



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Jerzy Chudek^{1, 2}, Tomasz Wikarek¹, Andrzej Więcek²¹Katedra Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach²Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Epidemia przewlekłej choroby nerek w populacji osób w podeszłym wieku jako nakładanie się procesu fizjologicznego starzenia i nabytych uszkodzeń nerek

Epidemic of chronic kidney disease of the aging population — physiological aging and acquired kidney injuries

ABSTRACT

The elongation of human life and in consequence the increasing percentage of elderly subjects in European populations is the main causes of the rising prevalence of patients with chronic kidney disease (CKD). High rate of morbidity characteristic for this group of patients have a strong impact on the shortage of resources of the health systems.

This article reviewing the currently available data concerning the differences between physiological, age related decline of glomerular filtration rate (GFR) and features of CKD. The limitations of application of the same norms of GFR for all age groups and the lack of reflection of declining with age metabolic demands are raised.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 1, 1–8

Key words: chronic kidney disease, aging, glomerular filtration rate

WSTĘP

Starzenie się jest procesem fizjologicznym prowadzącym do zmian strukturalnych i czynnościowych narządów, a w konsekwencji — organizmu jako całości. Ze względu na szybki proces starzenia się społeczeństw w Europie, w tym społeczeństwa polskiego, oraz wysokie koszty terapii nerkozastępczej, problematyka przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) znalazła się w centrum zainteresowania nie tylko naukowców, ale także ekonomistów i polityków. W niekorzystnym wariantcie rozwoju demograficznego, według szacunków Eurostatu [1], mediana wieku w Polsce wzrośnie z 37 lat w roku 2008 do niemal 53 lat w roku

2060 i, poza Słowacją, będzie najwyższa w całej Unii Europejskiej. Równocześnie, w omawianym okresie, mediana wieku wzrośnie w Polsce o około 16 lat. Duży wpływ na tempo starzenia się polskiego społeczeństwa będzie mieć, podobnie jak w innych krajach Europy Środkowej i Wschodniej, emigracja zarobkowa młodych ludzi. Odsetek osób w wieku 65 lat lub starszych, wynoszący w 2008 roku 13,5%, wzrośnie do roku 2060 do 36,2%, natomiast udział osób w wieku 80 lat i powyżej zwiększy się z 3,0% do 13,1%, a więc ponad 4-krotnie [1]. Te zmiany demograficzne nie pozostaną bez wpływu na epidemiologię chorób nerek.

W nerkach proces starzenia się prowadzi do nieodwracalnych zmian strukturalnych i za-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 18, 40–752 Katowice
e-mail: chj@poczta.fm

▶▶Od 40 r. GFR obniża się o 1 ml/1,73 m²/rok. Po 65 r. następuje przyspieszenie tego procesu◀◀

burzeń czynnościowych. W nielicznych jak dotąd publikacjach omówiono zmiany anatomiczne nerek [2–9], podkreślając trudności w odgraniczeniu fizjologicznego starzenia od procesu chorobowego, efektu kumulacji, nabytych w ciągu życia, uszkodzeń miąższu nerkowego — CKD.

W niniejszej pracy podsumowano obecny stan wiedzy na temat fizjologicznego procesu starzenia się nerek w odniesieniu do zmian strukturalnych i czynnościowych, do jakich dochodzi na początkowym etapie rozwoju CKD.

ZMIANY STRUKTURALNE NEREK W PROCESIE STARZENIA

Zmiany strukturalne nerek w procesie starzenia obejmują redukcję liczby czynnych nefronów, co częściowo znajduje odzwierciedlenie w zmniejszeniu się ich masy. W badaniach autopsyjnych wykazano, że masa nerek u osób w wieku 70–79 lat jest mniejsza o 19% u mężczyzn i o 9% u kobiet w porównaniu z masą narządów w drugiej dekadzie życia [10].

Zmniejszeniu liczby czynnych nefronów towarzyszy 2–6-krotny wzrost (w porównaniu z osobami w wieku średnim) liczby zwłókniałych kłębuszków nerkowych, przede wszystkim w części korowej nerki [4, 11]. Redukcja liczby czynnych kłębuszków nerkowych prowadzi do kompensacyjnego przerostu pozostałych, w wyniku ich czynnościowego przeciążenia [12, 13].

Ponadto w części korowej nerki obserwuje się włóknienie zarówno naczyń doprowadzających, jak i odprowadzających. Natomiast w rdzeniu proces włóknienia powoduje wytworzenie bezpośrednich kanałów łączących naczynia doprowadzające z odprowadzającymi. Zmiany naczyniowe w rdzeniu nerki są prawdopodobnie rodzajem adaptacji, która zapewnia utrzymanie przepływu rdzeniowego [14, 15].

Równolegle do zmian w kłębuszkach nerkowym obserwuje się także zwiększenie liczby zmienionych atroficznie cewek nerkowych kosztem struktur czynnych [16].

ZMIANY CZYNNIOWE NEREK ZWIĄZANE Z WIEKIEM

Wraz z wiekiem zmniejsza się nerkowy przepływ krwi (RBF, *renal blood flow*), wzrasta natomiast frakcja filtracyjna i opór naczyniowy [5, 17–24]. W części korowej nerki zmniejszenia się w większym stopniu RBF, natomiast w części rdzeniowej wrasta bardziej frakcja filtracyjna. Redystrybucja krwi z kory do rdzenia nerki jest jedną z przyczyn wzrostu frakcji

filtracyjnej u osób starszych [25]. Zmniejszenie RBF obserwuje się już po 40. roku życia. Szacuje się, że RBF zmniejsza się o 10% w każdej kolejnej dekadzie [19].

Proces starzenia się nerek prowadzi również do zmniejszenia przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Od 40. roku życia GFR obniża się o 1 ml/1,73 m² na rok [17, 26, 27]. Po 65. roku życia następuje istotne przyspieszenie tego procesu [28].

U osób w wieku podeszłym zmniejsza się aktywność systemowego układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS, *renin-angiotensin-aldosteron system*), w tym wydzielanie aldosteronu, jak również narasta oporność cewek nerkowych na jego działanie, co powoduje obniżenie wydalania jonów potasu z moczem [4, 29, 30]. Równocześnie zwiększa się aktywność tkankowych układów renina–angiotensyna (np. w ścianie naczyniowej, w sercu, w ośrodkowym układzie nerwowym, w nerkach).

CZY STARZENIE SIĘ NEREK JEST PRZYCYNĄ CKD?

Najliczniejszą grupę chorych z nowym rozpoznaniem CKD stanowią pacjenci powyżej 60. roku życia. U tych osób, oprócz ewidentnych cech patologii, często współwystępują zmiany charakterystyczne dla fizjologicznego procesu starzenia się nerek [16, 20, 31–33]. W wielu przypadkach jednoznaczne ustalenie przyczyny CKD u osób w wieku podeszłym jest niemożliwe. Do niedawna uważano, że spadek GFR i wzrost częstości występowania CKD u osób starszych jest rzeczą naturalną i nieuniknioną. Na przestrzeni ostatnich lat pojawiły się jednak badania wskazujące na zróżnicowane tempo zmniejszania się GFR, zależne od występowania wielu dodatkowych czynników chorobowych. Możemy do nich zaliczyć: uogólnioną miażdżycę, nadciśnienie tętnicze, otyłość, nietolerancję węglowodanów/cukrzycę, niewydolność serca, niewykryte choroby nerek, a także palenie papierosów [6–8, 34–42]. Potwierdzają to badania przeprowadzone przez Lindeman i wsp., w których wykazano, że u pacjentów bez schorzeń nerek i dróg moczowych, a chorujących na nadciśnienie tętnicze, występuje większy spadek wartości GFR w stosunku do populacji zdrowej [43]. Kumulacja czynników uszkodzających nerki u osób w wieku podeszłym częściowo wyjaśnia przyczynę wzrostu częstości występowania CKD w tej grupie wiekowej [43–45]. Do istotnych przyczyn uszkodzenia nerek w tej populacji prawdopodobnie

▶▶Zmniejszanie GFR jest zróżnicowane i nie jest nieuniknione◀◀

należy również zmniejszone odczucie pragnienia i zbyt małe spożycie płynów. Teoria ta jest jednak oparta jedynie na obserwacjach klinicznych i nie została nigdy zweryfikowana.

Wspólnymi cechami starzenia się nerek i CKD jest obniżenie się GFR oraz zdolności reabsorpcji sodu i wody w cewkach nerkowych. Kliniczną manifestacją tych zaburzeń jest często poliuria i nykturia [29, 46].

Uważa się, że procesy „fizjologicznego” starzenia się nerki w odróżnieniu od CKD nie prowadzą do uszkodzenia funkcji cewki proksymalnej, zaburzenia wydzielania erytropoetyny oraz do upośledzenia wydalania z moczem magnezu i fosforanów [47–50]. Zarówno w trakcie procesu starzenia się nerek, jak i w przebiegu CKD dochodzi do zmniejszenia aktywności 1-alfa-hydroksylazy i syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. W następstwie tego dochodzi do rozwoju kompensacyjnej, wtórnej nadczynności przytarczyc, której celem jest utrzymanie stałego stężenia wapnia w krążeniu. Jednak nasilenie tego procesu u osób w wieku podeszłym jest znacznie mniejsze niż w przypadku występowania CKD [29, 51, 52].

Z wiekiem stopniowo wzrasta wydalanie albuminy z moczem i częstość wykrywania albuminurii. Jest to również często objawem uszkodzenia szczylinowatej błony ściennej w początkowych stadiach rozwoju CKD, jednak w tym ostatnim przypadku wydalanie albumin z moczem dość szybko się zwiększa, przechodząc w jawny białkomocz [53–55].

Wymienione powyżej podobieństwa zaburzeń występujących w przebiegu fizjologicznego procesu starzenia się nerek i CKD znacznie utrudniają diagnostykę różnicową, zwłaszcza początkowych stadiów CKD u osób w podeszłym wieku.

METODY OCENY FUNKCJI NEREK I ICH PRZYDATNOŚĆ W RÓŻNICOWANIU FIZJOLOGICZNEGO PROCESU STARZENIA SIĘ NEREK I CKD

Niewielki wzrost stężenia kreatyniny w surowicy nie zawsze jest przejawem upośledzenia czynności wydalniczej nerek, a może jedynie odzwierciedlać wysiłek fizyczny czy stosowanie wysokobiałkowej diety. Czynniki te powodują wzrost stężenia fosfokreatyny, co z kolei zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy.

Największym ograniczeniem zastosowania pomiaru stężenia kreatyniny w surowicy w diagnostyce czynności wydalniczej nerek jest jednak to, że wyraźny wzrost jej stężenia poja-

wia się dopiero w momencie uszkodzenia około 60% nefronów. U osób w wieku podeszłym przy uszkodzeniu nerek stężenie kreatyniny rośnie znacznie wolniej niż u osób młodych, co jest spowodowane mniejszą masą mięśniową (sarkopenia) i dietą o zazwyczaj mniejszej zawartości białka. Utrudnia to prawidłową i obiektywną ocenę wydolności nerek oraz rozpoznanie wczesnych stadiów CKD u osób w wieku podeszłym. Dotychczas nie stworzono odrębnych, dostosowanych do wieku norm dla stężenia kreatyniny w surowicy. Zgodnie z zaleceniami *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* pomiar stężenia kreatyniny w surowicy nie powinien być używany do diagnostyki i oceny stopnia zaawansowania CKD u osób starszych [56]. Bardziej przydatna w diagnostyce czynności kłębuszków nerkowych jest ocena klirensu kreatyniny endogennej obliczanego na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy niż obliczanie klirensu na podstawie wydalania kreatyniny w często niedokładnie pobranej dobowej zbiorce moczu.

Najstarszy wzór (Cockcrofta-Gaulta), uwzględnia wiek i masę ciała badanego (tab. 1) [57, 58]. Formuła ta została opracowana na podstawie badań przeprowadzonych w grupie mężczyzn, a następnie dostosowany dla kobiet poprzez zastosowanie współczynnika 0,85 uwzględniającego mniejszą masę mięśniową u kobiet [59]. Głównym ograniczeniem zastosowania wzoru Cockcrofta-Gaulta w ocenie GFR jest znaczny wpływ masy ciała na otrzymywane wartości, co powoduje zawyżenie wartości GFR u osób z nadwagą i otyłych ze względu na wyższy odsetkowy udział tkanki tłuszczowej [60, 61]. Natomiast u osób starszych zastosowanie tego wzoru często powoduje niedoszacowanie wartości GFR [57, 62–64].

Obecnie do oceny GFR powszechnie stosuje się skrócony wzór MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), za pomocą którego wylicza się parametr, uwzględniając stężenie kreatyniny w surowicy, wiek, płeć i rasę (tab. 1). Wzór ten opracowano na podstawie wyników badania NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych i obejmującego 17 tysięcy osób. W badaniu tym u 40% osób powyżej 60. roku życia wykazano szacunkową wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m². Największą zgodność oceny przesączania kłębuszkowego obserwowano w skrajnych stadiach CKD (stadium I, IV i V), natomiast najmniejszą w przedziale eGFR 30–80 ml/min/1,73 m² [65].

▶▶Wzór Cockcrofta-Gaulta powoduje niedoszacowanie GFR u osób starszych◀◀

►► Rozpoznawanie II stadium CKD, zarówno na podstawie wzoru CKD, jak i CKD-EPI, jest obarczone znacznym błędem wynikającym z ograniczonej dokładności pomiaru stężenia kreatyniny ◀◀

Tabela 1. Wzory używane do obliczania filtracji kłębuszkowej u osób dorosłych

Wzór Cockcrofta-Gaulta
$CCr = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa (kg)} \times [0,85 \text{ dla kobiet}] / 72 \times CCr \text{ (mg/dl)}$
Wzór MDRD-EPI
$eGFR = 141 \times \min(SCR/k, 1)^{c_1} \times \text{maks.}(SCR/k, 1)^{-1,209} \times 0,0993^{\text{wiek}} \times [1,018 \text{ dla kobiet}]$
Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosi $(SCR) > 0,9$
$eGFR = 163 \times (SCR/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$
Kobiety rasy kaukaskiej
Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosi $(SCR) \leq 0,7$
$eGFR = 144 \times (SCR/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{wiek}}$
Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosi $(SCR) > 0,7$
$eGFR = 144 \times (SCR/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$
Mężczyźni rasy kaukaskiej
Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosi $(SCR) \leq 0,9$
$eGFR = 144 \times (SCR/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{wiek}}$
Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosi $(SCR) > 0,9$
$eGFR = 141 \times (SCR/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{wiek}}$
Wzór Hoeka
$GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = -4,32 + 80,35/\text{cystatyna C (mg/l)}$
Wzór Larssona
$GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 77,239 \times \text{cystatyna C (mg/l)}^{-1,2623}$
Wzór Fillera
$\log(GFR) = 1,962 + [1,123 \times \log(1/\text{cystatyna C})] \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)}$

W 2009 roku opracowano wzór CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) charakteryzujący się większą dokładnością w porównaniu z wzorem MDRD (tab. 1). Formuła CKD-EPI jest szczególnie przydatna i miarodajna u pacjentów w średnim wieku i z GFR powyżej 60 ml/min/1,73 m². Zastosowanie tego wzoru miało pozwolić na wykrycie bezobjawowego klinicznie II stadium CKD, a tym samym wcześniejsze włączenie leczenia nefroprotektoryjnego i zmniejszenie częstości występowania powikłań sercowo-naczyniowych [66]. Stosowanie CKD-EPI wymaga, podobnie jak w przypadku skróconego wzoru MDRD, jedynie znajomości rasy, płci i stężenia kreatyniny w surowicy. Rozpoznawanie stadium II CKD zarówno na podstawie wzoru MDRD, jak i CKD-EPI jest jednak obarczone znacznym błędem wynikającym z ograniczonej dokładności pomiaru stężenia kreatyniny metodą Jaffego.

Innym endogennym markerem służącym do oceny czynności wydalniczej nerek, którego stężenie w surowicy miało być niezależne od wieku i płci, jest cystatyna C. Jednak wyniki ostatnio opublikowanych badań sugerują, że wiek i skład ciała, jak również stan zapalny wywierają

wpływ na stężenie cystatyny C [67, 68]. Wyniki pojedynczych badań sugerują silniejszą korelację pomiędzy stężeniem w surowicy cystatyny C niż kreatyniny i GFR u osób w wieku podeszłym [69–71]. Należy podkreślić, że oznaczenie stężenia cystatyny C jest obarczone większym błędem niż oznaczenie stężenia kreatyniny.

Równania oparte na pomiarze cystatyny C (równanie Hoeka, Larssona, Fillera) umożliwiające wyliczenie GFR (tab. 1) nie są obecnie powszechnie używane, jednak wyniki badań porównujących dokładność oceny GFR obliczonych na podstawie tych równań są obiecujące. Współczynnik korelacji między wynikami szacowanych i rzeczywistych wartości GFR mierzonych metodą radioizotopową (klirens ^{99m}Tc-DTPA) wynosił 0,83–0,87. Równania Fillera i MDRD zawyżają istotnie wartości GFR, natomiast równanie Larssona znacznie je zaniża. Najmniejszy błąd szacowania GFR, w stosunku do rzeczywistych wartości, uzyskano, stosując wzór Hoeka [72].

Niektórzy badacze sugerują, że dla lepszej oceny czynności wydalniczej nerek u osób w wieku podeszłym powinno się równocześnie oznaczać stężenia cystatyny C i kreatyniny w surowicy. Jednak dodatkowy koszt oznaczenia stę-

żenia cystatyny C znacznie ogranicza jej szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej [73, 74].

ROZPOWSZECHNIENIE CHOROÓB PRZEWLEKŁYCH WIAŻĄCYCH SIĘ Z USZKODZENIEM NEREK W PODESZŁYM WIEKU

Do najczęstszych przyczyn CKD w wieku podeszłym zaliczamy: cukrzycową chorobę nerek, nefropatię nadciśnieniową i nefropatię niedokrwienną. Choroby te charakteryzują się znacznym rozpowszechnieniem.

Epidemia cukrzycy w wieku podeszłym szybko narasta. W Stanach Zjednoczonych w okresie ostatnich trzech dziesięcioleci zachorowalność wzrosła o ponad 200% [75] i wynosiła w 2010 roku 20,1–20,7%. Podobnie w Polsce — częstość występowania rozpoznanej cukrzycy w wieku podeszłym wynosiła 18%, a nierozpoznanej 4% [76]. Nie więcej niż co trzeci chory jest zagrożony wystąpieniem cukrzycowej choroby nerek. Jednak cukrzyca stanowi czynnik ryzyka wystąpienia CKD również z powodu współwystępującego nadciśnienia tętniczego oraz przyspieszonego rozwoju miażdżycy.

Nadciśnienie tętnicze u osób starszych, w różnych społeczeństwach jest szacowana na 70–80% [77]. W populacji polskiej na nadciśnienie tętnicze choruje 76,1% osób w wieku podeszłym [78]. Epidemiologia nefropatii nadciśnieniowej jest słabo poznana z powodu nieswoistego obrazu chorobowego i częstego współwystępowania nadciśnienia w chorobach nerek. Populacja w wieku podeszłym jest szczególnie narażona na występowanie nefropatii nadciśnieniowej ze względu na wieloletnią ekspozycję na działanie nadciśnienia tętniczego, które uszkadza naczynia.

Jeszcze mniej wiemy na temat epidemiologii nefropatii niedokrwiennej. Jedyne wiarygodne dane dotyczą częstości występowania nefropatii niedokrwiennej jako przyczyny terminalnej niewydolności nerek. Szacuje się, że 11–27% chorych rozpoczyna leczenie nerkozastępcze z jej powodu [79, 80].

CKD — SKALA PROBLEMU

W populacji ogólnej najdokładniej oszacowano zachorowalność na CKD dla społeczeństwa amerykańskiego w latach 1999–2006 (11,5%) [66]. Częstość występowania CKD i zaawansowanego, schyłkowego stadium tej choroby ciągle narasta, stanowiąc coraz większe obciążenie dla systemów opieki zdro-

wotnej [31–34, 81, 82]. Wyniki badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych w latach 2006–2010 wskazują, że obecnie najczęstszą przyczyną CKD jest cukrzyca. Na przestrzeni ostatnich lat liczba osób ze schyłkową niewydolnością, spowodowaną cukrzycową chorobą nerek zwiększyła się o kilkanaście procent, wyprzedzając wszystkie inne przyczyny takie jak: przewlekłe kłębuszkowe zapalenia nerek, nefropatię nadciśnieniową i zwyrodnienia wielotorbielowate nerek. Populacja pacjentów z CKD postarzała się. W Stanach Zjednoczonych w 2010 roku średnia wieku osób rasy kaukaskiej rozpoczynających leczenie nerkozastępcze wynosiła 65,9 lat. Największy wzrost występowania CKD w schyłkowym stadium obserwowano wśród osób w wieku 75 i więcej lat (wzrost o 44% od roku 2000) [82]. Sześciomiesięczne przeżycie chorych rozpoczynających terapię nerkozastępczą w wieku 75 i więcej lat wynosiło 73% (roczne przeżycie — 59%). Na uwagę zasługuje fakt, że od 2006 roku częstość rozpoczynania leczenia nerkozastępczego w Stanach Zjednoczonych u chorych na cukrzycę pozostaje na podobnym poziomie, co wskazuje na poprawę skuteczności leczenia nefroprotekcijnego [82]. W 2010 roku odnotowano również po raz pierwszy spadek zachorowalności na terminalną niewydolność nerek z powodu nefropatii nadciśnieniowej [82].

W Polsce dane epidemiologiczne dotyczące CKD pochodzą z dwóch badań: PolNef analizującego częstość występowania albuminurii (> 20 mg/l) w populacji Starogardu Gdańskiego [83] oraz PolSenior badającego częstość występowania CKD na podstawie wzoru CKD-EPI (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) oraz proporcji albuminy do kreatyniny w próbce moczu (ACR ≥ 30 mg/g) w reprezentatywnej grupie osób w wieku podeszłym (≥ 65 lat) z całej Polski [84].

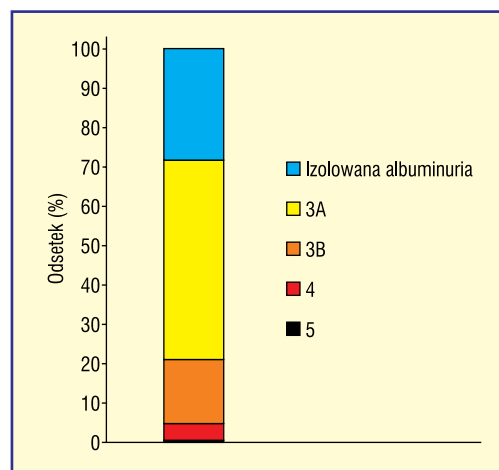
Badanie PolNef przeprowadzono w latach 2004–2007 na grupie 2471 respondentów z pośród 9700 zaproszonych listownie do badania (efektywność 24,8%) [83]. W grupie tej znalazło się 395 badanych w wieku podeszłym [85]. Częstość występowania albuminurii w badaniu PolNef wyniosła 11,9% [83], a wśród respondentów w wieku podeszłym 18% [85].

Badanie PolSenior [86] przeprowadzono w latach 2007–2012. Dobór badanych obejmował procedurę trzystopniowego losowania warstwowego z uwzględnieniem grupowania w wiązki. Przedmiotem losowania I stopnia były gminy, z prawdopodobieństwem selekcji proporcjonalnym do udziału w popula-

▶▶11,5% osób w populacji ogólnej choruje na CKD◀◀

▶▶Częstość CKD wśród Polaków w podeszłym wieku wynosi 29,4%◀◀

cji osób starszych. Jednostkami losowania II stopnia były wsie w obszarach wiejskich i ulice w obszarach miejskich. Jednostkami losowania III stopnia były adresy osób starszych z operatu PESEL. Losowanie prowadzono w wyznaczonych siedmiu warstwach wiekowych (55–59 oraz 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, 85–89 oraz ≥ 90 lat), oddzielnie dla mężczyzn i kobiet (zakładając ich równy udział). Przyjęty schemat losowania przewidywał 96 warstw terytorialnych wynikających z podziału każdego z 16 województw na sześć kategorii miejscowości: wsie oraz pięć przedziałów wielkości miast (do 20 000, 20 001–50 000, 50 001–200 000, 200 001–500 000 oraz miasta i aglomeracje $> 500 000$ mieszkańców). W niektórych województwach nie było wszystkich wymienionych kategorii miejscowości, co spowodowało, że zamiast 96 warstw terytorialnych ich liczba wyniosła ostatecznie 78. Oczekiwana liczba wywiadów i badań w każdej warstwie terytorialnej w podziale na płeć została obliczona na podstawie danych GUS dotyczących struktury populacji z 31 grudnia 2004 roku. Wśród 5695 losowo wybranych respondentów było 3793 osób w wieku podeszłym, u których oznaczono stężenie kreatyniny w surowicy oraz oceniono ACR (efektywność 32,4%) [84]. Tylko u 14,7% polskich seniorów wskaźnik eGFR wynosił co najmniej 90 ml/min/1,73 m² (dane nieopublikowane). Częstość występowania CKD, po uwzględnieniu struktury populacji polskiej, oszacowano na 29,4% [84]. Dominującą grupę stanowili chorzy w stadium 3A (50,7%) oraz z izolowaną albuminurią (28,2%) (ryc. 1) CKD częściej obserwowano u mieszkańców wsi (OR = 1,28) oraz u osób z nadciśnieniem tętniczym (37,8%), cukrzycą (42,9%), chorobą wieńcową (45,0%), po przebyciu udaru (50,2%) i z niewydolnością serca (74,4%) [84].



Rycina 1. Stadia przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) wśród respondentów badania PolSenior z szacowaną filtracją kłębuszkową poniżej 60 ml/min/1,73 m² i/lub albuminurią (współczynnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g)

PODSUMOWANIE

Odróżnienie „fizjologicznego” starzenia się nerek od niewielkich uszkodzeń spowodowanych przez CKD u osób w podeszłym wieku jest trudne, a często wręcz niemożliwe. Starzenie się społeczeństw stwarza pilną potrzebę opracowania nowych wzorów obliczania filtracji kłębuszkowej i norm laboratoryjnych uwzględniających zmniejszające się potrzeby metaboliczne starzejących się organizmów po 80. roku życia. Dostosowanie norm filtracji kłębuszkowej u osób w podeszłym wieku może zmniejszyć nadrozpoznowalność wczesnych stadiów CKD w starzejącym się społeczeństwie.

FINANSOWANIE

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2007–2012 jako projekt badawczy zamawiany PBZ-MEiN-9/2/2006.

STRESZCZENIE

Wydłużanie się życia ludzkiego i narastanie odsetka osób w podeszłym wieku w populacjach krajów wysoko uprzemysłowionych stanowi główną przyczynę zwiększającej się chorobowości z powodu przewlekłej choroby nerek (CKD). Wysoka chorobowość w tej grupie chorych w istotny sposób przyczynia się do występowania problemów finansowych systemów opieki zdrowotnej.

Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy na temat różnic między fizjologicznym pogarszaniem filtracji kłębuszkowej związanym z procesem starzenia oraz zaburzeń występujących w CKD. W pracy podniesiono kwestię ograniczeń stosowania tych samych norm filtracji kłębuszkowej dla wszystkich grup wiekowych i nieuwzględnienia zmniejszających się z wiekiem potrzeb metabolicznych ustroju.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 1, 1–8

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek, starzenie się, filtracja kłębuszkowa

1. European Commission. The social situation in the European Union 2005–2006: The Balance between generations in an ageing Europe, 2006 http://ec.europa.eu/employment_social/social_situation/docs/ssr2005_2006_en.pdf.
2. Epstein M. Effects of aging on the kidney. *Fed. Proc.* 1979; 38: 168–171.
3. Dunnill M.S., Halley W. Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J. Pathol.* 1973; 110: 113–121.
4. Kaplan C., Pasternack B., Shah H., Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am. J. Pathol.* 1975; 80: 227–234.
5. Anderson S., Brenner B.M. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am. J. Med.* 1986; 80: 435–442.
6. Meyer B.R., Bellucci A. Renal function in the elderly. *Cardiol. Clin.* 1986; 4: 227–234.
7. Meyer B.R. Renal function in aging. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37: 791–800.
8. Muhlberg W., Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999; 45: 243–253.
9. Epstein M. Aging and the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 1106–1122.
10. Wald H. The weight of normal human kidneys and its variability. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1937; 23: 493–500.
11. Kappel B., Olsen S. Cortical interstitial tissue and sclerosed glomeruli in the normal human kidney, related to age and sex. A quantitative study. *Virchows. Arch. A. Pathol. Anat. Histol.* 1980; 387: 271–277.
12. McLachlan M.S. The ageing kidney. *Lancet* 1978; 15: 143–146.
13. Goyal V.K. Changes with age in the human kidney. *Exp. Gerontol.* 1982; 17: 321–331.
14. Ljungqvist A., Lagergren C. Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney. A microangiographical and histological study. *J. Anat.* 1962; 96: 285–300.
15. Takazakura E., Sawabu N., Handa A. i wsp. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int.* 1972; 2: 224–230.
16. Kasiske B.L. Relationship between vascular disease and age associated changes in the human kidney. *Kidney Int.* 1987; 31: 1153–1159.
17. Jungers P., Chauveau P., Descamps-Latscha B. i wsp. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 1542–1546.
18. Renal Registry Report 2002, UK Renal Registry, Bristol, UK. www.renalreg.com.
19. Hollenberg N.K., Adams D.F., Solomon H.S. i wsp. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ. Res.* 1974; 34: 309–316.
20. Davies D.F., Shock N.W. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J. Clin. Invest.* 1950; 29: 496–507.
21. Miller J.H., McDonald R.K., Shock N.W. The renal extraction of p-aminohippurate in the aged individual. *J. Gerontol.* 1951; 6: 213–216.
22. Fliser D., Zeier M., Nowack R., Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 3: 1371–1377.
23. McDonald R.K., Solomon D.H., Shock N.W. Aging as a factor in the renal hemodynamic changes induced by standardized pyrogen. *J. Clin. Invest.* 1959; 30: 457–462.
24. Böhrer J., Glöer D., Reetze-Bonorden P., Keller E., Schollmeyer P.J. Renal functional reserve in elderly patients. *Clin. Nephrol.* 1993; 39: 145–150.
25. Wesson L.G. Jr. Renal hemodynamics in physiological states. W: Wesson L.G. Jr. (red.). *Physiology of the Human Kidney*. Grune and Stratton, New York 1969: 96–100.
26. Feest T.G., Mistry C.D., Grimes D.S., Mallick N.P. Incidence of advanced chronic renal failure and the need for end stage renal replacement treatment. *Br. Med. J.* 1990; 301: 897–900.
27. Magnason R.L., Indridason O.S., Sigvaldason H., Sigfusson N., Palsson R. Prevalence and progression of CRF in Iceland: a population-based study. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40: 955–963.
28. Khan I.H., Catto G.R., Edward N., Macleod A.M. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM* 1997; 90: 781–785.
29. Plante G.E. Impact of aging on the body's vascular system. *Metabolism* 2003; 52 (supl. 2): 31–35.
30. Tracy R.E., Parra D., Eisaguirre W., Torres Balanza R.A. Influence of arteriolar hyalinization on arterial intimal fibroplasia in the renal cortex of subjects in the United States, Peru and Bolivia, applicable also to other populations. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 1064–1073.
31. Liu B.C., Wu X.C., Wang Y.L. i wsp. Investigation of the prevalence of CKD in 13,383 Chinese hospitalised adult patients. *Clin. Chim. Acta* 2008; 387: 128–132.
32. Carter J.L., O'Riordan S.E., Eaglestone G.L. i wsp. Chronic kidney disease prevalence in a UK residential care home population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1257–1264.
33. Hang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
34. Fox C.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 884–850.
35. Fliser D., Franek E., Joest M. i wsp. Changes of renal function in the elderly: influence of hypertension and cardiac function. *Kidney Int.* 1997; 51: 1196–1204.
36. Bleyer A.J., Shemanski L.R., Burke G.L. i wsp. Tobacco, hypertension, and vascular disease: risk factors for renal function decline in an older population. *Kidney Int.* 2000; 57: 2072–2079.
37. Young J.H., Klag M.J., Muntner P. i wsp. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 2776–2782.
38. Baggio B., Budakovic A., Perissinotto E. i wsp. Atherosclerotic risk factors and renal function in the elderly: the role of hyperfibrinogenemia and smoking. Results from the Italian Longitudinal Study on Ageing (ILSA). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 114–123.
39. Hemmelgarn B.R., Zhang J., Manns B.J. i wsp. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int.* 2006; 69: 2155–2161.
40. Yamagata K., Ishida K., Sairenchi T. i wsp. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007; 71: 159–166.
41. Bang H., Vupputuri S., Shoham D.A. i wsp. Screening for Occult Renal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 374–381.
42. Obermayr R.P., Temml C., Knechtelsdorfer M. i wsp. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1265–1273.
43. Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985; 33: 278–285.
44. Back S.E., Ljungberg B., Nilsson-Ehle I., Borga O., Nilsson-Ehle P. Age dependence of renal function: clearance of iothexol and p-amino hippurate in healthy males. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1989; 49: 641–646.

45. Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights from old concepts. *Clin. Chem.* 1992; 38: 1933–1953.
46. Murata K., Horiuchi Y. Age-dependent distribution of acidic glycosaminoglycans in human kidney tissue. *Nephron* 1978; 20: 111–118.
47. Price R.J., Lee J.S., Skalak T.C. Microvascular volume contribution to hemorrhage compensation. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: H2085–H2093.
48. Thomson S.C., Vallon V., Blantz R.C. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004; 286: F8–F15.
49. Cullen-McEwen L.A., Kett M.M., Dowling J., Anderson W.P., Bertram J.F. Nephron number, renal function, and arterial pressure in aged GDNF heterozygous mice. *Hypertension* 2003; 41: 335–340.
50. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am. J. Physiol.* 1985; 249: F324–F337.
51. Fliser D., Franek E., Joest M. i wsp. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int.* 1997; 51: 1196–1204.
52. Lindeman R.D., Tobin J.D., Shock N.W. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int.* 1984; 26: 861–868.
53. James M.A., Fotherby M.D., Potter J.F. Screening tests for microalbuminuria in non-diabetic elderly subjects and their relation to blood pressure. *Clin. Sci.* 1995; 88: 185–190.
54. McMurdo M.E. A healthy old age: realistic or futile goal? *Br. Med. J.* 2000; 321: 1149–1151.
55. Khaw K.T. Healthy ageing. *Br. Med. J.* 1997; 315: 1090–1096.
56. Fliser D. Assessment of renal function in elderly patients. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008; 17: 604–608.
57. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
58. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. i wsp. 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: 461–470.
59. Swedko P.J., Clark H.D., Paramsothy K., Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 356–360.
60. Verhave J.C., Gansevoort R.T., Hillege H.L. i wsp. Drawbacks of the use of indirect estimates of renal function to evaluate the effect of risk factors on renal function. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 1316–1322.
61. Marx G.M., Blake G.M., Galani E. i wsp. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulas in estimating renal function in elderly patients. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 291–295.
62. Verhave J.C., Fesler P., Ribstein J. i wsp. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 46: 233–241.
63. Drusano G.L., Muncie A.L., Hoopes J.M. i wsp. Commonly used methods of estimating creatinine clearance are inadequate for elderly debilitated nursing home patients. *J. Am. Ger. Soc.* 1988; 36: 437–441.
64. Garg A.X., Papaioannou A., Ferko N. i wsp. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int.* 2004; 65: 649–653.
65. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1338–1349.
66. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. i wsp. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 604–612.
67. Ramel A., Jonsson P.V., Bjornsson S., Thorsdottir I. Differences in the glomerular filtration rate calculated by two creatinine-based and three cystatin-C-based formulae in hospitalized elderly patients. *Nephron Clin. Pract.* 2008; 108: c16–c22.
68. Fliser D., Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 37: 79–83.
69. Shlipak M.G., Katz R., Sarnak M.J. i wsp. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann. Int. Med.* 2006; 145: 237–246.
70. Carbonnel C., Seux V., Pauly V. i wsp. Estimation of the glomerular filtration rate in elderly inpatients: comparison of four methods. *Rev. Med. Interne.* 2008; 29: 364–369.
71. Symonides B., Wieteska M., Bobilewicz D. Przydatność oznaczania cystatyny C dla oceny wielkości przesączania kłębuszkowego. *Przegl. Lek.* 2007; 61: 54–58.
72. Ma Y.C., Zuo L., Chen J.H. i wsp. Chinese eGFR Investigation Collaboration. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int.* 2007; 72: 1535–1542.
73. Stevens L.A., Coresh J., Schmid C.H. i wsp. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 395–406.
74. Imai E., Horio M., Esiki K. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient. *Clin. Exp. Nephrol.* 2007; 11: 156–163.
75. www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/figbyage.htm
76. Januszkiewicz-Caulier J., Mossakowska M., Zdrojewski T. i wsp. Cukrzyca i jej powikłania w podeszłym wieku. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.). *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia ludzi w Polsce. Termina Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2012: 169–180.*
77. Vasani R.S., Beiser A., Seshadri S. i wsp. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–1010.
78. Zdrojewski T., Więcek A., Grodzicki T. i wsp. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce. W: Mossakowska M., Więcek A., Błędowski P. (red.). *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termina Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2012: 155–168.*
79. Appel R.G., Bleyer A.J., Reavis S., Hansen K.J. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int.* 1995; 48: 171–176.
80. Van Ampting J.M., Penne E.L., Beek F.J. i wsp. Prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in patients starting dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1147–1151.
81. Ouseph R., Hendricks P., Hollon J.A. i wsp. Under-recognition of chronic kidney disease in elderly outpatients. *Clin. Nephrol.* 2007; 68: 373–378.
82. United States Renal Data System. 2012 Atlas of CKD & ESRD. <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.
83. Król E., Rutkowski B., Czarniak P. i wsp. Early detection of chronic kidney disease: Results of the PolNef Study. *Am. J. Nephrol.* 2009; 29: 264–273.
84. Chudek J., Wiecezowska-Tobis K., Zejda J. i wsp. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socio-economic conditions in the Polish elderly population. *Nephrol. Dial. Transplant.* [submitted].
85. Król E., Rutkowski B., Czarniak P., Kraszewska E. Aging or comorbid conditions — what is the main cause of kidney damage? *J. Nephrol.* 2010; 23: 444–452.
86. Błędowski P., Mossakowska M., Chudek J. i wsp. Medical, psychological and socio-economic aspects of aging in Poland: assumptions and objectives of the PolSenior project. *Exp. Gerontol.* 2011; 46: 1003–1009.