DOI: 10.5937/pramed1502053M

STRUČNI RADOVI

SKRINING HRONIČNE BOLESTI BUBREGA KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

KORESPONDENT

BOJAN N. JOKSIMOVIĆ

Katedra za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet u Foči, Univerzitet u Istočnom Sarajevu

joksmovic_bojan@yahoo.com

AUTORI

Mirović S.[1], Račić M.[2], Đukanović Lj.[3], Joksimović N. B.[2], Joksimović R. V.[2], Mirić M.[4], Pejić B.[2], Novaković I.[5]

[1] Dom zdravlja Han Pijesak, Bosna i Hercegovina
[2] Univerzitet u Istočnom Sarajevu, Medicinski fakultet Foča, Bosna i Hercegovina
[3] Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Srbija
[4] Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Srbija
[5] Dom zdravlja Bijeljina, Bosna i Hercegovina

SAŽETAK

Broj starih sa hroničnom bolesti bubrega (HBB) neprekidno se povećava širom sveta, a neredovan skrining uslovljava da se HBB najčešće otkriva u odmaklim stadijumima. Cilj studije je ispitati prisustvo biomarkera HBB kod osoba starije životne dobi koje se leče u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te analizirati da li udruženost dijabetesa i hipertenzije sa starenjem povećava rizik za pojavu albuminurije i smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF). Studija preseka obuhvatila je 90 pacijenata - 65 godina, koji su registrovani u Edukativnom centru porodične medicine Doma zdravlja Bijeljina i podeljeni u tri grupe: prva - 30 pacijenata koji nisu imali hipertenziju, dijabetes niti drugo hronično oboljenje, druga - 30 pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa, treća - 30 pacijenta sa arterijskom hipertenzijom. Pored detaljne anamneze svim pacijentima je izmeren krvni pritisak, ispitano prisustvo proteina, ćelijskih elemenata (test trake) i albumina (imunoturbidimetrijski) u urinu i izračunata JGF (MDRD formula). Rezultati su pokazali da su kod 20 (22,2%) pacijenata otkriveni biomarkeri hronične bolesti bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m2, proteinurija i mikroalbuminurija -MAU). Među njima je bilo 14 sa normalnom JGF i MAU (12) ili sa MAU i proteinurijom (2), dok je 6 imalo JGF<60 ml/min/1,73m2 od kojih 3 sa proteinurijom i/ili MAU. Grupa sa dijabetesom imala je značajno češće MAU u odnosu na druge dve grupe, a grupe sa dijabetesom i hipertenzijom neznačajno češće proteinuriju i eritrocituriju od kontrolne grupe. Hipertenzija i dijabetes kod starih osoba doprinosi pojavi biomarkera HBB, te su prevencija HBB kod starih sa ovim oboljenjima i redovan skrining HBB neophodni.

Ključne reči: hronično bubrežno oboljenje, markeri, screening, faktori rizika

UVOD

Prosečna starost stanovništva se povećava širom sveta, a najbrže se povećava broj osoba starijih od 80 godina [1]. Paralelno raste i broj starih sa hroničnom bolesti bubrega (HBB), kao i broj starih u terminalnoj insuficijenciji bubrega koji zahtevaju lečenje dijalizama. U SAD 40% bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega je starije od 65 godina, a slično je i u razvijenim zemljama Evrope [2,3]. Ovaj procenat je nešto niži u evropskim zemljama u razvoju, pa je u Srbiji 30% bolesnika u terminalnoj insuficijenciji bubrega starije od 65 godina [3]. Taj porast broja starih sa HBB nije samo posledica starenja globalne populacije, nego i visoke učestalosti faktora rizika za HBB (hipertenzija, vaskularne bolesti, dijabetes) u opštoj populaciji, što će vremenom usloviti razvoj oboljenja i insuficijencije bubrega [4-6].

Prema vodiču Nacionalne fondacije za bubreg SAD - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guidilnes (KDOQI) - HBB se definiše kao oštećenje strukture ili funkcije bubrega, koje traje preko tri meseca i/ili smanjenje jačine glomerularne filtracije (JGF) ispod 60 ml/min/1,73m2. Oštećenje funkcije bubrega podrazumeva prisustvo patološkog nalaza u urinu (albuminurija, proteinurija, patološki nalaz u sedimentu) ili poremećaj tubulskih funkcija bubrega, a oštećenje strukture bubrega nenormalnosti otkrivene metodama vizualizacije ili patohistološkim pregledom tkiva bubrega. Ovaj vodič je, takođe, predložio podelu HBB u stadijume prema vrednosti JGF, pri čemu se stadijumi 3<5 sa JGF<60 ml/min/1,73m2 smatraju stadijumima sa smanjenom funkcijom bubrega [7].

Dijabetes i hipertenzija su najčešći uzroci HBB u razvijenim zemljama. Pre nekoliko godina, u Australiji je sprovedena studija preseka o prevalenciji hronične bolesti bubrega. U populaciji od 11 247 odraslih osoba otkriveno je 3% sa proteinurijom, a 11% sa smanjenom funkcijom bubrega. Čak 75% ovih osoba je imalo hipertenziju i/ili dijabetes, a kod polovine od njih ove bolesti nisu bile prethodno dijagnostikovane <8<. Ovaj i slični

radovi ukazuju na još jedan problem, a to je kasno otkrivanje hroničnih bolesti bubrega, naročito kod pacijenata izloženih visokom riziku. HBB je u ranim stadijumima najčešće asimptomatska, pa se obično otkriva tek u odmaklom stadijumu, kada su mogućnosti lečenja i usporavanja progresije bolesti ograničene. Usled toga, međunarodni vodiči preporučuju godišnji skrining HBB kod svih osoba sa visokim rizikom za HBB, poput osoba starije životne dobi, onih sa dijabetesom i hipertenzijom [7,9,10].

Veoma mali broj bolesnika koji se leče u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je obuhvaćen skriningom HBB. Podaci iz 2004. godine pokazuju da se u Holandiji samo 33% pacijenata sa dijabetesom ili hipertenzijom uputi u laboratoriju radi merenja kreatinina u serumu, dok se albuminurija radi kod 10% pacijenata sa dijabetesom [11]. Nedovoljan i neredovan skrining HBB uslovljava da mnogi bolesnici sa HBB ostaju neotkriveni, pa ne postoje podaci o prevalenciji HBB u ranim stadijumima bolesti. HBB se najčešće ne otkriva skriningom nego u odmaklim stadijumima kada se bolesnici obraćaju lekarima sa simptomima hronične bubrežne insuficijencije.

CILJ RADA

Cilj ove studije je da se ispita prisustvo biomarkera hronične bubrežne bolesti kod osoba starije životne dobi koje se leče u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, te analizira da li udruženost dijabetesa i hipertenzije sa starenjem povećava rizik za pojavu albuminurije i smanjene jačine glomerulske filtracije.

MATERIJAL I METODE

Studija preseka obuhvatila je 90 pacijenata starih 65 i više godina koji su registrovani u Edukativnom centru porodične medicine Doma zdravlja Bijeljina. Ispitanici su podeljeni u tri grupe. Prvu grupu je činilo 30 pacijenata koji nisu imali hipertenziju, dijabetes niti drugo hronično oboljenje, drugu grupu 30 pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa i treću grupu 30 pacijenta sa arterijskom hipertenzijom. Kriterijumi za uključivanje u drugu grupu su bili da pacijent ima dijabetes duže od tri godine, krvni pritisak <135/85 mmHg i da ne koristi antihipertenzivnu terapiju. Pacijenti sa dijabetesom dijagnostikovanim pre više od 10 godina, anamnezom keto-acidoze, na insulinskoj terapiji ili sa dijagnostikovanim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama (koronarna srčana bolest, retinopatija, neuropatija, cerebrovaskularna bolest i HBB) su isključeni iz studije. Kriterijumi za uključivanje u treću grupu su bili postavljena dijagnoza arterijske hipertenzije pre više od 5 godina, redovno uzimanje prepisane antihipertenzivne terapije. Pacijenti sa prisutnim komplikacijama bolesti (infarkt miokarda, moždani udar, retinopatija, HBB) su isključeni iz studije.

Etički komitet Medicinskog fakulteta u Foči je evaluirao i odobrio izvođenje studije. Ispitanici su obavešteni o ciljevima studije i svi su dali informisani pristanak.

Posle uzimanja porodične i lične anamneze, u sklopu opšteg fizikalnog pregleda, ispitaniku su mereni arterijski pritisak, telesna težina i visina i izračunat indeks telesne mase (ITM), na osnovu kojeg smo komparirali ispitanike i u odnosu na gojaznost. Arterijski pritisak je meren u sedećem i ležećem položaju, na obe ruke, nakon najmanje pet minuta odmaranja, korišćenjem standardnog živinog sfingomanometra. Izračunata je srednja vrednost četiri merenja.

Uzorci prvog jutarnjeg urina i venske krvi natašte su uzeti svim ispitanicima. Proteinurija je određivana tekst trakama, a mikroalbuminurija (MAU) imunoturbidimetrijski. Kao pozitivna proteinurija označen je svaki nalaz proteinurije označen kao +/-. Mikrolabuminurija je smatrana patološkom ako je njena vrednost bila veća od 3,4 mg/mmol kreatinina. Sediment urina je pregledan mikroskopom. Nalaz leukocita i eritrocita (>5 ćelija u vidnom polju) i cilindara se smatrao patološkim.

Koncentracija kreatinina u serumu je određena Jaffe-ovom reakcijom. Na osnovu vrednosti kreatinina u serumu izračunavana je jačina JGF pomoću Modification of Diet in Renal Disease - MDRD formule [12,13].

$$JGF\ (mL/min/1.73\ m2) = 186 \times (Skr)^{-1.154} \times (Godine)^{-0.203} \times (0.742\ kod\ žena)$$

Na osnovu JGF pacijenti su podeljeni u stadijume HBB prema definiciji KDOQI [7].

Kompjuterska obrada podataka sprovedena je pomoću SPSS 20 for Windows softverskog statističkog paketa. U obradi podataka primijenjene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Analiza statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata vršena je primjenom Hi kvadrat testa (x2) u odnosu na grupe ispitanika. Podaci su prikazani tabelarno i pomoću grafikona. Kao nivo statističke značajnosti razlika uzeta je uobičajena vrijednost $p<0,05$.

REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 90 ispitanika (56,7% muškaraca), među kojima je bilo 30 pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa, 30 pacijenta sa arterijskom hipertenzijom i 30 pacijenata koji nisu imali ni hipertenziju ni dijabetes. Najveći broj (70%) ispitanika je pripadalo starosnoj grupi od 65. do 74. godine, dok 30% ispitanika pripadaju starijoj grupi (75-84. godine). U raspodeli ispitanika prema starosti u tri ispitivane grupe ne uočava se statistički značajna razlika. Prosek starosti kod pacijenata koji boluju od dijabetesa je 70,5 godina, onih sa hipertenzijom 71,7 godina, a kod ispitanika bez ove dve bolesti 70,6 godina. Više od dve trećine ispitanika (84%) su penzioneri, samo jedan ispitanik se izjasnio kao radnik, a 2,2% ispitanika su zemljoradnici. Dvadeset pet posto ispitanika je fakultetski obrazovano, 35,5% ispitanika ima srednju školsku spremu, 10% ih ima osnovnu školsku spremu, dok je preostalih 28,9% ispitanika bez završene osnovne škole. Osamdeset posto ispitanika živi u gradu, dok ostatak živi na selu. Između ispitanika tri ispitivane grupe ne postoji statistički značajna razlika u pogledu zanimanja, obrazovanja ili mesta stanovanja (Tabela 1).

Kada je u pitanju dužina trajanja bolesti, kod pacijenata sa dijabetesom prosek je 10,7 godina, dok kod pacijenata koji boluju od hipertenzije bolest u proseku traje 13,4 godine i ova razlika je visoko statistički značajna razlika ($x2=27,252$; $p<0,0001$). Najveći broj ispitanika (75%) unosi 1-2 litra tečnosti u organizam dnevno, a između ispitanika različitih grupa nije uočena statistički značajna razlika u unosu tečnosti. Statistički značajna razlika između tri grupe ispitanika nije uočena

ni u ITM, mada je uočljivo da najveći broj ispitanika ima prekomernu telesnu težinu, i to 40% pacijenata sa dijabetesom, 36,7% pacijenata sa hipertenzijom i 50% ispitanika koji pripadaju kontrolnoj grupi. Blagu gojaznost ima 33,3% pacijenata sa dijabetesom, 30% pacijenata sa hipertenzijom i sedam zdravih ispitanika, dok ekstremnu gojaznost ima po jedan ispitanik iz svake grupe. Od ukupnog broja ispitanika samo šest se izjasnilo da su pušači, pri čemu između tri grupe ispitanika nije uočena statistički značajna razlika. Bolesti bubrega u porodici ima 10% ispitanika koji boluju od dijabetesa, 6,7% bolesnika sa hipertenzijom i 3,3% ispitanika koji pripadaju kontrolnoj grupi, a razlika između grupa ispitanika nije statistički značajna. Međutim, statistički značajna razlika postoji u učestalosti hipertenzije u porodici (x2=8,100; p=0,017), pri čemu 86,7% pacijenata sa hipertenzijom, 56,7% ispitanika sa dijabetesom i 56,7% ispitanika iz kontrolne grupe imaju porodičnu anamnezu o hipertenziji. Visoka statistički značajna razlika uočena je, takođe, i u pogledu anamneze o dijabetesu u porodici (x2=11,077; p=0,004), pri čemu je tri puta veći broj ispitanika sa dijabetesom imalo pozitivnu porodičnu anamnezu (50%) u odnosu na 16,7% bolesnika sa hipertenzijom i 16,7% ispitanika u kontrolnoj grupi. Prilikom merenja krvnog pritiska uočeno je da od ukupnog broja ispitanika 44,4% ima vrednosti krvnog pritiska iznad ciljnih preporučenih vrednosti (>140/90 mmHg) (x2=11,97; p=0,003). Kada je reč o upotrebi ACE inhibitora i AT2R, samo jedan ispitanik iz kontrolne grupe koristi neki od ovih lekova, dok 80% pacijenata sa hipertenzijom i 63,3% sa dijabetesom redovno koristi ove lekove. Razlika između ove tri grupe ispitanika u pogledu korišćenja ovih vrsta lekova je statistički značajna (x2=39,042; p=0,0001) (Tabela 2).

Koncentracija hemoglobina je snižena kod 22 (30%) ispitanika, najčešće kod ispitanika sa dijabetesom, a najmanje kod ispitanika bez dijabetesa i hipertenzije. Međutim, ni za hemoglobin, kao ni za ostale ispitivane parametre krvne slike (broj eritrocita, leukocita, trombocita, hematokrit, MVV, MCH, MCHC) nije uočena statistički značajna razlika između tri grupe ispitanika. Koncentracije kreatinina i uree u serumu ispitanika tri grupe nisu se statistički značajno razlikovale, iako su bolesnici sa hipertenzijom imali nešto više koncentracije ovih azotnih jedinjenja od bolesnika sa dijabetesom i zdravih osoba. Najveći broj ispitanika (88,9%) imao je normalne vrednosti koncentracije kreatinina u serumu, dok je 7,7% ispitanika imalo povišene koncentracije kreatinina. Skoro

Tabela 1. Socio-demografske karakteristike ispitanika

Karakteristike		Grupe ispitanika			x2	p
		Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA		
Starost	**65-74 godina**	24 (80%)	17 (56.7%)	22 (73.3%)	4.127	0.127
	75-84 godina	6 (20%)	13 (43.3%)	8 (43.3%)		
Pol	**Muški**	15 (50%)	18 (60%)	18 (60%)	0.814	0.665
	Ženski	15 (50%)	12 (40%)	12 (40%)		
Zanimanje	**Penzioner**	23 (76.6%)	26 (86.7%)	27 (90%)	6.797	0.340
	Domaćica	6 (20%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)		
	Radnik	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.3%)		
	Zamljoranik	1 (3.3%)	0 (0%)	1 (3.3%)		
Obrazovanje	**< Osnovne škole**	10 (33.3%)	9 (30%)	7 (23.3%)	6.455	0.596
	Osnovna škola	3 (10%)	5 (16.7%)	1 (3.3%)		
	Srednja škola	10 (33.3%)	10 (33.3%)	12 (40%)		
	Fakultet	7 (23.3%)	6 (20%)	10 (33.3%)		
Mesto stanovanja	**Grad**	22 (73.3%)	22 (73.3%)	28 (93.3%)	5.000	0.082
	Selo	8 (26.7%)	8 (26.7%)	2 (6.7%)		
Dužina trajanja bolesti, Godine		10.7	13.4	-	27.252	0.001

DM-diabetes mellitus, HTA-hipertenzija

Tabela 2. Podaci dobijeni anamnezom i porodičnom anamnezom i vrednosti indeks telesne mase (ITM) i krvnog pritiska ispitanika sa dijabetesom, hipertenzijom i ispitanika kontrolne grupe

Karakteristike		Grupe ispitanika			x2	p
		Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA		
Unos tečnosti	**Do 1 litar**	2 (6,7%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)	6.726	0.566
	Od 1-2 litra	24 (80%)	24 (80%)	19 (63,4%)		
	Više od 2 litra	4 (13,3%)	4 (13,3%)	7 (23,3)		
ITM, kg/m^2	**Idealna težina**	5 (16,7%)	9 (30%)	7 (23,3%)	6.366	0.606
	Prekomerna telesna težina	12 (40%)	11 (36,7%)	15 (50%)		
	Blaga gojaznost	10 (33,3%)	9 (30%)	7 (23,3%)		
	Teška gojaznost	2 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)		
	Ekstremna gojaznost	1 (3,3%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)		
Pušenje	**Da**	2 (6,7%)	1 (3,3%)	3 (10%)	1.071	0.585
	Ne	28 (93,3%)	29 (96,7%)	27 (90%)		
Porodična anamneza	**Bolesti bubrega**	3 (10%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	1.071	0,585
	Hipertenzija	17 (56,7%)	26 (86.7%)	17 (56,7%)	8.100	0.017
	Dijabetes	15 (50%)	5 (16,7%)	5 (16,7%)	1.077	0.004
Krvni pritisak	**< 139/89**	20 (66,7%)	9 (30%)	21 (70%)	11.970	0.003
	> 140/90	10 (33,3%)	21 (70%)	9 (30%)		
Upotreba ACEI I AT2R	**Da**	19 (63,3%)	24 (80%)	1 (3,3%)	39.042	<0.0001
	Ne	11 (36,7%)	6 (20%)	29 (96,7%)		

DM-diabetes melitus, HTA-hipertenzija, ACEI - inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima),

svi ispitanici (97,8%) imaju normalne koncentracije uree u serumu, dok samo dva ispitanika imaju povišene koncentracije uree. Kao što je i očekivano, merenjem koncentracije glukoze u serumu uočena je visoka statistički značajna razlika između tri grupe ispitanika (x2=53,561; p<0,0001). U grupi sa dijabetesom, samo 20% ispitanika ima vrednosti glukoze u krvi < 7 mmol/L, a prosečna vrednost glukoze u krvi je 9,2 mmol/l. Dva ispitanika iz grupe oboljelih od hipertenzije i samo jedan ispitanik iz kontrolne grupe ima vrednosti glukoze u krvi veće od 7 mmol/l, a prosečne vrednosti glukoze u krvi obe grupe su u granicama normale. Od ukupnog broja ispitanika samo su tri imala proteinuriju (mereno test trakama), od čega 2 sa dijabetesom i 1 sa hipertenzijom. Povećan broj eritrocita u urinu je nađen kod samo dva ispitanika, po jedan bolesnik iz grupe sa dijabetesom i hipertenzijom. Leukociturija je otkrivena kod većeg broja ispitanika, 20% pacijenata sa dijabetesom, 26,7% sa hipertenzijom i 26,7% ispitanika koji pripadaju trećoj grupi. JGF je izračunata pomoću MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule i 31 (34,4%) ispitanik ima JGF iznad 90 ml/min/1,73m2, dok više od polovine ispitanika 53 (58,9%) ima JGF između 60 i 90 ml/min/1,73m2 od čega 16 (17,8%) pacijenata sa dijabetesom, 18 (20%) pacijenata sa hipertenzijom i 19 (21,1%) ispitanika koji pripadaju kontrolnoj grupi. Smanjena funkcija bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m2) je prisutna kod 6 (6,6%) ispitanika, od čega većina ima hipertenziju (Tabela 3). Ovakva raspodela ispitanika prema JGF objašnjava dobijene prosečne vrednosti JGF u tri grupe ispitanika, koje za grupu sa dijabetesom iznose 86,4 ml/min/1,73m2, za hipertenziju 80,3 ml/min/1,73m2, a za prvu grupu 85 ml/min/1,73m2. Razlika između ovih vrednosti nije bila statistički značajna MAU je dijagnostikovana kod 15 (16,6%) ispitanika, od čega najveći broj pripada grupi sa dijabetesom - 11 bolesnika (x2=11,098; p=0,004) (Tabela 3). Znatno manji procenat bolesnika iz grupe oboljelih od hipertenzije je imalo povišene vrednosti MAU/uCr (10%), kao i onih iz kontrolne grupe (6,7%). U učestalosti MAU kod ispitanika tri grupe je uočena statistički visoko značajna razlika (x2=11,098; p=0,004). Prosečna vrednost MAU u grupi ispitanika koji boluju od dijabetesa bila je povišena (4,6 mg/mmol Cr), dok su u grupama ispitanika sa dijabetesom i u kontrolnoj grupi u granicama normalnog (Tabela 4).

Od 84 bolesnika sa normalnom JGF (JGF>60 ml/min/1,73m2), što je 78% od ukupnog broja ispitanika, 14 je imalo patološki nalaz u urinu: 12 je imalo mikroalbuminuriju, a 2 proteinuriju. JGF ispod 60ml/min/1,73m^2 imalo je 6 (6,7%) ispitanika, od kojih je dvoje imalo mikroalbuminuriju, a jedan mikroalbuminuriju i proteinuriju. Svi ovi rezultati pokazuju da su kod 20 (22,2%) ispitanika otkriveni biomarkeri hronične bolesti bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m2, proteinurija i MAU).

Tabela 3. Broj (%) ispitanika tri ispitivane grupe sa normalnim, odnosno patološkim rezultatima laboratorijskih analiza

Karakteristike		Grupe ispitanika			x2	p
		Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA		
Hemoglobin	Normalna vrednost	20 (66,7%)	23 (76,7%)	27 (90%)	4.757	0.093
	Snižena vrednost	10 (33,3%)	7 (23,3%)	3 (10%)		
Kreatinin u serumu, µmol/L	Normalna vrednost	17 (56,7%)	7 (23,3%)	8 (26,7%)	11.647	0.070
	Snižena vrednost	0 (0%)	3 (10%)	3 (10%)		
	Nisu radili	12 (40%)	19 (63,4%)	19 (63,4%)		
Urea u serumu, µmol/L	Norman nalaz	30 (100%)	28 (93,3%)	30 (100%)	4.091	0.129
	Povišena vrednost	0 (0%)	2 (6,7%)	0 (0%)		
Glukoza u krvi, mmol/L	< 7mmol/L	6 (20%)	28 (93,3%)	29 (96,7%)	53.561	<0.0001
	> 7mmol/L	24 (80%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)		
Patološki nalaz urina	Proteini	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0 (0%)	2.069	0.355
	Eritrociti	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0 (0%)	1.023	0.600
	Leukociti	6 (20%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	0.481	0.786
JGF, ml/min/1,73m^2	90 ml/min/1,73m^2	13 (43,3%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)	4.490	0.344
	60 - 90 ml/min/1,73m^2	16 (53,3%)	18 (26,7%)	19 (63,4%)		
	< 60 ml/min/1,73m^2	1 (3,3%)	4 (13,3%)	1 (3,3%)		
MAU/uCr, mg/mmol Cr	Normalna vrednost	19 (63,3%)	27 (90%)	28 (93,3%)	11.098	0.004
	Povišena vrednost	11 (36,7%)	3 (10%)	2 (6,7%)		

JGF- jačina glomerulske filtracije izračunata pomoću MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula; MAU - mikroalbuminurija

Tabela 4. Rezultati laboratorijskih analiza seruma i urina tri grupe ispitanika

Karakteristike	Grupe ispitanika		
	Pacijenti sa DM	Pacijenti sa HTA	Pacijenti bez DM i HTA
Kreatinin u serumu, µmol/L	74,9 (17,6%)	82 (26,3%)	77 (15,8%)
Urea u serumu, mmol/L	5,9 (1,2%)	7,1 (3,1%)	6,2 (1,7%)
Glukoza u serumu, mmol/L	9,2 (2,5%)	6,0 (0,7%)	5,7 (0,6%)
Kreatinin u urinu, mmol/L	8,0 (3,6%)	7,8 (2,8%)	9,2 (3,7%)
JGF, ml/min/1,73m2	86,4 (19%)	80,3 (19,7%)	85,0 (16%)
MAU, mg/L	40,9 (69%)	10,5 (18,7%)	22,2 (62,2%)
MAU/uCr, mg/mmol Cr	4,6 (6,6%)	2,2 (6,2%)	1,9 (6,3%)

Prikazane su aritmetičke sredine (standardna devijacija)
JGF- jačina glomerulske filtracije izračunata pomoću MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formule;
MAU – mikroalbuminurija; MAU/uCr – mikroalbuminurija / kreatinin u urinu

DISKUSIJA

U ovoj studiji ispitivano je prisustvo markera hronične bolesti bubrega kod tri grupe ispitanika starijih od 65 godina: prve sa dijabetesom, druge sa hipertenzijom i treće grupe bez oboljenja koja štetno deluju na bubrege. Kod 20 (22,2%) ispitanika otkriveni su biomarkeri hronične bolesti bubrega (JGF<60 ml/min/1,73m^2, proteinurija i MAU): 12 sa normalnom JGF i MAU, dva sa normalnom JGF i MAU i proteinurijom, šest sa JGF<60 ml/min/1,73m2 od kojih dva sa MAU, jedan sa MAU i proteinurijom i tri sa izolovanim smanjenjem JGF. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti smanjene JGF između grupa, ali je grupa sa dijabetesom imala statistički značajno češće mikroalbuminuriju.

Jedan od vodećih zdravstvenih problema u populaciji osoba starije životne dobi je poremećaj funkcije bubrega koja ne predstavlja uvek «bolest » već smanjen funkcionalni kapacitet bubrega uslovljen starenjem. Punu anatomsku i funkcionalnu zrelost bubreg dostiže krajem treće decenije života. Nadalje bubreg odlikuju involutivne promene različitog intenziteta. Do kraja šeste decenije ove promene su spore; potom, sve do kraja života imaju trend veoma ubrzane progresije i posledica su, pre svega, smanjene perfuzije bubrega. Uprkos tome, u normalnim uslovima i u najdubljoj starosti ne pokazuju znake funkcionalne insuficijencije. Bubrezi osoba starije životne dobi su sposobni održavati homeostazu organizma u stanju zdravlja, ali imaju smanjenu sposobnost prilagođavanja na opterećenje [6,14].

Visoka prevalenca HBB kod starih osoba nije samo posledica opadanja JGF usled starenja bubrega, nego i prisustva brojnih faktora rizika za HBB, kao što su pozitivna porodična anamneza, hipertenzija, dijabetes ili druga komorbiditetna stanja [6]. Tri ispitivane grupe bolesnika razlikovale su se po prisustvu dva osnovna faktora rizika za nastanak HBB - dijabetesa i hipertenzije. Međutim, pored ova dva faktora rizika ispitano je i prisustvo još nekoliko faktora rizika: porodična anamneza, gojaznost, pušenje, kao i korišćenje lekova iz grupe blokatora angiotenzina koji predstavljaju protektivni faktor. Utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u porodičnoj anamnezi, jer je značajno više bolesnika sa dijabetesom imalo dijabetes u porodici, a značajno više bolesnika sa hipertenzijom je dalo podatak o hipertenziji u porodici. Mnogo veći procenat bolesnika sa dijabetesom i hipertenzijom je koristio ACEI ili blokatore angiotenzin 2 receptora u odnosu na bolesnike bez ove dve bolesti. U ispitivanim gupama bio je mali broj pušača i po tome se grupe nisu razlikovale. Iako nije utvrđena statistički značajna razlika između tri ispitivane grupe u učestalosti gojaznosti, oko 30% ispitanika je bilo gojazno. Nešto veći broj bolesnika sa dijabetesom je bilo gojazno i među njima je bilo i onih sa ozbiljnom i ekstremnom gojaznošću. Procenat gojaznih u ispitivanoj grupi je nešto niži nego u opštoj populaciji, jer prema istraživanju Instituta za zaštitu zdravlja Republike Srpske 62% stanovnika u BiH pati od gojaznosti, a predviđa se da će u sledećih nekoliko godina ovaj broj rasti [15].

Najčešće otkriven biomarker HBB kod ispitivanih bolesnika je bila MAU. Ona je bila značajno češća kod bolesnika sa dijabetesom u odnosu na bolesnike sa hipertenzijom i ispitanike bez hipertenzije i dijabetesa. Pored toga, prosečna vrednost MAU je bila najveća kod pacijenata sa dijabetesom (4,6 mg/mmol kreatinina) i značajno se razlikovala od vrednosti kod bolesnika sa hipertenzijom (2,2 mg/mmol kreatinina) i onih bez hipertenzije i dijabetesa (1,9 mg/mmol kreatinina). Ovakvi rezultati su očekivani, jer je MAU jedan od prvih znakova dijabetesne nefropatije. Dve osnovne mere prevencije dijabetesne nefropatije su striktna regulacija glikemije i adekvatno lečenje hipertenzije <16<. Međutim, samo 20% ispitanika sa dijabetesom je imalo regulisanu glikemiju, a prosečna vrednost glukoze u krvi je iznosila 9,2 mmol/l. To potvrđuje da je neregulisani dijabetes značajan faktor rizika za nastanak HBB.

Više autora je pokazalo da je hipertenzija nezavisan faktor rizika za pojavu mikroalbuminurije [16-18]. U našoj studiji ciljne vrednosti pritiska su postignute kod gotovo 70% ispitanika sa dijabetesom i kontrolne grupe, ali samo kod 30% ispitanika sa hipertenzijom. Da bi lečenje hipertenzije bilo efikasno u prevenciji hronične bolesti bubrega neophodno je da se postigne ciljni krvni pritisak, ali i da se u lečenju primene inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI) ili blokatori angiotenzin receptora. Iako je značajan procenat bolesnika sa dijabetesom koristio ACEI to ipak nije sprečilo pojavu MAU. Razlog tome bi mogao da bude što je značajan procenat bolesnika sa dijabetesom imao neregulisanu glikemiju, preko 40% je bilo gojazno, a 30% je u momentu ispitivanja imalo krvni pritisak iznad 140/90 mmHg. Sve su to značajni faktori rizika za pojavu MAU.

Kod bolesnika sa hipertenzijom učestalost MAU i proteinurije je bila značajno manja nego kod bolesnika sa dijabetesom. Pojava nefroangioskleroze se, pre svega, ispoljava smanjenjem JGF i smanjenjem bubrega, dok je proteinurija i mikroalbuminurija ili blaga ili odsutna [19,20].

U skladu sa preporukama Nacionalne fondacije za bubreg (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative of the National Kidney Foundation), JGF i albuminurija predstavljaju dva osnovna markera za klasifikaciju i skrining HBB <7<. U ovoj studiji, korišćeno je određivanje proteinurije i albuminurije uz izračunavanje JGF pomoću MDRD formule, te je pronađena različita kombinacija ovih markera u ispitivanim grupama. Kod više od 20 procenta ispitanika je pronađen najmanje jedan marker oštećenja bubrega. Naši rezultati pokazuju učestalost biomarkera HBB u populaciji starije životne dobi sličnu rezultatima dobijenim u nekoliko masivnih skrininga sprovedenih u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, gde je prevalenca JGF<60 mL/min/1,73 m2 iznosila između 3,2 i 11,2% [8,16-18,22] , a albuminurije između 2,4 i 15,6% [8,16,17,22-24]. Gotovo dvostruko viša prevalenca markera HBB otkrivena je u studijama koje su uključivale različite visokorizične grupe stanovništva. Početni rezultati poznatog programa za evaluaciju bolesti bubrega (KEEP) kod pacijenata sa dijabetesom, hipertenzijom ili pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes ili hipertenziju ili HBB pokazala je da je od 6071 ispitanika, 29% imalo albuminuriju, a 16% JGF<60mL/min/1,73 m2 [25]. Rezultati KEEP studije na 100 000 ispitanika pokazali su da je među njima 28,7% imalo HBB, a čak 20,8% HBB stadijum 3 ili više <26<. Slična prevalenca je dobijena u studiji KEEP u Meksiku [27] i u Japanu <28<. U drugim studijama na odraslim pacijentima sa dijabetesom, albuminurija je pronađena kod 20,4–48,6% , a snižena JGF kod 27,5 i 38% slučajeva [29,30]. Pored toga, Barrios i saradnici <31< su pronašli JGF<60 mL/min/1,73m2 kod 24,6% pacijenata sa hipertenzijom i hroničnom ishemijskom bolesti srca. Važno je istaći da su

sve navedene studije, u kojima je pokazana visoka prevalenca HBB kod visokorizičnih grupa pacijenata, pokazale da većina ili gotovo svi uključeni ispitanici nisu znali da imaju bubrežno oboljenje. U našoj studiji prisustvo proteinurije i eritrociturije je bili češće kod bolesnika sa dijabetesom i hipertenzijom nego kod starih bez ove dve bolesti, ali razlike nisu bili statistički značajne. S druge strane, MAU je bila značajno češća kod bolesnika sa dijabetesom nego kod ostalih.

Ova studija ima nekoliko nedostataka. Prvi nedostatak je mali broj ispitanika, pa se dobijena prevalenca biomarkera i ne može porediti sa masovnim studijama skrininga HBB. Pored toga, ovo je studija preseka u kojoj su markeri HBB mereni samo jedanput, te se postavlja pitanje kod koliko ispitanika se moglo raditi o lažno pozitivnim ili lažno negativnim rezultatima. Prisustvo markera nije dovoljan parametar za postavljanje dijagnoze, jer definicija HBB zahteva perzistentnost oštećenja bubrega najmanje tri meseca.

ZAKLJUČAK

Starija životna dob predstavlja samostalan faktor rizika za nastanak HBB. Prisustvo hipertenzije i dijabetesa kod starih doprinosi smanjenju JGF i pojavi MAU, te je potrebno raditi više na prevenciji HBB kod bolesnika sa ova dva oboljenja. Rezultati naše studije su potvrdili da striktna regulacija krvnog pritiska i glikemije, primenom nefarmakoloških mera lečenja i korišćenje ACEI, kao i redovan skrining HBB u visokorizičnim grupama stanovništva, kojima pripadaju i stare osobe, je neophodna i opravdana

LITERATURA

1. Engberg H, Oksuzyan A, Jeune B, et al: Centenarians – a useful model for healthy aging? A 29-year follow-up of hospitalizations among 40,000 Danes born in 1905. Aging Cell 2009;8:270–276.
2. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012 Dostupno na: http://www.usrds.org/2012/pdf/v1_00intro_12.pdf [Datum pristupanja 30.06.2014.
3. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2011. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2013. Dostupno na: http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2011.pdf [Datum pristupanja 30.06.2014.]
4. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. Adv Chronic Kidney Dis 2010;17(4):293<301.
5. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, et al: The aging kidney. Kidney Int 2008;74:710–720.
6. Đukanović Lj. Hronična bolest bubrega kod starih. U: Kulić M, Račić M, urednici. Gerontologija danas. Foča: Medicinski fakultet u Foči; 2013. str. 51-68.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39 (Suppl 1):S1–S266. Available at: http://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf Accessed February 11, 2015
8. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: TheAusDiab Kidney Study. J Am Soc Nephrol 2003;14:S131–S138
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2009; 32 Suppl 1: S13–S61.
10. GrahamI,Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 Suppl 2: E1–40.
11. NielenMMJ, Schellevis FG,Verheij RA. [Prevention of chronic kidney disease in primary care] in Dutch. Utrecht: NIVEL, 2006.
12. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130:461–70.
13. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. Clin Chem Lab Med 2009;47:1017–19.
14. Bačak-Kocman I, et al. Transpantacija bubrega kod starih osoba– važnost obilježja darivatelja i primatelja. Acta Med Croatica 2012; 66 : 203-206
15. Zavod za zaštitu zdravlja Republike Srpske. Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske. Banja Luka; 2010.
16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, VanLente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298: 2038-47.
17. Chen W, Chen W, Wang H, Dong1 X, Liu Q, Mao H, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1205–21.

18. Ležaić V, Dimković N, Perunićić G, Bukvić D, Bajčetić S, Pavlović J, Bontić A, Zec N, MomčilovićD, Stojanović Stanojević M, Djukanović Lj. Rezultati „Beogradske studije ranog otkrivanja bolesti buburega“. U: Djukanović Lj, Ležaić V, Dimković N, urednici. Hipertenzija i hronična bolest bubrega. Monografije Akademije medicinskih nauka SLD. 2010;1:129-148.
19. Zucchelli P. Hypertension and atherosclerotic renal artery stenosis: Diagnostic Approach. J Am Soc Nephrol 2002;13:S184–S186.
20. Ležaić V ,Bajčetić S,Peruničić-Peković G,Bukvić D,Dimković N,Đukanović D. Screening of Elderly for Chronic Kidney Disease . Kidney Blood Press Res 2012 ;35: 497-503.
21. Singh NP, Ingle GK, Saini VK, et al. Prevalence of low glomerular filtration rate, proteinuria and associated risk factors in North India using Cockcroft-Gault and modification of diet in renal disease equation: An observational, cross-sectional study. BMC Nephrol. 2009;10:4.
22. Kim S, Lim CS, Han DC, et al. The prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the associated factors to CKD in urban Korea: A population-based cross-sectional epidemiologic study. J Korean Med Sci. 2009;24(Suppl. 1):S11–S21.
23. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, et al. Early detection of chronic kidney disease: Results of the PolNef study. Am J Nephrol. 2009;29(3):264–273.
24. Heidland A, Bahner U, Deetjen A, et al. Mass screening for early detection of renal disease: Benefits and limitations of selft-esting for proteinuria. J Nephrol. 2009;22:249–254.
25. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al. Early detection of kidney disease in community settings: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis. 2003;42: 22–35.
26. Vassalotti JA, Li S, Chen S-C, Collins AJ. Screening populations at increased risk of CKD: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the public health problem. Am J Kidney Dis. 2009;53(S3):S107–S114
27. Obrador GT, García-García G, Villa AR, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. Kidney Int Suppl. 2010;77(116):S2–S8.
28. Takahashi S, Okada K, Yanai M. The Kidney Early evaluation Program (KEEP) of Japan results from the initial screening period. Kidney Int 2010; 77(suppl): S17-S23.
29. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. Nephrol Dial Transplant 2006;21:88–92.
30. Watanabe Y, Fujii H, Aoki K, Kanazawa Y, Miyakawa T. A cross-sectional survey of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Japanese type 2 diabetic patients at four urban diabetes clinics. Inter Med 2009;48:411–414.
31. Barrios V, Escobar V, Murga N, et al. Clinical profile and management of hypertensive patients with chronic ischemic heart disease and renal dysfunction attended by cardiologists in daily clinical practice. J Hypertens 2008;26(11):2230–2235.

ENGLISH

SCREENING FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE AMONG THE ELDERLY IN PRIMARY CARE

Mirović S.[1], Račić M.[2], Đukanović Lj.[3], Joksimović N. B.[2], Joksimović R. V.[2], Mirić M.[4], Pejić B.[2], Novaković I.[5]
[1] Health Centre Han Pijesak, Bosnia and Herzegovina
[2] University of East Sarajevo, Faculty of Medicine Foča, Bosnia and Herzegovina
[3] University of Belgrade, Faculty of Medicine, Serbia
[4] Faculty of Medicine University of Pristina, Kosovska Mitrovica
[5] Health centre Bijeljina, Bosnia and Herzegovina

SUMMARY
The number of elderly with chronic kidney disease (CKD) is constantly increasing worldwide, and irregular screening of CKD leads to disease discovering usually in advanced stages. The aim of the study was to examine the presence of CKD biomarkers in the elderly primary care patients, and to analyze whether the presence of diabetes and hypertension in elderly increases the risk for microalbuminuria and reduction of glomerular filtration rate (GFR). Cross-sectional study included 90 patients older than 65 years of age who are registered in the Family medicine teaching centre of Health centre Bijeljina. Patients were divided into three groups: first consisted of 30 patients who had neither hypertension nor diabetes nor other chronic disease, second of 30 patients with type 2 diabetes mellitus and third of 30 patients with arterial hypertension. Data on patients were obtained by interview, analysis of medical records and physical examinations. Serum and urine creatinine, proteinuria, microalbuminuria (MAU, turbidimetry), and urinary sediment were analyzed. Biomarkers of chronic kidney disease (GFR <60 mL / min / 1.73m2, proteinuria and mikroalbuminurija<MAU) were found in 20 (22.2%) patients. Among them, 14 had normal GFR and MAU (12) or MAU and proteinuria (2), whereas 6 had GFR <60 mL / min / 1.73m2 of which 3 had proteinuria and / or MAU. The group with diabetes had significantly more MAU compared to the other two groups, while the groups with diabetes and hypertension had slightly more proteinuria and erythrocyturia than control group. Hypertension and diabetes in the elderly may result in development of CKD biomarkers, so prevention and regular screening of CKD in the patients with these two diseases are necessary.

Key words: chronic renal disease, markers, screening, risk factors.