

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marija Matašin

**Pogrešna procjena prevalencija kronične bubrežne bolesti
korištenjem CKD EPI jednadžbe**

Zagreb, 2020.

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Klinike za unutrašnje bolesti, Kliničkoga bolničkoga centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Bojana Jelakovića u sklopu znanstveno-istraživačkih projekata „Endemska nefropatija u Hrvatskoj-epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“ (Ministarstvo znanosti i obrazovanja i sporta 108-000000329, voditelj prof.dr.sc. Bojan Jelaković), Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj (EH-UH 2) (Hrvatska zaklada za znanost (IP-06-2016, voditelj prof.dr.sc. Bojan Jelaković) i Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH 1) (Ministarstvo znanosti i obrazovanja i sporta 0108109, voditelj prof.dr.sc. Bojan Jelaković) i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

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

CCC koeficijent korelacije usklađenosti (engl. *concordance correlation coefficient*)

CKD EPI engl. *Chronic kidney disease epidemiology collaboration*

CP vjerojatnost pokrivanja (engl. *coverage probability*)

DAT dijastolički arterijski tlak

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

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

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

ITM indeks tjelesne mase

KBB kronična bubrežna bolest

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

KV kardiovaskularni

LoA granice dogovora (engl. *limits of agreement*)

MDRD engl. *Modification of diet in renal disease*

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

NKDEP engl. *National Kidney Disease Education Program*

PY engl. *pack years*

SAT sistolički arterijski tlak

TDI ukupni indeks varijance (engl. *total deviation index*)

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Opći i specifični ciljevi rada.....	3
3. Materijali i metode.....	4
4. Rezultati.....	6
5. Rasprava.....	15
6. Zaključci.....	19
7. Zahvale.....	20
8. Popis literature.....	21
9. Dodatni materijali.....	24
Sažetak.....	26
Summary.....	27
Životopis.....	28

1. UVOD

Prema rezultatima epidemioloških studija prevalencija kronične bubrežne bolesti (KBB) iznosi 8-13% uz opažen trend porasta (1,2,3). KBB nije povezana samo s rizikom nastanka terminalne bubrežne bolesti i potrebe za nadomjesnim bubrežnim liječenjem nego je već u ranim fazama nezavisni faktor kardiovaskularnoga (KV) rizika tako da samo jedan od pet bolesnika s KBB doživi potrebu za nadomjesnim bubrežnim liječenjem dok ostali umru najčešće od KV ili cerebrovaskularnih smrti (4,5,6). Najvažniji faktori koji dovode do porasta prevalencije KBB su šećerna bolest, arterijska hipertenzija i pretilost (1,4,6). Prevalencija svih tih rizičnih čimbenika u svijetu raste pa se pretpostavlja kako će 2025. godine 21% muškaraca i 18% žena biti pretilo, tj. imati indeks tjelesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (7). Pretilost dovodi do oštećenja bubrežne funkcije i strukture, povezana je s rizikom nastanka i progresije KBB, a u početnim fazama dovodi do glomerularne hiperfiltracije (8,9,10,11). Danas se zna kako je glomerularna hiperfiltracija udružena s albuminurijom faktor rizika za progresiju KBB, ali i za KV incidente i smrt (11,12,13). Trenutno se vode rasprave o pravilnoj definiciji KBB i točnoj definiciji glomerularne hiperfiltracije, ali sve se temelji na određivanju glomerularne filtracije (GFR) koja se smatra najboljom mjerom procjene ukupne bubrežne funkcije (14-19). No, i ovdje su otvorena brojna pitanja (20). Idealno bi bilo direktno mjeriti GFR, no to je skupo i nepraktično za svakodnevni klinički rad ili za analize u epidemiološkim istraživanjima. Mjerenje klirensa kreatinina može biti pouzdano jedino ukoliko se 24-satni urin skupi točno što je opterećujuće za bolesnike koji često to ne učine ispravno. Zbog toga su predložene brojne jednadžbe za procjenu GFR (eGFR), a danas je u svijetu prihvaćena i od međunarodnih društava preporučena CKD EPI jednadžba koja je uvrštena u smjernice (14,21). No, problem s CKD EPI jednadžbom je što nije validirana u pretilih osoba i koristi jedinstven faktor indeksiranja GFR prema površini tijela (BSA) od $1,73 \text{ m}^2$ što odgovara prosječnoj BSA 25-o godišnjih Amerikanaca početkom prošloga stoljeća i značajno je manja od prosječne BSA današnje populacije (22-28). Danas se općenito dovodi u pitanje fiziološka opravdanost indeksiranja GFR prema BSA i predlažu se neke druge varijable kao ekstracelularni volumen, tjelesna visina, nemasna tjelesna masa i drugo (29). Dodatno, jednadžbe koje se danas najčešće koriste za procjenu BSA (Dubois&Dubois i Moesteller) nisu validirane u pretilih osoba (29,30,31). Budući da indeks tjelesne mase snažno korelira s BSA, indeksiranje za BSA uklanja učinak ITM što u viših kategorija ITM dovodi do podcjenjivanja vrijednosti eGFR (29,33). Također, smatra se da GFR ne bi trebalo indeksirati za BSA ili za bilo koju drugu varijablu kod individualnog određivanja doze lijekova, u praćenju promjena bubrežne funkcije kod pojedinaca kada se ne očekuju promjene nemasne mase, u pravilnoj procjeni GFR bubrežnih donora, te da GFR ima smisla indeksirati jedino kada želimo usporediti osobe različitih tjelesnih proporcija (9,22,23,29,32). Dakle, danas je za postavljanje dijagnoze KBB i procjenu eGFR preporučena jednadžba (CKD EPI) koja nije validirana u pretilih osoba koji čine oko 30% opće populacije, koja za indeksiranje koristi BSA što je generalno fiziološki upitno, što se BSA procjenjuje jednadžbama koje isto tako nisu validirane u pretilih osoba i što se za indeksiranje koristi jedinstven broj od $1,73 \text{ m}^2$ koji je ispod prosjeka BSA današnje populacije. Na taj način, indeksiranjem GFR za jedinstvenu BSA u trećini populacije bubrežna funkcija je podcjenjena, tj. izračunavaju se niže vrijednosti eGFR što posljedično dovodi s jedne strane do lažno veće prevalencije KBB u općoj populaciji i posebno u pretilih osoba, a s druge strane maskira i umanjuje stvarnu prevalenciju glomerularnih hiperfiltratora, još uvijek zanemarene podskupine osoba s povećanim renalnim i KV rizikom (33,34,36). Premda se o tome raspravlja godinama, i premda su neki autori dokazali značajne razlike i izmjerenih i procijenjenih vrijednosti GFR kada se uspoređuju rezultati dobiveni pomoću indeksiranih jednadžbi s rezultatima dobivenim bez indeksiranja za jedinstven BSA broj od $1,73 \text{ m}^2$, i premda su neka međunarodna nefrološka društva predožile de-indeksaciju eGFR, u službenim međunarodnim smjernicama to još nije promijenjeno (14,19,23,43,37,38,39). Izravno izmjerena GFR je zlatni standard i trebala bi biti uključena u redovan klinički rad, ali

zbog cijene i (relativne) nepraktičnosti, to još nije objektivno moguće niti se primjenjuje (20). U ovom radu stoga smo željeli analizirati razlike između pojedinih jednadžbi kako bismo procijenili je li određena jednadžba pouzdanija u pojedinim ITM kategorijama, napose u pretilih, u skupini osoba kod kojih su jednadžbe najmanje precizne i pouzdane. Naš cilj bio je u slučajnom uzorku opće ruralne populacije kontinentalne Hrvatske usporediti vrijednosti eGFR izračunate korištenjem službeno preporučene CKD EPI jednadžbe s vrijednostima GFR izračunatim korištenjem jednadžbi koje smo de-indeksirali korištenjem individualnih vrijednosti BSA. Mi smo slijedili preporuku *National Kidney Disease Education Program* (NKDEP, www.nkdep.nih.gov) prema kojoj eGFR treba pomnožiti s procijenjenom individualnom BSA dobivenom korištenjem Moesteller ili DuBois&DuBois jednadžbi i tada se GFR izražava u ml/min (39). Sljedeći cilj bio je analizirati razlike u prevalenciji pojedinih kategorija eGFR i prevalenciji glomerularnih hiperfiltratora. Dodatno, cilj nam je bio usporediti ove jednadžbe sa Salazar Corcoran jednadžbom, jedinom jednadžbom koja je izvedena u pretilih osoba i koju neki autori predlažu kao jednadžbu izbora u pretilih osoba uz ograničenje da niti ova jednadžba nije dovoljno dobro validirana (40,41).

2. OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI

Opći cilj

Analizirati razlike u prevalenciji kronične bubrežne bolesti definirane kao stadij procijenjene glomerularne filtracije (eGFR) $\geq 3A$ i razlike u učestalost glomerularnih hiperfiltratora korištenjem službeno preporučene CKD EPI jednadžbe i jednadžbi koje koriste individualno procijenjenu površinu tijela, tzv. de-indeksirane jednadžbe.

Specifični ciljevi

1. Odrediti prosječnu površinu tijela naše populacije.
2. Analizirati razlike u vrijednostima eGFR izračunatim CKD EPI jednadžbom gdje se za indeksaciju koristi jedinstven broj površine tijela od $1,73 \text{ m}^2$ s vrijednostima eGFR izračunatim de-indeksiranim jednadžbama koje uključuju realnu, današnju, individualnu BSA.
3. Analizirati podudarnost CKD EPI jednadžbe koja je službeno navedena u međunarodnim smjernicama, ali za indeksaciju koristi opsolentni broj površine tijela od $1,73 \text{ m}^2$ s de-indeksiranim jednadžbama koje koriste individualne vrijednosti površine tijela.
4. Analizirati podudarnost Salazar Corcoran jednadžbe koja je izvedena u pretilih osoba i predložena za korištenje u toj skupini osoba s CKD EPI jednadžbom i s de-indeksiranim jednadžbama koje koriste individualne vrijednosti površine tijela.

3. MATERIJALI I METODE

Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 3305 odraslih osoba koji su bili ispitanici uključeni u znanstveno-istraživački projekt „Endemska nefropatija u Hrvatskoj-epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“ (Ministarstvo znanosti i obrazovanja i sporta 108-000000329). Od njih je 2198 imalo određene vrijednosti koncentracije serumskoga kreatinina, a 2058 i vrijednosti tjelesne visine i tjelesne mase pomoću kojih su se mogle izračunati individualne površine tijela (BSA). Svi sudionici potpisali su pismeni informirani pristanak i ispunili opsežan upitnik koji je sadržavao podatke o osobnoj i obiteljskoj anamnezi te su klinički pregledani. Mjerenja i prikupljanje podataka učinili su liječnici i studenti medicine koji su prethodno prošli trening kako bi mjerenja i prikupljanja podataka i uzoraka bilo uniformna. Istraživanje je odobreno od etičkoga povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Rezultati prosječne površine tijela i rezultati prevalencije pojedinih kategorija indeksa tjelesne mase uspoređeni su s rezultatima dobivenim u reprezentativnom randomiziranom uzorku opće odrasle populacije Hrvatske, ispitanika uključenih u znanstveno-istraživački projekte „Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj“ (EH-UH 1) (Ministarstvo znanosti i obrazovanja i sporta 0108109) i Hrvatske zaklade za znanost „Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj“ (EH-UH 2) (IP-06-2016).

Metode

Svi ispitanici su bili klinički pregledani. Dob je dobivena iz prikupljenih podataka u upitniku. Tjelesna visina je izmjerena u stojećem položaju bez obuće i izražena u centimetrima, a tjelesna masa je izvagana bez obuće u laganoj odjeći i izražena je u kilogramima. Indeks tjelesne mase izračunat je kao omjer tjelesne mase u kilogramima i kvadrata tjelesne visine u metrima. Prema vrijednosti ITM ispitanici su podijeljeni u tri kategorije: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ pretilost; $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ prekomjerena tjelesna masa; i $< 25 \text{ kg/m}^2$ normalna tjelesna masa. Trbušna pretilost definirana je kao opseg struka za muškarce $> 102 \text{ cm}$ i za žene $> 88 \text{ cm}$. Površina tijela izračunata je koristeći DuBois&DuBois i Moestellerove jednadžbe (dodatni materijali tablica 1). Arterijski tlak mjereno je oscilometrijskim uređajem Omron M6 na nedominantnoj ruci tri puta u sjedećem položaju nakon 5 minuta mirovanja s orukvicom odgavarajuće veličine u skladu sa smjernicama ESH/ESC. Iz zbroja drugoga i trećeg mjerenja je izračunata prosječna vrijednost arterijskoga tlaka koja je kasnije korištena u analizama. Arterijska hipertenzija je definirana kao arterijski tlak $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ i/ili uzimanje antihipertenzivne terapije. Šećerna bolest definirana je kao potvrđan anamnestički podatak i/ili antidijabetička terapija i/ili vrijednost glukoze natašte $>7 \text{ mmol/L}$.

Nakon ispunjenoga upitnika i provedenih mjerenja ispitanicima je uzet uzorak krvi natašte i drugi jutarnji uzorak urina. Uzorci su označeni jedinstvenim identifikacijskim kodom kako bi se uklonila laboratorijska i istraživačka pristranost. Serumski kreatinin izmjereno je na Olympus 2700 analizatoru Jaffé kinetičkom nekompenziranom metodom s kontinuiranim mjerenjima (Beckman-Coulter, Kalifornija, SAD). Kalibracija je izvršena pomoću kalibratora iste tvrtke koji se mogu pratiti po IDMS metodi i standardnom referentnom materijalu (SRM) 909B, razina 2, Nacionalni institut za standarde i tehnologiju (NIST, SAD) za serum i NIST referentnom materijalu SRM 914a (čistoća kreatinina tvari $99,7 \pm 0,3\%$) za uzorke urina. Kontinuirana unutarnja kontrola kvalitete provođena je tijekom cijele studije upotrebom materijala za kontrolu kvalitete koji su pružili odgovarajući proizvođači. Procijenjena GFR je izračunata pomoću CKD EPI jednadžbe koristeći vrijednosti serumskoga kreatinina izražena za prosječnu, jedinstvenu BSA od $1,73 \text{ m}^2$. Vrijednosti eGFR su zatim izračunate pomoću de-indeksiranih jednadžbi koristeći srednju vrijednost BSA svih ispitanika ove skupine

koje su dobivene pomoću DuBois&DuBois i Moesteller jednadžbi (CKD DB i CKD M) i konačno koristeći iste jednadžbe, ali sada koristeći individualne vrijednosti BSA svakoga pojedinca (CKD DBi i CKD Mi) (dodatni materijali tablica 1). Na koncu, GFR smo izračunali pomoću Salazar Corcoran jednadžbe (dodatni materijali tablica 1). Ispitanici su prema KDIGO smjernicama klasificirani u stadije KBB ovisno o vrijednostima eGFR. Glomerularna hiperfiltracija je definirana kao vrijednost eGFR iznad 95-og percentila izračunata pomoću CKD EPI, CKD Di, CKD Mi i Salazar Corcoran jednadžbi za svaku dobnu dekadu ovisno o spolu. Dekade su definirane kao ≤ 30 godina, 31-40 godina, 41-50 godina, 51-60 godina, 61-70 godina, 71-80 godina, 81-90 godina.

Statistička analiza

Kategorijske varijable prikazane su u obliku postotaka, a kontinuirane varijable kao aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ili kao medijani s interkvartilnim rasponom (25. i 75. percentil). Distribucija podataka testirana je D'Agostino Pearsonovim testom i grafički. U analizi kategorijskih varijabli korišten je χ^2 -test, a u slučaju malih uzoraka Fisherov egzaktni test. Za usporebu dvije kontinuirane varijable korišten je dvosmjerni T-test za nezavisne ili uparene uzorke za parametrijsku, ili Mann-Whitney U test ili Wilcoxon test za neparametrijsku analizu. Za usporedbu više od dvije skupine pravilno raspodjeljenih varijabli korištena je analiza varijance (ANOVA) i Tukey-Kramer test za post hoc analizu, a za usporedbu više od dvije skupine nepravilno raspodjeljenih varijabli Kruskal-Wallis test te post hoc Mann-Whitney U-test. Korelacija je prikazana koristeći Pearsonov korelacijski koeficijent. Statistička značajnost postavljena je na 0,05. Slaganje između eGFR jednadžbi prikazano je pomoću statističkih indeksa slaganja za kontinuirane podatke: koeficijent korelacije usklađenosti (CCC, engl. *concordance correlation coefficient*), ukupni indeks varijance (TDI, engl. *total deviation index*) i vjerojatnost pokrivanja (CP, engl. *coverage probability*). Koeficijent korelacije usklađenosti prikazuje vrijednosti od 0 do 1, te $CCC > 0,90$ označava optimalno slaganje između jednadžbi. Snaga slaganja je definirana kao slaba ako je $CCC < 0,90$; umjerenja ako je $CCC = 0,90-0,95$; značajan ako je $CCC = 0,95-0,99$; i gotovo savršena ako je $CCC > 0,99$. TDI obuhvaća i označava velik udio podataka unutar granice dopuštenih razlika između dviju jednadžbi. Empirijski TDI izračunat je za teorijski TDI od 10% i CP od 90%. Tako npr. TDI od 60% predstavlja loše slaganje jer znači da se 90% vrijednosti eGFR nalazi između $\pm 60\%$ referentnih vrijednosti. Idealna situacija jest kada je TDI $< 10\%$ što znači da se 90% vrijednosti eGFR nalazi između $\pm 10\%$ referentnih vrijednosti. Vjerojatnost pokrivanja prikazuje omjer uparenih podataka koji se nalaze unutar dopuštenog odstupanja temeljenog na apsolutnoj razlici ili proporcionalnoj promjeni. Vjerojatnost pokrivanja prikazuje vrijednosti 0 do 1, a procjenjuje je li TDI manji od unaprijed određenoga fiksnog postotka. Za usporedbu srednjih vrijednosti različitih eGFR jednadžbi korištena je Bland Altman metoda kojom se procijenilo odstupanje pojedinih jednadžbi u različitim ITM kategorijama. Granice dogovora (LoA, engl. *limits of agreement*) definirane su kao srednja razlika $\pm 1,96$ SD razlike. Što je uži razmak između granica, to je bolja podudarnost dviju metoda. Predloženo je da LoA između dviju jednadžbi ne prelazi $\pm 10\%$ izmjerene, odnosno referentne metode. Ako te granice ne prelaze najveću dopuštenu razliku između metoda Δ (razlike unutar prosjeka $\pm 1,96$ SD nisu klinički važne), dvije metode se smatraju sporazumnima i mogu se ravnopravno koristiti. Odstupanje (engl. *bias*) je definirano kao srednja razlika između dviju jednadžbi. Preciznost (engl. *precision*) je definirana kao standardna devijacija odstupanja gdje široki rasponi znače malu preciznost. Točnost (engl. *accuracy*) je definirana kao postotak eGFR vrijednosti unutar 10% (P10) ili 30% (P30) granica referentne vrijednosti eGFR. U istraživanjima osobina GFR jednadžbi najčešće korišten pokazatelj je P30 koji je definiran kao postotak GFR vrijednosti koje se nalaze $\pm 30\%$ izmjerene GFR, tj. u našem slučaju referentne eGFR, a P10 je pokazatelj definiran kao postotak GFR vrijednosti koje se nalaze $\pm 10\%$ izmjerene GFR, tj. u našem slučaju referentne eGFR. U analizi podataka korišten je statistički program IBM SPSS verzija 23.

4. REZULTATI

Karakteristike 2058 ispitanika prikazane su u tablici 2 u dodatnim materijalima, a obilježja ispitanika razvrstanih prema ITM navedeni su u tablici 1. Prosječna dob cijele skupine je bila $50,09 \pm 16,77$ godina. Žene su bile zastupljenije (60,2%). Prosječni ITM cijele skupine bio je u kategoriji prekomjerne tjelesne mase i iznosio je $27,64 \pm 5,43$ kg/m², a 36,1% ispitanika imalo je trbušnu (visceralnu) pretilost. Ukupno je 34,35% ispitanika imalo ITM < 25 kg/m², dok je 29,65% ispitanika imalo ITM ≥ 30 kg/m². Žene su imale učestaliju trbušnu pretilost od muškaraca (44,71% prema 23,08%; $\chi^2 = 113,31$; $p < 0,001$), i više ih je imalo ITM ≥ 30 kg/m² (32,6% prema 25,15%; $\chi^2 = 30,22$; $p < 0,001$), dok je više muškaraca imalo ITM 25-30 kg/m². U cijeloj skupini postoji statistički značajna razlika u BSA koristeći jednadžbe DuBois&DuBois i Moesteller u odnosu na trenutno preporučenu vrijednost od 1,73 m² ($1,87 \pm 0,21$ m²; $1,90 \pm 0,22$ m²; $p < 0,0001$). BSA vrijednosti značajno su se razlikovale između spolova izračunate s DuBois&DuBois jednadžbom (žene $1,79 \pm 0,18$, muškarci $2,01 \pm 0,18$; $p < 0,001$) i s Moesteller jednadžbom (žene $1,82 \pm 0,2$, muškarci $2,03 \pm 0,2$; $p < 0,001$). BSA je bila najmanja u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² i stupnjevito je statistički značajno rasla u višim kategorijama ITM jednako kao što su rasle i učestalost arterijske hipertenzije i učestalost šećerne bolesti. Ukupno je bilo 21,48% pušača, statistički više muškaraca nego žena ($p < 0,001$). Najviše pušača je bilo u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² (32,25%), a najmanje u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² (12,79%). Arterijska hipertenzija je verificirana u 54,28% ispitanika, a šećerna bolest u 12,7%, bez razlika između spolova, s prosječnim vrijednostima arterijskog tlaka $138,23/82,74 \pm 24,57/12,73$ mmHg. Muškarci su imali prosječno više vrijednosti arterijskoga tlaka ($p < 0,001$). Metabolički parametri stupnjevito su se statistički značajno mijenjali u višim kategorijama ITM. Vrijednosti ukupnoga kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida su bile najviše, a HDL kolesterola najniže u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² ($p < 0,001$). U cijeloj skupini ispitanika uočili smo značajne razlike između eGFR vrijednosti uspoređujući CKD EPI jednadžbu s CKD DBi i CKD Mi jednadžbama ($p < 0,001$). Uočili smo razliku uspoređujući jednadžbe CKD DB i CKD M ($p < 0,001$), no ta razlika je minimalna i iznosi manje od 1,5 ml/min. Statistička značajnost nije uočena uspoređujući CKD DB (u de-indeksacijskoj jednadžbi korištena srednja vrijednost svih ispitanika) i CKD DBi (u de-indeksacijskoj jednadžbi korištene individualne vrijednosti) jednadžbe ($p = 0,496$), te CKD M i CKD Mi jednadžbe ($p = 0,956$). Korištenjem svih jednadžbi žene su imali statistički značajno niže vrijednosti eGFR ($p < 0,001$).

U skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² nije bilo razlika u procijenjenoj GFR između CKD EPI, CKD DBi i CKD Mi jednadžbi ($p = 0,74$, $p = 0,966$), dok su vrijednosti izračunate Salazar Corcoran jednadžbom bile statistički značajno veće ($p < 0,001$). U skupinama ispitanika s ITM 25-30 kg/m² i s ITM ≥ 30 kg/m² vrijednosti GFR izračunate pomoću CKD EPI jednadžbe bile su statistički značajno niže od vrijednosti izračunatih pomoću ostalih jednadžbi ($p < 0,001$). Razlike između vrijednosti eGFR izračunatih pomoću CKD DBi, CKD Mi i Salazar Corcoran bile su statistički značajne ($p < 0,001$), ali te razlike su bile male i u skupini s ITM 25-30 kg/m² su iznosile 3,3 ml/min odnosno 4,5 ml/min, a u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² su iznosile 0,63 ml/min odnosno 3,4 ml/min. Kao što je prikazano u tablici 2 i slici 1, u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² prevalencija KBB definirana kao eGFR \geq stadij 3A bila je značajno veća kada se eGFR izračuna koristeći CKD EPI nego kada se koristi ili CKD DBi (9,5% vs. 6,1%; $\chi^2 = 5,422$; $p = 0,019$) ili CKD Mi (9,5% vs. 5,3%; $\chi^2 = 8,586$; $p = 0,003$). Nasuprot tome u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² prevalencija KBB bila je manja kada smo koristili CKD EPI u odnosu na CKD DBi (5,0% vs. 7,1%; $\chi^2 = 3,277$; $p = 0,07$) ili u odnosu na CKD Mi jednadžbu (5,0% vs. 7,2%; $\chi^2 = 3,277$; $p = 0,07$). Raspodjela stadija eGFR prema različitim kategorijama ITM pokazuje da je u skupini ispitanika s ITM 25-30 kg/m² i u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² veći udio osoba u eGFR stadiju 1, a manji u eGFR stadiju 2 kada se koriste CKD DBi i CKD Mi jednadžbe u odnosu na CKD EPI ($p < 0,0001$), dok to nije bio slučaj za bolesnike s ITM < 25 kg/m². U skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² najviše glomerularnih hiperfiltratora je

bilo kada smo koristili CKD EPI jednadžbu u usporedbi s CKD DBi (6,9% vs. 1%; $\chi^2=47,79$; $p<0,001$) i CKD Mi (6,9% vs. 0,6%; $\chi^2=37,95$; $p<0,001$) jednadžbama. Nasuprot tome, u skupini ispitanika s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ značajno najmanje glomerularnih hiperfiltratora je bilo kada smo koristili CKD EPI jednadžbu u usporedbi s CKD DBi (3,8% vs. 12,3%; $\chi^2=30,02$; $p<0,001$) i CKD Mi (3,8% vs. 12,8%; $\chi^2=32,6$; $p<0,001$) jednadžbama. Razlika je uočena i kada smo usporedili CKD EPI sa Salazar Corcoran jednadžbom (3,8% vs. 6,2%; $\chi^2=3,88$; $p=0,048$). Korištenjem Salazar Corcoran jednadžbe uočili smo značajno manju prevalenciju glomerularnih hiperfiltratora nego kada smo koristili CKD DBi i CKD Mi ($p<0,001$). U skupini ispitanika u ITM kategoriji 25-30 kg/m^2 nije bilo razlika u prevalenciji glomerularnih hiperfiltratora koristeći bilo koju jednadžbu. Kada smo koristili CKD EPI jednadžbu u skupini ispitanika s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ uočili smo statistički značajno više glomerularnih hiperfiltratora nego u skupini ispitanika s $ITM 25-30 \text{ kg/m}^2$ (6,9% vs. 4,0%; $\chi^2=5,79$; $p=0,016$) i u skupini ispitanika s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (6,9% vs. 3,8%; $\chi^2=6,32$; $p=0,011$). Koristeći CKD DBi jednadžbu dobili smo posve suprotne rezultate tako je u skupini ispitanika s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ bilo statistički značajno manje glomerularnih hiperfiltratora nego u skupinama ispitanika s $ITM 25-30 \text{ kg/m}^2$ (1% vs. 4,8%; $\chi^2=32,37$; $p=0,001$) i $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (1% vs. 12,3%; $\chi^2=88,95$; $p<0,0001$). Sukladne rezultate smo dobili korištenjem CKD Mi jednadžbe (0,6% vs. 3,9%; $\chi^2=18,24$; $p<0,001$; i 0,6% vs. 12,8%; $\chi^2=83,76$; $p<0,001$). U cijeloj skupini korištenjem CKD EPI jednadžbe bilo je 5,9% manje glomerularnih hiperfiltratora u usporedbi s CKD Mi jednadžbom i 13,9% manje u usporedbi s CKD DBi jednadžbom. U skupini ispitanika s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ bilo je čak 69,3% manje glomerularnih hiperfiltratora kada se koristi CKD EPI u odnosu na CKD DBi, 70,5% manje u odnosu na CKD Mi jednadžbu i 39,5% u odnosu na Salazar Corcoran jednadžbu. Suprotni rezultati su dobiveni u skupini ispitanika s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ gdje je bilo čak 85,7% više glomerularnih hiperfiltratora korištenjem CKD EPI u usporedbi s CKD DBi, 91,8% u usporedbi s CKD Mi i 36,7% više u odnosu na Salazar Corcoran jednadžbu.

Međusobne povezanosti jednadžbi bile su statistički značajne u sve tri ITM kategorije (tablica 3). Razlika između koeficijenta korelacije bila je najslabija između CKD EPI i Salazar Corcoran jednadžbi. Povezanost je bivala slabija kako je rastao ITM što je u skladu s činjenicom da je CKD EPI jednadžba izvedena u skupini ispitanika s prosječnim ITM od oko 28 kg/m^2 , a Salazar Corcoran jednadžba je validirana za osobe s $ITM \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Bland Altmanovim analizama sistemska razlika između CKD EPI i Salazar Corcoran jednadžbi je bila statistički značajna u svim ITM kategorijama (slika 2A i 2B). Razlika raste kako raste kategorija ITM što je u skladu s drugim opažanjima kako CKD EPI uz porast ITM pokazuje niže vrijednosti eGFR i time precjenjuje prevalenciju KBB i podcjenjuje prevalenciju glomerularnih hiperfiltratora. Uspoređujući CKD EPI s CKD DBi nismo uočili sistemske razlike u skupini ispitanika s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ zbog toga što je BSA te naše podskupine bio 1,73 m^2 , dakle posve jednak BSA koji se koristi u CKD EPI jednadžbi. Sistemske razlike u višim kategorijama ITM su značajne i rastu kako raste ITM kategorija što je odraz porasta BSA korištenog u CKD DBi jednadžbi u višim ITM kategorijama. Sistemske razlike smo uočili između CKD DBi i Salazar Corcoran jednadžbi. U skupini ispitanika s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ ta razlika je ista kao što je razlika između CKD EPI i Salazar Corcoran, ali u višim kategorijama ITM razlike između CKD DBi i Salazar Corcoran su manja nego što su razlike između CKD EPI i Salazar Corcoran jednadžbi što govori u prilog većoj pouzdanosti CKD DBi od CKD EPI u osoba s većim ITM. Uspoređujući CKD EPI jednadžbu sa Salazar Corcoran jednadžbom uočili smo da razlike između te dvije jednadžbe rastu, a preciznost pada kako raste kategorija ITM. Pouzdanost je mala u svim ITM kategorijama, a najmanja je u skupini s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Nasuprot tome, uspoređujući CKD EPI jednadžbu s CKD DBi jednadžbom uočili smo kako je razlika najmanja, a preciznost i pouzdanost su najveće u skupini ispitanika s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$. Sukladne rezultate dobili smo uspoređujući CKD EPI jednadžbu s CKD Mi jednadžbom. Uspoređujući CKD DBi jednadžbu sa Salazar Corcoran jednadžbom uočili smo da je razlika najmanja u skupini ispitanika s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$, a preciznost i pouzdanost su u toj

skupini ispitanika bile najveće. Razlika je manja nego što je bila razlika između CKD EPI jednadžbe i Salazar Corcoran jednadžbe. Najmanja razlika između CKD DBi jednadžbe i Salazar Corcoran jednadžbe uočena je u skupini ispitanika s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ u odnosu na razlike u drugim ITM kategorijama. Ta razlika je značajno manja nego što je razlika između CKD EPI jednadžbe i Salazar Corcoran jednadžbe. Preciznost je također bila značajno veća između CKD DBi i Salazar Corcoran jednadžbi nego između CKD EPI i Salazar Corcoran, dok točnost nije bila bitnije različita. U skupini ispitanika s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$ koji imaju BSA približno jednaku jedinstvenom broju od $1,73 \text{ m}^2$ koji se koristi u CKD EPI jednadžbi uočili smo najmanju razliku, najveću preciznost i najveću pouzdanost, dakle najpodudarnije rezultate dobili smo kada smo usporedili CKD EPI jednadžbu s CKD DBi/CKDMi jednadžbama. S druge strane, u skupini ispitanika s $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ najmanja razlika, najveća preciznost i najveća pouzdanost, dakle najpodudarnije rezultate, uočili smo između Salazar Corcoran jednadžbe koja je izvedena u pretilih osoba i CKD DBi/CKDMi jednadžbama. Očekivano, najbolje rezultate usporedbi smo dobili između CKD DBi i CKD Mi jednadžbi u svim ITM kategorijama. Razlika međutim i ovdje raste s porastom ITM, a najveća je u ispitanika s najvećim vrijednostima eGFR što je opaženo i u međusobnim sistemskim razlikama drugih jednadžbi što je grafički prikazano u Bland Altmanovim analizama (slika 2A i 2B), a u skladu je s opažanjima drugih autora.

Tablica 1. Karakteristike ispitanika razvrstanih prema indeksu tjelesne mase

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

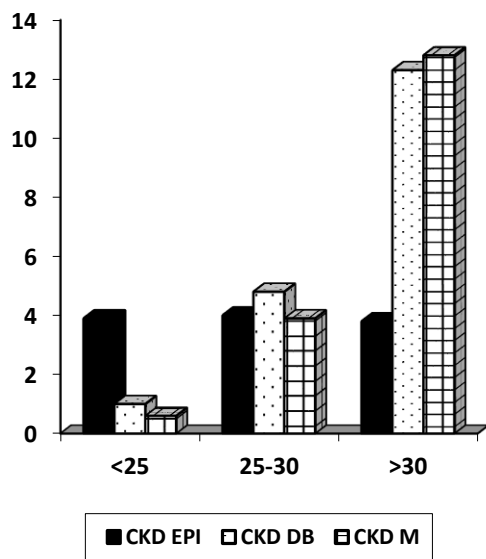
Vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su kao aritmetička sredina ± SD, a kategoričke kao postotak (broj). ITM: indeks tjelesne mase; PY: pušačke godine (engl. *pack-years*); SAT: sistolički arterijski tlak; DAT: dijastolički arterijski tlak; HDL: lipoproteini velike gustoće; LDL: lipoproteini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

Tablica 2. Prevalencija kronične bubrežne bolesti (KBB) i distribucija stadija KBB ovisno o korištenim jednadžbama i ovisno o kategorijama indeksa tjelesne mase (ITM)

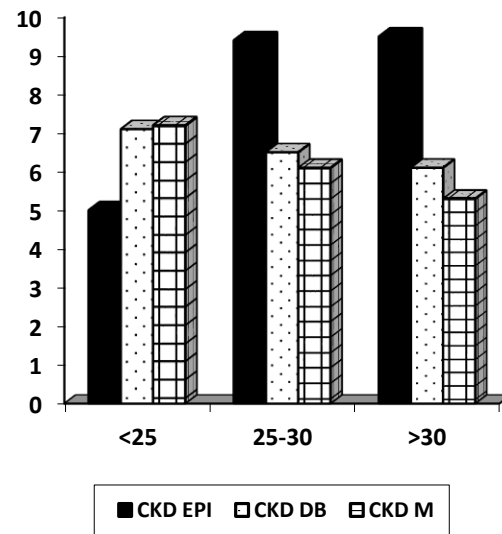
KBB stadij	CKD EPI ml/min/1,73 m ² , % (n)	CKD DBi ml/min, % (n)	CKD Mi ml/min, % (n)	Salazar Corcoran ml/min, % (n)
ITM ≥ 30 kg/m ² (n=610)				
1	28,7 (175)	57,5 (351)	63 (384)	62,1 (379)
2	61,8 (377)	36,4 (222)	31,8 (194)	31,3 (191)
3a	6,7 (41)	4,8 (29)	4,3 (26)	5,4 (33)
3b	2,3 (14)	0,8 (5)	0,5 (3)	0,7 (4)
4	0,5 (3)	0,5 (3)	0,5 (3)	0,5 (3)
5	-	-	-	-
≥ 3a	9,5 %	6,1%	5,3%	6,6%
GHF	3,8 (23)	12,3 (75)	12,79 (78)	6,2 (38)
ITM 25-30 kg/m ² (n=741)				
1	39,8 (295)	57,9 (429)	60,1 (445)	60,6 (449)
2	50,7 (376)	34,7 (257)	32,8 (243)	28,7 (213)
3a	6,9 (51)	4,9 (36)	4,7 (35)	7,4 (55)
3b	2,3 (17)	2,2 (16)	2,3 (17)	2,6 (19)
4	0,1 (1)	0,3 (2)	0,1 (1)	0,5 (4)
5	0,1 (1)	0,1 (1)	-	0,1 (1)
≥ 3a	9,4 %	6,5 %	6,1 %	10,6%
GHF	4,05 (30)	4,86 (36)	3,91 (29)	4,5 (33)
ITM < 25 kg/m ² (n=707)				
1	57,7 (408)	55,6 (393)	55,4 (392)	67,5 (477)
2	37,3 (264)	37,3 (264)	37,5 (265)	23,8 (168)
3a	3,1 (22)	5,1 (36)	5 (35)	5,8 (41)
3b	1,3 (9)	1,4 (10)	1,6 (11)	2,4 (17)
4	0,6 (4)	0,6 (4)	0,6 (4)	0,6 (4)
5	-	-	-	-
≥ 3a	5,0 %	7,1%	7,2 %	8,8%
GHF	6,1 (49)	1 (7)	0,57 (4)	4,4 (31)

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

A



B



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

Tablica 3. Odstupanja, preciznost, točnost, granice pouzdanosti, koeficijenti korelacija i indeksi devijacija između pojedinih jednadžbi

	N	Rasap/odstupanja (bias) Srednja vrijednost (95% CI)	Preciznost	Točnost P10, % Srednja vrijednost (95% CI)	Točnost P30, % Srednja vrijednost (95% CI)	Granice podudarnosti (LoA)	CCC Srednja vrijednost (95% CI)	TDI	CP
CKD EPI vs. CKD DBi									
Cijela skupina	2058	-7,3 (-7,80 to -6,86)	42,74	31,24 (29,24 to 33,29)	73,28 (71,31 to 75,18)	-28,7 to 14,04	0,87 (0,86 to 0,88)	21,56	0,54
ITM < 25	707	-0,4 (-1,07 to 0,27)	18,21	37,48 (33,9 to 41,17)	81,61 (78,55 to 84,4)	-18,25 to 17,45	0,92 (0,91 to 0,93)	14,95	0,73
ITM 25-30	741	-8,7 (-9,37 to -8,04)	18,41	27,4 (24,22 to 30,77)	70,31 (66,88 to 73,58)	-26,74 to 9,34	0,90 (0,89 to 0,91)	20,66	0,53
ITM ≥ 30	610	-13,6 (-14,44 to -12,82)	20,36	25,25 (21,85 to 28,89)	64,26 (60,31 to 68,07)	-33,58 to 6,32	0,79 (0,76 to 0,81)	26,69	0,35
CKD EPI vs. CKD Mi									
Cijela skupina	2058	-8,64 (-9,14 to -8,14)	45,68	30,27 (28,29 to 32,31)	72,21 (70,22 to 74,14)	-31,48 to 14,2	0,85 (0,84 to 0,86)	23,76	0,49
ITM < 25	707	-0,25 (-0,92 to 0,42)	35,36	37,06 (33,49 to 40,74)	82,6 (79,6 to 85,32)	-17,93 to 17,43	0,92 (0,91 to 0,93)	14,84	0,73
ITM 25-30	741	-10,01 (-10,67 to -9,35)	35,89	26,05 (22,92 to 29,37)	68,29 (64,8 to 71,63)	-27,96 to 7,93	0,89 (0,88 to 0,90)	21,76	0,48
ITM ≥ 30	610	-16,7 (-17,55 to -15,85)	41,77	22,3 (19,06 to 25,82)	60,66 (56,66 to 64,56)	-37,58 to 4,19	0,73 (0,71 to 0,76)	30,35	0,26
CKD EPI vs. S-C									
Cijela skupina	2058	-12,6 (-13,30 to -11,95)	61,41	20,31 (18,59 to 22,11)	60,30 (58,15 to 62,42)	-43,33 to 18,08	0,79 (0,78 to 0,8)	32,87	0,36
ITM < 25	707	-7,7 (-8,73 to -6,66)	28,06	28,29 (25 to 31,77)	68,88 (65,32 to 72,28)	-35,19 to 19,8	0,84 (0,82 to 0,86)	26,28	0,45
ITM 25-30	741	-13,0 (-14,09 to -11,94)	29,76	18,08 (15,37 to 21,04)	56,95 (53,3 to 60,55)	-42,17 to 16,15	0,82 (0,8 to 0,84)	33,67	0,35
ITM ≥ 30	610	-17,6 (-18,86 to -16,38)	31,16	20,66 (17,51 to 24,09)	57,21 (53,17 to 61,18)	-48,16 to 12,92	0,70 (0,67 to 0,73)	37,59	0,29
CKD DBi vs. S-C									
Cijela skupina	2058	-5,29 (-5,66 to -4,92)	33,24	25,7 (23,82 to 27,65)	67,93 (65,86 to 69,94)	-21,91 to 11,33	0,95 (0,94 to 0,96)	16,42	0,68
ITM < 25	707	-7,3 (7,89 to -6,70)	16,03	28,01 (24,73 to 31,48)	68,03 (64,45 to 71,46)	-23 to 8,41	0,94 (0,93 to 0,94)	17,61	0,61
ITM 25-30	741	-4,3 (-4,89 to -3,73)	16,06	23,48 (20,47 to 26,7)	65,86 (62,32 to 69,27)	-20,05 to 11,43	0,96 (0,95 to 0,96)	16,70	0,68
ITM ≥ 30	610	-4,0 (-4,58 to -3,35)	15,53	26,07 (22,63 to 29,75)	70,49 (66,7 to 74,08)	19,19 to 11,25	0,96 (0,96 to 0,97)	14,34	0,75
CKD Mi vs. S-C									
Cijela skupina	2058	3,98 (3,60 to 4,36)	34,46	34,35 (32,3 to 36,45)	82,17 (80,45 to 83,8)	-13,25 to 21,21	0,95 (0,94 to 0,95)	15,87	0,7
ITM < 25	707	7,45 (6,84 to 8,06)	32,53	35,5 (31,97 to 39,15)	85,15 (82,31 to 87,69)	-8,82 to 23,71	0,93 (0,92 to 0,94)	18,13	0,6
ITM 25-30	741	3,2 (2,54 to 3,86)	35,84	33,2 (29,81 to 36,72)	79,35 (76,25 to 82,21)	-14,72 to 21,12	0,95 (0,95 to 0,96)	15,93	0,7
ITM ≥ 30	610	0,92 (0,32 to 1,51)	29,21	33,61 (29,87 to 37,51)	81,64 (78,34 to 84,64)	-13,69 to 15,52	0,96 (0,96 to 0,97)	12,35	0,82
CKD DBi vs. CKD Mi									
Cijela skupina	2058	-1,31 (-1,37 to -1,24)	6,02	33,92 (31,87 to 36,01)	79,11 (77,29 to 80,85)	-4,32 to 1,7	0,99 (0,99 to 0,99)	3,29	0,73
ITM < 25	707	0,16 (0,10 to 0,21)	1,43	37,77 (34,18 to 41,46)	82,04 (79,01 to 84,8)	-1,25 to 1,56	0,99 (0,99 to 0,99)	1,21	1
ITM 25-30	741	-1,27 (-1,31 to -1,23)	1,08	31,85 (28,51 to 35,34)	77,46 (74,28 to 80,42)	-2,33 to 0,21	0,99 (0,99 to 0,99)	1,96	1
ITM ≥ 30	610	-3,1 (-3,15 to -2,95)	2,43	32,46 (28,76 to 36,34)	78,85 (75,39 to 82,03)	-5,43 to -0,67	0,99 (0,99 to 0,99)	4,60	1

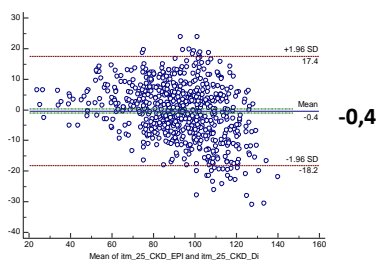
ITM: indeks tjelesne mase; odstupanje: engl. *bias*; preciznost: engl. *precision*; točnost: engl. *accuracy*; granice pouzdanosti: LoA, engl. *limits of agreement*; CCC: koeficijent korelacije usklađenosti, engl. *concordance correlation coefficient*; TDI: ukupni indeks varijance, engl. *total deviation index*; CP: vjerojatnost pokrivanja, engl. *coverage probability*

ITM < 25 kg/m²

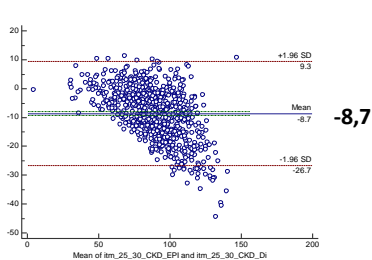
ITM 25-30 kg/m²

ITM ≥ 30 kg/m²

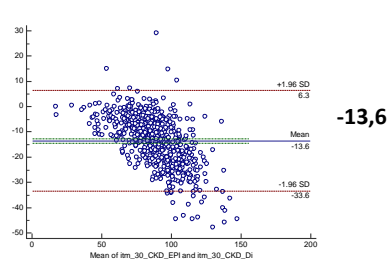
CKD EPI vs. CKD DBi



(95% CI: -1,07 do 0,27)
LoA (-18,2 do 17,4)

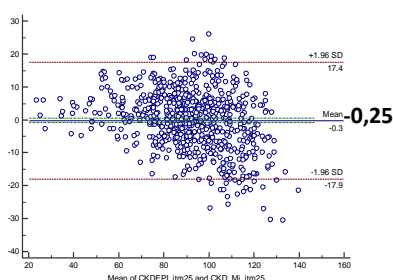


(95% CI: -9,37 do -8,04)
LoA (-26,7 do 9,3)

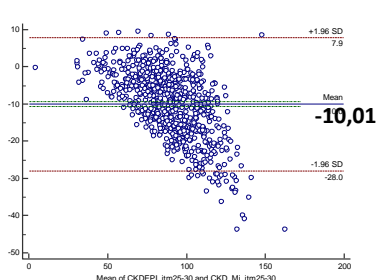


(95% CI: -14,44 do -12,82)
LoA (-33,6 do 6,3)

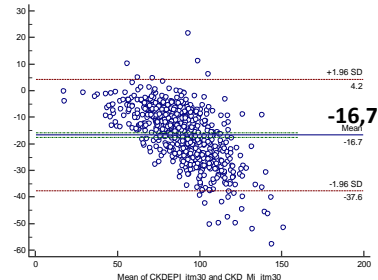
CKD EPI vs. CKD Mi



(95% CI: -0,92 do 0,42)
LoA (-17,93 do 17,43)

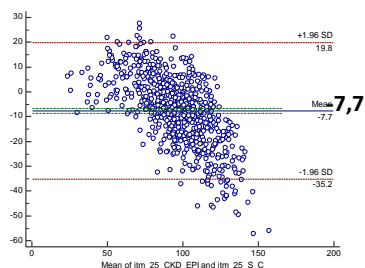


(95% CI: -10,67 do -9,35)
LoA (-27,96 do 7,93)

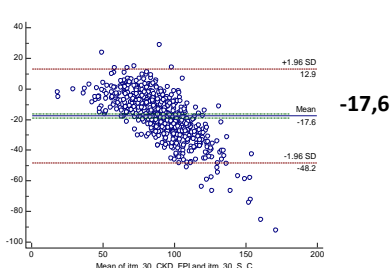


(95% CI: -17,55 do -15,85)
LoA (-37,58 do 4,19)

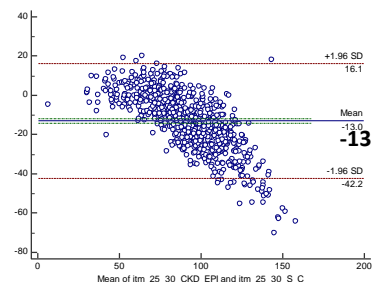
CKD EPI vs. Salazar Corcoran



(95% CI: -8,73 do -6,66)
LoA (-35,2 do 19,8)



(95% CI: -18,86 do -16,38)
LoA (-48,2 do 12,9)



(95% CI: -18,86 do -16,38)
LoA (-42,2 do 16,1)

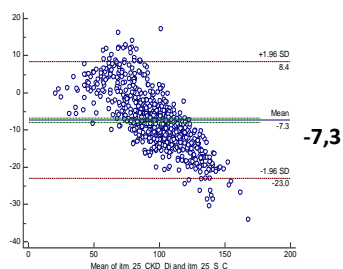
Slika 2A. Bland-Altmanovi grafikoni za usporedbu glomerularnih filtracija izračunatih pomoću CKD EPI, CKD DBi, CKD Mi i Salazar Corcoran jednadžbi ovisno o kategorijama indeksa tjelesne mase

ITM < 25 kg/m²

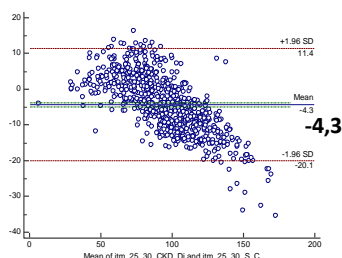
ITM 25-30 kg/m²

ITM ≥ 30 kg/m²

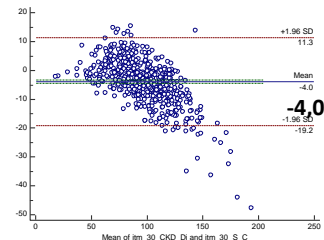
CKD DBi vs. Salazar Corcoran



(95% CI: -7,89 do -6,7)
LoA (-23,0 do 8,4)

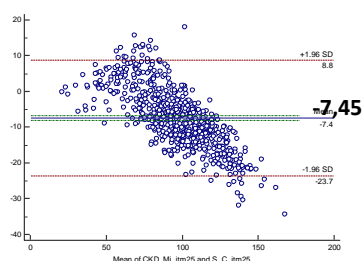


(95% CI: -4,89 do -3,73)
LoA (-20,1 do 11,4)

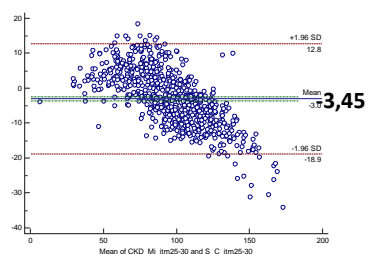


(95% CI: -4,58 do -3,35)
LoA (-19,2 do 11,3)

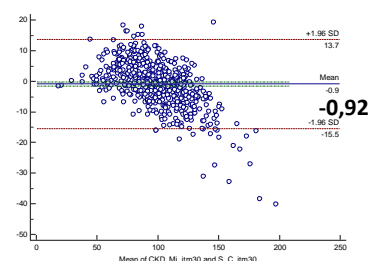
CKD Mi vs. Salazar Corcoran



(95% CI: -8,06 do -6,84)
LoA (-23,71 do 8,82)

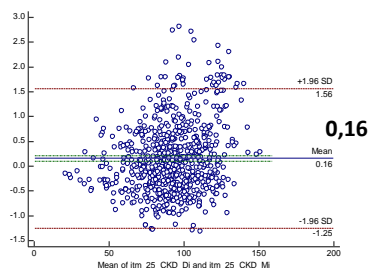


(95% CI: -3,62 do -2,46)
LoA (-18,86 do 12,78)

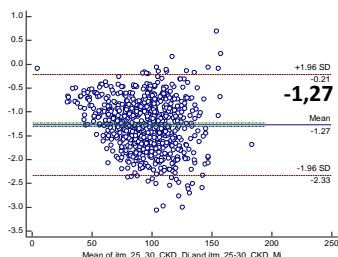


(95% CI: -1,51 do -0,32)
LoA (-15,52 do 13,69)

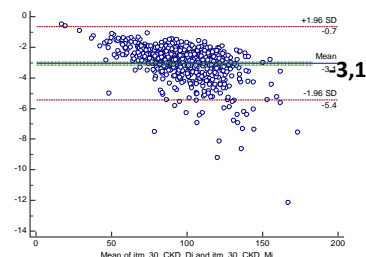
CKD DBi vs. CKD Mi



(95% CI: 0,1 do 0,21)
LoA (-1,25 do 1,56)



(95% CI: -1,31 do -1,23)
LoA (-2,33 do -0,21)



(95% CI: -3,15 do -2,95)
LoA (-5,4 do -0,7)

Slika 2B. Bland-Altmanovi grafikoni za usporedbu glomerularnih filtracija izračunatih pomoću CKD DBi, CKD Mi i Salazar Corcoran jednadžbi ovisno o kategorijama indeksa tjelesne mase

5. RASPRAVA

Velika učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, dislipidemija, pušača i pretilosti čini našu skupinu ispitanika visokorizičnom za KV indicente i KBB. U našoj skupini samo 34,35% ispitanika imalo je ITM < 25 kg/m² što posve odgovara rezultatima nacionalnoga istraživanja provedenog u reprezentativnom uzorku hrvatske populacije gdje je u EH-UH 1 projektu 34,4%, a u EH-UH 2 projektu 29,14% osoba bilo u ovoj ITM kategoriji (42,43). Upravo u visokorizičnih osoba s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih osoba važna je pravilna procjena bubrežne funkcije, određivanje prevalencije KBB, ali i učestalosti glomerularnih hiperfiltratora zbog javnozdravstvenih planova te individualne procjene rizika i preciznijega planiranja dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Danas se vode rasprave o tome koje su vrijednosti GFR točne odsječne vrijednosti (engl. *cutoff*) za postavljanje dijagnoze KBB i na koji način pravilno procijeniti GFR u situaciji kada direktno mjerenje GFR još nije dostupno za klinički rad i epidemiološka istraživanja (14-20). Rasprave se vode i o tome je li ispravno indeksirati GFR za BSA, i pogotovo za vrijednosti BSA od 1,73 m² što je bila prosječna BSA Amerikanaca početkom prošloga stoljeća (22-32). Podaci o prosječnoj BSA od 1,87 m² odnosno od 1,90 m² koje smo dobili u ovoj skupini ispitanika odgovaraju podacima koje smo dobili u nacionalnom istraživanju na reprezentativnom uzorku hrvatske populacije gdje su prosječne BSA iznosile u EH-UH 1 studiji 1,84 m² odnosno 1,86 m² i u EH-UH 2 studiji 1,91 m² odnosno 1,94 m² koristeći DuBois&DuBois i Moesteller jednadžbu (42,43). Trenutna prosječna BSA u populaciji Sjedinjenih Američkih Država iznosi 2,06 m² za muškarce i 1,83 m² za žene što je sukladno našim rezultatima i rezultatima drugih autora i primarno je posljedica porasta pretilosti (25,27,37,38,44-47). Zanimljivo, BSA populacije u kojoj je izvedena i validirana CKD EPI jednadžba bila je 1,92 m², ali začudo broj 1,73 m² i dalje se koristi za indeksiranje u CKD EPI jednadžbi koja je trenutno preporučena u relevantnim međunarodnim smjernicama (21,39). Ukoliko je uopće opravdano indeksirati GFR za BSA tada taj broj više ne može biti prihvatljiv i treba ga zamijeniti individualnom BSA ili prosječnom BSA današnje populacije. Uočivši kako su jednadžbe za procjenu GFR nepouzdanе, pogotovo kada se indeksiraju za BSA od 1,73 m², NKDEP je preporučio korištenje de-indeksiranih jednadžbi u osoba s vrlo malim i vrlo velikim tjelesnim proporcijama na način da se eGFR pomozi s individualnom BSA/1,73 m² (39). Usporedbom CKD EPI s tako de-indeksiranim jednadžbama (CKD DBi i CKD Mi) mi smo u cijeloj skupini ispitanika uočili statistički značajne razlike u vrijednostima eGFR. Razlike su bile veće u muškaraca nego u žena. Tako su vrijednosti dobivene CKD EPI jednadžbom u odnosu na vrijednosti dobivene de-indeksiranim jednadžbama bile za 15,5 ml/min odnosno za 16,4 ml/min niže u muškaraca i za 3,1 ml/min odnosno 4,2 ml/min niže u žena. Veća razlika opažena u muškaraca nego u žena odraz je razlika u BSA između muškaraca i žena (2,10 m² vs. 1,79 m² DuBois&DuBois i 2,03 kg/m² vs. 1,82 m² Moesteller). U skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² nismo uočili razlike u vrijednostima eGFR između CKD EPI i de-indeksiranih jednadžbi što je posljedica činjenice da je u ovoj skupini ispitanika prosječna BSA bila 1,73 m² dakle ista kao što se koristi u CKD EPI jednadžbi. Međutim, u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² koji su imali prosječnu BSA od 2,01 m² (DuBois&DuBois) odnosno 2,08 m² (Moesteller) razlika u eGFR između CKD EPI i de-indeksiranih jednadžbi iznosila je 12,7 ml/min odnosno 15,5 ml/min. Redal-Baigorri i sur. su u svojoj skupini ispitanika s BSA > 2 m² uočili kako je razlika u GFR između indeksiranih i de-indeksiranih jednadžbu oko 20 ml/min, tj. za 23,5% je manja što odgovara i rezultatima Firedmana i sur. koji su u skupini ispitanika s BSA od 2,27 m² uočili razliku od 29 ml/min (33,37). Lopez-Martinez i sur. su izvjestili kako indeksiranje direktno izmjerenih GFR za BSA podcjenjuje stvarnu GFR za oko 10 ml/min u oko 25% bolesnika (44). Važno je napomenuti kako u pretilih osoba nismo uočili razlika u eGFR izračunatih de-indeksiranom jednadžbom i Salazar Corcoran jednadžbom (0,25 ml/min CKD DBi i 3,4 ml/min CKD Mi) koja je izvedena i validirana u pretilih osoba (40). Sukladno ovim rezultatima, u skupini ispitanika s ITM ≥ 30

kg/m² čija je prosječna BSA bila 2,01 m² opazili smo i razlike u prevalenciji KBB ovisno koja jednadžba je korištena. Razlika u prevalenciji KBB između CKD EPI i de-indeksiranih jednadžbi iznosila je 3,4% odnosno 4,2% što je sukladno opaženoj razlici u prevalenciji od 2,9% između CKD EPI i Salazar Corcoran jednadžbi. Slične razlike u prevalencijama KBB ovisno o korištenim jednadžbama smo dobili i u skupini ispitanika ITM 25-30 kg/m² čija je prosječna BSA bila 1,9 m² (DuBois&DuBois) odnosno 1,93 m² (Moesteller). Nasuprot tome, u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² prevalencija KBB je bila nešto manja (1,8%) kada smo koristili CKD EPI jednadžbu u usporedbi s de-indeksiranim jednadžbama. To znači da se u Republici Hrvatskoj korištenjem CKD EPI jednadžbe dijagnoza KBB definirana kao eGFR < 60 ml/min/1,73 m² postavi u 34 133 odrasle osobe više nego kada se koristi DuBois&Dubois jednadžba, odnosno 43 007 odrasle osobe više nego kada se koristi Moesteller jednadžba. Učestalost glomerularnih hiperfiltratora u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² bila je najmanja kada smo koristili CKD EPI, a najveća kada smo koristili de-indeksirane jednadžbe. Suprotne podatke smo dobili u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m². Wurznier i sur. su uočili kako prevalencija glomerularnih hiperfiltratora raste kako raste ITM kategorija od 7,2% do 10,4% u osoba s normalnim ITM; od 14,8% do 20,8% u onih s prekomjernom tjelesnom masom, i od 23,7% do 27,1% u pretilih osoba koristeći definiciju za glomerularne hiperfiltratore od GFR ≥ 140 ml/min ili klirens kreatinina veći od > 140 ml/min u dvije različite populacije (9,29). I mi smo korištenjem de-indeksirane CKD DBi jednadžbe uočili porast učestalosti glomerularnih hiperfiltratora ovisno o ITM kategoriji (1%, 4,8%, 12,3%). Učestalost glomerularnih hiperfiltratora u našoj skupini je manja nego kod Wuerzenera i sur. jer smo mi koristili znatno specifičniju i precizniju definiciju glomerularne hiperfiltracije od njih. Rothberg i sur. su u skupini vrlo pretilih osoba uočili kako indeksiranje za stvarnu površinu tijela, tj. korištenje de-indeksiranih jednadžbi, omogućava pouzdaniju dijagnostiku glomerularnih hiperfiltratora definiranih kao GFR ≥ 135 ml/min nego korištenje CKD EPI jednadžbe (45). Ta opažanja su u skladu s našim rezultatima jer smo mi u pretilih osoba uočili značajnu razliku u učestalosti glomerularnih hiperfiltratora kada smo koristili de-indeksiranu i indeksiranu CKD EPI jednadžbu (12,3% vs. 3,8%). U skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² bilo je čak oko 70% manje glomerularnih hiperfiltratora kada smo koristili CKD EPI u odnosu na de-indeksirane jednadžbe što posve odgovara rezultatima Lopez-Martinez i sur. koji su dobili podatak o 65% manje glomerularnih hiperfiltratora kada su koristili indeksirane u odnosu na de-indeksirane jednadžbe (44). Suprotne rezultate smo dobili u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² gdje je bilo oko 85-90% više glomerularnih hiperfiltratora korištenjem CKD EPI u usporedbi s de-indeksiranim jednadžbama. Ti rezultati jasno ukazuju kako jedna jednadžba, tj. CKD EPI jednadžba ne može biti smatrana pouzdanom za cijelu populaciju, a napose ne za osobe s prekomjernom tjelesnom masom i za pretile osobe. Razlike između eGFR indeksirane za 1,73 m² i de-indeksiranih jednadžbi raste s ekstremima tjelesnih proporcija (46,47). Tome u prilog govore i naši rezultati kako razlike između pojedinih jednadžbi rastu s porastom ITM kategorije, tj. s porastom BSA. Redal-Baiggori i sur. su izvjestili kako je porast BSA povezan s podcjenjenošću GFR ukoliko se GFR indeksira za BSA (38). Indeksacija za BSA dovodi do podcjenjivanja GFR u višim ITM kategorijama zbog toga što ITM snažno korelira s BSA (u našoj skupini r= 0,574; p<0,001 DuBois&Dubois; r=0,67; p<0,001 Moesteller), te stoga prilagodba tj. indeksiranje za BSA uklanja učinak ITM (21). Međutim, indeksacija za BSA dovodi podcjenjivanja GFR samo u pretilih osoba dok to nije opaženo u osoba s normalnim ITM. Lemoine i sur. koji su čak opisali, prema njima, dobru podudarnost između CKD EPI i direktno izmjerene GFR u osoba s GFR < 60 ml/min uočili su također da do podcjenjivanja dolazi samo u pretilih, ali ne i u osoba s normalnim ITM (48). U skupini osoba s BSA < 1,8 m² Redal-Baiggori i sur. uočili su male razlike kada su koristili apsolutne, tj. de-indeksirane vrijednosti (1,57 ml/min; LoA 0,86 do 2,28) (37). Zanimljivo, ti rezultati podudaraju se s našim rezultatima kada smo usporedili CKD EPI s CKD DBi (-0,4 ml/min; LoA -7,8 do 0,27) što je opet posljedica činjenice kako je u toj skupini ispitanika prosječan BSA bio 1,73 m². Redal-Baiggori i sur. su u skupini ispitanika s BSA > 1,8 m² uočili značajna

odstupanja (-12,31 ml/min; LoA -13,94 do -10,68) što je opet sukladno našim rezultatima u pretilih osoba koji su imali BSA > 1,8 m² (-13,6 ml/min; LoA -13,9 do -12,8) i podudaraju se s rezultatima Wuerznera i sur. (29,38). Važno je napomenuti kako su Redal-Baiggori i sur. uočili jednaka odstupanja i razlike (engl. *bias*) između indeksiranih i de-indeksiranih vrijednosti procjenjene GFR (eGFR) kao i između indeksiranih i de-indeksiranih direktno izmjerenih GFR što je potvrda kako je razlika (engl. *bias*) povezana s BSA kao normalizirajućim faktorom (37,38). Očekivano, najmanje razlike i najbolju podudarnost smo opazili između dvije de-indeksirane jednadžbe. Sljedeća najbolja podudarnost je ona između CKD EPI i de-indeksiranih jednadžbi u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² što je, kako smo već komentirali, posljedica iste BSA od 1,73m². Loša podudarnost CKD EPI jednadžbe sa Salazar Corcoran jednadžbom u skladu je s ranije komentiranim rezultatima koji ukazuju kako CKD EPI nije pouzdana u pretilih osoba. Nasuprot tome, najbolja podudarnost de-indeksiranih jednadžbi sa Salazar Corcoran jednadžbom u skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² ukazuje kako se de-indeksirane jednadžbe mogu koristiti u ovoj skupini ispitanika jednako (ne)pouzdanost kao i Salazar Corcoran jednadžba. Nepodudarnost između svih jednadžbi, osim kada smo uspoređivali dvije de-indeksirane jednadžbe, raste s porastom eGFR. Lopez Martinez i sur. navode kako se korištenjem većine jednadžbi čak u 25% ispitanika s GFR > 120 ml/min dobije krivi izračun (44). Na prikazanim Bland Altmanovim grafikonima uočava se kako je u našoj skupini razlika u odstupanjima (engl. *bias*) negativna i postaje sve izraženija uz porast eGFR naročito kada je veći od 120 ml/min. To je već opaženo i u radovima gdje su autori uspoređivali eGFR i direktno izmjerenu GFR te potvrđuje kako je važno voditi računa koja jednadžba se koristi ovisno o ITM kod postavljanja dijagnoze glomerularnih hiperfiltratora (37,38,44,45).

Naše istraživanje ima nekoliko nedostataka. Vrijednosti serumskoga kreatinina su određene samo u jednom navratu i nije ponovljeno nakon 3 mjeseca tako da ne možemo pozdano govoriti o KBB. Budući da nismo u kategorizaciju KBB stadija uključili albuminuriju ne možemo uopće govoriti o KBB nego o stadijima eGFR. No, nama cilj nije bio precizno odrediti dijagnozu KBB nego nam je cilj bio analizirati razlike u podudarnostima i pouzdanostima pojedinih jednadžbi za izračun eGFR što je tek prvi, ali temeljni korak u postavljanju dijagnoze KBB. Sljedeći nedostaci su što je istraživanje učinjeno u samo jednoj populaciji, samo u ruralnom stanovništvu i što su svi ispitanici bili Bijelci tako da se podaci ne mogu posve pouzdanost ekstrapolirati na ostale populacije. No, naše istraživanje ima važnih nekoliko prednosti. Uključen je velik broj ispitanika, ovo su prvi ovakvi podaci u Hrvatskoj i među rjeđima u svijetu, naročito kada se promatraju ruralne populacije. Dobili smo prosječne vrijednosti BSA za našu populaciju, a u de-indeksiranim jednadžbama usporedili smo dvije jednadžbe za procjenu BSA. Nadalje, ovo su prvi podaci o učestalosti glomerularnih hiperfiltratora u našoj populaciji, a važno je naglasiti kako smo koristili definiciju koja je bila prilagođena dobi i spolu. I konačno, koristili smo adekvatne statističke metode za procjenu razlika i podudarnosti između jednadžbi što nije čest slučaj u brojnim drugim radovima, a preporučeno je za uspoređivanje eGFR i direktno izmjerene GFR (20).

Zaključno, u skupini ispitanika s ITM < 25 kg/m² najmanji rasap (*bias*), najveća točnost (P10% i P30%), najveća (ali umjerena) korelacija (CCC) i najmanji indeks devijacije (TDI) su opaženi između CKD EPI i CKD DBi/CKD Mi jednadžbi. U skupini ispitanika s ITM ≥ 30 kg/m² najmanji rasap (*bias*), najveća točnost (P10% i P30%), najveća (i to znatna) korelacija (CCC), najmanji indeks devijacije (TDI) i najuže granice pouzdanosti (LoA) su opaženi između Salazar Corcoran jednadžbe i CKD DBi/CKD Mi jednadžbi. U našem radu opazili smo manji rasap (*bias*), manje indekse devijacije (TDI), bolje koeficijente korelacija (CCC) uz podjednaku ili bolju točnost (P10%, P30%) i čak uže granice pouzdanosti (LoA) između pojedinih jednadžbi za eGFR koje smo analizirali nego što su drugi autori opazili između određenih jednadžbi za eGFR i izravno izmjerene GFR što govori u prilog kako su sve jednadžbe za procjenu GFR podjednako loše i nepouzdanost u odnosu na izravno izmjerenu GFR (20). Konačno, prema našim rezultatima opazili smo kako je CKD EPI najnepouzdanija u osoba s ITM ≥ 30 kg/m², a Salazar Corcoran očekivano najnepouzdanija u ispitanika

s $ITM < 25 \text{ kg/m}^2$. CKD DBi i CKD Mi jednadžbe su jednako pouzdane u svim ITM kategorijama i na temelju tih opažanja možemo zaključiti kako bi umjesto CKD EPI jednadžbe ove de-indeksirane jednadžbe mogle biti preporučene za korištenje u epidemiološkim istraživanjima u populacijama koje uključuju pretilo osobe tako dugo dok metoda direktnoga mjerenja GFR ne postane dostupnija, tj. jeftinija i jednostavnija za izvođenje. Taj zaključak u skladu je sa zaključkom drugih autora koji smatraju kako CKD EPI i MDRD jednadžbe mogu biti poboljšane ukoliko se izostavi indeksacija za BSA (23,32,37,38,44).

6. ZAKLJUČCI

1. Prosječna površina tijela naše populacije značajno je veća od službeno predloženoga broja od 1,73 m² za površinu tijela koji se koristi za indeksaciju eGFR u službeno prihvaćenoj CKD EPI jednadžbi.
2. Vrijednosti eGFR izračunate pomoću CKD EPI jednadžbe gdje se za indeksaciju koristi jedinstven broj od 1,73 m² značajno se razlikuju od vrijednosti eGFR dobivene de-indeksiranim jednadžbama koje uključuju realnu, današnju, individualnu površinu tijela.
3. Prevalencija kronične bubrežne bolesti precijenjena je, a učestalost glomerularnih hiperfiltratora je podcijenjena u pretilih osoba kada se za procjenu eGFR koristi CKD EPI jednadžba u usporedbi s de-indeksiranim jednadžbama koje uključuju realnu, današnju, individualnu površinu tijela.
4. Indeksacija eGFR za površinu tijela maskira velik dio glomerularnih hiperfiltratora u pretilih osoba.
5. Indeksiranje eGFR za jedinstven broj koji predstavlja površinu tijela od 1,73 m² nije opravdano budući da je prosječna površina tijela naše današnje populacije statistički značajno veća i u de-indeksiranim jednadžbama treba koristiti individualne površine tijela.
6. Podudarnost CKD EPI jednadžbe s de-indeksiranim jednadžbama je malena i manja je u pretilih osoba nego što je podudarnost u osoba s normalnim indeksom tjelesne mase.
7. U pretilih osoba veća je podudarnost de-indeksiranih jednadžbi sa Salazar Corcoran jednadžbom od podudarnosti CKD EPI jednadžbe sa Salazar Corcoran jednadžbom.
8. De-indeksirane jednadžbe (CKD DBi i CKD Mi) jednako su pouzdane u svim ITM kategorijama i na temelju tih opažanja možemo zaključiti kako bi one mogle biti preporučene kao jedinstvene jednadžbe za korištenje u epidemiološkim istraživanjima u populacijama koje uključuju pretila osoba umjesto CKD EPI jednadžbe tako dugo dok metoda direktnoga mjerenja GFR ne postane dostupnija, tj. jeftinija i jednostavnija za izvođenje.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svim kolegama i suradnicima na projektima „Endemska nefropatija u Hrvatskoj-epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“, „Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj“ (EH-UH 1) i „Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj“ (EH-UH 2) na sudjelovanju i terenskom radu. Također zahvaljujem svim ispitanicima na odazivu.

Posebna zahvala mentoru prof.dr.sc. Bojanu Jelakoviću na svim savjetima, prenesenom znanju, strpljenju i razumijevanju.

8. LITERATURA

1. Mills K, Xu Y, Zhang W i sur. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88:950–7.
2. Brück K, Stel V, Gambaro G i sur. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2135–47.
3. Glasscock R.J., Winearls C. The global burden of Chronic Kidney Disease: How valid are the estimates? *Nephron Clin Pract.* 2008;110:c39-c47.
4. Tonelli M, Pfeffer M. Kidney Disease and Cardiovascular Risk. *Annu Rev Med.* 2007;58:123-39.
5. Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch Ch, Hsu Chi. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
6. Gansevoort R, Correa-Rotter R, Hemmelgarn B i sur. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention. *Lancet.* 2013;382:339-52.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in Adult Body-Mass Index in 200 Countries From 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-Based Measurement Studies With 19.2 Million Participants. *Lancet.* 2016;387:1377-96.
8. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A Systematic Review and Meta-Analysis Suggests Obesity Predicts Onset of Chronic Kidney Disease in the General Population. *Kidney Int.* 2017;91:1224-35.
9. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M i sur. Marked Association Between Obesity and Glomerular Hyperfiltration: A Cross-sectional Study in an African Population. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:303-12.
10. Hsu Chi, McCulloch Ch, Iribarren C, Darbinian J, Go A. Body Mass Index and Risk for End-Stage Renal Disease. *Ann Intern Med.* 2006;144:21-8.
11. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1708–14.
12. Eriksen B, Løchen M, Arntzen K i sur. Subclinical Cardiovascular Disease Is Associated With a High Glomerular Filtration Rate in the Nondiabetic General Population. *Kidney Int.* 2014;86:146-53.
13. Rognant N, Laville M. To live with normal GFR: when higher is not better. *Kidney Int.* 2014;86:10–3.
14. Levin A, Stevens P. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2013;85:49–61.
15. O'Hare A, Bertenthal D, Covinsky K i sur. Mortality Risk Stratification in Chronic Kidney Disease: One Size for All Ages? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:846–53.
16. O'Hare A. Measures to define chronic kidney disease. *JAMA.* 2013;309:1343-44.
17. Wetzels J, Kiemeny L, Swinkels D, Willems H, den Heijer M. Age- And Gender-Specific Reference Values of Estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* 2007;72:632-7.
18. De Broe M, Gharbi M, Zamd M, Elseviers M. Why overestimate or underestimate chronic kidney disease when correct estimation is possible ? *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:ii136-ii141.
19. Delanaye P, Glasscock R, Pottel H, Rule A. An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:17–26.

20. Porrini E, Righenenti P, Luis-Lima S i sur. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15:177-90.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
22. McIntosh JF, Moeller R, Van Slycke DD. Studies on urea excretions: III. The influence of body size on urea output. *J Clin Invest*. 1928;6:467-83.
23. Delanaye P, Mariat Ch, Cavalier E, Krzesinski J-M. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3593-6.
24. Park E, Pai M, Dong T i sur. The Influence of Body Size Descriptors on the Estimation of Kidney Function in Normal Weight, Overweight, Obese, and Morbidly Obese Adults. *Ann Pharmacother*. 2012;46:317-28.
25. Ogden C, Fryar Ch, Carroll M, Flegal K. Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960-2002. *Adv Data*. 2004;347:1-17.
26. Haef J. The origin of the 1.73 m² body surface area normalization: problems and implications. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:135-7.
27. Fryer CD, Gu Q, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2011-2014. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2016;3(39).
28. Hense H, Gneiting B, Muscholl M i sur. The Associations of Body Size and Body Composition With Left Ventricular Mass: Impacts for Indexation in Adults. *JACC*. 1998;32:451-7.
29. Wuerzner G, Bochud M, Giusti V, Burnier M. Measurement of Glomerular Filtration Rate in Obese Patients: Pitfalls and Potential Consequences on Drug Therapy. *Obes Facts*. 2011;4:238-43.
30. DuBois M, DuBois E. A formula to estimate the appropriate surface are if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863-71.
31. Moesteller RD. Simplified calculation of body-surface are. *N Engl J Med*. 1987;317:1098.
32. Delanaye P, Krzesinski J-M. Indexing of Renal Function Parameters by Body Surface Area: Intelligence or Folly? *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c289-92.
33. Friedman A, Strother M, Quinney S i sur. Measuring the Glomerular Filtration Rate in Obese Individuals without Overt Kidney Disease. *Nephron Clin Pract*. 2010;116:c224-c234.
34. Chang A, Zafar W, Grams M. Kidney Function in Obesity-Challenges in Indexing and Estimation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:31-40.
35. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The Effects of Weight Loss on Renal Function in Patients with Severe Obesity. *J Am Nephrol*. 2003;14:1480-6.
36. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A i sur. Glomerular Filtration Rate in Severely Overweight Normotensive Humans. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:1144-8.
37. Redal-Baigorri B, Rasmunssen K, Haef J. Indexing glomerular filtration rate to body surface: clinical consequences. *J Clin Lab Anal*. 2014;28:83-90.
38. Redal-Baigorri B, Rasmunssen K, Haef J. The use of absolute values improves performance of estimation formulae: a retrospective cross sectional study. *BMC Nephrology*. 2013;14:271-8.
39. The National Kidney Disease Education Program (NKEDP) (pristupljeno 22.5.2020) CKD and Drug Dosing: Information for Providers, <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/advanced-search/ckd-drug-dosing-providers>

40. Salazar D, Corcoran G. Predicting Creatinine Clearance and Renal Drug Clearance in Obese Patients From Estimated Fat-Free Body Mass. *Am J Med.* 1988;84:1053-60.
41. Snider R, Kruse J, Bander J, Dunn G. Accuracy of Estimated Creatinine Clearance in Obese Patients With Stable Renal Function in the Intensive Care Unit. *Pharmacotherapy.* 1995;15:747-53.
42. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I i sur. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. *Acta Med Croatica.* 2007;61(3):287-92.
43. Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj (EH-UH 2 studija). Neobjavljeni rezultati, 2020.
44. López-Martínez M, Luis-Lima S, Morales E i sur. The estimation of GFR and the adjustment for BSA in overweight and obesity: a dreadful combination of two errors. *Int J of Obesity.* 2020;44:1129–40.
45. Rothberg AE, McEwen LN, Herman WH. Severe obesity and the impact of medical weight loss on estimated glomerular filtration rate. *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0228984.
46. Delanaye P, Radermecker R, Rorive M, Depas G, Krzesinski J. Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading. Concept and example. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2024-8.
47. Demirovic J, Barton Pai A, Pai M. Estimation of Creatinine Clearance in Morbidly Obese Patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:642-8.
48. Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Sens F i sur. Accuracy of GFR Estimation in Obese Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:720-7.

9. DODATNI MATERIJALI

Tablica 1. DuBois&DuBois i Moesteller jednadžbe, formule za prilagodbu eGFR jednadžbi za površinu tijela, Salazaar Corcoran jednadžba (S-C) i CKD EPI jednadžbe

Jednadžba		
DuBois&DuBois		$BSA (m^2) = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$
Moesteller		$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{H(cm) \times W(kg)}{3600 \frac{cm \cdot kg}{m^4}}}$
eGRF prilagodba za BSA		$eGFR(mL/min) = eGFR (mL/min/1,73m^2) \times BSA/1,73m^2$
CKD DB		$eGFR = eGFR(CKD EPI) \times 1,87m^2/1,73m^2$
CKD M		$eGFR = eGFR(CKD EPI) \times 1,90m^2/1,73m^2$
CKD DBi		$eGFR = eGFR(CKD EPI) \times W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 / 1,73m^2$
CKD Mi		$eGFR = eGFR(CKD EPI) \times \sqrt{\frac{H(cm) \times W(kg)}{3600 \frac{cm \cdot kg}{m^4}}} / 1,73m^2$
S-C		Žene $eGFR = \frac{(146 - Age)x[(0,287xW) + (9,74xH^2)]}{(60xS_{Cr})}$
		Muškarci $eGFR = \frac{(137 - Age)x[(0,285xW) + (12,1xH^2)]}{(51xS_{Cr})}$
Rasa i spol	Serumski kreatinin μmol/L (mg/dl)	CKD EPI jednadžba
Bijela rasa žene	≤62 (≤0,7)	$GFR = 144x(Scr/0,7)^{-0,329}x(0,993)^{Dob}$
	>62 (>0,7)	$GFR = 144x(Scr/0,7)^{-1,209}x(0,993)^{Dob}$
Bijela rasa muškarci	≤80 (≤0,9)	$GFR = 141x(Scr/0,9)^{-0,411}x(0,993)^{Dob}$
	>80 (>0,9)	$GFR = 141x(Scr/0,9)^{-1,209}x(0,993)^{Dob}$
Crna rasa žene	≤62 (≤0,7)	$GFR = 166x(Scr/0,7)^{-0,329}x(0,993)^{Dob}$
	>62 (>0,7)	$GFR = 166x(Scr/0,7)^{-1,209}x(0,993)^{Dob}$
Crna rasa muškarci	≤80 (≤0,9)	$GFR = 163x(Scr/0,9)^{-0,411}x(0,993)^{Dob}$
	>80 (>0,9)	$GFR = 163x(Scr/0,9)^{-1,209}x(0,993)^{Dob}$
Jedinstvena jednadžba	$GFR = 141x\min(Scr/k, 1)^a \times \max(Scr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Dob} \times 1,018(\text{žene}) \times 1,159(\text{crna rasa})$	

BSA: površina tijela; W: tjelesna masa u kilogramima; H: tjelesna visina u centimetrima; Age: starosna dob u godinama; S_{Cr}: serumski kreatinin u mg/dl

Tablica 2. Karakteristike ispitanika razvrstanih prema spolu

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

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

SAŽETAK

Pogrešna procjena prevalencija kronične bubrežne bolesti korištenjem CKD EPI jednadžbe

Marija Matašin

Kronična bubrežna bolest (KBB) je nezavisan čimbenik kardiovaskularnoga (KV) rizika, a dijagnoza se temelji na određivanju glomerularne filtracije (GFR). Kardiovaskularni i renalni rizik glomerularnih hiperfiltratora (GHF) odgovara riziku bolesnika s KBB u 3 stadiju. Trenutna preporučena jednadžba za procjenu GFR (eGFR) je CKD-EPI koja je prilagođena za jedinstvenu površinu tijela od 1,73m² i nije validirana u pretilih osoba koji čine trećinu današnje populacije. Cilj ovoga rada bio je analizirati prevalenciju KBB i GHF korištenjem CKD-EPI jednadžbe s podacima kada se GFR procjenjuje tzv. de-indeksiranim jednadžbama koje koriste individualne površine tijela.

U istraživanju su bile uključene 2058 odrasle osobe iz slučajnoga uzorka opće populacije. GFR je izračunata korištenjem CKD-EPI i de-indeksiranih jednadžbi koristeći vrijednosti površine tijela ispitanika ove skupine.

U skupini ispitanika s ITM \geq 30kg/m² prevalencija KBB bila je značajno veća koristeći CKD-EPI nego korištenjem de-indeksiranih jednadžbi (9,5%vs.6,1%; $\chi^2=5,422$;p=0,019; 9,5%vs.5,3%; $\chi^2=8,586$;p=0,003). GHF je bilo 69,3-70,5% manje kada se koristi CKD-EPI u odnosu na de-indeksirane jednadžbe.

U pretilih osoba je prevalencija KBB precijenjena, a učestalost GHF podcijenjena kada se za procjenu GFR koristi CKD-EPI jednadžba. De-indeksirane jednadžbe su pouzdane u svim ITM kategorijama pa je zaključak kako bi one mogle biti preporučene kao jedinstvene jednadžbe dok metoda direktnoga mjerenja GFR ne postane dostupnija.

Ključne riječi: CKD EPI, kronična bubrežna bolest (KBB), procjena glomerularne filtracije, glomerularni hiperfiltratori, prevalencija

SUMMARY

CKD EPI equation is misleading in determination of chronic kidney disease prevalence

Marija Matašin

Chronic kidney disease (CKD) is an independent cardiovascular (CV) risk factor and diagnosis is based on the estimation of glomerular filtration rate (GFR). Glomerular hyperfiltration (GHF) has the same risk as the CKD stage 3. Currently recommended equation for estimation of GFR (eGFR) is the CKD-EPI equation which is adjusted for the unique body surface area of 1.73m², and it is not validated in obese individuals which represent one third of general population. The aim of this study was to analyze the prevalence of CKD and GHF using CKD-EPI equation and equations which use individually estimated body surface area (BSA).

In this study we included 2058 adult subjects from the random sample of general population. GFR was estimated using CKD-EPI equation and using de-indexed equations which include individual BSA of subjects in this group.

In the subjects with BMI \geq 30kg/m², the prevalence of CKD was significantly higher using CKD-EPI compared to de-indexed equations (9.5% vs.6.1%; $\chi^2=5.422$;p=0.019; 9.5% vs.5.3%; $\chi^2=8.586$;p=0.003). There were 69.3-70.5% less GHF when CKD-EPI was used compared to de-indexed equations.

The prevalence of CKD is overestimated, and the prevalence of GHF is underestimated in obese subjects when CKD-EPI equation is used. De-indexed equations are equally reliable in all BMI subgroups and should be used instead of CKD-EPI equation until directly measurement of GFR become more available.

Keywords: CKD EPI, chronic kidney disease (CKD), estimated glomerular filtration rate, glomerular hyperfiltration, prevalence

ŽIVOTOPIS

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

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