPI izražene za prosječnu BSA 1,73m<sup>2</sup> te s de-indeksiranim CKD-EPI jednadžbama koja su koristile srednje vrijednosti BSA svih ispitanika (dobivene pomoću DuBois i Moesteller jednadžbi, CKD-DB i CKD-M) i individualne vrijednosti BSA (CKD-DBi i CKD-Mi). Vrijednost prosječne BSA u ukupnoj populaciji izračunata s DuBois bila je  $1,87 \pm 0,21$  m<sup>2</sup>, a s Moesteller  $1,90 \pm 0,22$  m<sup>2</sup>, ( $p < 0,0001$ ). Prosječna vrijednost eGFR primjenom CKD-EPI iznosila je  $85,89 \pm 19,14$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Prosječna vrijednost eGFR dobivena s CKD-DB i CKD-M iznosila je  $92,84 \pm 20,69$  ml/min/1,87m<sup>2</sup> i  $94,33 \pm 21,03$  ml/min/1,90m<sup>2</sup>, ( $p < 0,0001$ ) te s CKD-DBi i CKD-Mi,  $93,65 \pm 22,43$  ml/min i  $94,96 \pm 22,70$  ml/min, ( $p < 0,0001$ ). Uočili smo značajne razlike u prevalenciji kronične bubrežne bolesti i pojedinih stadija između CKD EPI i deindeksiranih jednadžbi što je naročito bilo izraženo u pretilih osoba. CKD EPI jednadžba nije pouzdana niti u dijagnostici glomerularnih hiperfiltratora i na temelju naših rezultata možemo predložiti korištenje deindeksiranih jednadžbi umjesto CKD EPI u općoj populaciji, a naročito u pretilih ispitanika.

**Ključne riječi:** CKD-EPI, procjena glomerularne filtracije (eGFR), površina tijela (BSA), kronična bubrežna bolest (KBB)

## SUMMARY

### INDIVIDUAL APPROACH IN GLOMERULAR FILTRATION RATE ASSESSMENT

**Marija Matašin**

The recommendation for calculation of eGFR is using the CKD-EPI equation which is adjusted for unique body surface area (BSA) of 1.73 m<sup>2</sup>. The aim of this study was to compare CKD-EPI eGFR with de-indexed CKD-EPI equation using specific BSA calculated with DuBois and Moesteller equations. In total we included 2058 subjects (average age 50.09 yr, 60.16% females). eGFR was calculated using CKD-EPI expressed for an average BSA of 1.73m<sup>2</sup> and with de-indexed CKD-EPI using the mean BSA of the group (calculated with DuBois and Moesteller, CKD-DB and CKD-M) and individual BSA (CKD- DBi and CKD-Mi). The value of average BSA in total population calculated with DuBois was 1.87 ± 0.21m<sup>2</sup> and Moesteller 1.90 ± 0.22m<sup>2</sup>, (p<0.0001). Average eGFR using CKD-EPI was 85.89 ± 19.14 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. The average eGFR calculated with CKD-DB and CKD-M was 92.84 ± 20.69 ml/min/1.87m<sup>2</sup> and 94.33 ± 21.03 ml/min/1.90m<sup>2</sup>, respectively (p<0.0001), also with CKD-DBi and CKD-Mi, 93.65 ± 22.43 ml/min, 94.96 ± 22.70 ml/min, respectively (p<0.0001). Significant difference in prevalence of chronic kidney disease (CKD) and difference in distribution of CKD stages were observed when eGFR was estimated using CKD EPI equation and de-indexed equations. This was particularly obvious in overweight and obese subjects. Based on our results we could propose de-indexed equations to be used instead of CKD EPI in obese and overweight populations.

**Key words:** CKD-EPI, estimated glomerular filtration rate (eGFR), body surface area (BSA), chronic kidney disease (CKD)

## 1. UVOD

Kronična bubrežna bolest jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema čija prevalencija poprima epidemijske razmjere posebno zbog povećane učestalosti njezinih vodećih uzroka tj. arterijske hipertenzije, pretilosti i šećerne bolesti (1). Najbolji pokazatelj bubrežne funkcije u zdravlju i bolesti je procjena glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) (2). Određivanje vrijednosti GFR mjerenjem endogenoga ili egzogenoga markera filtracije je složen postupak, a procjena glomerularne funkcije određivanjem klirensa kreatinina je nepouzdana i ispitanicima nezgodna zbog skupljanja 24-satnoga urina. Zbog toga u rutinskoj kliničkoj praksi mnogi laboratoriji koriste prediktivne jednadžbe. GFR koja se procjenjuje prema prediktivnim jednadžbama se označava kao eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR). Radna skupina *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* objavila je 2012. godine smjernice za klasifikaciju stadija KBB (3). Pomoću vrijednosti eGFR KBB se klasificira u 5 stadija, a stadij 3 dodatno je podijeljen je u stadij 3a i 3b. Vrijednosti eGFR prema stadijima su: stadij 1 eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, stadij 2 eGFR 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, stadij 3a eGFR 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, stadij 3b eGFR 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, stadij 4 eGFR 15-29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, stadij 5 eGFR  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. U novim smjernicama klasifikacija KBB određena je i albuminurijom koja se temelji na vrijednostima omjera albumina i kreatinina u urinu (engl. *albumin creatinine ratio*, ACR) (tablica 1) (3).

Tablica 1. *KDIGO* klasifikacija kronične bubrežne bolesti prema vrijednostima eGFR i albuminurije

				Kategorija albuminurije		
				(opis i raspon)		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povećana	Blago povećana	Jako povećana
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Kategorije eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normalna ili povišena	$\geq 90$			
	G2	Blago smanjena	60-89			
	G3a	Blago do umjereno smanjena	45-59			
	G3b	Umjereno do jako smanjena	30-44			
	G4	Jako smanjena	15-29			
	G5	Zatajenje bubrega	$< 15$			

Nizak rizik (zeleno), umjeren rizik (žuto), visok rizik (narančasto) i vrlo visok rizik (crveno), eGFR – procjenjena glomerularna filtracija; A1 - A3 – kategorije prema omjeru albumina i kreatinina u urinu; G1- G5 – kategorije eGFR, Prilagođeno prema *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* 2012 (3).



Najčešće korištena i prema smjernicama preporučena prediktivna jednadžba za eGFR u bolesnika starijih od 18 godina jest CKD-EPI jednadžba (2). Jednadžba se temelji na vrijednosti koncentracije serumskoga kreatinina i uključuje još sljedeće varijable: dob, spol i rasu. Prilagođena je na vrijednost jedinstvene površine tijela od  $1,73\text{m}^2$  tako da se rezultati izražavaju jedinicom  $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (2). Broj  $1,73\text{m}^2$  je prosječna vrijednost površine tijela (BSA) 25-o godišnjih muškaraca i žena u Sjedinjenim Američkim Državama dvadesetih godina prošloga stoljeća i od tada nije mijenjana premda su se antropometrijske karakteristike populacije značajno promijenile (4).

### 1.1. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) jednadžba

Jednadžba CKD-EPI izvedena je 2009. godine s ciljem dobivanja preciznijih rezultata eGFR od tada korištene MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD ) jednadžbe, posebno za vrijednosti eGFR  $>60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (2). Osmislio ju je Američki Nacionalni institut za šećernu bolest, probavne i bubrežne bolesti (engl. *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, NIDDK) jer su dotadašnje jednadžbe imale ograničenu preciznost i sustavno su podcjenjivale eGFR pri većim vrijednostima (2). U to presječno istraživanje bilo je uključeno 8254 ispitanika iz 10 studija čiji su podaci korišteni prilikom izvođenja jednadžbe, te 3896 ispitanika iz 16 studija čiji su podaci korišteni za validaciju ove jednadžbe. CKD-EPI jednadžba pokazuje jednaku preciznost kao MDRD jednadžba u podskupini ispitanika s GFR manjom od  $60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  i znatno veću preciznost u podskupini ispitanika s GFR većom od  $60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (2). Rezultati su bili dosljedni u analizi svih studija i podskupina definiranih prema dobi, spolu, rasi, šećernoj bolesti, statusu transplantacije i indeksu tjelesne mase. Već je navedeno kako se CKD-EPI jednadžba temelji na vrijednostima serumskoga kreatinina te u svojoj formuli koristi varijable godine, spol i rasu, a može biti prikazana prema spolu i rasi ili kao jedinstvena jednadžba (tablica 2). Premda je danas prihvaćena i preporučena, njen nedostatak, osim što je korigirana prema jedinstvom, ali opsolentnom, broju koji predstavlja prosječnu površinu tijela, jest nedovoljna provjerenost u nekim skupinama ispitanika budući da je studija u kojoj je jednadžba izvedena uključivala mali postotak starijih ispitanika (stariji od 70 godina), rasnih i etničkih manjina što utječe na reprezentativnost uzorka (2). *KDIGO* smjernice iz 2012. godine preporučuju korištenje CKD-EPI jednadžbe iz 2009. godine za izračunavanje eGFR, ali savjetuju korištenje alternativnih jednadžbi ukoliko je dokazana veća preciznost procjene GFR u usporedbi s CKD-EPI jednadžbom (3).

Tablica 2. CKD-EPI jednadžba

Rasa i spol	Serumski kreatinin μmol/L (mg/dl)	CKD-EPI jednadžba
Bijela rasa žene	≤62 (≤0,7)	$GFR=144 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{Dob}$
	>62 (>0,7)	$GFR=144 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{Dob}$
Bijela rasa muškarci	≤80 (≤0,9)	$GFR=141 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{Dob}$
	>80 (>0,9)	$GFR=141 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{Dob}$
Crna rasa žene	≤62 (≤0,7)	$GFR=166 \times (Scr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{Dob}$
	>62 (>0,7)	$GFR=166 \times (Scr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{Dob}$
Crna rasa muškarci	≤80 (≤0,9)	$GFR=163 \times (Scr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{Dob}$
	>80 (>0,9)	$GFR=163 \times (Scr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{Dob}$
Jedinstvena jednadžba	$GFR=141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Dob} \times 1,018(\text{žene}) \times 1,159(\text{crna rasa})$	

Scr - serumski kreatinin, κ iznosi 0,7 za žene i 0,9 za muškarce, α iznosi 0,329 za žene i 0,411 za muškarce, min označava minimum Scr/κ ili 1, a max označava maksimum Scr/κ ili 1. Prilagođeno prema Levey AS i sur. (2).

## 1.2. Jednadžbe za izračun površine tijela (BSA)

Površina tijela je vrijednost koja se često koristi u kliničkoj praksi, a posebno je važna kod određivanja doza farmakološke terapije (6). Postoji više različitih jednadžbi za izračunavanje BSA koje koriste vrijednosti tjelesne visine i tjelesne mase (7, 8). DuBoisove i Moesteller BSA jednadžbe su među korištenijima u kliničkoj praksi s dobrom korelacijom i malim razlikama (tablica 3) (6). DuBois formulu su osmislili 1916. godine braća DuBois za čiji su izračun korišteni podaci devetoro bolesnika (dvoje djece koja su bolovala od rahitisa, jedna pretila odrasla žena, jedna odrasla osoba stara 36 godina s mentalnim i tjelesnim zaostajanjem u razvoju, jedno dijete od 8 godina i jedan bolesnik s dijabetesom star 18 godina s vrlo malim indeksom tjelesne mase (ITM) ) (7). Moesteller formula je osmišljena 1987. godine te je često korištena u kliničkoj praksi zbog svoje jednostavnosti (6, 8). Današnje jednadžbe za eGFR prilagođene su prema univerzalnoj BSA čija vrijednost iznosi 1,73m<sup>2</sup>. Glavni, ako ne i jedini razlog prilagođavanje formula prema jedinstvenoj BSA jest mogućnost usporedbe bubrežne funkcije između ispitanika različitih tjelesnih veličina i između raznih populacija (5). Faktor 1,73m<sup>2</sup> prvi puta je spomenut u studiji koju su vodili McIntosh i suradnici još 1928. godine (4). Ta vrijednost izračunata je kako je već navedeno 1927. godine iz DuBoisove jednažbe koristeći tjelesnu masu i tjelesnu visinu žena i muškaraca u dobi od 25 godina stanovnika Sjedinjenih Američkih Država. Odmah treba naglasiti kako se prosječan BSA današnje populacije značajno razlikuje od vrijednosti izračunatih prije jednoga stoljeća. Tjelesna visina populacije prosječno je veća, a naročito je veća učestalost pretilosti što posebno utječe na porast prosječne BSA današnje populacije.

## 2. HIPOTEZA

CKD-EPI jednadžba za procjenu glomerularne filtracije prilagođena za individualnu vrijednost površine tijela daje točnije vrijednosti eGFR i preciznije određuje prevalenciju kronične bubrežne bolesti.

## 3. CILJEVI RADA

### 3.1. Opći cilj:

Usporediti vrijednosti eGFR izračunate pomoću CKD-EPI jednadžbe prilagođene za jedinstvenu površinu tijela od  $1,73\text{m}^2$  i CKD-EPI jednadžbe prilagođene za individualnu vrijednost površine tijela svake osobe zasebno.

### 3.2. Specifični ciljevi:

1. Analizirati i usporediti prosječne površine tijela ispitanika izračunate koristeći DuBois i Moesteller jednadžbe i tako odrediti današnja odstupanja površine tijela naše populacije u odnosu na  $1,73\text{m}^2$  što je vrijednost populacije od prije gotovo stotinu godina.
2. Analizirati i usporediti prosječne vrijednosti eGFR dobivene pomoću CKD-EPI jednadžbe korigirane za prosječnu, jedinstvenu površinu tijela od  $1,73\text{m}^2$  s CKD-EPI jednadžbama koja su prilagođene za srednje vrijednosti površine tijela svih ispitanika dobivenih pomoću DuBois i Moesteller jednadžbi (CKD-DB i CKD-M) i usporediti s eGFR kada su u jednadžbi za prilagodbu korištene individualne vrijednosti površine tijela (CKD-DBi i CKD-Mi).
3. Odrediti i usporediti učestalost stadija kronične bubrežne bolesti koristeći CKD-EPI, CKD-DBi i CKD-Mi jednadžbe.
4. Odrediti i usporediti učestalost stadija kronične bubrežne bolesti ovisno o kategoriji indeksa tjelesne mase kada se koriste CKD-EPI, CKD-DBi i CKD-Mi jednadžbe, te Salazar-Corcoran jednadžba koja je jedina izvedena u populaciji pretilih osoba.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 3305 odraslih osoba koji su bili ispitanici uključeni u znanstveno-istraživački projekt „Endemska nefropatija u Hrvatskoj-epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“ (Ministarstvo znanosti i obrazovanja i sporta 108-0000000329). Od njih je 2198 imalo određene vrijednosti koncentracije serumskoga kreatinina, a 2058 i vrijednosti tjelesne visine i tjelesne mase pomoću kojih su se mogle izračunati individualne površine tijela (BSA). Svi sudionici potpisali su pismeni informirani pristanak i ispunili opsežan upitnik koji je sadržavao podatke o osobnoj i obiteljskoj anamnezi te su klinički pregledani. Mjerenja i prikupljanje podataka učinili su liječnici i studenti medicine koji su prethodno prošli trening kako bi mjerenja i prikupljanja podataka i uzoraka bilo uniformno. Istraživanje je odobreno od etičkoga povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### 4.2. Metode

#### 4.2.1. Antropometrijski podaci i klinički pregled

Svi ispitanici su bili klinički pregledani. Dob je dobivena iz prikupljenih podataka u upitniku. Tjelesna visina je izmjerena u stojećem položaju bez obuće i izražena u centimetrima, a tjelesna masa je izvagana bez obuće u laganoj odjeći i izražena je u kilogramima. Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je kao omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima. Prema vrijednosti ITM ispitanici su podijeljeni u tri kategorije:  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  pretilost,  $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$  prekomjerena tjelesna masa i  $< 25 \text{ kg/m}^2$  normalna tjelesna masa. Trbušna pretilost definirana je kao opseg struka za muškarce  $> 102 \text{ cm}$  i žene  $> 88 \text{ cm}$ . Površina tijela izračunata je koristeći DuBois i Moestellerove jednadžbe (tablica 3). Arterijski tlak mjereno je oscilometrijskim uređajem Omron M6 na nedominantnoj ruci tri puta u sjedećem položaju nakon 5 minuta mirovanja s orukvicom odgovarajuće veličine u skladu sa smjernicama ESH/ESC. Iz zbroja drugoga i trećeg mjerenja je izračunata prosječna vrijednost arterijskoga tlaka koja je kasnije korištena u analizama. Arterijska hipertenzija je definirana kao arterijski tlak  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  i/ili uzimanje antihipertenzivne terapije. Šećerna bolest definirana je kao potvrđan anamnestički podatak i/ili antidijabetička terapija i/ili vrijednost glukoze natašte  $>7 \text{ mmol/L}$ .

#### 4.2.2. Laboratorijski podaci

Nakon ispunjenoga upitnika i provedenih mjerenja ispitanicima je uzet uzorak krvi natašte i drugi jutarnji uzorak urina. Uzorci su označeni jedinstvenim identifikacijskim kodom i randomizirani kako bi se uklonila laboratorijska i istraživačka pristranost.

Tablica 3. DuBois i Moesteller jednadžbe, formule za prilagodbu eGFR jednadžbi za površinu tijela i Salazaar Corcoran jednadžba (S-C)

Jednadžba		
<b>DuBois</b>	$BSA(m^2) = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$	
<b>Moesteller</b>	$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{H(cm) \times W(kg)}{3600 \frac{cm \cdot kg}{m^4}}}$	
<b>eGRF prilagodba za BSA</b>	$eGFR(mL/min) = eGFR (mL/min/1,73m^2) \times BSA/1,73m^2$	
<b>CKD-DB</b>	$eGFR = eGFR(CKD-EPI) \times 1,87m^2/1,73m^2$	
<b>CKD-M</b>	$eGFR = eGFR(CKD-EPI) \times 1,90m^2/1,73m^2$	
<b>CKD-Dbi</b>	$eGFR = eGFR(CKD-EPI) \times W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 / 1,73m^2$	
<b>CKD-Mi</b>	$eGFR = eGFR(CKD-EPI) \times \sqrt{\frac{H(cm) \times W(kg)}{3600 \frac{cm \cdot kg}{m^4}}} / 1,73m^2$	
<b>S-C</b>	Žene	$eGFR = \frac{(146 - Age) \times [(0,287 \times W) + (9,74 \times H^2)]}{(60 \times S_{Cr})}$
	Muškarci	$eGFR = \frac{(137 - Age) \times [(0,285 \times W) + (12,1 \times H^2)]}{(51 \times S_{Cr})}$

BSA: površina tijela; W: tjelesna masa u kilogramima; H: tjelesna visina u centimetrima, Age: starosna dob u godinama, S<sub>Cr</sub>: serumski kreatinin u mg/dl

#### 4.2.2.1. Procjena glomerularne filtracije (eGFR)

Serumski kreatinin izmjeren je na Olympus 2700 analizatoru Jaffé kinetičkom nekompenziranom metodom s kontinuiranim mjerenjima (Beckman-Coulter, Kalifornija, SAD). Kalibracija je izvršena pomoću kalibratora iste tvrtke koji se mogu pratiti po IDMS metodi i standardnom referentnom materijalu (SRM) 909B, razina 2, Nacionalni institut za standarde i tehnologiju (NIST, SAD) za serum i NIST referentnom materijalu SRM 914a (čistoća kreatinina tvari  $99,7 \pm 0,3\%$ ) za uzorke urina. Kontinuirana unutarnja kontrola kvalitete provedena je tijekom cijele studije upotrebom materijala za kontrolu kvalitete koji su pružili odgovarajući proizvođači. Procjenjena GFR je izračunata pomoću CKD-EPI jednadžbe koristeći vrijednosti serumskoga kreatinina izražena za prosječnu, jedinstvenu BSA od  $1,73m^2$ . Vrijednosti eGFR su zatim izračunate pomoću CKD-EPI jednadžbe koja je prilagođena za srednju vrijednost BSA svih ispitanika ove skupine koje su dobivene pomoću DuBois i Moesteller jednadžbi (CKD-DB i CKD-M) i konačno koristeći iste jednadžbe, ali sada prilagođeno za individualne

vrijednosti BSA svakoga pojedinca (CKD-DBi i CKD-Mi), tzv. de-inkedsirane GFR (tablica 3). Ispitanici su prema KDIGO smjericama klasificirani u stadije KBB ovisno o vrijednostima eGFR (tablica 1). Glomerularna hiperfiltracija je definirana kao vrijednost eGFR iznad 95-og percentila izračunata pomoću CKD-EPI, CKD-Di i CKD-Mi jednadžbama za svaku dobnu dekadu ovisno o spolu. Dekade su definirane kao  $\leq 30$  godina, 31-40 godina, 41-50 godina, 51-60 godina, 61-70 godina, 71-80 godina, 81-90 godina.

#### 4.3. Statistička analiza

Kategorijske varijable prikazane su u obliku postotaka, a kontinuirane varijable kao aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ili kao medijani s interkvartilnim rasponom (25- i 75-a percentila). Distribucija podataka testirana je D'Agostino Pearsonovim testom i grafički. U analizi kategorijskih varijabli korišten je  $\chi^2$ -test, a u slučaju malih uzoraka Fisherov egzaktni test. Za usporebu dvije kontinuirane varijable korišten je dvosmjerni T-test za nezavisne ili uparene uzorke za parametrijsku, ili Mann-Whitney U test ili Wilcoxon test za neparametrijsku analizu. U usporedbi više od dvije skupine pravilno raspodjeljenih varijabli korištena je analiza varijance (ANOVA) i Tukey-Kramer test za post hoc analizu, a za usporedbu više od dvije skupine nepravilno raspodjeljenih varijabli Kruskal-Wallis test te post hoc Mann-Whitney U-test. Za usporedbu srednjih vrijednosti različitih eGFR jednadžbi korištena je Bland Altman metoda kojom se procijenilo odstupanje pojedinih jednadžbi u različitim ITM kategorijama. Korelacija je prikazana koristeći Pearsonov korelacijski koeficijent. Statistička značajnost postavljena je na 0,05. U analizi podataka korišten je statistički program IBM SPSS verzija 23.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Opće karakteristike ispitanika

Karakteristike 2058 ispitanika prikazane su u tablici 4, a obilježja ispitanika razvrstanih prema ITM navedeni su u tablici 5. Prosječna dob je bila  $50,09 \pm 16,77$  godina. Žene su bile zastupljenije (60,2%). Prosječni ITM cijele skupine bio je u kategoriji prekomjerne tjelesne mase i iznosio je  $27,64 \pm 5,43$  kg/m<sup>2</sup>, a 36,1% ispitanika imalo je trbušnu (visceralnu) pretilost. Ukupno je 34,35% ispitanika imalo ITM < 25 kg/m<sup>2</sup>, dok je 29,65% ispitanika imalo ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>. Žene su imale učestaliju trbušnu pretilost od muškaraca (44,71% prema 23,08%;  $\chi^2 = 113,31$ ;  $p < 0,001$ ), i više ih je imalo ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> (32,6% prema 25,15%;  $p < 0,001$ ), dok je više muškaraca imalo ITM 25-30 kg/m<sup>2</sup>. U cijeloj skupini postoji statistički značajna razlika u BSA koristeći jednadžbe DuBois i Moesteller u odnosu na trenutno preporučenu vrijednost od  $1,73$  m<sup>2</sup> ( $1,87 \pm 0,21$ m<sup>2</sup>;  $1,90 \pm 0,22$ m<sup>2</sup>;  $p < 0,0001$ ). BSA vrijednosti značajno su se razlikovale između spolova izračunate s DuBois jednadžbom (žene  $1,79 \pm 0,18$ , muškarci  $2,01 \pm 0,18$ ;  $p < 0,001$ ) i s Moesteller jednadžbom (žene  $1,82 \pm 0,2$ , muškarci  $2,03 \pm 0,2$ ;  $p < 0,001$ ). BSA je bila najmanja u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> i stupnjevito je statistički značajno rasla u višim kategorijama ITM jednako kao što su rasle i učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti. Ukupno je bilo 28,48% pušača (28,21% muškarci, 17,03% žene  $\chi^2 = 51,04$ ;  $p < 0,001$ ), a najviše ih je bilo u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> (32,25%), a najmanje u skupini ispitanika s ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> (12,79%). Arterijska hipertenzija je verificirana u 54,28% ispitanika, a šećerna bolest u 12,7%, bez razlika između spolova, s prosječnim vrijednostima sistoličkoga arterijskog tlaka (SAT)  $138,23 \pm 24,57$  mmHg i dijastoličkoga arterijskog tlaka (DAT)  $82,74 \pm 12,73$  mmHg. Muškarci su imali prosječno više vrijednosti arterijskoga tlaka. Metabolički parametri stupnjevito su se statistički značajno mijenjali u višim kategorijama ITM. Vrijednosti ukupnoga kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida su bile najviše, a HDL kolesterola najniže u skupini ispitanika s ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Tablica 4. Karakteristike ispitanika razvrstanih prema spolu

	Cijela skupina	Muškarci	Žene	p
%, (n)	2058	39,79 (819)	60,20 (1239)	
Dob, (godine)	50,09 ± 16,77	49,58 ± 16,34	50,42 ± 17,1	0,465
SAT, (mmHg)	138,23 ± 24,57	139,94 ± 21,89	137,26 ± 26,03	0,005
DAT, (mmHg)	82,74 ± 12,73	83,46 ± 12,1	82,34 ± 13,09	0,05
Tjelesna masa, (kg)	78,26 ± 16,35	85,1 ± 14,72	73,74 ± 15,8	< 0,001
Tjelesna visina, (cm)	168,28 ± 9,78	176,22 ± 7,55	163,04 ± 7,23	< 0,001
ITM, (kg/m <sup>2</sup> )	27,64 ± 5,43	27,41 ± 4,5	27,79 ± 5,97	0,545
ITM <25, % (n)	34,35 (707)	32 (262)	35,92 (445)	< 0,001
ITM 25-30, % (n)	36,00 (741)	42,85 (351)	31,48 (390)	
ITM ≥30, % (n)	29,65 (610)	25,15 (206)	32,6 (404)	
Opseg struka, (cm)	94 ± 13,9	97,22 ± 11,47	92,75 ± 14,99	< 0,001
Trbušna pretilost, % (n)	36,10 (743)	23,08 (189)	44,71 (554)	< 0,001
BSA DuBois, (m <sup>2</sup> )	1,87 ± 0,21	2,01 ± 0,18	1,79 ± 0,18	< 0,001
BSA Moesteller, (m <sup>2</sup> )	1,90 ± 0,22	2,03 ± 0,2	1,82 ± 0,2	< 0,001
AH, % (n)	54,28 (1117)	51,89 (425)	55,85 (692)	0,089
Šećerna bolest, % (n)	12,73 (262)	12,33 (101)	13 (161)	0,714
Pušači				<0,001
Sadašnji, % (n)	21,48 (442)	28,21 (231)	17,03 (211)	
Bivši, % (n)	10,35 (213)	16,84 (138)	6,05 (75)	
Nikad, % (n)	68,17 (1403)	54,95 (450)	76,84 (952)	
PY	22,16 (4-30)	27,95 (10-39,25)	12,82 (1,38-17,5)	0,004
Serumski kreatinin, (μmol/L)	80,41 ± 25,31	89,49 ± 16,02	74,4 ± 28,39	< 0,001
eGFR CKD EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	86,83 (75,30-99,23)	88,30 (78,24-100,34)	85,26 (73,38-98,00)	< 0,001
eGFR CKD-Di (ml/min)	93,72 (80,02-108,72)	103,91 (89,29-118,39)	88,15 (75,52-100,57)	< 0,001
eGFR CKD-Mi (ml/min)	94,84 (81,19-110,19)	104,76 (89,96-119,36)	89,43 (76,53-102,45)	< 0,001
Salazar Corcoran (ml/min)	99,65 (80,03-117,25)	109,42 (88,27-126,68)	93,65 (75,79-109,50)	< 0,001
Glukoza, (mmol/L)	5,53 ± 1,6	5,55 ± 1,43	5,52 ± 1,71	0,324
Ukupni kolesterol, (mmol/L)	5,66 ± 1,2	5,66 ± 1,22	5,67 ± 1,19	0,821
HDL kolesterol, (mmol/L)	1,56 ± 0,38	1,48 ± 0,4	1,61 ± 0,37	< 0,001
LDL kolesterol, (mmol/L)	3,43 ± 1,04	3,46 ± 1,12	3,41 ± 0,99	0,373
Trigliceridi, (mmol/L)	1,59 ± 1,37	1,78 ± 1,83	1,47 ± 0,94	0,001
GHF CKD-EPI, % (n)	4,96 (102)	4,64 (38)	5,17 (64)	0,667
GHF CKD-Di, % (n)	5,73 (118)	5,49 (45)	5,89 (73)	0,781
GHF CKD-Mi, % (n)	5,39 (111)	5,37 (44)	5,41 (67)	0,945
GHF S-C, % (n)	4,96 (102)	4,88 (40)	5 (62)	0,988

Vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su kao aritmetička sredina ± SD, a kategoričke kao postotak (broj). ITM: indeks tjelesne mase; PY: pušačke godine (engl. pack-years, godine pušenja pomnožene s prosječnim brojem popušenih kutija cigareta); SAT: sistolički arterijski tlak; DAT: dijastolički arterijski tlak; HDL: lipoproteini velike gustoće; LDL: lipoproteini male gustoće; GHF: glomerularni hiperfiltratori; BSA: površina tijela; AH: arterijska hipertenzija; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; CKD-Di: jednadžba prilagođena za individualnu vrijednosti površine tijela izračunate koristeći DuBois jednadžbu; CKD-Mi: CKD-EPI jednadžba prilagođena za individualnu vrijednosti površine tijela izračunate koristeći Moesteller jednadžbu; S-C: Salazar Corcoran



Tablica 5. Karakteristike ispitanika razvrstanih prema indeksu tjelesne mase

	ITM <25 kg/m <sup>2</sup>	ITM 25-30 kg/m <sup>2</sup>	ITM ≥30 kg/m <sup>2</sup>	p
%, (n)	34,35 (707)	36,00 (741)	29,65 (610)	
Dob, (godine)	44,15 ± 17,67	51,59 ± 16,57	55,16 ± 13,6	< 0,001
SAT, (mmHg)	130,16 ± 22,73	139,34 ± 24,09	146,04 ± 24,44	< 0,001
DAT, (mmHg)	78,98 ± 12,19	82,79 ± 12,23	86,96 ± 12,62	< 0,001
Tjelesna masa, (kg)	63,99 ± 9,39	78,83 ± 9,6	94,1 ± 14,15	< 0,001
Tjelesna visina, (cm)	169,1 ± 9,42	169,45 ± 9,7	165,9 ± 9,9	< 0,001
ITM, (kg/m <sup>2</sup> )	22,29 ± 1,95	27,38 ± 1,43	34,16 ± 4,11	< 0,001
Opseg struka, (cm)	82,05 ± 8,97	94,44 ± 9,44	106,59 ± 10,78	< 0,001
Trbušna pretilost, % (n)	8,35 (59)	34,01 (252)	70,82 (432)	< 0,001
BSA DuBois, (m <sup>2</sup> )	1,73 ± 0,17	1,9 ± 0,17	2,01 ± 0,2	< 0,001
BSA Moesteller, (m <sup>2</sup> )	1,73 ± 0,17	1,93 ± 0,17	2,08 ± 0,2	< 0,001
AH, % (n)	37,2 (263)	53,85 (399)	74,75 (456)	< 0,001
Šećerna bolest, % (n)	7,8 (55)	12,69 (94)	18,52 (113)	< 0,001
Pušači				
Sadašnji, % (n)	32,25 (228)	18,49 (137)	12,79 (78)	< 0,001
Bivši, % (n)	7,07 (50)	13,23 (98)	10,66 (65)	
Nikad, % (n)	60,68 (429)	68,29 (506)	76,56 (467)	
PY	18,14 (3,5-30)	25,65 (6,9-35)	22,54 (5-30)	0,269
Glukoza, (mmol/L)	5,11 ± 1,04	5,44 ± 1,21	6,03 ± 2,18	< 0,001
Ukupni kolesterol, (mmol/L)	5,44 ± 1,19	5,69 ± 1,17	5,86 ± 1,2	< 0,001
HDL kolesterol, (mmol/L)	1,68 ± 0,37	1,55 ± 0,39	1,46 ± 0,35	< 0,001
LDL kolesterol, (mmol/L)	3,24 ± 1,04	3,48 ± 0,98	3,57 ± 1,08	< 0,001
Trigliceridi, (mmol/L)	1,21 ± 0,94	1,51 ± 0,99	2,03 ± 1,85	< 0,001
Serumski kreatinin, (μmol/L)	77,57 ± 15,09	82,9 ± 35,61	80,68 ± 18,51	< 0,001
eGFR CKD EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	93,62 (82,10-104,75)	85,62 (74,25-98,66)	81,55 (71,50-91,89)	< 0,001
eGFR CKD-Di (ml/min)	92,92 (80,89-106,12)	94,77 (79,01-109,53)	94,26 (80,48-110,30)	0,244
eGFR CKD-Mi (ml/min)	92,94 (80-67-106,33)	96,03 (80,28-110,57)	97,39 (82,92-113,37)	< 0,001
Salazar Corcoran (ml/min)	100,53 (83,45-117,34)	99,37 (76,91-117,60)	97,66 (79,55-116,97)	0,346
GHF CKD-EPI, % (n)	6,9 (49)	4,05 (30)	3,8 (23)	0,011
GHF CKD-Di, % (n)	1 (7)	4,86 (36)	12,3 (75)	< 0,001
GHF CKD-Mi, % (n)	0,57 (4)	3,91(29)	12,79 (78)	< 0,001
GHF S-C, % (n)	4,4 (31)	4,5 (33)	6,2 (38)	0,138

Vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su kao aritmetička sredina ± SD, a kategoričke kao postotak (broj). ITM: indeks tjelesne mase; PY: pušačke godine (engl. pack-years, godine pušenja pomnožene s prosječnim brojem popušanih kutija cigareta); SAT: sistolički arterijski tlak; DAT: dijastolički arterijski tlak; HDL: lipoproteini velike gustoće; LDL: lipoproteini male gustoće; BSA: površina tijela; GHF: glomerularni hiperfiltratori; AH: arterijska hipertenzija; CKD-EPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration; CKD-Di: jednadžba prilagođena za individualnu vrijednosti površine tijela izračunate koristeći DuBois jednadžbu; CKD-Mi: CKD-EPI jednadžba prilagođena za individualnu vrijednosti površine tijela izračunate koristeći Moesteller jednadžbu; S-C: Salazar Corcoran

## 5.2. eGFR izračunate korištenjem jednadžbi s različitim prilagodbama za površinu tijela

Sljedeća analiza koju smo napravili jest usporedba eGFR dobivenih korištenjem CKD-EPI jednadžbe izražene za prosječnu BSA od 1,73m<sup>2</sup> s eGFR dobivenih korištenjem CKD-EPI jednadžbe prilagođenim za srednju vrijednost BSA svih ispitanika dobivene koristeći DuBois i Moesteller jednadžbe (CKD-DB i CKD-M) i usporedba s eGFR dobivenih korištenjem individualne vrijednosti BSA za svaku osobu posebno (CKD-DBi i CKD-Mi). Uočili smo značajne razlike između eGFR vrijednosti uspoređujući CKD-EPI jednadžbu s CKD-DB, CKD-M, CKD-DBi, CKD-Mi jednadžbama (p<0,001). Uočili smo razliku uspoređujući jednadžbe CKD-DB i CKD-M (p<0,001), no ta razlika je minimalna i iznosi manje od 1,5 ml/min. Statistička značajnost nije uočena uspoređujući CKD-DB i CKD-DBi jednadžbe (p=0,496), te CKD-M i CKD-Mi jednadžbe (p=0,956) (tablica 7).

Tablica 7. Usporedba eGFR upotrebom srednjih BSA vrijednosti ukupne populacije i pojedinačnih BSA vrijednosti koristeći razne načine određivanja BSA

eGFR jednadžba	eGFR	p vrijednost
1.CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	86,83 (75,30-99,23)	1 vs 2=<0,001; 1 vs 3=<0,001; 1 vs 4=<0,001;1 vs 5=<0,001
2.CKD-DB (1,87m <sup>2</sup> ) (ml/min)	93,86 (81,39-107,26)	2 vs 3=<0,001; 2 vs 4=0,496; 2 vs 5=<0,001;
3.CKD-M (1,90m <sup>2</sup> ) (ml/min)	95,36 (82,7-108,98)	3 vs 4=<0,001;3 vs 5=0,956
4.CKD-DBi (ml/min)	93,72 (80,02-108,72)	4 vs 5=<0,001
5.CKD-Mi (ml/min)	94,84 (81,19-110,19)	

BSA= površina tijela

## 5.4. Prevalencija kronične bubrežne bolesti i učestalost stadija kronične bubrežne bolesti ovisno o korištenim jednadžbama

Nismo uočili statistički značajne razlike u prevalenciji KBB definirane kao KBB stadij  $\geq$  3a koristeći CKD-EPI jednadžbu ili dvije jednadžbe prilagođene za individualnu površinu tijela. Razlika od 1%-1,26% nije statistički značajna, no u određenim situacijama može biti koristan javnozdravstveni podatak. Isto tako, nismo uočili statistički značajne razlike u učestalosti KBB stadija G 2 i G 3 koristeći tri jednadžbe. Koristeći CKD EPI bilo je za 0,6-0,8% više osoba u stadiju G 3a nego kada smo koristili CKD-DBi i CKD-Mi jednadžbe što nije statistički značajno. Uočili smo statistički značajne razlike u distribuciji G1 i G2 stadija KBB kada su vrijednosti eGFR izračunate pomoću CKD-DBi i CKD-Mi jednadžbi u usporedbi s CKD-EPI jednadžbom (tablica 8). Ukupno je bilo 4,96% glomerularnih hiperfiltratora koristeći CKD-EPI jednadžbu, 5,73% koristeći CKD-Di jednadžbu i 5,39% koristeći

CKD-Mi jednadžbu, bez značajne razlike između spolova. U cijeloj skupini ispitanika nismo uočili razlike u učestalosti glomerularnih hiperfiltratora koristeći razne jednadžbe ( $p=0.407$ ).

Tablica 8. Prevalencija KBB i distribucija stadija KBB ovisno o korištenim jednadžbama CKD-EPI, CKD-DBi i CKD-Mi

KBB stadij n= 2058	CKD-EPI ml/min/1,73m <sup>2</sup>	CKD-DBi ml/min/DuBois	CKD-Mi ml/min/Moesteller
1	42,7% (878)	57,0% (1173)	59,3% (1221)
2	49,4% (1017)	36,1% (743)	34,1% (702)
3a	5,5% (114)	4,9% (101)	4,7% (96)
3b	1,9% (40)	1,5% (31)	1,5% (31)
4	0,4% (8)	0,4% (9)	0,34% (7)
5	0,05% (1)	0,05% (1)	0,05% (1)
≥ 3a	7,85% (163)	6,85% (142)	6,59% (138)
GHF	4,96 (102)	5,73 (118)	5,39 (111)

KBB = kronična bubrežna bolest; GHF= glomerularni hiperfiltratori; vrijednosti su prikazane kao % (n)

##### 5.5. Prevalencija kronične bubrežne bolesti i učestalost stadija kronične bubrežne bolesti ovisno o korištenim jednadžbama i kategorijama indeksa tjelesne mase

Koristeći CKD-EPI jednadžbu uočili smo značajno veću prevalenciju KBB definiranu kao KBB ≥ stadij 3a u skupini ispitanika s ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> u odnosu na ispitanike s ITM <25 kg/m<sup>2</sup> (9,5 % vs. 5,0%;  $\chi^2 = 3.27$ ;  $p=0,07$ ) (tablica 9, slika 1). Korištenjem CKD-DBi i CKD-Mi nismo uočili statistički značajne razlike u prevalenciji KBB ovisno o kategoriji ITM, premda je uočen blag suprotan trend. U skupini ispitanika s ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> prevalencija KBB bila je značajno veća kada se eGFR izračuna koristeći CKD-EPI nego kada se koristi ili CKD-DBi (9,5% vs. 6,1%;  $\chi^2 = 5,422$ ;  $p=0,019$ ) ili CKD-Mi (9,5% vs. 5,3%;  $\chi^2 = 8,586$ ;  $p=0,003$ ). Nasuprot tome u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> prevalencija KBB bila je manja kada smo koristili CKD-EPI u odnosu na CKD-DBi (5,0% vs. 7,1%;  $\chi^2 = 3,277$ ;  $p=0,07$ ) ili u odnosu na CKD-Mi jednadžbu (5,0% vs. 7,2%;  $\chi^2 = 3,277$ ;  $p=0,07$ ).

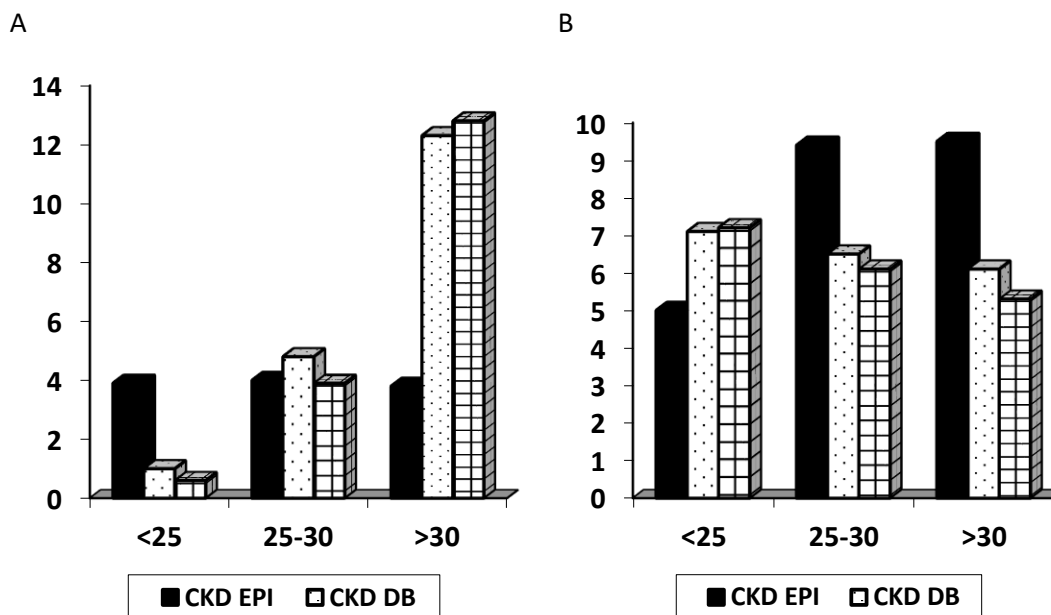
U skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> najviše glomerularnih hiperfiltratora je bilo kada smo koristili CKD EPI jednadžbu u usporedbi s CKD DBi (6,9% vs. 1%;  $\chi^2 = 47,79$ ;  $p < 0,001$ ) i CKD Mi (6,9% vs. 0,6%;  $\chi^2 = 37,95$ ;  $p < 0,001$ ) jednadžbama. Nasuprot tome, u skupini ispitanika s ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> značajno najmanje glomerularnih hiperfiltratora je bilo kada smo koristili CKD EPI jednadžbu u

usporedbi s CKD DBi (3,8% vs.12,3%;  $\chi^2=30,02$ ;  $p<0,001$ ) i CKD Mi (3,8% vs.12,8%;  $\chi^2 = 32,6$ ;  $p<0,001$ ) jednadžbama. Razlika je uočena i kada smo usporedili CKD EPI sa Salazar Corcoran jednadžbom (3,8% vs 6,2%;  $\chi^2=3,88$ ;  $p=0,048$ ). Korištenjem Salazar Corcoran jednadžbe uočili smo značajno manju prevalenciju glomerularnih hiperfiltratora nego kada smo koristili CKD DBi i CKD Mi ( $p<0,001$ ). U skupini ispitanika u ITM kategoriji 25-30 kg/m<sup>2</sup> nije bilo razlika u prevalenciji glomerularnih hiperfiltratora koristeći bilo koju jednadžbu. Kada smo koristili CKD EPI jednadžbu u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> uočili smo statistički značajno više glomerularnih hiperfiltratora nego u skupini ispitanika s ITM 25-30 kg/m<sup>2</sup> (6,9% vs. 4,0%  $\chi^2=5,79$ ;  $p=0,016$ ) i u skupini ispitanika s ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> (6,9% vs. 3,8%  $\chi^2 = 6,32$ ;  $p=0,011$ ). Kada smo koristili CKD DBi jednadžbu dobili smo posve suprotne rezultate tako je u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> bilo statistički značajno manje glomerularnih hiperfiltratora nego u skupinama ispitanika s ITM 25-30 kg/m<sup>2</sup> (1% vs. 4,8%  $\chi^2=32,37$ ;  $p=0,001$ ) i ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> (1% vs. 12,3%;  $\chi^2= 88,95$ ;  $p<0,0001$ ). Sukladane rezultate smo dobili korištenjem CKD Mi jednadžbe (0,6% vs. 3,9%;  $\chi^2 =18,24$ ;  $p<0,001$ ; i 0,6% vs. 12,8%;  $\chi^2 =83,76$ ;  $p<0,001$ ). Raspodjela stadija KBB prema različitim kategorijama ITM pokazuje da je u skupini ispitanika s ITM 25-30 kg/m<sup>2</sup> i u skupini s ITM > 30 kg/m<sup>2</sup> veći udio ispitanika u KBB stadiju 1 a manji u KBB stadiju 2 kada se koriste CKD-DBi i CKD-Mi jednadžbe u odnosu na CKD-EPI ( $p<0,0001$ ), dok to nije bio slučaj za bolesnike s ITM <25 kg/m<sup>2</sup>.

Tablica 9. Prevalencija kronične bubrežne bolesti (KBB) i distribucija stadija KBB ovisno o korištenim jednadžbama i ovisno o kategorijama indeksa tjelesne mase (ITM)

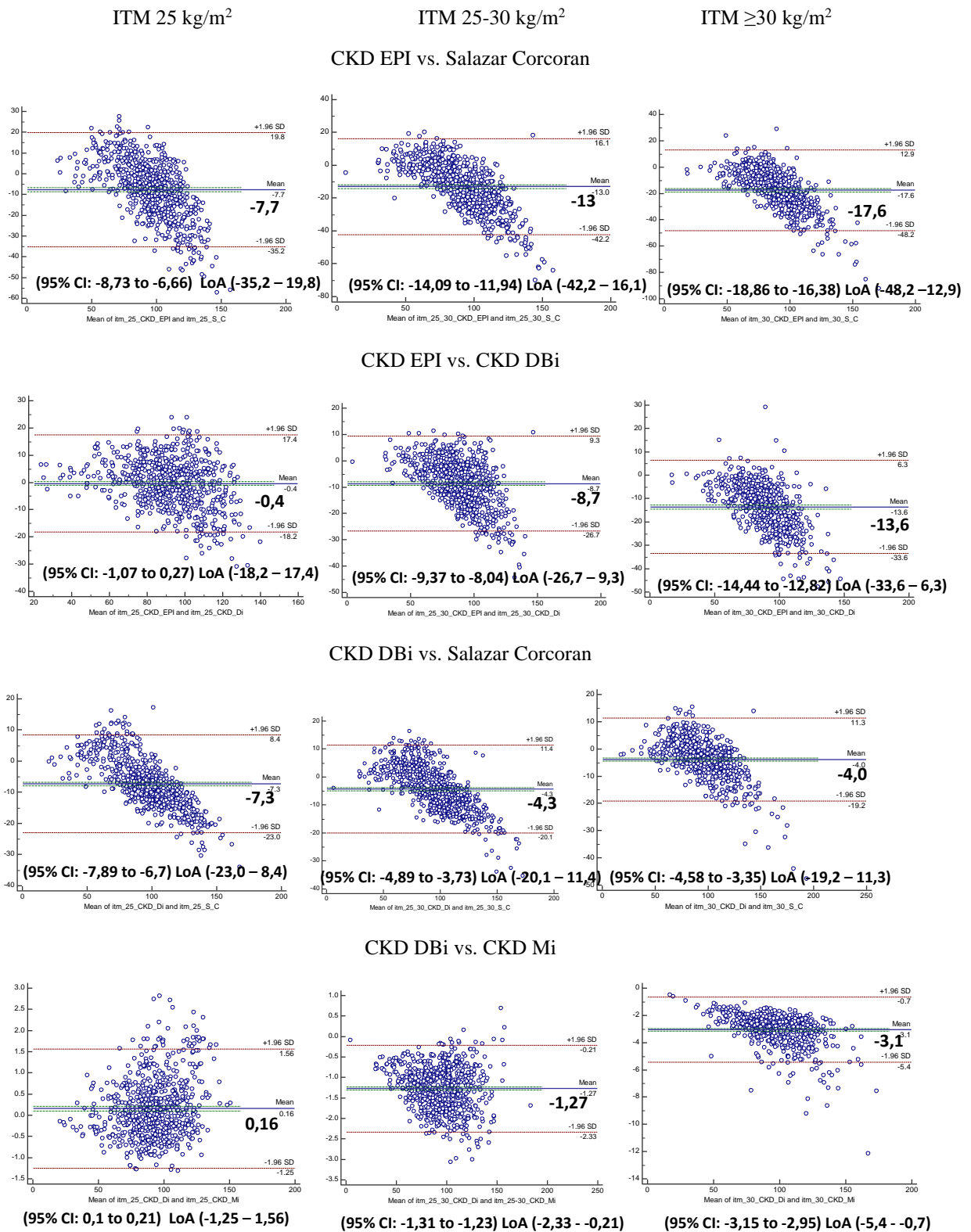
KBB stadij, % (n)	CKD-EPI ml/min/1,73m <sup>2</sup>	CKD-DBi ml/min	CKD-Mi ml/min
ITM > 30 kg/m <sup>2</sup> (n=610)			
1	28,7 (175)	57,5 (351)	63 (384)
2	61,8 (377)	36,4 (222)	31,8 (194)
3a	6,7 (41)	4,8 (29)	4,3 (26)
3b	2,3 (14)	0,8 (5)	0,5 (3)
4	0,5 (3)	0,5 (3)	0,5 (3)
5	-	-	-
≥ 3a	9,5 %	6,1%	5,3%
GHF	3,8 (23)	12,3 (75)	12,79 (78)
ITM 25-30 kg/m <sup>2</sup> (n=741)			
1	39,8 (295)	57,9 (429)	60,1 (445)
2	50,7 (376)	34,7 (257)	32,8 (243)
3a	6,9 (51)	4,9 (36)	4,7 (35)
3b	2,3 (17)	2,2 (16)	2,3 (17)
4	0,1 (1)	0,3 (2)	0,1 (1)
5	0,1 (1)	0,1 (1)	-
≥ 3a	9,4 %	6,5 %	6,1 %
GHF	4,05 (30)	4,86 (36)	3,91 (29)
ITM < 25 kg/m <sup>2</sup> (n=707)			
1	57,7 (408)	55,6 (393)	55,4 (392)
2	37,3 (264)	37,3 (264)	37,5 (265)
3a	3,1 (22)	5,1 (36)	5 (35)
3b	1,3 (9)	1,4 (10)	1,6 (11)
4	0,6 (4)	0,6 (4)	0,6 (4)
5	-	-	-
≥ 3a	5,0 %	7,1%	7,2 %
GHF	6,1 (49)	1 (7)	0,57 (4)

KBB: kronična bubrežna bolest; ITM: indeks tjelesne mase; GHF= glomerularni hiperfiltratori



Slika 1. Prevalencija glomerularnih hiperfiltratora (A) i ispitanika u KBB 3A stadiju (B) razvrstani u kategorije indeksa tjelesne mase ovisno o korištenoj jednadžbi za procjenu glomerularne filtracije

Međusobne povezanosti jednadžbi bile su statistički značajne u sve tri ITM kategorije. Razlika između koeficijenta korelacije bila je najslabije između CKD EPI i Salazar Corcoran jednadžbi. Povezanost je bivala slabija kako je rastao ITM što je u skladu s činjenicom da je CKD EPI jednadžba izvedena u skupini ispitanika s prosječnim ITM od oko 28 kg/m<sup>2</sup>, a Salazar Corcoran jednadžba je validirana za osobe s ITM > 35 kg/m<sup>2</sup>. Bland Altmanovim analizama sistemska razlika između CKD EPI i Salazar Corcoran jednadžbi je bila statistički značajna u svim ITM kategorijama (slika 2). Razlika raste kako raste kategorija ITM što je u skladu s drugim opažanjima kako CKD EPI uz porast ITM pokazuje niže vrijednosti eGFR i time precjenjuje prevalenciju KBB i podcjenjuje prevalenciju glomerularnih hiperfiltratora. Uspoređujući CKD EPI s CKD DBi nismo uočili sistemske razlike u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> zbog toga što je BSA te naše podskupine bio 1,73 m<sup>2</sup>, dakle posve jednak BSA koji se koristi u CKD EPI jednadžbi. Sistemske razlike u višim kategorijama ITM su značajne i rastu kako raste ITM kategorija što je odraz porasta BSA korištenog u CKD DB jednadžbi u višim ITM kategorijama. Sistemske razlike smo uočili između CKD DBi i Salazar Corcoran jednadžbi. U skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m<sup>2</sup> ta razlika je ista kao što je razlika između CKD EPI i Salazar Corcoran, ali u višim kategorijama ITM razlike između CKD DBi i Salazar Corcoran su manja nego što su razlike između CKD EPI i Salazar Corcoran jednadžbi što govori u prilog većoj pouzdanosti CKD DBi od CKD EPI u osoba s većim ITM. Kao što smo očekivali, sistemske razlike između CKD DBi i CKD Mi su najmanje i nisu statistički značajne, s najmanjim rasponima. Razlika međutim i ovdje raste s porastom ITM, a najveća je u ispitanika najvećim vrijednostima eGFR što je opaženo i u svim analizama međusobnih sistemskih razlika drugih jednadžbi, i u skladu je s opažanjima drugih autora.



Slika 2. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu eGFR jednađbi prema ITM kategorijama

## 6. RASPRAVA

Prilagođavanje eGFR jednadžbi za BSA omogućava usporedbu ispitanika s različitim veličinama tijela (5). Jedinствен faktor površine tijela od  $1,73\text{m}^2$  prvi su koristili McIntosh i suradnici 1928. godine (4). Ta vrijednost izračunata je pomoću DuBoisove formule i uključivala je podatke o tjelesnoj masi i tjelesnoj visini žena i muškaraca u dobi od 25 godina u SAD-u 1927. godine (7). Danas se ta vrijednost smatra neprimjenjivom za moderno zapadno stanovništvo, što se može vidjeti iz rezultata prosječnih populacijskih BSA vrijednosti od  $1,92\text{ m}^2$  u SAD-u i  $1,86\text{ m}^2$  u EU u 2002. godine (9-11). BSA vrijednosti u našem istraživanju izračunate DuBois ( $1,87 \pm 0,21\text{ m}^2$ ) i Moesteller ( $1,90 \pm 0,22\text{ m}^2$ ) jednadžbama također se razlikuju od preporučenih  $1,73\text{ m}^2$ . Međutim, većina našeg stanovništva imala je prekomjernu tjelesnu masu, to je u skladu sa sve većom rasprostranjenošću pretilosti u svijetu i moglo bi objasniti generalno opažene veće vrijednosti od BSA vrijednosti od  $1,73\text{ m}^2$  određenih prije gotovo sto godina. NCD Rick Factor Collaboration studija pratila je trendove ITM kod odraslih osoba 200 zemalja u razdoblju od 1975. do 2014. godine (12). Skupna analiza podataka od 1698 studija temeljila se na populaciji od 19,2 milijuna ispitanika te je pokazala rastući trend ITM u razdoblju od 1975. do 2014. godine. Za muškarce je ITM porastao od  $21,7\text{ kg/m}^2$  do  $24,2\text{ kg/m}^2$  i za žene od  $22,1\text{ kg/m}^2$  do  $24,4\text{ kg/m}^2$  (12). S obzirom da DuBois i Moesteller jednadžbe za izračunavanje BSA uključuju iste parametre kao formula za ITM sa sličnim odnosima (Tablica 2), možemo pretpostaviti da se u posljednja četiri desetljeća prosječna vrijednost BSA u općoj populaciji također znatno promijenila. Ovi podaci ukazuju na važnost i potrebu za novom i jedinstvenom BSA vrijednosti, većom od trenutno preporučene. U idealnom slučaju trebali bismo koristiti individualne BSA za izračun eGFR osobito u osoba koje bi mogle imati značajno odstupanje od preporučenih vrijednosti.

Jednadžbe koje su uključile novu srednju vrijednost BSA, CKD-DB i CKD-M, povećavaju vrijednost prosječne eGFR za  $6,95\text{ ml/min}$ , odnosno  $8,44\text{ ml/min}$ . Slično tome, jednadžbe koje su uključile individualne BSA vrijednosti, CKD-DBi i CKD-Mi dodatno povećavaju prosječnu vrijednost eGFR za  $7,33\text{ ml/min}$ , odnosno  $8,64\text{ ml/min}$ . I u općoj populaciji i na individualnoj razini CKD-EPI jednadžba prilagođena za BSA vrijednost od  $1,73\text{ m}^2$  značajno podcjenjuje GFR u usporedbi s prilagođenom CKD-EPI jednadžbom, te na taj način može lažno povećati i prevalenciju KBB u općoj populaciji.

Zamjena  $1,73\text{ m}^2$  višom vrijednosti, kako je dobiveno u našoj populaciji, ima značajan utjecaj na sustav klasifikacije KBB. Najznačajniji pomak između bio je onaj stadija G1 i G2. Pošto je prilagodba eGFR jednadžbi za BSA povećala vrijednosti eGFR, veći udio ispitanika bio je u stadiju G1, a manji u G2. Udio ispitanika u stadiju G1 povećao se za 14,3% kada smo vrijednost BSA izračunali pomoću DuBois, odnosno 16,6% kada smo koristili Moesteller jednadžbu.

S obzirom da je većina naših sudionika bila prekomjerne tjelesne mase, prikazali smo klasifikaciju KBB i prema kategorijama ITM. Rezultati su pokazali da je veći udio pretilih i ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom klasificirano u stadij G1, dok to nije bio slučaj kod osoba s normalnim ITM. Ovi



rezultati kvantificiraju utjecaj podcjenjivanja eGFR u stadijima G1 i G2 pri primjeni jedinstvene vrijednosti BSA od  $1,73\text{m}^2$ , osobito u pretilih i osoba s prekomjernom tjelesnom masom. U bolesnika s normalnom tjelesnom masom prilagođavanje eGFR jednadžbi za BSA ima mali utjecaj na vrijednosti eGFR. Međutim, korištenje jedinstvene vrijednosti BSA od  $1,73\text{ m}^2$  podcjenjuje pravu vrijednost eGFR kod pretilih ispitanika (13). To može dovesti do zaključaka koji će negativno utjecati na važne kliničke odluke poput doziranja farmakološke terapije ili liječenja.

Rezultati ovoga istraživanja sugeriraju da eGFR treba procijeniti pomoću jednadžbi koje su prilagođene za BSA vrijednost koja treba biti sličnija realnoj BSA vrijednosti današnje opće populacije, ili idealno, da se eGFR jednadžba prilagodi za individualne BSA vrijednosti. Na razini populacije ovo je važno za pravilno utvrđivanje prevalencije i bolju klasifikaciju stadija KBB, dok bi na pojedinačnoj razini to bilo važno zbog kliničkih odluka ili ispravljanja doza lijeka

## 7. ZAKLJUČCI

1. Jednadžbe za eGFR trebale bi biti prilagođene na BSA vrijednost koja je sličnija realnoj BSA vrijednosti današnje opće populacije ili idealno trebale bi biti prilagođene za individualne BSA vrijednosti, tj. trebalo bi koristiti apsolutne vrijednosti GFR korištenjem tzv. de-indeksiranih jednadžbi.
2. BSA vrijednosti koje smo dobili za našu skupinu koristeći jednadžbe DuBois i Moesteller značajno su veće od preporučene vrijednosti od  $1,73\text{m}^2$ .
3. Uklanjanje indeksacije za jedinstven, ali opsolentan broj  $1,73\text{ m}^2$  i uključivanje realnih BSA vrijednošću ima značajan utjecaj na vrijednosti eGFR i klasifikaciju ispitanika u stadije KBB.
4. Korištenje de-indeksiranih CKD-EPI jednadžbi koje uključuju individualne BSA (CKD-DBi i CKD-Mi) dolazi do reklasifikacije ispitanika iz stadija G2 u stadij G1 KBB.
5. Prilagođavanje CKD-EPI za individualnu BSA vrijednost ima značajan utjecaj na klasifikaciju ispitanika u stadije KBB kod pretilih i ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom.

## 8. ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Bojanu Jelakoviću na vrijednim savjetima, strpljenju i razumijevanju tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem svim liječnicima uključenim u znanstveno-istraživački projekt „Endemska nefropatija u Hrvatskoj, epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“.

Zahvalila bih svojoj obitelji i Viktoru koji su mi uvijek pružali najveću podršku.

## 9. POPIS LITERATURE

- 1 Stenvinkel P. Chronic kidney disease: A public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2010;268:456–67.
- 2 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–612.
- 3 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
- 4 McIntosh JF, Möller R, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. III: The Influence of Body Size on Urea Output. *J Clin Invest.* 1928;6:467–83.
- 5 Delanaye P, Krzesinski JM. Indexing of renal function parameters by body surface area: Intelligence or folly? *Nephron Clin Pract.* 2011;119:289–93.
- 6 Fancher KM, Sacco AJ, Gwin RC, Gormley LK, Mitchell CB. Comparison of two different formulas for body surface area in adults at extremes of height and weight. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22:690–5.
- 7 Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5:303-11.
- 8 Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317: 1098.
- 9 Heaf JG. The origin of the 1.73-m<sup>2</sup> body surface area normalization: problems and implications. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27:135–7.
- 10 Health Statistics. Key Data on Health 2002 (2002), p. 146. Office for Official Publications of the European Community, Luxembourg.
- 11 Ogden CL, Fryar CD, Carrol MD, Flegal KM. Mean body weight, height and body mass index, United States 1960–2002. *Adv Data.* 2004;347:8–12.
- 12 Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y i sur. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387:1377–96.
- 13 Delanaye P, Radermecker RP, Rorive M, Depas G, Krzesinski JM. Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading: Concept and example. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2024–8.

## 10. ŽIVOTOPIS

Zovem se Marija Matašin, rođena sam u Bjelovaru 1994. godine. Završila sam Prirodoslovno matematičku gimnaziju u Bjelovaru i odlična sam studentica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bila sam aktivni član CroMSICa - Hrvatske udruge studenata medicine u sklopu koje sam obavila znanstvenu razmjenu u trajanju od mjesec dana na Palacky sveučilitu u Olomucu, Češka, na temu „Učinak fototerapije na stanice raka“. Također sam bila član udruge EMSA Zagreb - European Medical Student Association i član organizacijskog odbora „Ljetne škole hitne medicine u Dubrovniku“. Bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju (2014.-2015. godine), Katedri za kliničku propedeutiku (2018-2020. godine) te Katedri za pedijatriju (2019.-2020. godine). Kao pozvani predavač sudjelovala sam u radionici održanoj u sklopu međunarodnog skupa „Kontroverze u arterijskoj hipertenziji, kardiovaskularnoj protekciji i nefrologiji“, održanog 2019. i 2020. godine u Zagrebu s temom ovog rada. Ove godine pozvana sam da održim predavanje na ESH/ISH simpoziju u Glasgowu, UK pod naslovom „Chronic kidney disease and aging – results from EHUH and ENAH studies“. Tečno govorim engleski i njemački jezik. Kao aktivna suradnica sudjelujem u terenskom radu projekta Hrvatske zaklade za znanost „Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj EHUH2“.

Moja područja interesa su interna medicina, nefrologija i arterijska hipertenzija.