

Langvinnur nýrnasjúkdómur – nýjar áherslur í greiningu og meðferð

Ágrip

Ólafur Skúli
Indriðason¹

SÉRFRÆÐINGUR Í
LYFLÆKNINGUM OG
NÝRNALÆKNINGUM

Ingunn
Þorsteinsdóttir²

SÉRFRÆÐINGUR Í KLÍNÍSKRI
LÍFEFNAFRÆÐI

Runólfur
Pálsson^{1,3}

SÉRFRÆÐINGUR Í
LYFLÆKNINGUM OG
NÝRNALÆKNINGUM

Nýgengi nýrnabilunar á lokastigi hefur aukist jafnt og þétt um allan heim á undanförunum áratugum. Því hafa augu manna beinst að því að greina langvinnan nýrnasjúkdóm snemma svo draga megi úr áþján og kostnaði sem fylgir lokastignýrnabilun. Samkvæmt nýlegum leiðbeiningum er langvinnur nýrnasjúkdómur skilgreindur sem gaukulsíunarhraði (GSH) undir 60 ml/mín./1,73 m² og/eða merki um skemmdir í nýrum samkvæmt þvag- eða myndgreiningarrannsóknunum, í að minnsta kosti þrjá mánuði. Jafnframt er langvinnur nýrnasjúkdómi skipt í fimm stig eftir starfshæfni nýrna, frá stigi 1 sem er skilgreint sem eðlilegur GSH eða yfir 90 ml/mín./1,73 m², og upp í stig 5, þegar GSH er kominn niður fyrir 15 ml/mín./1,73 m² en það telst vera lokstignýrnabilun. Gaukulsíunarhraða er hægt að mæla beint en mun hentugra er að reikna hann út frá kreatíníni í sermi með því að nota jöfnur sem hafa reynst vera nokkuð áreiðanlegar. Hins vegar er kreatínín í sermi eitt sér frekar ónákvæmur mælikvarði á nýrnastarfsemi. Faraldsfræðilegar rannsóknir sem byggja á framangreindri skilgreiningu

hafa sýnt að tíðni langvinnis nýrnasjúkdóms er 5-10% á Vesturlöndum og er því víða farið að líta á hann sem lýðheilsuvandamál. Einnig hefur verið sýnt fram á að langvinnur nýrnasjúkdómi fylgir aukin hætta á hjarta- og æðasjúkdómum. Á þessu ári mun rannsóknastofa í klínískri lífefnafræði á Landspítala hefja þá nýbreytni að gefa upp reiknaðan GSH ásamt kreatínínildum. Mikilvægt er að læknar kynni sér gildi reiknaðs GSH og nýti hann við dagleg störf. Þannig verður greining og meðferð sjúklunga með langvinnan nýrnasjúkdóm markvissari og verður vonandi hægt að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn þróist yfir í lokstignýrnabilun auk þess að draga úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Inngangur

Á undanförunum áratugum hefur orðið gífurleg fjölgun einstaklinga sem gangast undir lífsnaðsynlega meðferð vegna nýrnabilunar á lokastigi, ýmist með skilun eða ígræðslu á nýra. Það stafar

ENGLISH SUMMARY

Indriðason ÓS, Þorsteinsdóttir I, Pálsson R

Advances in detection, evaluation and management of chronic kidney disease

Læknablaðið 2007; 93: 201-7

The incidence of end-stage kidney failure has increased dramatically world-wide in recent decades. It is a disorder that carries high mortality and morbidity and its treatment is expensive. Increased emphasis has been placed on early detection in recent years in the hope that it may lead to preventive strategies. However, these efforts have been hampered by ambiguous disease definitions. Recent guidelines have defined chronic kidney disease (CKD) as glomerular filtration rate (GFR) less than 60 ml/min/1.73 m² and/or evidence of kidney damage by laboratory or imaging studies, of more than 3 months duration. Chronic kidney disease is divided into 5 stages based on renal function, where stage 1 is defined as normal GFR or above 90 ml/min/1.73 m², and stage 5 as GFR below 15 ml/min/1.73 m² which is consistent with end-stage kidney failure. The GFR can be measured directly but more conveniently it is calculated based on serum creatinine using formulas that have been shown to be fairly accurate. Epidemiological studies employing the

new definition have shown that the prevalence of CKD is 5-10% in Western countries, leading to its recognition as a major public health problem. It has also been demonstrated that CKD is associated with increased cardiovascular risk. This year the Clinical Biochemistry Laboratory at Landspítali University Hospital will begin reporting the estimated GFR along with the serum creatinine values. It is important that Icelandic physicians learn to use the estimated GFR in their daily practice to make the diagnosis and staging of CKD more effective. Hopefully this will lead to earlier detection and institution of therapy that may retard the development of end-stage kidney failure and decrease the associated cardiovascular risk.

Keywords: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, creatinine, creatinine-based equations, MDRD equation, cardiovascular risk.

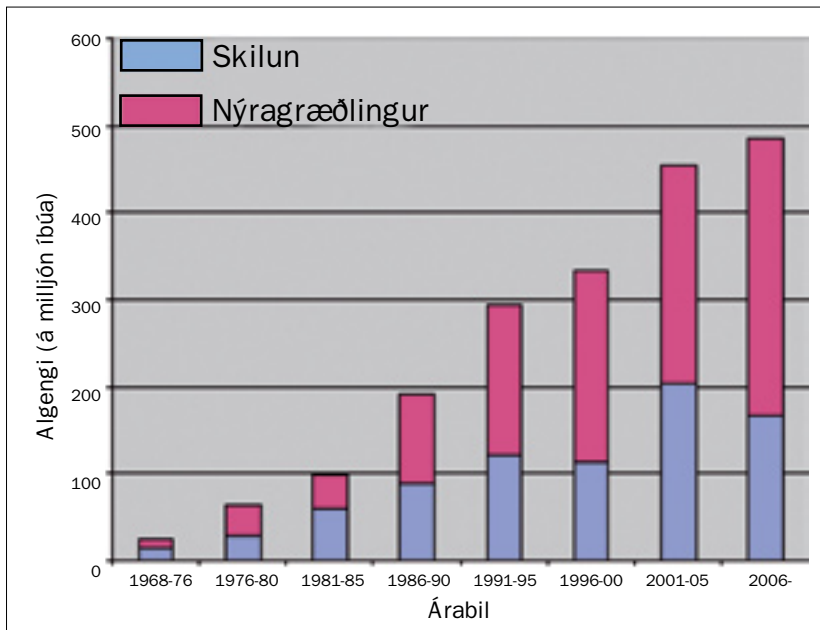
Correspondence: Runólfur Pálsson, runolfur@landspitali.is

¹Nýrnalækningar, lyflækningasvið I, og
²rannsóknastofa í klínískri lífefnafræði, Landspítala, læknaeild HÍ, Reykjavík, Ísland.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Runólfur Pálsson,
nýrnalækningar
lyflækningasvið I, Landspítala
Hringbraut, 101 Reykjavík.
Sími 543 6461, gsm 824 5827,
fax 543 6467.

runolfur@landspitali.is

Lykilorð: langvinnur nýrnasjúkdómur, gaukulsíunarhraði, kreatínín, kreatínínjöfnur, MDRD-jafna, áhætta á hjarta- og æðasjúkdómum.



Mynd 1. Algengi lokastignýrnabilunar á Íslandi. Meðalalgengi á hverju 5 ára tímabili frá 1968-2006. Súlan lengst til hægri sýnir algengi í árslok 2006 en þá voru 66% sjúklinga með starfandi nýgræðling en 34% í skilunarmeðferð.

meðal annars af hækkandi aldri fólks, auknum lífslíkum og bættu aðgengi að meðferð við lokastignýrnabilun. Aukningin hefur haldist í hendur við fjölgun sjúklinga með aðra langvinna sjúkdóma, svo sem háþrýsting, sykursýki, offitu og hjarta- og æðasjúkdóma. Alþjóðaheilbrigðismálastofnunin hefur metið að fjöldi dauðsfalla í heiminum árið 2005 hafi verið 58 milljónir, þar af 35 milljónir vegna langvinnra sjúkdóma www.who.int/chp/chronic_disease_report/part1/en/index1.html Þó langvinnur nýrnasjúkdómur sé ekki nefndur þar er hann engu að síður mikilvægur því hann er sérlega algengur hjá sjúklingum með hjarta- og æðasjúkdóma og margfaldar hættu á slæmri útkomu og kostnað meðferðar (1).

Á Íslandi hefur nýgengi og algengi lokastignýrnabilunar reyndar verið mun lægra en víðast hvar á Vesturlöndum en aukningin hefur engu að síður verið umtalsverð (mynd 1). Árlega hefja um 20 Íslendingar meðferð við nýrnabilun á lokastigi og var algengið 486 á milljón íbúa í árslok 2006 samanborið við til dæmis 700-800 á milljón íbúa

á Norðurlöndum árið 2004 (2) og 1500 á milljón íbúa í Bandaríkjunum árið 2003 (3). Árið 2004 var talið að um 1,8 milljón sjúklingar í heiminum væru meðhöndlaðir vegna lokastignýrnabilunar og hefur þeim fjölgað um 6-7% árlega (4). Um 23% sjúklinga með lokastignýrnabilun hafa gengist undir ígræðslu á nýra en það er þó mismunandi milli landa og óvída er hlutfallið hærra en hér þar sem 66% sjúklinga með lokastignýrnabilun voru með virkan nýgræðling í árslok 2006. Ígræðsla á nýra er kjörmeðferð við lokastignýrnabilun en hentar þó ekki öllum.

Nýrnabilun hefur skert lífsgæði og minnkadur lífslíkur í för með sér. Auk þess að vera þung byrði fyrir sjúklinga og fjölskyldur þeirra, hefur lokastignýrnabilun áhrif á samfélagið allt því meðferð hennar er mjög kostnaðarsöm þar sem hún krefst sérhæfðs starfsfólks, aðstöðu og tækni-búnaðar. Af framansögðu má vera ljóst að um umfangsmikið lýðheilsuvandamál er að ræða. Því tóku Alþjóðasamtök nýrnalækna (International Society of Nephrology) og Alþjóðasamtök nýrnafélaga (International Federation of Kidney Foundations) höndum saman og héldu upp á Alþjóðanýrnadaginn (World Kidney Day) á síðastliðnu ári í þeim tilgangi að vekja athygli og auka þekkingu almennings, forystumanna heilbrigðismála og heilbrigðisstofnana, og sjúklinga og fjölskyldna þeirra á mikilvægi nýrnasjúkdóma - að þeir séu algengir, alvarlegir og síðast en ekki síst að meðferðarúrræði séu fyrir hendi. Stefnt er að því að þessi dagur verði árviss viðburður og verður hann næst 8. mars 2007 www.worldkidneyday.org

Til að reyna að stemma stigu við sívaxandi fjölda sjúklinga með lokastignýrnabilun hefur áhugi manna í auknum mæli beinst að því að greina langvinnan nýrnasjúkdóm snemma og beita meðferð sem miðar að því að hindra framrás sjúkdómsins. Mikil gróska hefur verið í vísindarannsóknnum á þessu sviði mörg undanfarin ár en nokkur vandamál hafa hamlað því starfi. Fyrst og fremst eru það óljósar skilgreiningar á langvinnnum

Tafla I. Stigun, mat og meðferð langvinnra nýrnasjúkdóms.

	GSH (ml/mín./1,73 m ²)	Lýsing	Mat og meðferð*
Stig 1	≥90	Merki um nýrnaskemmdir með eðlilegum GSH	Greining; meðferð undirliggjandi sjúkdóma og áhættuþátta; nýrnaveirndandi meðferð
Stig 2	60-89	Merki um nýrnaskemmdir með vægri lækun á GSH	Mat á sjúkdómsframvindu
Stig 3	30-59	Meðalsvæsin nýrnabilun	Mat og meðferð fylgikvilla
Stig 4	15-29	Svæsin nýrnabilun	Undirbúningur fyrir lokastignýrnabilun
Stig 5	<15	Lokastignýrnabilun	Skilunarmeðferð eða ígræðsla á nýra vegna þvageitrunarheilkenniss

*Við hvert stig er haldið áfram mati og meðferð frá fyrri stigum. Skammstöfun: GSH, gaukulsíunarhraði.

nýrnasjúkdómi sem hafa valdið erfiðleikum en einnig er nokkur óvissa í greiningu þar sem kreatínín í sermi er frekar ónákvæmur mælikvarði á nýrnastarfsemi (5) auk þess sem aðferðir sem notaðar eru við mælingu kreatíníns hafa ekki verið nægilega vel staðlaðar milli rannsóknarstofa (6). Síðustu ár hefur því verið mikil vakning í átt að því að skilgreina betur langvinnan nýrnasjúkdóm og leita nýrra aðferða til að meta nýrnastarfsemi ásamt því að staðla kreatínínsmælingar. Öruggreining er forsenda þess að hægt sé að koma við meðferð er miðar að því að fyrirbyggja lokastigs-nýrnabilun sem er sívaxandi baggi á samfélaginu.

Nýjar skilgreiningar langvinnns nýrnasjúkdóms

Almennt er talið að gaukulsúnarhraði (GSH) sé besti mælikvarðinn á nýrnastarfsemi. Eðlilegur GSH er 90-120 ml/mín./1,73 m². Í nýlegum leiðbeiningum frá Bandarísku nýrnasamtökunum (National Kidney Foundation) er lagt til að GSH verði hafður til grundvallar við mat á nýrnastarfsemi (7). Samkvæmt þessum leiðbeiningum er langvinnur nýrnasjúkdómur skilgreindur sem GSH undir 60 ml/mín./1,73 m² og/eða merki um skemmdir í nýrum er greinast með þvag- eða myndgreiningarrannsóknum, til dæmis blóð- eða próteinmiga, í þrjá mánuði eða lengur. Langvinnur nýrnasjúkdómi er skipt í fimm stig eftir GSH (tafla I). Þannig er stig 1 eðlilegur GSH eða yfir 90 ml/mín./1,73 m² en nýrnasjúkdómur greinist vegna merkja um nýrnaskemmdir við þvag- eða myndgreiningarrannsókn, til dæmis próteinmigu. Stigi 5 er náð þegar GSH er kominn niður fyrir 15 ml/mín./1,73 m² en þá telst nýrnabilun komin á lokastig.

Mat á nýrnastarfsemi

Þó að mælt sé með að nota GSH til að greina og stiga langvinnan nýrnasjúkdóm, er bein mæling hans, til dæmis með mati á ísótópaúthreinsun (¹²⁵I-joðpalamat eða ⁵¹Cr-EDTA), dýr og tímafrek og ekki vel fallin til nota í daglegu klínísku starfi. Einnig er mæling á kreatínínúthreinsun í sól-arhringsþvagi óreiðanleg þar sem skekkjur í framkvæmd þvagsöfnunar eru oft verulegar. Nýlegar rannsóknir benda til að jöfnur sem hægt er að nota til að reikna út GSH veiti jafnvel betri nálgun að raunverulegum GSH en mat á kreatínínúthreinsun (8, 9).

Kreatínín

Mæling á styrk kreatíníns í sermi hefur í gegnum tíðina verið notuð til að meta starfsemi nýrna.

Tafla II. Kreatínínjöfnur til notkunar við mat á nýrnastarfsemi.		
	Jafna	Útkoma
MDRD-jafna	$GSH = 175 \times (S\text{-kreatínín}/88,4)^{-1,154} \times \text{aldur}^{-0,203} \quad (\times 0,742 \text{ ef kona})$ $(\times 1,21 \text{ ef svartur})$	GSH, ml/mín./1,73 m ²
Cockcroft-Gault-jafna	$(140\text{-aldur}) \times \text{þyngd (kg)} \quad (\times 0,85 \text{ ef kona})$ S-kreatínín $\times 0,81$	Kreatínínúthreinsun, ml/mín.
Kreatínín er í µmól/l. Skammstafanir: GSH, gaukulsúnarhraði; MDRD-jafna, <i>Modification of Diet in Renal Disease Study</i> -jafna; S-kreatínín, kreatínín í sermi.		

Kreatínín er amínósýruafleiða með massa 113 D. Það síast greiðlega í gauklum og seyting þess í nærpíplum er ekki ýkja mikil undir venjulegum kringumstæðum. Kreatínínúthreinsun í þvagi svipar því til GSH. Það er þó ýmsum vandkvæðum bundið að reida sig á kreatínín þar sem aðrir þættir hafa áhrif á sermisþéttni þess. Má þar helst nefna vökvaástand einstaklingsins, vöðvamassa, aldur og kyn en einnig kjötneyslu og ýmis lyf, til dæmis trímétóprím (5). Þá er mæling kreatíníns í sermi ekki nægilega næm því það hækkar ekki að ráði fyrir en GSH hefur minnkað um meira en 50%.

Algengustu aðferðirnar til að mæla kreatínín í sermi hafa verið svokölluð Jaffé-aðferð og ensímaðferðir (6). Jaffé-aðferðin mælir einnig svonefnd kreatínínlíki (pseudocreatinines) og ofmetur því kreatínín um 10-20% hjá heilbrigðum einstaklingi. Ensímaðferðirnar mæla ekki þessi kreatínínlíki og ofmeta því ekki kreatínín í sermi. Viðmiðunarmörk ensímaðferðanna eru 50-90 µmól/l fyrir konur og 60-100 µmól/l fyrir karla samanborið við 60-100 µmól/l fyrir konur og 70-120 µmól/l í tilviki Jaffé-aðferðar.

Kreatínínjöfnur

Til að öðlast nákvæmara mat á GSH með mælingum kreatíníns í sermi hafa verið þróaðar jöfnur sem taka tillit til sumra framangreindra þátta. Mest hefur hin svonefnda Cockcroft-Gault-jafna verið notuð (tafla II) en hún spáir fyrir um kreatínínúthreinsun og innifelur auk kreatíníns, aldur, þyngd og kyn (10). Nýlega kom fram önnur jafna sem þróuð var út frá mælingum kreatíníns og ¹²⁵I-joðpalamatúthreinsunar hjá 1628 einstaklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm en þeir voru þátttakendur í bandarískri rannsókn er nefndist *Modification of Diet in Renal Disease Study* (MDRD) og var framkvæmd fyrir 15-20 árum. Þessi jafna innifelur fjórar breytur, kreatínín, aldur, kyn og kynþátt (11). Hún virðist vera heldur áreiðanlegri en Cockcroft-Gault-jafnan og hefur verið að ná fótfestu. Hún hefur þó þann ókost að vera flókin og lítt fallin til hugareiknings líkt og Cockcroft-Gault-jafnan. Það sem einkum

takmarkar notkun beggja jafna er skortur á alþjóðlegri stöðlun kreatínín-mælinga. Rannsóknir eru í gangi á gildi MDRD-jöfnunnar hjá öðrum kynþáttum en hvítum og svörtum, öldruðum einstaklingum, einstaklingum með mismunandi tegundir nýrnasjúkdóma og hjá heilbrigðum einstaklingum. Aðrar jöfnur hafa verið notaðar til að meta nýrnastarfsemi hjá börnum þar sem hvorki Cockcroft-Gault-jafnan né MDRD-jafnan hafa verið sannreynðar hjá þeim. Helstar má þar nefna Schwartz- (12) og Counahan-Barratt-jöfnur (9).

Eins og áður greinir er skortur á stöðlun kreatínín-mælinga milli rannsóknastofa talinn eiga verulegan þátt í ónákvæmni reiknaðs GSH. Nú hefur verið hrint af stað alþjóðlegu átaki til að staðla kreatínín-mælingar samkvæmt staðli sem mældur hefur verið með ákveðinni aðferð, massalitrófs-greiningu með ísótópaþynningu (Isotope Dilution Mass Spectrometry). Framleiðendur hvarfefna og mælitækja vinna nú að þessari stöðlun og er áætlað að þeirri vinnu ljúki á næsta ári. Slík stöðlun er ein af meginforsendum þess að rannsóknastofur geti farið að birta reiknaðan GSH samhliða niðurstöðum kreatínín-mælinga (14).

Í sumum tilvikum er ástæða til að ætla að ekki sé hægt að reida sig á kreatínín eða kreatínínjöfnur, til dæmis vegna óeðlilegs vöðvamassa, svo sem hjá vaxtarrættarfólki eða við vöðvarýrnun af ólíkum orsökum. Kann þá að vera ráðlegt að fá nákvæma mælingu á GSH með ísótóparannsókn.

Cystatín C

Þrátt fyrir þá framþróun sem hér hefur verið lýst er hægt að bæta um betur og enn er leitað að hentugri aðferð til að meta GSH. Síðustu ár hefur áhugi manna einkum beinst að cystatín C, litlu próteini (13 kD) sem framleitt er af öllum kjarnafrumum líkamans. Það síast greiðlega í gækjum og er brotið niður af frumum í nýrnapiplum. Cystatín C er því talið vænlegur kostur til að meta GSH og er talið vera betra en kreatínín í sermi eitt og sér (15). Hins vegar virðist mæling á cystatín C eða útreikningur á GSH sem byggist á cystatín C ekki hafa mikið umfram kreatínínjöfnur að bjóða (16). Mæling cystatín C er auk þess umtalvert dýrari og mælingaraðferðir hafa ekki verið staðlaðar þannig að sem stendur er ekki hægt að ráðleggja notkun þess í stað reiknaðs GSH sem byggist á kreatíníni.

Faraldsfræði langvinnns nýrnasjúkdóms

Við upphaflegar rannsóknir á faraldsfræði langvinnns nýrnasjúkdóms voru notaðar ýmsar aðferðir til að mæla kreatínín í sermi og mismunandi kreatínín-gildi til að skilgreina sjúkdóminn og urðu

niðurstöður því ærið misvísandi (17-20). Nýrri rannsóknir sem lagt hafa skilgreiningu Bandarísku nýrnasamtakanna frá árinu 2002 til grundvallar, sýna að tíðni langvinnns nýrnasjúkdóms er talsvert há og er til að mynda um 11% í Bandaríkjunum (21). Hér á Íslandi var algengið um 7% meðal karla og 12% meðal kvenna samkvæmt nýlegri rannsókn sem byggði á gögnum frá Hjartavernd (22) og er það svipað og komið hefur fram í öðrum löndum (23-25). Athygli vekur að tíðni langvinnns nýrnasjúkdóms er svipuð milli landa þó að tíðni lokastignýrnabilunar sé talsvert mismunandi (24). Bendir það til að framrás nýrnabilunar sé mismunandi meðal vestrænna þjóða en óljóst er hvernig á því stendur. Nauðsynlegt er þó að hafa hugfast að þessar rannsóknir hafa notað kreatínín í sermi og jöfnur sem byggja á því til að reikna út GSH og eru því háðar sömu annmörkum og kreatínín-mælingarnar sjálfar. Nýleg rannsókn sem staðlaði niðurstöður kreatínín-mælinga og kannaði algengi langvinnns nýrnasjúkdóms og tíðni áhættuþátta fyrir lokastignýrnabilun í Noregi og Bandaríkjunum, sýndi samt svipaða tíðni langvinnns nýrnasjúkdóms þótt algengi lokastignýrnabilunar sé mun meira vestanhafs. Höfundar hennar töldu að mismunandi dreifing áhættuþátta, meðal annars sykursýki og offitu, sem eru mun tíðari í Bandaríkjunum, gæti að minnsta kosti að hluta til útskýrt hvers vegna algengi lokastignýrnabilunar er meira þar (24). Orsakir langvinnns nýrnasjúkdóms geta því verið mismunandi milli landa, til dæmis er sykursýkinýrnamein fátíð orsök hér á landi þar sem innan við 10% af sjúklingum með lokastignýrnabilun eru með sykursýki, en er allt að 40-50% annars staðar. Aðrar helstu orsakir langvinnns nýrnasjúkdóms meðal fullorðinna eru háþrýstingur, æðakölkun, gækulabólga, millilífisbólga, stíflunýrnamein, og arfgengir sjúkdómar, svo sem arfgengur blöðrunýrnasjúkdómur með ríkjandi erfðamáta (17, 24).

Allar faraldsfræðirannsóknir hafa sýnt að algengi langvinnns nýrnasjúkdóms eykst mjög með vaxandi aldri. Það er þekkt að nýrnastarfsemi hnignar með aldrinum og álitíð er að GSH lækki að meðaltali um 1 ml/mín. á ári eftir að fullorðinsaldri er náð (26). Það þarf því ekki að koma á óvart að aldraðir séu áberandi í flokki þeirra sem eru með langvinnan nýrnasjúkdóm samkvæmt þessum nýju skilgreiningum. Rétt er því að fara varlega í að greina langvinnan nýrnasjúkdóm meðal aldraðra einstaklinga, einkum ef um væga minnkun á nýrnastarfsemi er að ræða og engin önnur skilmerki fyrir sjúkdómnum eru til staðar.

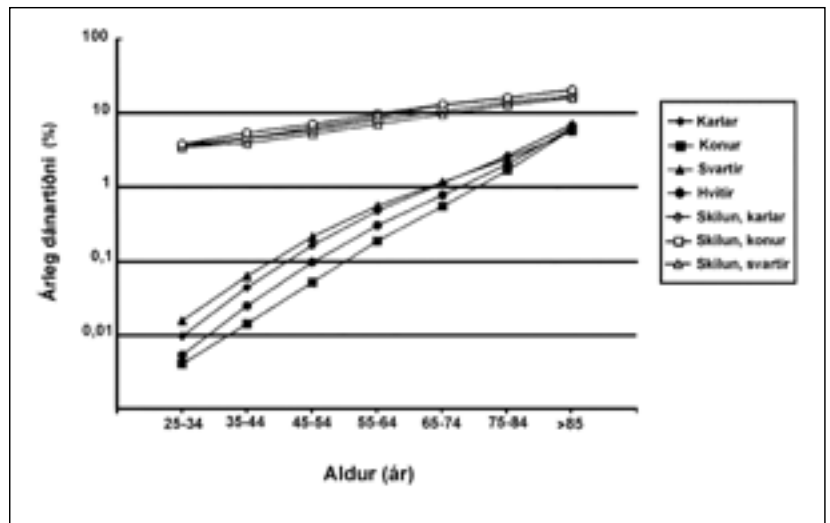
Afleiðingar langvinnis nýrnasjúkdóms

Framrás yfir í lokastignýrnabilun er sú afleiðing langvinnis nýrnasjúkdóms sem flestir óttast. Meðferð langvinnis nýrnasjúkdóms beinist því einkum að því að seinka eða koma í veg fyrir hnignun nýrnastarfsemi. Á síðustu árum hefur fjöldi rannsókna sýnt að hægt er að hafa áhrif á framrás langvinnis nýrnasjúkdóms með góðri blóðþrýstingsstjórnun, sérstaklega notkun hemla angíótensínnumyndunarensíms og/eda angíótensín II-viðtækisblokka. Vísbandingar eru um að ávinningur sé af því að lækka blóðþrýsting meira en almennt hefur verið sýnt fram á hjá sjúklingum með háþrýsting eða niður fyrir 130/80, einkum ef próteinmiga umfram 1 g á dag er fyrir hendi (27). Mikilvægt er einnig að meðhöndla undirliggjandi orsakir vel. Má þar helst nefna góða sykurstjórnun hjá einstaklingum með sykursýki og skjóta meðferð stíflu í þvagsvegum. Fylgikvillar nýrnabilunar, svo sem vökvasöfnun, háþrýstingur, blóðleysi og truflanir á kalsíum- og fosfatjafnvægi fara að koma fram þegar GSH er á bilinu 30-60 ml/mín./1,73 m² (stig 3) og þarf að hyggja að meðferð þeirra á því stigi. Síðast en ekki síst þarf að huga að skömmtun lyfja sem eru útskilin um nýru.

Á margan hátt er aukin áhætta á hjarta- og æðasjúkdómum enn stærra vandamál en framrás yfir í lokastignýrnabilun meðal sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm. Athyglisvert er að það er allt að hundrað sinnum líklegra að þessir sjúklingar deyi úr hjarta- og æðasjúkdómum en að þeir fái lokastignýrnabilun (28) og fjölmargar rannsóknir benda til að bæði próteinmiga og skert nýrnastarfsemi séu sjálfstæðir áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdóma (29-32). Enn fremur eru sjúklingar með lokastignýrnabilun í margfalt meiri hættu á að deyja úr hjarta- og æðasjúkdómum en jafnaldrar þeirra (mynd 2) (33). Því er afar þýðingarmikið að greina og meðhöndla langvinnan nýrnasjúkdóm snemma. Telja margir að með tímanlegri greiningu og meðferð megi stórlega minnka tíðni lokastignýrnabilunar og þannig draga úr sívaxandi útgjöldum vegna meðferðar hennar.

Greining langvinnis nýrnasjúkdóms

Reiknaður GSH hefur verið að ryðja sér til rúms í klínísku starfi lækna austan hafs sem vestan og víða eru rannsóknarstofur farnar að gefa hann upp samhliða kreatíníngildum fyrir einstaklinga eldri en 18 ára. Það er fjögurra breytu MDRD-jafnan sem mestrar hylli nýtur því auk þess að vera eina jafnan sem hefur verið uppfærð fyrir staðlaðar kreatínínmælingar, eru upplýsingar um aldur og kyn sjúklings undartekningarlítið aðgengilegar fyrir rannsóknastofurnar. Fastanum 1,21 fyrir



svartan kynþátt verður hins vegar læknir sjúklings að bæta við þegar við á. Reiknaður GSH er gefinn upp sem ml/mín./1,73 m² líkamsyfirborðs. Útreikningur GSH er reyndar nokkuð ónákvæmur þegar GSH er hærri en 60 ml/mín./1,73 m². Ástæða þess er meðal annars sú að stöðlunarskekkja við mælingu kreatíníns er hlutfallslega mest við efri viðmiðunarmörk þess (34). Auk þess var MDRD-jafnan upprunalega þróuð meðal einstaklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm og því ef til vill ekki hægt að yfirfæra hana á heilbrigða einstaklinga (35). Þess vegna er ráðlegt að gefa eingöngu upp að GSH sé hærri en 60 ml/mín./1,73 m² ef hann reiknast yfir þessum mörkum.

Fyrri hluta þessa árs mun rannsóknastofa í klínískri lífefnafræði á Landspítala fá vottun þess að aðferðin sem þar er notuð til mælinga á kreatíníni í sermi sé stöðluð samkvæmt nýjum alþjóðlegum leiðbeiningum. Samtímis því mun rannsóknastofan byrja að gefa upp reiknaðan GSH (samkvæmt MDRD-jöfnu) fyrir alla einstaklinga sem eru yfir 18 ára aldri, til viðbótar við kreatíníngildið. Vonast er til að þessi nýbreytni muni auðvelda starf lækna og gera greiningu og meðferð langvinnis nýrnasjúkdóms markvissari. Reyndar finnst víða hugbúnaður til að nota við að reikna GSH og er auðvelt að nálgast forrit fyrir lófatölvur eða hægt er að finna slíka reiknivél á internetinu www.kidney.org/professionals/tools/ Þegar búið er að greina langvinnan nýrnasjúkdóm þarf að huga að orsök, öðrum mikilvægum sjúkdómum og áhættuþáttum, og stigi nýrnasjúkdómsins.

Ráðleggingar

Hin nýja skilgreining á langvinnum nýrnasjúkdómi og notkun reiknaðs GSH er mikið framfaraskref sem leiðir vonandi til þess að sjúkdómurinn greinist fyrr og að viðeigandi meðferð verði beitt í ríkari

Mynd 2. Dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma í almennu þýði (lokuð tákn) og meðal skilunarsjúklinga (opin tákn).

Dánartíðni er sett fram á lógarítmakvarða. Eins og sjá má eru skilunarsjúklingar 10-1000 sinnum líklegri til að deyja árlega úr hjarta- og æðasjúkdómum en jafnaldrar þeirra. Myndin er frá Levey AS, et al. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853 (33) og hefur verið breytt lítillega. Hún er birt með góðfúslegu leyfi National Kidney Foundation.

mæli en áður. Líklegt er að meðferð sem miðar að því að draga úr framrás langvinnis nýrnasjúkdóms verði hafin fyrr og meðhöndlun fylgikvilla verði markvissari. Það er ekki síst vegna stórauðinnar áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum sem meta ætti albúmin- eða próteinmigu og GSH, í raun ekki síður en blóðfitu eða blóðþrýsting. Forsenda þess að framangreind nálgun nýtist sem best er að lækna kynni sér vel nýjar skilgreiningar og ráðlagðar rannsóknir og meðferð við mismunandi stigum langvinnis nýrnasjúkdóms. Gæti það gert heimilislæknum kleift að taka meiri þátt í meðferð slíkra sjúklinga sem hingað til hafa mestmegnis verið í umsjón nýrnalækna.

Hjá einstaklingum í aukinni hættu á að fá langvinnan nýrnasjúkdóm, til dæmis sjúklingum með háþrýsting eða sykursýki, ætti reglubundið að mæla kreatínín í sermi og gera þvagrannsókn. Hjá þeim sem greinast með langvinnan nýrnasjúkdóm er mikilvægt að greina undirliggjandi sjúkdóm og meðhöndla hann ef kostur er. Þær rannsóknir sem ráðlagt er að framkvæma eru þvagrannsókn (strimilpróf og smásjárskoðun), ómskoðun á nýrum, rafráttur próteína í sermi og þvagi, og mæling þvagleifar í blöðru eftir þvaglát í völdum tilfellum. Frekari rannsóknir ráðast svo af niðurstöðum framangreindra rannsókna. Við greiningu er einnig rétt að hefja svokallaða nýrnaverndandi meðferð með angíótensínmyndunarensímshemli og/eða angíótensín II-viðtækisblokka sem og meðferð annarra áhættuþátta hjarta- og æðasjúkdóma. Er GSH fellur undir 60 ml/mín./1,73 m² þarf að auki að hyggja að tilkomu fylgikvilla skertrar nýrnastarfsemi og meðhöndla þá, og þegar GSH fer niður fyrir 30 ml/mín./1,73 m² þarf oft að skerpa á þeirri meðferð. Ráðlegt er að senda sjúkling til nýrnalæknis á þessu stigi því nauðsynlegt er að hann fái kynningu á meðferð lokastignýrnabilunar og að undirbúningur hennar sé hafinn tímanlega (36, 37).

Heimildir

1. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 3728-35.
2. Anonymous. ERA-EDTA Registry 2004 Annual Report. ERA-EDTA Registry. Amsterdam, The Netherlands: Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, 2006.
3. Anonymous. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.
4. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2587-93.
5. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38:1933-53.
6. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum

- creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18.
7. Anonymous. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 Suppl 1:S1-S246.
8. Coresh J, Toto RD, Kirk KA, Whelton PK, Massry S, Jones C, et al. Creatinine clearance as a measure of GFR in screenees for the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension pilot study. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 32-42.
9. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child* 1976; 51: 875-8.
10. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
11. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 785-92.
12. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90.
13. Stromme JH, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Reference intervals for eight enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the International Federation of Clinical Chemistry reference system at 37 degrees C: part of the Nordic Reference Interval Project. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 371-84.
14. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, 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: 247-54.
15. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
16. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the Modification of Diet in Renal Disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005; 51: 1420-31.
17. Magnason RL, Indriðason OS, Sigvaldason H, Sigfússon N, Pálsson R. Prevalence and progression of CRF in Iceland: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 955-63.
18. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int* 1997; 51: 850-4.
19. Cullerton BF, Larson MG, Evans JC, Wilson PW, Barrett BJ, Parfrey PS, et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1785-90.
20. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-9.
21. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. 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: 1-12.
22. Viktorsdóttir O, Pálsson R, Andrésdóttir MB, Aspelund T, Guðnason V, Indriðason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1799-807.
23. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S131-8.
24. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2275-84.
25. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-49.
26. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1106-22.
27. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-

- converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-52.
28. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659-63.
 29. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55.
 30. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-22.
 31. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; 69: 1264-71.
 32. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
 33. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
 34. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920-9.
 35. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573-80.
 36. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1808-14.
 37. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2357-64.