



Gdański Uniwersytet Medyczny

Łukasz Zdrojewski

Rozpowszechnienie przewlekłej choroby nerek w Polsce na podstawie badań reprezentatywnych prób osób dorosłych

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Gdańsk 2017

Wydano za zgodą
Dziekana Wydziału Lekarskiego

Katedra i Klinika Nefrologii Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor
Prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski

Składam serdeczne podziękowania

Panu Profesorowi Bolesławowi Rutkowskiemu
Promotorowi niniejszej pracy, za wszelką pomoc merytoryczną, cenne sugestie i uwagi
podczas powstawania rozprawy i poszczególnych publikacji oryginalnych

Panu Profesorowi Tomaszowi Zdrojewskiemu,
za pokazanie warsztatu i możliwość pracy w zespole zajmującym się badaniami
epidemiologicznymi oraz współpracę i pomoc merytoryczną podczas powstawania publikacji

Moim Rodzicom,
za wskazanie celów

Żonie,
za wsparcie na co dzień

Córkom,
za umożliwienie ukończenia tej rozprawy

Wykaz skrótów

PChN – przewlekła choroba nerek

eGFR – estimated glomerular filtration rate, szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

ACR – albumin-to-creatinine ratio, współczynnik albumina / kreatynina

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study Equation

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

DM – cukrzyca

NT – nadciśnienie tętnicze

BMI – Body Mass Index, indeks masy ciała

WtHR – waist-to-hip ratio, współczynnik talia-biodro

Spis treści

I.	Wprowadzenie	9
II.	Cele pracy	10
III.	Metodyka badania	10
IV.	Wyniki	12
IV.1	Rozpowszechnienie PChN	12
IV.1.1	Wnioski	13
IV.2	Porównanie wpływu zastosowanego wzoru eGFR na szacowane rozpowszechnienie PChN	14
IV.2.1	Wnioski	15
IV.3	Stratyfikacja ryzyka progresji PChN	15
IV.3.1	Wnioski	15
IV.4	Choroby współtowarzyszące PChN	16
IV.4.1	Wnioski	16
IV.5	Czynniki ryzyka wystąpienia PChN	17
IV.5.1	Wnioski	18
V.	Omówienie artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej i dyskusja	19
VI.	Uwagi końcowe	23
VII.	Streszczenie w języku angielskim	24
VIII.	Piśmiennictwo	37
IX.	Publikacje własne	43

I. Wprowadzenie

Przewlekła choroba nerek (PChN) to zespół chorobowy związany z postępującą utratą funkcji filtracyjnej nerek, prowadzący w skrajnych przypadkach do ich schyłkowej niewydolności i konieczności leczenia nerkozastępczego. Jest to też powszechnie uznany i udowodniony czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, zwiększonej śmiertelności oraz istotnego pogorszenia jakości życia chorych. Obecny jest pogląd, iż jest to zespół chorobowy o wzrastającym znaczeniu epidemiologicznym, a zatem wiążący się z istotnym i prawdopodobnie rosnącym obciążeniem dla budżetów przeznaczonych na opiekę zdrowotną wielu krajów.

Naszą dotychczasową wiedzę na temat epidemiologii PChN opieraliśmy głównie na licznych badaniach zagranicznych. Wśród badań o największym potencjale opiniotwórczym należy wymienić amerykańskie badanie NHANES III, czy badania europejskie (m.in. HUNT, INCIPE). Określały one rozpowszechnienie PChN na około 10-16% populacji. Wśród badań przeprowadzonych w Polsce wymienić należy badanie PolNef oraz Polsenior. Pierwsze z nich to doskonałe opracowanie o charakterze pilotażowym i regionalnym. Podkreślało ono rolę rozpoznania albuminurii we wczesnej diagnostyce PChN. Autorzy oszacowali częstość występowania PChN w populacji średniej wielkości miasta w województwie pomorskim na ok. 11.9%. Drugie ze wspomnianych badań, ogólnopolskie badanie Polsenior, wskazywało na wysokie rozpowszechnienie PChN wśród Polaków w wieku podeszłym (29.4%). Należy jednak podkreślić, iż w dotychczasowym piśmiennictwie brakowało całościowego opracowania problemu epidemiologii PChN w polskiej populacji osób dorosłych.

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o istotnym zróżnicowaniu częstości występowania PChN w zależności od kraju czy regionu. Może być to uzależnione od rasy, stylu życia, nawyków, diety badanych populacji. Dodatkowo wpływ na interpretację dotychczas prowadzonych badań epidemiologicznych nad rozpowszechnieniem PChN miało ponowne zdefiniowanie choroby, które wydano pod auspicjami międzynarodowego towarzystwa KDIGO (Kidney Disease, Improving Global Outcomes) w roku 2012. Wytyczne KDIGO dotyczące oceny i postępowania w PChN z jednej strony utrwaliły dotychczasowe rozumienie i definicję tego zespołu chorobowego, z drugiej strony wprowadziły nowe narzędzia diagnostyczne, jakimi są zastosowanie standaryzowanych metod oznaczania stężenia kreatyniny, powszechne użycie

wzoru CKD-EPI do oznaczania szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR).

Istotnym było również ujednoczenie zasad rozpoznawania albuminurii jako markera uszkodzenia strukturalnego nerek. Ustanowienie wyraźnego punktu odcięcia wartości diagnostycznej tego kryterium, wyrażanego jako wartość stosunku stężenia albuminy do kreatyniny (ACR) w próbce moczu na poziomie 30 mg/g, wpłynęło istotnie na obniżenie wcześniejszych szacunków dotyczących rozpowszechnienia PChN.

Autorzy wspomnianych wytycznych zaproponowali również jednolity schemat stratyfikacji ryzyka progresji choroby, wystąpienia zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych. Ryzyko to uzależnia się od stopnia obniżenia wartości eGFR oraz nasilenia albuminurii. Zawarty we wspomnianych wytycznych konsensus, umożliwił porównanie wyników badań prowadzonych w różnych krajach i populacjach. W ostatnich latach w Polsce przeprowadzono duże badania epidemiologiczne w głównej mierze ukierunkowane na ocenę występowania i ryzyka chorób sercowo naczyniowych. W przypadku dwóch badań (NATPOL 2011 i WOBASZ Senior) autorzy uwzględnili wskaźniki oceny funkcji i uszkodzenia nerek, co umożliwiło przeprowadzenie analizy epidemiologii PChN. Na uwagę zasługuje złożony wielostopniowy sposób losowania uczestników badania, zaprojektowany tak, aby możliwie najwiarygodniej odzwierciedlał strukturę społeczną populacji. Dodatkowo, w ramach niniejszej rozprawy, możliwe było objęcie analizą całej populacji osób dorosłych, począwszy od osób w wieku lat 18 do wieku podeszłego.

II. Cele pracy

1. Analiza epidemiologii PChN wśród dorosłych Polaków na podstawie danych uzyskanych z dużych reprezentatywnych dla populacji Polski badań obserwacyjnych, oparta na aktualnych wytycznych rozpoznawania PChN.
2. Analiza czynników predysponujących oraz chorób współistniejących z PChN.
3. Porównanie zastosowania wzorów szacujących wartość eGFR (MDRD i CKD-EPI)

III. Metodyka badania

Badania, będące przedmiotem rozprawy doktorskiej, oparto na analizie danych pochodzących z badania NATPOL 2011, obejmującego próbę 2413 dorosłych Polaków (1245 kobiet i 1168 mężczyzn) w wieku 18-79 lat, oraz badania WOBASZ Senior, obejmującego próbę 918 osób

(466 mężczyzn i 452 kobiety) w wieku równym i powyżej 75 lat. Kryterium rozpoznania PChN w populacji badanej w NATPOL 2011 było obniżenie eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ lub eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ z towarzyszącą albuminurią (ACR $>30 \text{ mg/g}$) oraz eGFR $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ w populacji badania WOBASZ Senior.

Na uwagę zasługują złożone i wielostopniowe schematy losowania respondentów do obu analizowanych badań, które zostały szczegółowo opisane w poszczególnych artykułach oryginalnych. Wspólną cechą obu badań był losowy dobór badanych pod względem struktury wieku, płci, miejsca zamieszkania, w sposób umożliwiający powstanie reprezentatywnej dla populacji polskiej próby. Dodatkowo, aby uzyskać możliwie najwyższą dokładność prezentowanych wyników dla polskiej populacji, zastosowano tzw. ważenie statystyczne na podstawie danych dostarczonych przez Główny Urząd Statystyczny.

Opracowując dane pochodzące z badania NATPOL 2011 przeprowadzono porównanie wyników uzyskanych z zastosowania dwóch różnych wzorów służących obliczaniu eGFR (CKD-EPI i MDRD). Jako ostateczne przedstawiono wyniki uzyskane zgodnie z obowiązującymi wytycznymi KDIGO wyliczonymi wzorem CKD-EPI. W przypadku danych pochodzących ze starszego badania WOBASZ Senior, w którym stosowano niestandardyzowane oznaczenie stężenia kreatyniny wg. reakcji Jaffe'go, konieczne było zastosowanie wzoru MDRD.

Analizie statystycznej poddane zostały potencjalne czynniki ryzyka PChN, takie jak wiek, płeć, współchorobowość (zwłaszcza nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, zaburzenia lipidowe, otyłość, nikotynizm) oraz czynniki społeczne, takie jak wykształcenie i status socjoekonomiczny.

Przy opracowaniu statystycznym współpracowano z ekspertem z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny. Wykorzystano specjalistyczne oprogramowanie komputerowe - program Complex Samples Module SPSS Statistics v19 (IBM, Armonk, NY, USA). Do ustalenia istotności statystycznej zastosowano test chi-kwadrat. Analizę modeli regresji logistycznej zastosowano w celu ustalenia przedziałów ufności (confidence intervals, CI) i ilorazów szans (odds ratios, OR).

Przed przeprowadzeniem etapów terenowych badań NATPOL 2011 i WOBASZ Senior uzyskane zostały stosowne zgody niezależnych komisji bioetycznych. Na etapie powstawania niniejszej rozprawy, mającej charakter analizy statystycznej stworzonych wcześniej baz danych, zgody

takie nie były wymagane. Należy podkreślić, że podczas analizy danych przestrzegano wszelkich zasad związanych z zachowaniem anonimowości osób podlegających badaniu.

IV. Wyniki

IV.1 Rozpowszechnienie PChN

Populacja badania NATPOL 2011

W przedstawionej pracy zastosowano uproszczoną definicję PChN opartą o jednokrotne oznaczenie stężenia kreatyniny, obniżenie wartości eGFR oraz stwierdzenie występowania albuminurii ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$) w populacji badania NATPOL 2011. Na tej podstawie oszacowano częstość występowania PChN w populacji badania NATPOL w wieku 18-79 roku życia na 5.8% (95%CI: 4.6–7.2). Częstość wzrastała z wiekiem w kolejnych grupach wiekowych: 18-39 rż – 1.8% (95%CI: 1.1–3.0), 40-59 rż – 5.5% (95%CI: 4.0–7.5), 60-79 rż – 15.3% (95%CI: 11.1–20.9) [piśmiennictwo 2. Tabela 1].

Wykazano, że większość osób (67.7%) spełniająca przyjęte kryteria PChN miało $eGFR \geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ i istotną albuminurię (tj. $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$), zatem znajdowały się w stadiach G1A2–3 i G2A2–3 PChN [piśmiennictwo 2. Tabela S1]. Pozostałe osoby z PChN zostały przydzielone do następujących stadiów: G3a (24.4%), G3b (6.5%), G4 (0.7%) i G5 (0.8%). Podział na stadia zaawansowania PChN przedstawiono również jako procentowy udział populacji Polski: G1A2–3: 2.5%; G2A2–3: 1.5%; G3a: 1.4%; G3b: 0.4%; G4: 0.04%, G5: 0.04%.

Obniżoną filtrację kłębuszkową $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ w populacji 18-79 rż stwierdzono u 1.9 % (95%CI: 1.5–2.5). Częstość występowania obniżonej filtracji kłębuszkowej wzrastała z wiekiem w analizowanych grupach wiekowych: 18-39 rż – 0.06% (95%CI: 0.01–0.5), 40-59 rż – 0.9% (95%CI: 0.4–1.8), 60-79 rż – 8.1% (95%CI: 6.0–11.0) [piśmiennictwo 2. Tabela 2].

Częstość występowania albuminurii ($ACR \geq 30 \text{ mg/g}$) w populacji oszacowano na 4.5% (95%CI: 3.4–5.9). Ponownie częstość występowania albuminurii rosła wraz z wiekiem w analizowanych grupach wiekowych: 18-39 rż – 1.7% (95%CI: 1.0–3.0), 40-59 rż – 5.004% (95%CI: 3.60–7.0), 60-79 rż – 9.7% (95%CI: 5.7–16.0).

Oszacowano, iż polska populacja w wieku 18-79 rż z rozpoznaną PChN liczy 1 724 960 (95% CI: 1 321 907–2 128 012). Świadomość bycia chorym na PChN (rozumianą jako obniżona funkcja filtracyjna nerek) została określona w badanej populacji jako 12.3%.

Populacja badania WOBASZ Senior

W analizie badania WOBASZ Senior definicję PChN utożsamiano z obniżeniem eGFR < 60 mL/min/1.73 m². W analizowanej populacji w wieku równym i powyżej 75 rż rozpowszechnienie PChN oszacowano na 26.9% (95%CI: 23.1–30.9). Kolejno w przedziałach wiekowych rozpowszechnienie PChN wynosiło: 75-79 rż – 24.2% (95%CI: 20.2–28.7), 80-84 rż – 29.4% (95%CI: 23.2–36.5), 85-89 rż – 30.4% (95%CI: 21.5–41.2), ≥90 rż – 37.2% (95%CI: 9.7–76.5) [piśmiennictwo 3. Tabela 1]. Zdecydowana większość osób znalazła się w stadium G3A PChN – 70.1%. W pozostałych stadiach znalazł się następujący odsetek osób z rozpoznaną PChN: G3B—25.7%, G4—3.1% i G5—1.1% [piśmiennictwo 3. Tabela 2]. Oszacowano, że polska populacja osób w wieku ≥75 rż z PChN liczy 495 590 (95% CI: 396 363–594 817). Świadomość choroby została określona jako 17.0%.

Łączne rozpowszechnienie PChN

W celu oszacowania całkowitego rozpowszechnienia PChN w populacji dorosłych Polaków w wieku ≥ 18 rż, przy zastosowaniu powyżej opisanych kryteriów, dokonano scalenia danych pochodzących z badań przeprowadzonych w obydwu opisanych populacjach badanych. W ten sposób określono rozpowszechnienie PChN jako 10.8%. Wśród kobiet odsetek ten jest nieco wyższy (12.9%), niż wśród mężczyzn (8.0%).

IV.1.1 Wnioski

1. W populacji w wieku 18-79 rż rozpowszechnienie PChN jest niższe od stwierdzanego w dotychczasowych badaniach i zależy w głównej mierze od występowania albuminurii jako markera uszkodzenia strukturalnego nerek.
2. Częstość występowania PChN wśród populacji w wieku podeszłym jest bardzo wysoka. Wpływa to na wysokie całkowite rozpowszechnienie PChN w populacji.

Wraz ze starzeniem się społeczeństwa, należy spodziewać się wzrostu liczby pacjentów z PChN.

3. Częstość występowania PChN, eGFR < 60 mL/min/1.73 m² oraz albuminurii rośnie z wiekiem, będąc najwyższa w populacji osób w wieku podeszłym ≥75 rż.
4. Świadomość choroby jest wyższa u osób w wieku podeszłym, niż w wieku produkcyjnym.

IV.2 Wpływ zastosowanego wzoru eGFR na szacowane rozpowszechnienie PChN

Podczas analizy wyników badania NATPOL 2011 porównano wyniki szacowania rozpowszechnienia PChN w zależności od zastosowanego wzoru (MDRD lub CKD-EPI). Przy zastosowaniu wzoru MDRD odsetek osób z PChN w populacji tego badania był wyższy (6.2%, 95%CI: 5.0-7.6), niż w przypadku użycia wzoru CKD-EPI (5.5%, 95%CI: 4.6-7.2). Jednakże wartości te nie były istotne statystycznie. Szczegółowe wyniki obliczeń w poszczególnych kategoriach wiekowych zamieszczone są w tabelach danych [piśmiennictwo 2. tabela 1, tabela S6].

Dodatkowo wykonano analizę na połączonych zbiorach populacji obu badań populacyjnych, w której oceniono wpływ zastosowania wzoru MDRD i CKD EPI na wykrywanie PChN. Ze względu na przyjętą odmienną metodykę tej analizy (stosowano poszczególne wzory dla łączonej populacji, a nie oddzielnie jak w przytaczanych wcześniej pracach oryginalnych), wyniki nieznacznie różnią się od wcześniej przytoczonych rezultatów prac. Przy tak przyjętych kryteriach, z użyciem wzoru MDRD uzyskano rozpowszechnienie PChN wynoszące 11.36%, a przy wzorze CKD-EPI – 10.75%. Różnica ta była istotna statystycznie (p<0.001). W przedziale wiekowym 18-39 wyniki były takie same – 1.8%, 40-64rż – 6.55% i 6.00%, 65-74 rż – 20.09 i 18.14%, 75-84 rż – 21.18% i 20.16% kolejno, ≥85 rż w obu metodach wynik wyniósł 30.43%. Obliczony współczynnik zgodności kappa wartości eGFR w obu metodach wyniósł 0.968. Pole powierzchni pod krzywą ROC czułości i specyficzności wyniosło 0.968 (95%CI: 0.954-0.982). Powyższą analizę przedstawiono w formie doniesienia zjazdowego [4].

IV.2.1 Wnioski

1. Wykrywana częstość występowania PChN jest niższa przy zastosowaniu wzoru CKD-EPI w populacji 18-79 rż niż przy zastosowaniu MDRD, jednak nie jest to różnica istotna statystycznie. W szerokiej populacji osób w wieku ≥ 18 rż zjawisko to osiągnęło istotność statystyczną.
2. Uzyskiwane wyniki szacowania wartości eGFR obydwoima wzorami wykazywały wysoką zbieżność.
3. Obydwa wzory wydają się być w praktyce klinicznej ostatecznie równie skuteczne w wykrywaniu PChN. Przewaga wzoru CKD-EPI obserwowana jest głównie we wczesnych etapach obniżenia wartości eGFR.

IV.3 Stratyfikacja ryzyka progresji PChN

Wytyczne KDIGO z roku 2012 wprowadziły model oceny ryzyka progresji niewydolności nerek (tzw. zdarzeń nerkowych) i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Na podstawie badania populacji badania NATPOL 2011, określono procentowy udział populacji Polski w wieku 18-79 rż w poszczególnych stopniach ryzyka wystąpienia zdarzeń nerkowych [piśmiennictwo 2, tabela 3]. Oczywiście większość populacji należy do grupy niskiego ryzyka (94.1%). U około 4.7% ryzyko określono jako umiarkowanie podwyższone. Są to osoby o nieznacznie obniżonej filtracji kłębuszkowej oraz osoby z wykrytą albuminurią w zakresie ACR 30-299 mg/g. Wysokim oraz bardzo wysokim ryzykiem jest obarczone kolejno 0.8% i 0.4% populacji.

IV.3.1 Wnioski

1. Zaproponowany model stratyfikacji ryzyka, zgodnie z myślą jego autorów, powinien przełożyć się na odpowiednią intensyfikację opieki medycznej, w zależności od nasilenia ryzyka progresji choroby.
2. Szczególna uwaga oraz wysiłek diagnostyczny powinien być ukierunkowany w celu wczesnego wykrycia osób z umiarkowanie podwyższonym ryzykiem, jako osób mogących odnieść potencjalnie największą korzyść z wczesnego wykrycia choroby oraz odpowiedniego postępowania leczniczego i/lub nefroprotekcijnego.

3. U wspomnianego ok 4.7% populacji należy rozważyć specjalistyczną konsultację nefrologiczną. Osoby obarczone wysokim i bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń nerkowych powinny być objęte specjalistyczną opieką nefrologiczną.

IV.4 Choroby współtowarzyszące PChN

Cukrzyca

W populacji w wieku 18-79 rż cukrzyca (DM) występuje czterokrotnie częściej wśród osób z rozpoznaniem PChN (18.5% versus 4.5%, $p < 0.001$) [piśmiennictwo 2, tabela 4]. Natomiast wśród osób z DM częstość występowania PChN wyniosła 20.3% (95%CI: 13.9–28.7).

W populacji ≥ 75 rż, obserwowano niską częstość występowania DM, zarówno u osób z, jak i bez PChN (kolejno 11.7% i 11.4%, różnica statystycznie nieistotna). Dodatkowo wartość ta była zbliżona do częstości występowania DM w populacji ogólnej w tym wieku [piśmiennictwo 3, tabela 3].

Nadciśnienie tętnicze

W populacji 18-79 rż obserwowano dwukrotnie większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (NT) wśród osób z PChN (67.8 versus 29.0%, $p < 0.001$). Wśród osób z NT, częstość występowania PChN wynosiła 12.6% (95%CI: 9.7–16.2). W populacji ≥ 75 rż, obserwowano wysoką częstość występowania NT. Była ona jednak wyższa u osób z PChN w porównaniu do osób z prawidłową funkcją nerek (kolejno 91.0% i 80.3%, $p < 0.001$).

IV.4.1 Wnioski

1. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze są najczęstszymi schorzeniami współwystępującymi z PChN.
2. Obserwuje się odmienną epidemiologię DM współistniejącej z PChN wśród osób w wieku 18-79 rż i w wieku podeszłym ≥ 75 rż. Obserwowana odmienność najpewniej wynika z wysokiej śmiertelności osób z DM w młodym wieku. Do rozwoju DM w wieku podeszłym dochodzi już w zaawansowanym wieku i nie ma ona wpływu na częstość występowania PChN.

3. Częstość występowania nadciśnienia u osób w wieku podeszłym jest bardzo wysoka, zwłaszcza wśród osób z PChN. Może mieć to związek z patomechanizmem uszkodzenia nerek i wynikać z często obserwowanej w tej grupie wiekowej nefropatii nadciśnieniowo-niedokrwiennej.

IV.5 Czynniki ryzyka wystąpienia PChN

W celu ustalenia czynników predysponujących do wystąpienia PChN, spadku filtracji kłębuszkowej oraz albuminurii, przeprowadzono analizę modeli regresji logistycznych. W populacji 18-79 rż wykazano, że występowanie NT zwiększało dwukrotnie (OR 1.99, 95%CI: 1.11–3.54), a DM ponad trzykrotnie (OR 3.37, 95%CI: 1.80–6.28) szansę wystąpienia PChN. Te same choroby w podobny sposób zwiększały iloraz szans wystąpienia albuminurii (kolejno OR 1.94 (95%CI:1.03–3.64) i OR 3.29 (95%CI: 1.61–6.75)). Ponadto wykazano, że wartość średniego ciśnienia tętniczego jest parametrem, który koreluje z wystąpieniem PChN (OR 1.03, 95%CI: 1.01–1.04). Powyżej opisanych relacji nie stwierdzono w populacji w wieku podeszłym powyżej 75 rż. Poza nadciśnieniem tętniczym, nie wykazano związku zwiększonych szans wystąpienia PChN z żadnym innym pojedynczym schorzeniem sercowo-naczyniowym. Jedynie w modelu regresji logistycznej w najstarszej grupie wiekowej ≥ 75 rż wykazano dodatnią korelację występowania chorób sercowo-naczyniowych *en bloc* ze wzrostem ryzyka szans PChN (OR 1.87, 95%CI: 1.15–3.03).

Należy podkreślić, że występowanie albuminurii może być rozumiane jako czynnik sprzyjający spadkowi filtracji kłębuszkowej. W naszej analizie stwierdzenie albuminurii zwiększało istotnie ryzyko szans wystąpienia obniżonego eGFR (OR 6.34, 95% CI 2.42–16.58).

Starzenie się (obserwowane w interwałach 10-letnich) w istotny sposób zwiększało szansę wystąpienia PChN (OR 1.68, 95%CI: 1.30–2.18), wystąpienia obniżonej filtracji kłębuszkowej (OR 4.48, 95%CI: 2.71–7.38) i albuminurii (OR 1.42, 95%CI:1.07–1.89). Wśród najstarszej populacji obserwowano wpływ wieku na

spadek filtracji kłębuszkowej, jednak nie był to aż tak silny czynnik jak w młodszych grupach wiekowych (OR 1.08, 95%CI: 1.02–1.14).

W naszej analizie zwrócono również uwagę na proste wskaźniki antropometryczne. Stwierdzono, że w populacji ≥ 75 rż wzrastająca w zakresie wartości prawidłowych wartość wskaźnika WtHR może mieć znaczenie protekcyjne przed wystąpieniem spadku eGFR i PChN (OR 0.13, 95%CI 0.00–0.66). Z drugiej strony, należy zwrócić uwagę, że nieprawidłowo wysokie wartości wskaźnika BMI, były częściej obserwowane wśród osób z PChN i obniżonym eGFR.

Czynniki społeczne, takie jak wyższe wykształcenie może się wiązać ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia PChN. Jednakże związek taki stwierdzono tylko wśród mężczyzn w wieku 18-79 rż (OR 0.205, 95%CI: 0.50–0.79). Z kolei dodatni wywiad w kierunku uzależnienia od palenia tytoniu zwiększało ryzyko PChN wśród kobiet (OR 3.31, 95%CI 1.04–10.51). Obserwacji tych nie potwierdzono w populacji powyżej 75 rż.

IV.5.1 Wnioski

1. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze istotnie zwiększają szanse wystąpienia PChN i albuminurii u osób w wieku 18-79 rż; zależności tej nie obserwowano powyżej 75 rż.
2. Występowanie chorób sercowo-naczyniowych zwiększa szanse PChN w wieku podeszłym.
3. Starzenie się istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia PChN.
4. Albuminuria jest czynnikiem ryzyka spadku filtracji kłębuszkowej.
5. Wskaźniki antropometryczne świadczące o prawidłowych proporcjach budowy ciała i braku wyniszczenia i niedożywienia mogą mieć pozytywną rolę predykcyjną w stosunku do PChN u osób w wieku podeszłym. Występowanie otyłości jest w tym kontekście czynnikiem negatywnym.
6. Niektóre czynniki społeczne mogą mieć związek z mniejszym ryzykiem wystąpienia PChN (poziom wykształcenia). Uzależnienie od tytoniu jest czynnikiem niekorzystnym.

V. Omówienie artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej i dyskusja

Rozprawa doktorska została oparta na trzech pracach opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych:

1. **Zdrojewski Ł.**, Rutkowski B. [MDRD czy CKD-EPI — rewolucja czy ewolucja](#), Forum Nefrol. 2014; t. 7, nr 1, s. 38-44
Punktacja ministerstwa: 4.000
2. **Zdrojewski Ł.**, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. [Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey](#). Nephrol Dial Transplant. 2016; vol. 31, nr 3, s. 433-439
Impact Factor ISI: 4.085
Punktacja ministerstwa: 35.000
3. **Zdrojewski Ł.**, Król E, Rutkowski B, Piotrowski W, Pająk A, Drygas W, Zdrojewski T. [Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey](#) Int. Urol. Nephrol. DOI 10.1007/s11255-016-1477-7. 2016 Dec 17. [Epub ahead of print]
Impact Factor ISI: 1.280
Punktacja ministerstwa: 20.000

V.1

Paca poglądowa pod tytułem „MDRD czy CKD-EPI — rewolucja czy ewolucja?”, opublikowana w „Forum Nefrologicznym”, stanowi podsumowanie wiedzy na temat zastosowania podstawowego narzędzia diagnostycznego w rozpoznawaniu PChN, jakim są wzory służące obliczaniu szacowanej filtracji kłębuszkowej (eGFR). Omówiono w niej krótko historię wprowadzenia nazwy i definicji tego zespołu chorobowego i podział na stadia zaawansowania. Przytoczono i wyjaśniono podstawowe pojęcia z tego zakresu, takie jak przesączanie kłębuszkowe (GFR, glomerular filtration rate) oraz omówiono metody jego oznaczania. W końcu skupiono się na metodyce opracowania wzorów służących do wyliczania eGFR i klirensu kreatyniny (Cockcrofta-Gaulta, MDRD, CKD-EPI), które porównano na podstawie dostępnej literatury, z uwzględnieniem najistotniejszych różnic. W dalszej części przeprowadzono krytyczną analizę i podsumowanie dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zasadności wyboru

stosowanego wzoru, zarówno w praktyce klinicznej, jak i badaniach epidemiologicznych. W podsumowaniu zwrócono uwagę na korzyści wynikające z implementacji do codziennej praktyki wzoru CKD-EPI.

V.2

W artykule „*Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey*” opublikowanym w *Nephrology Dialysis Transplantation*, przedstawiono spójną analizę epidemiologii PChN w populacji dorosłych Polaków w wieku od 18 do 79 roku życia. Świadomość występowania choroby oszacowano na 14,9%, co świadczy o wciąż niedostatecznej świadomości zdrowotnej Polaków. Wykazano stosunkowo niskie rozpowszechnienie PChN w badanej populacji – 5.8% (95%CI 4.6–7.2), wskazując jednocześnie na różnicę wynikającą z zastosowania wybranego wzoru eGFR (6.2%, 95%CI 4.0–7.6, przy zastosowaniu wzoru MDRD). Zaobserwowano, iż w znacznym stopniu rozpoznanie PChN zależało od wykrycia albuminurii (częstość albuminurii w populacji oszacowano na 4.5%, 95%CI 3.4–5.9), niż wynikało to z obniżenia wartości eGFR poniżej 60 ml/min/1,73m² (1.9%, 95% CI 1.5–2.5). Rozpowszechnienie PChN nie stanowi prostej sumy częstości występowania albuminurii i obniżonej filtracji kłębuszkowej, gdyż stany te mogły ze sobą współwystępować. Rozpowszechnienie występowania PChN, spadek wartości eGFR oraz występowanie albuminurii wyraźnie wzrastało wraz z wiekiem osób badanych. Powyższe obserwacje oraz obserwowane starzenie się społeczeństw w przyszłości stanowią istotne wyzwanie dla systemów opieki zdrowotnej. O konieczności edukacji zdrowotnej społeczeństwa może świadczyć z kolei niska (choć większa, niż w innych populacjach, np. amerykańskiej) świadomość choroby, oszacowana na 12,3%.

Nadciśnienie tętnicze (NT) i cukrzyca (DM) są najczęstszymi chorobami współistniejącymi z PChN. Częstość występowania NT była dwukrotnie, a DM - czterokrotnie wyższa wśród osób z PChN w porównaniu do populacji ogólnej. W analizie modeli regresji logistycznej wykazano, iż wystąpienie NT i DM istotnie zwiększało iloraz szans wystąpienia PChN. Ponadto wykazano, że ryzyko wystąpienia PChN rośnie z wiekiem. Dodatkowo stwierdzono, że podobne zjawisko obserwuje się u osób palących tytoń.

Dane dotyczące rozpowszechnienia PChN przedstawiono zgodnie z zalecanym przez KDIGO modelem oceny ryzyka progresji PChN w zależności od stadium choroby (zależnego od eGFR) i nasilenia albuminurii. Stosunkowo niski odsetek populacji obciążony był wysokim i bardzo

wysokim ryzykiem progresji choroby (kolejno 0.84% i 0.39%). Jednakże, osoby znajdujące się w tych grupach były równocześnie obarczone bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zdecydowana większość chorych znalazła się w grupie niskiego ryzyka progresji PChN. Jednak należy podkreślić, że na szczególną czujność diagnostyczną zasługuje około 4.7% populacji z umiarkowanym ryzykiem progresji PChN. Są to chorzy najczęściej bezobjawowi, z nieznacznie obniżoną filtracją kłębuszkową lub albuminurią, którzy mogą odnieść najbardziej wymierne korzyści z wczesnej diagnozy oraz wdrożenia postępowania nefroprotekcijnego i/lub leczniczego. Postawiono hipotezę, iż powinno się aktywnie poszukiwać albuminurii, która jest potwierdzonym czynnikiem progresji niewydolności nerek i jednocześnie wczesnym markerem choroby.

W przeprowadzonej analizie regresji logistycznej potwierdzono, iż niektóre czynniki ryzyka zwiększały szanse wystąpienia PChN. Wśród nich, poza wiekiem, współwystępowaniem cukrzycy i nadciśnienia, znalazł się nikotynizm. Wzrastające wartości średniego, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w niewielkim stopniu wpływały na wzrost ryzyka szans wystąpienia PChN. Dość zaskakującą obserwacją było stwierdzenie braku takiego związku dla takich klasycznych czynników ryzyka, jak występowanie szeroko rozumianych chorób sercowo-naczyniowych, nykturii, wzrastającego BMI, hipercholesterolemii w badanej populacji.

V.3

Opublikowana w czasopiśmie *International Urology and Nephrology* oryginalna praca pod tytułem *Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey*, stanowi kontynuację powyższych rozważań na podstawie analizy przeprowadzonej w starszej populacji osób w wieku ≥ 75 roku życia. W przedstawionych wynikach wyraźnie wykazano związek zmniejszającej się filtracji kłębuszkowej ze starzeniem się. W omawianej populacji rozpowszechnienie PChN, w tym przypadku rozumianej jako obniżenie $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, było wyraźnie wyższe niż w młodszej populacji, i wyniosło 26.9% (95% CI 23.1–30.9). Dokładniejsza analiza pozwoliła dostrzec, że większość stanowią osoby z wartościami $eGFR$ w przedziale 45-60 ml/min/1.73m^2 (stadium PCHN G3A). Otwiera to pole do dyskusji, czy właściwym jest używanie takich samych kryteriów diagnostycznych w populacji osób w wieku podeszłym. Temat ten, który rozwinięty został w części dyskusji artykułu oryginalnego, można podsumować w następujących punktach:

1. U części chorych dochodzi do fizjologicznego spadku filtracji kłębuszkowej w wieku podeszłym do zakresu 45-60 ml/min/1.72m² (G3A).
2. Dalsze obniżenie eGFR wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem sercowo naczyniowym, niż to obserwowane w stadium G3A.
3. Jak dotąd nie potwierdzono pełnej przydatności i wiarygodności żadnego z dotychczas powszechnie stosowanych wzorów do szacowania eGFR (MDRD, CKD-EPI) w populacji osób w wieku podeszłym. Z drugiej strony, przyjęty w obowiązujących wytycznych konsensus nie przewiduje zastosowania innych kryteriów rozpoznawania PChN w omawianej grupie wiekowej. Zatem do czasu uzyskania dostatecznie ugruntowanej wiedzy popartej danymi pochodzącymi z badań na dużych populacjach osób w wieku podeszłym, brak jest uzasadnienia do kwestionowania powszechnie przyjętych kryteriów PChN.

Wśród osób w wieku podeszłym z PChN częstość występowania NT była bardzo wysoka - 91% (95%CI 86.4–94.1). Jednakże analiza modeli regresji logistycznej w tej specyficznej grupie wiekowej nie wykazała zwiększonego ilorazu szans wystąpienia PChN u osób z rozpoznanym NT. Związek taki natomiast wykazano dla występowania szeroko rozumianych chorób sercowo-naczyniowych.

W odróżnieniu od młodszej populacji, zaobserwowano, że częstość występowania DM jest zbliżona u osób z i bez PChN. Jest również porównywalna z częstością występowania DM w populacji ogólnej osób w wieku podeszłym. Rozpoznanie cukrzycy w tej populacji nie zwiększało ilorazu szans wystąpienia PChN. Jest to ewidentnie cecha odróżniająca obie badane populacje. Zjawisko to interpretowano jako wynik bardzo wysokiego ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę w młodszych grupach wiekowych, którzy nie osiągnęli wieku podeszłego. Natomiast cukrzyca rozpoznawana dopiero w wieku podeszłym, najprawdopodobniej nie zdążyła doprowadzić do rozwinięcia się PChN ze wszystkimi jej konsekwencjami.

Inną zaobserwowaną odrębnością badanej populacji jest obserwowane zjawisko ochronnej roli wzrastającej wartości wskaźnika WtHR w zakresie jego wartości prawidłowych przed rozwojem PChN. Stanowi to potwierdzenie znanego fenomenu „odwrotnej epidemiologii” w PChN. Należy przy tym stwierdzić, że wyższe, ale prawidłowe, wartości WtHR najpewniej świadczą o odpowiednim odżywieniu, braku wyniszczenia i sarkopenii, czyli czynników zdecydowanie negatywnie wpływających na stan zdrowia osoby w wieku

podeszłym. Jednakże, należy podkreślić, że nieprawidłowo wysokie wartości WtHR świadczące o otyłości brzusznej, wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia PChN, podobnie jak podwyższone BMI.

VI. Uwagi końcowe

Przeprowadzone analizy przedstawione w artykułach oryginalnych będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej są obarczone pewnymi typowymi błędami systematycznymi wynikającymi z przyjętej i możliwej do przeprowadzenia metodologii. Pośród najważniejszych czynników mogących negatywnie wpływać na dokładność przedstawionych wyników, należy wymienić jednokrotne oznaczanie stężenia kreatyniny w obydwu opisywanych populacjach, niestandardowane metody jej oznaczania w badaniu WOBASZ Senior, jednokrotną ocenę albuminurii w badaniu NATPOL 2011 i brak takiego oznaczenia w populacji badania WOBASZ Senior.

Natomiast niewątpliwym atutem przedstawionego materiału jest zastosowana złożona metoda rekrutacji respondentów, umożliwiająca wiarygodne odzwierciedlenie epidemiologii PChN w skali kraju. Obydwie przytoczone prace oryginalne stanowią spójne i całościowe opracowanie tematyki epidemiologii PChN w populacji Polski. Dodatkowo, praca powstała na podstawie analizy badania NATPOL 2011, jest pierwszą tego typu publikacją opisującą to zagadnienie w reprezentatywnej populacji osób dorosłych w naszym kraju. Zebrany materiał nie tylko w sposób systematyczny podsumowuje epidemiologię PChN, ale też stanowi materiał porównawczy do przyszłych analiz epidemiologicznych w tym zakresie.

Należy również podkreślić praktyczne aspekty płynące z powstałej pracy. Wstępem do nich stała się praca pogładowa, która porządkuje wiedzę na temat stosowanych wzorów służących do obliczania wartości eGFR oraz zawiera praktyczne wskazówki dotyczące ich stosowania. Kolejnym krokiem była korekta stosowanego wzoru MDRD w Uniwersyteckim Centrum Medycyny Laboratoryjnej (centralne laboratorium Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego) oraz wprowadzenie do codziennej praktyki zautomatyzowanego podawania wartości eGFR wg wzoru CKD-EPI.

VII. Streszczenie w języku angielskim

Title: Prevalence of chronic kidney disease in adult polish citizens based on analysis of large cross-sectional population studies

Author: Łukasz Zdrojewski, M.D.

Thesis supervisor: Prof. Bolesław Rutkowski, M.D. PhD

1. Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a disease characterized by a decrease in renal filtration function and/or damage to the kidney structure, that in its end stage leads to the necessity of renal replacement therapy. It is a well-recognized and proved risk factor for cardio-vascular diseases development, increased mortality and quality of life deterioration. CKD is of still increasing epidemiologic significance, and therefore, is associated with significant burden to healthcare funds.

The knowledge on CKD epidemiology in Poland was mainly shaped by the results of foreign studies. The few that should be mentioned are the American NHANES III study, or the European studies (e.g. HUNT, INCIPE). All the above mentioned studies estimated the prevalence of CKD in frames of 10 to 16 % of population. The two polish studies to mentioned are PolNef and Polsenior. The first is an excellent pilot regional study. The authors of PolNef augmented the screening role of albuminuria in early detection of CKD and found the CKD in 11.9% of population of medium size town in northern Poland. The second cross-sectional nationwide study proved high CKD prevalence in senior Polish citizens that reached 29.4%.

In recent years reports on a marked heterogeneity of CKD prevalence across countries and regions have been published. This can result from a number of discrepancies between populations, e.g. race, style of life, habits, diet. Furthermore, impact on interpretation of data on CKD epidemiology had the redefinition and CKD criteria unification included in KDIGO (Kidney Disease, Improving Global Outcomes) Guidelines in 2012. On one hand the KDIGO Guidelines conserved the former definition and understanding of CKD. On the other hand, new diagnostic tools (implementation of CKD-EPI formula for eGFR assessment, standardized

creatinine concentration assessment methods that has calibration traceable to IDMS) were introduced.

What additionally influenced interpretation of data, was the unification of the albuminuria cut-levels as a marker of structural injury to the kidney.

Furthermore, the KDIGO Board introduced a model of risk stratification of the disease progression and appearance of kidney and cardio-vascular outcomes. In this model, the risk has been linked to the level of eGFR and albuminuria. The consensus based on KDIGO Guidelines became a common sense and made it possible to compare data from studies taken in different countries and populations.

In recent years few large cross-sectional studies aimed to assess epidemiology and risk of CVD were carried out in Poland. In case of two of them (NATPOL 2011 and WOBASZ Senior), the study design included markers of kidney function and damage, what resulted in the presented analysis of CKD epidemiology. It is worth to notice the complex multistage respondent recruitment procedure that was undertaken in both studies. Its aim was obtain possibly accurate image of epidemiology situation nationwide. Additionally, the choice of these two studies allows us to cover with analysis the adult part of community, from the age of 18 to the senior citizens.

2. Aims

1. Analysis of the CKD epidemiology in adult polish citizens, based on results obtained from large cross-sectional population studies.
2. Analysis of comorbidities and predictors of CKD.
3. Comparison of results obtained with different eGFR formulas (MDRD and CKD-EPI).

3. Methods

The thesis was based on analysis of data derived from two cross-sectional surveys. The first was NATPOL 2011 survey, carried out on a representative sample of 2413 Polish citizens (1245 females, 1168 males), aged 18-79. The second was the WOBASZ Senior Survey, carried out on 918 (466 males, 252 females) persons at age of 75 and older. The criteria of CKD were: 1) drop in eGFR value $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ with albuminuria ($\text{ACR} >30$

mg/g); 2) solely eGFR<60 ml/min/1.73 m² in WOBASZ Senior cohort.

Special attention was paid to the random, multistage and complex recruitment strategy, that was described in details in each original paper. The aim was to compose a representative sample of population in respect to age, sex and place of inhabitation. Additionally, statistical weights were applied to assure the precision of presented data.

On basis of data derived from NATPOL 2011 Survey, an analysis of the bias resulting from eGFR formula (MDRD or CKD-EPI) was conducted. As final results, those calculated with CKD-EPI formula were presented, according to KDIGO Guidelines. In case of WOBASZ Senior survey, where Jaffe reaction for creatinine concentration assessment was used, eGFR had to be calculated with MDRD4 formula.

Analysis of potential risk factors for CKD development as age, sex, comorbidities (e.g. hypertension, diabetes), social factors (e.g. education, socio-economic status) was performed. Statistical analysis was performed with the use of the Complex Samples Module of SPSS Statistics v19 (IBM, Armonk, NY, USA), taking into account complex survey design. The chi-square test was used to assess statistical significance. Logistic regression analysis was performed to calculate odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs).

The bioethics committees approved the in-field part of NATPOL 2011 and WOBASZ Senior Surveys. The thesis was based on statistical analysis of previously collected data, therefore no additional approval was requested. The anonymity of respondents was secured while the analysis was performed.

4. Results

4.1 CKD prevalence

NATPOL 2011 Survey population

In the presented material a simplified criteria of CKD diagnosis were used, which include single detection of abnormally low eGFR and presence of albuminuria. On the basis of these criteria, presence of CKD in Polish population aged 18-79 was found to be 5.8% (95%CI: 4.6–7.2). Its frequency was rising in the following age groups: 18-39 years – 1.8% (95%CI: 1.1–3.0), 40-59 years – 5.5% (95%CI: 4.0–7.5), 60-79 years – 15.3% (95%CI: 11.1–20.9) [table 2.1]. It was shown that the majority (67.7%) of those that fulfilled the criteria of CKD had the eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²

and albuminuria ($ACR \geq 30$ mg/g), being, therefore, in the G1A2–3 and G2A2–3 CKD stages [reference 2. Fig S1]. The remaining persons were qualified to stages G3a (24.4%), G3b (6.5%), G4 (0.7%) and G5 (0.8%). The percentage of Polish population in certain CKD stages was: G1A2–3: 2.5%; G2A2–3: 1.5%; G3a: 1.4%; G3b: 0.4%; G4: 0.04%, G5: 0.04%.

The decreased glomerular filtration with $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m² was found in 1.9 % (95%CI: 1.5–2.5). Frequency of decreased eGFR was rising with age in the following age groups: 18-39 years – 0.06% (95%CI: 0.01–0.5), 40-59 years – 0.9% (95%CI: 0.4–1.8), 60-79 years – 8.1% (95%CI: 6.0–11.0) [reference 2. Table 2].

Prevalence of albuminuria was found to be 4.5% (95%CI: 3.4–5.9). Albuminuria, again, was rising in the following age groups: 18-39 years – 1.7% (95%CI: 1.0–3.0), 40-59 years – 5.004% (95%CI: 3.60–7.0), 60-79 years – 9.7% (95%CI: 5.7–16.0). It was assessed that among adult Polish citizens there were approximately 1 724 960 (95% CI: 1 321 907–2 128 012) persons with CKD. The awareness of having CKD understood as decreased glomerular filtration was fairly low and reached 12.3%.

WOBASZ Senior Survey population

In the analyzed population aged 75 and more, prevalence of CKD (understood as decreased $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m²) was found to be 26.9% (95%CI: 23.1–30.9). Frequency of CKD in the following age groups was: 75-79 years – 24.2% (95%CI: 20.2–28.7), 80-84 years – 29.4% (95%CI: 23.2–36.5), 85-89 years – 30.4% (95%CI: 21.5–41.2), ≥ 90 years – 37.2% (95%CI: 9.7–76.5) [reference 3. table 1]. The majority of persons with CKD was in CKD stage G3A– 70.1%. The percentage distribution into the rest of CKD stages was as follows: G3B–25.7%, G4–3.1% and G5–1.1% [table 3.2]. Population of elderly Polish citizens aged ≥ 75 was assessed to be approximately 495,590 (95% CI: 396,363–594,817). The awareness of the disease was 17.0%.

General prevalence of CKD

The cohorts of the two mentioned surveys were combined in order to find general CKD prevalence in adults aged ≥ 18 . Basing on the above described criteria, CKD prevalence was assessed as 10.8%. In women it was 12.9%, whereas in men 8.0%.

4.1.1 Conclusions

1. In the population aged 18-79 prevalence of CKD was lower than found in previous surveys and in majority of cases results from occurrence of albuminuria as a early marker of structural kidney injury.
2. In the elderly population CKD is very high, what has impact on general high CKD prevalence. Further increase in CKD prevalence can be expected along with the general community aging.
3. Frequency of CKD, decreased eGFR < 60 mL/min/1.73 m² and albuminuria rises with age.
4. The awareness of having CKD is higher among the elderly.

4.2 Influence of the applied eGFR formula on assessment of CKD prevalence

Results of comparative analysis of MDRD and CKD-EPI formulas performed on database from NATPOL 2011 Survey showed that CKD prevalence is higher when MDRD is applied (6.2%, 95%CI: 5.0-7.6) in comparison to CKD-EPI (5.5%, 95%CI: 4.6-7.2). This, however, is not statistically significant. Detailed results in specific age groups are to be find in tables [reference 2. table 1, S6].

Additionally, an analysis on joined cohorts of NATPOL and WOBASZ Senior surveys was performed to investigate the influence of eGFR formula on detection of CKD. Because of different methodology which included application of certain formula to joined cohort, results differ from the presented previously. With use of the MDRD formula CKD prevalence was 11.36%, whereas with CKD-EPI – 10.75% (p<0.001). In age category 18-39 years results by both formulas were equal 1.8%, 40-64 years – 6.55% and 6.00%, 65-74 years – 20.09 and 18.14%, 75-84 years – 21.18% and 20.16% respectively, ≥85 years both formulas gave equal result of 30.43%. Calculated kappa concordance coefficient for eGFR estimations by both methods was 0,966. Area under the receiver operating characteristic curve (ROC) of specificity and sensitivity equaled 0.968 (95%CI: 0.954-0.982). The above results were presented and printed as a conference abstract [4].

4.2.1 Conclusions

1. In population 18-79 years CKD prevalence is lower when CKD-EPI formula was used for eGFR estimation. This, however, was statistically not significant. In general population ≥ 18 years of age this finding became statistically significant.
2. The results of eGFR estimation by both formulas (MDRD and CKD-EPI) showed high concordance.
3. Both formulas were equally effective in CKD detection. CKD-EPI performs better in higher values of eGFR.

4.3 Stratification of CKD progression risk

The KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines, introduced a novel model of risk stratification of progression of kidney failure and cardio-vascular events. On the basis of NATPOL 2011 survey, a percentage of Polish population that is burden with certain risk was estimated [reference 2. table 3]. Certainly, the vast majority (94.1%) is at low risk of renal events. Approximately 4.7% were burdened with moderately increased risk. This group mainly consists of those who have just crossed the border line of decreased eGFR or have moderately increased albuminuria with ACR 30-299 mg/g. The high-risk and very high-risk groups have low prevalences of 0.8 and 0.4%, respectively.

4.3.1 Conclusions

1. The model of risk stratification relates the intensity of medical care and treatment with the risk of progression of the disease.
2. Special attention should be paid to the category of moderately increased risk as this group will probably benefit most from early detection of the disease and proper nephroprotective treatment.
3. In population with moderately increased risk a specialist consult should be considered. Patients at high and very high risk should be delivered with a specialist care.

4.4 Comorbidities

Diabetes (DM)

Among adult population 18-79 years of age, DM was four times more frequent in population with established diagnosis of CKD in comparison to those without CKD (18.5% versus 4.5%, $p < 0.001$) [reference 2, table 4]. On the other hand, among the diabetic adults CKD is found in 20.3% (95%CI: 13.9–28.7).

In elderly population ≥ 75 years old, similar prevalence of DM was found in those with diagnosis of CKD as well as in those without CKD (11.7% and 11.4%, respectively, statistically not significant). Furthermore, this value was close DM prevalence in general elderly population [reference 3, table 3].

Arterial hypertension (AH)

Among adult population 18-79 years of age, AH was two times more frequent in population with established diagnosis of CKD in comparison to those without CKD (67.8 versus 29.0%, $p < 0.001$). On the other hand, among the hypertensive adults CKD is found in 12.6% (95%CI: 9.7–16.2).

In elderly population ≥ 75 years old, generally very high prevalence of AH was noticed. In those with CKD it was higher than in those without (91.0% and 80.3%, respectively, $p < 0.001$).

4.4.1 Conclusion

1. DM and AH are the most frequent comorbidities of CKD.
2. A discrepancy in epidemiology of DM accompanying CKD was found between younger (18-79) and elderly (≥ 75) populations. DM diagnosed in the elderly probably has no influence on CKD development.
3. Prevalence of AH in elderly is very high, especially among those with CKD. This may be related to the etiology of kidney injury and result from frequently found in this age group hypertensive-ischemic nephropathy.

4.5 Risk factors of CKD

Logistic regression models were created to find the predictors of CKD, albuminuria and decreased eGFR. In population aged 18-79, AH was found to increase chances of having CKD twice (OR 1.99, 95%CI: 1.11–3.54), and DM more than three times (OR 3.37, 95%CI: 1.80–6.28). The same two diseases were increasing chances of having albuminuria (OR 1.94 (95%CI:1.03–3.64) and OR 3.29 (95%CI: 1.61–6.75), respectively). Furthermore, it was shown that mean arterial blood pressure correlates with incidence of CKD (OR1.03, 95%CI:1.01–1.04). The above described relations were not confirmed in elderly population aged ≥ 75 . Apart from AH, no other single cardio-vascular pathology was found to correlate with incidence of CKD. However, cardiovascular diseases *en bloc* were related with increased chances of having CKD in the elderly cohort (OR 1.87, 95%CI: 1.15–3.03).

Albuminuria was found to be a factor related to decreased glomerular filtration. Detection of albuminuria was increasing the chances of having CKD over six times (OR 6.34, 95%CI: 2.42–16.58).

Rising age (observed in 10-years intervals) increased chances of CKD development (OR 1.68, 95%CI: 1.30–2.18), decreased eGFR (OR 4.48, 95%CI: 2.71–7.38), and albuminuria (OR 1.42, 95%CI:1.07–1.89). In the elderly cohort relation between increasing age and decreasing eGFR was found. Though, this relation was not as strong as in the younger population (OR 1.08, 95%CI: 1.02–1.14).

Increasing value of WtHR within its normal values, was found to be protective against decreased eGFR and development of CKD (OR 0.13, 95%CI 0.00–0.66). On the other hand, it should be stressed that increased values of BMI were more often found in persons with CKD and decreased eGFR.

Social factors, as e.g. university education, may be related with lower risk of CKD development. However, such relation was noticed only in males aged 18-79 (OR 0.205, 95%CI: 0.50–0.79). On the other hand, the history of smoking tobacco products increased the risk of CKD in females (OR 3.31, 95%CI 1.04–10.51). These observations were not proved to be truth in the elderly cohort aged ≥ 75 .

4.5.1 Conclusions

1. DM and AH increase chances of having CKD and albuminuria in population aged 18-79. This was not confirmed in elderly population.
2. Cardio-vascular diseases increase the risk of CKD in the elderly.
3. Getting old is related to increased risk of CKD.
4. Albuminuria is a risk factor of decreased eGFR.
5. Waist-to-hip ratio indicating the right body proportions and, thus, ruling out cachexia, may have a positive predictive meaning in terms of CKD in elderly people. Obesity is a negative factor.
6. Some social factors may be related to diminished risk of CKD (e.g. education). History of tobacco smoking is an unfavorable condition.

5. Introduction to original publications and discussion.

The presented thesis is based on three original publications published in peer reviewed journals:

4. **Zdrojewski Ł.**, Rutkowski B. MDRD or CKD-EPI — revolution or evolution? Forum Nefrol. 2014; t. 7, nr 1, s. 38-44
5. **Zdrojewski Ł.**, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. Nephrol Dial Transplant. 2016; vol. 31, nr 3, s. 433-439
6. **Zdrojewski Ł.**, Król E, Rutkowski B, Piotrowski W, Pająk A, Drygas W, Zdrojewski T. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey Int. Urol. Nephrol. DOI 10.1007/s11255-016-1477-7. 2016 Dec 17. [Epub ahead of print]

5.1

In review article entitled “MDRD or CKD-EPI – evolution or revolution?” published in Forum Nefrologiczne, a current state of knowledge on use of eGFR formulas was presented. In this

meaning, eGFR formulas were presented as a basic tool in CKD detection and monitoring. Additionally, history, definition and division into stages of CKD was presented. Basic concept and definitions, as e.g. GFR, were explained and discussed. Finally, methodology of the most commonly used eGFR formulas (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI) development was presented. This led to presentation and discussion on characteristic features and discrepancies between the formulas, which was based on literature data. Conclusions justifying use of each formula in both – clinical practice and epidemiology research – were given. Finally, advantages of CKD-EPI formula implementation to daily use were emphasized.

5.2

In article “Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey”, published in *Nephrology Dialysis Transplantation*, a coherent analysis of CKD epidemiology in population aged 18-79 was presented. The awareness of the disease was fairly low reaching 14.9%. In presented material low prevalence of CKD was observed – 5.8% (95%CI 4.6–7.2). The prevalence was slightly higher when eGFR was calculated with MDRD formula (6.2%, 95%CI 4.0–7.6). It was noticed that detection of CKD in majority of cases depends on detection of albuminuria rather than on decreased eGFR. The frequency of albuminuria in general population was estimated at 4.5% (95%CI 3.4–5.9), whereas decreased eGFR <60 ml/min/1.73m² was found in 1.9% (95% CI: 1.5–2.5). The prevalence of CKD is not a simple sum of albuminuria and decreased eGFR frequencies, as these condition can overlap and co-exist. The prevalence of CKD, albuminuria and decreased eGFR was clearly rising with age of respondents. The above observation and current tendency of aging of western societies will be, in the coming future, an increasing burden to healthcare systems. The awareness of having CKD, which was estimated at 12.3%, seems low. However, it is still higher than in some other populations, including the American one. The conclusion to be drawn, is that there is a nationwide need for propagation of knowledge on health issues including CKD.

Arterial hypertension (AH) and diabetes (DM) are the most common comorbidities of CKD. The frequency of AH was twice, and DM four times more frequent among individuals with established diagnosis of CKD. The regression models analysis showed that presence of AH and DM were significantly increasing chances of having CKD. Moreover, it was demonstrated that

risk of developing CKD is increasing proportionally to age. Similar situation was observed in respondents addicted to tobacco products.

Data on CKD prevalence was presented according to the KDIGO model of risk stratification, based on degree of eGFR loss and intensity of albuminuria. Relatively low percentage of the studied population was burdened with high and very high risk of the disease progression (0.84% and 0.39%, respectively). However individuals in these two groups are in group of very high risk for cardiovascular incidents. The vast majority of population is in low risk of CKD progression and renal incidents. However, it must be stressed that a special attention and care should be addressed to approximately 4.7% group of those with moderate risk of CKD progression. These are asymptomatic individuals with slightly decreased eGFR or albuminuria, who will benefit most from early diagnosis and proper treatment and nephroprotection. Therefore, a conclusion was made to actively screen and search for albuminuria - a confirmed factor of kidney failure progression and an early disease marker.

In the presented of regression models analysis several classic risk factors were shown to increase chances of having CKD. Among those age, DM, AH, tobacco smoking are to be mentioned. The rising values of mean, systolic and diastolic blood pressure had slight impact on CKD development. Few classic risk factors were verified to have no influence on CKD in analyzed population. These were cardio-vascular diseases in general, increasing values of BMI, nocturia, hypercholesterolemia.

5.3

Continuation of the above analysis in regard to elderly population can be found in article entitled *Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey* published in *International Urology and Nephrology*. In the presented data a reverse relation between age and value of eGFR was presented. In the population in scope, CKD was defined as fall in eGFR value $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Its prevalence was clearly higher in comparison to younger population (26.9%, 95% CI 23.1–30.9). Majority of the diseased were assigned to CKD stage G3A (eGFR 45–60 ml/min/1.73m²). This opens a discussion on whether it is reasonable to use the same disease criteria in elderly as in younger population. This issue that was addressed in the discussion part of the article, can be summarized in following points:

1. In patients a physiological decrease of GFR is observed in direct proportion to ageing, in

some individuals falling to 45-60 ml/min/1.72m² (G3A).

2. Further drop in eGFR <45 ml/min/1.72m² (G3B) is related to significant rise in risk of cardiovascular events, in comparison to that observed in stage G3A.

3. Neither of the commonly used formulas for eGFR estimation (MDRD, CKD-EPI) are verified for use in elderly population. According to current consensus, no separate criteria should be used for the population in question. Until new evidence based on large population studies are found, there is no reason to question the general diagnosis criteria of CKD.

In contrast to younger population, frequency of DM is comparable in population with CKD, without the disease, and in general elderly population. The diagnosis of DM did not increase chances of having CKD. This is undoubtedly a feature that distinguishes younger and elderly populations. This phenomenon was interpreted in a way that early onset diabetes is related with high cardio-vascular morbidity and thus the diseased do not reach the old age ≥ 75 . On the other hand, the elderly onset diabetes may be a pathology that lasts not long enough to cause CKD with all its consequences.

The other observed discrepancy of the elderly population was presumably protective against CKD role of increasing value of WtHR within its normal values. This may be a case of known phenomenon of reversed epidemiology in CKD. It can be hypothesized that the higher WtHR value is, the less chances there are for development of factors having undoubted negative influence of state of health of an elderly individual, as sarcopenia, malnutrition or cachexia. On the other hand, it must be underlined that the abnormally high values of WtHR that inform about the abdominal obesity, on one hand, and increased BMI, on the other, were related with higher incidence of CKD.

6. Final comments

The thesis is based on original articles published in peer-reviewed journals. They present analyzes that could suffer some limitations typical for population-based investigations that resulted from chosen and possible to perform methodology. Among factors possibly interfering with results, the following should be mentioned: single creatinine concentration assessment and unstandardized Jaffe method for its concentration assessment in WOBASZ Senior Survey, single albuminuria assessment in NATPOL and no such analysis in

WOBASZ Senior.

An undoubted advantage of the presented material is the complex method of respondent recruitment that allows to transfer the results to analyze the nation-wide epidemiology of CKD. Both original publications consist for coherent and comprehensive analysis of CKD epidemiology in adult Polish citizens. Furthermore, the paper based on NATPOL 2011 results is first of this kind publication concerning this issue in representative population of adult Polish citizens. The collected and published material describes epidemiology of CKD and will allow comparative studies in the future in this field.

Finally, several practical aspects of this work should be mentioned. First of all, the review publication systematized knowledge on eGFR formulas usage. Secondly, the MDRD4 formula was corrected and the CKD-EPI standard use was implemented in Central Laboratory of the University Clinical Center.

VIII. Piśmiennictwo / References

1. Zdrojewski Ł, Rutkowski B. MDRD or CKD-EPI equation — revolution or evolution? *Forum Nefrologiczne*. 2014;7(1):38–44.
2. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):433-9.
3. Zdrojewski Ł, Król E, Rutkowski B, Piotrowski W, Pająk A, Drygas W, et al. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey. *Int Urol Nephrol*. 2016. DOI 10.1007/s11255-016-1477-7. 2016 Dec 17. [Epub ahead of print]
4. Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski B. Influence of MDRD and/or CKD-EPI formula application on detection and epidemiology of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(suppl_3).
5. KDIGO Board. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter suppl*. 2013;3(1).
6. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis*. 2002. p. 1-266.
7. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-100.
8. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011. p. 17-28.
9. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. 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(6):461-70.
11. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.
12. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009. 150(9): 604-12.

14. Inker LA, Levey AS. Pro: Estimating GFR using the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) 2009 creatinine equation: the time for change is now. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1390-6.
15. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, et al. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1963-72.
16. Pattaro C, Riegler P, Stifter G, et al. Estimating the glomerular filtration rate in the general population using different equations: effects on classification and association. *Nephron Clin Pract*. 2013;123(1-2):102-11.
17. Christensson A, Elmstahl S. Estimation of the age-dependent decline of glomerular filtration rate from formulas based on creatinine and cystatin C in the general elderly population. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(1):c40-50.
18. Rutkowski B, Król E. Epidemiology of chronic kidney disease in central and eastern europe. *Blood Purif*. 2008; 26(4):381-5
19. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-95
20. Delanaye P, Pottel H, Botev R, Inker LA, Levey AS. Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1396-403
21. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379(9811):165-80.
22. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda et al. Report on the renal replacement therapy in Poland - 2011. Gdansk: Polish Renal Registry of the Polish Society of Nephrology, 2014, pp. 7–31
23. Hallan SI, Gansevoort RT. Moderator's View: Should we diagnose CKD using the 'one-size fits all' KDIGO 2012 guideline or do we need a more complex age-specific classification system? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:780-82.
24. Glassock RJ. Con: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age dependent. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):774-9; 79-82.
25. De Nicola L, Minutolo R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? *Kidney Int*. 2016;90(3):482-4.
26. Rutkowski B, Czekalski S, Sułowicz W, Więcek A, Król E, Szubert R, et al. Epidemiology of kidney diseases in Poland--pilot study (PolNef). *Przegl Lek*. 2004;61(1):22-4.
27. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eet al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003. 41(1):1-12

28. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Jama*. 2007;298(17):2038-47.
29. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl*. 2004;(92):S22-4.
30. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, et al. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol*.; 2009;29(3):264-73
31. Gifford FJ, Methven S, Boag DE, et al. Chronic kidney disease prevalence and secular trends in a UK population: the impact of MDRD and CKD-EPI formulae. *Qjm*. 2011;104(12):1045-53.
32. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, et al. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1799-807.
33. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
34. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, et al. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1946-53.
35. Rutkowski B, Czarniak P, Król E, et al. Overweight, obesity, hypertension and albuminuria in Polish adolescents--results of the Sopkard 15 study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28 Suppl 4:iv204-iv11.
36. Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, et al. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(5):1073-82.
37. Shastri S, Tighiouart H, Katz R, et al. Chronic Kidney Disease in Octogenarians. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(6):1410-7
38. Stengel B, Metzger M, Froissart M, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3286-95.
39. Kagiyaama S, Matsumura K, Ansai T, et al. Chronic kidney disease increases cardiovascular mortality in 80-year-old subjects in Japan. *Hypertens Res*. 2008;31(11):2053-8.
40. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):950-60.
41. De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, et al. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):806-14.

42. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol.* 2013;71(4):381-92.
43. Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland-the NATPOL 2011 Study. *Diabet Med.* 2014.
44. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E. Aging or comorbid conditions - what is the main cause of kidney damage? *J Nephrol.* 2010;23(4):444-52.
45. Whaley-Connell A, Shlipak MG, Inker LA, et al. Awareness of kidney disease and relationship to end-stage renal disease and mortality. *Am J Med.* 2012;125(7):661-9.
46. Piotrowski W, Waśkiewicz A, Cicha-Mikolajczyk A. The global risk for cardiovascular death in the adult Polish population: Prospective assessment of the cohorts studied within the Multi-center national Research on the Polish population Health Status (WOBASZ and WOBASZ Senior). *Kardiol Pol.* 2015.
47. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4 Suppl 1):S117-31.
48. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(5):1307-15.
49. Weiner DE, Sarnak MJ. A decade after the KDOQI CKD guidelines: impact on the cardiovascular disease-CKD paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):710-2.
50. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-81.
51. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama.* 2012;307(18):1941-51.
52. White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):660-70.
53. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1649-61.
54. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1791-8.

55. Evans PD, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Anthropomorphic measurements that include central fat distribution are more closely related with key risk factors than BMI in CKD stage 3. *PLoS One*. 2012;7(4):e34699.
56. Castillo C, Carnicero JA, de la Torre MA, et al. Nonlinear relationship between waist to hip ratio, weight and strength in elders: is gender the key? *Biogerontology*. 2015;16(5):685-92.
57. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol*. 2006;151:57-69.
58. Kopple JD. The phenomenon of altered risk factor patterns or reverse epidemiology in persons with advanced chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr*. United States 2005. p. 1257-66.
59. Lu JL, Molnar MZ, Naseer A, et al. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(9):704-14.
60. Adamczak M, Wiecek A. Ischemic nephropathy - pathogenesis and treatment. *Nefrologia*. 2012;32(4):432-8.