

Nefrologia XXI wieku - kardionefrodiabetologia wieku podeszłego*

Współczesna nefrologia stała się najbardziej interdyscyplinarną dziedziną medycyny z uwagi na złożony charakter zarówno przyczyn, jak i powikłań towarzyszących chorobom nerek. W ostatnich latach obserwuje się stały, stopniowy wzrost liczby chorych z przewlekłą chorobą nerek. W głównej mierze jest to wynikiem nieuchronnego i nieodwracalnego procesu starzenia się populacji, powodującego zmiany w strukturze i funkcji wielu narządów, także nerek. Co więcej, rośnie liczba osób w schyłkowym stadium niewydolności poddawanych leczeniu nerkozastępczemu.

Główną przyczyną choroby nerek u pacjentów leczonych dializami jest nefropatia cukrzycowa, zaś ponad połowa pacjentów dializowanych to populacja osób powyżej 65 roku życia. Chorzy ci obarczeni są wieloma czynnikami ryzyka zwiększonej śmiertelności, przy czym na pierwszy plan wysuwają się choroby układu sercowo – naczyniowego. Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i choroba niedokrwienna serca u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek mają wieloczynnikowy charakter i bardziej złożoną patogenezę niż w przypadku izolowanego występowania tych chorób. Z kolei niewydolność serca stanowi dwukierunkową interakcję określaną mianem zespołu sercowo – nerkowego, gdzie pierwotnie niesprawnym organem może być albo serce albo nerka. Pomimo postępów w leczeniu cukrzycy nefropatia cukrzycowa nie tylko pozostaje nadal podstawową przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, lecz również współczynniki przeżycia tych pacjentów są znacznie gorsze niż chorych z niecukrzycową chorobą nerek.

W pracy omówiono aktualny stan wiedzy na temat przewlekłej choroby nerek i jej nieodłącznego powiązania z geriatrią, szeroko pojętą kardiologią oraz współczesną diabetologią.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 235-239)

Nephrology in XXIst century - geriatric cardioneurodiabetology

Contemporary nephrology has become the most interdisciplinary field of medicine because of the complex nature of causes and complications associated with kidney diseases. In recent years there has been a steady, gradual increase in the number of patients with chronic kidney disease. For the most part it is the result of inevitable and irreversible process of aging population, causing changes in the structure and function of many organs, including kidneys. Furthermore, there is a growing number of people with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy.

The main cause of kidney disease in dialysis patients is diabetic nephropathy, and more than half of patients undergoing renal replacement therapy are a population of people over 65 years old. These patients are burdened with multiple risk factors for increased mortality, where the cardio – vascular diseases are predominant. Both hypertension and coronary heart disease in patients with chronic kidney disease have multifactorial character and more complex pathogenesis than in the case of an isolated occurrence of these diseases. In turn, heart failure represents bidirectional interaction, termed as cardiorenal syndrome, where originally defective organ may be either a heart or kidney. Despite progress in the treatment of diabetes, diabetic nephropathy remains not only the primary cause of end stage renal failure, but also the survival rates of these patients are significantly lower than non-diabetic patients with renal disease.

The paper discusses the current state of knowledge about chronic kidney disease and its in-separable connection with geriatrics, cardiology and contemporary diabetology.

(NEPROL. DIAL. POL. 2014, 18, 235-239)

Przewlekła choroba nerek jest coraz bardziej istotnym problemem zdrowotnym. W ostatnim czasie na świecie stała się ona problemem instytucji zajmujących się zdrowiem publicznym. Z badań przesiewowych przeprowadzonych w Australii, Japonii i Europie wynika, że na przewlekłą chorobę

nerek cierpi od 6 - 11% ogólnej populacji. W Polsce ocenia się, że na choroby nerek w różnym stadium wydolności cierpi około 16% społeczeństwa, co oznacza 4 miliony dorosłych osób [1]

W ciągu ostatnich lat obserwuje się stały wzrost liczby chorych poddawanych

Edyta ZBROCH
Irena GŁOWIŃSKA
Joanna GOŹDZIKIEWICZ-LAPIŃSKA
Dominika MACIORKOWSKA
Ewelina ŁUKASZYK
Jolanta MAŁYSZKO

II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik:

Prof. dr hab. n. med. *Jolanta Małyszko*

Słowa kluczowe:

- przewlekła choroba nerek
- nadciśnienie tętnicze
- choroba niedokrwienna serca
- niewydolność serca
- zespół sercowo-nerkowy
- nefropatia cukrzycowa

Key words:

- chronic kidney disease
- hypertension
- coronary artery disease
- heart failure
- cardiorenal syndrome
- diabetic nephropathy

„Medycyna często przynosi pociechę, czasami lagodzi, rzadko uzdrawia” Hipokrates

**Praca dedykowana Prof. Bolesławowi Rutkowskiemu w 70-rocznicę urodzin*

Adres do korespondencji:

Prof. Jolanta Małyszko
II Klinika Nefrologii z Oddziałem Leczenia Nadciśnienia Tętniczego i Pododdziałem Dializoterapii Uniwersytetu Medycznego
15-276 Białystok, ul. M.C. Skłodowskiej 24A
tel.: 85-7468335,
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl

leczeniu nerkozastępczemu. W Wielkiej Brytanii co roku o 5-8% wzrasta odsetek osób ze schyłkową przewlekłą chorobą nerek, będących kandydatami do leczenia nerkozastępczego. Liczba ta w Polsce w 1987 roku wynosiła 1508 osób, 6103 w 1997 roku, ponad 14 tys. w 2007 roku oraz na koniec 2010-17193 osoby [2].

Prawdopodobieństwo przeżycia 1, 2, 5 czy 10 lat wynosi u chorego dializowanego odpowiednio 80, 67, 40 i 18%. Ponadto, u ponad połowy chorych dializowanych stwierdza się 3 lub więcej czynniki ryzyka zwiększonej śmiertelności. Główną przyczyną zgonu wśród populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek są choroby układu sercowo-naczyniowego [3]. Świadczą o tym dane epidemiologiczne, z których wynika, że 65 – letni dializowany mężczyzna ma mniejsze szanse na przeżycie pięciu lat niż pacjent z rozpoznanym rakiem okrężnicy lub gruczolakiem krokowego [4]. Tylko chory z rakiem płuca ma mniejsze szanse na przeżycie. Obecnie co drugi zgon dializowanego jest wynikiem choroby sercowo – naczyniowej. U podłoża tego zjawiska leży przyspieszony rozwój miażdżycy. Główną przyczyną choroby nerek u pacjentów leczonych dializami jest nefropatia cukrzycowa, pacjenci w wieku podeszłym tj po 65 roku życia stanowili 52,5% w 2010, zaś 61% stanowili pacjenci po 65 roku życia, którzy rozpoczęli leczenie dializami w 2010 roku [2]. Dodatkowo zwraca uwagę fakt, iż 28,2% dializowanych stanowili pacjenci po 75 roku życia, którzy rozpoczęli leczenie dializami, populacja powyżej 75 roku życia stanowiła w 2010 roku 17.5%.

Choroby sercowo-naczyniowe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN), co wykazano w wielu badaniach klinicznych, charakteryzuje się niemal 18-krotnie zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a co za tym idzie i zwiększoną śmiertelnością [5]. Choroby sercowo-naczyniowe odpowiadają za około 50% zgonów tej populacji. To zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe związane jest z obecnością zarówno tradycyjnych (palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, starszy wiek), jak też charakterystycznych dla choroby nerek, czynników ryzyka [6]. Wśród tych ostatnich wymieniamy się: retencję toksyn mocznicowych, niedokrwistość, podwyższone stężenie niektórych cytokin, zaburzenia metabolizmu kostnego i wapniowo-fosforanowego, obecność niedożywienia i przewlekłego zapalenia [7]. W badaniach populacyjnych wykazano, że zarówno redukcja przesączania kłębuszkowego (GFR – *glomerular filtration rate*), jak i narastanie białkomoczu, w sposób niezależny, wpływają na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego [6,8].

Nadciśnienie tętnicze (NT) powszechnie występuje u chorych z przewlekłą chorobą nerek i dotyczy ponad 60-80% chorych dializowanych, a kontrola ciśnienia tętniczego w tej grupie chorych jest często niezadawalająca [5,9,10]. Patogeneza nadciśnienia tętniczego wśród populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ma charakter wieloczynnikowy [11]. Jedną z głównych przyczyn utrwalonego wzrostu

ciśnienia tętniczego jest tu retencja sodu i wody, doprowadzająca do wzrostu przestrzeni wodnej pozakomórkowej, w tym śródnaczyniowej, tzw. wolemii. Jest to tzw. nadciśnienie objętościowe zależne [12]. Ponadto w chorobach nerek pochodzenia zarówno naczyniowego, jak i mięśniowego, dochodzi do wzrostu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron w przebiegu niedokrwienia, czego efektem jest podwyższenie ciśnienia tętniczego, nawet po uzyskaniu normowolemii. Kolejnym czynnikiem patogenetycznym NT, szczególnie w grupie pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek, w tym również dializowanych, jest zwiększone napięcie współczulnego układu nerwowego [10,13,14]. W populacji chorych z PChN obserwuje się także nieprawidłową (odwróconą) czynność wydzielniczą komórek śródłonka naczyniowego, polegającą na nadmiernej produkcji czynników kurczących naczyń, np. endoteliny-1 oraz upośledzonym wydzieleniu substancji o działaniu rozszerzającym naczyń, jak: prostacyklina i tlenek azotu, czego efektem jest wzrost oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego [15,16]. Ponadto w surowicy chorych z moczną stwierdza się podwyższone stężenie czynnika hamującego syntezę tlenu azotu, jakim jest asymetryczna dimetyloarginina [17]. Przewlekła choroba nerek prowadzi również do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej min. o typie hiperfosfatemii i wtórnej nadciśności przytarczyc, co doprowadza do wzrostu stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego, a co za tym idzie wzrostu oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego [9,18]. Leczenie wtórnej do choroby nerek niedokrwistości preparatami erytropoetyny, szczególnie podawanymi drogą dożylną, powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi u 20-30 procent osób [19-21]. Jest to związane min. ze wzrostem hematokrytu i lepkości krwi, wzrostem stężenia endoteliny i katecholamin oraz bezpośrednim efektem wazopresyjnym erytropoetyny. Obserwacje ostatnich lat wykazały także istotną zależność pomiędzy pogarszającą się funkcją nerek a wzrostem częstości występowania obturacyjnego bezdechu podczas snu – uznanego, nietradycyjnego czynnika rozwoju nadciśnienia tętniczego [22]. I wreszcie, nie należy zapominać, że istotnym czynnikiem etiologicznym nadciśnienia tętniczego obserwowanego u pacjentów z chorobami nerek, jest przetrwał nadciśnienie pierwotne.

Choroba niedokrwienna serca (ChNS)

jest częstą postacią chorób sercowo-naczyniowych obserwowanych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – występuje u ok. 40% i odpowiada za około 20% zgonów z przyczyn sercowych tej populacji [23]. Dzieje się tak, ponieważ, co wykazano min. w badaniu CHOICE (*Choices of Health Outcomes in Caring for ESRD*), pacjenci z PChN, szczególnie w postaciach zaawansowanych, charakteryzują się obecnością, często łącznie, wielu tradycyjnych czynników ryzyka [24]. Poza omawianymi wyżej, warta wspomnienia jest niska aktywność fizyczna tych chorych. Z kolei wśród czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, swoistych dla przewlekłej choroby nerek, a wymienianych powyżej, szczególnie warte podkreślenia jest zaburzenie metabolizmu kostnego i

gospodarki wapniowo-fosforanowej. Podwyższony iloczyn wapniowo-fosforanowy, niedobór witaminy D, wtórna nadczynność przytarczyc, zwiększone spożycie wapnia, chociażby poprzez przyjmowanie wapniowych preparatów wiążących fosforany, mogą doprowadzić do odkładania się wapnia w ścianie tętnic. Proces ten może dotyczyć zarówno błony wewnętrznej, prowadząc do rozwoju miażdżycy lub błony środkowej, co powoduje tzw. kalcyfikację naczyń i w efekcie prowadzi do sztywności tętnic. Zaawansowanie choroby niedokrwiennej serca wiąże się ze stopniem upośledzenia funkcji nerek. Badanie HEMO przeprowadzone wśród pacjentów hemodializowanych wykazało przebyty zawał mięśnia sercowego aż u 40% chorych w momencie rozpoczęcia badania [25]. Z kolei leczenie ostrego zespołu wieńcowego pacjentów z przewlekłą chorobą nerek charakteryzuje się rzadszym wykorzystywaniem interwencji inwazyjnej oraz rzadszym zastosowaniem inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa w porównaniu z populacją ogólną. Chorzy z PChN mają również rzadziej wykonywaną angiografię naczyń wieńcowych, rewaskularyzację, a także w mniejszym odsetku otrzymują standardową po przebytym ostrym zespole wieńcowym terapię w postaci inhibitorów konwertazy angiotensyny II oraz beta-blokerów [26]. Aczkolwiek, nadal niejasnym jest czy to typowe leczenie, stosowane u pacjentów z prawidłową funkcją nerek, powinno być *a priori* aplikowane chorym z upośledzoną funkcją nerek [27].

Niewydolność serca często wiązką przewlekłą chorobą nerek. Szacuje się, że dotyczy aż ok 47% pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym, z tendencją zwyżkową w stadium schyłkowej niewydolności nerek [28]. Może być następstwem, podobnie, jak w populacji ogólnej min. nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca czy wad zastawkowych, szczególnie stenozy aortalnej. Ponadto, niezależnym czynnikiem ryzyka, prowadzącym do przerostu lewej komory serca i niewydolności serca u chorych z upośledzoną funkcją nerek jest niedokrwistość [29]. Już przeprowadzone w 1990 roku badania, a także inne obserwacje kliniczne, wykazały istotny związek pomiędzy przewlekłą niedokrwistością a przerostem i upośledzoną zdolnością rozkurczową lewej komory, a także rozwojem czy zaostrzeniem niewydolności serca [30,31]. Sztywność naczyń to kolejny niekorzystny stan często obserwowany u chorych z przewlekłą chorobą nerek. U podłoża przebudowy tętnic leży kombinacja często spotykanych w tej grupie pacjentów patologii, jak nadciśnienie, przeładowanie sodem, cukrzyca, zaburzenia wapniowo-fosforanowe, prowadzące do hiperfosfatemii, wtórnej nadciśności przytarczyc i kalcyfikacji naczyń [32]. Konsekwencją sztywności naczyń jest wzrost obciążenia następczego serca i przerost myocardium. Dodatkowo, powszechnie spotykany, już przy umiarkowanym obniżeniu filtracji kłębuszkowej, niedobór 25-hydroksywitaminy D3, również przyczynia się do wystąpienia dysfunkcji skurczowej lewej komory i zwiększa ryzyko niewydolności serca [33]. Przewlekły stan zapalny charakteryzujący pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek,

podobnie jak w ogólnej populacji, ma udowodniony związek z niewydolnością serca, co wykazano na podstawie podwyższonych stężeń TNF- α oraz interleukiny 6 [34]. I wreszcie to, z czym na co dzień spotykają się nefrologi i co powszechnie występuje u chorych z dysfunkcją nerek, a o czym wspomiano wyżej – nadmierna aktywność układu współczulnego.

Dwukierunkową interakcję sercowo-nerkową określa się mianem **zespołu sercowo-nerkowego (CRS - Cardioresnal Syndrome)**. W myśl definicji, CRS obejmuje różnorodność ostrych i przewlekłych schorzeń, gdzie pierwotnie niesprawnym organem może być albo serce albo nerka. W zależności od patofizjologii, ram czasowych i charakteru towarzyszących zaburzeń ze strony serca i nerek (ostre lub przewlekłe) wyróżnia się 5 podtypów zespołu sercowo-nerkowego (Tab. I) [35].

Cukrzycowa choroba nerek

Cukrzycowa choroba nerek jest to wywołane przez cukrzycę uszkodzenie nerek, charakteryzujące się określonymi zmianami strukturalnymi (rozrost mezangium, pogrubienie błony podstawnej kłębuszków oraz z czasem ich stwardnienie) oraz funkcjonalnymi (hiperfiltracja kłębuszkowa we wczesnym okresie choroby, głównie w cukrzycy typu 1 oraz mikro- i makroalbuminuria). Umiarkowany wzrost albuminurii (mikroalbuminuria) poprzedzający znaczne jej nasilenie (makroalbuminuria) jest uznany za predyktorem wysokiego ryzyka przyszłej nefropatii. Konsekwencją znacznego wzrostu albuminurii, przy braku skutecznego leczenia, jest powolny postępujący spadek filtracji kłębuszkowej (GFR) prowadzący do schyłkowej niewydolności nerek. Jednak z nieznanym dotąd powodów stopień albuminurii nie jest jednoznacznie związany z pogorszeniem funkcji nerek u pacjentów z nefropatią cukrzycową, zarówno w typie 1 jak i 2 cukrzycy [36,37]. Przeprowadzone dotychczas badania wykazują, że ryzyko nerkowe jest podobne w obu typach cukrzycy. Czas od ujawnienia się cukrzycy do wystąpienia białkomoczu i czas od pojawienia się białkomoczu do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek w obu typach cukrzycy są podobne [38]. Na przestrzeni lat ryzyko progresji nefropatii cukrzycowej znacznie się zmniejszyło dzięki ścisłej kontroli glikemii, utrzymaniu niskich wartości ciśnienia tętniczego oraz stosowaniu inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI).

Procesy patogenetyczne biorące udział w rozwoju nefropatii cukrzycowej obejmują hiperfiltrację kłębuszkową, hiperglikemię i zwiększoną produkcję końcowych produktów zaawansowanej glikacji białek (AGEs), zwiększoną aktywność osoczową proreniny, niedotlenienie i stan zapalny oraz aktywację cytokin. [39,40]. Czynniki ryzyka związane z rozwojem nefropatii cukrzycowej obejmują wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, rasę czarną, podwyższone wartości ciśnienia tętniczego, hiperfiltrację kłębuszkową we wczesnym okresie choroby, złe kontrolowaną glikemię, palenie papierosów, otyłość, starszy wiek oraz prawdopodobnie używanie doustnych leków antykoncepcyjnych. I chociaż każdy z powyższych czynników zwiększa ryzyko rozwoju nefropatii cukrzy-

Tabela I

Typy zespołów sercowo-naczyniowych (CRS).

Types of cardioresnal syndromem.

Typy CRS	Charakterystyka
Typ 1 ostry z. sercowo-nerkowy	ostre pogorszenie funkcji serca (np. ostry kardiogeny wstrząs lub dekomensacje zastoinowej niewydolności serca) prowadzi do ostrego uszkodzenia nerek.
Typ 2 przewlekły z. sercowo-nerkowy	przewlekłe nieprawidłowości funkcji serca (przewlekła zastoinowa niewydolność) powoduje progresję przewlekłej choroby nerek
Typ 3 ostry nerkowo-sercowy zespół	nagle pogorszenie funkcji nerek (np.: ostre niedokrwienie nerek czy glomerulopatia) powoduje ostrą dysfunkcję serca (np.: niewydolność serca, niedokrwienie, arytmie)
Typ 4 przewlekły nerkowo-sercowy zespół	stan przewlekłej choroby nerek, przyczyniający się do upośledzenia funkcji serca, przerostu serca i/lub zwiększa ryzyko niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych
Typ 5 wtórny zespół sercowo-nerkowy	wpływ choroby układowej np. posocznicy, powoduje zarówno dysfunkcję serca jak i nerek

kowej, żaden z nich nie jest dostatecznie prognostyczny u poszczególnych pacjentów. Najwcześniejszym oznaczalnym objawem nefropatii cukrzycowej jest pojawienie się mikroalbuminurii, która jest związana z istotnym ryzykiem postępującego uszkodzenia nerek [41]. Pacjenci z nefropatią i 1 typem cukrzycy prawie zawsze mają inne objawy cukrzycowej choroby drobnych naczyń, takie jak retinopatia i neuropatia. Zależność między retinopatią i nefropatią jest mniej przewidywalna w cukrzycy typu 2. Zgodnie z zaleceniami K/DOQI o przewlekłej chorobie nerek w przebiegu nefropatii cukrzycowej świadczy jednocześnie występowanie albuminurii i retinopatii. W przypadku braku cech retinopatii cukrzycowej należy poszukiwać innych przyczyn uszkodzenia nerek [42]. Główne cechy kliniczne sugerujące niecukrzycową chorobę nerek to pojawienie się białkomoczu w czasie krótszym niż 5 lat od udokumentowanego pojawienia się cukrzycy typu 1, nagłe wystąpienie choroby nerek, obecność aktywnego osadu moczu zawierającego erytrocyty (głównie akantocyty) i wałeczki komórkowe, objawy innej choroby układowej lub znaczna redukcja filtracji kłębuszkowej (>30 %) w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoczęcia terapii ACEI/ARB [43].

Leczenie nefropatii cukrzycowej ma na celu spowolnienie jej postępu poprzez dążenie do osiągnięcia założeń terapeutycznych w zakresie glikemii, lipidemii i ciśnienia tętniczego. Efektywność właściwego wyrównania glikemii została najlepiej udokumentowana w cukrzycy typu 1. Intensywna insulino-terapia umożliwia częściowe zmniejszenie hiperfiltracji i przerostu kłębuszków nerkowych, opóźnia pojawienie się zwiększonego wydalania albuminy z moczem i tym samym zmniejsza ryzyko postępu nefropatii cukrzycowej o lata w porównaniu z mniej intensywną terapią. Ponadto, stabilizuje bądź zmniejsza wydalanie białka z moczem u pacjentów z już istniejącą albuminurią, spowalnia postępowanie utraty funkcji nerek (GFR) [44]. Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny wymagający stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym insulino-terapii niejednokrotnie niezbędnej do uzyskania normoglikemii. Jednocześnie udowodniono, że terapia hipotensyjna, szczególnie ACEI i być może ograniczenie ilości spożywanego białka w diecie zmniejszają postęp choroby i rozwój jawnej nefropatii u pacjentów z cukrzy-

tytu 1, u części chorych powodując remisję bądź regresję zmian w nerkach [45].

Pomimo stosowanego leczenia u wielu pacjentów dochodzi do schyłkowej niewydolności nerek wymagającej przewlekłego leczenia nerkozastępczego, a cukrzyca w wielu krajach na świecie staje się główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek (45% w USA) [46,47]. Przeżycie pacjentów z nefropatią cukrzycową leczonych nerkozastępczo jest znacznie krótsze, niż tych z niecukrzycową chorobą nerek. Z danychUSRDS tylko 34% pacjentów z cukrzycą przeżyło 5 lat dializoterapii. Powikłania sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów w tej grupie pacjentów (ok. 50% chorych). Wśród pacjentów z nefropatią cukrzycową sprawnych manualnie, bez znacznego upośledzenia wzroku preferowana jest dializa otrzewnowa, jako opcja przewlekłej dializoterapii, mimo, że nie wykazano istotnych różnic w przeżyciu pięcioletnim w stosunku do hemodializ. Chorzy niestabilni hemodynamicznie, z ciężką chorobą naczyniową i/lub zaawansowaną neuropatią są w większości przypadków hemodializowani. W porównaniu z dializami przeszczepienie nerki wiąże się z dłuższym przeżyciem i lepszą jakością życia. Przeszczepienie nerki u pacjenta z nefropatią cukrzycową bez przeciwwskazań do zabiegu jest najlepszym leczeniem, idealnie gdy następuje to w okresie poprzedzającym leczenie nerkozastępcze i dotyczy szczególnie przeszczepień od żywych dawców [48,49]. Przeszczepienie nerki od żywego dawcy zapewnia lepsze przeżycie narządu i biorcy w porównaniu do równoczesnego przeszczepienia nerki z trzustką. Transplantacja nerki wydłuża oczekiwany czas przeżycia pacjentów z nefropatią cukrzycową o ponad 11 lat. W dużej mierze efekt ten wynika z redukcji powikłań sercowo-naczyniowych. Korzyść jaka występuje u pacjentów z nefropatią cukrzycową po przeszczepieniu nerki jest również wyraźna przy pobieraniu narządu od dawcy o rozszerzonych kryteriach (ECD). O ile w populacji dializowanej, w wieku poniżej 40 lat, korzyść z przeszczepienia nerki od ECD jest niewielka i zaleca się oczekiwanie na standardowy narząd, to u chorych dializowanych z powodu nefropatii cukrzycowej korzyść z przeszczepienia nerki jest istotna i niezależna od wieku biorcy i jakości narządu [50,51]. Warto dodać, że

uznanym sposobem leczenia cukrzycy jest przeszczepienie trzustki. Niemal 2/3 trzustek jest przeszczepiane równocześnie z nerką jako leczenie nefropatii cukrzycowej.

PChN w wieku podeszłym

Charakterystyczną cechą społeczeństw nowoczesnych jest starzenie się ich populacji. Zgodnie z definicją WHO o starości mówimy po przekroczeniu przez człowieka 60 roku życia. Według prognozy Głównego Urzędu Statystycznego w 2050 roku w Polsce osoby w wieku 65 lat i więcej będą stanowiły 1/3 populacji kraju, co oznacza, iż ich liczba wzrośnie w porównaniu z rokiem 2013 o 5,4 mln [52]. Starzenie, jak dotąd, jest procesem nieuchronnym i nieodwracalnym, powodującym zmiany w strukturze i funkcji narządów, także nerek.

W procesie naturalnego starzenia nerek na skutek niedokrwienia (efekt twardnienia ścian tętniczek) dochodzi do twardnienia kłębuszków nerkowych i zapadania się ich pętli, co z kolei pociąga za sobą zanik towarzyszącej kłębuszkowi cewki nerkowej i włóknienie otaczającego śródmiaższu [53-55]. Następujące wraz z wiekiem zmniejszenie liczby czynnych nefronów powoduje, podobnie jak w przebiegu wielu chorób nerek, przerost pozostałych nefronów [56-58]. Te zmiany mikroskopowe pociągają za sobą zmiany widoczne w wykonywanych rutynowo badaniach obrazowych nerek - zmniejsza się wielkość nerek oraz następuje ścięczenie kory nerek (objętość rdzenia nerki na ogół pozostaje niezmienną ze względu na kompensacyjny przerost cewek nerkowych) [56,58]. W miarę starzenia zwiększa się też częstość występowania uchyłków cewek nerkowych, które dają początek powstającym później torbielom prostym nerek. Wraz z wiekiem zwiększa się nie tylko ilość torbieli prostych ale także torbieli/ zmian o charakterze nowotworowym [59].

Zmiany struktury nerek występujące w procesie starzenia organizmu wpływają też na ich funkcję. Wraz z wiekiem zmniejsza się przesączanie kłębuszkowe (GFR). Dostępne badania wskazują na spadek GFR o 7,5 - 9,5 ml/min na każdą kolejną dekadę życia [60, 61]. Szacowany GFR wyliczany jest najczęściej na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, ze wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), który uwzględnia też wiek badanego [62]. Przy zastosowaniu tego wzoru można stwierdzić spadek GFR, zależny od wieku, a nie odzwierciedlony przez zmianę (wzrost) stężenia kreatyniny. Pamiętać należy także o ograniczeniach wzoru w odniesieniu do wieku- aby eGFR utrzymywało się na danym poziomie na przestrzeni lat musiałoby dochodzić do stopniowego obniżenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi, związanego głównie z obniżaniem masy mięśniowej pacjenta (co z kolei mogłoby świadczyć o istniejącym procesie chorobowym) [63]. Jednakże, nie każdy starszy pacjent z eGFR < 60ml/1,73m²/min to chory, u którego należy rozpoznać przewlekłą chorobę nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Przede wszystkim, zgodnie z zaleceniami KDIGO, należy ocenić obecność innych patologii świadczących o uszkodzeniu nerek (np. obecności albuminurii) a w razie wątpliwości wynikających z dobrego stanu ogólnego starszego pacjenta

w tym jego większej, niż spodziewana dla danego wieku, masy mięśniowej należy wykonać testy potwierdzające: ocenę eGFR opartą na cystatinie C lub jednocześnie na cystatinie C i kreatynie [64]. Warto zwrócić również uwagę na to, iż u pacjentów, u których pojawia się tzw. przewlekła choroba nerek związana ze zmniejszeniem eGFR z powodu naturalnego procesu starzenia się nie dochodzi do progresji do schyłkowej niewydolności nerek a ich przewidywane przeżycie jest takie jak w populacji osób starszych z prawidłowym eGFR [65].

Innym efektem czynnościowym zmian w strukturze nerek zachodzących wraz z wiekiem jest zmniejszona zdolność nerek do reabsorpcji sodu w przypadku zmniejszenia jego podaży jak również ograniczona zdolność jego sekrecji w razie obciążenia dużym ładunkiem tego jonu [53]. Stąd znaczna tendencja do hiponatremii u osób starszych zwłaszcza spożywających dietę ubogobiałkową oraz zwiększona podatność na hiponatremię podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych [66].

Wynikające z wieku zmiany strukturalne i czynnościowe nerek sprawiają, iż populacja starszych pacjentów jest narażona na częstsze występowanie ostrego uszkodzenia nerek, cięższy przebieg pojawiających się „nowych” nefropatii (np. zapalenia drobnych naczyń) czy toksyczne efekty kumulacji leków wydalanych z moczem.

Na zmiany w nerkach wynikające ze starzenia się jak na razie nie mamy istotnego wpływu. Inaczej jest ze starzejącą się populacją pacjentów, którzy w podeszłym wieku wchodzić za już rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek. Dzięki regularnej kontroli możemy wpływać na spowolnienie postępu choroby poprzez modyfikację odwracalnych czynników pogarszających funkcję nerek (np. poprawa perfuzji nerkowej, unikanie stosowania leków nefrotoksycznych, leczenie nefropatii zaporowej) jak i leczenie występujących powikłań takich jak przewodnienie, hiperkaliemia i kwasica metaboliczna, niedokrwistość czy wtórna nadczynność przytarczyc. Jest to istotne ponieważ, podobnie jak populacja pacjentów młodszych, także starsi chorzy z CKD mają znacznie większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo naczyniowych (zawału serca, udaru mózgu), w tym zakończonych śmiertelnością w porównaniu z populacją z prawidłowym lub nieznacznie obniżonym eGFR [67-69]. U starszych chorych z CKD ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek jest nieco mniejsze ze względu na krótszą przewidywaną długość życia - najczęściej pacjenci tacy umierają z powodu powikłań sercowo-naczyniowych zanim wystąpi konieczność dializoterapii [70].

Tempo progresji CKD, poza modyfikacją czynników odwracalnych i leczeniem powikłań, zależy także od rodzaju pierwotnej choroby nerek, dlatego obserwacja i przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia terapii nerkozastępczej w optymalnym czasie jest równie ważna jak w populacji pacjentów młodszych. Dializoterapia osób w podeszłym wieku, mimo iż przewidywane przeżycie nie jest długie, na ogół poprawia jakość życia i zapewnia chorym samodzielność [71].

Podsumowując, powikłania sercowo-

naczyniowe stanowią niemal nieodłączny element obrazu przewlekłej choroby nerek, szczególnie u chorych z cukrzycą i w wieku podeszłym, a liczba osób ze schyłkową niewydolnością nerek rośnie w tempie 5-7% rok. Dlatego niezbędną jest współpraca wielodyscyplinarna w prowadzeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w XXI wieku. Ponadto, wymaga to podjęcia przez organizatorów ochrony zdrowia w Polsce działań wprowadzających gruntowne zmiany w systemie opieki zdrowotnej nad tą grupą chorych. Kompleksowe podejście do procesu leczenia schyłkowej niewydolności nerek należałoby zatem uznać za priorytetowe. Tym bardziej, iż w ciągu ostatniego półwiecza czy ćwierćwiecza, nefrologia stała się nie tylko kołem zamachowym medycyny, ale także wyjątkowo interdyscyplinarną dziedziną, umożliwiającą pacjentom dostęp do najnowszych zdobyczy medycyny, przedłużenie ich życia, ale także poprawę jakości życia.

Piśmiennictwo

1. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S. et al: Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol*. 2009; 29: 264-273.
2. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda, Czekański S, Durlik M, Bautembach S: Polski Rejestr Nefrologiczny. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce-2010, Drukonsul, Gdańsk 2013.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B. 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, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154 -2169.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32 (Suppl. 3): 112-119.
5. Heerspink HJL, Ninomiva T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE. et al: Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1009-1015.
6. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B. 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. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
7. Shishehor MH, Oliveira LP, Lauer MS, Sprecher DL, Wolski K. et al: Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1741-1746.
8. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M. 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: 2073-2081.
9. Ortega LM, Materson BJ: Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Hypertens*. 2011; 5: 128-136.
10. Schlaich MP: Sympathetic activation in chronic kidney disease: out of the shadow. *Hypertension* 2011; 57: 683-685.
11. Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E: Kidney and hypertension. *Kidney Int*. 2002; 80 (Suppl.): 62-76.
12. Wang X, Axelsson J, Lindholm B, Wang T: Volume status and blood pressure in continuous ambulatory

- peritoneal dialysis patients. *Blood Purif.* 2005; 23: 373-378.
13. **Linenberg G, Blankestijn PJ, Oey L, Klein IH, Dijkhorst-Oei LT. et al:** Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1321-1328.
 14. **Neumann J, Litenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ:** Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int.* 2004; 65: 1568-1576.
 15. **Passauer J, Pistrosch F, Büsselmaker E, Lässig G, Herbrig K. et al:** Reduced agonist-induced endothelium-dependent vasodilation in uremia is attributable to an impairment of vascular nitric oxide. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 959-965.
 16. **Passauer J, Pistrosch F, Bussemaker E:** Nitric oxide in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2005; 67: 1665-1667.
 17. **Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S:** Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575.
 18. **Raine AE, Bedford L, Simpson AW, Ashley CC, Brown R. et al:** Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1993; 43: 700-705.
 19. **Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC:** The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res.* 2003; 59: 538-548.
 20. **Strippoli GF, Creig JC, Manno C, Schena FP:** Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 3154-3165.
 21. **Ram CV, Fenves AZ:** Management of hypertension in hemodialysis patients. *Curr Hypertens Rep.* 2009; 11: 292-298.
 22. **Mallamaci F, Tripepi G:** Comment accompanying: obstructive sleep apnoea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease by Chou Yu-Ting. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 2072-2074.
 23. **Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D. et al:** Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: S1-420.
 24. **Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE. et al:** Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 1918-1927.
 25. **Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R. et al:** Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004; 65: 2380-2389.
 26. **Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT. et al:** Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010; 121: 357-365.
 27. **Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V. et al:** Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 445-459.
 28. **Park M, Hsu CY, Li Y, Mishra RK, Keane M. et al:** Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1725-1734.
 29. **Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN. et al:** Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1803-1810.
 30. **Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D. et al:** Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995; 47: 884-890.
 31. **Malyszko J, Zbroch E, Malyszko J, Mysliwiec M, Iaina A:** The cardio-renal-anaemia syndrome predicts survival in peritoneally dialyzed patients. *Arch Med Sci.* 2010; 6: 539-544.
 32. **Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, London GM:** Arterial structural and functional alterations in uraemia. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35 (Suppl. 3): 85-88.
 33. **Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R. et al:** Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 105-112.
 34. **Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M:** Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990; 323: 236-241.
 35. **Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R:** Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1527-1539.
 36. **Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS:** In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int.* 2010; 77: 57-64.
 37. **Caramori ML, Fioretto P, Mauer M:** Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52: 1036-40.
 38. **Ritz E, Orth SR:** Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1127-1133.
 39. **Cooper ME:** Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.
 40. **Nguyen G:** Renin/prorenin receptors. *Kidney Int.* 2006; 69: 1503-1506.
 41. **Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G:** Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (Suppl. 2): 39-62.
 42. **Christensen PK, Larsen S, Horn T, Olsen S, Parving HH:** Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *Kidney Int.* 2000; 58: 1719-1731.
 43. **KDOQI:** KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49 (Suppl. 2): S12-154.
 44. **DCCT/EDIC Research Group, de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Jachin JM. et al:** Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2366-2376.
 45. **Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Carstensen B, Parving HH. et al:** Improved survival in patients obtaining remission of nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2004; 66: 1180-1186.
 46. **Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Gronhagen-Riska C. et al:** Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 1782-1787.
 47. **Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, Niewczas M, Roshan B. et al:** Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 545-553.
 48. **Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJ:** Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 2004; 78: 873-879.
 49. **Becker BN, Rush SH, Dykstra DM, Becker YT, Port FK:** Preemptive transplantation for patients with diabetes-related kidney disease. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 44-48.
 50. **Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE. et al:** Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 2005; 294: 2726-2733.
 51. **Schold JD, Meier-Kriesche HU:** Which renal transplant candidates should accept marginal kidneys in exchange for a shorter waiting time on dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 532-538.
 52. **Prognoza ludności na lata 2014-2050** (opracowana 2014). Główny Urząd Statystyczny, 2014.
 53. **Zhou X J, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND. et al:** The aging kidney. *Kidney Int.* 2008; 74: 710-720.
 54. **Martin JE, Sheaff MT:** Renal ageing. *J Pathol.* 2007; 211: 198-205.
 55. **Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG. et al:** The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 561-567.
 56. **Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. et al:** A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in a multiracial study of kidneys at autopsy. *Kidney Int.* 2003; 83 (Suppl.): 31-37.
 57. **Thomson SC, Vallon V, Blantz RC:** Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286: F8-15.
 58. **Herts BR, Sharma N, Lieber M, Freire M, Goldfarb DA. et al:** Estimating glomerular filtration rate in kidney donors: a model constructed with renal volume measurements from donor CT scans. *Radiology* 2009; 252:109-116.
 59. **Eknoyan G:** A clinical view of simple and complex renal cysts. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1874-1876.
 60. **Lindeman RD, Tobin J, Shock NW:** Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc.* 1985; 33: 278-285.
 61. **Hollenberg NK, Rivera A, Meinking T, Martinez G, McCullough M. et al:** Age, renal perfusion and function in island-dwelling indigenous Kuna Americans of Panama. *Nephron* 1999; 82: 131-138.
 62. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd. et al:** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604-612.
 63. **Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD. et al:** Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 112-119.
 64. **Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI. et al:** Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012; 367: 20-29.
 65. **Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L:** Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38: 73-77.
 66. **Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A. et al:** Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 67-72.
 67. **Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT. et al:** Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 12-21.
 68. **Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. et al:** Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-1305.
 69. **Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C. et al:** Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2034-2047.
 70. **O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Gard AX. et al:** Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2758-2765.
 71. **Ahmed S, Addicott C, Qureshi M, Pendleton N, Clague JE. et al:** Opinions of elderly people on treatment for end-stage renal disease. *Gerontology* 1999; 45: 156-159.