

# Učestalost albuminurije i sniženog eGFR-a u populaciji ispitanika sa šećernom bolešću i/ili hipertenzijom kao rizičnim čimbenicima za razvoj kronične bubrežne bolesti

---

Šarolić, Antonela

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:485449>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonela Šarolić**

**UČESTALOST ALBUMINURIJE I SNIŽENOG eGFR-a U POPULACIJI  
ISPITANIKA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU I/ILI HIPERTENZIJOM KAO RIZIČNIM  
ČIMBENICIMA ZA RAZVOJ KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Leida Tandara , spec. med. biok.**

**Split, rujan 2023.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Uvodna riječ o kroničnoj bubrežnoj bolesti.....	2
1.2. Definicija i klasifikacija kronične bubrežne bolesti .....	3
1.3. Simptomi i komplikacije kronične bubrežne bolesti.....	7
1.4. Rano otkrivanje, epidemiologija i rizični faktori kronične bubrežne bolesti .....	9
1.5. Laboratorijski pokazatelji KBB-a .....	10
1.5.1. Serumski kreatinin .....	10
1.5.2. Brzina glomerularne filtracije .....	13
1.5.3. Omjer albumina i kreatinina u urinu .....	20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	22
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	24
3.1. Ispitanici .....	25
3.2. Postupci .....	25
3.3. Statistička analiza.....	26
4. REZULTATI .....	27
4.1. Rezultati za sve ispitanike .....	28
4.2. Rezultati za ispitanike s isključivo šećernom bolešću .....	35
4.3. Rezultati za ispitanike s isključivo hipertenzijom.....	37
4.4. Rezultati za ispitanike sa šećernom bolešću i hipertenzijom .....	39
5. RASPRAVA.....	43
6. ZAKLJUČCI.....	47
7. LITERATURA .....	49
8. SAŽETAK .....	57
9. SUMMARY .....	59

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Leidi Tandari na povjerenju, pristupačnosti i savjetima tijekom pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem i izv. prof. dr. sc. prim. Josipi Radić, voditeljici projekta koji je omogućio prikupljanje podataka korištenih u svrhu ovog diplomskog rada.*

*Za sve lijepe godine studiranja, hvala mojoj obitelji i prijateljima.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Uvodna riječ o kroničnoj bubrežnoj bolesti

U današnje doba, uz starenje naše populacije i udaljavanje od zdravog načina života, kronične bolesti postale su svakodnevnica u poslu svakog liječnika. One nažalost već uzrokuju zabrinjavajuće visok postotak smrti u cijelome svijetu. Štoviše, prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije u 2019. godini kronične nezarazne bolesti su bile uzrok 73.6% , dok su u 2000. godini bile uzrok 60.8% svih smrti [1]. Tako su kronične nezarazne bolesti, iako mnoge dijelom preventabilne, postale glavni javnozdravstveni teret današnjice. One uvelike opterećuju zdravstveni sustav, trošeći njegove resurse. To se negativno odražava na ekonomiju zdravstva, a time i na različite socioekonomske aspekte društva. Prema Odjelu za koordinaciju i provođenje programa i projekata za prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti (Služba za epidemiologiju i prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti) Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, „kronične nezarazne bolesti uzrokuju 80% smrtnosti stanovništva i 70% pobola“ [2].

Kronične nezarazne bolesti imaju neke zajedničke čimbenika rizika kao što su: sedentarni način života, manjak tjelesne aktivnosti, nepravilna prehrana, povišen tlak, povišen indeks tjelesne mase, pušenje, dob, manjak edukacije pacijenta o bolestima i druge. Osim rizičnih čimbenika kronične bolesti imaju važnu zajedničku karakteristiku, a to je da su poznate učinkovite intervencije za njihovu prevenciju ili nadzor nad njima [3].

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od vodećih uzroka smrtnosti i opterećenja bolestima. Veliki problem KBB-a jest da najveći dio bolesnika niti ne zna da boluje od nje. Naime, čovjek može izgubiti i do 90 % bubrežne funkcije, a da nema niti jedan znak ili simptom bolesti. Sve to predstavlja izazov u kliničkoj praksi jer se bolesnici vrlo često obrate nefrologu tek u naprednijim stadijima KBB-a. Neprepoznati KBB vodi u zatajenje bubrega, a tim pacijentima onda ne preostaje druga opcija liječenja osim neke od metoda nadomještanja bubrežne funkcije. U zemljama u kojima pacijenti nemaju dostupnu dijalizu ili transplantaciju bubrega, KBB će preko zatajenja bubrega rezultirati smrću bolesnika. Tako je KBB dobila status takozvanog tihog ubojice [4,5].

Kako bi se izbjegli najgori ishodi, pravovremeno djelovalo i zaustavilo napredak bolesti, važno je rano prepoznavanje KBB-a. Iako se rani stadiji bolesti ne mogu prepoznati klinički, postoje laboratorijski biljezi za rano otkrivanje KBB-a. Neke države već provode probir na KBB, a većina ih kao biljeg koristi procjenu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i/ili albuminuriju [6]. O ranoj dijagnostici posebno treba razmisliti kod bolesnika koji imaju rizične faktore za njen razvoj. Dok probir opće populacije na KBB nije financijski isplativ, pokazalo se da je probir kod rizičnih skupina opravdan [7,8]. To su

ponajprije bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 i arterijskom hipertenzijom. Te dvije bolesti skupa odgovorne su za 80% tereta KBB-a u srednje i visoko razvijenim zemaljama [6]. Ciljevi ranog otkrivanja KBB-a kod tih bolesnika bili bi pravovremeno liječenje, prevencija progresije i komplikacija bolesti te edukacija pacijenata.

## 1.2. Definicija i klasifikacija kronične bubrežne bolesti

Kliničke smjernice KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) definiraju KBB kao poremećaj strukture ili funkcije bubrega, a koji utječe na zdravlje bolesnika i traje najmanje tri mjeseca [9]. Vremenski interval od tri mjeseca potreban je za distinkciju kronične od akutne bubrežne bolesti. Poremećaj strukture bubrega očituje se albuminurijom (definirana kao  $ACR \geq 3$  mg/mmol), patološkim nalazom sedimenta urina, elektrolitnim poremećajem, patološkim nalazom slikovnih pretraga ili biopsije bubrega. Poremećaj funkcije bubrega definira se procjenom glomerularne filtracije manjom od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tablica 1.) [9].

**Tablica 1.** Kriteriji za dijagnostiku kronične bubrežne bolesti. Preuzeto i prilagođeno prema: [9]

<b>Kriteriji za KBB (jedan od dolje navedenih i prisutan &gt; 3 mjeseca)</b>	
<b>Markeri oštećenja bubrega (jedan ili više)</b>	Albuminurija ( $ACR \geq 3$ mg/mmol) Abnormalnosti sedimenta urina Elektrolitni poremećaji tubularne etiologije Histološki detektirane abnormalnosti Slikovno detektirane strukturne abnormalnosti bubrega Transplantacija bubrega
<b>Smanjena glomerularna filtracija</b>	$GFR < 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

Kratice: KBB (kronična bolest bubrega), ACR engl. *albumin-to-creatinine ratio*, GFR engl. *glomerular filtration rate*.

KBB je kronična i sporo progresivna bolest s početnim periodom latencije. U njoj se postupno gube sve tri funkcije bubrega: ekskrecijska, metabolička i endokrina. Završni stadij KBB-a naziva se terminalna bubrežna bolest (engl. *end-stage renal disease*, ESRD).

Za klasificiranje KBB-a, kliničke smjernice KDIGO preporučuju klasifikaciju prema uzroku, vrijednosti glomerularne filtracije i albuminurije. Engleska literatura za tu klasifikaciju koristi akronim CGA od engl. *cause, GFR, albuminuria*. Ta klasifikacija može biti upotrijebljena za donošenje odluke o upućivanju bolesnika specijalistu nefrologu, odluke o protokolu liječenja, daljnjoj dijagnostičkoj obradi i praćenju te za znanstvena istraživanja o epidemiologiji i prognozi KBB-a.

KBB se prema nalazu ACR-a dijeli na tri stadija. Stadij A1 opisuje se kao „normalno do blago povišenje“ albumina, a definiran je vrijednostima ACR-a manjima od 3 mg/mmol. Stadij A2 interpretira se kao „umjereno povišenje“ albumina i obuhvaća vrijednosti ACR-a od 3 do 30 mg/mmol. „Značajno povišenje“ albumina označava stadij A3 i o njemu je riječ ukoliko su bolesnikove vrijednosti ACR-a veće od 30 mg/mmol. Smjernice KDIGO predviđjele su tablice koje grupiraju bolesnikovu kategoriju albuminurije i kategoriju glomerularne filtracije kako bi se dobila kategorija za rizik od progresije (Tablica 2). Također su izrađene slične tablice koje daju informaciju koliko puta godišnje je potrebno pratiti GFR i ACR i je li potrebno uputiti bolesnika nefrologu.

Postoji pet kategorija GFR-a, odnosno pet stadija kronične bubrežne bolesti prema procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (G1 do G5), s tim da se treći stadij sada dijeli na G3a i G3b (Tablica 2). Da bi se uopće zadovoljio kriterij smanjene bubrežne funkcije za dijagnozu kronične bubrežne bolesti, eGFR bolesnika treba biti  $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , tj. mora spadati u kategoriju od G3 do G5.



**Tablica 2.** Prognoza rizika napredovanja KBB-a prema kategorijama albuminurije i glomerularne filtracije. Prilagođeno prema: [9]

				Kategorije perzistentne albuminurije		
				Opis i raspon (mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povišeno	Umjereno povišeno	Značajno povišeno
				< 3	3-30	> 30
GFR kategorije (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Opis i raspon	G1	Normalna ili visoka	≥ 90	Nizak rizik	Umjereno povišen rizik	Visok rizik
	G2	Blago snižena	60-89	Nizak rizik	Umjereno povišen rizik	Visok rizik
	G3a	Blago do umjereno snižena	45-59	Umjereno povišen rizik	Visok rizik	Vrlo visok rizik
	G3b	Umjereno do značajno snižena	30-44	Visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik
	G4	Značajno snižena	15-29	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik
	G5	Zatajenje bubrega	< 15	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik

Za određivanje uzroka KBB-a važno je ustanoviti postoji li sistemska bolest s utjecajem na funkciju bubrega (npr. šećerna bolest, hipertenzija) ili je riječ o primarnoj bolesti bubrega te odrediti koji dio bubrega je oštećen (parenhim, krvne žile, tubularni sustav) (Tablica 3). Na oštećenu komponentu bubrega najbolje ukazuju markeri bubrežnog oštećenja (Tablica 1.). Na primjer niži stupanj proteinurije ukazuje da uzrok KBB-a nije oštećenje glomerula [10]. Važna je i detaljna klinička procjena: osobna anamneza (naglasak na postojanje sistemskih bolesti), obiteljska anamneza, povijest bolesti, sociološki i okolišni čimbenici, lijekovi koje bolesnik koristi, fizikalni pregled, laboratorijski nalazi, slikovne i druge pretrage. Identificiranje uzroka KBB-a je bitno za terapiju KBB-a, jer ona može ovisiti o etiologiji KBB-a i može se prema njoj prilagoditi. Ustanovljena etiologija KBB-a također ima važnost u prognoziranju KBB-a.

Očekivano je da se za većinu bolesnika uzrok njihove bolesti ne zna s apsolutnom sigurnošću, tj. da se ne dokazuje. Razlog tome je što dokazivanje uzroka zna podrazumijevati invazivne, kompleksnije i skuplje pretrage (npr. biopsiju bubrega), koje nisu isplative za bolesnike kojima se uzrok bolesti može s dovoljnom sigurnošću odrediti iz drugih pretraga ili kojima je bolest dijagnosticirana u završnom stadiju pa nemaju koristi od određivanja točne etiologije. Nažalost, KBB većinom nastaje zbog ireverzibilnih uzroka koji su se razvijali kroz cjeloživotno razdoblje i u tom je slučaju liječenje bazirano na usporavanju progresije bolesti. U razvijenim zemljama većina bolesnika (posebno starija populacija) ima kroničnu bubrežnu bolest čiji je uzrok hipertenzija ili šećerna bolest [9].

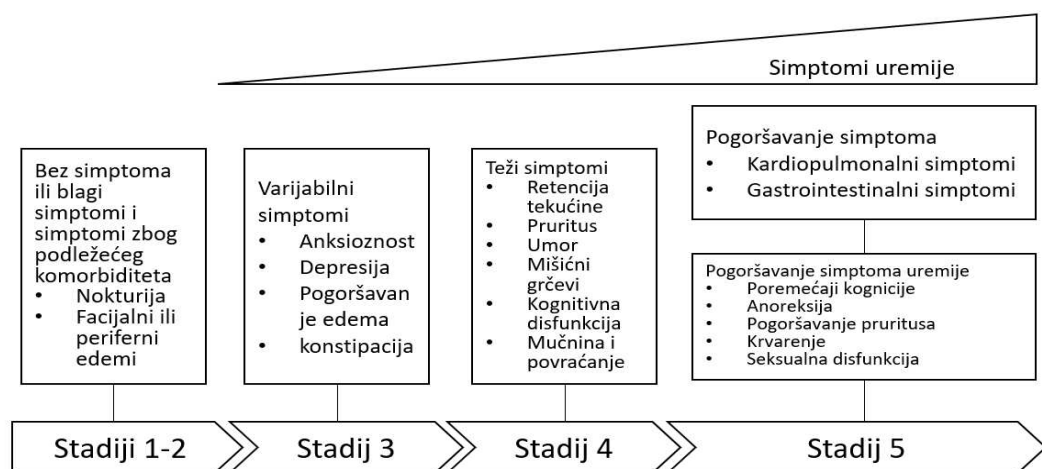
**Tablica 3.** Klasifikacija KBB-a s obzirom na postojanje sistemske bolesti s utjecajem na bubreg i s obzirom na dio bubrega koji je oštećen. Prilagođeno prema: [9]

	<b>Primjeri sistemskih bolesti s utjecajem na bubreg</b>	<b>Primjeri primarne bubrežne bolesti</b> (odsutnost sistemske bolesti s utjecajem na bubreg)
Glomerularna bolest	Dijabetes, autoimune bolesti, infekcije, lijekovi, neoplazme, amiloidoza	Difuzni, fokalni ili proliferativni glomerulonefritis, fokalna i segmentalna glomeruloskleroza, membranska nefropatija, bolest minimalnih promjena
Tubulointersticijska bolest	Infekcije (HBV, HCV, HIV), autoimune bolesti, sarkoidoza, lijekovi (NSAIDs), urati, okolišni toksini, multipli mijelom	Upale mokraćnog sustava, kamenci, opstrukcije
Vaskularna bolest	Ateroskleroza, hipertenzija, ishemija, kolesterolska embolija, sistemski vaskulitis, trombotiska mikroangiopatija, sistemska skleroza	ANCA pozitivan bubrežni vaskulitis, fibromuskularna displazija
Cistična i kongenitalna bolest	Policistična bolest bubrega, Alportov sindrom, Fabryjeva bolest	Displazija bubrega, medularna cistična bolest, podocitopatije

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitijela.

### 1.3. Simptomi i komplikacije kronične bubrežne bolesti

Kronična bubrežna bolest često je neprepoznata, razvija se godinama, s dugim latentnim periodom tijekom kojeg je asimptomatska. Procjenjuje se da čak 9 od 10 bolesnika nije svjesno da boluje od kronične bubrežne bolesti [11]. U prva dva stadija (eGFR >45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) KBB često uopće nema simptome ili ima blage simptome uz simptome podležućih komorbiditeta. Često je jedan od prvih simptoma u ovim ranim stadijima učestalo mokrenje, pogotovo noću (nokturija). Kako KBB napreduje, tako bubrežne funkcije slabe sve više, što se manifestira razvitkom niza kliničkih znakova i simptoma (prikazano na Slici 1) [12].



**Slika 1.** Napredovanje kliničke slike prema stadijima KBB-a. Prilagođeno prema: [12]

U završnom stadiju KBB-a razvija se klinička slika uremijskog sindroma. Bolesnik u 5. stadiju KBB-a ima toliko nisku glomerularnu filtraciju da se toksične molekule ne uspijevaju eliminirati bubrezima. Kao posljedica nakupljanja uremičnih toksina nastaje uremija koja se odražava simptomima u svim organskim sustavima. Nakupljanje uremijskih toksina potiče nastajanje proupalnog stanja koje dovodi do poremećaja u regulaciji ključnih metaboličkih i neuroendokrinih signalnih puteva. To doprinosi razvijanju psiholoških i neuroloških simptoma uremije (uremijska encefalopatija). Psihološke simptome uremije (primjerice depresiju, kao i poremećaje spavanja te osjećaj umora) može značajno pogoršati tzv. uremijski pruritus. On nastaje kao dio uremijskog sindroma i može značajno smanjiti kvalitetu života bolesnika. Uremijski toksini imaju toksični učinak i na stanične elemente krvi pa tako pogoršavaju anemiju KBB-a i uzrokuju produženo krvarenje (zbog uremijske disfunkcije trombocita). Među ostalim brojnim simptomima uremijskog sindroma su i uremički perikarditis, pleuritis,

akcelerirana ateroskleroza, srčano zatajenje, dispneja, srčane aritmije, anoreksija, malnutricija, poremećaj okusa, mučnina, povraćanje, umor i drugi. Procjenjuje se da je broj simptoma i patnja bolesnika s bubrežnim zatajenjem slična onoj koju doživljavaju bolesnici s terminalnom malignom bolešću [9,12–15].

Ukoliko se KBB dijagnosticira dovoljno rano, razvoj komplikacija i progresija bolesti se uz adekvatnu intervenciju mogu odgoditi [9]. Uz gore već opisane simptome i komplikacije KBB-a, kliničke smjernice KDIGO izdvajaju tri glavne grupe komplikacija KBB-a: toksičnost lijekova, metaboličke i endokrine komplikacije te povećan rizik oboljenja od kardiovaskularnih bolesti. Ponajviše zbog slabljenja ekskrecijske funkcije bubrega, u KBB-u se mijenja farmakokinetika lijekova koji se izlučuju bubrezima. Zbog toga KBB prati povećan rizik za razvoj nuspojava lijekova te je za takve lijekove potrebna prilagodba doze ili je nekad njihova primjena kontraindicirana [9]. Slabljenjem metaboličke i endokrine funkcije bubrega nastaju komplikacije koji se očituju malnutricijom, renalnom osteodistrofijom, sekundarnim paratiroidizmom, nalazima hiperfosfatemije, hiperkalemije, metaboličke acidoze, hipokalcijemije, hiperiuricemije, anemije, hipoalbuminemije i smanjenim razinama kalcitriola (aktivnog oblika vitamina D) [9,14,15].

Najvažnija komplikacija KBB-a i glavni uzrok mortaliteta kroničnih bubrežnih bolesnika su kardiovaskularne bolesti. KBB povećava rizik za razvoj: kardiovaskularnih incidenata, srčanog i moždanog udara, koronarne bolesti, srčanog zatajenja, periferne vaskularne bolesti i iznenadne srčane smrti. Također KBB bolesnici nakon akutnog infarkta miokarda imaju goru prognozu i višu stopu smrtnosti te veći rizik za ponovljeni infarkt, nego opća populacija. Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, sniženi eGFR i albuminurija su prediktori kardiovaskularnih ishoda, a pod najvećim rizikom su bolesnici završnog stadija bubrežne bolesti. Čak je i prognoza nakon akutnog kardiovaskularnog incidenta povezana s razinom GFR-a te postoji znatno povećanje mortaliteta kada eGFR padne ispod 45 ml/min/m<sup>2</sup>. Međutim valja znati da su bolesnici pod povećanim kardiovaskularnim rizikom čak i u ranim stadijima KBB-a – većina će prije umrijeti od kardiovaskularnih komplikacija nego što će progredirati do terminalnog stadija KBB-a [9,14,16].

#### 1.4. Rano otkrivanje, epidemiologija i rizični faktori kronične bubrežne bolesti

Probir KBB-a koji osim ranog otkrivanja bolesti omogućuje i stratifikaciju rizika i ranu terapiju može značajno smanjiti morbiditet i stopu mortaliteta od KBB-a i njenih komplikacija. Unatoč postojanju učinkovitih metoda za probir i rano liječenje KBB-a, trenutno ne postoji konsenzus o tome bi li se trebao uvesti organizirani probir na KBB u zdravstvene sustave. Na tu temu je inicijativa KDIGO u listopadu 2019. održala konferenciju naziva "Rana identifikacija i intervencija u KBB". Na konferenciji su određene strategije za probir, stratifikaciju rizika i terapijske metode za ranu KBB. Zaključeno je da KBB zadovoljava kriterije Svjetske zdravstvene organizacije za opravdanost probira na bolest. Postoji 10 Wilsonovih i Jungerovih kriterija, a oni se odnose na obilježja bolesti za koju se želi uvesti probir, na metodu probira tj. testiranja i na terapiju bolesti. Da bi se za neku bolest uveo probir, troškovi uvođenja probira moraju biti opravdani i balansirani s obzirom na ukupne zdravstvene troškove. Ta bolest mora biti važan javnozdravstveni problem s detektabilnom latentnom ili ranom simptomatskom fazom. Također mora postojati adekvatna metoda probira koja mora biti jednostavna, sigurna, visoko osjetljiva i validirana. Jedan od bitnih kriterija za probir na bolest je i postojanje terapijske metode za ranu bolest koja dokazano dovodi do boljih ishoda nego terapija u kasnom stadiju bolesti [17,18].

Procjenjuje se da preko 10 % svjetske populacije ima KBB, što čini više od 800 milijuna ljudi [19]. Prema američkom centru za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *The Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) čak 15 % odraslih Amerikanaca boluje od KBB-a, a 90 % tih bolesnika nije svjesno da ima KBB. Studija „Globalno opterećenje bolešću“ (engl. *GBD, Global Burden of Disease*) je pokazala da se smrtnost od KBB-a povećala tijekom zadnjeg desetljeća te da je 2017. godine 1.2 milijuna ljudi umrlo od KBB-a. To svrstava KBB u jedan od vodećih uzroka smrti [20].

KBB je prevalentnija kod bolesnika koji su stariji, kod dijabetičara i hipertoničara te kod ostalih skupina s višim rizičnim čimbenicima za razvoj KBB-a. U te rizične čimbenike osim dijabetesa i hipertenzije ubrajamo: pretilost, obiteljsku anamnezu KBB-a, postojanje genetskih čimbenika rizika, prijašnje epizode akutne ozljede bubrega, bubrežne kamence, rekurentne mokraćne infekcije, sistemski eritematozni lupus, HIV infekciju, izloženost nefrotoksinima, izloženost nesteroidnim protuupalnim lijekovima ili litiju, preeklampsiju, niži ekonomski status i mnoge druge (Tablica 3) [17,21]. Od svih mogućih uzroka razvoja KBB-a, hipertenzija i šećerna bolest su vodeći uzroci KBB-a i uzrokuju oko 75 % novih slučajeva KBB-a [22,23]. Štoviše, šećerna bolest je glavni uzrok terminalne bubrežne bolesti i potrebe za

nadomjesnim bubrežnim liječenjem, dijalizom ili transplantacijom [24,25]. Zbog toga je zaključak konferencije KDIGO iz 2019. godine da ciljana populacija za probir na KBB budu osobe sa šećernom bolešću, osobe s hipertenzijom i osobe s kardiovaskularnom bolešću. Probir ovih ciljanih skupina umjesto opće populacije omogućuje ekonomsku održivost organiziranog probira na KBB. Kod ostalih rizičnih skupina inicijativa KDIGO predlaže razmatranje ranog otkrivanja KBB-a s individualiziranim i holističkim pristupom bolesniku [17].

Za metodu probira na KBB, KDIGO preporučuje određivanje eGFR-a i albuminurije (pomoću ACR-a). Ovi laboratorijski parametri idealne su mjere probira, jer istovremeno služe za dijagnozu KBB-a, za stratifikaciju rizika progresije bolesti i kao vodič kliničarima pri odabiru terapije KBB-a.

## **1.5. Laboratorijski pokazatelji KBB-a**

### **1.5.1. Serumski kreatinin**

Kreatinin je nusproizvod metabolizma kreatina, a nastaje neenzimskom hidrolizom kreatin fosfata. Kreatin ima ulogu u metabolizmu mišića i njegov najveći dio (više od 90 % ukupnog kreatina u tijelu) je pohranjen u mišićima [26]. Odatle i porijeklo riječi kreatin od grčkog korijena *kreas* koji znači meso [27]. Koncentracija kreatinina u serumu odražava ravnotežu između njegove sinteze tj. unosa i veličine njegove eliminacije iz krvi. Polovicu potrebnog kreatina čovjek dobiva de novo endogenom biosintezom iz aminokiselina (glicin, arginin, metionin) u bubregu i jetri, a drugu polovicu unosi egzogeno hranom životinjskog podrijetla [28]. Dnevno se približno 2% ukupne zalihe kreatina pretvori u kreatinin, koji se zatim izlučuje bubrezima u mokraću [26]. Kreatinin se bubrezima skoro u cijelosti uklanja glomerularnom filtracijom, ne reapsorbira se, a gotovo zanemarivi dio se secernira u proksimalnim tubulima. Zbog toga promjene u koncentraciji serumskog kreatinina približno odražavaju promjene u glomerularnoj filtraciji [13].

Kako u KBB-u slabi ekskrecijska funkcija bubrega, smanjuje se veličina glomerularne filtracije te se posljedično povećava serumska koncentracija kreatinina. Pri normalnoj ekskrecijskoj funkciji bubrega serumski kreatinin bi trebao biti konstantan i u normalnim razinama [29]. Za vrijednosti serumskog kreatinina dobivene standardiziranim postupkom referentni interval za odrasle muškarce je 64-104  $\mu\text{mol/L}$ , a za žene 49-90  $\mu\text{mol/L}$  [30]. Te je referentne intervale objavila Hrvatska komora medicinskih biokemičara (HKMB) 2010. godine i svi laboratoriji u RH primjenjuju upravo te intervale za vrijednosti kreatinina u serumu.

Postoje brojne laboratorijske metode određivanja serumske koncentracije kreatinina. Varijacije u vrijednostima između različitih metoda veće su pri niskim koncentracijama kreatinina [31–33]. Trenutno dostupne metode dijele se u dvije osnovne kategorije: fotometrijske metode s alkalnim pikratom (Jaffé) i enzimске metode mjerenja kreatinina. Trošak mjerenja serumskog kreatinina enzimskom metodom nekoliko je puta veći od troška mjerenja metodom po Jafféu. Iako trošak po samom testu nije velik, laboratoriji obrađuju velik broj testova serumskog kreatinina, pa korištenje Jafféove umjesto enzimске metode može dovesti do značajne uštede. Zbog toga mnogi, pa tako i većina hrvatskih laboratorija, rutinski koriste fotometrijsku metodu [34,35]. Međutim, enzimске metode imaju veću specifičnost i manje su podložne greškama u analitičkoj fazi pa im zbog toga KDIGO daje prednost u odnosu na fotometrijske metode mjerenja serumskog kreatinina [9]. Nespecifičnost fotometrijske metode leži u tome što su u serumu prisutni i nekreatininski kromogeni, koji reagiraju slično kao kreatinin i daju slično obojenje reakcijske smjese. Neki od tih interferirajućih analita su: proteini, glukoza, bilirubin, askorbinska kiselina, gvanidin,  $\beta$ -hidroksimaslačna kiselina, aceton, acetoacetat, piruvat [30,31,34]. Osim tih endogenih kromogena, na vrijednosti serumskog kreatinina mogu utjecati i hemoliza i lipemija, kao i neki lijekovi kao što su cefalosporinski antibiotici (posebice cefoksitin i cefazolin), dobutamin, lidokain, barbiturati, N-acetilcistein [30,36]. Fotometrijska Jafféova metoda je kroz povijest prošla kroz određene modifikacije, upravo kako bi se smanjio utjecaj interferirajućih tvari na vrijednosti serumskog kreatinina, kako bi se njena specifičnost što više približila enzimskoj metodi. Metode za određivanje kreatinina su standardizirane, što podrazumijeva primjenu posebnog standardiziranog referentnog materijala za kalibraciju kreatinina. Tako KDIGO i HKMB za određivanje koncentracije kreatinina u serumu kod odrasle populacije (starijih od 18 godina) preporučuju enzimsku metodu sljedivu do IDMS metode (engl. *isotope dilution mass spectrometry*) i NIST SRM 967 standarda (engl. *The National Institute of Standards and Technology Standard Reference Material, NIST SRM*) i kompenziranu fotometrijsku Jaffé metodu sljedivu do IDMS metode i NIST SRM 967 standarda [9,30].

Niti enzimska niti kompenzirana Jafféova metoda nisu imune na utjecaj interferirajućih tvari, a većina grešaka koje nastaju prilikom određivanja serumskog kreatinina ipak se događa u prijeanalitičkoj fazi laboratorijskog postupka [30,37,38]. Važno je da su laboratorijski stručnjaci i liječnici upoznati s prijeanalitičkim čimbenicima koji mogu mijenjati serumsku koncentraciju kreatinina, da ih mogu predvidjeti i prepoznati. Na neke od tih čimbenika će se onda moći djelovati, tako smanjujući ili uzimajući u obzir njihov utjecaj na vrijednosti serumskog kreatinina. Nažalost, kod određivanja serumskog kreatinina, na većinu

prijeanalitičkih čimbenika se ne može utjecati, nego ih u tom slučaju treba osvijestiti kao ograničenja postupka [30].

Hemoliza je jedna od najčešćih interferencija kod određivanja serumskog kreatinina [34]. Na nju se može utjecati jer je najčešći uzrok hemolize pogreška nastala u prijeanalitičkoj fazi obrade uzorka krvi; zbog neispravnog postupka uzorkovanja, odjeljivanja ili transporta. Ukoliko je došlo do hemolize uzorka, može se izdati zahtjev za novim uzorkom koji onda uz pravilno postupanje neće biti hemolitičan. Lipemija je također česta i može biti posljedica greške u prijeanalitičkoj fazi, preciznije u pripremi bolesnika [39]. Najčešće se radi o prekratkom vremenu između uzorkovanja krvi i zadnjeg obroka [40].

Pacijent treba dobiti jasne upute prije uzorkovanja krvi kako bi se pravilno pripremio. Primjerice, pacijenti bi trebali izbjegavati mesne obroke prije uzorkovanja krvi, jer obrok bogat kreatinom podiže vrijednost serumskog kreatinina. Štoviše, kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću je taj utjecaj na vrijednosti kreatinina još značajniji [41]. Nair i suradnici su u svom istraživanju pokazali da kreatinin dosegne svoju vršnu vrijednost dva sata nakon konzumiranja mesnog obroka kod zdravih osoba, a kod bolesnika s uznapredovalom kroničnom bubrežnom bolesti četiri sata [42]. Međutim, nije definiran vremenski period u kojem kreatinin ostaje povišen nakon mesnog obroka [41]. Zato se kao period gladovanja prije uzorkovanja krvi za određivanje serumskog kreatinina uzima uobičajenih dvanaest sati gladovanja prema postojećim nacionalnim preporukama za vensko vađenje krvi [30,38]. Neka istraživanja pokazuju da i pretjerano dugo gladovanje također uzrokuje lažno povišene vrijednosti kreatinina. To se vjerojatno događa zbog toga što se u gladovanju stvaraju ketonska tijela npr. acetoacetat, a ona se ponašaju kao interferirajući analiti u Jafféovoj metodi određivanja serumskog kreatinina [43].

Preporuke za vensko vađenje krvi izradila je Radna grupa za predanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM) i 2013. godine su objavljene u časopisu *Biochemia Medica* [38]. U preporukama se nalaze upute za provjeru pripreme bolesnika za uzorkovanje krvi i popis pitanja koja treba postaviti bolesniku prije uzorkovanja. Jedno od pitanja bolesniku je i o korištenju dodataka prehrani. Kod određivanja serumskog kreatinina posebno nas zanima koristi li bolesnik suplemente kreatina, jer ukoliko ih koristi mogu se očekivati povišene vrijednosti ispitivanog parametra. Među navedenim pitanjima je i pitanje o lijekovima koje bolesnik uzima. Bilježi se ime lijeka i vrijeme uzimanja zadnje doze lijeka. Primjer lijekova koji utječu na vrijednosti serumskog kreatinina su lijekovi koji inhibiraju tubularnu sekreciju kreatinina (npr. trimetoprim, cimetidin, fenofibrat) i lijekovi



koji smanjuju ekstrarenalnu eliminaciju kreatinina time što inhibiraju crijevnu kreatinazu (određeni antibiotici) [30,44]. Prema nacionalnim preporukama uzorkovanje krvi se mora izvršiti neposredno prije uzimanja doze lijeka [38]. U preporukama stoji i da bolesnik treba izbjegavati intenzivnu tjelovježbu 48 sati prije uzorkovanja. Naime, tjelovježba može dovesti do akutnog povećanja vrijednosti serumskog kreatinina zbog povećanog otpuštanja kreatinina iz mišićnih stanica pa je greška ako se za procjenu bubrežnu funkcije koriste vrijednosti kreatinina izmjerene netom nakon tjelovježbe [45].

Ukoliko se ustanovi da bolesnik nije došao pravilno pripremljen na uzorkovanje, ono se može odgoditi uz informiranje bolesnika o važnosti pravilne pripreme na rezultate pretraga. Ukoliko odgoda uzorkovanja nije moguća, potrebno je dokumentirati postojeća odstupanja, kako bi se rezultati testiranja mogli ispravno interpretirati [46].

Za ispravnu interpretaciju koncentracije kreatinina u serumu osim referentnih intervala u obzir treba uzeti da su interindividualne varijacije serumskog kreatinina velike, jer proizvodnja kreatinina ovisi o mišićnoj masi [47]. Primjerice pacijent s amputiranim udom i vrijednosti kreatinina koja je unutar referentnog intervala, ali na njegovoj gornjoj granici zapravo može imati kroničnu bubrežnu bolest [10]. Također je greška na jednak način interpretirati rezultat kreatinina kod osobe koja se naprimjer bavi body-buildingom i osobe s anoreksijom. Osobe manje mišićne mase će uz istu vrijednost glomerularne filtracije imati očekivano nižu koncentraciju kreatinina u serumu [47]. Primjer: žene naspram muškaraca, ljudi starije dobi, ljudi značajno nižeg rasta, gracilnije građe, osobe s amputiranim udom, osobe koje boluju od mišićne distrofije, rabdomiolize, anoreksije [10,30]. Kreatinin u serumu također može varirati s obzirom na udio mesa u prehrani. Tako vegetarijanci mogu imati niže vrijednosti od ljudi s visoko proteinskom prehranom [30,47,48].

Iako varijabilan, serumski kreatinin je vrlo koristan, jeftin i široko dostupan test. Međutim, njegova najveća primjena je u računanju eGFR-a.

### **1.5.2. Brzina glomerularne filtracije**

Brzina glomerularne filtracije (GFR) je mjera ukupno filtrirane plazme kroz glomerule svih funkcionalnih nefrona bubrega u jedinici vremena. Proporcionalna je veličini tijela i njena normalna vrijednost je uglavnom izražena kao  $120 \pm 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon korekcije za površinu tijela [13]. Glomerularna filtracija se smatra najboljim pokazateljem bubrežne funkcije [9,49,50]. Određivanje GFR-a ima klinički značaj u stanjima patološki promijenjene funkcije bubrega, u postavljanju dijagnoze akutne bubrežne ozljede i dijagnostici, klasifikaciji

i praćenju kronične bubrežne bolesti, u procjeni doze i štetnosti uzimanja nefrotoksičnih lijekova ili lijekova koji se eliminiraju bubrezima za bolesnike sa smanjenom bubrežnom funkcijom.

Postoje dva osnovna načina izražavanja veličine glomerularne filtracije: preko mGFR-a (od engl. *measured glomerular filtration rate*) ili preko eGFR-a (od engl. *estimated glomerular filtration rate*). Izmjereni (izravni) GFR (mGFR) predstavlja zlatni standard za određivanje glomerularne filtracije, ali je teško primjenjiv u kliničkoj praksi [51]. Zato kliničke smjernice KDIGO za određivanje glomerularne filtracije preporučuju procjenu GFR-a (eGFR). Obe metode su podložne greškama i odstupaju od pravog GFR-a [52].

### **MJERENJE GFR-A (mGFR):**

GFR se može mjeriti injiciranjem i mjerenjem klirensa egzogene tvari kao što je npr. inulin, radioobilježena <sup>51</sup>Cr-etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA), tehnećij-99m-dietilentriamin pentaoctena kiselina (99mTc- DTPA), <sup>125</sup>I-iotalamat, ioheksol. Bubrežni klirens neke tvari definira se kao imaginarni volumen plazme iz kojeg bi bubrezi u jednoj minuti potpuno odstranili tu tvar. Izražava se u SI jedinicama ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a izračunava prema sljedećoj jednadžbi:

$$C = \frac{U \times V}{S \times t} \times \frac{1,73}{A}$$

pri čemu je:  $C$  – klirens tvari;  $U$  – koncentracija tvari u urinu;  $V$  – volumen urina;  $S$  – koncentracija tvari u serumu;  $t$  – vrijeme prikupljanja urina,  $A$  – bolesnikova površina tijela

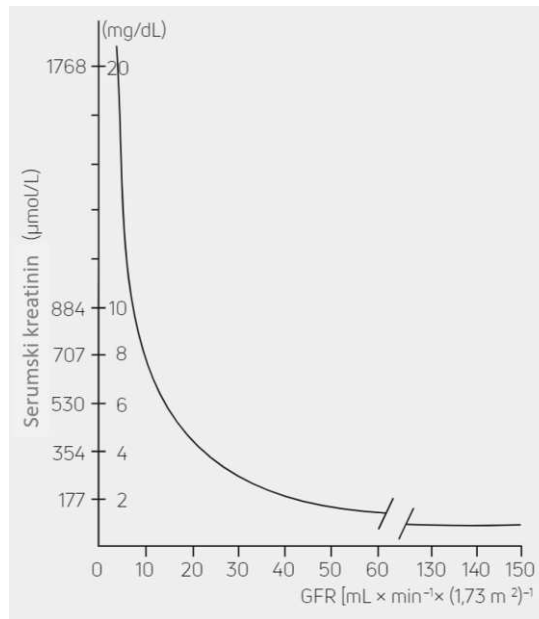
Inulin je polimer fruktoze mase 5200 daltona koji ima fizikalna i kemijska svojstva savršenog filtracijskog biljega jer je fiziološki inertan, iz krvi se potpuno filtrira u glomerulima, ne secernira se niti se absorbira u renalnim tubulima. Zbog toga je klirens inulina jednak brzini glomerularne filtracije. Iako je ovaj način mjerenja zlatni standard određivanja GFR-a, on se ne izvodi rutinski. Za to postoji više razloga, jedan od njih je cijena postupka, a drugi sama tehnička zahtjevnost mjerenja klirensa inulina zbog koje je ono podložno greškama. Mjerenje klirensa inulina zahtijeva kontinuiranu intravensku infuziju inulina, a zatim višestruko prikupljanje uzorka urina i krvi po točno određenom vremenskom protokolu, što je posebno nepraktično za bolesnika [53]. Zbog toga je mjerenje GFR-a preko klirensa egzogenih tvari uglavnom rezervirano za iznimne okolnosti, primjerice, u procjeni bubrežne funkcije kod potencijalnog živog donora bubrega, u okolnostima kada će preciznije određivanje GFR-a utjecati na odluke o liječenju ili u istraživačke svrhe [9,13].

GFR se može mjeriti i mjerenjem klirensa endogene tvari koja je dobar filtracijski biljeg (npr., kreatinin i urea). Za to je naprikladniji kreatinin, ali on nije idealan, jer se u određenom postotku secernira u tubulima (10-14% kreatinina u urinu je aktivno secernirano u tubulima) [16,34]. Zbog toga klirens kreatinina daje lažno povišen GFR i na taj način može prikriti moguću bubrežnu bolest. Premda se u praksi rijetko koristi, pokazano je da se problem precijenjenog GFR-a može zaobići oralnom administracijom cimetidina prije mjerenja klirensa kreatinina, jer cimetidin onemogućava tubularnu sekreciju kreatinina [54–56]. Određivanje klirensa kreatinina je nepraktično za bolesnika i podložno pogrešci zbog pogrešaka u prikupljanju uzorka 24-satne mokraće. Klirens kreatinina trebao bi se upotrebljavati kao alternativa eGFR-u kod populacije bolesnika s ekstremima u mišićnoj masi kojima bi procijenjeni eGFR odstupao od točne realne vrijednosti brzine glomerularne filtracije i ostalim skupinama kod kojih se eGFR ne može primijeniti.

### **PROCJENA BRZINE GLOMERULARNE FILTRACIJE**

GFR se procjenjuje iz serumske koncentracije endogenog filtracijskog markera kreatinina. Alternativni endogeni filtracijski marker je cistatin C i zasad ga smjernice KDIGO preporučuju kao dodatni potvrdni test u posebnim okolnostima kada eGFR izračunat iz serumskog kreatinina nije dovoljno točan. Za inicijalnu procjenu bubrežne funkcije smjernice KDIGO preporučuju uporabu i serumskog kreatinina i jednadžbe za procjenu glomerularne filtracije (eGFR). Štoviše, preporučuje se da se za odraslu populaciju uz svaki rezultat koncentracije kreatinina u serumu automatski rutinski izvještava i eGFR [9,30].

Približni odnos između brzine glomerularne filtracije i koncentracije kreatinina u serumu je obrnuto proporcionalan, međutim on nije linearan; povećanje serumske koncentracije kreatinina samo malo iznad normalnog raspona može značiti značajno smanjenje GFR-a i bubrežne funkcije. (**Slika 2**).



**Slika 2.** Odnos između veličine glomerularne filtracije (GFR) i koncentracije kreatinina u serumu. Preuzeto i prilagođeno prema: [16]

Postojala je potreba da se ovakav odnos izrazi računski i zbog toga su razvijene brojne jednačbe, kojima je bio cilj što točnije iskazati odnos GFR-a i serumske koncentracije kreatinina.

1973. godine Cockcroft i Gault su izveli svoju jednačbu [57,58]:

$$eGFR_{CG} = \frac{(140 - \text{dob}) \times \text{tjelesna masa}}{72 \times SCr} \times F$$

pri čemu je:  $F$  – faktor ( $F = 0,85$  za žene,  $F = 1$  za muškarce),  $\text{dob}$  izražena u godinama,  $\text{tjelesna masa}$  izražena u kilogramima,  $SCr$  – koncentracija kreatinina u serumu izražena u mg/100ml,  $eGFR_{CG}$  izražen u ml/min.

Cockcroft-Gaultova jednačba prikazuje znatnu ovisnost procjene GFR-a o dobi i spolu. Po njoj žene imaju 15 % niži  $eGFR$ -a od muškaraca iste dobi s jednakom serumskom razinom kreatinina. Najveće ograničenje ove jednačbe jest što je ona izvedena iz studije čiji uzorak, osim što je malen ( $< 500$ ), nije optimalna reprezentacija opće populacije. Ispitanici ove studije su mahom bili muškarci ( $> 90$  %), prosječne tjelesne mase od 72 kilograma, uglavnom hospitalizirani i svi su imali kroničnu bolest bubrega [47,50,57,59].

1999. iz istoimene studije razvijena je MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) jednadžba za procjenu eGFR-a:

$$eGFR_{MDRD} = 186 \times SCr^{-1,154} \times dob^{-0,203} \times F \times F_r$$

pri čemu je: F – faktor (F = 0,742 za žene, F = 1 za muškarce);  $F_r$  – faktor rase ( $F_r = 1.212$  za crnu rasu,  $F_r = 1$  za bijelu rasu), dob izražena u godinama, SCr – koncentracija kreatinina u serumu izražena u mg/100ml, eGFR<sub>CG</sub> izražen u ml/min.

Prednosti MDRD jednadžbe su veličina uzorka (> 3 puta veći uzorak od Cockcroft-Gaultovog uzorka), uključivanje dviju rasa, minimalna nejednakost u spolnoj zastupljenosti (muškarci 60%), korištenje glomerularne filtracije izmjerene s <sup>125</sup>I-iothalamatom za zlatni standard. Za ispravnu procjenu eGFR-a MDRD jednadžbom potrebno je koristiti jednaku metodu određivanja serumskog kreatinina kao u MDRD studiji (kompenzirana kinetička metoda po Jafféu). Izvorna MDRD jednadžba pokazuje određeni stupanj greške u procjeni GFR-a kod svih podskupina koje nisu bile zastupljene u samoj studiji, npr. dijabetičari, starije osobe, pripadnici žute rase, ekstremi tjelesne mase, bolesnici na dijalizi, djeca [47,58]. Međutim glavni nedostatak MDRD jednadžbe proizlazi iz toga što u MDRD studiji nisu sudjelovali zdravi ispitanici, već bolesnici s uglavnom blagom bubrežnom bolešću pa jednadžba najtočnije procjenjuje eGFR upravo takvih bolesnika (s GFR-om < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dok blago podcjenjuje glomerularnu filtraciju kod zdravih ispitanika [59].

2009. godine razvijena je CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžba, upravo s ciljem da se poboljša točnost eGFR-a kad je ona bliska normalnoj vrijednosti, a da s jednakom točnošću kao MDRD jednadžba procjenjuje GFR manji od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [59]. Danas je prema smjernicama KDIGO CKD-EPI jednadžba iz 2009. godine preporučena jednadžba za procjenu eGFR-a u odrasloj populaciji i za postavljanje dijagnoze kronične bubrežne bolesti [9,60]. Ona koristi iste četiri varijable kao i MDRD jednadžba: koncentraciju kreatinina u serumu, dob, spol i rasu (Tablica 4).

**Tablica 4.** 2009. CKD-EPI jednadžba izražena posebno po spolu i koncentraciji kreatinina u serumu (SCr). Prilagođeno prema: [9]

Spol	SCr	CKD-EPI jednadžba za procjenu GFR-a*
Ženski	$\leq 62 \mu\text{mol/l}$	$144 \times (SCr \div 62)^{-0,329} \times 0,993^{dob}$
Ženski	$> 62 \mu\text{mol/l}$	$144 \times (SCr \div 62)^{-1,209} \times 0,993^{dob}$
Muški	$\leq 80 \mu\text{mol/l}$	$141 \times (SCr \div 80)^{-0,411} \times 0,993^{dob}$
Muški	$> 80 \mu\text{mol/l}$	$141 \times (SCr \div 80)^{-1,209} \times 0,993^{dob}$

\* Za crnu rasu pomnožiti s faktorom 1,159.

Istraživanja koja ispituju točnost CKD-EPI jednadžbe, pokazala su njenu superiornost u odnosu na prijašnje jednadžbe za procjenu eGFR-a [30,59]. Ipak, postoje slučajevi koji ograničavaju primjenu ove jednadžbe: dobni i konstitucijski ekstremi, teška pothranjenost ili debljina, mišićne bolesti, trudnoća, vegetarijanska prehrana, doziranje izrazito nefrotoksičnog lijeka, procjena bubrežne funkcije donora bubrega. U tim slučajevima glomerularnu filtraciju treba odrediti preko klirensa kreatinina [30].

Niti jedna formula za procjenu glomerularne filtracije nije potpuno točna i savršena. Zato neka istraživanja razvijaju nove formule za procjenu GFR-a. Međutim, nesavršenost jednadžbi za eGFR nije samo u pogrešci računskog izražavanja jednadžbe, već i u nepouzdanosti varijabli koje se koriste u jednadžbi, točnije serumskog kreatinina [61]. Tablica 5 prikazuje izvor grešaka koje nastaju procjenom GFR-a iz koncentracije kreatinina u serumu.

**Tablica 5.** Izvori grešaka u procjeni eGFR-a koristeći kreatinin. Preuzeto i prilagođeno prema: [9]

Izvor greške	Primjer
Stanje poremećene ravnoteže serumskog kreatinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutna ozljeda bubrega</li> </ul>
Čimbenici koji utječu na serumski kreatinin, a nisu uračunati pri razvoju jednadžbe	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Čimbenici koji utječu na stvaranje kreatinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasa/etnicitet različit od bjelačke i crnačke rase</li> <li>• Ekstremi mišićne mase</li> <li>• Ekstremi u veličini tijela</li> <li>• Prehrana i nutritivni status <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Visokoproteinska dijeta</li> <li>▪ Suplementi kreatina</li> </ul> </li> <li>• Mišićne distrofije i neuromuskularne bolesti</li> <li>• Ingestija kuhanog mesa</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Čimbenici koji utječu na tubularnu sekreciju kreatinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibicija sekrecije lijekovima <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trimetoprim</li> <li>▪ Cimetidin</li> <li>▪ fenofibrat</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Čimbenici koji utječu na ekstrarenalnu eliminaciju kreatinina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dijaliza</li> <li>• Smanjena eliminacija zbog inhibicije crijevne kreatininaze antibioticima</li> <li>• Povećana eliminacija zbog gubitaka velikog volumena ekstracelularne tekućine</li> </ul>
Više vrijednosti GFR-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veće pogreške mjerenja pri nižim vrijednostima serumskog kreatinina</li> </ul>
Interferencije u analizi kreatinina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spektralna interferencije (npr. bilirubin, neki lijekovi)</li> <li>• Kemijske interferencije (npr. glukoza, ketoni, bilirubin, neki lijekovi)</li> </ul>

### 1.5.3. Omjer albumina i kreatinina u urinu

Proteinurija znači povećanu ekskreciju proteina u urinu i jedan je od znakova oštećenja bubrega i najraniji marker glomerularne bolesti. Kako kod većine bubrežnih bolesti albumin čini glavnu komponentu od patološki izlučenih proteina, smjernice KDIGO preporučuju određivanje albuminurije umjesto ukupne proteinurije. Također mjerenje albuminurije ima veću osjetljivost i specifičnost od mjerenja ukupne proteinurije [9]. Za kvantificiranje albuminurije kod odraslih KDIGO smjernice preporučuju određivanje omjera albumina i kreatinina u urinu (ACR).

Prema preporukama KDIGO, koncentracija albumina u mokraći treba se mjeriti imunokemijskom metodom koja ima svojstvo da precizno i s visokom specifičnošću kvantificira albumin pri niskim koncentracijama i u klinički značajnom rasponu. Laboratoriji pretežno koriste imunoturbidimetrijsku metodu. Za mjerenje koncentracije kreatinina u mokraći su pogodne i enzimski i fotometrijski Jafféova metoda. Koncentracija albumina u urinu se ne bi smjela izražavati samostalno, već uvijek kao ACR. Određivanje ACR-a korigira varijaciju u koncentraciji mokraće, pošto sama koncentracija albumina u mokraći znatno ovisi o tome koliko je mokraća koncentrirana, tj. o hidriranosti ispitanika. Za određivanje ACR-a koncentracije albumina i kreatinina se mjere u istom uzorku, a uzorak izbora je prva jutarnja mokraća. Razlozi tome su što je uzorak prve jutarnje mokraće najmanje podložan utjecaju ortostatke (posturalne) proteinurije, dobro korelira s 24-satnom ekskrecijom proteina i ima relativno nisku intraindividualnu varijabilnost [9,30].

Normalna vrijednost omjera albumin/kreatinin u urinu kod mlade odrasle osobe je manja od 1 mg/mmol (<10 mg/g). Za graničnu vrijednost za definiranje albuminurije uzeta je trostruka vrijednost ACR-a zdrave mlade odrasle osobe:  $ACR \geq 3 \text{ mg/mmol}$  ( $\geq 30 \text{ mg/g}$ ). Do urinarne ekskrecije albumina dolazi zbog oštećenja bazalne glomerularne membrane, tj. povećanja glomerularne permeabilnosti [9,62]. Tako i druge glomerularne bolesti dovode do abnormalnog gubitka albumina u urinu. Nalaz albuminurije je povezan i s pretilošću, hipertenzijom, krvožilnim bolestima, dijabetesom, upalnim stanjima, vrućicom, srčanim zatajenjem [62]. Izlučivanje proteina tj. albumina u urinu pokazuje značajnu biološku varijaciju i ACR može biti povišen uslijed raznih patoloških i ne-patoloških čimbenika [9]. Tablica 6 prikazuje čimbenike koji utječu na omjer albumina i kreatinina u urinu i dijeli ih na predanalitičke i analitičke čimbenike. U mjerenju albumina glavni uzroci grešaka i varijacija nastaju u predanalitičkoj fazi, zanemarivanjem nekog od čimbenika koji utječu na ACR. Greške se događaju i u poslijeanalitičkoj fazi laboratorijskog procesa pri izvještavanju vrijednosti npr.



u različitim mjernim jedinicama, s različitim graničnim vrijednostima. Sama analitička faza procesa je najmanje podložna greškama [30].

**Tablica 6.** Čimbenici koji utječu na urinarni ACR. Preuzeto i prilagođeno prema: [9]

Čimbenik	Primjer učinka
<b>Predanalitički čimbenici</b>	
Prolazna albuminurija	Kontaminacija menstrualnom krvlju Simptomatska infekcija urinarnog trakta [63] Tjelovježba [64] Ortostatska proteinurija [65,66] Druga stanja koja povećavaju vaskularnu permeabilnost (npr. septikemija)
Intraindividualna varijabilnost	Intrinzična biološka varijabilnost [67] Genetska varijabilnost [68]
Uvjeti pohrane uzorka	Degradacija albumina prije analize <sup>a</sup>
Varijabilnost u ekskreciji kreatinina, nepovezana s bubrežnom funkcijom	Dob Rasa Mišićna masa Spol
Promjene u ekskreciji kreatinina	Stanje poremećene ravnoteže serumskog kreatinina (akutna ozljeda bubrega)
<b>Analitički čimbenici</b>	
Prozonski efekt	Uzorci s vrlo visokom koncentracijom albumina mogu pokazivati lažno nisku ili normalnu koncentraciju [69]

<sup>a</sup> Uzorci urina za određivanje koncentracije albumina (ili ukupnih proteina) mogu biti analizirani svježi, nakon maksimalno tjedan dana pohrane na 4 °C ili nakon duže pohrane na -70 °C. Smrzavanje uzroka na -20 °C nije preporučeno, jer se čini da rezultira gubitkom mjerljivog albumina. Pri analizi pohranjenih uzoraka, treba pričekati da uzorak dostigne sobnu temperaturu za analizu. Ukoliko je uzorak mokraćne zamućen potrebno ga je centrifugirati.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost albuminurije i snižene glomerularne filtracije u uzorku ispitanika koji imaju jedan ili oba od dva najčešća rizična čimbenika i uzroka razvoja KBB-a: šećernu bolest i/ili hipertenziju. Svrha prikupljanja ovih rezultata bilo je i podizanje svijesti o učestalosti neotkrivenog KBB-a u skupinama visokorizičnih bolesnika i potrebi njihovog upućivanja na ova analize.

Glavna hipoteza istraživanja:

U uzorku se očekuje pojavnost ispitanika s pozitivnim laboratorijskim kriterijima za dijagnozu KBB-a.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### 3.1. Ispitanici

U istraživanje su uključeni vanbolnički ispitanici koji su se odazvali na probir na kroničnu bubrežnu bolest u sklopu Dana otvorenih vrata KBC-a 2023. godine, a imali su pozitivnu anamnezu hipertenzije ili šećerne bolesti. Isključeni su ispitanici koji nisu imali ni hipertenziju ni šećernu bolest te ispitanici za koje su nedostajali podatci potrebni za istraživanje. Broj uključenih ispitanika je 122, od kojih je 45 muškaraca, a 77 žena.

### 3.2. Postupci

Podatci za istraživanje su prikupljeni 25. i 26. ožujka 2023. godine u sklopu Dana otvorenih vrata KBC-a, u akciji imena „Rano prepoznavanje i liječenje kronične bubrežne bolesti“. Ova akcija je organizirana u sklopu projekta „Digitalizacija i unapređenje nutritivne skrbi oboljelih od kroničnih bolesti“, a u suradnji sa Zavodom za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku.

Ulazni podatci korišteni u izradi diplomskog radu su: podatak o postojanju dijagnoze šećerne bolesti i/ili hipertenzije dobiven anamnestički te podatci o spolu i dobi ispitanika. Mjere ishoda tj. izlazni podatci su laboratorijski parametri: serumska koncentracija kreatinina, eGFR te ACR. Uzorkovanje krvi i urina te obrada istih su provedeni u laboratoriju Zavoda za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split.

Koncentracija kreatinina u serumu izmjerena je iz uzorka periferne krvi. Uzorkovanje se odvijalo od 8 do 12 sati ujutro. Za određivanje kreatinina u serumu korištena je preporučena kinetička kompenzirana fotometrijska metoda po Jafféu sljediva do IDMS metode i NIST SRM 967 standarda. Laboratorij Zavoda za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Split je za provođenje te metode koristio Roche CREJ2–creatinine Jaffé Gen.2<sup>®</sup> test i uređaj Cobas 8000, modul c702<sup>®</sup>. Izmjerena koncentracija kreatinina u serumu izražena je kao cijeli broj u SI mjernim jedinicama  $\mu\text{mol/l}$ . Uz koncentraciju kreatinina u serumu svim ispitanicima se iz serumske koncentracije kreatinina prema smjernicama izračunava eGFR korištenjem CKD-EPI jednadžbe iz 2009. godine. Vrijednost eGFR-a je izražena brojem s jednom decimalom i u SI mjernim jedinicama  $\text{ml/min/1,73 m}^2$ .

Urin je uzorkovan prigodno u prostorima bolnice i u vrijeme dolaska ispitanika na testiranje koje se održavalo od 8 do 12 sati ujutro. Koncentracija albumina u mokraći je određena imunoturbidimetrijskom metodom Roche Tina-quant Gen.2<sup>®</sup> na uređaju Cobas 8000, modul c702<sup>®</sup>. Koncentracija kreatinina u mokraći se odredila fotometrijskom Jafféovom

metodom kao i koncentracija kreatinina u serumu. U svrhu ove studije kao kriterij albuminurije je uzeta vrijednost ACR-a veća ili jednaka 3 mg/mol. Vrijednosti ACR-a izražene su kao broj s dvije decimale ili kao nemjerljiva vrijednost bliska nuli ukoliko je vrijednost koncentracije albumina u urinu bila izražena kao „<3“ mg/L. Vrijednost ACR-a izražena je mjernim jedinicama mg/mmol.

### **3.3. Statistička analiza**

Za analizu podataka te njihov grafički prikaz korišten je program Microsoft Excel<sup>®</sup> 2016. te program za statističku analizu MedCalc<sup>®</sup> (verzija 22.009; Medcalc Software, Ostend, Belgija). Kvalitativne (kategorijske) varijable prikazane su kao pojavnost slučajeva (frekvencija) izražena cijelim brojem i kao udio slučajeva u uzorku, izražen postotkom. Za kvantitativne (numeričke) varijable je korišten Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije podataka. Ukoliko je Shapiro-Wilk test pokazao normalnu distribuciju za određenu varijablu, njene su vrijednosti izražene kao aritmetička sredina uz pridružen interval 95%-tne pouzdanosti. Ukoliko je Shapiro-Wilk test pokazao da distribucija za određenu varijablu nije normalna, njene vrijednosti izražene su kao medijan i njemu pripadajući interkvartilni raspon.

## **4. REZULTATI**

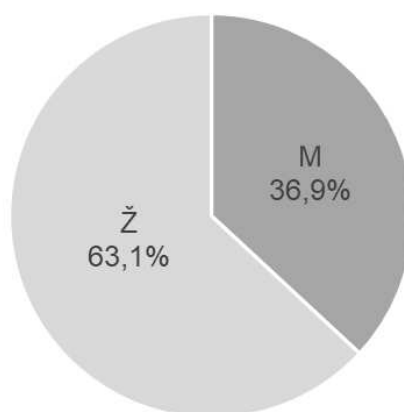
#### 4.1. Rezultati za sve ispitanike

U ovaj rad ukupno su uključena 122 ispitanika. U Tablici 7 i Tablici 8 prikazana je opisna statistika ulaznih podataka (varijabli) za sveukupan uzorak.

U uzorku su zastupljenije žene (63,1 %), nego muškarci (36,9 %) (Slika 3). Ukupan uzorak prema otprije postojećoj dijagnozi ispitanika možemo podijeliti u tri skupine: skupinu s hipertenzijom (66 ispitanika), skupinu sa šećernom bolešću (18 ispitanika) te skupinu ispitanika koji imaju obje dijagnoze (38 ispitanika). Na Slici 4 je dijagram koji vizualizira zastupljenost ovih skupina u uzorku.

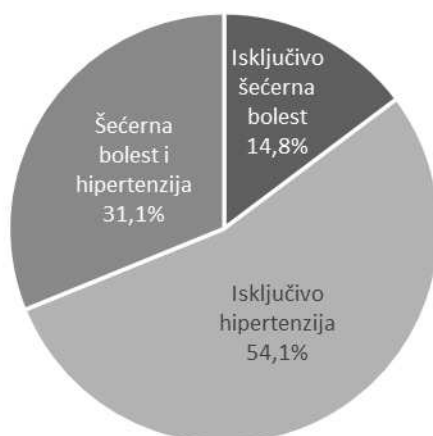
**Tablica 7.** Opisna statistika kategorijskih (kvalitativnih) varijabli iz anamneze na cijelom uzorku (ukupni broj ispitanika iznosi 122)

Varijabla	Vrijednost	Frekvencija / ukupni broj ispitanika (udio u ukupnom uzorku [%])
Spol	M	45 / 122 (36,9 %)
	Ž	77 / 122 (63,1 %)
Šećerna bolest	DA	56 / 122 (45,9 %)
	NE	66 / 122 (54,1 %)
Hipertenzija	DA	104 / 122 (85,2 %)
	NE	18 / 122 (14,8 %)
Šećerna bolest i hipertenzija	DA	38 / 122 (31,1 %)
	NE	84 / 122 (68,9 %)
Isključivo šećerna bolest	DA	18 / 122 (14,8 %)
	NE	104 / 122 (85,2 %)
Isključivo hipertenzija	DA	66 / 122 (54,1 %)
	NE	56 / 122 (45,9%)



**Slika 3.** Zastupljenost muškog (M) i ženskog (Ž) spola na cijelom uzorku



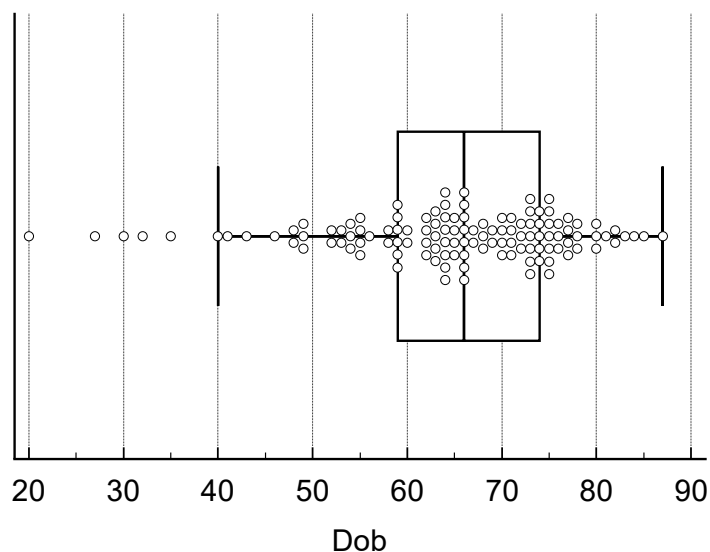


**Slika 4.** Podjela ispitanika prema posjedovanju rizičnog faktora za razvoj KBB-a

**Tablica 8.** Opisna statistika numeričkih (kvantitativnih) varijabli iz anamneze na cijelom uzorku (ukupni broj ispitanika iznosi 122)

Varijabla [mjerna jedinica]	Medijan (interkvartilni raspon)	
Dob [godine]	66 (59 – 74)	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W= 0,9357; P < 0,0001$ )

Na Slici 5. se nalazi boxplot graf koji vizualno predočava asimetričnu raspodjelu dobi ispitanika i iz kojeg se mogu očitati vrijednosti medijana, interkvartilnog raspona, minimuma i maksimuma dobi ukupnog uzorka ispitanika.



**Slika 5.** Raspodjela dobi ispitanika

Tablice 9 i 10 prikazuju opisnu statistiku izlaznih podataka za cijeli uzorak.

**Tablica 9.** Prikaz numeričkih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na cijelom uzorku (ukupni broj ispitanika iznosi 122)

Varijabla [mjerna jedinica]	Vrijednost	
Koncentracija kreatinina u serumu [ $\mu\text{mol/L}$ ]	74 (64 – 90)*	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9156; P < 0,0001$ )
eGFR [ $\text{mL/min/1,73m}^2$ ]	79,6 (76,5 – 82,7) †	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9953; P=0,962$ )

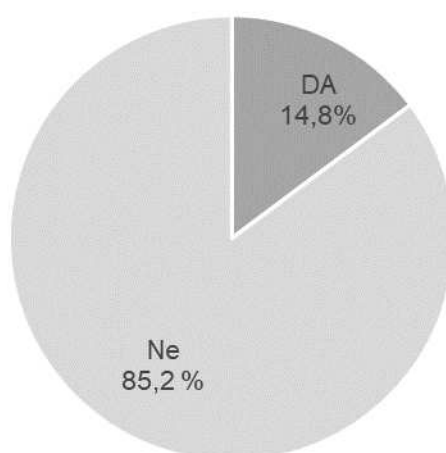
\* Medijan (interkvartilni raspon)

† aritmetička sredina (95 % CI)

**Tablica 10.** Prikaz kvalitativnih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na cijelom uzorku (ukupni broj ispitanika iznosi 122)

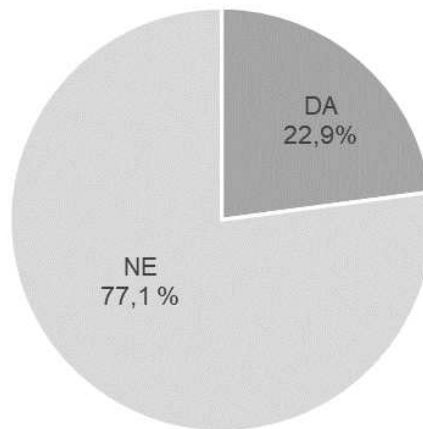
Varijabla	Vrijednost	Frekvencija / ukupni broj ispitanika (udio u ukupnom uzorku [%])
Albuminurija (ACR $\geq$ 3 mg/mmol)	DA	18 / 122 (14,8%)
	NE	104 / 122 (85,2%)
eGFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	DA	14 / 122 (11,5%)
	NE	108 / 122 (88,5%)
Pozitivan bar jedan od dva kriterija za dg KBB-a (gornja dva reda)	DA	28 / 122 (22,9%)
	NE	94 / 122 (77,1%)
Snižena glomerularna filtracija (eGFR < 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	DA	91 / 122 (74,6%)
	NE	31 / 122 (25,4%)
Kategorije glomerularne filtracije	G1	31 / 122 (25,41%)
	G2	77 / 122 (63,11%)
	G3a	12 / 120 (9,84%)
	G3b	2 / 120 (1,64%)
	G4	0
	G5	0
Kategorije albuminurije	A1	104 / 122 (85,25 %)
	A2	15 / 122 (12,30 %)
	A3	3 / 122 (2,46 %)

Učestalost albuminurije u cijelom uzorku od 122 ispitanika iznosi 14,8 %. Što znači da je u ovom radu detektirano 18 ispitanika koji imaju povišene vrijednosti ACR-a (ACR  $\geq$  3 mg/mmol), ilustracija Slika 6.



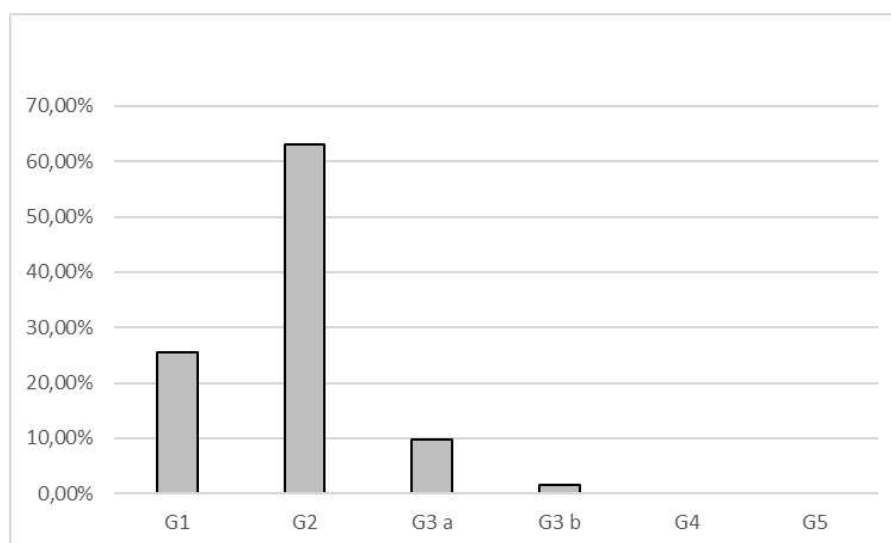
**Slika 6.** Učestalost albuminurije

Postojanje albuminurije i glomerularna filtracija niža od  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  su dva kriterija od kojih bar jedan mora biti pozitivan za dijagnozu kroničnu bubrežne bolesti. U ovom radu čak 28 od 122 ispitanika (22,9 %) imalo je jedan od navedenih kriterija (Slika 7).



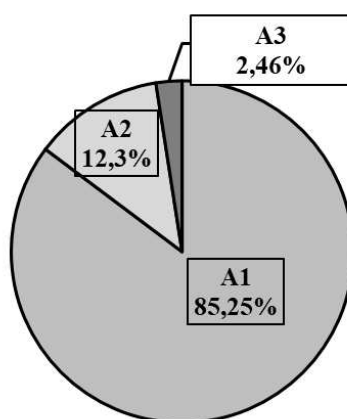
**Slika 7.** Učestalost pozitivnog laboratorijskog kriterija za dijagnozu KBB-a

U uzorku od 122 ispitanika, dobiveni su rezultati  $eGFR$ -a prema kojima se ispitanici mogu svrstati u četiri od mogućih šest kategorija glomerularne filtracije. Većina ispitanika (63 %) prema rezultatima  $eGFR$ -a ima blago sniženu glomerularnu filtraciju. 25 % ispitanika je imalo normalnu ili visoku glomerularnu filtraciju. 10 % ispitanika je imalo blago do umjereno sniženu filtraciju, a dvoje ispitanika je imalo umjereno do značajno sniženu glomerularnu filtraciju (Slika 8).



**Slika 8.** Udio pojedine kategorije glomerularne filtracije u cijelom uzorku (122 ispitanika)

U cijelom uzorku iz rezultata otkriveno je da 85 % ispitanika ima normalne do blago povišene vrijednosti ACR-a i spada u kategoriju A1, što u ovoj studiji ne zadovoljava kriterij albuminurije ( $ACR \geq 3\text{mg}/\text{mmol}$ ). Preko 12 % ispitanika ima umjereno povišene vrijednosti ACR-a i pripada kategoriji albuminurije A2. Samo troje od ukupno 122 ispitanika pripada kategoriji A3 albuminurije što znači da imaju znatno povišene vrijednosti ACR-a ( $ACR > 30\text{ mg} / \text{mmol}$ ). Prikaz navedenog se nalazi na Slici 9.



**Slika 9.** Udio kategorija albuminurije u cijelom uzorku (122 ispitanika)

Ovim radom detektiran je 21 ispitanik umjereno povišenog rizika, 6 ispitanika visokog rizika i jedan ispitanik vrlo visokog rizika napredovanja kronične bubrežne bolesti. Ostali ispitanici (94) imaju nizak rizik razvoja KBB-a. Prognoza rizika napredovanja KBB-a dobivena je iz podataka o kategoriji albuminurije i glomerularne filtracije prema KDIGO klasifikaciji rizika (Tablica 11).

**Tablica 11.** Prikaz raspodjele ispitanika prema kategorijama glomerularne filtracije i albuminurije

				Kategorije perzistentne albuminurije		
				Opis i raspon (mg/mmol)		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povišeno	Umjereno povišeno	Značajno povišeno
				< 3	3-30	> 30
GFR kategorije (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Opis i raspon	G1	Normalna ili visoka	≥ 90	<b>28 / 122 (22,95%)</b>	<b>2 / 122 (1,64%)</b>	<b>1 / 122 (0,82%)</b>
	G2	Blago snižena	60-89	<b>66 / 122 (54,1%)</b>	<b>10 / 122 (8,2%)</b>	<b>1 / 122 (0,82%)</b>
	G3a	Blago do umjereno snižena	45-59	<b>9 / 122 (7,38%)</b>	<b>3 / 122 (2,46%)</b>	<b>0</b>
	G3b	Umjereno do značajno snižena	30-44	<b>1 / 122 (0,82%)</b>	<b>0</b>	<b>1 / 122 (0,82%)</b>
	G4	Značajno snižena	15-29	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	G5	Zatajenje bubrega	< 15	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Broj ispitanika koji pripada određenoj kategoriji je prikazan kao frekvencija / ukupni broj ispitanika (udio u ukupnom uzorku [%])

#### 4.2. Rezultati za ispitanike s isključivo šećernom bolešću

U Tablici 12 i Tablici 13 prikazana je opisna statistika ulaznih podataka (varijabli) za uzorak ispitanika koji imaju isključivo šećernu bolest (broj ispitanika iznosi 18). Tablica 14 i Tablica 15 prikazuju opisnu statistiku izlaznih podataka za isti uzorak.

**Tablica 12.** Opisna statistika kategorijskih (kvalitativnih) varijabli iz anamneze na uzorku ispitanika koji imaju samo šećernu bolest (broj ispitanika iznosi 18)

Varijabla	Vrijednost	Frekvencija / broj ispitanika (udio u skupini [%])
Spol	M	9 / 18 (50 %)
	Ž	9 / 18 (50 %)

**Tablica 13.** Opisna statistika numeričkih (kvantitativnih) varijabli iz anamneze na uzorku ispitanika koji imaju samo šećernu bolest (broj ispitanika iznosi 18)

Varijabla [mjerna jedinica]	Medijan (interkvartilni raspon)	
Dob [godine]	65,5 (59 – 73)	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,8934$ ; $P=0,044$ )

**Tablica 14.** Prikaz numeričkih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na uzorku ispitanika koji imaju samo šećernu bolest (broj ispitanika iznosi 18)

Varijabla [mjerna jedinica]	Vrijednost	
Koncentracija kreatinina u serumu [ $\mu\text{mol/L}$ ]	79,5 (70,9 – 88,0)*	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9560$ ; $P=0,526$ )
eGFR [ $\text{mL/min/1,73m}^2$ ]	81,3 (71,9 – 90,7)*	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9545$ ; $P=0,499$ )

\* aritmetička sredina (95 % CI)

**Tablica 15.** Prikaz kvalitativnih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na uzorku ispitanika koji imaju samo šećernu bolest (broj ispitanika iznosi 18)

<b>Varijabla</b>	<b>Vrijednost</b>	<b>Frekvencija / broj ispitanika (udio u skupini [%])</b>
<b>Albuminurija (ACR <math>\geq</math> 3 mg/mmol)</b>	DA	2 / 18 (11,1%)
	NE	16 / 18 (88,9%)
<b>eGFR &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	DA	3 / 18 (16,7%)
	NE	15 / 18 (83,3%)
<b>Pozitivan bar jedan od dva kriterija za dg KBB-a (gornja dva reda)</b>	DA	5 / 18 (27,8%)
	NE	13 / 18 (72,2%)
<b>Snižena glomerularna filtracija (eGFR &lt; 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	DA	14 / 18 (77,8%)
	NE	4 / 18 (22,2%)
<b>Kategorije glomerularne filtracije</b>	<b>G1</b>	4 / 18 (22,2%)
	<b>G2</b>	11 / 18 (61,11%)
	<b>G3a</b>	3 / 18 (16,67%)
	<b>G3b</b>	0 / 18
	<b>G4</b>	0 / 18
	<b>G5</b>	0 / 18
	<b>A1</b>	16 / 18 (88,89 %)
<b>Kategorije albuminurije</b>	<b>A2</b>	2 / 18 (11,11 %)
	<b>A3</b>	0 / 1



### 4.3. Rezultati za ispitanike s isključivo hipertenzijom

U Tablici 16 i Tablici 17 prikazana je opisna statistika ulaznih podataka (varijabli) za uzorak ispitanika koji imaju isključivo hipertenziju (broj ispitanika iznosi 66). Tablica 17 i Tablica 18 prikazuju opisnu statistiku izlaznih podataka za isti uzorak.

**Tablica 16.** Opisna statistika kategorijskih (kvalitativnih) varijabli iz anamneze na uzorku ispitanika koji imaju samo hipertenziju (broj ispitanika iznosi 66)

Varijabla	Vrijednost	Frekvencija / broj ispitanika (udio u skupini [%])
Spol	M	20 / 66 (30,3 %)
	Ž	46 / 66 (69,7 %)

**Tablica 17.** Opisna statistika numeričkih (kvantitativnih) varijabli iz anamneze na uzorku ispitanika koji imaju samo hipertenziju (broj ispitanika iznosi 66)

Varijabla [mjerna jedinica]	Medijan (interkvartilni raspon)	
Dob [godine]	65,5 (56 – 73)	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9386$ ; $P=0,003$ )

**Tablica 18.** Prikaz numeričkih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na uzorku ispitanika koji imaju samo hipertenziju (broj ispitanika iznosi 66)

Varijabla [mjerna jedinica]	Vrijednost	
Koncentracija kreatinina u serumu [ $\mu\text{mol/L}$ ]	74 (65 – 87)*	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,8562$ ; $P < 0,0001$ )
eGFR [ $\text{mL/min/1,73m}^2$ ]	79,97 (75,8 – 84,1) †	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9921$ ; $P=0,953$ )

\* Medijan (interkvartilni raspon)

† aritmetička sredina (95 % CI)

**Tablica 19.** Prikaz kvalitativnih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na uzorku ispitanika koji imaju samo hipertenziju (broj ispitanika iznosi 66)

<b>Varijabla</b>	<b>Vrijednost</b>	<b>Frekvencija / broj ispitanika (udio u skupini [%])</b>
<b>Albuminurija (ACR <math>\geq</math> 3 mg/mmol)</b>	DA	8 / 66 (12,1%)
	NE	58 / 66 (87,9%)
<b>eGFR &lt; 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	DA	6 / 66 (9,1%)
	NE	60 / 66 (90,9%)
<b>Pozitivan bar jedan od dva kriterija za dg KBB-a (gornja dva reda)</b>	DA	11 / 66 (16,7%)
	NE	55 / 66 (83,3%)
<b>Snižena glomerularna filtracija (eGFR &lt; 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	DA	48 / 66 (72,7%)
	NE	18 / 66 (27,3%)
<b>Kategorije glomerularne filtracije</b>	<b>G1</b>	18 / 66 (27,27%)
	<b>G2</b>	42 / 66 (63,64%)
	<b>G3a</b>	5 / 66 (7,58%)
	<b>G3b</b>	1 / 66 (1,52%)
	<b>G4</b>	0
	<b>G5</b>	0
	<b>Kategorije albuminurije</b>	<b>A1</b>
<b>A2</b>		6 / 66 (9,09 %)
<b>A3</b>		2 / 66 (3,03 %)

#### 4.4. Rezultati za ispitanike sa šećernom bolešću i hipertenzijom

U Tablici 20 i 21 prikazana je opisna statistika ulaznih podataka (varijabli) za uzorak ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju (broj ispitanika iznosi 38). Tablice 22 i 23 prikazuju opisnu statistiku izlaznih podataka za isti uzorak.

**Tablica 20.** Opisna statistika kategorijskih (kvalitativnih) varijabli iz anamneze na uzorku ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju (broj ispitanika iznosi 38)

Varijabla	Vrijednost	Frekvencija / broj ispitanika (udio u skupini [%])
Spol	M	16 / 38 (42,1 %)
	Ž	22 / 38 (57,9 %)

**Tablica 21.** Opisna statistika numeričkih (kvantitativnih) varijabli iz anamneze na uzorku ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju (broj ispitanika iznosi 38)

Varijabla [mjerna jedinica]	Medijan (interkvartilni raspon)	
Dob [godine]	69 (63 – 75)	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9315$ ; $P=0,022$ )

**Tablica 22.** Prikaz numeričkih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na uzorku ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju (broj ispitanika iznosi 38)

Varijabla [mjerna jedinica]	Vrijednost	
Koncentracija kreatinina u serumu [ $\mu\text{mol/L}$ ]	73,5 (62 – 91)*	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9350$ ; $P=0,029$ )
eGFR [ $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ]	78,14 (71,89 – 84,65) †	Shapiro-Wilk test za testiranje normalnosti distribucije ( $W=0,9858$ ; $P=0,901$ )

\* Medijan (interkvartilni raspon)

† aritmetička sredina (95 % CI)

**Tablica 23.** Prikaz kvalitativnih varijabli dobivenih iz rezultata mjerenja na uzorku ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju (broj ispitanika iznosi 38)

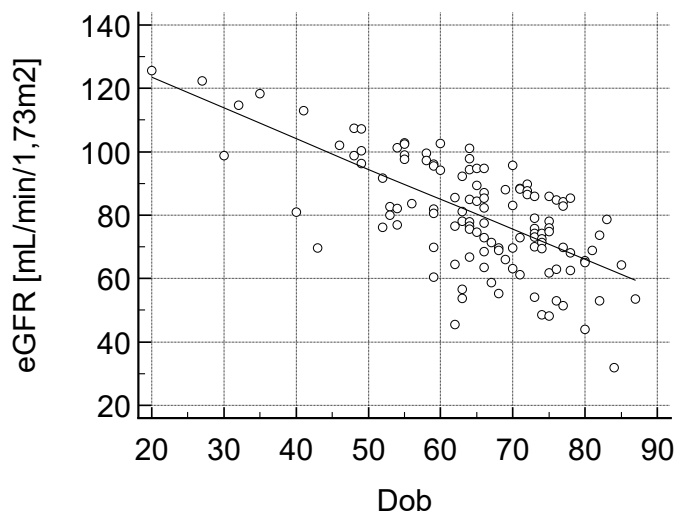
Varijabla	Vrijednost	Frekvencija / broj ispitanika (udio u skupini [%])
Albuminurija (ACR $\geq$ 3 mg/mmol)	DA	8 / 38 (21,1%)
	NE	30 / 38 (78,9%)
eGFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	DA	5 / 38 (13,2%)
	NE	33 / 38 (86,8%)
Pozitivan bar jedan od dva kriterija za dg KBB-a (gornja dva reda)	DA	12 / 38 (31,6%)
	NE	26 / 38 (68,4%)
Snižena glomerularna filtracija (eGFR < 90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	DA	29 / 38 (76,3%)
	NE	9 / 38 (23,7%)
Kategorije glomerularne filtracije	G1	9 / 38 (23,68%)
	G2	24 / 38 (63,16%)
	G3a	4 / 38 (10,53%)
	G3b	1 / 38 (2,63%)
	G4	0
	G5	0
Kategorije albuminurije	A1	30 / 38 (78,95 %)
	A2	7 / 38 (18,42 %)
	A3	1 / 38 (2,63 %)

Kod svih skupina je pronađena statistički značajna povezanost dobi s vrijednosti eGFR-a. Ne postoji statistički značajna razlika između koeficijenata korelacije različitih skupina (Tablica 24, Slika 10)

**Tablica 24.** Korelacija između dobi i vrijednosti eGFR-a.

Mjere korelacije između dobi i eGFR-a	Cijeli uzorak	Samo šećerna bolest	Samo hipertenzija	Šećerna bolest i hipertenzija
<i>r</i> *	-0,6712	-0,8358	-0,6259	-0,6735
<i>P</i>	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
95 % CI za <i>r</i>	(-0,7585; -0,5603)	(-0,9370; -0,6049)	(-0,7538; -0,4525)	(-0,8172; -0,4508)

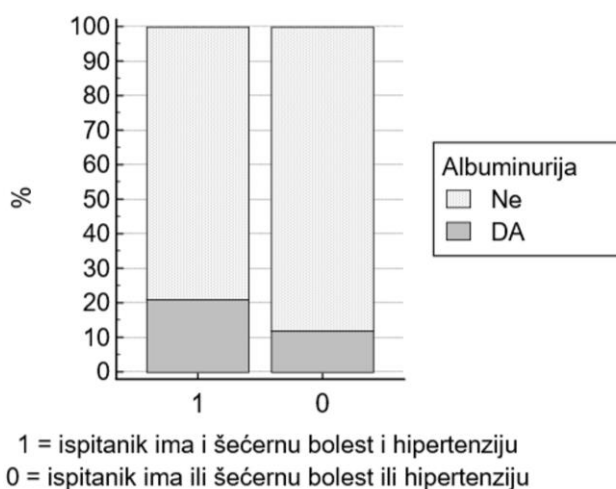
\* Pearsonov koeficijent korelacije



**Slika 10.** Prikaz korelacije dobi i eGFR-a na cijelom uzorku ( $r = -0,6712$ )

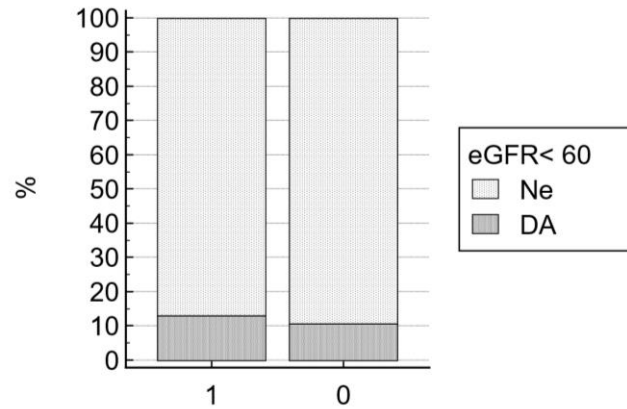
Uspoređujući vrijednosti eGFR-a među skupinama, zaključujemo da se njihovi intervali pouzdanosti preklapaju (Tablica 9, Tablica 14, Tablica 18, Tablica 22) te da ne postoji statistički značajna razlika između vrijednosti eGFR-a u cijelom uzorku ili u pojedinoj skupini.

Kod ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju učestalost albuminurije je 21,2%, a kod ispitanika koji nemaju obje dijagnoze već samo jednu, učestalost albuminurije je 11,9 % (Slika 11). Iako je u ovoj studiji učestalost albuminurije bila gotovo dvostruko veća kod ispitanika s obje dijagnoze, s obzirom na veličinu uzorka nije pokazana statistički značajna razlika između skupina (Fisherov test;  $P = 0,269$ ).



**Slika 11.** Razlika u učestalosti albuminurije između ispitanika s obje i ispitanika s jednom dijagnozom.

Kod ispitanika koji imaju i dijabetes i hipertenziju, učestalost nalaza eGFR < 60 ml / min/1,73 m<sup>2</sup> je 13,2 %, a kod ispitanika koji nemaju obje dijagnoze nego samo jednu, učestalost je 10,7 % (Slika 12). Nije pokazana statistički značajna razlika između skupina (Fisherov test, P = 0,761).



1 = ispitanik ima i šećernu bolest i hipertenziju  
0 = ispitanik ima ili šećernu bolest ili hipertenziju

**Slika 12.** Razlika u učestalosti albuminurije između ispitanika s obje i ispitanika s jednom dijagnozom.

## **5. RASPRAVA**

U ovoj studiji učestalost albuminurije ( $ACR \geq 3 \text{ mg/mmol}$ ) u cijelom uzorku iznosila je 14,8 %. Čak 74,6 % ispitanika je imalo sniženu glomerularnu filtraciju ( $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), a učestalost nalaza glomerularne filtracije niže od  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  iznosila je 11,5% u cijelom uzorku. Uzorak ove studije čine ispitanici s barem jednim od dva najčešća rizična čimbenika za razvoj KBB-a (šećerna bolest i arterijska hipertenzija).

Postoje nesuglasnosti oko pitanja korisnosti i isplativosti ranog otkrivanja kronične bubrežne bolesti. Zbog toga su objavljeni mnogi znanstveni radovi koji su izvještavali o učestalosti kronične bubrežne bolesti metodama ranog otkrivanja KBB-a u određenoj skupini i uspoređivali je s učestalosti u kontrolnoj skupini.

U ovom poglavlju opisana je usporedba značajki ove studije s pregledom značajki 290 studija obuhvaćenih sustavnim preglednim člankom koji je objavljen u travnju 2022. godine u časopisu *Kidney International Reports* pod nazivom "*Early Identification of CKD—A Scoping Review of the Global Populations*" [6].

Ovih 290 studija imalo je jednaki glavni cilj kao i ovaj diplomski rad, a to je detekcija KBB-a u uzorku. Veći broj (63,1 %) tih studija koristilo je probir na uzorku opće populacije. Manji broj studija (39,6 %) je, kao i ovaj diplomski rad, koristilo probir na ciljanom uzorku. 80% analiziranih studija je u istraživanju koristilo mjerenje u samo jednoj vremenskoj točki (jednokratno), kao što je slučaj i u ovom diplomskom radu (nije bilo višestrukog ili naknadnog potvrdnog mjerenja). U 71,4 % slučajeva studije su za parametre KBB-a koristile kombinaciju  $eGFR$ -a i  $ACR$ -a, baš kao i ovaj diplomski rad. U studijama je najčešće korištena jednadžba za procjenu  $eGFR$ -a bila MDRD jednadžba (51.7 %), a sljedeća po učestalosti je bila CKD-EPI jednadžba (29,3 %), smjernicama preporučena jednadžba iz koje je dobiven i  $eGFR$  korišten u ovom diplomskom radu. Od 290 studija obuhvaćenih preglednim člankom 10,3 % ih je za  $eGFR$  koristilo Cockcroft-Gault jednadžbu. U čak 39,6 % slučajeva, studije nisu dale podatak o metodi korištenoj za mjerenje kreatinina u serumu. U 30 % slučajeva koristila se fotometrijska Jafféova metoda za određivanje kreatinina, ista metoda koja je korištena za dobivanje podataka korištenih u ovom diplomskom radu. Pregledni članak izvještava da je enzimska metoda za određivanje koncentracije kreatinina korištena u svega 7,6 % slučajeva. Rezultati preglednog članka pokazali su da je prevalencija kronične bubrežne bolesti (stadiji 3 – 5) bila veća u ciljanom uzorku (14.8 %), nego u uzorku opće populacije (8.0 %) [6]. U uzorku korištenom za potrebe ovog diplomskog rada, učestalost nalaza  $eGFR$ -a koji odgovara stadijima 3 – 5 iznosila je 11,5 %. U preglednom članku (6) vrijednost prevalencije albuminurije dobivena iz ukupnih podataka svih studija bila je najveća kod ispitanika sa šećernom bolešću. Zaključak preglednog članka je da se metode ranog otkrivanja KBB-a među obuhvaćenim studijama razlikuju i da



postoji značajna varijacija u rezultatima prevalencije KBB-a i albuminurije između različitih studija. Tako se zabilježena učestalost albuminurije u različitim studijama kretala od samo 1,1 % pa sve do 57 % u ciljanom uzorku. Učestalosti KBB-a ( $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) koje su studije objavile bile su u rasponu od svega 0 pa do čak 76.5% u ciljanim studijama [6]. Rezultati među studijama variraju zbog odabira ispitanika, vrste i trajanja podležeće bolesti koja je rizični čimbenik za razvoj KBB-a, te variraju ovisno o tome je li ta bolest liječena i ukoliko je, koliko dugo [6,70].

2023. godine objavljena je studija kojoj je cilj bio odrediti učestalost KBB-a u uzorku od 200 ispitanika s arterijskom hipertenzijom, u populaciji egipatskih pacijenata [71]. U navedenoj studiji KBB je otkriven u 33 % ispitanika, a definiran je kao  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . U ovom diplomskom radu na uzorku od 66 ispitanika s arterijskom hipertenzijom, njih 9,1 % je imalo  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Učestalost KBB-a se može razlikovati ovisno o populaciji i geografskom području [6,72]. Naser i suradnici su objavili pregledno istraživanje učestalosti KBB-a na uzorku od 59 395 bolesnika sa šećernom bolešću s područja Bliskog istoka. Ona je iznosila 28,96 %. U ovom diplomskog radu broj ispitanika koji su imali isključivo šećernu bolest je 18 i od njih je 13,2% imalo  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

Jedno od ograničenja metoda ovog diplomskog rada je mogućnost prijeanalitičkih pogrešaka. Naime, zbog vremenskog okvira u kojem se odvijalo uzorkovanje (8 do 12 sati), uzorkovanje krvi nije kod svih ispitanika obavljeno na tašte. Također nije zabilježen postotak ispitanika kojima je krv uzorkovana natašte. Slična situacija je i kod uzorkovanja mokraće. Za mjerenje ACR-a uzorak izbora je prva jutarnja mokraća, a u ovom istraživanju uzorak mokraće je uzet kroz jutro, ali se nije radilo o prvoj jutarnjoj mokraći. Također, ne može se sa sigurnošću reći jesu li ispitanici na uzorkovanje došli pravilno pripremljeni, jer podatci o pripremi ispitanika nisu dokumentirani.

Još jedan nedostatak istraživanja je što se pri prikupljanju podataka o postojanju dijagnoze šećerne bolesti ili hipertenzije ta dijagnoza nije provjeravala ni potvrđivala. Taj podatak se dobio anamnestički od ispitanika (engl. *self reported*), i pretpostavilo se da je podatak ispravan.

Veličina uzorka je još jedan nedostatak ove studije jer ograničava zaključke. Primjerice, rezultati ove studije su pokazali da ispitanici s obje dijagnoze imaju gotovo dvostruko veću učestalost albuminurije od ispitanika sa samo jednom dijagnozom (šećernom bolešću ili hipertenzijom). Međutim, zbog veličine uzorka, ova razlika nije statistički značajna. U RACE (engl. *micRoAlbumin sCreening survEy*) studiji koji su objavili Marques da Silva i suradnici učestalost albuminurije bila je 58% kod ispitanika sa šećernom bolešću i hipertenzijom, 51%

kod ispitanika s izoliranom šećernom bolešću i 43% kod ispitanika s isključivo hipertenzijom. U tom je istraživanju uzorak bio dovoljno velik (ukupno 9198 ispitanika) i razlika u učestalosti bila je statistički značajna [73].

Ovaj diplomski rad po ustroju je opservacijsko (opažajno) deskriptivno istraživanje, a imalo bi veću razinu dokaza da ono nije samo deskriptivno, već da iskazuje uzročno – posljedičnu povezanost hipertenzije i šećerne bolesti s razvojem KBB-a. Za takvo istraživanje bilo bi potrebno imati kontrolnu skupinu ispitanika koji nemaju rizične čimbenike za razvoj kronične bubrežne bolesti.

Ovim istraživanjem otkriveno je 28 ispitanika koji zadovoljavaju bar jedan od dva kriterija za dijagnozu KBB-a ( $ACR \geq 3 \text{ mg/mmol}$  i  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). Od njih su dvoje u stadiju G1A2, jedan je u stadiju G1A3, deset ih je u stadiju G2A2, jedan u stadiju G2A3, devet u stadiju G3aA1, tri u stadiju G3aA2, jedan u stadiju G3bA1 i jedan u stadiju G3bA3 KBB-a. Pravovremenom intervencijom kod ovih novootkrivenih bolesnika može se sačuvati njihova bubrežna funkcija, produžiti razdoblje održane kvalitete života i izbjeći veći troškovi terapije KBB-a otkrivenog u kasnom stadiju.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Učestalost albuminurije ( $ACR \geq 3 \text{ mg/mmol}$ ) u populaciji svih ispitanika iznosila je 14,8 %.
2. Učestalost albuminurije kod ispitanika sa šećernom bolesti iznosila je 11,1%, kod ispitanika s hipertenzijom 12,1%, a kod ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju iznosila je 21,1 %.
3. U ovom uzorku postoji razlika između učestalosti albuminurije kod ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju i kod ispitanika sa samo jednom od navedenih dijagnoza (21, 2 %; 11,9 %), ali razlika nije statistički značajna.
4. Učestalost nalaza glomerularne filtracije niže od  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  u populaciji svih ispitanika iznosila je 11,5%.
5. Učestalost nalaza glomerularne filtracije niže od  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  kod ispitanika sa šećernom bolesti iznosila je 16,7 %, kod ispitanika s hipertenzijom 9,1 %, a kod ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju iznosila je 13,2 %.
6. Ne postoji statistički značajna razlika vrijednosti eGFR-a između skupina ispitanika sa šećernom bolešću, skupine ispitanika s hipertenzijom, skupine ispitanika sa šećernom bolešću i hipertenzijom.
7. Postoji negativna korelacija dobi s vrijednošću eGFR-a u cijelom uzorku i svim skupinama.

## **7. LITERATURA**

1. World Health Organization. World Health Statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citirano 28. lipnja 2023.] Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
2. Odjel za koordinaciju i provođenje programa i projekata za prevenciju kroničnih nezaraznih bolesti [Internet]. [citirano 4. srpnja 2023.]; Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/>
3. Kralj V, Brkić Biloš I, Ćorić T, Silobrčić Radić M, Škerija M. Chronic noncommunicable diseases – burden of disease in the population of Croatia. *Cardiologia Croatica*. 2015;10:167–75.
4. Provenzano M, Coppolino G, Faga T, Garofalo C, Serra R, Andreucci M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *RCM*. 2019;20:209–20.
5. Digital C. Symptoms of kidney disease [Internet]. Kidney Health Australia [citirano 2. kolovoza 2023.]. Dostupno na: <https://kidney.org.au/your-kidneys/what-is-kidney-disease/symptoms-of-kidney-disease>
6. Okpechi IG, Caskey FJ, Gaipov A, Tannor EK, Noubiap JJ, Effa E, i sur. Early identification of CKD—a scoping review of the global populations. *Kidney Int Rep*. 2022;7:1341–53.
7. Powe NR, Boulware LE. Population-based screening for CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:64–70.
8. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, Chiasson TC, Dong J, i sur. Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study. *BMJ*. 2010. doi: 10.1136/bmj.c5869.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.

10. Paige NM, Nagami GT. The top 10 things nephrologists wish every primary care physician knew. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:180–6.
11. Centers for disease control and prevention. Chronic kidney disease in the United States, 2023 [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [citirano 20. kolovoza 2023.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html>
12. Kalantar-Zadeh K, Lockwood MB, Rhee CM, Tantisattamo E, Andreoli S, Balducci A, i sur. Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18:185–98.
13. Ralston S, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. *Davidson's principles and practice of medicine.* 23. izdanje. Edinburgh: Elsevier; 2018. str. 382-420.
14. Steddon S, Ashman N. *Oxford handbook of nephrology and hypertension.* 2. izd. Oxford University Press; 2014. str. 191-216.
15. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of internal medicine.* 20. izdanje. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
16. Thomas L. *Clinical laboratory diagnostics* [Internet]. Frankfurt [citirano 9. kolovoza 2023.]. Dostupno na: <https://www.clinical-laboratory-diagnostics.com/>
17. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, i sur. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2021;99:34–47.
18. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. *Principles and practice of screening for disease* [Internet]. World Health Organization; 1968 [citirano 25. kolovoza 2023.]. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
19. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* (2011) 2022;12:7–11.

20. GBD Chronic kidney disease collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*. 2020;395:709–33.
21. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management. *JAMA*. 2019;322:1294–304.
22. Chronic Kidney Disease Initiative. Chronic kidney disease basics [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2022 [citirano 20. kolovoza 2023.]; Dostupno na: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/basics.html>
23. Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev*. 2015;4:28–33.
24. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, i sur. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225–32.
25. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:121–32.
26. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*. 2000;80:1107–213.
27. Taegtmeyer H, Ingwall JS. Creatine – a dispensable metabolite? *Circ Res*. 2013;112:878–80.
28. Brosnan ME, Brosnan JT. The role of dietary creatine. *Amino Acids*. 2016;48:1785–91.
29. Pagana K, Pagana T. *Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests*. 5. izdanje. Elsevier Mosby; 2013.
30. Biljak VR, Honović L, Matica J, Krešić B, Vojak SŠ. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017;27:153–76.



31. Hoste L, Deiteren K, Pottel H, Callewaert N, Martens F. Routine serum creatinine measurements: how well do we perform? *BMC Nephrol.* 2015;16:21.
32. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, i sur. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory working group of the National kidney disease education program. *Clin Chem.* 2006;52:5–18.
33. Drion I, Cobbaert C, Groenier KH, Weykamp C, Bilo HJ, Wetzels JF, i sur. Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrol.* 2012;13:133.
34. Soldo F, Brzak M, Vrkić N. Kompenzirana metoda za određivanje kreatinina i procjena glomerularne filtracije u heterogenoj populaciji bolesnika. *Acta Med Croatica.* 2012;66:179–91.
35. Schmidt RL, Straseski JA, Raphael KL, Adams AH, Lehman CM. A risk assessment of the Jaffe vs enzymatic method for creatinine measurement in an outpatient population. *PLOS ONE.* 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0143205
36. Samra M, Abcar AC. False estimates of elevated creatinine. *Perm J.* 2012;16:51–2.
37. Maenhout TM, Delanghe J. Preanalytics of creatinine measurement and its effects on GFR estimation. *Belgian Society of Clinical Biologists.* 2010. doi: 10.13140/2.1.4168.1287.
38. Nikolac N, Šupak-Smolčić V, Šimundić AM, Čelap I. Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine: national recommendations for venous blood sampling. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23:242–54.
39. Lenicek Krleza J. Laboratorijska medicina: Predanalitička pogreška, interferencije i interpretacija nalaza. U: Milas V, Pušeljić S. *Tajne i nedoumice u pedijatriji.* Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2014. str. 77–88.
40. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24:57–67.
41. Strasser B, Strasser S, Tomasits J. A sudden creatinine increase: a case report. *Biochem Med (Zagreb).* 2022. doi: 10.11613/BM.2022.011002.

42. Nair S, O'Brien SV, Hayden K, Pandya B, Lisboa PJG, Hardy KJ, i sur. Effect of a cooked meat meal on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in diabetes-related kidney disease. *Diabetes Care*. 2014;37:483–7.
43. Mascioli SR, Bantle JP, Freier EF, Hoogwerf BJ. Artifactual elevation of serum creatinine level due to fasting. *Arch Intern Med*. 1984;144:1575–6.
44. Loesment-Wendelmuth A, Schaeffner E, Ebert N. Two elderly patients with normal creatinine and elevated cystatin C – a case report. *BMC Nephrol*. 2017;18:87.
45. Beunders R, Bongers CCWG, Pickkers P. The effects of physical exercise on the assessment of kidney function. *J Appl Physiol*. 2020;128:1459–60.
46. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, i sur. Joint EFLM-COLABIOCLI recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:2015–38.
47. Jurčić P. The importance of measuring glomerular filtration rate in nephrology and cardiology. *Medicina Fluminensis*. 2012;48:151–63.
48. Bartholomae E, Knurick J, Johnston CS. Serum creatinine as an indicator of lean body mass in vegetarians and omnivores. *Front Nutr*. 2022. doi: 10.3389/fnut.2022.996541.
49. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
50. Tio MC, Shafi T, Zhu X, Kalantar-Zadeh K, Chan A, Nguyen L. Traditions and innovations in assessment of glomerular filtration rate using creatinine to cystatin C. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2023;32:89–97.
51. Xie D, Joffe MM, Brunelli SM, Beck G, Chertow GM, Fink JC, i sur. A comparison of change in measured and estimated glomerular filtration rate in patients with nondiabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1332–8.
52. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:51–64.

53. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Determination of inulin clearance by bolus intravenous injection in healthy subjects and ascitic patients: equivalence of systemic and renal clearances as glomerular filtration markers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:605–9.
54. Stehlé T, El Karoui K, Sakka M, Ismail A, Matignon M, Grimbert P, i sur. Creatinine clearance after cimetidine administration in a new short procedure: comparison with plasma and renal clearances of iohexol. *Clin Kidney J*. 2020;13:587–96.
55. 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.
56. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1839–48.
57. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
58. Botev R, Mallié JP, Couchoud C, Schück O, Fauvel JP, Wetzels JFM, i sur. Estimating glomerular filtration rate: Cockcroft–Gault and modification of diet in renal disease formulas compared to renal inulin clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:899–906.
59. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of estimating GFR – different equations including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011;32:75–9.
60. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int*. 2014;85:49–61.
61. Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, i sur. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:177–90.
62. McGill JB, Haller H, Roy-Chaudhury P, Cherrington A, Wada T, Wanner C, i sur. Making an impact on kidney disease in people with type 2 diabetes: the importance of screening for albuminuria. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022. doi: 10.1136/bmjdc-2022-002806.
63. Carter JL, Tomson CRV, Stevens PE, Lamb EJ. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3031–7.

64. Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, Wilson TW. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. *Clin Invest Med* 2009. doi: 10.25011/cim.v32i4.6616.
65. Vehaskari VM. Orthostatic proteinuria. *Arch Dis Child*. 1982;57:729–30.
66. Leung AKC, Wong AHC. Proteinuria in children. *Am Fam Physician*. 2010;82:645–51.
67. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: novel uses of data on biological variation. *Clin Chem*. 1987;33:2034–8.
68. Böger CA, Chen MH, Tin A, Olden M, Köttgen A, de Boer IH, i sur. CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:555–70.
69. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem*. 2009;46:205–17.
70. Basi S, Fesler P, Mimran A, Lewis JB. Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension: a marker, treatment target, or innocent bystander? *Diabetes Care*. 2008;31:194–201.
71. Nagib SN, Abdelwahab S, Amin GEED, Allam MF. What is the prevalence of chronic kidney disease among hypertensive non-diabetic Egyptian patients attending primary healthcare? *Clin Exp Hypertens*. 2023. doi: 10.1080/10641963.2023.2203411.
72. Sundström J, Bodegard J, Bollmann A, Vervloet MG, Mark PB, Karasik A, i sur. Prevalence, outcomes, and cost of chronic kidney disease in a contemporary population of 2·4 million patients from 11 countries: The CaReMe CKD study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100438.
73. Marques da Silva P, Carvalho D, Nazaré J, Martins L, Aguiar C, Manso MC, i sur. Prevalence of microalbuminuria in hypertensive patients with or without type 2 diabetes in a Portuguese primary care setting: The RACE (micRoAlbumin sCreening survEy) study. *Rev Port Cardiol*. 2015;34:237–46.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Utvrditi učestalost albuminurije i snižene glomerularne filtracije kod ispitanika koji imaju šećernu bolest ili arterijsku hipertenziju, a odazvali su se na akciju ranog otkrivanja bubrežne bolesti na Danima otvorenih vrata Kliničkog bolničkog centra Split 2023. godine.

**Ispitanici i metode:** Ukupan uzorak iznosi 122 ispitanika. Od toga je 18 ispitanika imalo isključivo šećernu bolest, 66 ispitanika je imalo isključivo arterijsku hipertenziju, a 38 ispitanika je imalo i šećernu bolest i arterijsku hipertenziju. Ulazni podatci za svakog ispitanika su bili: dob, spol i podatak o pozitivnoj anamnezi šećerne bolesti ili hipertenzije. Za dobivanje rezultata korištene su metode ranog otkrivanja KBB-a: laboratorijsko određivanje ACR-a, eGFR-a.

**Rezultati:** U ovaj rad uključeno je 122 ispitanika. Razdioba ispitanika po dobi bila je asimetrična, medijan dobi iznosio je 66 godina, a interkvartilni raspon obuhvaćao vrijednosti od 50 do 74. Pronađena je značajna korelacija dobi s vrijednosti eGFR-a. Učestalost albuminurije po skupinama iznosila je 11,1% kod ispitanika sa šećernom bolešću, 12,1% kod ispitanika s hipertenzijom, 21,1 % kod ispitanika s obje dijagnoze. Nalaz glomerularne filtracije niži od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je imalo 16,7 % ispitanika sa šećernom bolesti, 9,1 % ispitanika s hipertenzijom i 13,2 % ispitanika koji imaju i šećernu bolest i hipertenziju.

**Zaključci:** Učestalost albuminurije u čitavom uzorku je iznosila 14,8 %. Učestalost nalaza glomerularne filtracije niže od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u čitavom uzorku je iznosila 11,5%. U uzorku su uočljive razlike između učestalosti albuminurije i vrijednosti eGFR-a kod ispitanika različitih skupina, ali zbog veličine uzorka nije pokazan statistički značaj tih razlika.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The frequency of albuminuria and reduced eGFR in the population of subjects with diabetes and/or hypertension as risk factors for the development of chronic kidney disease

**Objectives:** To determine the frequency of albuminuria and reduced glomerular filtration in subjects with diabetic disease or arterial hypertension who enrolled in campaign for early detection of kidney disease at the open days of the Clinical Hospital Center Split (KBC Split) in 2023.

**Subjects and procedures:** The total sample consists of 122 subjects. Out of the entire sample, 18 subjects had only diabetes, 66 subjects had only arterial hypertension, and 38 subjects had both diabetes and arterial hypertension. The input data for each subject were: age, gender and information on a positive history of diabetes or arterial hypertension. Methods of early detection of CKD (Chronic Kidney Disease) were used to obtain the results: laboratory test results of ACR, eGFR.

**Results:** 122 subjects were included in this study. The distribution of subjects by age was asymmetric. The median age was 66 years, and the interquartile range included values from 50 to 74. There was a significant correlation between age and eGFR values. Albuminuria was found in 11,1% subjects with the diagnosis of diabetes, in 12,1% of subjects with hypertension, and in 21,1 % in subjects who had both diabetes and arterial hypertension. eGFR levels below 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> were found in 16,7% subjects with the diagnosis of diabetes, in 9,1% of subjects with hypertension, and in 13,2 % in subjects who had both diabetes and arterial hypertension.

**Conclusions:** The results have shown that 14,8 % of all subjects had albuminuria, and 11,5 % of all subjects had eGFR levels lower than od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. The differences in albuminuria and eGFR values between different subject groups were notable. However, due to a small sample size, these differences had no statistical significance.