

# Povezanost dnevnoga izlučivanja uromodulina i dnevnoga kretanja vrijednosti arterijskoga tlaka u osoba s predhipertenzijom

---

Josipović, Josipa

Doctoral thesis / Disertacija

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:278506>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josipa Josipović**

**Povezanost dnevnoga izlučivanja  
uromodulina i dnevnoga kretanja  
vrijednosti arterijskoga tlaka u osoba  
s predhipertenzijom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Josipa Josipović**

**Povezanost dnevnoga izlučivanja  
uromodulina i dnevnoga kretanja  
vrijednosti arterijskoga tlaka u osoba  
s predhipertenzijom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2020.

Disertacija je izrađena u Zavodu za nefrologiju i dijalizu KBC Sestre milosrdnice, Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kliničkom zavodu za kemiju KBC Sestre milosrdnice i Farmaceutsko- biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te Dijagnostičkom odjelu za ehokardiografiju, oslikavanje srca i hemodinamska mjerenja Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC Sestre milosrdnice.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Bojan Jelaković

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Bojanu Jelaković jer mi je omogućio ulazak u svijet znanosti. Hvala mu za odvojeno vrijeme, strpljivost i stručnost.

Veliko hvala na pomoći svim suradnicima i kolegama koji su doprinijeli izradi ove disertacije, a prijateljima i obitelji na potpori i razumijevanju koju su mi svih ovih godina pružali i davali snagu i motivaciju da ustrajem.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima, obitelji i prijateljima koji daju svrhu svemu ovomu.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD I SVRHA RADA .....</b>	<b>1</b>
1.1. PREDHIPERTENZIJA .....	1
1.1.1. POVIJEST DEFINICIJE PREDHIPERTENZIJE .....	1
1.1.2. EPIDEMIOLOGIJA PREDHIPERTENZIJE .....	2
1.1.3. RANE PATOFIZIOLOŠKE PROMJENE POVEZANE S PREDHIPERTENZIJOM .....	4
1.1.4. RIZIČNI ČIMBENICI POVEZANI S NASTANKOM PREDHIPERTENZIJE .....	4
1.1.5. RIZIK PROGRESIJE PREDHIPERTENZIJE U ARTERIJSKU HIPERTENZIJU .....	5
1.1.6. PREDHIPERTENZIJA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI .....	6
1.1.7. PREDHIPERTENZIJA I SUBKLINIČKA KARDIOVASKULARNA BOLEST .....	8
1.1.8. PREVENCIJA I LIJEČENJE PREDHIPERTENZIJE .....	10
1.1.8.1. NEFARMAKOLOŠKE MJERE LIJEČENJA .....	10
1.1.8.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE .....	10
1.2. UROMODULIN .....	11
1.2.1. POVIJEST OTKRIĆA UROMODULINA .....	11
1.2.2. STRUKTURA PROTEINA UROMODULINA .....	12
1.2.3. SAZRIJEVANJE, SEKRECIJA I POLIMERIZACIJA UROMODULINA .....	14
1.2.4. EMBRIONALNO POJAVLJIVANJE, TKIVNA EKSPRESIJA I EVOLUCIJSKA OČUVANOST UROMODULINA .....	15
1.2.5. FIZIOLOŠKE ULOGE UROMODULINA .....	16
1.2.5.1. ULOGA U REGULACIJI TRANSPORTA ELEKTROLITA U TUBULIMA BUBREGA .....	16
1.2.5.2. ZAŠTITA OD STVARANJA BUBREŽNIH KAMENACA .....	18
1.2.5.3. ZAŠTITA OD INFEKCIJA MOKRAČNOGA SUSTAVA .....	18
1.2.5.4. IMUNOMODULATORNA ULOGA I ULOGA U AKUTNOM OŠTEĆENJU BUBREŽNE FUNKCIJE .....	19
1.2.5.5. ULOGA U NASTANKU HIJALINIH CILINDARA I CILINDARA U SKLOPU PLAZMASTANIČNIH DISKRAZIJA .....	19
1.2.5.6. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA KOLIČINU IZLUČENOGA UROMODULINA KOD LJUDI .....	20
1.2.6. POVEZANOST UROMODULINA S KRONIČNIM BOLESTIMA DANAŠNJICE .....	20
1.2.6.1. POVEZANOST UROMODULINA I NASLJEDNIH AUTOSOMNO DOMINANTNIH TUBULOINTERSTICIJSKIH BOLESTI BUBREGA .....	20
1.2.6.2. POVEZANOST UROMODULINA I KRONIČNE BUBREŽNE BOLEST .....	21
1.2.6.3. POVEZANOST UROMODULINA I ŠEĆERNE BOLESTI .....	23
1.2.6.4. POVEZANOST UROMODULINA I ARTERIJSKE HIPERTENZIJE .....	24
1.2.7. SERUMSKI UROMODULIN .....	27
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>28</b>
2.1. HIPOTEZA .....	28
<b>3. CILJEVI RADA .....</b>	<b>29</b>
3.1. OPĆI CILJEVI .....	29
3.2. SPECIFIČNI CILJEVI .....	29
<b>4. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>30</b>
4.1. ISPITANICI .....	30
4.2. METODE MJERENJA ARTERIJSKOGA TLAKA, LABORATORIJSKE OBRADE I ULTRAZVUKA SRCA .....	31
4.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA .....	41
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>42</b>
5.1. KLINIČKA OBILJEŽJA ISPITANIKA PODIJELJENIH U SKUPINE PREMA JNC-7 KLASIFIKACIJI ARTERIJSKOGA TLAKA .....	42
5.2. LABORATORIJSKA OBILJEŽJA ISPITANIKA PODIJELJENIH U SKUPINE PREMA JNC-7 KLASIFIKACIJI ARTERIJSKOGA TLAKA .....	45

5.2.1. RAZLIKE U KRVNOJ SLICI I UPALNIM PARAMETRIMA.....	45
5.2.2. RAZLIKE U METABOLIČKIM I OSTALIM BIOKEMIJSKIM PARAMETRIMA .....	46
5.2.3. RAZLIKE U PARAMETRIMA BUBREŽNE FUNKCIJE.....	50
5.3. OBILJEŽJA KONTINUIRANOGA MJERENJA ARTERIJSKOGA TLAKA ISPITANIKA RAZVRSTANIH U SKUPINE ARTERIJSKOGA TLAKA PREMA JNC-7 KLASIFIKACIJI .....	54
5.4. OBILJEŽJA UZV SRCA ISPITANIKA PODIJELJENIH PREMA JNC-7 KLASIFIKACIJI ARTERIJSKOGA TLAKA.....	58
5.5. RAZLIKE U VRIJEDNOSTIMA UROMODULINA .....	60
5.5.1. RAZLIKE U VRIJEDNOSTIMA UROMODULINA ISPITANIKA PODIJELJENIH PREMA JNC-7 KLASIFIKACIJI ARTERIJSKOGA TLAKA....	60
5.5.2. RAZLIKE U VRIJEDNOSTIMA UROMODULINA OVISNO O FENOTIPU NOĆNOGA SNIŽENJA ARTERIJSKOGA TLAKA ISPITANIKA PODIJELJENIH PREMA JNC-7 KLASIFIKACIJI ARTERIJSKOGA TLAKA .....	62
5.5.3. RAZLIKE U VRIJEDNOSTIMA UROMODULINA ISPITANIKA PODIJELJENIH PREMA VISINI UKUPNOGA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA .....	64
5.5.4. RAZLIKE S OBZIROM NA GENOTIP <i>UMOD</i> .....	66
5.5.5. RAZLIKE U LABORATORIJSKIM, <i>KMAT</i> I <i>UZV</i> PARAMETRIMA ISPITANIKA RAZVRSTANIH PREMA TERCILAMA UROMODULINA	68
5.6. ANALIZE POVEZANOSTI UROMODULINA .....	72
5.6.1. POVEZANOST UROMODULINA S DEMOGRAFSKIM I ANTROPOMETRIJSKIM OBILJEŽJIMA.....	72
5.6.2. POVEZANOST UROMODULINA S LABORATORIJSKIM OBILJEŽJIMA.....	74
5.6.3. POVEZANOST UROMODULINA S OBILJEŽJIMA KONTINUIRANOGA MJERENJA ARTERIJSKOGA TLAKA .....	83
5.6.4. POVEZANOST UROMODULINA S OBILJEŽJIMA UZV SRCA.....	89
5.6.5. POVEZANOST UROMODULINA S UKUPNIM KARDIOVASKULARNIM RIZIKOM .....	91
5.7. REGRESIJSKA ANALIZA .....	93
5.7.1. UTJECAJ ISPITIVANIH PARAMETARA NA UROMODULIN U CIJELOJ SKUPINI ISPITANIKA .....	93
5.7.2. UTJECAJ ISPITIVANIH PARAMETARA NA UROMODULIN U SKUPINI PREDHIPERTONIČARA .....	95
5.7.3. UTJECAJ ISPITIVANIH PARAMETARA U PREDVIĐANJU KARDIOVASKULARNOG RIZIKA .....	97
5.7.3.1. CIJELA SKUPINA .....	97
5.7.3.2. SKUPINA PREDHIPERTONIČARA.....	99
5.8. ROC ANALIZA.....	101
5.8.1. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA UROMODULINA ZA NASTANAK PREDHIPERTENZIJE I ARTERIJSKE HIPERTENZIJE.....	101
5.8.2. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA UROMODULINA I OSTALIH ISPITIVANIH PARAMETARA U PREDVIĐANJU KARDIOVASKULARNOGA RIZIKA.....	105
5.8.2.1. CIJELA SKUPINA .....	105
5.8.2.2. SKUPINA PREDHIPERTONIČARA.....	107
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>109</b>
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>123</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>125</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>126</b>
<b>10. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>127</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>144</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ACR	omjer albumina po gramu kreatinina u mokraći ( <i>engl. albumin creatinine ratio</i> )
ADTKD	autosomno dominantne tubulointersticijske bolesti bubrega ( <i>engl. autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease</i> )
ANOVA	analiza varijance ( <i>engl. Analysis of variance</i> )
AT	arterijski tlak
AUC	<i>engl. area under curve</i>
A1M	alfa-1-mikroglobulin u urinu ( <i>engl. alpha 1- microglobulin</i> )
A1mCR	omjer alfa-1-mikroglobulina po gramu kreatinina u mokraći ( <i>engl. alpha 1- microglobulin creatinine ratio</i> )
CI	interval pouzdanosti ( <i>engl. confidence interval</i> )
CKD–EPI	<i>engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
eGFR	procjenjena glomerularna filtracija ( <i>engl. estimated glomerular filtration rate</i> )
ESH/ESC	Europsko društvo za hipertenziju i Europsko društvo za kardiologiju ( <i>engl. European Society of Hypertension, ESH; European Society of Cardiology, ESC</i> )
FENa	frakcijska ekskrecija natrija
GWAS	cjelogenomska asocijacijska studija ( <i>engl. genome wide association study</i> )
HOMA –IR	<i>engl. homeostatic model assessment for insulin resistance</i>
HOMA $\beta$	<i>engl. homeostatic model assessment of <math>\beta</math>-cell function</i>
HT	hipertoničari
ITM	indeks tjelesne mase
iUM	indeksirani uromodulin (mg/g kreatinina)

JNC-7	engl. <i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>
KBB	kronična bubrežna bolest
KMAT	kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka
KV	kardiovaskularni
KVR	kardiovaskularni rizik
KVB	kardiovaskularne bolesti
MD	lat. <i>macula densa</i>
NKCC2	natrij/kalij/dva klor kotransporter
NT	normotoničari
nUM	neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ )
LD	neravnoteža povezanosti ili neslučajna povezanost alela dva ili više lokusa (engl. <i>linkage disequilibrium</i> )
PHT	predhipertoničari
Rho	Spearmanov koeficijent povezanosti (engl. <i>Spearman's Correlation Coefficient</i> )
ROMK	kalijev kanal u vanjskoj meduli (engl. <i>outer medullary potassium channel</i> )
ROC krivulja	engl. <i>receiver operating characteristic curve</i>
SNP	polimorfizam jednoga nukleotida (eng. <i>single nucleotide polymorphism</i> )
THP	Tamm–Horsfallov protein
TNF- $\alpha$	faktor nekroze tumora alfa (engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
UM	protein uromodulin
<i>UMOD</i>	gen za uromodulin



# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. Predhipertenzija

### 1.1.1. Povijest definicije predhipertenzije

Pojam predhipertenzija se prvi puta spominje 1939. godine kada su Robinson i Brucer izvijestili o povećanom riziku obolijevanja od arterijske hipertenzije, KVB i smrtnosti kod mlađih osoba sa sistoličkim AT između 120 i 140 mmHg (1). U prilog toj tvrdnji išli su rezultati „Framingham Heart Study“ studije koja je pokazala da vrijednosti AT klasificirane kao „normalan AT“ i visoko normalan AT“ nose povećani rizik razvoja trajne arterijske hipertenzije i KVB tijekom života u odnosu na optimalan AT (RR<120/80 mmHg) (2,3). Slični rezultati su dobiveni u meta analiz 61 prospektivne studije na gotovo milijun ispitanika u dobi između 40 i 89 godina koja je pokazala gotovo linearni porast rizika smrtnosti od KVB i moždanog udara s porastom AT iznad 115/70 mmHg, odnosno udvostručenje rizika smrtnosti od koronarne bolesti ili moždanog udara sa svakim porastom sistoličkoga AT od 20 mmHg i dijastoličkoga AT od 10 mmHg (4).

Definicija predhipertenzije za vrijednosti sistoličkoga AT 120-139 mmHg i dijastoličkoga AT 80-89 mmHg je prvi puta donešena 2003. godine u 7. izvještaju Američkoga nacionalnog odbora za prevenciju, otkrivanje, evaluaciju i liječenje arterijske hipertenzije (engl. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7*), ne kao zasebne bolesti, već prevalentnog stanja koje ima nepoželjne posljedice na zdravlje pojedinca i opće populacije (5). Cilj ove klasifikacije je bio naglasiti važnost identificiranja pojedinaca kod kojih rano usvajanje zdravih životnih navika može sniziti AT, usporiti stopu progresije i/ili spriječiti nastanak trajne arterijske hipertenzije i kardiovaskularnoga rizika te potaknuti osiguravajuća društva na osiguravanje preventivnih mjera za osobe s predhipertenzijom.

Međutim, definicija predhipertenzije nije zadržana u JNC-8 smjernicama iz 2014. godine zbog činjenice da su predhipertoničari heterogena populacija različitoga kardiovaskularnoga rizika čime se možda neopravdano veliki broj zdravih osoba iz opće populacije proglašava bolesnima, a što može imati neželjene psihološke posljedice i prekomjerno opterećenje zdravstvenog sustava (6). Naime, meta analiza studija povezanosti predhipertenzije s rizikom kardiovaskularog morbiditeta i mortaliteta je pokazala da više vrijednosti „normalnog“ AT

(130-139 mmHg sistolički AT i 85-89 mmHg dijastolički AT) povećavaju rizik KVB, no ne i sveukupne smrtnosti (7). Oprečni rezultati su dobiveni u meta analizi japanskih studija u kojima je dokazan povećan rizik i sveukupne smrtnosti, naročito kod mlađih osoba oba spola (8).

U smjernicama Europskoga društva za hipertenziju i Europskoga društva za kardiologiju (engl. *European Society of Hypertension, ESH; European Society of Cardiology, ESC*), tzv. ESH/ESC, iz 2007. godine normalan AT je klasificiran u tri kategorije: optimalan AT (<120/80 mmHg), normalan AT (120-129/80-84 mmHg) i visoko normalan AT (130-139/85-89 mmHg) (9). Ista klasifikacija je zadržana u ESH/ESC smjernicama iz 2013. godine (9,10).

### 1.1.2. Epidemiologija predhipertenzije

Prevalencija predhipertenzije (AT 120-139/80-89 mmHg) u općoj populaciji je oko 36%, a kreće se od 20-50% u različitim zemljopisnim regijama (11–16). Životna dob je jedan od vodećih čimbenika koji utječe na prevalenciju predhipertenzije što se vidi iz rezultata Framingham Heart Study prema kojoj gotovo 90 % normotoničara sredovječne dobi ima rizik razvoja predhipertenzije do kraja života (17). Ovisno o metodi mjerenja, dobi i zemljopisnoj regiji procjenjena prevalencija predhipertenzije u djece se kreće između 9,5-15,7%, a raste do 27,9% u djece s prekomjernom tjelesnom masom (18).

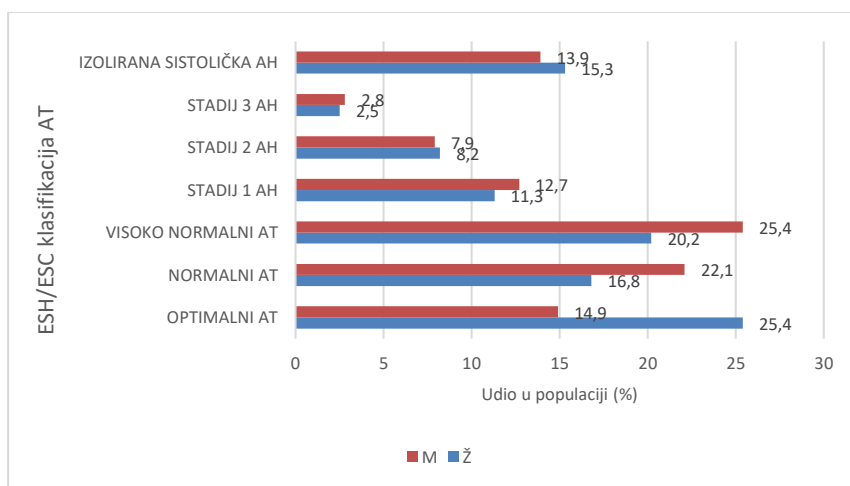
Rezultati većine studija su pokazali razlike u spolnoj distribuciji predhipertenzije sa znatno većom ukupnom prevalencijom u muškaraca (40 %) u odnosu na žene (33 %). No, autori meta-analize podataka za Iran i još neke druge zemlje su uočili veću prevalenciju predhipertenzije kod žena u odnosu na muškarce što upućuje na postojanje zemljopisnih razlika u spolnoj distribuciji predhipertenzije te moguću interakciju socijalnih, bioloških i drugih mehanizama (19,20). U prilog tome govore i podaci o utjecaju dobi na razlike u spolnoj distribuciji predhipertenzije koja je učestalija u starijih muškaraca u odnosu na mlađe muškarce, ali isto tako je učestalija kod žena u dobi > 59 godina u odnosu na muškarce iste dobi uz posljedično povećanje stope KBV (21,22).

Osim dobi i spola na prevalenciju predhipertenzije utječe i tjelesna masa i komorbiditet. U osoba s ITM >25 kg/m<sup>2</sup> prevalencija predhipertenzije je veća od 30 % u većini istraživanja, a kod pretilih dijabetičara s indeksom tjelesne mase >30 kg/m<sup>2</sup> premašuje 50 % (23).

Podaci o utjecaju rasnih razlika na predhipertenziju nisu konzistentni te je prema nekim autorima učestalost predhipertenzije manja kod osoba afroameričkoga podrijetla u odnosu na osobe latinoameričkoga podrijetla i pripadnike bijele rase, dok noviji rezultati REGARDS studije pokazuju veću učestalost predhipertenzije kod osoba crne rase i starijih od 45 godina, no kada su u studiju uključeni i hipertoničari, tada nije bilo statistički značajne razlike s obzirom na rasu (24,25).

Prema dostupnim podacima za Hrvatsku prevalencija predhipertenzije u odrasloj populaciji je oko 26-38% ovisno o regiji u kojoj je provedeno istraživanje. U istraživanju povezanosti predhipertenzije s predijabetesom i hiperuricemijom iz 2012. godine u populaciji od 2485 ispitanika prosječne dobi od 59 godina (udio žena 69,1%) iz priobalne Hrvatske učestalost predhipertenzije je bila 26,6% (za muškarce 27,2%, za žene 26,2%) (26). Prevalencija predhipertenzije u skupini 695 ispitanika iz kontinentalne Hrvatske je bila 29,9% sa sličnom raspodjelom među spolovima uz prosječnu dob ispitanika od 47 godina (27). Prema rezultatima EH-UH studije prevalencija predhipertenzije u Hrvatskoj iznosi 38% što je u skladu s ranijim podacima iz drugih zemalja (28) (**Slika 1**).

Prevalencija predhipertenzije kod djece u Hrvatskoj prema rezultatima CroKop istraživanja provedenom na 756 srednjoškolaca u gradu Koprivnici je oko 8,4% (9,9% dječaka i u 6,8% djevojčica). I ovdje je potrebno istaknuti utjecaj tjelesne mase jer je predhipertenzije bila 15,8% kod ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom, a čak 24 % kod pretile djece (29).



**Slika 1.** Distribucija kategorija arterijskoga tlaka u populaciji (%) prema rezultatima EH-UH studije.

### 1.1.3. Rane patofiziološke promjene povezane s predhipertenzijom

Predhipertenzija nije samo preteča arterijske hipertenzije nego predstavlja kompleksni patofiziološki spektar promjena u neurohumoralnoj i metaboličkoj domeni s posljedičnim oštećenjima ciljnih organa. To se prvenstveno odnosi na povećanu aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava, disfunkciju autonomnoga i centralnoga živčanog sustava, inzulinsku rezistenciju i poremećaj metabolizma glukoze i lipida te disfunkciju endotela (30). Međutim, postoje dokazi i o povećanoj sintezi reaktivnih spojeva kisika, C- reaktivnoga proteina te drugih upalnih citokina i prostaglandina koji doprinose nastanku predhipertenzije (31).

### 1.1.4. Rizični čimbenici povezani s nastankom predhipertenzije

Predhipertoničari imaju veću učestalost drugih tradicionalnih faktora KVR (pretilost, šećerna bolest i dislipidemija) u odnosu na normotoničare. Prema rezultatima NHANES istraživanja provedenoga u razdoblju od 1999. do 2000. godine, gotovo 64% predhipertoničara ima pridružene višestruke faktore KVR istovremeno, a čak 94% predhipertoničara starije životne dobi (32). U usporedbi s normotoničarima, predhipertoničari imaju više vrijednosti GUK-a, ukupnoga i LDL kolesterola, triglicerida i niži HDL kolesterol, a najsnažnija povezanost je uočena između predhipertenzije i višeg ITM (33).

Predhipertenzija je povezana i s netradicionalnim rizičnim čimbenicima kao što su biljezi upale. To je potkrijepljeno rezultatima istraživanja u Grčkoj u 3042 ispitanika bez KVB u kojemu su predhipertoničari u usporedbi s normotoničarima imali značajno više razine C-reaktivnoga proteina (CRP), faktora tumorske nekroze (TNF), alfa-amiloida, homocisteina te povišeni broj leukocita (34).

U više istraživanja je dokazana veća prevalencija mikroalbuminurije i hiperuricemije u predhipertoničara, naročito kod osoba mlađih od 60 godina (26,35–39).

Prekomjeren unos kuhinjske soli, premali unos voća i povrća, sjedilački način života, depresija i anksioznost te povećano konzumiranje alkohola dokazani su rizični čimbenici za nastanak i progresiju predhipertenzije (40-46).

### 1.1.5. Rizik progresije predhipertenzije u arterijsku hipertenziju

Prema rezultatima mnogobrojnih prospektivnih longitudinalnih istraživanja, dokazano je kako osobe s predhipertenzijom imaju dva do tri puta veći rizik za razvoj trajne arterijske hipertenzije u odnosu na osobe s optimalnim vrijednostima AT (47). U četverogodišnjem populacijskom ispitivanju (tzv. Framinghamska studija) na velikoj skupini normotoničara, progresija predhipertenzije u arterijsku hipertenziju je opažena u 30,3% odraslih ispitanika s vrijednostima AT u punom rasponu predhipertenzije uz stupnjeviti porast incidencije arterijske hipertenzije s porastom AT u osoba mlađih od 65 godina (5,3% ispitanika s optimalnim AT; 17,6% s normalnim AT; 37,3% s visoko-normalnim AT).

Osim visine AT, starija dob ispitanika je utjecala na veću incidenciju arterijske hipertenzije pa je u navedenoj studiji čak 50% predhipertoničara starijih od 65 godina razvilo arterijsku hipertenziju (48). Iz tih rezultata se može primijetiti da su predhipertoničari heterogena skupina unutar koje postoje oni s brзом progresijom bolesti i oni koji su relativno stabilni kroz dulji vremenski period (11).

U nekoliko istraživanja definirane su kliničke varijable za otkrivanje pojedinaca koji imaju najveću vjerojatnost razvoja arterijske hipertenzije u promatranom razdoblju, a ujedno su korisne za stratificiranje rizika predhipertoničara. U TROPHY istraživanju pojedinci s predhipertenzijom drugoga stupnja (definiranom kao AT 130-139/85-89 mmHg) i višim vrijednostima AT izmjenenoga u kućnim uvjetima (tzv. maskirna hipertenzija) imali su viši rizik progresije predhipertenzije u trajnu arterijsku hipertenziju (49). Tri velika istraživanja su ispitivala učinak intervencije na rizik progresije predhipertenzije u arterijsku hipertenziju. U TOPH II istraživanju je ispitivan učinak nefarmakoloških mjera koje su uključivale smanjenje tjelesne mase, ograničenje unosa kuhinjske soli ili oboje, gdje je dokazan pozitivan učinak svih mjera na smanjenje relativnoga rizika za razvoj arterijske hipertenzije nakon četiri godine praćenja (50). U ostale dvije studije ispitivan je učinak farmakološke terapije na rizik progresije predhipertenzije u arterijsku hipertenziju. U američkoj TROPHY studiji primjena lijeka kandesartana u odnosu na placebo kod osoba s predhipertenzijom drugog stupnja je utjecala na smanjenje progresije predhipertenzije u trajnu arterijsku hipertenziju tijekom dvogodišnjega praćenja (13,6% vs. 40,4%) s održanim, ali smanjenim učinkom nakon četiri godine po prestanku studije (63% nasuprot 53 %). Farmakološka intervencija je smanjila relativni rizik razvoja arterijske hipertenzije za 66,3 %, a apsolutni rizik za 26,8% nakon dvije godine

praćenja, odnosno 9,8% nakon četiri godine. Iako je nakon prestanka studije učinak aktivnog liječenja bio manji, ova studija je ukazala na produljeni učinak farmakoterapije na smanjenje incidencije arterijske hipertenzije i nakon prestanka aktivnoga liječenja. U usporedbi s TOPH II studijom koja je jednako dugo trajala, može se vidjeti da je farmakološka terapija učinkovitija u smanjenju apsolutnoga rizika u odnosu na nefarmakološke mjere (26,8% nasuprot 8%) (49). Slični rezultati su dobiveni u europskoj PHARAO studiji koja je istraživala učinak ramiprila u odnosu na placebo na progresiju predhipertenzije u arterijsku hipertenziju tijekom trogodišnjega razdoblja praćenja (31 vs. 43%) (51). Brža progresija bolesti je uočena kod osoba afroameričkoga porijekla (52). Na stopu incidencije arterijske hipertenzije osim opisanih kliničkih varijabli, utjecalo je vrijeme trajanja istraživanja i praćenja. Godišnja stopa progresije predhipertenzije u arterijsku hipertenziju je bila veća u studijama s kraćim razdobljem praćenja ispitanika, ali apsolutne vrijednosti su uglavnom bile veće nakon dužega praćenja za slične početne vrijednosti AT.

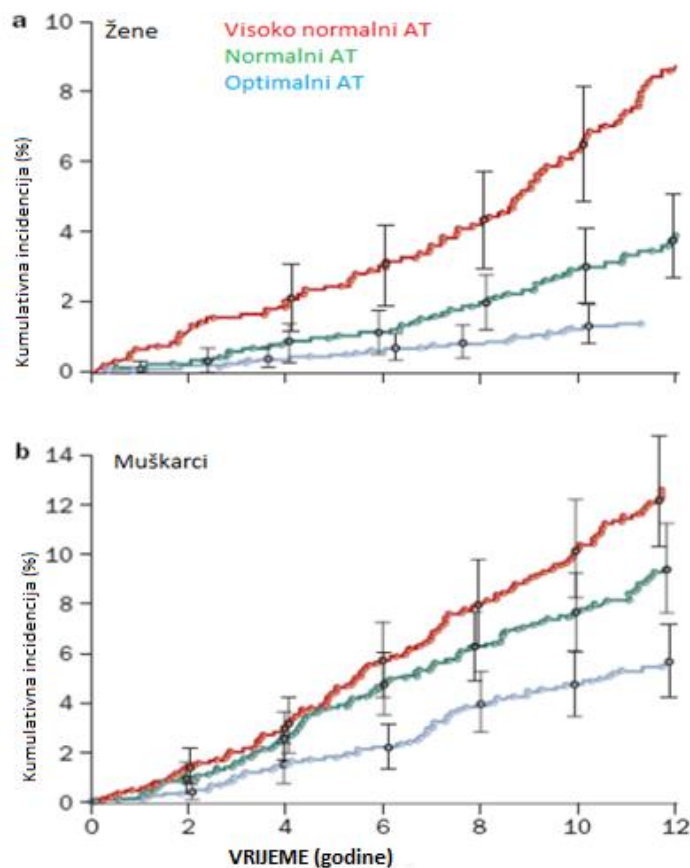
### 1.1.6. Predhipertenzija i kardiovaskularne bolesti

Predhipertenzija je povezana s većim rizikom obolijevanja od KVB. To je dokazano već u Framingamskoj prospektivnoj studiji na 6859 zdravih normotoničara kod kojih je uočen stupnjeviti porast stope KV događaja u osoba s višim vrijednostima bazalnoga AT tijekom desetogodišnjega praćenja. Kumulativna incidencija KVB u osoba životne dobi 35- 64 godina s visoko normalnim AT je iznosila 4 % kod žena te 8% kod muškaraca. Kod starijih osoba u dobi 65-90 godina incidencija je porasla na 18 % kod žena i 25 % kod muškaraca. Omjer rizika (engl. hazard ratio) za obolijevanje od KV događaja za osobe s visoko normalnim AT u odnosu na optimalni AT je bio 2,5 kod žena te 1,6 kod muškaraca (2) (**Slika 2a i 2b**). Postoje saznanja kako rizik za KVB raste kontinuirano i linearno počevši već od vrijednosti AT 115/75 mmHg. U meta-analizi 61 prospektivne opservacijske studije uočeno je da snižavanje AT za 20 mmHg sistoličkoga i 10 mmHg dijastoličkoga do najniže vrijednosti AT od 115/75 mmHg može sniziti kardiovaskularnu smrtnost za 50 % u sredovječnoj populaciji bez preegzistentne KVB (4).

Nema jasnih dokaza o povezanosti predhipertenzije s rizikom ukupne smrtnosti (53). Kod osoba s klinički razvijenima KVB, šećernom bolesti ili oboje, predhipertenzija je povezana s 4,3% većom godišnjom incidencijom KV događaja, a procijenjena 10-godišnja stopa se penje na čak 43 %. Najveći rizik je uočen za osobe s kongestivnim srčanim zatajenjem ili koronarnom

bolesti, dok je kod osoba sa šećernom bolesti rizik nešto manji. Zamijećeno grupiranje faktora KVR s predhipertenzijom dodatno doprinosi porastu rizika obolijevanja od KVB i zbog toga je u evaluaciji predhipertoničara potrebna procjena sveukupnoga KVR.

Kod predhipertoničara je veća učestalost maskirne hipertenzije u odnosu na normotoničare te je kod tih osoba omjer rizika za KVB gotovo identičan onome kod trajne arterijske hipertenzije (HR 2,65) (11). Iako je apsolutni rizik obolijevanja od KVB za osobe s predhipertenzijom malen, zbog velike prevalencije predhipertenzije čak 30% svih kardiovaskularnih događaja na globalnoj razini će se dogoditi u osoba s predhipertenzijom. To značajno doprinosi ukupnomu kardiovaskularnom morbiditetu opće populacije i opterećenju zdravstvenoga sustava sa značajnim povećanjem troškova liječenja (2,49,51).



**Slika 2.** Povezanost visoko normalnoga arterijskoga tlaka s kardiovaskularnim događajima u Framingham Heart Study u žena (a) i muškaraca (b). Preuzeto i prilagođeno prema (2).

### 1.1.7. Predhipertenzija i subklinička kardiovaskularna bolest

Mikroalbuminurija je manifestacija generalizirane endotelne disfunkcije i jedan je od najranijih pokazatelja hipertenzivnoga oštećenja ciljnih organa. Kod predhipertoničara je prepoznata kao neovisni čimbenik povećanoga KVR (35). Lee i sur. su osim veće učestalosti mikroalbuminurije u predhipertoničara detektirali i veću učestalost glomerularne hiperfiltracije i hiperuricemije u odnosu na predhipertoničare bez mikroalbuminurije i normotoničare (39). U istraživanju kVrdoljak i sur. također je utvrđena veća prevalencija glomerularne hiperfiltracije kod zdravih predhipertoničara u odnosu na zdrave normotoničare s urednom bubrežnom funkcijom (definiranom kao  $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Osim toga, uočeno je brže sniženje eGFR kod osoba s bazalno višim eGFR-om u odnosu na osobe s normalnim eGFR-om tijekom 100 mjeseci praćenja (54).

Postoje dokazi o promjenama na krvnim žilama mrežnice predhipertoničara. Naime, arteriolo-venularni omjer u predhipertoničara je manji od normalnih vrijednosti što ukazuje na početno sužavanje arteriola u populaciji s visoko normalnim AT (55).

Hong i sur. su uočili korelaciju predhipertenzije i debljine intime medije karotidnih arterija kao i trend zadebljanja intime medije te veću učestalost aterosklerotskih plakova karotidnih arterija u odnosu na normotoničare. Pronađena je poveznica između debljine intime medije karotidnih arterija i mase lijeve klijetke u predhipertoničara, što upućuje na povećavani aterosklerotski i ukupni KVR u predhipertenziji (56). Slični rezultati dolaze i iz više istraživanja na pedijatrijskoj populaciji. Urbina i sur. su uočili povećanu debljinu intime medije karotidnih arterija kao neovisnoga pokazatelja oštećenja ciljnih organa u djece i adolescenata s predhipertenzijom u usporedbi s normotenzijom (57).

U CARDIA studiji (engl. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) sistolička predhipertenzija nastala prije 35 godine života je prepoznati neovisni rizični faktor za opsežnost koronarnih kalcifikacija kasnije tijekom starenja (58,59).

U istraživanju Ale i sur. je uočena povezanost predhipertenzije i hipertofije lijevoga ventrikula utvrđene na temelju voltažnih kriterija u zapisima elektrokardiograma (60). Osim toga, uočena je povećana disperzija QT intervala u odnosu na opću populaciju (QTd, razlika između najdužega i najkraćega QT intervala u elektrokardiogramu), što je pokazatelj električne nestabilnosti i većega rizika KV morbiditeta i mortaliteta (61).



U istraživanju Drukteinisa i sur. na populaciji adolescenata i mlađih odraslih osoba uočena je povezanost predhipertenzije i arterijske hipertenzije sa strukturnim promjenama srca koje povećavaju KVR. To su prvenstveno zadebljanje interventrikularnoga septuma, stražnjega zida lijevoga ventrikula i ostalih stijenki oba ventrikula (62). U istraživanju DiBello i sur. utvrđena je statistički značajna razlika u masi lijevoga ventrikula u predhipertoničara ( $39.2 \pm 8.7 \text{g/m}^2$ ) i hipertoničara ( $43.6 \pm 8.5 \text{g/m}^2$ ) u odnosu na normotoničare ( $30.9 \pm 7.4 \text{g/m}^2$ ) ( $P < 0.0001$ ) (63). Pored toga, utvrđena je i blaga dijastolička disfunkcija lijevoga ventrikula koja je bila u korelaciji sa sistoličkim AT na temelju kontinuiranoga mjerenja, masom lijevoga ventrikula i HOMA-IR (63). U populacijskoj MONICA studiji (engl. *Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease- Augsburg KORA*) predhipertoničari su imali značajno veće zadebljanje stijenki lijevoga ventrikula povezano s dobi, masu lijevoga ventrikula i povećanu stopu koncentričnoga remodeliranja i hipertrofije lijevoga ventrikula u odnosu na normotoničare tijekom desetogodišnjega razdoblja praćenja (64). Osim toga, pokazalo se da hipertrofija lijevoga ventrikula ima i prognostičko značenje za progresiju predhipertenzije u arterijsku hipertenziju (65).

U populacijskoj korejskoj studiji na 4261 zdravih osoba životne dobi 45 do 64 godine uočena je veća učestalost dijastoličke disfunkcije prvoga i drugoga stupnja kod predhipertoničara (66). U istraživanju Bajpai i sur. nađene su tek minimalne promjene kontraktilne funkcije lijevoga ventrikula (smanjenje ejskijske frakcije i frakcije skraćanja lijevoga ventrikula), ali je uočeno koncentrično remodeliranje lijevoga ventrikula koje predstavlja patološku prilagodbu na povećane zahtjeve u sklopu arterijske hipertenzije (67). U istraživanju Akturk i sur. utvrđena je veća debljina interventrikularnoga septuma i izovolumna relaksacija lijevoga ventrikula te veći volumen lijevoga atrija i njegova aktivna sistolička funkcija kod predhipertoničara u odnosu na zdravu kontrolnu skupinu (68). U istraživanju Ergogan i sur. transtorakalnim obojenim doplerom je izmjerena manja rezerva koronarnoga protoka kod predhipertoničara u odnosu na normotoničare, ali veća nego kod osoba s trajnom arterijskom hipertenzijom (69).

U više prospektivnih studija je uočeno smanjenje funkcije arterija u prehipertoničara. Povećana arterijska krutost u vidu poremećene refleksije pulsnooga vala je neovisni rizični čimbenik za progresiju predhipertenzije u arterijsku hipertenziju, ali s druge strane, trajna predhipertenzija ubrzava pogoršanje arterijske krutosti (70). Nadalje, povećana krutost arterija kod predhipertoničara neovisni je čimbenik rizika za nastanak oštećenja ciljnih organa, u prvom redu hipertrofije lijevoga ventrikula i patološke albuminurije (71).

## 1.1.8. Prevencija i liječenje predhipertenzije

### 1.1.8.1. Nefarmakološke mjere liječenja

Promjene životnih navika čine osnovnu mjeru u sprječavanju progresije predhipertenzije u arterijsku hipertenziju kao i nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja, naročito kod asimptomatskih predhipertoničara. U DASH studiji (eng. *Dietary Approaches to Stop Hypertension Study*) provođenje DASH dijete (dijeta bogata kalijem iz voća i povrća, kalcijem iz mliječnih proizvoda, orašastim plodovima te proizvodima sa smanjenim udjelom ukupnih i zasićenih masnoća uz ograničenje unosa mesnih proizvoda i ugljikohidrata) je rezultiralo sniženjem AT za 3,5/2,1 mmHg kod predhipertoničara i 5,5/3,0 mmHg kod trajnih hipertoničara (72). Učinak je bio izraženiji kada je DASH dijeta kombinirana s ograničenim unosom kuhinjske soli (7,1% kod predhipertoničara i 11,5% mmHg kod hipertoničara), naročito manjim od 50 mmol/dan što se nažalost teško postiže u općoj populaciji (73). U mnogim drugim epidemiološkim i kliničkim studijama konzistentno je potvrđena direktna povezanost unosa kuhinjske soli i AT (74,75).

Smanjenje tjelesne mase, jednoga od vodećih faktora KV rizika, značajno doprinosi smanjenju razvoja arterijske hipertenzije, ali ujedno predstavlja i osnovnu mjeru liječenja (76).

Sjedilački način života povećava rizik nastanka arterijske hipertenzije i KVB. Povećanje tjelesne aktivnosti, čak samo umjerenoga intenziteta, smanjuje AT neovisno o postignutom smanjenju tjelesne mase (77). U PREMIER studiji je dokazano kako implementiranje višestrukih promjena životnih navika (dijete, fizičke aktivnosti i smanjenje tjelesne mase) ima sinergistički učinak na sniženje AT i smanjenje KVR (78).

### 1.1.8.2. Farmakološko liječenje

Premda promjene loših životnih navika predstavljaju temelje liječenja predhipertenzije kod osoba s niskim KVR, postoje nepobitni dokazi o djelotvornosti farmakološke terapije u smanjenju progresije predhipertenzije u trajnu arterijsku hipertenziju i obolijevanja od KVB (79, 80). U TROPHY studiji liječenje s kandesartanom u dozi 16 mg dnevno je smanjilo rizik razvoja arterijske hipertenzije za 66,3 % u odnosu na placebo. Pozitivan učinak je zadržan i dvije godine nakon prestanka aktivnoga liječenja, ali je razlika prema placebo bila smanjena na 16 % (49). Ovo je bila prva studija koja je pokazala kako je liječenje predhipertoničara dobro

podnošljivo i barem djelomično učinkovito u smanjenju rizika za razvoj arterijske hipertenzije, ali nije dokazan dugoročni učinak na smanjenje KV događaja. U PHARAO studiji liječenje ramiprilom u dozi od 5 mg dnevno je smanjilo nastanak arterijske hipertenzije u 43% osoba s visoko normalnim AT u odnosu na 34 % liječenih placebom (51). Za razliku od prethodne dvije studije koje su uključivale odrasle ispitanike srednje životne dobi s visoko normalnim AT, Skov i sur. analizirali su mlađe osobe (18-36 godina) s pozitivnom obiteljskom anamnezom za arterijsku hipertenziju kod kojih je 12-mjesečno liječenje sa 16 mg kandesartana rezultiralo sniženjem 24-satnoga AT za 3,9/3,4 mmHg u odnosu na sniženje AT od 0.3/0.6 mmHg kod osoba liječenih placebom (81).

Rezultati drugih studija su pokazali kako liječenje predhipertenzije, pored samoga sniženja AT, učinkovito smanjuje intermedijarne rizike KVB, prvenstveno masu lijevoga ventrikula, vaskularnu rezistenciju bubrežnih arterija te progresiju aterosklerotske bolesti (82). Važno je naglasiti da pored antihipertenzivnog liječenja kod osoba s predhipertenzijom obavezno treba razmotriti i liječenje pridruženih komorbiditeta (83).

Uzimajući u obzir ove dokaze o korisnosti farmakoterapije, u evaluaciji predhipertoničara je potreban individualni pristup kako bi se se prepoznali rizični pojedinci kod kojih bi se, pored usvajanja zdravih životnih navika, pravovremeno započela farmakoterapija s ciljem usporavanja progresije bolesti i smanjenja ukupnoga KVR. Takav pristup je u skladu s najnovijim europskim smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije (84).

## 1.2. Uromodulin

### 1.2.1. Povijest otkrića uromodulina

Otkriće UM datira od kraja 19. stoljeća kada je talijanski liječnik Carlo L. Roviđa (1844–1877) opisao dva tipa urinarnih cilindara, jedne „bezbojne“ i druge „žućkaste/voštane“, koji se sintetiziraju u tubularnim stanicama (85). Igor Tamm i Frank Horsfall s Rockefellerovog sveučilišta u SAD 1950. godine su izolirali obilni mukoprotein iz urina zdravih osoba sa svojstvima taloženja u otopini natrijevog-klorida i inhibicije virusne hemaglutinacije koji je kasnije po njima nazvan Tamm- Horsfallov protein (THP) (86). Muchmore i Decker su 1985. godine iz urina trudnica izolirali i pročistili glikoprotein veličine 85 kDa s inhibitornim učinkom

na T-limfocite i monocite u *in vitro* uvjetima prema čemu je nazvan UM (87). Dvije godine kasnije Penica i sur. su na temelju biokemijskih metoda i cDNA kloniranja ustanovili da UM i THP imaju identičnu strukturu i zaključili da se se radi o istom proteinu koji je prisutan isključivo u bubregu (88).

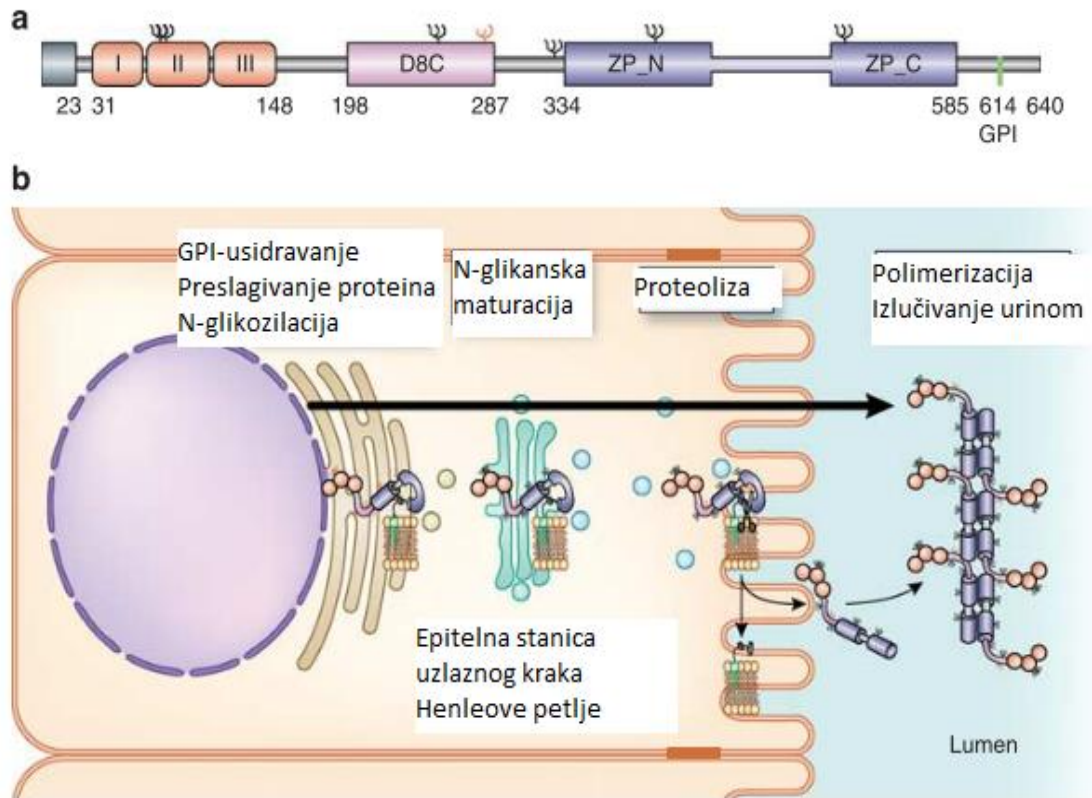
Nakon toga su slijedila brojna istraživanja uloge ovoga proteina, a najvažnija su o utjecaju na regulaciju natrija i vode u uzlaznome kraku Henleove petlje, koncentracijsku funkciju tubula, agregaciju kalcijevih kristala i nefrolitijazu, infekcije mokraćnoga sustava te urođenu imunost (89).

Razvoj genetike je donio nove spoznaje o povezanosti gena za uromodulin s kroničnim bubrežnim bolestima koje se nasljeđuju po Mendelovim principima nasljeđivanja (90). U sklopu cjelogenomskih asocijacijskih studija (engl. *Genome Wide Association Study, GWAS*) od 2007. godine otkrivena je povezanost polimorfizma *UMOD* gena s promjenama izlučivanja UM i rizikom nastanka učestalih bolesti današnjice, u prvom redu kronične bubrežne bolesti i arterijske hipertenzije, ali i hiperuricemije, nefrolitijaze i općenito kardiovaskularnih bolesti (91-97).

### 1.2.2. Struktura proteina uromodulina

Uromodulin je specifični bubrežni protein koji se ekskluzivno sintetizira u epitelnim stanicama uzlaznog kraka Henleove petlje. Kodiran je genom koji je smješten na 16-om kromosomu (16p12,3-16p13,11), a sastoji se od 11 egzona (prvi nije kodirajući) na 20 kb genomske regije.

Prekursor UM je građen od 640 aminokiselina, a zreli protein se sastoji od 616 aminokiselina ukupne molekularne mase 67 kDa. Struktura UM se sastoji od nekoliko domena (**Slika 3a**). Na N-terminalnom kraju se nalazi prva domena ili signalni peptid čija je funkcija usmjeravanje nezreloga proteina u endoplazmatski retikulum (ER). Potom slijede tri domene slične epidermalnom faktoru rasta (engl. *epidermal growth factor like, EGF*) od kojih EGF II i EGF III služe za vezanje kalcija (aminokiselinski ostaci 31 – 64, 65 – 107 i 108 – 149). Na njih se nastavljaju centralna domena nepoznatog značenja (tzv. D8C) s 8 konzerviranih cisteina (ostaci 199- 287), zona pelucida domena (ZP) i glikozilfosfatidilinozitol-vezno mjesto (GPI) na poziciji 614 koje služi za usidranje proteina na apikalnoj membrani epitelne stanice. Postoji 7 N-glikozilacijskih mjesta i 48 cisteinskih ostataka koji su dio disulfidnih mostova, dok se lanac bogat manozom nalazi na ostatku Asn 274 (89).



**Slika 3.** Struktura uromodulina (a). Sazrijevanje uromodulina u epitelnoj stanici uzlaznoga kraka Henleove petlje (b). Preuzeto i prilagođeno prema Rampoldi i sur. (89).

### 1.2.3. Sazrijevanje, sekrecija i polimerizacija uromodulina

Nakon sinteze u staničnoj jezgri, UM kotranslacijski ulazi u endoplazmatski retikulum gdje se događa odvajanje signalnoga peptida i usidravanje na GPI-veznom mjestu uz pomoć C-terminalnoga dijela (615-640). U lipidnome sloju stanične membrane formiraju se unutarstanične disulfidne veze, glijacija C- kraja te N-glikozilacija o kojoj ovisi funkcija UM. Do sada je poznato osam potencijalnih Asn N-vezanih glikozilacijskih mjesta (Asn38, Asn76, Asn80, Asn232, Asn275, Asn322, Asn396 i Asn513) od kojih su sva, osim Asn38, glikozilirana. Na glikozilaciju otpada 30% molekularne mase proteina. Daljnja modifikacija UM se odvija u Golgijevom aparatu gdje od manoznih ostataka nastaju glikani (osim na mjestu Asn 274) koji se mogu sijalizirati, fruktolizirati ili sulfirati. Taj korak dovodi do porasta molekularne mase s 85 kDa na 100 kDa. Zreli glikanski lanci i GPI modifikacija usmjeravaju protein prema apikalnoj membrani epitelnih stanica uzlaznoga kraka Henleove petlje gdje se UM konačno usidrava u membranski lipidni dvosloj na GPI veznom mjestu. Dva hidrofobna motiva, jedan unutar *zona pelucida* domene i jedan smješten između *zona pleucida* i GPI mjesta za usidrenje, održavaju UM u stanju nekompetentnom za polimerizaciju sve do dolaska na staničnu membranu. Tip II transmembranska serinska proteaza hepsin proteolitički cijepa hidrofobnu vezu čime nastaje monomer pogodan za polimerizaciju (89, 98) (**Slika 3b**).

Dnevno se urinom izluči 50-150 mg uromodulina u obliku polimera velike molekularne mase ( $7 \times 10^6$  Da) s poluvremenom života oko 16 sati. Na elektronskom mikroskopu UM iz urina ima izgled mreže sastavljene od fibrila prosječne duljine 100 Å. Ovisno o ionskome stanju urina, UM ima tendenciju agregiranja u strukturu sličnu gelu koja je nepropusna za vodu, ali propusna za ione što je najizraženije kod koncentracije natrijevog- klorida oko 100 mmol/l ili kalcijevog- klorida oko 1 mmol/l (99). To svojstvo zajedno s GPI usidravanjem, kompleksnom strukturom na luminalnoj strani apikalne membrane, bogatom posttranslacijskom modifikacijom i velikom prisutnosti polimeriziranoga proteina u urinu ukazuju na značajnu fiziološku ulogu UM u uzlaznom kraku Henleove petlje, prvenstveno u stvaranju vodonepropusnosti važne u održavanju medularnoga koncentracijskog gradijenta (100).

#### 1.2.4. Embrionalno pojavljivanje, tkivna ekspresija i evolucijska očuvanost uromodulina

Uromodulin je protein s isključivom ekspresijom u epitelnim stanicama uzlaznoga kraka Henleove petlje, dominantno na apikalnoj membrani, a manje na bazolateralnoj strani odakle se u manjim količinama otpušta u krv (101). Na temelju RNA sekvencioniranja u mikrodiseciranim nefronima štakora razina uromodulinske mRNA je 10 x veća u kortikalnome dijelu uzlaznog kraka Henleove petlje nego u medularnome, a postoje dokazi i o niskoj razini ekspresije u distalnome zavijenom kanaliću (102,103). Kod miševa se prisutnost UM u urinu i njegovih transkripata u tkivu može dokazati već od 16,5 dana embrionalnog razvoja bubrega (104). Kod ljudi prisutnost UM je imunohistokemijski dokazana već od 16-og tjedna, a u amnionskoj tekućini od 20-og tjedna embrionalnoga razvoja (105). S razvojem i sazrijevanjem uzlaznoga kraka Henleove petlje povećava se njegova ekspresija. Najveća razina UM je prisutna upravo nakon rođenja zbog čega se razmatra njegova uloga kao mogućega biomarkera tubularnog razvoja kod prematurne novorođenčadi (106).

Lokus za gen *UMOD* na 16-om kromosomu je visoko konzerviran kod ljudi i miševa s obzirom na gensku strukturu, tkivnu ekspresiju i sekvencioniranje te arhitekturu i biokemijska svojstva UM (107). Sekvencija i sastav domena UM je vrlo slična onoj koju ima GP2 koji je jedan od glavnih komponenti membrana granula zimogena egzokrine gušterače. Osim strukturne sličnosti ova dva proteina, postoji i funkcijska sličnost jer GP2 ima sposobnost vezanja za tip-1 fimbrije *E. coli* u probavnome traktu (108). Geni za ove proteine se nalaze pobočno na 16-ome kromosomu (16p12.3) što ukazuje na moguću duplikaciju jedinstvenoga nasljeđenoga gena tijekom divergencije, a tomu u prilog govore i dokazi o postojanju tri *UMOD*-slična gena u *Xenopus tropicalis* (109). O evolucijskoj sačuvanosti *UMOD* gena svjedoče dokazani homolozi gena kod riba, vodozemaca, gmazova, ptica i sisavaca. UM je prisutan u bubrezima svih placentnih sisavaca (ali ne drugih kralježaka), površinskim slojevima kože, mukozni i distalnim tubulima nekoliko rodova vodozemaca (*Xenopus tropicalis*) te škrigama riba (*Danio rerio*) (110).

Prema rezultatima GWAS studija učestalost rizičnih varijanti u promotorskoj regiji gena *UMOD* se kreće od 70-80% u afričko-europskoj pa do 92-95% u istočnoazijskoj populaciji (98).

U istraživanju učinka selektivnoga pritiska na učestalost vodeće varijante gena *UMOD* rs4293393 pokazalo se da je rizični T alel nasljeđeni alel jer je jedini prisutan kod čimpanza,

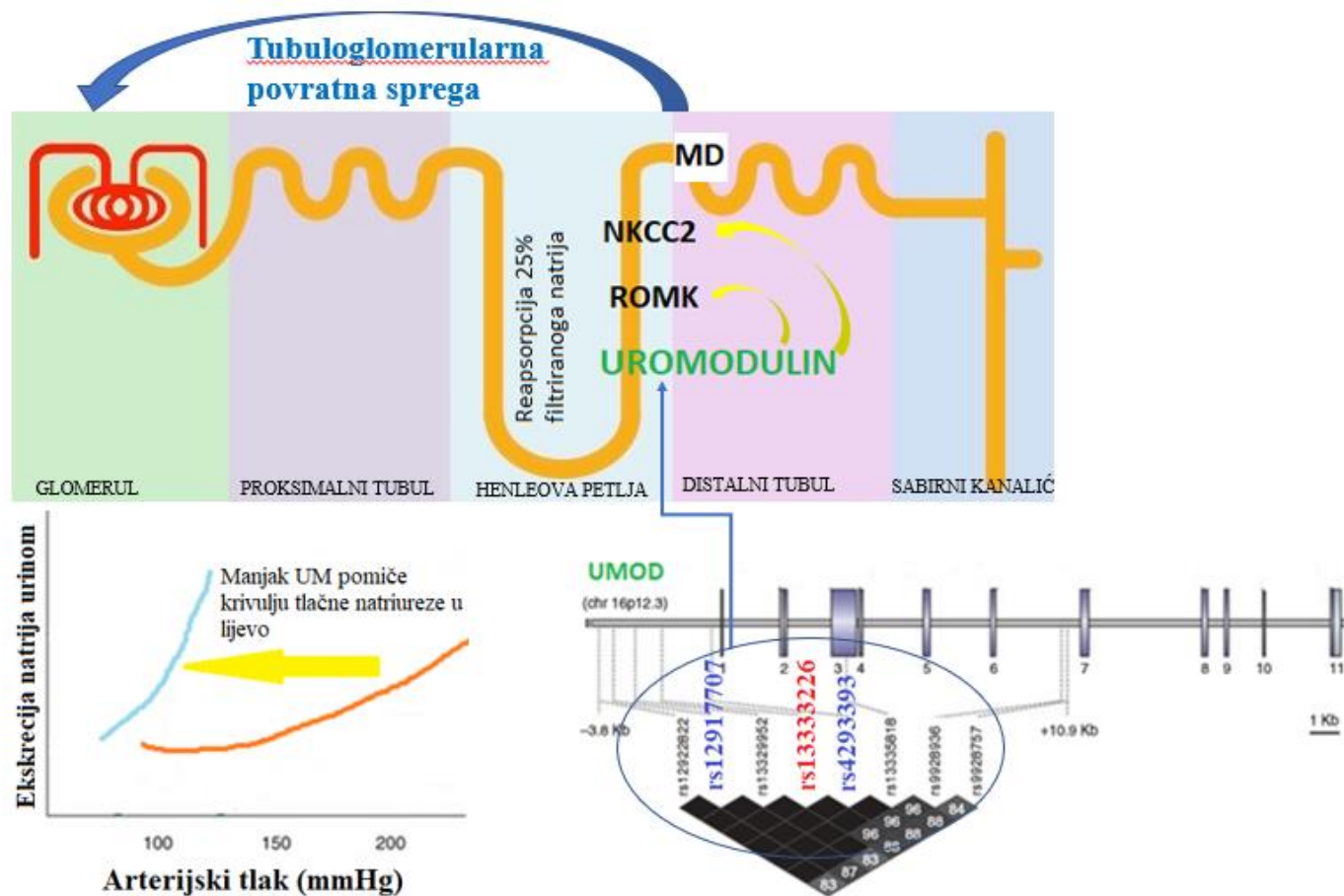
drugih nehumanih primata i suvremenoga čovjeka (111). Interesantan je podatak o različitoj geografskoj distribuciji rs4293393 alela (najveća frekvencija rizične varijante izvan Afrike) od modela nasljeđivanja gena za koje se smatra da je retencija natrija bila primarni motor evolucijske selekcije (npr. AGT, CYP3A5). Porast učestalosti zaštitnoga (izvedenog) alela se javlja relativno kasno, prije otprilike 15000 godina, pod neutralnim selektivnim pritiskom, a korelira pozitivno s raznolikošću bakterija i helminta, ali ne i s klimom i prehranom (111). Stoga se smatra da velika prevalencija nasljeđenoga alela povezanoga s većom ekskrecijom UM u urinu predstavljala određenu evolucijsku prednost u zaštiti od infekcija mokraćnoga sustava što je tijekom evolucije bilo neobično važno, naročito u kontekstu reproduktivnoga zdravlja (111).

## 1.2.5. Fiziološke uloge uromodulina

### 1.2.5.1. Uloga u regulaciji transporta elektrolita u tubulima bubrega

U istraživanjima na mišjim modelima, deficijencija UM kod „*knock-out*“ miševa je povezana s transportom elektrolita u uzlaznome kraku Henleove petlje i distalnijim segmentima nefrona čime može utjecati na koncentracijsku funkciju bubrega i AT. UM povećava aktivnost NKCC2 u bazalnim uvjetima i nakon stimulacije arginin-vazopresinom kao i ekspresiju ROMK na površini stanica. Smanjena funkcija NKCC2 i ROMK kod „*knock-out*“ miševa uzrokuje smanjenje reapsorpciju natrij-klorida u uzlaznome kraku Henleove petlje i ima za posljedicu povećan dotok natrij-klorida do makule dense. Zbog negativne tubuloglomerularne povratne sprege dolazi do pada glomerularne filtracije (112-114) (**Slika 4**). Pored toga, „*knock-out*“ miševi pokazuju povećanu ekspresiju NCC i ENaC $\alpha$  transportera koji su smješteni distalnije od uzlaznoga kraka Henleove petlje (114). Povećan unos kuhinjske soli povećava ekspresiju UM u bubrezima štakora, a kod ljudi rezultira povećanim izlučivanjem UM u urinu, a smanjenim kod smanjenoga unosa kuhinjske soli (115,116). Miševi koji imaju prekomjernu ekspresiju UM imaju sol-osjetljivu hipertenziju s pojačanim odgovorom na primjenu furosemida dok *UMOD* „*knock-out*“ miševi imaju niže bazalne vrijednosti AT od kontrolne skupine i neosjetljivi su na sol (101,117,118).





**Slika 4.** Pretpostavljeni funkcijski putevi u podlozi *UMOD* fenotipa. Učestale varijante blizu promotorske regije *UMOD* gena (od kojih je za arterijsku hipertenziju najznačajniji SNP rs1333226) utječu na ekspresiju UM na apikalnoj membrani epitelnih stanica uzlaznoga kraka Henleove petlje i izlučivanje urinom. Pretpostavlja se da UM modificira reapsorpciju natrija modificiranjem funkcije NKCC2 natrijevog kotransportera i ROMK kalijevog kanalića, a zbog tubuloglomerularne povratne sprege dolazi do promjene glomerularne filtracije. Kod *UMOD* „knock-out“ miševa je uočen pomak krivulje tlačne natrijуреze u lijevo, odnosno za određenu natrijуреzu potreban je manji tlak. Prilagođeno prema Padmanabhan i sur. (118).

#### 1.2.5.2. Zaštita od stvaranja bubrežnih kamenaca

Jedna od najranije prepoznatih funkcija UM je zaštitna uloga u stvaranju bubrežnih kamenaca. U urinu *UMOD* „knock-out“ miševa izmjerene su povišene koncentracije kalcij-oksalata i kalcij-fosfata te snižena koncentracija citrata. Vrlo rano, već do 15 mjeseci starosti ovih životinja, uočena je prisutnost kalcij- oksalatnih i kalcij-fosfatnih kamenaca u lumenima sabirnih kanalića i intersticiju medule i papilama, a kod starijih miševa već formirani kamenci s posljedičnom opstruktivnom nefropatijom (119). UM smanjuje izlučivanje kalcija urinom čime može utjecati na koncentraciju i paracelularni promet iona kalcija kao i na koncentraciju kalcij-oksalata i kalcij-fosfata u urinu (120).

Osim apsolutne količine UM, na zaštitni učinak u nastanku mokraćnih kamenaca utječe i njegov kemijski sastav (prvenstveno manja količina proteina, sijalinske kiseline i amino-šećera u sastavu) (121). Ova zaštitna uloga UM u nastanku mokraćnih kamenaca potvrđena je na islandskoj (1 271 pacijent i 3 177 kontrola) i nizozemskoj kohorti (701 pacijent i 2 948 kontrola) (95).

#### 1.2.5.3. Zaštita od infekcija mokraćnoga sustava

Postoje mnogobrojni dokazi o zaštitnoj ulozi UM u nastanku infekcija mokraćnoga sustava. UM se pomoću svojih N-vezanih lanaca bogatih manozom kompetitivno veže na površinu urotela i sprječava adherenciju bakterija na epitel, ali ima i mogućnost direktnoga vezanja na bakterije u urinu, prvenstveno *E.coli* tip-1 (122,123).

Pored već spomenute važnosti kemijskoga sastava, na funkciju UM utječe i prostorna konformacija koja ovisi o osmolarnosti urina. Naime, kada koncentracija natrij-klorida u urinu poraste iznad razine izoosmolarnosti, dolazi do pojačane agregacije UM u velike homopolimere koji se ponašaju kao multivalentni ligandi s višestruko povećanim afinitetom vezanja patogena.

Osim luminalnoga UM, čak i UM s površine epitalnih stanica uzlaznoga kraka Henleove petlje štiti od infekcije s *E.coli* S-tip fimbrija (124). U prospektivnoj longitudinalnoj studiji Garimella i sur. u trajanju gotovo 10 godina uočena je zaštitna uloga više vrijednosti UM za rizik nastanka infekcija mokraćnog sustava, a u drugoj populacijskoj studiji negativna korelacija UM s brojem leukocita u sedimentu urina koji su služili kao surogat marker za prisutnost infekcije (125,126).

#### 1.2.5.4. Imunomodulatorna uloga i uloga u akutnom oštećenju bubrežne funkcije

N-vezne ugljikohidratne sekvence određuju UM kao jedinstveni bubrežni ligand za vezanje različitih limfokina, prvenstveno IL-1 i TNF, ali i imunoregulatornih proteina kao što je IgG (127, 128). UM smanjuje upalno zbivanje u vanjskoj meduli bubrega tijekom akutnoga bubrežnog oštećenja. Dokazano je kako *UMOD* „knock-out“ miševi imaju sporiji oporavak nakon akutnog ishemijskog oštećenja bubrega. Pretpostavlja se da je deficijencija UM kod „knock-out“ miševa uzrok smanjenoga vezanja i odstranjivanja proinflamatornih i kemoatraktantnih molekula bitnih u regulaciji neutrofilne invazije i ekspresije *Toll-like* receptora 4 (TLR4) u S3 segmentu proksimalnoga tubula (129,130).

Manji transport prema apikalnoj membrani i preusmjeravanje prema bazolateralnim stranama dovodi do povećanoga otpuštanja UM u krv što također može modulirati imunološki odgovor (129,130). Osim učinka na lokalni upalni odgovor u bubregu interkacijom različitih tubularnih segmenata (engl. „cross-talk“), postoje dokazi o utjecaju UM na granulopoezu u koštanoj srži (131). UM potiče sazrijevanje mijeloidnih dendritičnih stanica preko TLR4 što kulminira aktivacijom NF- $\kappa$ B. Sve ovo ukazuje na regulatornu ulogu UM u urođenoj i stečenoj imunosti mokraćnoga sustava domaćina (132).

U istraživanju na 113-ero novorođenčadi male porođajne težine liječenih u jedinici intenzivne skrbi UM je bio bolji prediktor za nastanak akutnoga bubrežnog oštećenja od NGAL, KIM-1, cistatina C i beta-2 mikroglobulina (133). U drugom istraživanju na kohorti bolesnika podvrgnutih kardiokiruškom zahvatu, veća interkvartilna vrijednost UM (37% u 1. kvartili vs. 17% u 4. kvartili) je bila povezana s manjom incidencijom akutnoga bubrežnog oštećenja (134).

#### 1.2.5.5. Uloga u nastanku hijalinih cilindara i cilindara u sklopu plazmastičnih diskrazija

Osim što je osnovni sastojak hijalinih cilindara, UM čini osnovu proteinskih cilindara mijelomskog bubrega (135). Slobodni laki lanci u distalnome kanaliću reagiraju s UM i precipitiraju te tako stvaraju cilindre koji uzrokuju opstrukciju i tubulointersticijsko oštećenje (136).

#### 1.2.5.6. Čimbenici koji utječu na količinu izlučenoga uromodulina kod ljudi

Prema ranijim istraživanjima količina uromodulina izlučenoga urinom se povećava od rođenja do odrasle dobi, ostaje stabilna do 60-e godine života nakon čega se smanjuje (137). Unos kuhinjske soli, proteina i diuretici Henleove petlje utječu na izlučivanje UM kod ljudi (115,116,138). Postoje razlike u količini UM između različitih populacija (96, 97). U švicarskoj studiji Pruijm i sur. su opazili negativnu povezanost UM s dobi, šećernom bolesti i eGFR-om i urinarnim elektrolitima, no nakon prilagodbe prema kreatininu u urinu ostala je povezanost samo za šećernu bolest (139). U drugoj populacijskoj studiji utvrđena je značajna pozitivna povezanost izlučivanja UM s polimorfizmom *UMOD* gena, eGFR, frakcijskom ekskrecijom natrija i mokraćne kiseline, a negativna sa šećernom bolesti i dijastoličkim AT (140). U još nekoliko studija opažena je povezanost polimorfizma *UMOD* gena s količinom kako mokraćnoga, tako i serumskoga UM (96,141,142).

#### 1.2.6. Povezanost uromodulina s kroničnim bolestima današnjice

##### 1.2.6.1. Povezanost uromodulina i nasljednih autosomno dominantnih tubulointersticijskih bolesti bubrega

Mutacije *UMOD* gena uzrokuju rijetke bubrežne bolesti koje se nasljeđuju po principu nasljeđivanja autosomno dominantnih bolesti. To su medularna cistična bubrežna bolest tip 2 (MCKD2; MIM 603860) i obiteljska juvenilna hiperuricemična nefropatija (FJHN; MIM 162000). Zajednički naziv za ove bolesti je *UMOD*- povezana autosomno dominantna tubulointersticijska bolest bubrega (engl. *UMOD*- *autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease*, *UMOD-ADTKD*) (142). Do danas je otkriveno 125 mutacija *UMOD* gena od kojih su većina „*missence*“ mutacije, a samo pet su „*in-frame*“ delecije. Većina mutacija se nalazi u 3. i 4. egzonu te pogađaju cisteinske ostatke što dovodi do poremećaja u stvaranju unutarstaničnih disulfidnih mostova i promjena u preslagivanju proteina (144).

*UMOD-ADTKD* bolest ima nespecifična klinička, laboratorijska i histološka obilježja, ali najkarakterističnija su hiperuricemija, giht, arterijska hipertenzija i kronično bubrežno zatajivanje koje se može javiti u svim dobnim skupinama, ali najčešće u dobi od od 15-e do

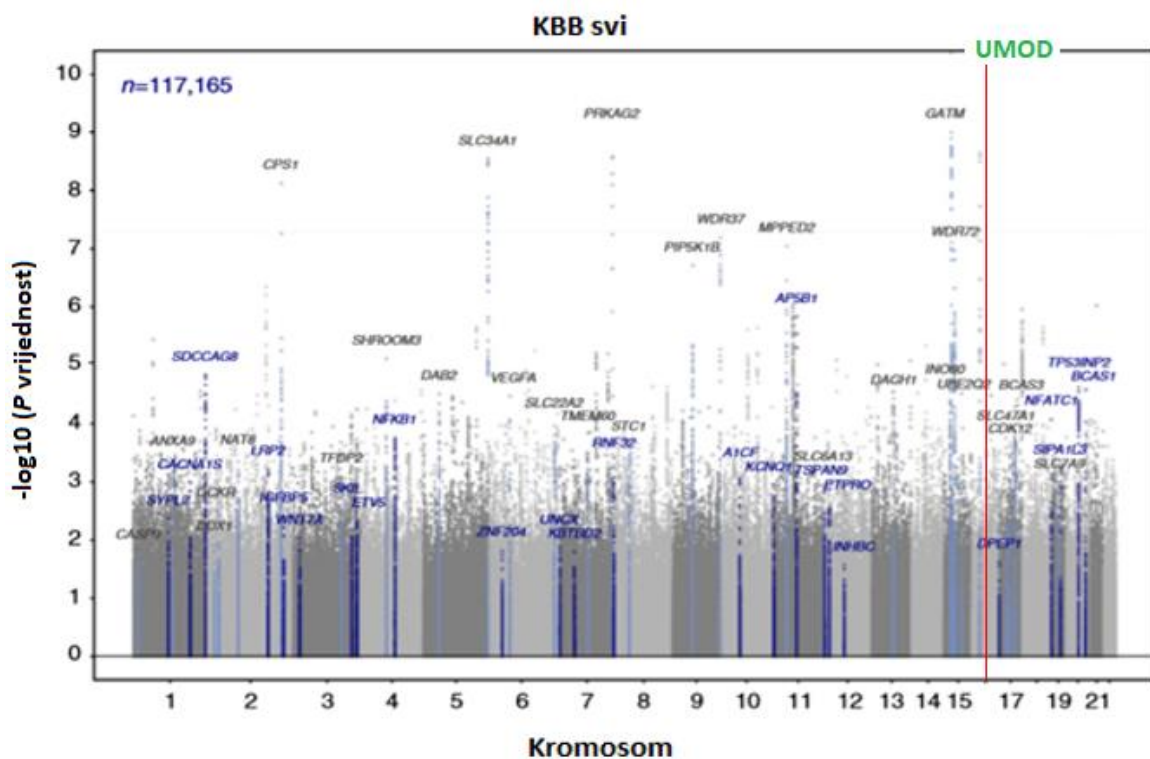
40-e godine života s tendencijom progresije prema konačnom zatajenju bubrega tijekom narednih 10 do 20 godina (145). U ranoj fazi bolesti je najčešće očuvana veličina bubrega, no s vremenom dolazi do smanjenja veličine što može, ali i ne mora biti praćeno nastankom bubrežnih cista. Veličina, lokalizacija i broj bubrežnih cista variraju između bolesnika, ali najčešće je broj cista u završnoj fazi bolesti sličan broju u nekim drugim necističnima bubrežnim bolestima (145).

Histološke karakteristike bolesti su difuzno tubulointersticijsko oštećenje s umjerenim upalnim infiltratom, intersticijskom fibrozom, zadebljanjem i lamelacijom tubularne bazalne membrane, tubularnom dilatacijom, mikrocistama te konačno atrofijom tubula. Imunohistokemijskim metodama je utvrđeno nakupljanje mutiranoga UM u endoplazmatskom retikulumu stanica uzlaznog kraka Henleove petlje u obliku fibrilarnog ili amorfno materijala (146). Još jedno fenotipsko obilježje koje je opaženo u *UMOD*-ADTKD je smanjenje kalibra bubrežnih arterija (147).

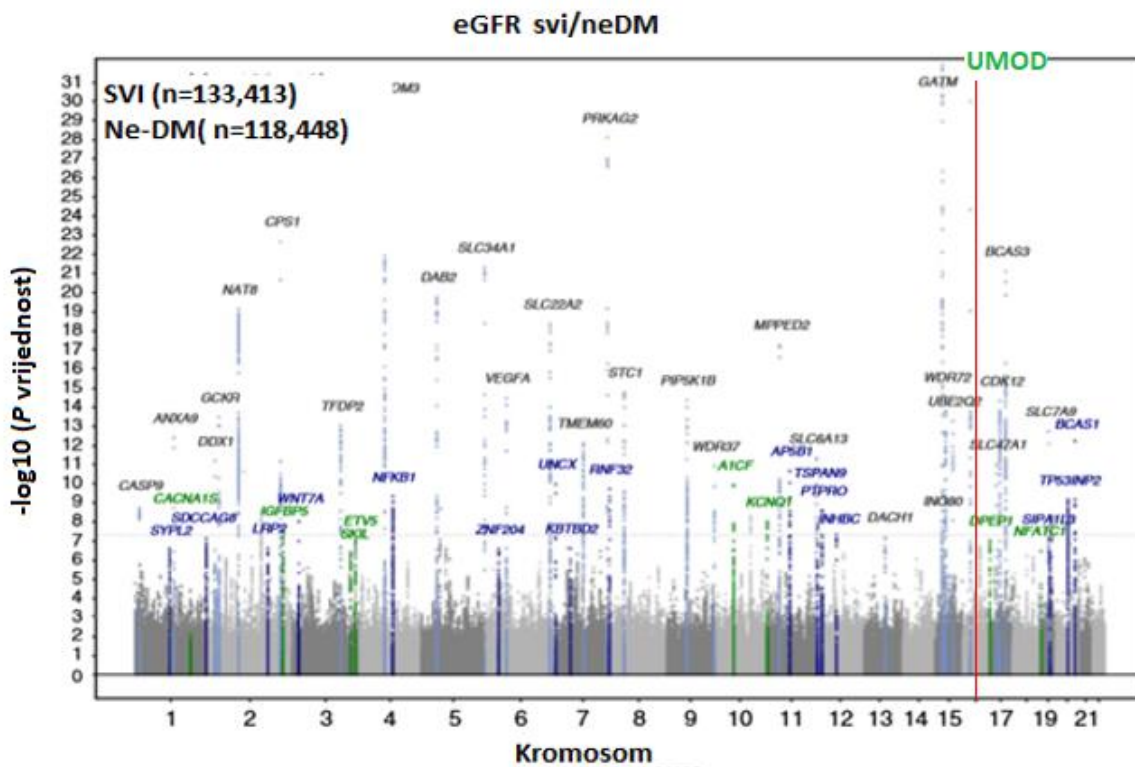
#### 1.2.6.2. Povezanost uromodulina i kronične bubrežne bolest

U sklopu GWAS istraživanja povezanosti ljudskoga genoma s različitim kroničnim bolestima suvremenoga doba, *UMOD* gen je prepoznat kao vodeći genski faktor povezan s bubrežnim bolestima (91). (Slike 5 i 6). U multikohortnoj europskoj populacijskoj studiji je uočena neovisna povezanost alela SNP-a rs12917707 smještenoga u promotorskoj regiji *UMOD* gena s eGFR i rizikom za nastanak KBB u zdravih osoba, a u drugoj „case- control“ studiji s rizikom za nastanak konačnoga zatajenja bubrega (91,148). U islandskoj populacijskoj studiji „major“ T alel SNP-a rs4293393 koji se sa rs12917707 nasljeđuje u istoj neravnoteži povezanosti i javlja s 80 %-om učestalošću u općoj populaciji, povezan je s većim rizikom za KBB i većim vrijednostima serumskoga kreatinina i ureje, naročito kod ispitanika starije životne dobi s komorbiditetima. Tom studijom je dokazan utjecaj gena na adaptaciju i vulnerabilnost bubrega na promjene koje dolaze starenjem (95). Najveća meta-analiza GWAS istraživanja na 133413 ispitanika je potvrdila najsnažniju povezanost varijanti u promotorskoj regiji *UMOD* gena s eGFR i rizikom za KBB (92). Druga meta-analiza GWAS studija na 10884 ispitanika europskoga podrijetla je pokazala povezanost čestih varijanti *UMOD* gena s količinom izlučenoga UM u urinu u općoj populaciji, čime ovaj protein postaje prepoznat kao potencijalni biomarker bubrežne bolesti (96).

Rezultati studija koje su istraživale povezanost količine urinarnoga UM s bubrežnom funkcijom i rizikom smanjenja bubrežne funkcije nisu konzistentni. U studiji Torffita i sur. uočena je korelacija izlučenoga uromodulina u urinu s globalnom bubrežnom funkcijom izraženom kao GFR kao i reapsorpcijom natrija u distalnom tubulu u osoba s kroničnom nefropatijom. U velikoj prospektivnoj studiji na 1122 ispitanika uključenih u Cardiovascular Health Study (srednja dob 78 godina, eGFR 63ml/min/1.73m<sup>2</sup>) veće bazalne vrijednosti UM su bile povezane s manjom vjerojatnošću smanjenja bubrežne funkcije i razvoja konačnoga zatajenja bubrega te rizika desetogodišnje smrtnosti (149).



**Slika 5.** Povezanost 53 genska lokusa s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) u općoj populaciji. Vodeći genski lokus povezan bubrežnim bolestima je lokus *UMOD* gena smješten na 16-om kromosomu Preuzeto i prilagođeno prema Pattaro i sur. (92).



**Slika 6.** Povezanost 53 genska lokusa s eGFR u općoj populaciji i populaciji dijabetičara. Vodeći genski lokus povezan bubrenim bolestima je lokus *UMOD* gena smješten na 16-om kromosomu. Preuzeto i prilagođeno prema Pattaro i sur. (92).

#### 1.2.6.3. Povezanost uromodulina i šećerne bolesti

U nekoliko studija ispitivana je povezanost *UMOD* gena sa šećernom bolesti. „Minor“ G alel rs13333226 SNP-a povezan s manjim rizikom za nastanak arterijske hipertenzije nosi i manji rizik za nastanak dijabetičke nefropatije. Taj učinak je neovisan o smanjenju AT i eGFR čime je prvi puta uočena direktna veza prohipertenzivnoga gena s dijabetičkom nefropatijom (150). U švedskoj studiji na bolesnicima sa šećernom bolesti tip 2 opažena je povezanost varijabilnosti *UMOD* gena s eGFR. Ta povezanost nije potvrđena u studiji na talijanskoj kohorti čime je dokazana genska heterogenost za različite europske populacije (151). Osim genske povezanosti, dokazana je neovisna povezanost serumskoga UM s rizikom poremećenoga metabolizma glukoze te nastankom predijabetesa i dijabetesa (151). Pored toga, razmatra se uloga urinarnoga UM koji je modificiran uznapredovalom glikacijom kao i UM koji se nalazi u mikrovezikulama urina kao specifičnoga markera za nastanak i progresiju dijabetičke nefropatije (152,153).

#### 1.2.6.4. Povezanost uromodulina i arterijske hipertenzije

U GWAS studiji ispitivanja genske predispozicije za nastanak arterijske hipertenzije utvrđena je povezanost *UMOD* lokusa (rs13333226) s arterijskom hipertenzijom (93) (**Slika 7**). „*Minor*“ G alel je bio povezan s manjim rizikom za nastanak arterijske hipertenzije, smanjenim izlučivanjem UM urinom i boljom bubrežnom funkcijom. Svaka kopija G alela je bila povezana sa 7,7 % manjim rizikom KV događaja nakon prilagođavanja za ostale poznate faktore KV rizika (93). Isti rezultati dobiveni su i u genskoj studiji na japanskoj populaciji za SNP rs6497476 koji je lociran u istoj regiji *UMOD* gena i korelira s rs13333226 (154).

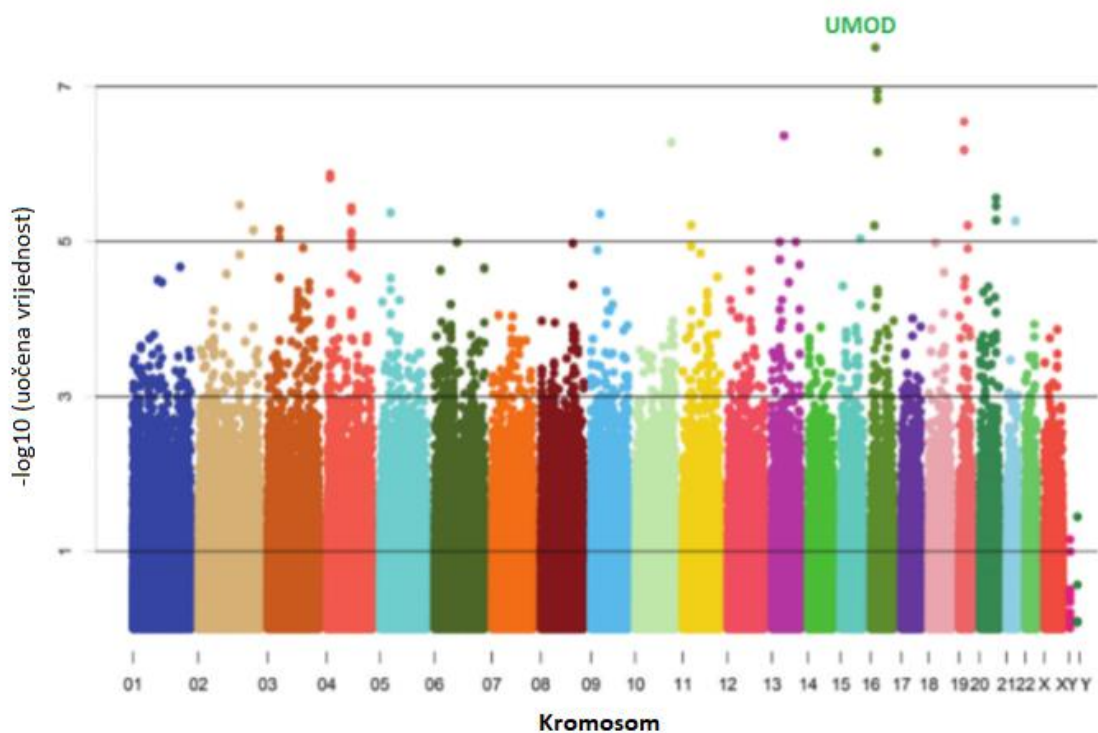
U eksperimentalnoj studiji na transgeničnim miševima uočena je povećana ekspresija UM *in vivo* i *in vitro* u korelaciji sa sol-osjetljivom hipertenzijom i bubrežnim promjena povezanim sa starenjem kod nosilaca rizičnih varijanti *UMOD* gena (97). Iste promjene su bile prisutne i kod starijih ljudi homozigota za rizični *UMOD* alel (97). Link kojim autori objašnjavaju mehanizama povezanosti UM s arterijskom hipertenzijom jest aktivacija bubrežnoga NKCC2 kotransportera u epitelnim stanicama uzlaznoga kraka Henleove petlje (97).

U hipertoničara homozigota za rizičnu varijantu *UMOD* gena farmakološka blokada NKCC2 kotransportera je rezultirala većim sniženjem AT u odnosu na hipertoničare s drugačijim genotipom (97). Uočena je olakšana fosforilacija NKCC2 u uzlaznome kraku Henleove petlje nakon primjene agonista vazopresina u *in vitro* i *in vivo* uvjetima pod utjecajem UM, te oslabljeni učinak furosemida uz funkcijsku i strukturnu adaptaciju distalnog kanalića u uvjetima deficijencije istoga (114). Graham i sur. su dokazali modulirajući učinak UM na funkciju TNF- $\alpha$ , inače prirodnoga inhibitora NKCC2 kotransportera, čime se mijenja ekspresija i funkcija ovoga kanala u uzlaznome kraku Henleove petlje (117) (**Slika 8**).

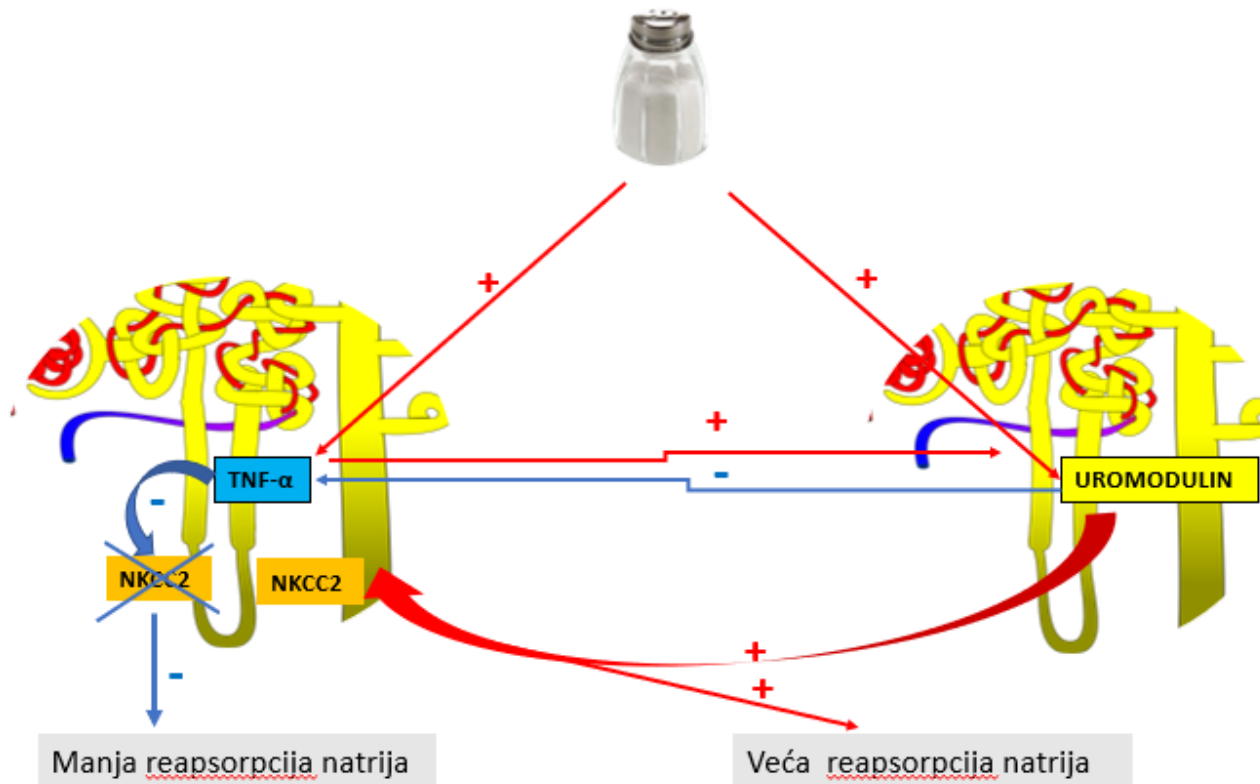
Osim s NKCC2 kotransporterom, UM utječe na funkciju drugoga ionskog kanala koji ima ključnu ulogu u procesu reapsorpcije soli u uzlaznome kraku Henleove petlje, a to je ROMK2 kanal u vanjskoj meduli bubrega (113). Pored učinka UM na aktivnost Henleove petlje, postoje dokazi o modificiranju funkcije drugih segmenata nefrona. Yan i sur. su uočili da u nedostatku UM dolazi do kompenzatornoga pojačanog odgovora proksimalnoga tubula s posljedičnom hiperuricemijom i arterijskom hipertenzijom (155). Stariji UM „*knock-out*“ miševi su imali značajniju aktivaciju uratnih transportera vezanih uz natrij Slc5a8 i Slc22a12 kao i natrij-vodik izmjenjivača 3 (NHE3) u proksimalnome tubulu te povišenu razinu mokraćne kiseline i alantoina (155).



U prilog opisanoga mehanizma kompenzatornih promjena tubularne funkcije pod utjecajem UM pokazali su Gersch i sur. koji su uočili da UM „*knock-out*“ miševi imaju manji omjer natrija i kreatinina u urinu u odnosu na omjer frakcijske ekskrecije natrija i frakcijske ekskrecije mokraćne kiseline, ali bez značajnije razlike u samoj frakcijskoj ekskreciji natrija ili frakcijskoj ekskreciji mokraćne kiseline u odnosu na divlji tip (156). Autori su zaključili kako „*knock-out*“ miševi imaju manju urinarnu ekskreciju mokraćne kiseline za određenu količinu natrijurijske u odnosu na divlji tip. Osim toga indirektnog učinka na metabolizam mokraćne kiseline, dokazano je kako česte varijante *UMOD* gena direktno reguliraju transkripciju i utječu na razinu mokraćne kiseline u serumu (94). Promotorske varijante *UMOD* gena su imale oprečni učinak na koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i urinu što može ukazivati na primarni učinak UM na tubularni transport urata u bubregu.



**Slika 7.** GWAS studija genske povezanosti (Manhattan plot) za ekstreme arterijskoga tlaka. Preuzeto i prilagođeno prema Padmanabhan i sur. (93).



**Slika 8.** Shema pretpostavljenoga mehanizma utjecaja uromodulina na reapsorpciju natrija u uzlaznome kraku Henleove petlje moduliranjem učinka TNF- $\alpha$  na ekspresiju NKCC2A . Povećan unos kuhinjske soli povećava izlučivanje TNF- $\alpha$  koji je direktni inhibitor NKCC2 čime se kod zdravih osoba smanjuje reapsorpcija natrija u uzlaznome kraku Henleove petlje. No s druge strane, povećan unos kuhinjske soli povećava izlučivanje uromodulina preko TNF- $\alpha$ , a uromodulin potom na sebe veže TNF- $\alpha$  te time negativnom povratnom spregom povećava funkciju NKCC2 i reapsorpciju natrija. Dakle, pretpostavka je da će osobe s genskom predispozicijom za veće izlučivanje UM biti osjetljivije na unos kuhinjske soli. Prilagođeno prema Graham i sur. (117).

### 1.2.7. Serumski uromodulin

Osim što se izlučuje urinom, UM je prisutan i u serumu te pozitivno korelira s urinarnim vrijednostima, ali ga mjerimo u tisuću puta manjoj koncentraciji ( $\mu\text{g/ml}$  vs.  $\text{ng/ml}$ ) (157). U nekoliko novijih studija ispitivana je povezanost serumskoga UM s bubrežnom funkcijom. U švicarskoj studiji na 289 zdravih dobrovoljaca starijih od 60 godina (srednja dob 71 godina) uočena je negativna korelacija serumskoga UM sa serumskim kreatininom i cistatinom C, a pozitivna s eGFR (158). Osim kod zdravih ispitanika starijih od 60 godina, otkrivena je i pozitivna korelacija između serumskoga UM i eGFR u bolesnika s KBB od prvoga do petoga stadija bolesti (159,160).

Osim korelacije s bubrežnom funkcijom, uočena je neovisna prediktivna vrijednost serumskoga UM za nastanak KBB (161,162). Kod osoba s transplantiranim bubregom serumski UM se pokazao kao marker u procjeni četverogodišnjega preživljenja bubrežnoga presatka (163). Porast serumskoga UM nakon transplantacije bubrega je bio proporcionalan oporavku funkcije presatka, ekvivalentno porastu serumskoga kreatinina, vrijednosti eGFR, ureje i cistatina C, dok nije uočena povezanost sa sveukupnom smrtnosti (163).

Za razliku od prethodnih studija, Prajczar i sur. su izvijestili o negativnoj korelaciji eGFR i serumskoga UM u 77 bolesnika s KBB (164). Nedostatak ove studije je u tome što su svi ispitanici imali niske serumske vrijednosti UM te nije bilo razlike između zdravih ispitanika i osoba s KBB. U pedijatrijskoj studiji je uočeno da vrijednost UM u serumu raste s porastom dobi kod zdrave djece, ali negativno korelira s eGFR i stadijem KBB (165). No za razliku od tih rezultata, više vrijednosti serumskoga UM su uočene u bolesnika s vezikoureteralnim refluksom, uključujući one sa sniženim klirensom kreatinina i opstrukcijom mokraćnoga trakta (166,167).

U nekoliko studija je uočeno kako je veća vrijednost serumskoga UM biljeg manjega KVR, boljega bubrežnog zdravlja te manjega sveukupnog mortaliteta (142,168,169). Serumski UM je u negativnoj korelaciji s metabolizmom glukoze te razvojem predijabetesa i dijabetesa (170).

## **2. HIPOTEZA**

### **2.1. Hipoteza**

Izlučivanje uromodulina je nezavisni čimbenik rizika za nastanak predhipertenzije.

## **3. CILJEVI RADA**

### **3.1. Opći ciljevi**

1. Analizirati vrijednosti uromodulina u predhipertoničara i povezanost s vrijednostima arterijskoga tlaka.
2. Usporediti vrijednosti uromodulina u predhipertoničara s vrijednostima uromodulina u osoba s normalnim/optimalnim arterijskim tlakom i neliječenih hipertoničara 1. stupnja.

### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Analizirati utjecaj uromodulina na obilježja kontinuiranoga mjerenja arterijskoga tlaka (srednje vrijednosti arterijskoga tlaka i srčane frekvencije, varijabilnost arterijskoga tlaka, ukupnu količinu prekoračenja normalnih vrijednosti arterijskoga tlaka, noćno sniženje arterijskoga tlaka i jutarnji skok arterijskoga tlaka).
2. Analizirati utjecaj bubrežne funkcije, unosa kuhinjske soli i drugih čimbenika kardiovaskularnoga rizika na uromodulin i povezanost s arterijskim tlakom.
3. Analizirati povezanost izlučivanja uromodulina s ukupnim kardiovaskularnim rizikom ispitanika.
4. Odrediti vrijednost uromodulina kao mogućega dijagnostičkog biljega predhipertenzije.

## 4. MATERIJALI I METODE

### 4.1. Ispitanici

Ovo istraživanje je provedeno u sklopu znanstveno-istraživačkoga projekta Hrvatskoga društva za hipertenziju „Predhipertenzija- kliničke osobitosti i kardiovaskularni rizik“ i znanstveno-istraživačkoga projekta „Endemska nefropatija u Hrvatskoj, epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“ (108-0000000-0329) Ministarstva znanosti Republike Hrvatske (MZRH). Kao dio projekta organizirane su perlustracije u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo i Zavodom za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, a prema Planu i programu mjera Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske uz odobrenje nadležnih etičkih povjerenstava i pismeni informirani pristanak ispitanika.

U istraživanje je uključeno ukupno 326 ispitanika u dobi od 18-45 godina oba spola. Od njih je 175 odabrano iz nefrološke i kardiološke poliklinike KBC Sestre milosrdnice ili su bili dobrovoljni zaposlenici KBC Sestre milosrdnice na temelju anamnestičkog podatka o izmjerenom visoko normalnom AT ili novootkrivenoj neliječenoj arterijskoj hipertenziji. Ostalih 151 je izdvojeno iz skupine ispitanika znanstveno-istraživačkoga projekta „Endemska nefropatija u Hrvatskoj, epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza“ (108-0000000-0329) MZRH na temelju zadovoljavajućih ključnih kriterija. Ovaj dio istraživanja je proveden u prostorijama Zavoda za nefrologiju i dijalizu KBC Sestre milosrdnice i na terenu Brodsko-posavske županije.

Isključujući kriteriji su bili: vrijednost dobi i AT izvan zadanih granica ( $AT > 160/100$  mmHg), šećerna bolest, srčane aritmije, srčana dekompenzacija (NYHA I), koronarna bolest, kronična bubrežna bolest ( $eGFR_{CKD-EPI} < 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), amputacija ekstremiteta, akutna upala, uzimanje antihipertenziva, protuupalnih nesteroidnih lijekova, steroida, oralnih kontraceptiva, trudnoća i dojenje te nepotpisana suglasnost.

Sa svim ispitanicima je obavljen razgovor na temelju unaprijed strukturiranoga upitnika o osobnoj anamnezi, uzimanju lijekova i pušenju. Upitnik za 175 ispitanika iz KBC Sestre milosrdnice je proširen pitanjima o obiteljskoj anamnezi za arterijsku hipertenziju, kardiovaskularne, cerebrovaskularne i bubrežne bolesti, konzumiranju alkohola, fizičkoj aktivnosti, stručnoj spremi, bračnom statusu te roditeljstvu.

## 4.2. Metode mjerenja arterijskoga tlaka, laboratorijske obrade i ultrazvuka srca

Klinički pregled je uključivao mjerenje tjelesne visine, tjelesne mase i opsega struka. Indeks tjelesne mase je izračunat kao kvocijent tjelesne mase (kg) i kvadrata tjelesne visine (m). Tjelesna površina (engl. *body surface area*, BSA) je izračunata prema Du Bois jednadžbi ( $BSA=0,007184 \times visina^{0,725} \times težina^{0,425}$ ).

AT je mjereno u skladu s ESH/ESC smjernicama u sjedećem položaju nakon 5-minutnoga mirovanja s oscilometrijskim tlakomjerom (Omron M6) i odgovarajućom manžetom (10). Na temelju srednje vrijednosti tri mjerenja AT ispitanici su kategorizirani u skupine prema JNC-7 klasifikaciji (5) (**Tablica 1**).

**Tablica 1. Kategorije arterijskoga tlaka prema JNC-7 klasifikaciji**

JNC-7 kategorija AT	SAT (mmHg)	DAT (mmHg)
Normalni AT	<120	<80
Predhipertenzija	120-139	80-89
Arterijska hipertenzija 1. stupnja	140-159	90-99

JNC-7= Joint National Committee 7; SAT= sistolički arterijski tlak; DAT= dijastolički arterijski tlak

Potom su ispitanicima na terenu Brodsko-posavske županije uzeti uzorci krvi natašte i porcije urina koji su centrifugirani te naknadno obrađeni u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ispitanicima u KBC Sestre milosrdnice su date upute i posude za skupljanje 24-satne mokraće nakon čega im je postavljen tlakomjer za kontinuirano mjerenje AT (KMAT) (*Mobil-O-Graph®*, I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany) s manžetom na nedominatnoj ruci.

Unaprijed su definirani sljedeći parametri KMAT-a:

- intervali mjerenja AT: svakih 20 minuta tijekom dnevnoga intervala (od 6 sati ujutro do 23 sata navečer) i svakih 30 minuta tijekom noćnoga intervala (od 23 sata navečer do 6 sati ujutro)
- granične vrijednosti AT: <130/80 mmHg za 24-satni AT, <135/85 mmHg za dnevni AT, <120/70 mmHg za noćni AT
- standardno odstupanje AT od normalne vrijednosti: <17 mmHg za dnevni sistolički AT, <13 mmHg za dnevni dijastolički AT, <13 mmHg za noćni sistolički AT, <10 mmHg za noćni dijastolički AT
- ukupna količinu prekoračenja normalnih vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga AT: <25% tijekom dana i noći
- noćno sniženje AT: porast noćnoga AT (engl. *inverter*); <10 %, izostanak noćnoga sniženja AT (engl. *nondipper*); 10-20%, normalno noćno sniženje AT (engl. *dipper*); ≥20%, ekstremno noćno sniženje AT (engl. *extreme dipper*)
- srčana frekvencija: 24-satna srčana frekvencija, dnevna i noćna srčana frekvencija

Iz gore navedenih mjerenja automatski su izvedeni sljedeći parametri:

- tlak pulsa= razlika sistoličkoga AT i dijastoličkoga AT
- srednji AT (engl. *mean arterial pressure, MAP*) =  $1/3$  (sistolički AT – dijastolički AT) + dijastolički AT

Dodatno su još izračunati parametri:

- koeficijent varijabilnosti AT (CoV)= standardna devijacija AT podijeljena sa srednjim AT i pomnožena sa 100
- jutarnji porast AT= razlika između srednje vrijednosti AT dva sata nakon buđenja i prosječne vrijednosti tri noćna mjerenja AT (oko najnižega noćnoga AT)

Tehnički ispravno mjerenje je moralo zadovoljavati standardne kriterije za KMAT (171-173).



Drugoga dana, nakon završetka 24-satnoga kontinuiranog mjerenja AT, ispitanicima su uzeti uzorci krvi natašte, uzorci 24-satne mokraće i porcija drugoga jutarnjeg urina te su isti dan obrađeni u Kliničkom zavodu za kemiju KBC Sestre milosrdnice i Farmaceutsko-biokemijskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Svakom je ispitaniku uzet uzorak od 10,5 mL venske krvi (3 mL epruveta s EDTA za kompletnu krvnu sliku, 4 mL epruveta bez aditiva za biokemiju i 3,5 mL epruveta s citratnim antikoagulansom).

Kompletna krvna slika je određena prema načelu laserske tehnologije rasipanja svjetlosti (*hematološki analizator XN 1000, Sysmex*).

Iz centrifugirane krvi (10 minuta na 3500 okretaja na sobnoj temperaturi) izmjereni su serumski kreatinin (*kontinuirana fotometrija s alkalnim pikratom; uređaj Architect analizator, reagens Abbott*), glukoza u serumu (*UV fotometrija s heksokinazom; uređaj Architect analizator*), trigliceridi (*fotometrija s glicerolfosfat-oksidazom, GPOPAP*), ukupni kolesterol (*fotometrija s kolesterol-osidazom, CHOD-PAP*), HDL-kolesterol (*homogena enzimoimunoinhibicijska metoda*) te LDL-kolesterol (*homogena metoda s CHE, CHOD – DSBmT*).

Na istoj platformi, odnosno na sustavu *Architect, Abbott, SAD* s originalnim reagensima istog proizvođača učinjeni su još biokemijski nalazi: alkalna fosfataza (*fotometrijska IFCC metoda*); gama glutamiltransferaza (*fotometrijska IFCC metoda*); aspartat aminotransferaza (*fotometrijska UV metoda s L-aspartatom bez piridoksalfosfata*); alanin aminotransferaza (*fotometrijska UV metoda s L-alaninom bez piridoksalfosfata*); laktat dehidrogenaza (*fotometrijska UV IFCC metoda*); bilirubin (*fotometrijska metoda s diazo-sulfanilnom kiselinom*); C-reaktivni protein (*imunoturbidimetrijska metoda s lateks česticama*); mokraćna kiselina (*fotometrijska metoda s urikazom*); elektroliti u serumu (*indirektna potenciometrijska metoda*).

Pored toga, iz krvi su određeni: inzulin i NT pro-BNP (*elektrokemiluminescentna imunoanaliza ECLIA; mjerni instrument Cobas e 411, Roche*), renin (*imunoradiometrijska metoda IRMA; mjerni instrument gama brojač*) i fibrinogen (*koagulometrijska metoda; koagulometrijski analizator BCS XP, Siemens*).

Uzorak venske krvi za genotipizaciju *UMOD* gena centrifugiran je i pohranjen na  $-60^{\circ}\text{C}$ . Naknadno je učinjena genotipizacija metodom TaqMan® PCR u stvarnom vremenu na uređaju za PCR u stvarnom vremenu [7500 Real-Time PCR System Applied Biosystems (ABI 7500) Foster city, CA, SAD] u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Inzulinska rezistencija i funkcija beta stanica gušterače procijenjeni su korištenjem HOMA metode, odnosno HOMA-IR (engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) i HOMA- $\beta$  (engl. *Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -Cell Function*) (174).

---


$$HOMA - IR = (FPI \times FPG) / 22,5$$

$$HOMA \beta (\% \beta) = HOMA - IR - (20 \times FPI) / (FPG - 3,5)$$


---

Pojašnjenje kratica:

- *HOMA-IR*= HOMA indeks inzulinske rezistencije (engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, %*)
- *HOMA- $\beta$* = HOMA indeks za procjenu udjela funkcionalnih beta-stanica gušterače (engl. *Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -Cell Function, % $\beta$* )
- *FPI*= koncentracija inzulina u krvi natašte, mIU/L (engl. *fasting plasma insulin*)
- *FPG*= koncentracija glukoze u krvi natašte, mmol/L (engl. *fasting plasma glucose*)

Glomerularna filtracija na standardiziranu tjelesnu površinu je procijenjena koristeći CKD-EPI jednadžbu, a potom je ista prilagođena aktualnoj tjelesnoj površini ispitanika (175):

---


$$eGFR (ml/min/1,73/m^2) = 141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Dob} \times 1.018 [\text{ženski spol}] \times 1,15[\text{crna rasa}]$$

$$eGFR (ml/min) = eGFR (ml/min/1,73m^2) \times BSA (Du Bois, m^2) / 1,73$$


---

Pojašnjenje kratica:

- *CKD-EPI*= engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
- *eGFR*= procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*)
- *S<sub>Cr</sub>*= serumski kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )
- Za žene: *Spol* = 1.018; *alpha* = -0.329; *kappa* = 0.7
- Za muškarce: *Spol* = 1; *alpha* = -0.411; *kappa* = 0.9

Iz uzorka druge jutarnje mokraće određeni su kreatinin, alfa-1-mikroglobulin i albumin (*kontinuirana fotometrija s alkalnim pikratom te lateks-imunonefelometrijski, uređaj Nefelometarski analizator BNII, Siemens*) te natrij i kalij (*indirektna potenciometrijska metoda*). Specifična težina urina određena je test trakicama, tzv. suhom kemijom (*reflektantna fotometrija s anionskim polielektrolitom*).

Uzorci porcije drugog jutarnjeg urina za određivanje UM su unutar 2 sata od prikupljanja bili centrifugirani i pohranjeni u zamrzivač na  $-60^{\circ}\text{C}$  te naknadno obrađeni u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Koncentracija UM u urinu je određena enzimimunoanalizom (*ELISA, Cobas Roche, BioVendor, IFCC = International federation of clinical chemistry*), nakon čega je standardizirana prema kreatininu u urinu.

Iz uzorka 24-satnoga urina određeni su kreatinin (*kontinuirana fotometrija s alkalnim pikratom*), albumin (*lateks-imunonefelometrijski*) te natrij i kalij (*indirektna potenciometrijska metoda*).

Iz porcije urina procjenjene su frakcijska ekskrecija natrija te 24-satna natriurija i 24-satna kaliurija prema Tanaka, Kawasaki i Intersalt jednadžbama, a potom je izračunat procjenjeni unos kuhinjske soli (176-179).

---

Procijenjeni unos kuhinjske soli (g/dan) = [Procijenjena 24-satna natriurija (mEq/dan ili mmol/dan) x 23] / 1000] x 2,54.

---

Frakcijska ekskrecija natrija (FENa) je izračunata prema jednadžbi (176):

---

$$FENa = [(U_{Na}/S_{Na})] / (U_{Cr}/S_{Cr})] \times 100$$

---

Pojašnjenje kratica:

- $U_{Na}$ - koncentracija natrija u urinu (mmol/l)
- $S_{Na}$ - koncentracija natrija u serumu (mmol/l)
- $U_{Cr}$ - koncentracija kreatinina u urinu ( $\mu\text{mol/l}$ )
- $S_{Cr}$ - koncentracija kreatinina u serumu ( $\mu\text{mol/l}$ )

- Jednadžbe za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije prema Tanaka metodi (177):

---


$$(1) \text{ PrKr (mg/dan) = } [-2.04 \times \text{dob (godine)}] + [14.89 \times \text{tjelesna masa (kg)}] + [16.14 \times \text{tjelesna visina (cm)}] - 2244.45;$$

$$(2) \text{ Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/mmol)} = [\text{Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/L)}] / [\text{Kr}_{\text{urin porcija}} \text{ (mg/dl)} \times 10] \times \text{PrKr (mg/dan)}$$

$$(3) \text{ K}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/mmol)} = [\text{K}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/L)}] / [\text{Kr}_{\text{urin porcija}} \text{ (mg/dl)} \times 10] \times \text{PrKr (mg/dan)}$$

$$(4) \text{ Procijenjena 24-satna natriurija (mEq/dan) = } 21.98 \times \text{Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/mmol)}^{0.392}$$

$$(5) \text{ Procijenjena 24-satna kaliurija (mEq/dan) = } 7.59 \times \text{K}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/mmol)}^{0.431}$$

$$(6) \text{ Procijenjena 24-satna natriurija (mg/dan) = } 23 \times (21.98 \times \text{Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/mmol)})^{0.392}$$


---

*Pojašnjenje kratica:*

- *PrKr (mg/dan) = predviđena 24-satna urinarna ekskrecija kreatinina*
- *Na<sub>urin porcija</sub> (mEq/mmol) = koncentracija natrija u urinu na mmol kreatinina*
- *K<sub>urin porcija</sub> (mEq/mmol) = koncentracija kalija u urinu na mmol kreatinina*
- *Kr<sub>urin porcija</sub> (mg/dL) = koncentracija kreatinina u porciji urina*

Hipoteze za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije prema Tanaka jednadžbi:

---


$$1. \text{ Izlučena 24-satna kreatininurija = predviđena 24-satna kreatininurija}$$

$$2. \text{ Izlučena 24-satna natriurija (ili 24-satna kaliurija) / izlučena 24-satna kreatininurija ~ } \text{Na}_{\text{porcija urina}} \text{ (ili } \text{K}_{\text{porcija urina}}) / \text{Kr}_{\text{porcija urina}}$$

$$3. \text{ Izlučena 24-satna natriurija (ili 24-satna kaliurija) ~ } \text{Na}_{\text{porcija urina}} \text{ (ili } \text{K}_{\text{porcija urina}}) / \text{Kr}_{\text{porcija urina}} \times \text{PRKr}$$


---

Jednadžbe za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije prema Kawasaki metodi (178):

- 
1. PrKr za muški spol (mg/dan) =  $[15,12 \times \text{tjelesna masa (kg)}] + [7,39 \times \text{tjelesna visina (cm)}] + [-12,63 \times \text{dob (godine)}] - 79,9$
  2. PrKr za ženski spol (mg/dan) =  $[8,58 \times \text{tjelesna masa (kg)}] + [5,09 \times \text{tjelesna visina (cm)}] + [-4,72 \times \text{dob (godine)}] - 74,5$  (ženski spol)
  3. Na<sub>urin porcija</sub> (mEq/mmol) =  $[\text{Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/L)} / \text{Kr}_{\text{urin porcija}} \text{ (mg/dl)} \times 10] \times \text{PrKr}$  (mg/dan)
  4. K<sub>urin porcija</sub> (mEq/mmol) =  $[\text{K}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/L)} / \text{Kr}_{\text{urin porcija}} \text{ (mg/dl)} \times 10] \times \text{PrKr}$  (mg/dan)
  5. **Procijenjena 24-satna natriurija (mEq/dan)** =  $16,3 \times \text{Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/mmol)}^{0,5}$
  6. **Procijenjena 24-satna kaliurija (mEq/dan)** =  $7,2 \times \text{K}_{\text{urin porcija}} \text{ (mEq/mmol)}^{0,5}$
- 

Pojašnjenje kratica:

- PrKr (mg/dan) = predviđena 24-satna urinarna ekskrecija kreatinina (mg/dan)
- Na<sub>urin porcija</sub> (mEq/mmol) = koncentracija Na u porciji urina na mmol kreatinina
- K<sub>urin porcija</sub> (mEq/mmol) = koncentracija K u porciji urina na mmol kreatinina

Jednadžbe za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije prema Intersalt metodi (179):

- 
1. **Procijenjena 24-satna natriurija za muški spol (mmol/dan)** =  $25,46 + [0,46 \times \text{Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mmol/L)}] - [2,75 \times \text{Kr}_{\text{urin porcija}} \text{ (mmol/L)}] - [0,13 \times \text{K}_{\text{urin porcija}} \text{ (mmol/L)}] + [(4,10 \times \text{ITM (kg/m}^2\text{)}) + [(0,26 \times \text{dob (kg)}]$
  2. **Procijenjena 24-satna natriurija za ženski spol (mmol/dan)** =  $5,07 + [0,34 \times \text{Na}_{\text{urin porcija}} \text{ (mmol/L)}] - [2,16 \times \text{Kr}_{\text{urin porcija}} \text{ (mmol/L)}] - [0,09 \times \text{K}_{\text{urin porcija}} \text{ (mmol/L)}] + [2,39 \times \text{ITM (kg/m}^2\text{)}] + [2,35 \times \text{Dob (godine)}] - [0,03 \times \text{Dob (god)}^2]$
- 

Pojašnjenje kratica:

- Na<sub>urin porcija</sub> (ili K<sub>urin porcija</sub>) = koncentracija natrija (ili kalija) u porciji urina (mmol/L)
- Kr<sub>urin porcija</sub> (mg/dL) = koncentracija kreatinina u porciji urina

Isti dan je snimljen standardni 12-kanalni elektrokardiogram i određen termin za ehokardiogram. Analizirani su srčani ritam, srčana frekvencija i parametri za hipertrofiju i opterećenje lijeve klijetke prema Sokolow-Lyon ( $HLK = SV1 + RV5/6 \geq 35$  mm) i Cornell-u ( $HLK = R u + VL + S u V3 \geq 28$  mm u muškaraca ili  $\geq 20$  mm u žena).

Transtorakalni ehokardiogramski pregled je uključivao dvodimenzionalni (tzv. 2D) prikaz, M-prikaz te različita doplerska mjerenja (obojeni dopler, engl. *Color Doppler – CD*; kontinuirani dopler, engl. *Continuous Wave Doppler – CW*; pulsni dopler, engl. *Pulsed Wave Doppler – PW*; tkivni dopler, engl. *Tissue Doppler Imaging – TDI*).

U 2D prikazu su izmjerene debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVS), promjer lijevog ventrikula u dijastoli (LV) i debljina stražnje stijenke lijevog ventrikula u dijastoli (LVPW) iz kojih su izračunati masa lijevoga ventrikula (LVM, g) i indeksirana masa lijevoga ventrikula standardizacijom prema tjelesnoj površini (LVMI,  $g/m^2$ ). Referentni rasponi indeksirane mase lijevoga ventrikula ( $g/m^2$ ) za žene iznose 43-95 ( $g/m^2$ ), za muškarce 49-115 ( $g/m^2$ ) (180).

Masa lijevoga ventrikula je izračunata koristeći jednadžbu (180):

---


$$LV \text{ Mass (g)} = 0,8\{1,04[(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0,6$$

$$RWT = \frac{2 \cdot PWd}{LVEDD}$$


---

Pojašnjenje kratica:

- *LV Mass*- masa lijevoga ventrikula (g)
- *LVEDD*- promjer lijevoga ventrikula na kraju dijastole (engl. *left ventricle enddiastolic diameter, mm*)
- *IVSd*- debljina interventrikularnog septuma na kraju dijastole (mm)
- *PWd*- debljina stražnjega zida lijevoga ventrikula na kraju dijastole (engl. *posterior wall in diastole, mm*)
- *1.04*- specifična težina miokarda ( $g/cm^3$ )
- *RWT*= relativna debljina zida ( engl. *relative wall thicknes*)

Dimenzije lijevoga atrija su izmjerene iz apikalne 4-komorne i apikalne 2- komorne projekcije iz kojih su izračunati volumen lijevoga atrija (LAV, ml) i indeksirani volumen lijevoga atrija nakon standardizacije na tjelesnu površinu (LAVI,  $ml/m^2$ ) (181). Referentni raspon indeksiranoga volumena lijevoga atrija je 16-28  $ml/m^2$  (181).

Volumen lijevoga atrija i indeksirani volumen lijevoga atrija izračunati su koristeći jednadžbu (181):

---


$$LA\ Volume = \frac{8 \times A1 \times A2}{3\pi L} = 0.85 \times \frac{A1 \times A2}{L}$$

$$LAVI = \frac{LA\ Volume}{BSA}$$


---

Pojašnjenje kratica:

- *LA Volume- volumen lijevog atrija (engl. left atrial volume, ml)*
- *A1- maksimalna planimetrijska površina u apikalnoj 4-komornoj projekciji (A4C, cm<sup>2</sup>)*
- *A2- maksimalna planimetrijska površina u apikalnoj 2-komornoj projekciji (A2C, cm<sup>2</sup>)*
- *L- duljina od stražnjeg zida lijevog atrija do razine mitralnog prstena (cm)*
- *LAVI- volumen lijevog atrija indeksiran prema tjelesnoj površini (engl. indexed left ventricle volume, ml/m<sup>2</sup>)*
- *BSA-tjelesna površina (engl. body surface area, m<sup>2</sup>)*

Kombinacijom s dopplerskim metodama dobiveni su parametri sistoličke (ejekcijska frakcija, EF) i dijastoličke funkcije (E/e' i E/A, deceleracijsko vrijeme mitralne valvule, MVDT) lijevoga ventrikula na temelju kojih je procijenjena globalna srčana hemodinamika (182).

Udarni volumen i srčani minutni volumen izračunati su prema jednadžbi (182):

---


$$SV = \frac{\pi \cdot LVOT^2 \cdot LVOT\ VTI}{2}$$

$$CO = \frac{SV \cdot HR}{1000}$$


---

Pojašnjenje kratica:

*LVOT- promjer izlaznog trakta lijeve klijetke (engl. Left ventricle outflow tract diameter, mm)*

- *VTI- integral vremena subvalvularne brzine (engl. LVOT subvalvular velocity time integral, cm)*
- *HR- srčana frekvencija (engl. Heart Rate, otkucaja /minuti)*
- *SV- udarni volumen (engl. Stroke Volume, ml)*
- *CO- srčani minutni volumen (engl. Cardiac Output, L/min)*

Ukupni periferni otpor je izračunat koristeći jedndažbe (183).

---

$$TPR (\text{dynes/s/cm}^{-5}) = [80 \times (MAP - CVP)/CO]$$

$$MAP = DBP + (SBP - DBP)/3$$

$$TPR (\text{dynes/s/cm}^{-5}) = (80 \times MAP/CO)$$

---

Pojašnjenje kratica:

- *TPR- ukupna periferna rezistencija ((engl. Total peripheral resistance dynes/s/cm-5)*
- *MAP- srednji arterijski tlak (engl. Mean arterial pressure, mmHg)*
- *CVP- centralni venski tlak (engl. Central Venues Pressure, mmHg)*
- *CO- srčani minutni volumen (engl. Cardiac output, L/min)*
- *DBP- dijastolički arterijski tlak (engl.diastolic blood pressure, mmHg)*
- *SBP- sistolički arterijski tlaka (engl.systolic blood pressure, mmHg)*

Koristeći “Framingham 10 Year Risk of General Cardiovascular Disease” bodovni sustav procenjen je desetogodišnji kardiovaskularni rizik svim ispitanicima (184).

---

Jednadžba za procjenu 10 – godišnjega rizika kardiovaskularnog pobola za muškarce:

$$\begin{aligned} \text{Rizični faktor} &= [\ln(\text{Dob}) * 3.06117] + [\ln(\text{Ukupni kolesterol}) * 1.12370] \\ &\quad - [\ln(\text{HDL – kolesterol})] * 0,93263] + [\ln(\text{Sistolički AT}) \\ &\quad * \text{Antihipertenzivna terapija}] + \text{Pušenje cigareta} + \text{Dijabetes melitus} \\ &\quad - 23.9802 \end{aligned}$$

$$\text{Rizik} = 100 * (1 - 0,88936^{e(\text{Rizični faktori})})$$

Jednadžba za procjenu 10-godišnjega rizika kardiovaskularnog pobola za žene:

$$\begin{aligned} \text{Rizični faktor} &= [\ln(\text{Dob}) * 2.32888] + [\ln(\text{Ukupni kolesterol}) * 1.20904] \\ &\quad - [\ln(\text{HDL kolesterol})] * 0,70833 \\ &\quad + [\ln(\text{Sistolički AT}) * \text{Antihipertenzivna terapija}] + \text{Pušenje cigareta} \\ &\quad + \text{Diabetes melitus} - 26.1931 \end{aligned}$$

$$\text{Rizik} = 100 * (1 - 0,95012^{e(\text{Rizični faktori})})$$

---



### 4.3. Statistička obrada podataka

Kategorijski podaci su prikazani apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnoga raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom, a između tri i više nezavisnih skupina testirane su analizom varijance (ANOVA, Post-hoc Bonferonni, Scheffe) ili Kruskal Wallisovim testom (Post-hoc Conferoni) u ovisnosti o normalnosti raspodjele. Primjenom regresijske multivarijatne analize ispitan je utjecaj nezavisnih prediktora na nUM i iUM. Spearmanovim koeficijentom korelacije ocjenjena je povezanost varijabli. Logističkom regresijom ocjenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će da će se kod promatranih ispitanika razviti predhipertenzija i/ili arterijska hipertenzija ili KVB. ROC (engl. Receiver Operating Characteristic) analiza je primijenjena za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (engl. area under the curve, AUC), specifičnosti, osjetljivosti ispitivanih parametara u dijagnozi predhipertenzije i arterijske hipertenzije te KVB. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## 5. REZULTATI

### 5.1. Klinička obilježja ispitanika podijeljenih u skupine prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka

Uključeno je ukupno 326 ispitanika koji su prema JNC-7 klasifikaciji AT podijeljeni u tri skupine: NT (n=103), PHT (n=143) i HT (n=80) (**Tablica 2**). Postojala je razlika u spolnoj raspodjeli sa smanjivanjem udjela muškaraca s porastom kategorije AT (P<0,001). Nije bilo značajne razlike u dobi (P=0,07). Skupine su se međusobno značajno razlikovale u vrijednostima TM (P<0,001), TV (P=0,001), ITM (P=0,009) i opsega struka (P=0,001) te SAT (P<0,001) i DAT (P<0,001) (**Slike 9 i 10**). Skupina PHT je imala intermedijarne vrijednosti svih navedenih, ali nije bilo značajne razlike u ITM i OS između NT i PHT, ali se uočava najveći udio osoba prekomjernom tjelesnom masom u skupini PHT (P=0,001). Nije bilo značajne razlike u srčanoj frekvenciji između PHT i HT. Nije bilo značajnih razlika s obzirom na bračni status, razinu obrazovanja, razinu fizičke aktivnosti, pušački status i količinu konzumiranja alkoholnih pića i obiteljsku opterećenost kroničnim bolestima (**Tablica 3**).

**Tablica 2. Demografska, antropometrijska i klinička obilježja ispitanika podijeljenih u skupine prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

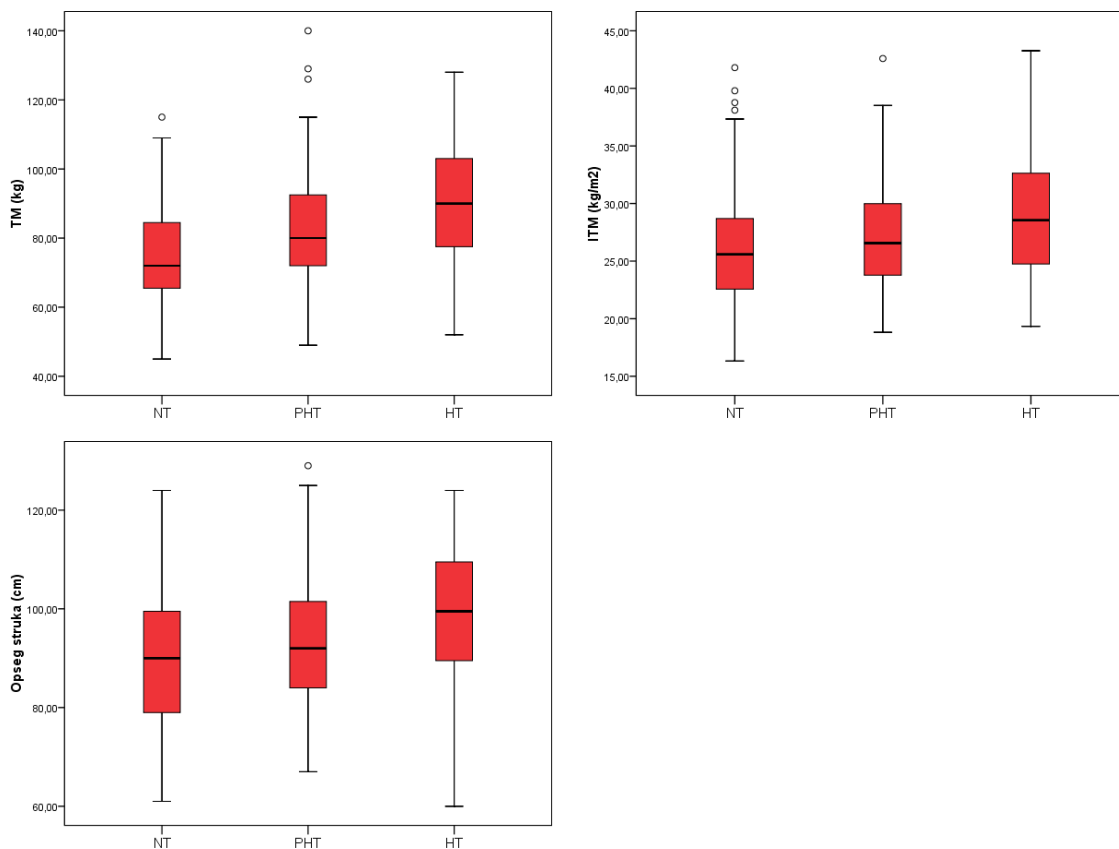
	NT (n=103)	PHT (n=143)	HT (n=80)	P*
Spol,m, [n(%)]	74 (71,8)	61 (42,7)	30 (37,5)	<b>&lt;0,001</b>
Dob [g]	36 (30 - 42)	37 (29 - 44)	39 (33 - 45)	0,07 <sup>†</sup>
TM [kg]**	72 (65 - 85)	80 (71,9 - 92,6)	90 (77,3 - 103)	<b>&lt;0,001</b> <sup>†</sup>
TV [m]**	1,7 (1,6 - 1,8)	1,8 (1,7 - 1,8)	1,75 (1,68 - 1,84)	<b>0,001</b> <sup>†</sup>
BSA**	1,86 (1,73 - 2,02)	1,95 (1,81 - 2,12)	2,09 (1,92 - 2,21)	<b>&lt;0,001</b> <sup>†</sup>
ITM [kg/m <sup>2</sup> ]**	25,6 (22,5 - 28,7)	26,6 (23,8 - 30)	28,56 (24,71- 32,64)	<b>0,009</b> <sup>†</sup>
ITM [n(%)]				
< 25 kg/m <sup>2</sup>	46 (44,7)	47 (33,1)	21 (26,3)	<b>0,001</b>
25 - 30 kg/m <sup>2</sup>	40 (38,8)	61 (43)	25 (31,3)	
> 30 kg/m <sup>2</sup>	17 (16,5)	34 (23,9)	34 (42,5)	
OS [cm]***	90 (78,5 - 99,8)	92 (84 - 102)	99,5 (89,3 - 109,8)	<b>0,001</b> <sup>†</sup>
SAT [mmHg] ††	108,3 (7,1)	126,9 (80,8)	143,9 (94,2)	<b>&lt;0,001</b> <sup>‡</sup>
DAT [mmHg] ††	70,9 (6,2)	80,8 (6,5)	94,2 (8,2)	<b>&lt;0,001</b> <sup>‡</sup>
HR <sup>†††</sup>	75 (65 - 85)	79 (70 - 87)	81,5 (71 - 90)	<b>0,006</b> <sup>‡</sup>

\* $\chi^2$  test; † Kruskal Wallis test, [Medijan (25%-75%)]; ‡ANOVA; NT- normotoničari; PHT, predhipertoničari; HT- hipertoničari; TM= tjelesna masa; TV= tjelesna visina, ITM-indeks tjelesne mase; OS= opseg struka; SAT- sistolički arterijski tlak; DAT- dijastolički arterijski tlak; HR=srčana frekvencija (engl. *heart rate*); Post hoc Conover: \*\* NT vs.PHT, NT vs.HT, PHT vs.HT, \*\*\* NT vs.HT, PHT vs.HT; Post hoc Bonferroni: †† NT vs. PHT, NT vs HT, PHT vs. HT; ††† NT vs.HT

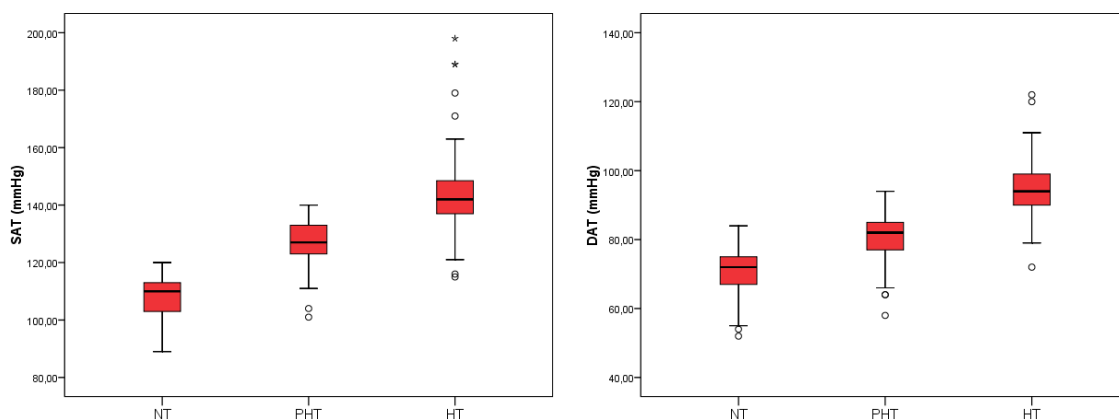
**Tablica 3. Ostala obilježja podskupine ispitanika (s KMAT-om) podijeljenih prema JNC klasifikaciji arterijskoga tlaka**

	NT (n=47)	PHT (n=68)	HT (n=60)	P
<b>Bračni status[n(%)]</b>				
oženjen/udata	22 (46,8)	27 (40)	33 (55)	0,33
nije u braku	24 (51)	40 (59)	27 (45)	
rastavljeni	1 (2)	1 (1)	0 (0)	
<b>Razina obrazovanja [n(%)]</b>				
SSS	29 (62)	36 (53)	30 (50)	0,73
VŠS	3 (6)	8 (12)	6 (10)	
VSS	15 (32)	24 (35)	24 (40)	
<b>Fizička aktivnost [n(%)]</b>				
1x30 min/tjedan	10 (21,3)	15 (23,1)	9 (15)	0,47
2x30 min/tjedan	7 (14,9)	7 (10,8)	12 (20)	
više od 3x tjedno	7 (14,9)	18 (27,7)	13 (21,7)	
nikada	23 (48,9)	25 (38,5)	26 (43,3)	
<b>Pušenje [n(%)]</b>				
da	20 (42,6)	25 (36,8)	17 (28,3)	0,47
bivši pušač	2 (4,3)	7 (10,3)	5 (8,3)	
ne	25 (53,2)	36 (52,9)	38 (63,3)	
<b>Alkohol [n(%)]</b>				
do 2 dl/dan	12 (25,5)	25 (36,8)	24 (40)	0,1
od 2 – 5 dl/dan	2 (4,3)	6 (8,8)	5 (8,3)	
više od 5 dl/dan	0	1 (1,5)	4 (6,7)	
ne konzumira alkohol	33 (70,2)	36 (52,9)	27 (45)	
<b>Obiteljska opterećenost KVB</b>				
AH, [n(%)]	30 (64)	50 (74)	46 (77)	0,32
KB, [n(%)]	16 (34)	28 (41)	29 (48)	0,33
CVB, [n(%)]	14 (30)	20 (29)	20 (33)	0,88
BB, [n(%)]	8 (17)	17 (25)	11 (18)	0,51

$\chi^2$  test; NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari; SSS= srednja stručna sprema; VŠS= viša stručna sprema; VSS= visoka stručna sprema; KVB= kardiovaskularne bolesti ; AH= arterijska hipertenzija; KB= koronarana bolest; BB= bubrežna bolest



**Slika 9.** Antropometrijska obilježja ispitanika podijeljenih u skupine prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.



**Slika 10.** Vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga tlaka (mmHg) ispitanika podijeljenih u skupine prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.

## 5.2. Laboratorijska obilježja ispitanika podijeljenih u skupine prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka

### 5.2.1. Razlike u krvnoj slici i upalnim parametrima

Između skupina je postojala statistički značajna razlika u obilježjima crvene krvne slike. PHT su imali veći broj eritrocita, koncentraciju hemoglobina i hematokrit od NT, ali manje vrijednosti u odnosu na HT ( $P < 0,001$ ). Nije bilo značajne razlike u vrijednosti proupalnih parametara fibrinogena i C-reaktivnog proteina (CRP), iako se za CRP uočava trend više vrijednosti u skupini HT u odnosu na NT/PHT ( $P = 0,05$ ) (**Tablica 4**).

**Tablica 4. Razlike u krvnoj slici i upalnim parametrima ispitanika podijeljenih u skupine arterijskoga tlaka prema JNC-7 klasifikaciji**

	NT (n=103)	PHT (n=143)	HT (n=80)	P*
Leukociti x10E9/L	6,7 (5,8 - 8,1)	6,75 (5,7 - 8,08)	7 (5,8 - 8,1)	0,95
Eritrociti x10E12/L	4,7 (4,5 - 5)	4,95 (4,56 - 5,29)	5,1 (4,7 - 5,3)	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin (g/l)	139 (131 - 147,5)	149 (137 - 157)	149,5 (141,8 - 158)	<b>&lt;0,001</b>
Hematokrit (L/L)	0,4 (0,4 - 0,4)	0,45 (0,41 - 0,47)	0,4 (0,4 - 0,5)	<b>&lt;0,001</b>
RDW (%)	14 (13 - 14)	13 (13 - 14)	13 (13 - 14)	0,2
Fibrinogen (g/L)	2,9 (2,5 - 3,5)	2,8 (2,4 - 3,3)	3 (2,5 - 3,5)	0,32
CRP (mg/L)	1,8 (0,9 - 2,8)	1,2 (0,6 - 2,4)	2 (0,9 - 4,1)	0,05

\*Kruskal Wallis test, [Medijan (25%-75%)]; NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari; RDW= engl. *Red Cell Distribution*; CRP= C- reaktivni protein

### 5.2.2. Razlike u metaboličkim i ostalim biokemijskim parametrima

PHT su imali intermedijarne vrijednosti za većinu određivanih biokemijskih parametara, a statistička značajnost razlika između skupina je prikazana tablično (**Tablica 5**).

Uočen je porast vrijednosti mokraćne kiseline u serumu ( $P < 0,001$ ) s porastom kategorije AT (**Tablica 5 i Slika 11**).

PHT su imali više vrijednosti glukoze u krvi natašte ( $P < 0,001$ ) i glikoziliranoga hemoglobina A1c ( $P = 0,001$ ) od NT, a manje od HT, ali statistički značajna razlika je bila samo između PHT i HT (**Slika 12**).

Isti smjer je nađen i za pokazatelje inzulinske osjetljivosti. Skupina PHT je imala veću vrijednost inzulina natašte ( $P = 0,001$ ) i HOMA-IR indeksa ( $P = 0,002$ ) od NT, a manju od HT a važno je naglasiti da nije bilo statistički značajne razlika bila između PHT i HT (**Slika 12**). Nije bilo značajne razlike s obzirom na HOMA  $\beta$  indeks između skupina, iako je uočen trend porasta HOMA  $\beta$  indeksa u skupinama višega AT.

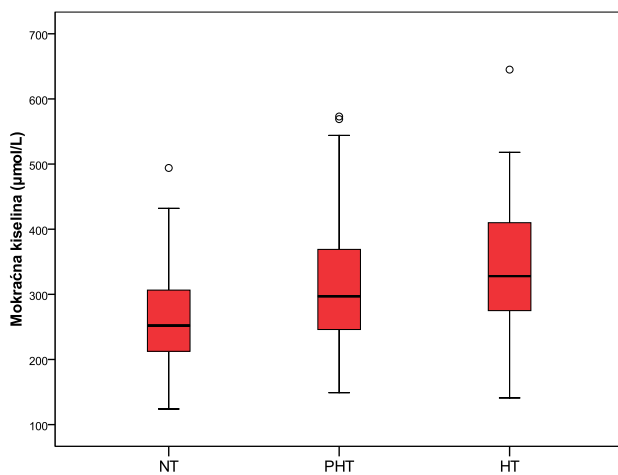
Skupine su se međusobno razlikovale u lipidnome profilu (**Slika 13**). Skupina PHT je imala intermedijarne vrijednosti triglicerida u odnosu na preostale dvije skupine ( $P < 0,001$ ) sa statističkom značajnosti između sve tri skupine. Nešto slabija, ali ipak značajna razlika je nađena i za vrijednosti ukupnoga kolesterola ( $P = 0,04$ ) s istim smjerom između skupina, a niti ovdje nije bilo statistički značajne razlike PHT u odnosu na HT.

Također je postojala razlika u testovima jetrene funkcije. Skupina PHT je imala više vrijednosti bilirubina ( $P = 0,01$ ), GGT i ALT ( $P < 0,001$ ), AP i LDH ( $P = 0,01$ ) te AST ( $P = 0,02$ ) u odnosu na skupinu NT, niže u odnosu na skupinu HT. Nije bilo značajne razlike u koncentraciji renina i NT pro-BNP između skupina AT.

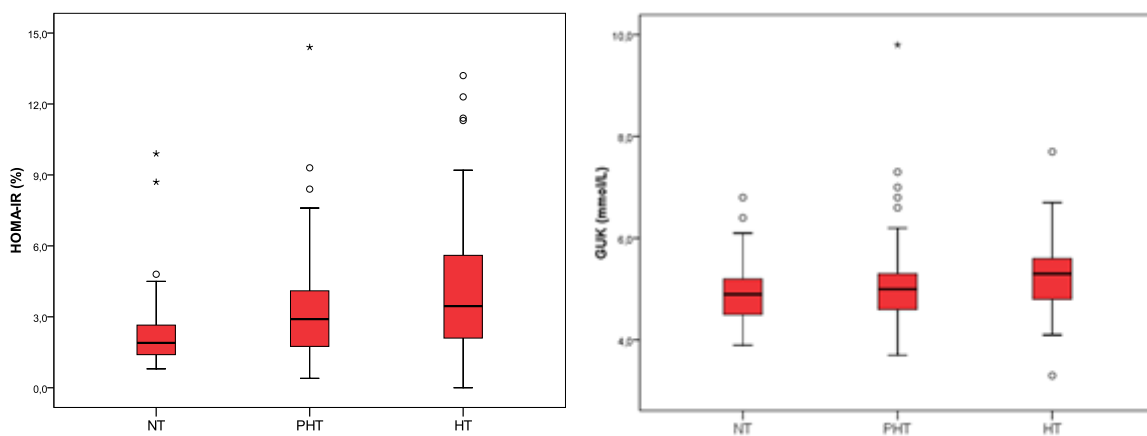
**Tablica 5. Razlike u metaboličkim i ostalim biokemijskim parametarima ispitanika podijeljenih u skupine prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

	NT (n=103)	PHT (n=140)	HT (n=80)	P*
Mokraćna kiselina	252 (211 - 307)	297 (244,5 - 370)	328 (274 - 412,8)	<b>&lt;0,001</b>
GUK (mmol/L) †	4,9 (4,5 - 5,2)	5 (4,6 - 5,3)	5,3 (4,8 - 5,6)	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c (%) ††	5,1 (4,9 - 5,4)	5,1 (4,9 - 5,1)	5,2 (5 - 5,4)	<b>0,01</b>
HbA1c IS (mmol/mol) ††	33 (31 - 35)	32 (30 - 33)	33,5 (31 - 35)	<b>0,02</b>
Inzulin (mIU/L)	9,25 (6,6 - 14,63)	13,4 (8,6 - 17,7)	14,9 (10 - 25,9)	<b>0,002</b>
HOMA IR (%) ‡	1,9 (1,4 - 2,7)	2,9 (1,7 - 4,1)	3,5 (2,1 - 5,6)	<b>0,001</b>
HOMA β (%β)	164,3 (102,5 -	203,2 (122,4 -	177,1 (120,6 -	0,17
Kolesterol ukupni	4,9 (4,3 - 5,6)	5,2 (4,55 - 5,7)	5,2 (4,6 - 5,9)	<b>0,04</b>
HDL-kolesterol	1,3 (1,1 - 1,6)	1,3 (1,1 - 1,7)	1,3 (1 - 1,6)	0,35
LDL-kolesterol	3,0 (2,4 - 3,6)	3,1 (2,6 - 3,7)	3,1 (2,6 - 3,9)	0,32
Trigliceridi (mmol/L) ¶	0,9 (0,7 - 1,4)	1,0 (0,7 - 1,5)	1,4 (0,9 - 2)	<b>&lt;0,001</b>
AP (U/L) ‡	56 (50 - 70)	66 (54 - 74,3)	68 (53,8 - 81,5)	<b>0,01</b>
GGT (U/L) †	19 (13 - 25,5)	22 (15,8 - 35,3)	29 (19,5 - 53)	<b>&lt;0,001</b>
AST (U/L) ¶	18 (15 - 22)	21,5 (17,8 - 26,3)	22 (18 - 32,3)	<b>0,002</b>
ALT (U/L) ¶	18 (12,5 - 28,5)	25 (17 - 38)	31 (19 - 56)	<b>&lt;0,001</b>
LDH (U/L) §	167,5 (151,3 -	173 (158,5 -	179 (166,0 - 209,0)	<b>0,01</b>
Bilirubin (μmol/L) ¶	10,2 (7,7 - 12,2)	13,25 (9,3 -	13,8 (8,4 - 18,7)	<b>0,01</b>
Renin (ng/L)	11,6 (7 - 18,15)	13,9 (9,9 - 43,1)	11,5 (8,4 - 24,1)	0,08
NT pro-BNP (ng/L)	37 (22 - 63)	23 (17 - 40)	25 (17 - 38)	0,08

\*Kruskal Wallis test, [Medijan (25%-75%)]; NT-normotoničari; PHT- predhipertoničari; HT- hipertoničari; GUK- glukoza u krvi; HbA1c- glikozilirani hemoglobin A1c; HOMA-IR - engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*; HOMA β- engl. *Homeostasis Model Assessment of β- Cell Function*; HDL- engl. *High-density Lipoprotein*; LDL- engl. *Low-density lipoprotein*; AP- alkalna fosfataza; GGT- gama glutamiltransferaza; AST- aspartat aminotransferaza; ALT- alanin aminotransferaza; LDH- laktat dehidrogenaza; NT pro-BNP- engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*; Post hoc Conover: †NT vs. HT, PHT vs. HT, †† PHT vs. HT, ‡NT vs. PHT, NT vs. HT; ¶NT vs. PHT, NT vs. HT, PHT vs. HT; §NT vs. HT

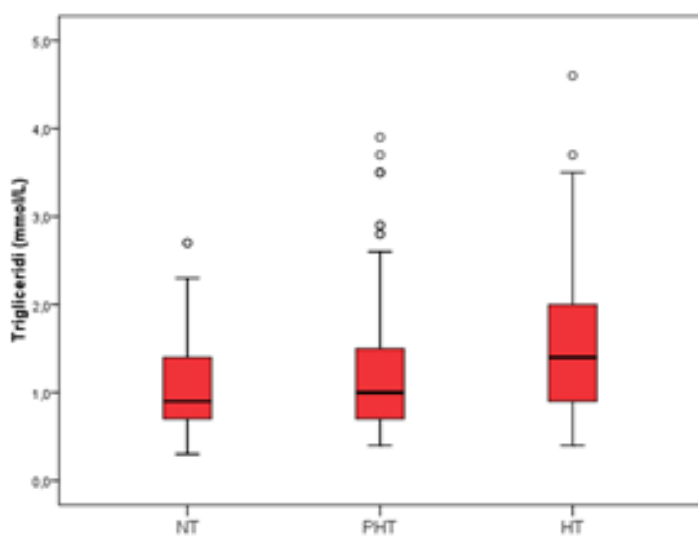
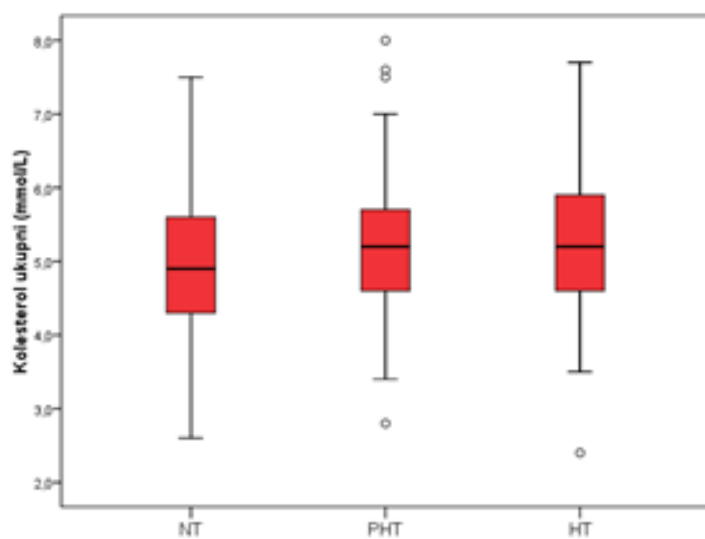


**Slika 11.** Razlika u vrijednosti mokraćne kiseline u serumu ( $\mu\text{mol/L}$ ) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka



**Slika 12.** Razlika u HOMA-IR (%) i GUK (mmol/L) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka





**Slika 13.** Razlike u vrijedostima ukupnoga kolesterola (mmol/L) i triglicerida (mmol/L) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.

### 5.2.3. Razlike u parametrima bubrežne funkcije

Skupine su se međusobno razlikovale u serumskim i urinarnim parametrima bubrežne funkcije (**Tablica 6**). Skupina PHT je imala statistički značajno veće vrijednosti serumskoga kreatinina u odnosu na skupinu NT ( $P=0,001$ ), ali nije bilo razlike između PHT i HT. Nije bilo razlika u vrijednostima serumskih elektrolita. Nije bilo značajne razlike u eGFR na standardiziranu tjelesnu površinu koja je u sve tri skupine odgovarala glomerularnoj hiperfiltraciji, ali nakon prilagođavanja prema aktualnoj tjelesnoj površini, uočena je statistički značajna razlika s porastom GFR u skupinama višega AT ( $P=0,009$ ). Skupina HT je imala statistički značajno veće vrijednosti albumina u porciji urina ( $P=0,02$ ) u odnosu na druge skupine, te A1M ( $P=0,009$ ) u odnosu na PHT (**Slika 14**), no nakon standardizacije na gram kreatinina, statistička značajnost više nije postojala. U skupini PHT uočena je najniža vrijednost A1mCR u porciji urina ( $P=0,07$ ).

Između skupina je postojala razlika u koncentraciji natrija u porciji urina, s porastom vrijednosti od skupine najnižega AT do skupine najvišega AT, iako nije postignuta statistička značajnost ( $P=0,07$ ). Nismo uočili razlike u koncentraciji kalija u porciji urina između skupina AT (**Slika 15**). Nije bilo statistički značajne razlike između skupina u omjeru natrija i kalija u porciji urina niti FENa, no ipak se uočava trend veće FENa u skupini HT u odnosu na NT i PHT.

Skupine su se razlikovale u procjenjenoj 24-satnoj kaliuriji prema Tanaka ( $P=0,002$ ) i Kawasaki ( $P<0,001$ ) jednadžbama, s porastom kaliurije u skupinama višega AT, ali nije bilo statistički značajne razlike između NT i PHT. Osim kaliurije, postojala je statistički značajna razlika u procjenjenoj 24-satnoj natriuriji prema Tanaka ( $P=0,05$ ) i Kawasaki ( $P=0,009$ ) jednadžbama, ali ne i prema Intersalt jednadžbi. Statistički značajna razlika je postojala samo između skupina NT i HT ( $P<0,05$ ), ali ne i NT vs. PHT i PHT vs. HT. Skupine su se međusobno razlikovale u procjenjenjenom unosu kuhinjske soli prema Tanaka ( $P=0,05$ ) i Kawasaki ( $P=0,009$ ) jednadžbama koji je bio visok u sve tri skupine AT, ali ipak nešto niži u skupini NT u odnosu na preostale dvije skupine, a statistički značajna razlika je postojala između NT i HT ( $P<0,05$ ) (**Tablica 6, Slika 16**). Nije bilo statistički značajne razlike u parametrima bubrežne funkcije izmjerenima iz uzorka sakupljenoga 24-satnog urina u podskupini 158 ispitanika, no uočava se trend veće albuminurije u skupinama višega AT (**Tablica 7**).

**Tablica 6. Razlike u serumskim i urinarnim parametrima bubrežne funkcije ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

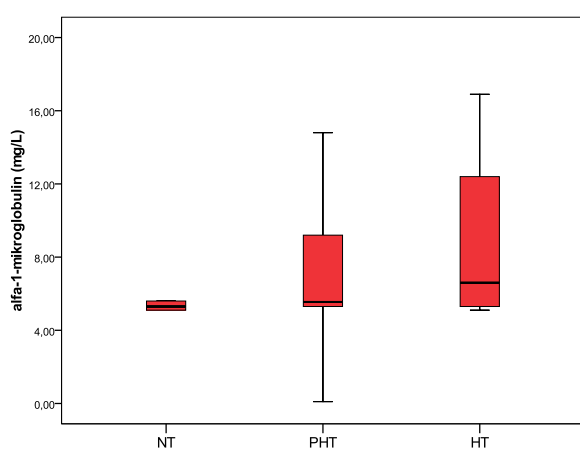
	NT (n=103)	PHT (n=140)	HT (n=80)	P*
Kalij u serumu (mmol/L)	4,3 (4,2 - 4,63)	4,4 (4,1 - 4,7)	4,3 (4,1 - 4,5)	0,09
Natrij u serumu (mmol/L)	140 (139 - 141)	140 (139 - 142)	140 (139 - 141)	0,48
Kreatinin u serumu (μmol/L) †	68 (63 - 76)	75 (65 - 86)	74 (65 - 86,3)	<b>0,001</b>
CKD-EPI eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	107 (96,3 - 115)	105 (91 - 113)	104,5 (94 - 110)	0,32
eGFR (ml/min)	113,3 (100,6-121,9)	116,2 (102,4-129,9)	122,5 (105,2-134,5)	<b>0,009</b>
Kalij, urin porcija (mmol/L)	32 (23 - 44)	35 (22,7- 48,3)	36,8 (26- 46)	0,12
Natrij, urin porcija (mmol/L)	103 (74-149)	118 (89,5-162,5)	127 (91 - 160)	<0,09
Kreatinin, urin porcija (mmol/L)	8,75 (6,7 - 13,7)	10,8 (6,8 - 14,3)	10,6 (6,8 - 13,9)	0,31
Albumin, urin porcija(mg/L)	7,5 (4 - 13)	7 (5 - 13)	11 (5,4 - 18)	<b>0,02</b>
ACR (mg/g kreatinina)	4,14 (2,64 - 6,05)	4,1 (2,3 - 6,6)	4,7 (2,8 - 8,3)	0,54
A1M (mg/L) ‡	5,3 (5,1 - 5,8)	5,6 (5,3 - 9,5)	6,6 (5,3 - 12,5)	<b>0,009</b>
A1mCR (mg/g kreatinina)	5,6 (3,3 - 7,7)	4,3 (3,2 - 6,7)	5,1 (3,6 - 8,4)	0,07
RVM (kg/L)	1018 (1013 -1024)	1020 (1015 - 1025)	1018,5 (1015- 1020)	0,05
Na/K u porciji urina	3,3 (2,5 - 4,5)	3,3 (2,4 - 5,2)	3,1 (2,4 - 4,1)	0,71
FENa (%)	0,6 (0,33 – 0,80)	0,60 (0,40 – 0,80)	0,60 (0,50 – 0,80)	0,47
Tanaka 24-satna kaliurija (mEq/dan) ¶	38,43 (31,3 - 45,5)	40,64 (33,9 - 46,3)	44,95 (39 - 48,9)	<b>0,002</b>
Kawasaki 24-satna kaliurija (mEq/dan) ¶	46,54 (36,4 - 57,5)	48,22 (40,1 - 61,3)	57,14 (45,9 - 64,8)	<b>&lt;0,001</b>
Tanaka 24-satna natriurija (mEq/dan) ‡	160,03 (128,2 - 185,2)	163,99 (137,8 - 187,5)	167,85 (154,7 - 184,8)	<b>0,05</b>
Kawasaki 24-satna natriurija (mEq/dan) ‡	198,03 (145,7 - 241)	204,48 (168,2 - 250,3)	225,48 (190,7 - 251)	<b>0,009</b>
Intersalt 24-satna natriurija (mmol/dan)	172,76 (141,9 - 231,8)	165,56 (136 - 210,4)	168,89 (147,7 - 209)	0,50
Tanaka procjenjeni unos kuhinjske soli (g/dan) ‡	9,35 (7,5 - 10,8)	9,58 (8,1 - 11)	9,81 (9 - 10,8)	<b>0,05</b>
Kawasaki procjenjeni unos kuhinjske soli (g/dan) ‡	11,57 (8,5 - 14,1)	11,95 (9,8 - 14,6)	13,17 (11,1 - 14,7)	<b>0,009</b>
Intersalt procjenjeni unos kuhinjske soli (g/dan)	10,09 (8,3 - 13,5)	9,67 (7,9 - 12,3)	9,87 (8,6 - 12,2)	0,50

\*Kruskal Wallis test [Medijan (25%-75%)]; NT=normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT=hipertoničari; CKD-EPI eGFR= procijenjena brzina glomerularne filtracije (*engl.Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*); ACR= *engl.albumin creatinine ratio in urine*; A1M= alpha 1- mikroglobulin; A1mCR= *engl. alpha 1-mikroglobulin creatinine ratio*; RVM= relativna volumna masa urina; Na/K= omjer natrija i kalija u urinu; FENa= frakcijska ekskrecija natrija; T- prema Tanaka jednadžbi; Post hoc Conover: † NT vs. PHT i NT vs. HT, ‡ NT vs. HT, ¶ NT vs.HT i PHT vs. HT

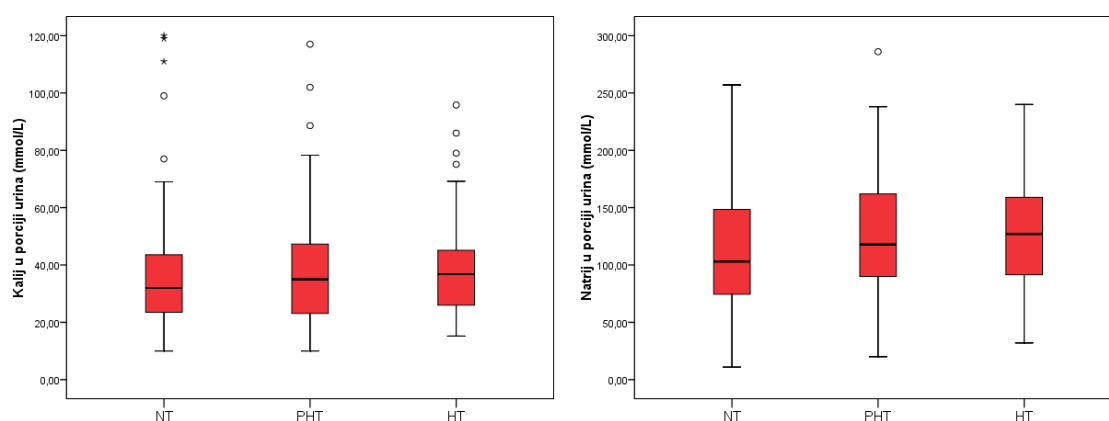
**Tablica 7. Razlike u parametrima bubrežne funkcije iz 24-satnoga urina ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

	NT (n=43)	PHT (n=60)	HT (n=55)	P*
24-satna kaliurija (mmol/dU)	57,8 (38,9 – 64)	57,9 (47,1 – 79,1)	58,8 (40,6 – 70,3)	0,43
24-satna natriurija (mmol/dU)	184 (149 – 234)	151 (109 – 223,5)	167 (124 – 209)	0,32
24-satna kreatininurija (mmol/dU)	12,4 (10,1 - 16,3)	14,6 (11,8 - 20,7)	14,6 (10,8 - 17,6)	0,06
24-satna albuminurija (mg/dU)	7,6 (4,59 - 14,45)	7,8 (5 - 13,5)	8,8 (5,9 - 16,7)	0,37
Klirens kreatinina (ml/min)	132 (102 - 150)	126 (102 - 154,5)	126 (96 - 162)	0,91
Volumen urina (ml/dU)	1600 (1370-150)	1800 (1213 - 2338)	1520 (1128-1915)	0,19

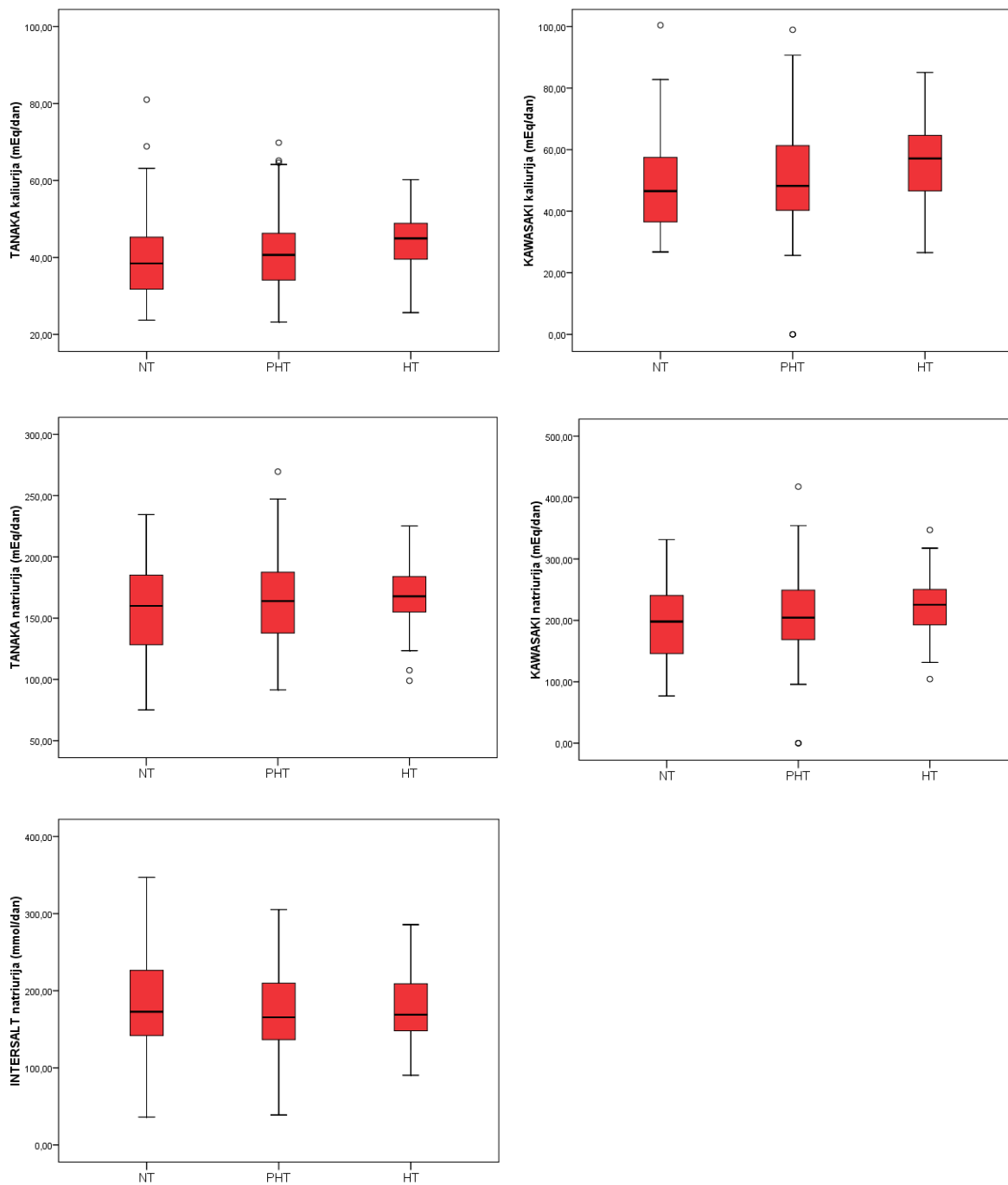
\*Kruskal Wallis test [Medijan (25%-75%)] ; NT=normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT=hipertoničari



**Slika 14.** Razlika u vrijednosti A1M (mg/L) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.



**Slika 15.** Razlike u koncentraciji kalija i natrija u porciji urina (mmol/L) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.



**Slika 16.** Razlike u procjenjenoj 24-satnoj natriuriji i 24-satnoj kaliuriji (Tanaka, Kawasaki i Intersalt jednadžbe) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.

### 5.3. Obilježja kontinuiranoga mjerenja arterijskoga tlaka ispitanika razvrstanih u skupine arterijskoga tlaka prema JNC-7 klasifikaciji

Kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka je učinjeno u podskupini od 175 ispitanika od kojih su 26,9% bili normotoničari, 38,9% predhipertoničari te 34,3% hipertoničari. Skupine su se međusobno statistički značajno razlikovale po srednjim vrijednostima prosječnoga 24-satnoga, dnevnoga i noćnoga SAT i DAT ( $P < 0,001$ ), srednjoj vrijednosti 24-satnoga, dnevnoga i noćnoga srednjeg arterijskoga tlaka (engl. mean arterial pressure, MAP) ( $P < 0,001$ ) s najnižim vrijednostima u skupini NT, višim u skupini PHT te najvišim u skupini HT. U skupini PHT izmjerene su najviše vrijednosti 24-satnoga, dnevnoga i noćnoga tlaka pulsa (TP), ali statistička značajnost je bila između NT i PHT te NT i HT, ali ne i PHT i HT (**Slika 17**). Zanimljivo je da nije bilo značajnih razlika u srednjoj vrijednosti srčane frekvencije (engl. *heart rate*, HR) između skupina (**Tablica 8**).

Skupine su se međusobno razlikovale u varijabilnosti AT izraženoj kao standardna devijacija dnevnih ( $P < 0,001$ ) i noćnih ( $P = 0,02$ ) vrijednosti SAT te dnevnih ( $P = 0,01$ ) i noćnih ( $P = 0,02$ ) vrijednosti DAT, ali ne kada je varijabilnost izražena kao koeficijent varijabilnosti. Između skupina je utvrđena značajna razlika u udjelima ukupnoga prekoračenja graničnih vrijednosti iznad normale (tzv. UKIN) sistoličkoga i dijastoličkoga AT tijekom dnevnih i noćnih mjerenja, gdje je skupina PHT imala intermedijarne vrijednosti u odnosu na preostale dvije skupine ( $p < 0,001$ ) (Tablica ). Razlike između pojedinih skupina prikazana je tablično (**Tablica 8**).

Skupine su se međusobno razlikovale u dnevno-noćnom sniženju AT (**Tablica 9**). Skupina HT je imala statistički značajno manje noćno sniženje DAT u odnosu na ostale dvije skupine ( $P = 0,02$ ) (**Tablica 9 i Slika 18**). Skupine se nisu razlikovale po raspodjeli ispitanika s obzirom na kategoriju dnevno-noćnoga sniženja AT, iako se uočava trend većeg udjela ispitanika u kategoriji tzv. „nondipper“ i „reverznih dippera“ za SAT u skupini PHT u odnosu na ostale dvije skupine.

Nismo našli statistički značajne razlike između skupina u jutarnjem porastu AT (**Tablica 9**).

**Tablica 8. Razlike u osnovnim KMAT parametrima ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

KMAT parametar	NT (n=47)	PHT (n=68)	HT (n=60)	P*
24-satni SAT (mmHg) †	118,22 (7,72)	131,05 (10,76)	138,05 (15,21)	<0,001
24-satni DAT (mmHg) †	72,29 (5,83)	79,15 (6,73)	89,32 (11,13)	<0,001
Dnevni SAT (mmHg) †	120,98 (7,93)	134,08 (10,47)	139,93 (16,13)	<0,001
Dnevni DAT (mmHg) †	74,96 (6,22)	81,94 (6,89)	91,54 (10,97)	<0,001
Noćni SAT (mmHg) ††	108,76 (9,45)	121,14 (13,13)	126,98 (18,53)	<0,001
Noćni DAT (mmHg) †	63,53 (6,89)	70,02 (8,27)	81,56 (12,66)	<0,001
24-satni TP (mmHg) †††	44,93 (5,5)	51,35 (10,38)	47,9 (8,61)	0,002
Dnevni TP (mmHg) †††	45,03 (5,7)	51,82 (10,48)	49,57 (11,27)	0,004
Noćni TP (mmHg) †††	44,33 (5,56)	50,75 (11,35)	46,85 (10,13)	0,005
24-satni MAD (mmHg) †	92,77 (6,02)	101,19 (6,37)	110,42 (12,05)	<0,001
Dnevni MAD (mmHg) †	95,55 (6,38)	104,05 (6,15)	113,19 (12,19)	<0,001
Noćni MAD (mmHg) †	83,7 (7,29)	91,84 (8,96)	101,85 (13,09)	<0,001
24-satni HR (/min)	76,36 (9,97)	75,77 (10,77)	77,48 (9,62)	0,65
Dnevna HR (/min)	79,75 (10,83)	79,71 (10,95)	80,75 (9,9)	0,84
Noćna HR (/min)	65,11 (9,55)	64,48 (10,39)	67,93 (10,2)	0,16
CoV 24-satni SAT	13,67 (2,59)	14,33 (4,26)	13,52 (4,52)	0,50
CoV 24-satni DAT	11,41 (2,29)	11,37 (3,53)	10,48 (3,46)	0,25
SD dnevni SAT (mmHg) ††	11,89 (2,54)	13,97 (3,63)	15,1 (3,58)	<0,001
SD dnevni DAT (mmHg) †††	9,45 (2,19)	10,53 (2,91)	11,12 (2,75)	0,01
SD noćni SAT (mmHg) †††	9,07 (2,57)	11,29 (4,13)	12,44 (8,42)	0,02
SD noćni DAT (mmHg) ††	7,7 (2,33)	9,32 (3,43)	9,4 (3,74)	0,02
UKIN dnevni SAT (%) ‡	9,4 (12,4)	34,53 (24,21)	52,55 (28,49)	<0,001
UKIN dnevni DAT (%) ‡	9,67 (10,98)	26,2 (19,81)	56,51 (27,99)	<0,001
UKIN noćni SAT (%) ††	12,31 (18,66)	38,73 (33,1)	51,31 (33,34)	<0,001
UKIN noćni DAT (%) ‡	6,76 (10,83)	22,61 (23,07)	50,73 (35,34)	<0,001

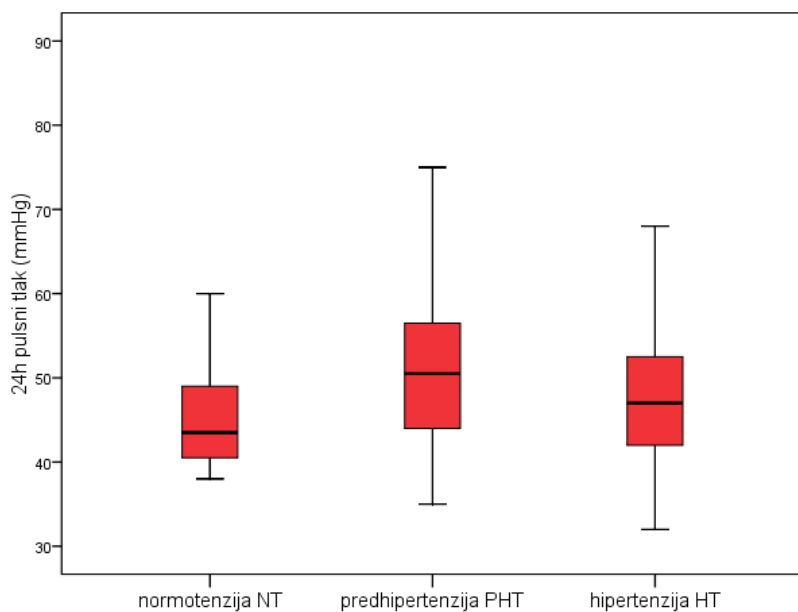
\*ANOVA [aritmetička sredina (SD)]; KMAT= kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka; NT- normotoničari; PHT- predhipertoničari; HT- hipertoničari; SAT-sistolički arterijski tlak; DAT- dijastolički arterijski tlak; TP- tlak pulsa; MAD- srednji arterijski tlak (*engl. mean arterial pressure*); HR- srčana frekvencija (*engl. heart rate*); CoV= koeficijent varijabilnosti; SD= standardna devijacija; UKIN= ukupna količina iznad normale; Post hoc Scheffe: †NT vs.PHT, NT vs. HT, PHT vs.HT; †† NT vs.PHT, NT vs.HT; †††NT vs.PHT; Pos hoc Bonferroni: ‡NT vs.PHT, NT vs.HT, PHT vs.HT; †††NT vs.PHT, NT vs.HT;

**Tablica 9. Razlike u vrijednostima noćnoga sniženja i jutarnjega porasta arterijskoga tlaka i raspodjeli prema fenotipu noćnoga sniženja arterijskoga tlaka ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

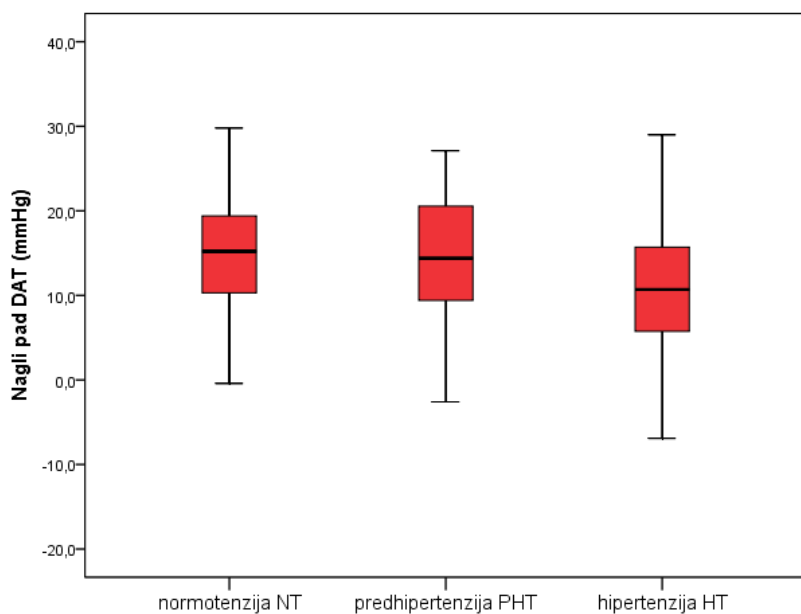
	NT (n=47)	PHT (n=68)	HT (n=60)	P
Noćno sniženje SAT (mmHg)	10,1 (5,6-14,4)	9,9 (6,25-13,38)	10 (6-12,4)	0,97 <sup>†</sup>
Noćno sniženje DAT (mmHg) <sup>II</sup>	15,2 (9,8-19,7)	14,4 (9,35-20,58)	10,7 (5,6-16,1)	<b>0,02<sup>†</sup></b>
Noćno sniženje SAT [n(%)]				
ekstremni <i>dipper</i>	3 (6,8)	1 (1,6)	2 (3,6)	
<i>dipper</i>	20 (45,5)	31 (48,4)	26 (47,3)	
<i>nondipper</i>	21 (45,5)	28 (43,8)	24 (43,6)	0,85 <sup>*</sup>
<i>inverter</i>	1 (2,3)	4 (6,3)	3 (5,5)	
Ukupno	45 (100)	64 (100)	55 (100)	
Noćno sniženje DAT [n(%)]				
ekstremni <i>dipper</i>	10 (22,2)	18 (28,1)	8 (14,5)	
<i>dipper</i>	24 (53,3)	28 (43,8)	22 (40)	
<i>nondipper</i>	10 (22,2)	14 (21,9)	21 (38,2)	0,22 <sup>*</sup>
<i>inverter</i>	1 (2,2)	4 (6,3)	4 (7,3)	
Ukupno	45 (100)	64 (100)	55 (100)	
Jutarnji porast AT				
Jutarnji porast SAT (mmHg)	19,62 (10,2 – 25,8)	15,1 (6,2 – 24,9)	15,95 (10,3 – 22,9)	0,80
Jutarnji porast DAT (mmHg)	15,38 (6,8 – 23,8)	13,7 (7,57 – 21,2)	12,3 (7,8 – 21,0)	0,86

† Kruskal Wallis test [Medijan (25%-75%)]; \* $\chi^2$  test; NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari; SAT= sistolički arterijski tlak; DAT= dijastolički arterijski tlak; AT= arterijski tlak; Posthoc Conover: <sup>II</sup> NT vs. PHT i PHT vs. HT





**Slika 17.** Razlika u 24h- tlaku pulsa (mmHg) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.



**Slika 18.** Razlika u noćnom sniženju dijastoličkoga AT (mmHg) ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.

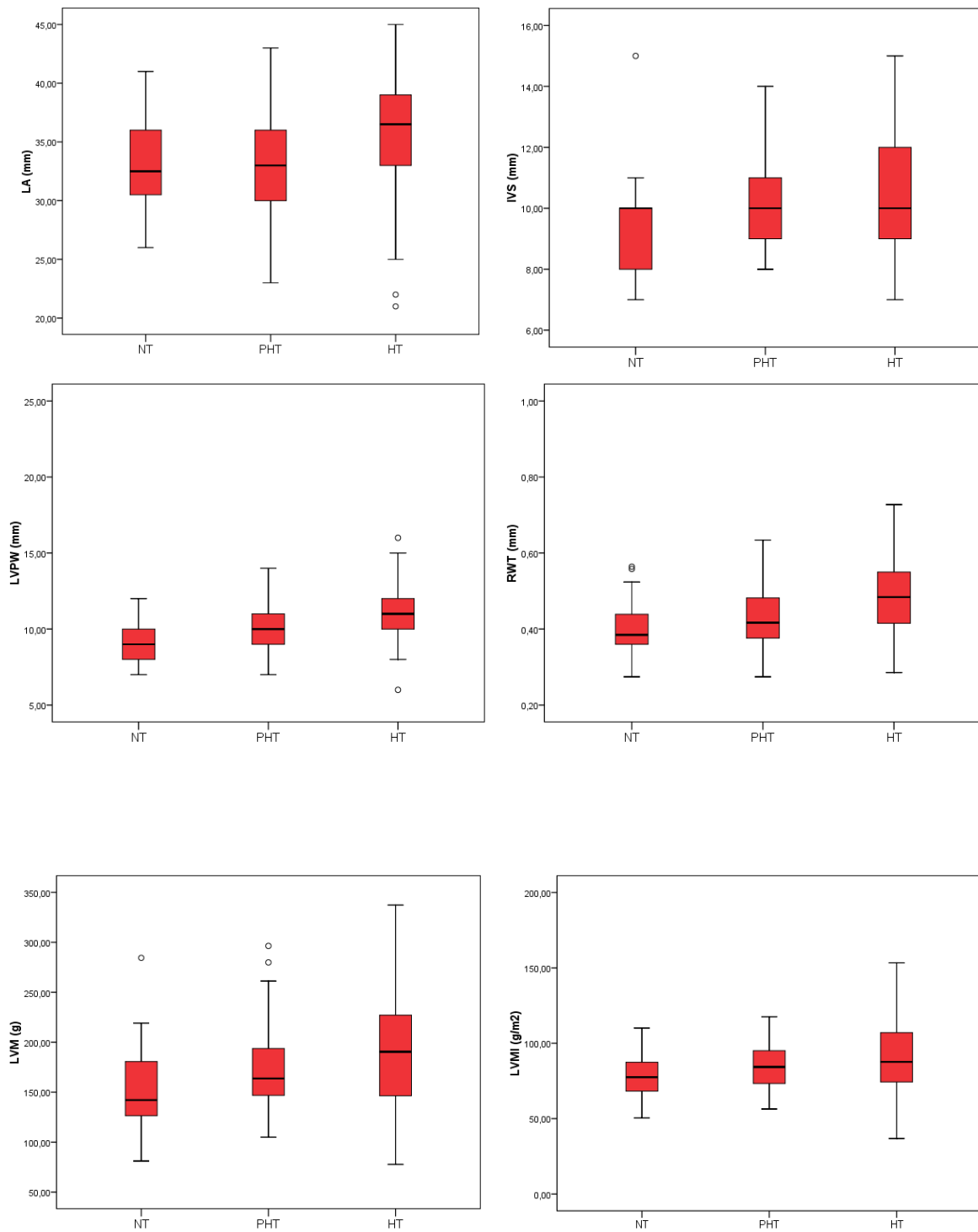
## 5.4. Obilježja UZV srca ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka

PHT su imali intermedijarne vrijednosti u odnosu na ostale skupine za većinu ehokardiografskih parametara, ali važno je naglasiti da nije bilo značajne razlike između PHT i HT u debljini interventrikularnoga septuma i indeksiranoj masi lijevoga ventrikula (**Tablica 10, Slika 19**). HT su imali statistički značajno veći neindeksirani volumen lijevog atrija ( $P=0,007$ ) od PHT i NT (**Slika 19**). Nije bilo razlike u parametrima sistoličke funkcije lijevoga ventrikula, ali je uočena značajna razlika dijastoličkoj funkciji, tzv.  $E/e'$  ( $P=0,03$ ) i srčanom minutnome volumenu ( $P=0,002$ ) gdje je skupina PHT imala intermedijarne vrijednosti u odnosu na skupine NT i HT, ali nije bilo statistički značajne razlike između PHT i HT. Nije bilo razlike u ukupnoj perifernoj vaskularnoj rezistenciji.

**Tablica 10. Razlike u ehokardiografskim parametrima ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

	NT (n=41)	PHT (n=52)	HT (n=50)	P*
LA (mm) <sup>§§§</sup>	32,5 (30,3 - 36)	33 (30 - 36)	36,5 (32,8 - 39)	<b>0,007</b>
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	20,8 (16,8 - 23,6)	19,1 (16,5 - 22,7)	21,2 (17,4 - 26)	0,25
LV (mm)	47 (44 - 50,5)	49 (45 - 51)	46,5 (43 - 52)	0,43
IVS(mm) <sup>§§</sup>	10 (8 - 10)	10 (9 - 11)	10 (9 - 12)	<b>0,02</b>
LVPW (mm) <sup>§</sup>	9 (8 - 10,5)	10 (9 - 11)	11 (10 - 12)	<b>&lt;0,001</b>
LVM (g) <sup>§</sup>	142,1 (122,3 - 180,9)	163,72 (146,4 - 193,8)	190,4 (145,9 - 228,3)	<b>0,001</b>
LVMi (g/m <sup>2</sup> ) <sup>§§</sup>	77,5 (67,6-88,3)	84,3(73,3-95,9)	87,7 (74,3-107,4)	<b>0,01</b>
RWT (cm) <sup>§</sup>	0,4 (0,4 - 0,4)	0,4(0,4-0,5)	0,5 (0,4 - 0,6)	<b>&lt;0,001</b>
E/A	1,3 (1 - 1,5)	1,3 (1 - 1,5)	1,3 (1 - 1,5)	0,89
$E/e'$ <sup>§§</sup>	7 (5,6 - 8,7)	7,4 (6,3 - 9)	8,2 (6,8 - 9,4)	<b>0,03</b>
SV (ml)	67,5 (58,5 - 82,8)	74 (63,5 - 86)	74 (61 - 95,5)	0,24
EFLV(%)	66 (62 - 70)	64 (60 - 69)	67 (62 - 68,3)	0,34
MVDT (msec)	189 (163 - 234)	180,5 (158 - 213,8)	176 (158,3 - 205)	0,5
CO (L/min) <sup>§§§</sup>	5,1 (3,9 - 5,8)	5,1 (4,6 - 6,5)	6,7 (5,2 - 10,4)	<b>0,002</b>
TPR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	1468,2 (1345,7 – 1805,8)	1562,3 (1241,2 – 1807,4)	1493,8 (1297,6 – 1964,9)	0,61

\* Kruskal Wallis test ( medujan i interkvartilni raspon); NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari; LA= lijevi atrij; LAVI= indeksirani volumen lijevoga atrija;LV= lijevi ventrikul; IVS-interventrikularni septum; LVPW= stražnji zid lijevoga ventrikula (*engl. left ventricul posterior wall*); LVM= masa lijevoga ventrikula (*engl. left ventricule mass*); LVMi= indeksirana masa lijevoga ventrikula; RWT=relativna debljina stijenki lijevoga ventrikula; E/A= omjer vršne brzine mitralnog protoka krvi u ranoj dijastoli i vršne brzine protoka krvi tijekom atrijske kontrakcije;  $E/e'$ =omjer brzine ranog mitralnog protoka krvi i mitralnog protoka u ranoj dijastoli; SV= udarni volumen krvi (*engl. stroke volume*); EFLV= e젝cijska frakcija lijevoga ventrikula; MVDT=deceleracijsko vrijeme mitralne valvule (*engl. mitral valve deceleration time*); CO= srčani minutni volumen (*engl. cardiac output*); BSA=tjelesna površina (*engl. body surface area*); TPR= ukupna periferna rezistencija (*engl. toral peripheral resistance*);Post hoc Conover : <sup>§</sup> NT vs.PHT, NT vs.HT, PHT vs.HT; <sup>§§</sup> NT vs. HT; <sup>§§§</sup> NT vs.HT, PHT vs.HT;



**Slika 19.** Razlike u ehokardiografskim parametrima ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.

## 5.5. Razlike u vrijednostima uromodulina

### 5.5.1. Razlike u vrijednostima uromodulina ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka

Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrijednostima neindeksiranog nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ), niti indeksiranog iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) u urinu između ispitanika kategoriziranih prema JNC-7 klasifikaciji AT (**Tablica 11**) (**Slike 20 i 21**). Nije postojala razlika u raspodjeli ispitanika po skupinama AT obzirom na intertercilne razlike u koncentraciji UM (**Tablica 12**).

**Tablica 11. Razlike u vrijednostima uromodulina ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

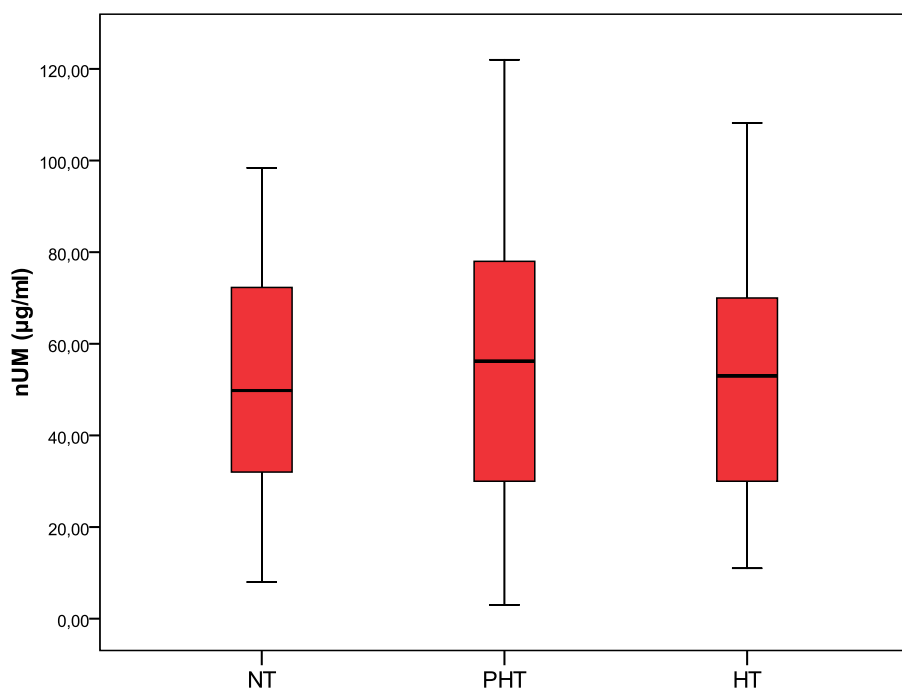
	NT (n=103)	PHT(n=140)	HT (n=80)	P*
nUM ( $\mu\text{g/ml}$ )	49,8 (32 - 74,6)	56,1 (29,8 - 78)	52 (27 - 70)	0,56
iUM ( $\text{mg/g}$ kreatinina)	43 (27 - 66)	42,9 (25,5 - 65,3)	40,6 (24,1 - 60,4)	0,73

\*Kruskal Wallis test, Medijan (25%-75%) ; NT=normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT=hipertoničari; nUM= neindeksirani uromodulin; iUM= indeksirani uromodulin

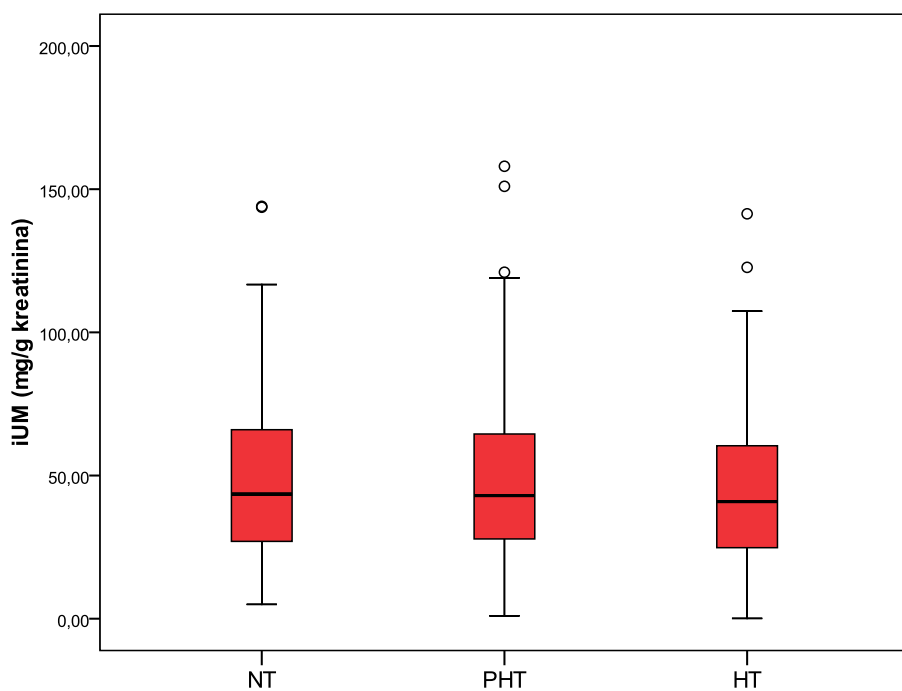
**Tablica 12. Distribucija ispitanika ovisno o tercilama uromodulina po skupinama arterijskoga tlaka prema JNC-7 klasifikaciji i**

	NT	PHT	HT	P
nUM ( $\mu\text{g/ml}$ )	n (%)			
do 32	26 (26)	40 (29)	20 (27)	0,86
33 do 47	20 (20)	21 (15)	15 (20)	
48 i više	53 (54)	77 (56)	40 (53)	
Ukupno	99(100)	138(100)	75(100)	
iUM ( $\text{mg/g}$ kreatinina)	n(%)			
do 32,1	31 (32)	42 (32)	30 (40)	0,69
32,2 do 54,9	34 (35)	44 (33)	20 (27)	
55 i više	31 (32)	46 (35)	25 (33)	
Ukupno	96(100)	132(100)	75(100)	

$\chi^2$  test; nUM= neindeksirani uromodulin; iUM=indeksirani uromodulin; NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari



**Slika 20.** Razlika u koncentraciji nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) i iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) između skupina arterijskoga tlaka.



**Slika 21.** Razlika u koncentraciji iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) između skupina arterijskoga tlaka.

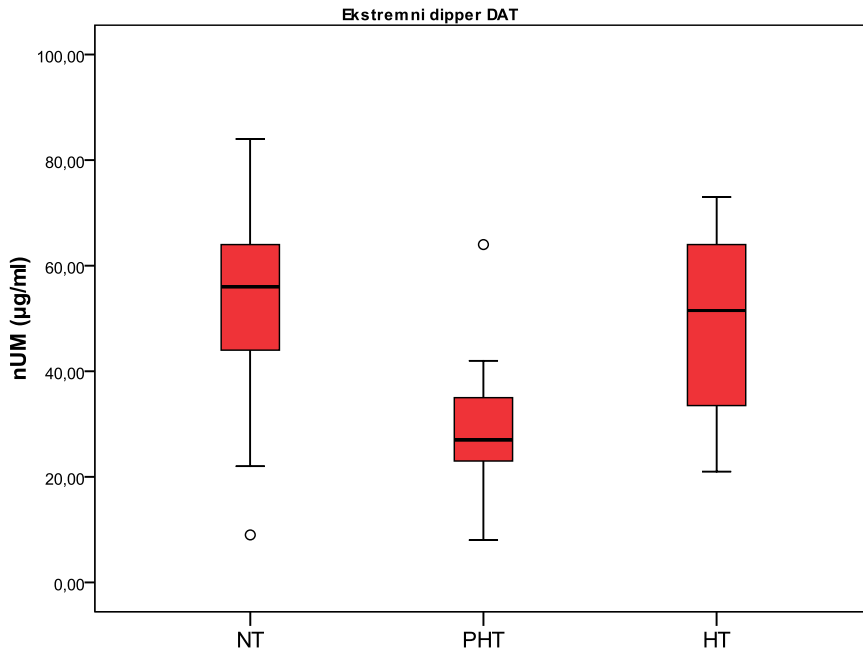
### 5.5.2. Razlike u vrijednostima uromodulina ovisno o fenotipu noćnoga sniženja arterijskoga tlaka ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka

Nakon podjele prema noćnome sniženju AT unutar svake kategorije AT prema JNC-7 klasifikaciji, nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima nUM (P=0,006) i iUM (P=0,02) u skupini ekstremnih „dipper-a“ DAT, odnosno niže vrijednosti u nUM i iUM u skupini s PHT u odnosu na ostale dvije skupine (**Tablica 13**) (**Slike 22 i 23**).

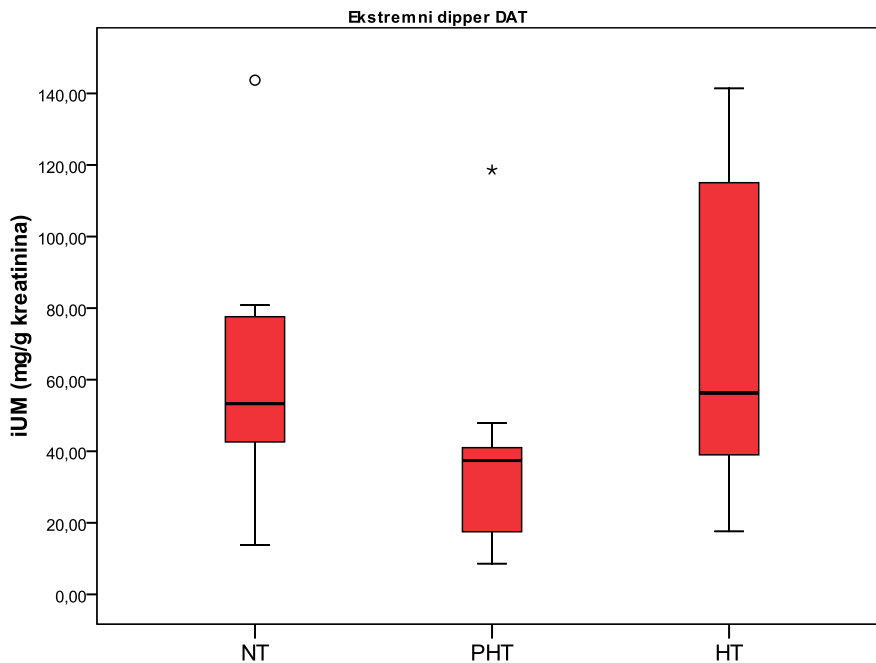
**Tablica 13. Razlika u vrijednostima nUM i iUM ovisno o fenotipu noćnoga sniženja arterijskoga tlaka ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka**

	nUM (µg/ml)			P*
	NT	PHT	HT	
Kategorija „dipping“ SAT				
Ekstremni dipper	50 (44 - 80)	38 <sup>#</sup>	31 (16 - 35)	0,23†
Dipper	46 (32 - 63)	38 (24 - 76)	49 (37 - 64)	0,49
Nondipper	38 (26 - 50)	40 (25 - 66)	54 (25 - 78)	0,36
Inverter	34 <sup>#</sup>	47 (26 - 61)	56 (27 - 80)	0,88†
Kategorija „dipping“ DAT				
Ekstremni dipper <sup>‡</sup>	56 (33 - 72)	27 (22 - 38)	52 (30 - 64)	<b>0,006</b>
Dipper	39 (29 - 50)	45 (27 - 76)	54 (33 - 80)	0,34
Nondipper	40 (26 - 62)	56 (32 - 78)	41 (28 - 68)	0,55
Inverter	36 <sup>#</sup>	47 (26 - 61)	56 (34 - 75)	0,72†
	iUM (mg/g kreatinina)			P*
	NT	PHT	HT	
Kategorija „dipping“ SAT				
Ekstremni dipper	53 (41 - 144)	18 <sup>#</sup>	52 (36 - 45)	0,34†
Dipper	55 (43 - 72)	43 (33 - 52)	44 (31 - 91)	0,35
Nondipper	41 (23 - 64)	34 (23 - 52)	38 (21 - 57)	0,8
Inverter	29 <sup>#</sup>	57 (28 - 90)	56 (22 - 74)	0,81†
Kategorija „dipping“ DAT				
Ekstremni dipper <sup>‡</sup>	53 (42 - 79)	37 (17 - 42)	56 (30 - 123)	<b>0,02</b>
Dipper	43 (33 - 66)	47 (23 - 55)	39 (29 - 78)	0,94
Nondipper	41 (22 - 71)	37 (30 - 63)	44 (21 - 63)	0,96
Inverter	46 <sup>#</sup>	57 (28 - 90)	33 (23 - 52)	0,59†

\*Kruskal Wallis test; †Mann Whitney U test; Medijan (interkvartilni raspon); nUM=neindeksirani uromodulin; iUM=indeksirani uromodulin; Post hoc Conferoni: ‡na razini P<0,05 značajna razlika između NT vs. PHT, i PHT vs. HT; # samo 1 ispitanik;



**Slika 22.** Razlika u koncentraciji nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) u podskupini „ekstremnih *dipper*“ dijastoličkoga tlaka ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.



**Slika 23.** Razlika u koncentraciji iUM (mg/g kreatinina) u podskupini „ekstremnih *dipper*“ dijastoličkoga tlaka ispitanika podijeljenih prema JNC-7 klasifikaciji arterijskoga tlaka.

### 5.5.3. Razlike u vrijednostima uromodulina ispitanika podijeljenih prema visini ukupnoga kardiovaskularnog rizika

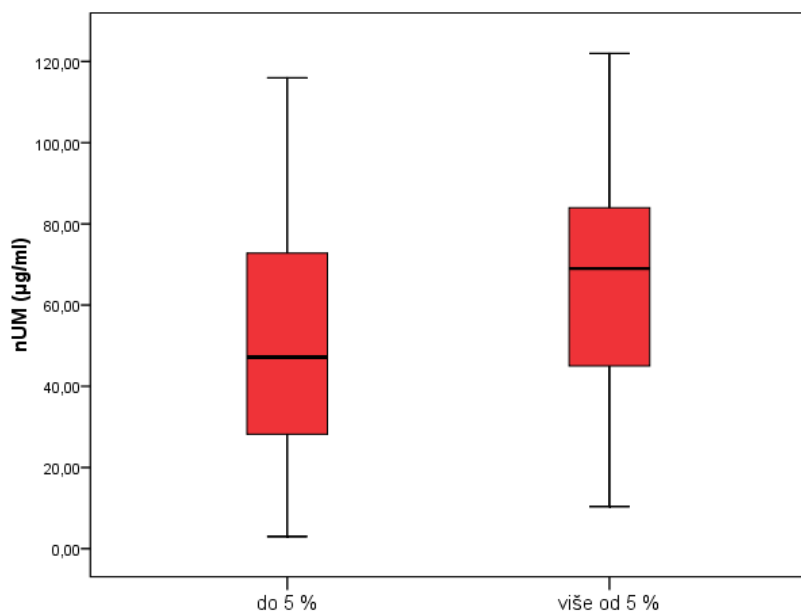
Koristeći “*Framingham 10 Year Risk of General Cardiovascular Disease*” bodovni sustav za procjenu 10-godišnjega rizika kardiovaskularne smrtnosti ispitanici su podijeljeni u dvije kategorije ovisno o postotku KVR: 0-5% i >5%. Prema tome, kod 257 (78,8 %) ispitanika 10-godišnji kardiovaskularni rizik je bio <5%, dok je u 61 (18,7%) istitanika KVR bio >5. Za nUM je nađena statistički značajna razlika između skupina kardiovaskularnoga rizika ( $P<0,001$ ), ali ne i za iUM (**Tablica 14**) (**Slika 24**). Potom je učinjena podjela prema ukupnome kardiovaskularnom riziku unutar svake skupine AT prema JNC-7 klasifikaciji. Desetogodišnji KVR >5 % je imalo 7,9 % NT, a čak 24,6 % PHT 48 % HT. Nađena je statistički značajna razlika u vrijednosti nUM između skupina nižega i višeg KVR unutar skupine PHT ( $P=0,001$ ) i HT ( $P=0,02$ ), odnosno PHT s najvišim KVR su imali najviše vrijednosti nUM (**Tablica 14**) (**Slike 25**).

**Tablica 14. Razlike u vrijednostima nUM i iUM između kategorija KVR u cijeloj skupini i nakon podjele u skupine arterijskoga tlaka prema JNC-7 klasifikaciji**

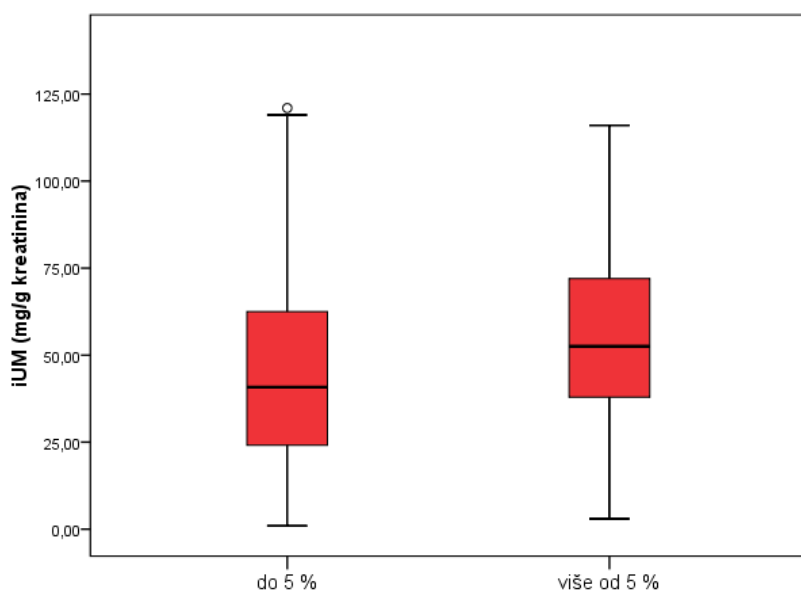
10-godišnji KVR (%)	0 - 5 %	> 5 %	P*
SVI (%)	n = 257 (78,8)	n=61 (18,7)	
nUM (µg/ml) §	47,2 (28,2 – 73,1)	69 (43,8 – 85)	<b>&lt;0,001</b>
iUM (mg/g kreatinina)	42,6 (25,5 – 63)	47,9 (30,4 – 71,4)	0,10
NT [n(%)]	n=93 (92,1)	n=8 (7,9)	
nUM (µg/ml) §	49 (32 – 71,2)	63,4 (27,2 – 78)	0,45
iUM (mg/g kreatinina) §	43,5 (27,03 – 65,8)	53 (25 – 71)	0,71
PHT [n(%)]	n=104 (75,4)	n=34 (24,6)	
nUM (µg/ml) §	45 (27 – 76,2)	77 (59,1 – 88,9)	<b>0,001</b>
iUM (mg/g kreatinina) §	40,8 (23,7 – 62,8)	52,6 (37,5 – 72,5)	0,12
HT [n(%)]	n=41 (51,9)	n=38 (48,1)	
nUM (µg/ml) §	40 (24,5 – 64)	58 (41,8 – 81)	<b>0,02</b>
iUM (mg/g kreatinina) §	37 (20,8 – 57,7)	43,7 (29 – 74,7)	0,20

\*Mann Whitney U test; § Medijan (interkvartilni raspon);nUM= neindeksirani uromodulin (µg/ml); iUM=indeksirani uromodulin (mg/g kreatinina); NT- normotoničari; PHT- predhipertoničari, HT- hipertoničari





**Slika 24.** Razlika u vrijednosti nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) ispitanika (cijela skupina) podijeljenih u kategorije kardiovaskularnoga rizika.



**Slika 25.** Razlika u koncentraciji nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) ispitanika (skupina PHT) podijeljenih u kategorije kardiovaskularnoga rizika.

#### 5.5.4. Razlike s obzirom na genotip *UMOD*

Nije bilo značajne razlike u vrijednostima nUM niti iUM s obzirom na genotip *UMOD* za SNP rs13333226 (**Tablica 15, Slika 26**). Nije bilo razlike u distribuciji genotipa *UMOD* između tercila urinarnoga uromodulina (**Tablica 16**). Također nije bilo razlike u distribuciji genotipa *UMOD* između ispitanika kategoriziranih u skupine AT (**Tablica 17**).

**Tablica 15. Razlike u vrijednostima uromodulina ovisno o genotipu rs13333226 *UMOD***

<i>UMOD</i> genotip za rs13333226	N	nUM	P*	N	iUM	P*
AA	180	55,8 (32,3 – 77,9)		174	44,1 (27,8 – 63,9)	
AG	101	54 (31,9 – 83,2)	0,39	80	44,95 (26,3 – 74,1)	0,21
GG	9	40 (25,9 – 64,9)		8	28,9 (22,5 – 43,2)	

\*Kruskal Wallis test [Medijan (interkvartilni raspon)]; nUM=neindeksirani uromodulin; iUM= indeksirani uromodulin

**Tablica 16. Razlike u raspodjeli genotipa rs13333226 *UMOD* ovisno o tercilama uromodulina**

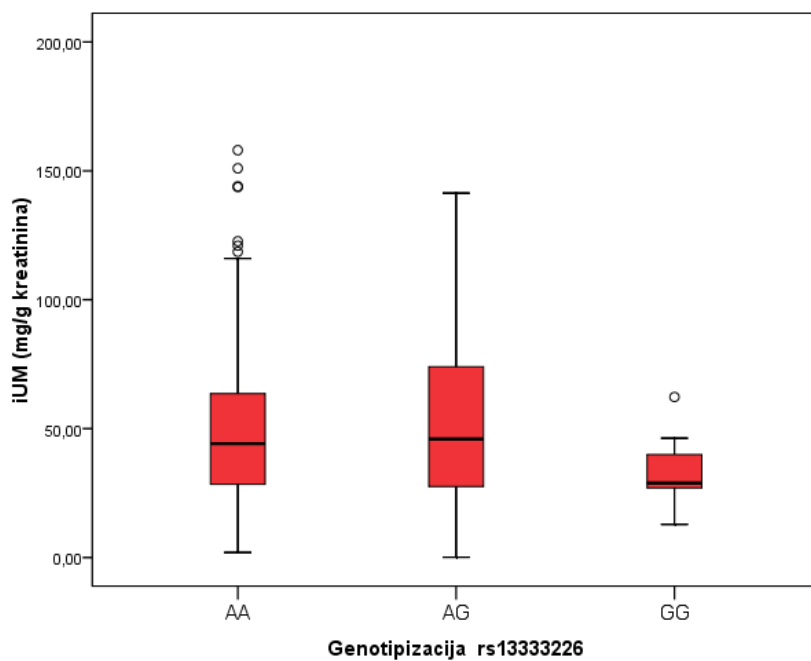
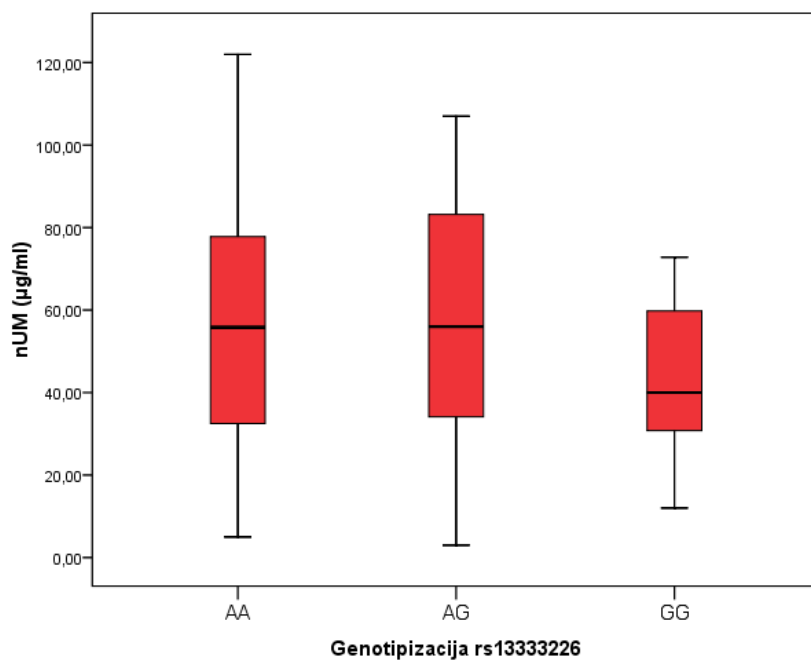
	AA	AG	GG	P
nUM [n(%)]				
do 32	45 (25)	20 (25)	3 (33)	
33 do 47	25 (14)	17 (21)	2 (22)	0,48
48 i više	110 (61)	44 (54)	4 (44)	
Ukupno [n(%)]	180 (100)	101 (100)	9 (100)	
iUM [n(%)]				
do 32,1	56 (32)	26 (33)	4 (50)	
32,2 do 54,9	56 (32)	24 (30)	3 (38)	0,70
55 i više	62 (36)	30 (38)	1 (13)	
Ukupno [n(%)]	174 (100)	80 (100)	8 (100)	

$\chi^2$  test; nUM= neindeksirani uromodulin; iUM= indeksirani uromodulin

**Tablica 17. Razlike u raspodjeli ispitanika po skupinama arterijskoga tlaka prema JNC-7 klasifikaciji s obzirom na genotip rs13333226 *UMOD***

<i>UMOD</i> genotip za rs13333226 [n(%)]	NT	PHT	HT	P*
AA	58 (64)	83 (69)	42 (69)	
AG	29 (32)	35 (29)	17 (28)	0,89
GG	4 (4)	3 (2)	2 (3)	

\* $\chi^2$  test; NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari



Slika 26. Razlike u koncentraciji nUM (µg/ml) i iUM (mg/g kreatinina) između genotipova rs13333226 *UMOD*.

### 5.5.5. Razlike u laboratorijskim, KMAT i UZV parametrima ispitanika razvrstanih prema tercilama uromodulina

U skupini NT najniži omjer Na/K u porciji urina i unos kuhinjske soli je bio u 1. tercili nUM i iUM, dok je vrijednost A1mCR bila najveća u 3. tercili iUM, a FENa najniža u 1. tercili iUM. Procjenjena 24-satna natriurija i kaliurija su bile najveće u 3. tercili iUM. U skupini NT najmanji jutarnji porast tlaka je bio u 1. tercili iUM. Debljina IVS je bila najmanja u 1. tercili nUM u skupinama NT. Intertercilne razlike svih laboratorijskih, KMAT i UZV parametara u skupini NT su prikazane u **tablici 18**.

U skupini PHT vrijednost A1mCR je bila najveća u 3. tercili iUM, dok su vrijednosti natrija i kalija u porciji urina i 24-satne kaliurije bile najmanje u 3. tercili iUM. U skupini PHT noćno sniženje DAT je bilo najmanje u 3. tercili nUM, a noćna HR je bila najmanja u 1. tercili iUM. Debljina IVS je bila najmanja u 1. tercili nUM u skupinama PHT. Intertercilne razlike svih laboratorijskih, KMAT i UZV parametara u skupini PHT su prikazane u **tablici 19**.

U skupini HT natrij u porciji urina je bio najmanji u 3. tercili iUM. TPR je bila najveća u 1. tercili nUM u skupini HT. Intertercilne razlike laboratorijskih, KMAT i UZV parametara su prikazane u **tablici 20**.

**Tablica 18. Razlike u laboratorijskim, KMAT i UZV parametrima između tercila uromodulina u skupini NT**

Laboratorijski, KMAT i UZV parametri		NORMOTONIČARI			P
		TERCILE UROMODULINA			
		I	II	III	
Unos kuhinjske soli (g/dan) Tanaka	nUM	8,96 (7 - 10,5)	10,49 (8,6 - 12,3)	9,18 (7,3 - 10,5)	0,08
	iUM	7,91 (6,5 - 9,5)	9,24 (7,5 - 11,2)	10,05 (9,3 - 10,9)	<b>**0,002</b>
Unos kuhinjske soli (g/dan) Kawasaki	nUM	10,74 (8,2 - 13,6)	13,79 (10,8 - 17,7)	11,48 (7,9 - 13)	<b>**0,03</b>
	iUM	9,42 (7,2 - 12,9)	11,43 (8,8 - 15,6)	12,29 (11,3 - 14,1)	<b>**0,01</b>
Na/K u porciji urina	nUM	2,7 (1,9 - 3,7)	4,1 (2,6 - 6)	3,4 (2,7 - 4,3)	<b>**0,03</b>
	iUM	2,6 (1,4 - 3,4)	3,85 (3 - 5,5)	3,5 (2,7 - 4,5)	<b>**0,01</b>
A1mCR (mg/g kreatinina)	nUM	5,55 (4,4 - 7,5)	7,25 (4,3 - 8,5)	4,35 (2,7 - 7,7)	0,18
	iUM	5,05 (2,9 - 7,4)	4,35 (3,3 - 7,3)	6,8 (5,6 - 10,3)	<b>†0,02</b>
Kalij, porcija urina (mmol/L)	nUM	31,15 (21,5 - 51,1)	29 (18 - 39,5)	34 (24,5 - 45)	0,71
	iUM	35 (24,8 - 56)	29,65 (21 - 40,4)	28,9 (20 - 40,7)	0,33
Natrij, porcija urina (mmol/L)	nUM	84 (68 - 122,3)	97 (71 - 156)	115 (78,5 - 161,5)	0,12
	iUM	87 (68 - 132)	115,5 (75,8 - 167,5)	92 (71 - 131)	0,25
24-satna kaliurija (mmol/dU)	nUM	43,95 (23,8 - 73,1)	50,7 (32,9 - 66,1)	37,2 (25 - 57,4)	0,47
	iUM	39 (29 - 72,6)	36,25 (24,2 - 59,7)	44,5 (25 - 59,5)	0,74
24-satna natriurija (mmol/dU)	nUM	120,5 (74 - 166,5)	199 (82 - 237)	141 (82 - 186,5)	0,08
	iUM	147 (115,3 - 224,3)	158 (106 - 177)	160 (125 - 194)	0,89
24-satna natriurija, Tanaka (mEq/dan)	nUM	153,3 (120,3 - 176,7)	179,5 (149,7 - 210,8)	157,1 (126,1 - 178,4)	0,08
	iUM	135,4 (111,6 - 162,1)	158,1 (128,4 - 229,1)	172,1 (160,5 - 187,2)	<b>‡0,002</b>
24-satna natriurija, Kawasaki (mEq/dan)	nUM	183,88 (139,9 - 233,3)	236,12 (184,3 - 302,9)	196,5 (134,7 - 222,5)	<b>**0,03</b>
	iUM	161,25 (122,7 - 221,5)	195,55 (151 - 267,1)	210,38 (193,6 - 241,6)	<b>**0,01</b>
Jutarnji porast SAT (mmHg)	nUM	12,67 (1,1 - 21,1)	21,06 (5,2 - 33,3)	21,82 (15,5 - 26,8)	0,18
	iUM	2,33 (-6 - 14,1)	17,98 (11,3 - 26,9)	24,96 (18,2 - 28,2)	<b>**&lt;0,001</b>
Dip DAT (mmHg)	nUM	12,6 (9,5 - 18)	13,8 (8,5 - 19,1)	16,35 (12,3 - 22,9)	0,34
	iUM	12,3 (5,9 - 13,6)	16,05 (9,5 - 22)	15,5 (10,9 - 21,6)	0,17
Noćna HR (/min)	nUM	71 (60,5 - 75)	62 (55,5 - 70,8)	66 (57,5 - 74,8)	0,27
	iUM	71 (62 - 76)	60 (57 - 69)	69 (59,8 - 76)	0,05
IVS (mm)	nUM	8 (8 - 9)	10 (8,5 - 11)	10 (9 - 11)	<b>**0,02</b>
	iUM	9 (8 - 10)	10 (8 - 11)	10 (9 - 11)	0,31
TPR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	nUM	1527,94 (503,3 - 1719,1)	1509,08 (1304,4 - 1925,3)	1383,59 (1191,2 - 1838,8)	0,86
	iUM	1406,04 (955,7 - 1719,1)	1623,32 (1398,8 - 1925,3)	1373,45 (1039,9 - 1892,6)	0,41

\*Kruskal Wallis test [Medijan(intrekvartilni raspon)]; Na/K=omjer narija i kalija u urinu; A1mCR= alfa-1-mikroglobulin po gramu kreatinina; SAT= sistolički tlak; DAT= dijastolički tlak; HR= srčana frekvencija (engl. *heart rate*); IVS= debljina interventrikularnoga septuma; TPR= ukupna periferna rezistencija (engl. total peripheral resistance); Post hoc Conover: † razlika između 1.vs.3. te 2.vs 3. tercile; \*\* razlika između 1.vs 2. te 1.vs 3. tercile; ‡ razlika između 1.vs. 3. tercile; ‡ razlika između 1. vs. 2. ; 1. vs. 3.; 2. vs 3. tercile.

**Tablica 19. Razlike u laboratorijskim, KMAT i UZV parametrima između tercila uromodulina u skupini PHT**

Laboratorijski, KMAT i UZV parametri		PREDHIPERTONIČARI			
		TERCILE UROMODULINA			P*
		I.	II.	III.	
Unos kuhinjske soli (g/dan) Tanaka	nUM	9,81 (8 - 11,5)	10,27 (8,2 - 11)	9,4 (8,2 - 10,4)	0,65
	iUM	9,17 (8 - 10,6)	9,13 (8,1 - 10,6)	10,15 (8,4 - 11,4)	0,11
Unos kuhinjske soli (g/dan) Kawasaki	nUM	11,9 (9,5 - 15,9)	13,23 (10 - 15)	11,84 (10,1 - 14,2)	0,85
	iUM	11,48 (9 - 14,8)	11,51 (9,9 - 14,4)	13,27 (10,8 - 14,9)	0,20
Na/K u porciji urina	nUM	2,9 (2,2 - 4)	3,55 (2,6 - 4,8)	3,4 (2,5 - 5,6)	0,15
	iUM	3,1 (2,3 - 3,9)	3,2 (2,2 - 4,9)	3,8 (2,6 - 5,8)	0,07
AlmCR (mg/g kreatinina)	nUM	4,35 (3 - 7,2)	3 (2,4 - 6,5)	4,3 (3,6 - 6,7)	0,33
	iUM	4,1 (2,6 - 5,6)	3,7 (3 - 5,9)	5,15 (4,2 - 8)	†<0,001
Kalij, porcija urina (mmol/L)	nUM	38,2 (22,7 - 50)	30,95 (24,8 - 44,6)	35 (22 - 47)	0,56
	iUM	45,8 (31,9 - 59)	36 (26,5 - 45,3)	27,35 (20,4 - 36,5)	†<0,001
Natrij, porcija urina (mmol/L)	nUM	120 (69,5 - 160)	113 (80,8 - 170,5)	118 (92 - 162)	0,73
	iUM	135 (106 - 174,5)	116,5 (87 - 165,5)	99,5 (87,8 - 142,8)	0,05
24-satna kaliurija (mmol/dU)	nUM	59,15 (42,5 - 82)	46,15 (36,3 - 61,8)	38 (22 - 54,6)	§<0,001
	iUM	50 (35,5 - 73,8)	47 (36,8 - 59,5)	33 (21 - 52,9)	†<0,001
24-satna natriurija (mmol/dU)	nUM	175,5 (108,5 - 241,3)	158 (103 - 215,5)	123 (98 - 165)	§0,02
	iUM	157 (112,5 - 205,5)	135 (113 - 202,5)	116 (91,8 - 175)	0,11
24-satna natriurija, Tanaka svi (mEq/dan)	nUM	168 (136,6 - 195,9)	175,7 (144,6 - 187,5)	160,8 (140,1 - 178,8)	0,65
	iUM	156,9 (136,6 - 180,6)	156,3 (139,4 - 178,9)	173,7 (144,3 - 195,2)	0,11
24-satna natriurija, Kawasaki (mEq/dan)	nUM	203,69 (163 - 271,6)	226,48 (171,2 - 257,1)	202,62 (172,1 - 243,4)	0,85
	iUM	196,41 (154,1 - 253,8)	196,87 (168,8 - 246,3)	227,15 (185,3 - 255,5)	0,20
Jutarnji porast SAT (mmHg)	nUM	17,27 (4,1 - 23,7)	14,85 (5,4 - 16,8)	14,35 (6,1 - 22,8)	>0,99
	iUM	15,84 (8,2 - 22,8)	13,89 (4,8 - 22,4)	14,67 (0 - 28,1)	0,75
Dip DAT (mmHg)	nUM	19,6 (12,9 - 22,6)	12,05 (9,3 - 20,2)	11,2 (8,1 - 14,9)	†0,02
	iUM	14,6 (8,8 - 21,5)	14,3 (9,4 - 20,4)	10 (6,3 - 14,8)	0,25
Noćna HR (/min)	nUM	61 (55 - 69)	60,5 (55,5 - 68)	66,5 (62 - 72)	0,12
	iUM	58 (54 - 61)	68 (59,5 - 74)	68 (61,5 - 76)	**<0,001
IVS (mm)	nUM	9 (8 - 10)	9,5 (9 - 10)	11 (9,5 - 11)	†0,04
	iUM	9 (8,5 - 10,5)	9,5 (8,8 - 11)	10 (10 - 11)	0,25
TPR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	nUM	1350,47 (1086,3 - 1648,4)	1599,88 (1365,6 - 1971,2)	1593,69 (1255,2 - 1951,2)	0,28
	iUM	1603,76 (1240,2 - 2172,9)	1399,24 (1041,9 - 1742,1)	1705,18 (1364,2 - 1931)	0,25

\*Kruskal Wallis test [Medijan(intrekvartilni raspon)]; Na/K=omjer narija i kalija u urinu; AlmCR= alfa-1-mikroglobulin po gramu kreatinina; SAT= sistolički tlak; DAT= dijastolički tlak; HR= srčana frekvencija (engl. *heart rate*); IVS= debljina interventrikularnoga septuma; TPR= ukupna periferna rezistencija (engl. total peripheral resistance); Post hoc Conover: † razlika između 1.vs.3. te 2.vs 3. tercile; \*\* razlika između 1.vs 2. te 1.vs 3. tercile; § razlika između 1.vs. 3. tercile; ‡ razlika između 1. vs. 2. te 2. vs 3. tercile.

**Tablica 20. Razlike u laboratorijskim, KMAT i UZV parametrima između tercila uromodulina u skupini HT**

Laboratorijski, KMAT i UZV parametri		HIPERTONIČARI			
		TERCILE UROMODULINA			P*
		I.	II.	III.	
Unos kuhinjske soli (g/dan) Tanaka	nUM	9,81 (8,7 - 11)	9,74 (9,1 - 11,2)	10,24 (9 - 10,7)	0,72
	iUM	9,39 (8,9 - 10,4)	10,31 (9,1 - 11,1)	10,45 (9,4 - 11,3)	0,17
Unos kuhinjske soli (g/dan) Kawasaki	nUM	13,15 (10,5 - 14,3)	13,77 (11,4 - 14,9)	13,06 (11,8 - 14,5)	0,67
	iUM	12,39 (10,6 - 13,9)	14,12 (11,4 - 15)	13,84 (11,6 - 14,6)	0,28
Na/K u porciji urina	nUM	3,1 (2,2 - 4,2)	3 (2,3 - 4,2)	3,1 (2,4 - 4,1)	0,99
	iUM	3,05 (2,4 - 4,3)	3 (2,3 - 4,6)	3,1 (2,7 - 4,1)	0,93
AlmCR (mg/g kreatinina)	nUM	5,3 (3,8 - 8,4)	6,75 (4,6 - 11,7)	4,4 (3,4 - 7,5)	0,11
	iUM	4,7 (3,6 - 6,7)	5,8 (3,1 - 10,1)	5,65 (3,7 - 8,4)	0,68
Kalij, porcija urina (mmol/L)	nUM	32 (24,2 - 43,9)	28,2 (25,2 - 46,9)	39,6 (32 - 47,7)	0,28
	iUM	41,85 (28,1 - 50,3)	39,95 (32 - 56,3)	28,2 (25,2 - 40,1)	0,09
Natrij, porcija urina (mmol/L)	nUM	103 (85,8 - 142,8)	113 (82 - 151)	145 (104 - 172)	0,18
	iUM	136,5 (92,8 - 167,8)	145,5 (99,8 - 177,5)	104 (64,5 - 133)	† <b>0,01</b>
24-satna kaliurija (mmol/dU)	nUM	51,75 (35,3 - 73,6)	42 (29,8 - 69,9)	54,9 (36 - 67,2)	0,85
	iUM	57 (38,8 - 70,4)	53,65 (36,8 - 65,6)	43 (31,5 - 68,6)	0,57
24-satna natriurija (mmol/dU)	nUM	147 (115,3 - 224,3)	158 (106 - 177)	160 (125 - 194)	0,89
	iUM	165,5 (133,3 - 213,5)	145,5 (125,8 - 187)	138 (99,5 - 193,5)	0,31
24-satna natriurija, Tanaka svi (mEq/dan)	nUM	167,8 (149,7 - 184,9)	166,7 (156,1 - 189,1)	175,3 (154,8 - 182,4)	0,71
	iUM	160,7 (152,1 - 177,7)	176,5 (156,7 - 187,3)	178,8 (161,7 - 192,4)	0,16
24-satna natriurija, Kawasaki (mEq/dan)	nUM	225,05 (179,7 - 245,4)	235,73 (194,8 - 254,8)	223,6 (201,3 - 248,9)	0,67
	iUM	212,06 (182,3 - 238,2)	241,67 (194,5 - 257,1)	236,85 (198 - 250,4)	0,28
Jutarnji porast SAT (mmHg)	nUM	12,48 (8,1 - 25,5)	19,82 (11,5 - 32,3)	13,92 (10,7 - 20)	0,30
	iUM	16,8 (9,2 - 33,2)	14,92 (11 - 21,2)	15,95 (9,1 - 20)	0,66
Dip DAT (mmHg)	nUM	9,3 (5,4 - 15,1)	11,7 (8,1 - 19,2)	10 (4 - 14,5)	0,5
	iUM	9,65 (6,1 - 17,6)	11 (5,9 - 14,4)	9,5 (3,5 - 16,1)	0,99
Noćna HR (/min)	nUM	74 (65 - 77)	70 (58,8 - 76,8)	66 (57 - 74)	0,5
	iUM	73 (61 - 76)	66 (63 - 75)	71 (58 - 77)	0,98
IVS (mm)	nUM	11 (9 - 12)	11 (8 - 11,8)	10 (9 - 12)	0,89
	iUM	11 (10 - 12)	10 (8 - 12)	10 (8,8 - 12,3)	0,38
TPR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	nUM	1753,39 (1404,7 - 2360,5)	1243,89 (934,6 - 1568)	1242,43 (890,7 - 1644)	<b>**0,04</b>
	iUM	1423,99 (1027,7 - 1973,7)	1149,67 (913,9 - 1396,7)	1429,93 (1041,3 - 1712,5)	0,46

\*Kruskal Wallis test [Medijan(intrekvartilni raspon)]; Na/K=omjer narija i kalija u urinu; AlmCR= alfa-1-mikroglobulin po gramu kreatinina; SAT= sistolički tlak; DAT= dijastolički tlak; HR= srčana frekvencija (engl. *heart rate*); IVS= debljina interventrikularnoga septuma; TPR= ukupna periferna rezistencija (engl. total peripheral resistance); Post hoc Conover: † razlika između 1.vs.3. te 2.vs 3. tercile; \*\* razlika između 1.vs 2. te 1.vs 3. tercile; § razlika između 1.vs. 3. tercile; ‡ razlika između 1. vs. 2. te 2. vs 3. tercile.

## 5.6. Analize povezanosti uromodulina

### 5.6.1. Povezanost uromodulina s demografskim i antropometrijskim obilježjima

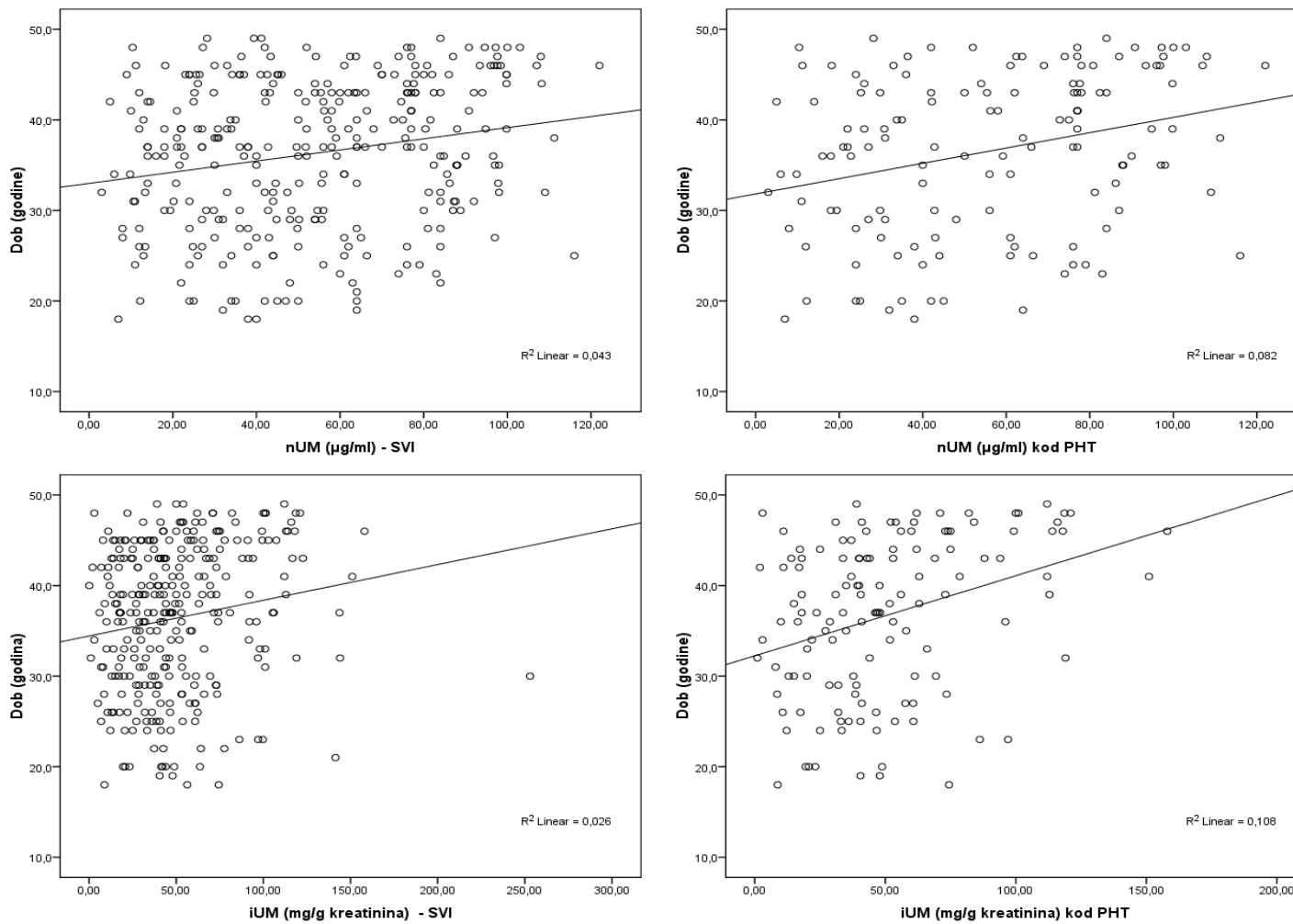
Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo da postoji pozitivna značajna korelacija dobi s nUM (Rho 0,207 P < 0,001) i iUM (Rho 0,207 P < 0,001) kod svih ispitanika te nUM (Rho 0,352, P<0,001) i iUM (Rho 0,341, P<0,001) u skupini PHT (**Tablica 21**) ( **Slika 27**). Nismo našli povezanost sa spolom niti u jednoj ispitivanoj skupini. Samo nUM je pozitivno korelirao s opsegom struka u cijeloj skupini ispitanika i skupini HT (**Tablica 21**).

**Tablica 21. Povezanost nUM i iUM s demografskim i antropometrijskim obilježjima**

Spearmanov koeficijent korelacije (Rho)		nUM				iUM			
		Svi	NT	PHT	HT	Svi	NT	PHT	HT
Dob (godine)	Rho	0,207	0,075	0,352	0,098	0,207	0,102	0,341	0,088
	P	<b>0,001</b>	0,47	<b>&lt;0,001</b>	0,4	<b>&lt;0,001</b>	0,32	<b>&lt;0,001</b>	0,45
Opseg struka (cm)	Rho	0,13	0,082	0,087	0,253	0,063	0,102	0,022	0,113
	P	<b>0,003</b>	0,43	0,32	<b>0,03</b>	0,29	0,33	0,81	0,34

Rho= Spearmanov koeficijent korelacije; UM= neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ ); iUM= indeksirani uromodulin (mg/g kreatinina); NT=normotoničari; PHT=predhipertoničari; HT= hipertoničari





**Slika 27.** Povezanost nUM (µg/ml) iUM (mg/g kreatinina) s dobi u cijeloj skupini ispitanika i PHT

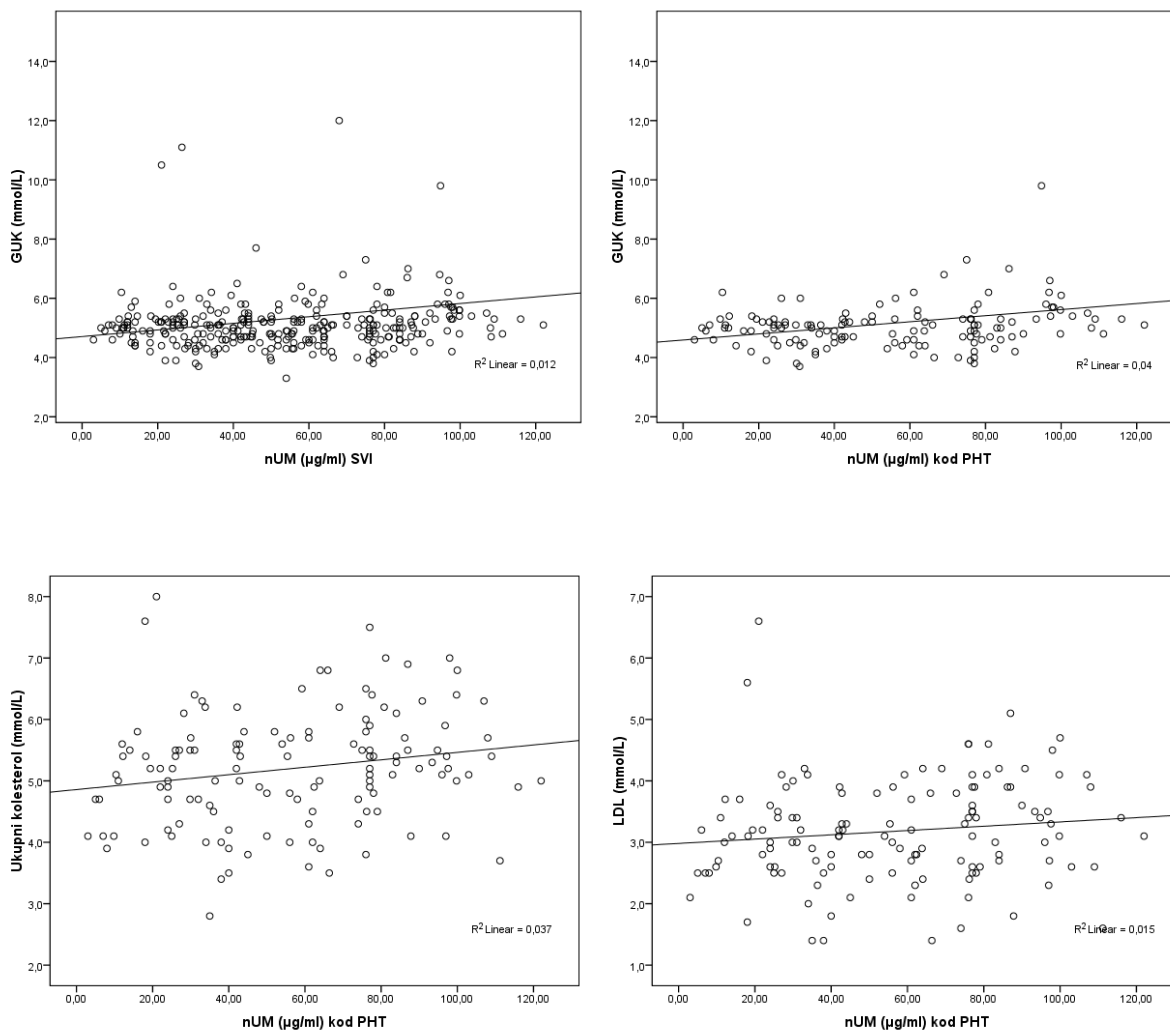
## 5.6.2. Povezanost uromodulina s laboratorijskim obilježjima

Povezanost nUM i iUM s metaboličkim i ostalim biokemijskim parametrima prikazan je tablično (**Tablica 22**). Spearmanovim koeficijentom je nađena je pozitivna korelacija nUM s GUK kod svih ispitanika (Rho 0,131, P=0,02) i PHT (Rho 0,219, P=0,01), a s ukupnim kolesterolom (Rho 0,2, P=0,02) i LDL-kolesterolom (Rho 0,181, P=0,04) samo u skupini PHT (**Slika 28**). Negativna korelacija nUM s reninom (Rho -0,178, P=0,03) je utvrđena za cijelu skupinu ispitanika te u skupini HT (Rho-0,283, P=0,04) (**Slika 29**). Za iUM je utvrđena pozitivna korelacija s ukupnim kolesterolom (Rho 0,19, P=0,03) i HDL-kolesterolom (Rho 0,193, P=0,03) u skupini PHT, a s LDL-kolesterolom (Rho 0,12, P=0,04) kod svih ispitanika. Također je utvrđena negativna korelacija iUM s reninom (Rho-0,18, P=0,03) i AST (Rho -0,222, P=0,01) kod svih ispitanika.

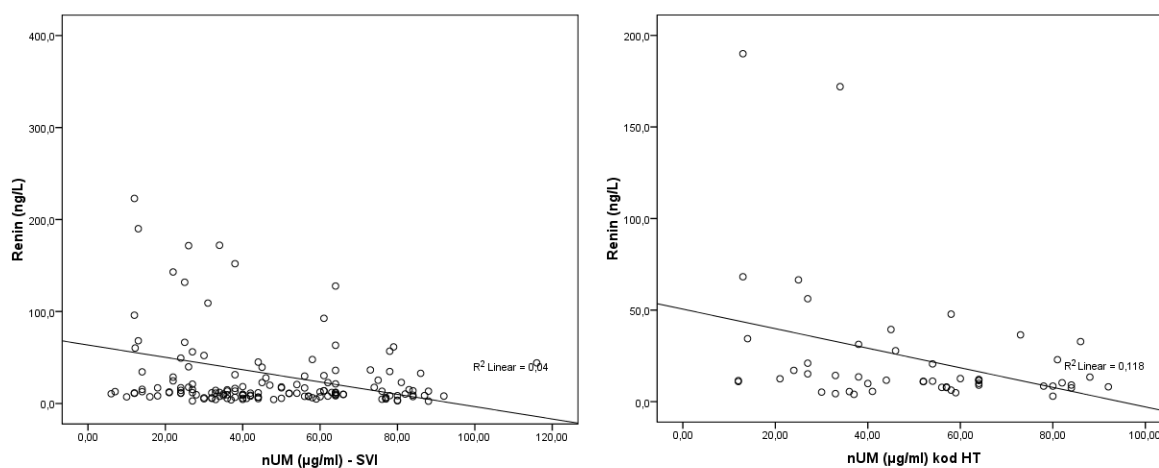
**Tablica 22. Povezanost nUM i iUM s metaboličkim i ostalim biokemijskim parametrima**

Spearmanov koeficijent korelacije (Rho)		SVI		NT		PHT		HT	
		nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM
GUK (mmol/L)	Rho	<b>0,131</b>	0,057	0,124	0,124	<b>0,219</b>	0,151	-0,005	-0,121
	P	<b>0,02</b>	0,33	0,22	0,23	<b>0,01</b>	0,08	0,97	0,3
Inzulin (mIU/L)	Rho	-0,035	-0,067	0,057	0,104	0,067	0,05	-0,211	-0,212
	P	0,67	0,42	0,73	0,53	0,61	0,71	0,14	0,13
HOMA-IR (%)	Rho	-0,05	-0,083	0,049	0,108	0,058	0,031	-0,275	-0,236
	P	0,54	0,31	0,77	0,51	0,66	0,81	0,05	0,09
HOMA-β (%β)	Rho	0,012	0,002	0,112	0,055	0,099	0,126	-0,077	-0,066
	P	0,88	0,98	0,5	0,74	0,45	0,35	0,59	0,64
Kolesterol ukupni (mmol/L)	Rho	0,112	0,115	0,034	0,082	<b>0,2</b>	<b>0,19</b>	0,067	0,067
	P	0,05	0,05	0,74	0,42	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	0,57	0,57
HDL-kolesterol (mmol/L)	Rho	0,071	0,068	0,124	-0,001	0,136	<b>0,193</b>	-0,101	-0,064
	P	0,21	0,24	0,23	0,99	0,12	<b>0,03</b>	0,39	0,59
LDL-kolesterol (mmol/L)	Rho	0,109	<b>0,12</b>	-0,004	0,091	<b>0,181</b>	0,161	0,133	0,126
	P	0,06	<b>0,04</b>	0,97	0,38	<b>0,04</b>	0,07	0,26	0,28
Trigliceridi (mmol/L)	Rho	0,012	0,02	-0,1	-0,063	0,024	0,023	0,042	0,07
	P	0,84	0,73	0,33	0,54	0,78	0,8	0,72	0,55
Mokraćna kiselina (μmol/L)	Rho	-0,009	-0,069	0,049	-0,001	-0,059	-0,112	0,004	-0,054
	P	0,88	0,23	0,63	0,99	0,5	0,21	0,97	0,65
Renin (ng/L)	Rho	<b>-0,178</b>	<b>-0,18</b>	0,005	0,005	-0,202	-0,111	<b>-0,283</b>	-0,255
	P	<b>0,03</b>	<b>0,03</b>	0,98	0,98	0,14	0,44	<b>0,04</b>	0,07
CRP (mg/L)	Rho	<b>0,172</b>	0,069	0,292	0,203	0,191	-0,058	0,08	0,084
	P	<b>0,03</b>	0,4	0,07	0,22	0,14	0,66	0,56	0,54

NT-normotoničari; PHT- predhipertoničari; HT- hipertoničari; GUK- glukoza u krvi; HOMA-IR - engl.Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; HOMA β- engl. Homeostasis Model Assessment of β- Cell Function; HDL- engl. High-density Lipoprotein; LDL- engl. Low-density lipoprotein; CRP= C reaktivni protein



**Slika 28.** Povezanost nUM (µg/ml) s GUK (mmol/L) i ukupnim kolesterolom (mmol/L) i LDL-kolesterolom (mmol/L) u cijeloj skupini i PHT.



**Slika 29.** Povezanost nUM (µg/ml) s koncentracijom renina (ng/L) u cijeloj skupini i HT.

Povezanost nUM i iUM sa svim parametrima bubrežne funkcije prikazana je tablično (**Tablice 23-25**).

Kada smo analizirali povezanost nUM sa serumskim parametrima bubrežne funkcije u cijeloj skupini ispitanika, utvrđena je pozitivna korelacija nUM sa serumskim kalijem (Rho 0,155, P=0,01) i natrijem (Rho 0,158, P=0,01). Od parametra bubrežne funkcije određenih iz porcije urina, nUM je bio u pozitivnoj korelaciji s natrijem u porciji urina (Rho 0,169, P=0,003), omjerom natrija i kalija u porciji urina (Rho 0,127, P=0,03) te kreatininom u urinu (Rho 0,215, P<0,001) (**Slika 30**).

Nakon kategorizacije ispitanika u skupine AT prema JNC-7 klasifikaciji, ostala je pozitivna povezanost nUM sa serumskim natrijem (Rho 0,222, P=0,01) u skupini PHT te s kreatininom u urinu (Rho 0,285, P<0,01) u skupini NT. (**Tablica 23**)

U cijeloj skupini ispitanika iUM je negativno korelirao sa serumskim kreatininom (Rho -0,172, P=0,003), kalijem u porciji urina (Rho -0,302, P<0,001), natrijem u porciji urina (Rho -0,195, P=0,001), kreatininom u urinu (Rho -0,458, P<0,001) i albuminom u porciji urina (Rho -0,172, P=0,01), a pozitivno s alfa-1-mikroglobulinom (A1mCr) (Rho 0,278, P<0,001), omjerom Na/K u porciji urina (Rho 0,119, P=0,04) i frakcijskom ekskrecijom natrija (FENa) (Rho 0,199, P<0,001) (**Slike 30-34**).

Nakon kategorizacije u skupine AT, u skupini HT korelacija iUM sa serumskim natrijem je bila negativna (Rho -0,244, P=0,03). Zadržana je negativna korelacija iUM sa serumskim kreatininom (Rho -0,252, P=0,01) u skupini NT. Negativna korelacija iUM s kalijem u urinu je bila u skupini PHT (Rho -0,379, P<0,001) i HT (Rho -0,260, P=0,03), te s natrijem u urinu u PHT (Rho -0,230, P=0,009) i HT (Rho -0,344, P=0,003). (**Slika 30**). Negativna korelacija iUM s albuminom u porciji urina je zadržana u skupini NT (Rho -0,246, P=0,03), a pozitivna s alfa-1-mikroglobulinom u skupini NT (Rho 0,317, P<0,001) i PHT (Rho 0,347, P<0,001) (**Slika 31**). iUM je negativno s relativnom volumnom masom urina u sve tri skupine, NT (Rho -0,322, P=0,002), PHT (Rho -0,188, P=0,04), HT (Rho -0,325, P=0,006). Pozitivna korelacija iUM s frakcijskom ekskrecijom natrija je zadržana u skupinama NT (Rho 0,272, P=0,01) i PHT (Rho 0,208, P=0,02) (**Slika 32**). Pozitivna korelacija iUM s omjerom Na/K u porciji urina je zadržana u skupini NT (Rho 0,214, P=0,04) (**Tablica 23, Slika 33**).

U podskupini ispitanika s uzorcima 24-satnoga urina uočena je negativna korelacija nUM s volumenom urina (Rho-0,218, P=0,006). Nakon kategorizacije prema AT, iUM je negativno korelirao s 24-satnom natriurijom (Rho-0,301, P=0,03), 24-satnom kreatininurijom (Rho -0,349, P=0,01) i 24-satnom albuminurijom (Rho -0,302, P=0,03) u skupini HT (**Tablica 24, Slika 34**).

Utvrđena je negativna korelacija nUM s procjenjenom 24-satnom kaliurijom prema Tanaka jednadži (Rho -0,160, P<0,001) i Kawasaki jednadžbi (Rho -0,153, P=0,008) u cijeloj skupini i skupini PHT (Rho -0,283, P=0,001 Tanaka, Rho -0,226, P=0,01 Kawasaki), dok je za iUM uočena pozitivna korelacija prema Tanaka jednadžbi u cijeloj skupini (Rho 0,142, P=0,01) i HT (Rho 0,351, P=0,002), te prema Kawasaki jednadžbi u skupini HT (Rho=0,247, P=0,03) (**Tablica 24**).

iUM je pozitivno korelirao s procjenjenom 24-satnom natriurijom u cijeloj skupini prema Tanaka (Rho 0,257, P<0,001) i Kawasaki (Rho 0,199, P=0,001) jednadžbama, te u skupini NT (Rho 0,351, P<0,001) i PHT (Rho 0,222, P=0,01) prema Tanaka, samo u skupini NT (Rho 0,302, P=0,003) prema Kawasaki jednadžbi. Procijenjena 24-satna natriurija prema Intersalt jednadžbi je pozitivno korelirala s nUM u skupini NT (Rho 0,278, P=0,005) (**Tablica 24**).

**Tablica 23. Povezanost nUM i iUM s parametrima bubrežne funkcije iz seruma i porcije urina**

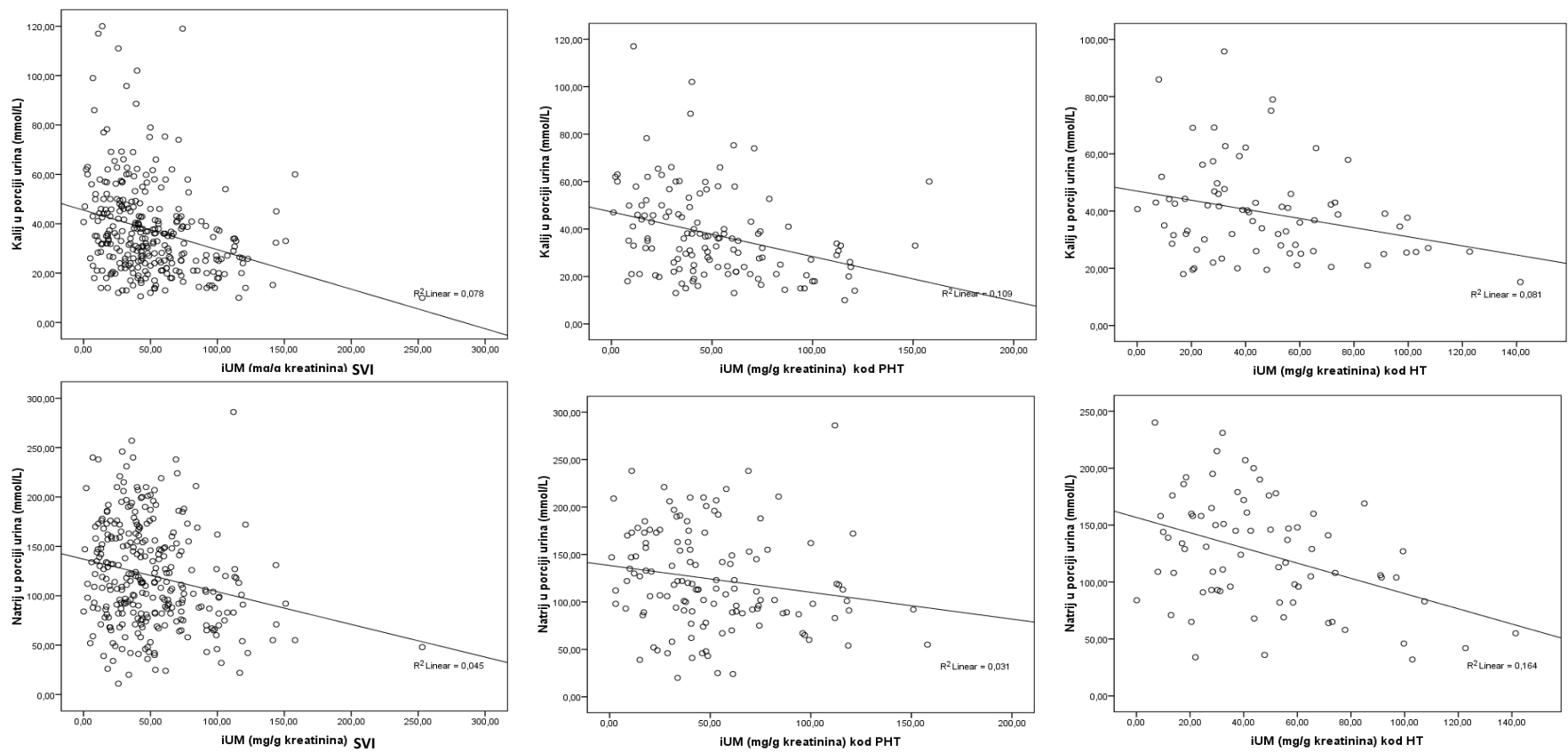
		SVI		NT		PHT		HT	
Spearmanov koeficijent korelacije (Rho)		nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM
Kalij u serumu (mmol/L)	Rho	<b>0,155</b>	0,023	0,109	-0,14	0,171	0,123	0,129	-0,003
	P	<b>0,01</b>	0,7	0,29	0,18	0,05	0,17	0,27	0,98
Natrij u serumu (mmol/L)	Rho	<b>0,158</b>	0,025	0,095	0,054	<b>0,222</b>	0,136	0,043	<b>-0,244</b>
	P	<b>0,01</b>	0,67	0,36	0,6	<b>0,01</b>	0,13	0,72	<b>0,03</b>
Kreatinin u serumu (µmol/L)	Rho	-0,049	<b>-0,172</b>	-0,181	<b>-0,252</b>	-0,007	-0,113	-0,052	-0,227
	P	0,39	<b>0,003</b>	0,07	<b>0,01</b>	0,93	0,2	0,66	0,05
CKD-EPI eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Rho	-0,013	0,066	0,053	0,177	-0,09	-0,079	0,089	0,204
	P	0,82	0,26	0,6	0,08	0,3	0,37	0,45	0,08
Kalij, urin porcija (mmol/L)	Rho	0,053	<b>-0,302</b>	0,107	-0,208	-0,042	<b>-0,379</b>	0,172	<b>-0,260</b>
	P	0,36	<b>&lt;0,001</b>	0,29	0,05	0,64	<b>&lt;0,001</b>	0,15	<b>0,03</b>
Natrij, urin porcija (mmol/L)	Rho	<b>0,169</b>	<b>-0,195</b>	0,187	-0,048	0,128	<b>-0,230</b>	0,183	<b>-0,344</b>
	P	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	0,07	0,65	0,14	<b>0,009</b>	0,12	<b>0,003</b>
Kreatinin, urin porcija (mmol/L)	Rho	<b>0,215</b>	<b>-0,458</b>	<b>0,285</b>	<b>-0,421</b>	0,147	<b>-0,475</b>	0,225	<b>-0,451</b>
	P	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,09	<b>&lt;0,001</b>	0,05	<b>&lt;0,001</b>
Albumin, urin porcija (mg/L)	Rho	-0,05	<b>-0,172</b>	0,034	<b>-0,246</b>	-0,023	-0,121	-0,2	-0,19
	P	0,45	<b>0,01</b>	0,77	<b>0,03</b>	0,81	0,21	0,16	0,18
ACR (mg/g kreatinina)	Rho	0,069	0,037	0,121	-0,001	0,174	0,174	-0,161	-0,164
	P	0,24	0,53	0,24	0,99	0,05	0,05	0,17	0,16
A1M (mg/L)	Rho	0,143	-0,002	-0,088	-0,226	0,146	0,184	0,219	-0,002
	P	0,11	0,99	0,63	0,21	0,33	0,23	0,15	0,99
A1mCR (mg/g kreatinina)	Rho	-0,103	<b>0,278</b>	-0,163	<b>0,317</b>	0,013	<b>0,347</b>	-0,19	0,145
	P	0,1	<b>&lt;0,001</b>	0,13	<b>&lt;0,001</b>	0,89	<b>&lt;0,001</b>	0,14	0,27
RVM (kg/L)	Rho	NA	NA	0,12	<b>-0,322</b>	0,1	<b>-0,188</b>	-0,072	<b>-0,325</b>
	P	NA	NA	0,26	<b>0,002</b>	0,27	<b>0,04</b>	0,56	<b>0,006</b>
Na/K u porciji urina	Rho	<b>0,127</b>	<b>0,119</b>	0,108	<b>0,214</b>	0,169	0,166	0,035	-0,106
	P	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	0,29	<b>0,04</b>	0,05	0,06	0,76	0,36
FENa (%)	Rho	-0,087	<b>0,199</b>	-0,112	<b>0,272</b>	-0,054	<b>0,208</b>	-0,132	0,059
	P	0,13	<b>&lt;0,001</b>	0,28	<b>0,01</b>	0,55	<b>0,02</b>	0,26	0,61

NT=normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT=hipertoničari; CKD-EPI eGFR= procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl.Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate); ACR= engl.albumin creatinine ratio in urine; A1M= alpha 1- mikroglobulin; A1mCR= engl. alpha 1-mikroglobulin creatinine ratio; RVM= relativna volumna masa urina; Na/K= omjer natrija i kalija u urinu; FENa= frakcijska ekskrecija natrija; nUM= neindeksirani uromodulin; iUM= indeksirani uromodulin; NA= nije dostupno (engl.non-available)

**Tablica 24. Povezanost nUM i iUM s parametrima bubrežne funkcije iz 24-satnoga urina**

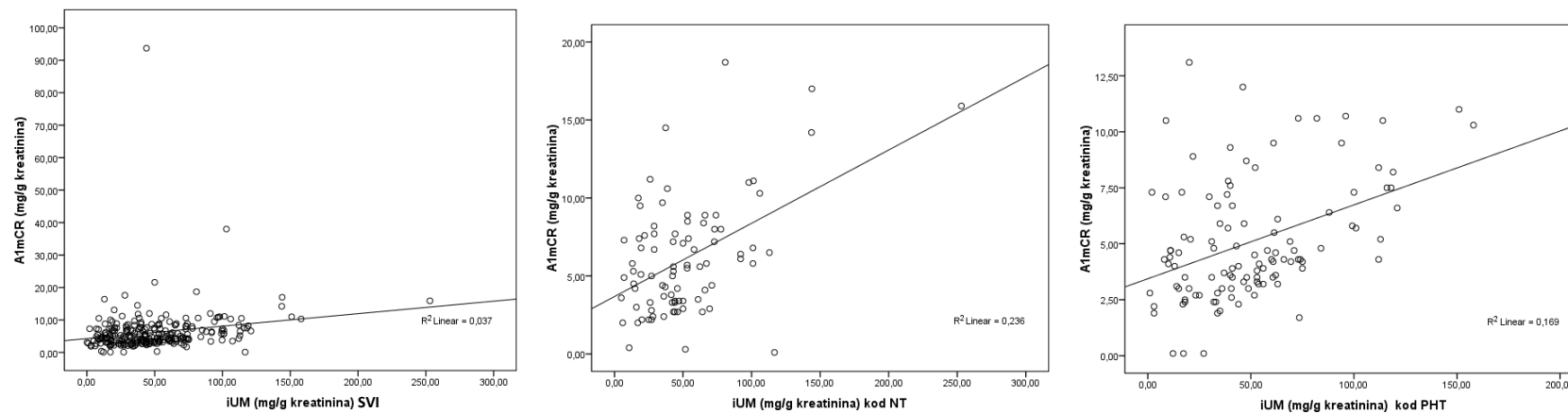
Spearmanov koeficijent korelacije (Rho)		SVI		NT		PHT		HT	
		nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM
24h- kaliurija (mmol/dU)	Rho	NA	NA	0,092	0,052	-0,246	-0,165	-0,027	-0,136
	P	NA	NA	0,56	0,74	0,06	0,22	0,85	0,32
24h- natriurija (mmol/dU)	Rho	NA	NA	0,134	0,108	-0,164	-0,177	-0,132	<b>-0,301</b>
	P	NA	NA	0,4	0,5	0,22	0,19	0,34	<b>0,03</b>
24h- albuminurija (mg/dU)	Rho	0,023	-0,058	0,083	-0,057	0,207	0,2	-0,216	<b>-0,302</b>
	P	0,79	0,49	0,61	0,73	0,15	0,17	0,14	<b>0,03</b>
Klirens kreatinina (ml/min)	Rho	0,048	-0,091	0,215	0,123	0,029	-0,018	0,007	-0,264
	P	0,56	0,26	0,18	0,45	0,83	0,9	0,96	0,05
Volumen urina (ml/dU)	Rho	<b>-0,218</b>	0,155	-0,006	0,103	-0,222	0,193	-0,248	0,139
	P	<b>0,006</b>	0,05	0,97	0,52	0,08	0,14	0,07	0,31
Tanaka 24-satna kaliurija (mEq/dan)	Rho	<b>-0,160</b>	<b>0,142</b>	-0,141	0,205	<b>-0,283</b>	0,030	0,062	<b>0,351</b>
	P	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,01</b>	0,17	0,05	<b>0,001</b>	0,74	0,60	<b>0,002</b>
Kawasaki 24-satna kaliurija (mEq/dan)	Rho	<b>-0,153</b>	0,105	-0,175	0,179	<b>-0,226</b>	0,010	0,026	<b>0,247</b>
	P	<b>0,008</b>	0,07	0,09	0,08	<b>0,01</b>	0,91	0,83	<b>0,03</b>
Tanaka 24-satna natriurija (mEq/dan)	Rho	-0,043	<b>0,257</b>	-0,043	<b>0,351</b>	-0,063	<b>0,222</b>	-0,005	0,1587
	P	0,46	<b>&lt;0,001</b>	0,68	<b>&lt;0,001</b>	0,48	<b>0,01</b>	0,97	0,11
Kawasaki 24-satna natriurija (mEq/dan)	Rho	-0,046	<b>0,199</b>	-0,093	<b>0,302</b>	-0,027	0,174	-0,022	0,123
	P	0,43	<b>0,001</b>	0,37	<b>0,003</b>	0,76	0,05	0,86	0,29
Intersalt 24-satna natriurija (mmol/dan)	Rho	0,106	0,065	<b>0,278</b>	0,205	0,034	0,033	0,035	-0,063
	P	0,06	0,26	<b>0,005</b>	0,05	0,69	0,71	0,77	0,59
Tanaka procjenjeni unos kuhinjske soli (g/dan)	Rho	-0,043	<b>0,257</b>	-0,044	<b>0,351</b>	-0,063	<b>0,221</b>	-0,007	0,186
	P	0,46	<b>&lt;0,001</b>	0,97	<b>&lt;0,001</b>	0,48	<b>0,01</b>	0,96	0,11
Kawasaki procjenjeni unos kuhinjske soli (g/dan)	Rho	-0,046	<b>0,199</b>	-0,092	<b>0,302</b>	-0,026	0,174	-0,022	0,122
	P	0,43	<b>0,001</b>	0,37	<b>0,003</b>	0,77	0,05	0,85	0,30
Intersalt procjenjeni unos kuhinjske soli (g/dan)	Rho	0,106	0,065	<b>0,278</b>	0,206	0,035	0,033	0,035	-0,063
	P	0,06	0,26	<b>0,005</b>	0,05	0,69	0,71	0,77	0,59

NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari; nUM= neindeksirani uromodulin, iUM0, = indeksirani uromodulin; T= Tanaka jednadžba; K= Kawasaki jednadžba; I= Intersalt jednadžba

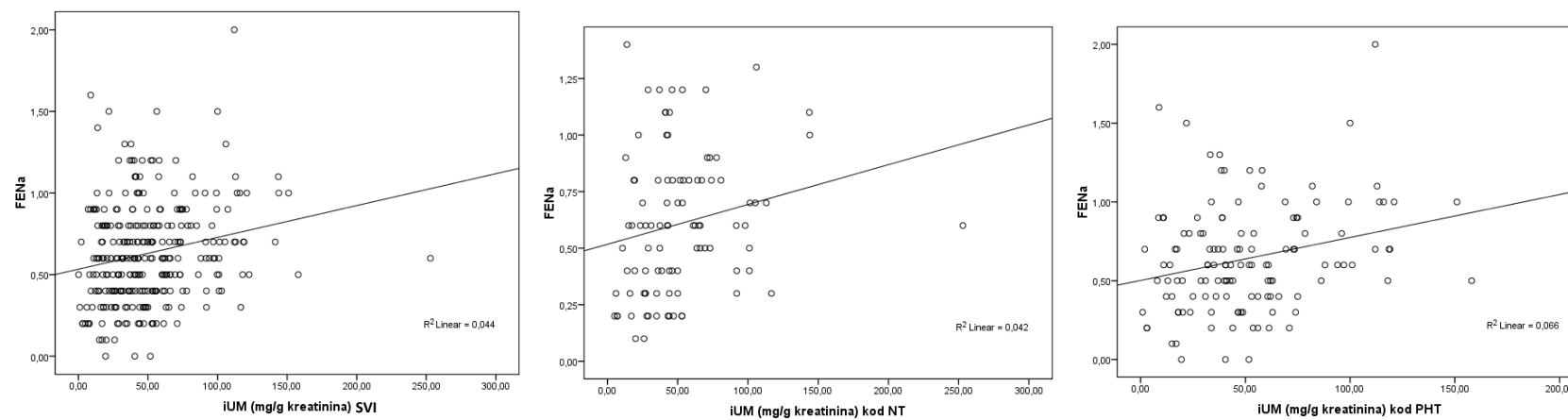


**Slika 30.** Povezanost iUM (mg/g kreatinina) s kalijem i natrijem u porciji urina (mmol/L) u cijeloj skupini i skupinama PHT i HT.

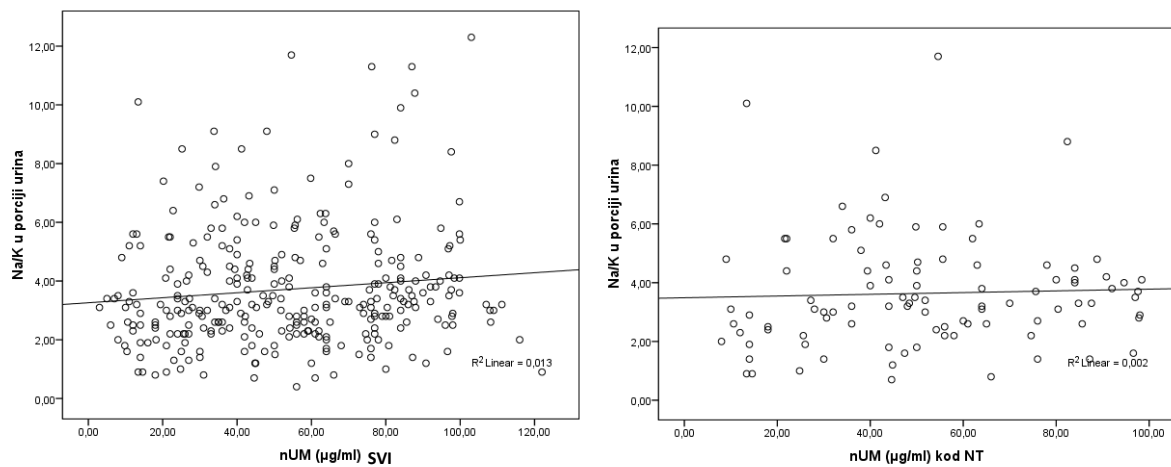




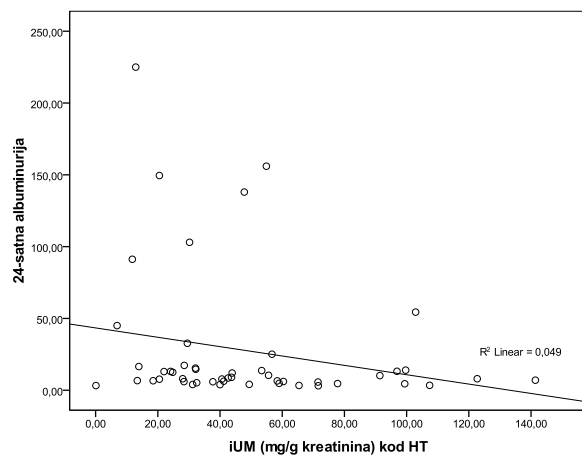
Slika 31. Povezanost iUM (mg/g kreatinina) s A1mCR (mg/g kreatinina) u cijeloj skupini, NT i PHT.



Slika 32. Povezanost iUM (mg/g kreatinina) s FENa (%) u cijeloj skupini, NT i PHT.



**Slika 33.** Povezanost nUM (µg/ml) s omjerom Na/K u porciji urina u cijeloj skupini i skupini NT.



**Slika 34.** Povezanost iUM (mg/g kreatinina) s 24-satnom albuminurijom (mg/dU) u skupini HT.

### 5.6.3. Povezanost uromodulina s obilježjima kontinuiranoga mjerenja arterijskoga tlaka

Povezanost nUM i iUM s KMAT parametrima u skupinama AT prema JNC-7 klasifikaciji prikazana je u tablično (**Tablice 25 i 26**).

nUM je negativno korelirao s 24-satnim MAD (Rho -0,289, P=0,04) u skupini HT, noćnim sniženjem DAT (Rho -0,287, P=0,03) i kategorijom noćnoga sniženja DAT (Rho 0,294, P=0,02) u skupini PHT, a pozitivno s dnevnim SAT (Rho 0,324, P=0,04) i jutarnjim porastom SAT (Rho 0,37, P=0,03) u skupini NT (**Slika 35**).

iUM je pozitivno korelirao s dnevnim SAT (Rho 0,324, P=0,04), kategorijom noćnoga sniženja SAT (Rho 0,393, P=0,01) te jutarnjim porastom SAT (Rho 0,52, P=0) i DAT (Rho 0,38, P=0,03) u skupini NT. U skupini PHT iUM je negativno korelirao s 24-satnim TP (Rho -0,281, P=0,04) i noćnim TP (Rho -0,311, P=0,02), a pozitivno s noćnom srčanom frekvencijom (Rho 0,477, P<0,001) i varijabilnosti noćne srčane frekvencije (Rho 0,338, P=0,01). U skupini HT iUM je negativno korelirao s 24-satnim DAT (Rho -0,289, P=0,04), dnevnim DAT (Rho -0,273, P=0,04), dnevnim MAD (Rho 0,294, P=0,03), noćnim SAT (Rho -0,293, P=0,04), ukupnim dnevnim (Rho -0,276, P=0,04) i noćnim (Rho -0,307, P=0,03) prekoračenjima SAT te dnevnim (Rho -0,318, P=0,02) i noćnim (Rho -0,287, P=0,04) prekoračenjima DAT (**Slike 35-41**).

**Tablica 25. Povezanost nUM i iUM s osnovnim KMAT parametrima**

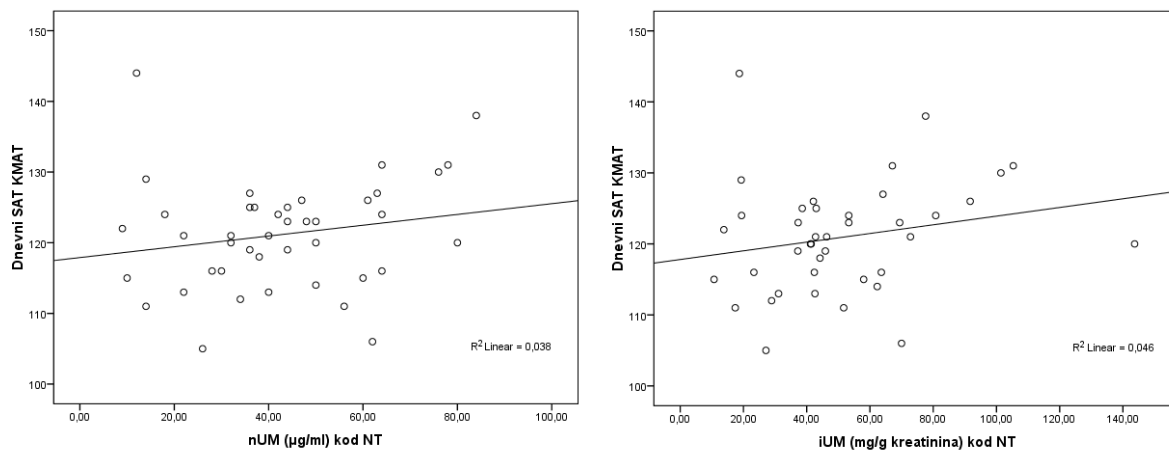
Spearmanov koeficijent korelacije (Rho)		SVI		NT		PHT		HT	
		nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM
24-satni SAT (mmHg)	Rho	0,05	-0,13	0,206	0,277	-0,031	-0,113	-0,105	-0,248
	P	0,53	0,11	0,19	0,08	0,81	0,39	0,46	0,07
24-satni DAT (mmHg)	Rho	0,053	-0,073	0,113	0,15	-0,063	0,079	-0,107	<b>-0,289</b>
	P	0,51	0,37	0,48	0,35	0,63	0,55	0,45	<b>0,04</b>
Dnevni SAT (mmHg)	Rho	0,035	-0,138	<b>0,324</b>	<b>0,324</b>	-0,06	-0,136	-0,145	-0,262
	P	0,66	0,09	<b>0,04</b>	<b>0,04</b>	0,64	0,3	0,3	0,06
Dnevni DAT (mmHg)	Rho	0,019	-0,08	0,103	0,118	-0,137	0,06	-0,113	<b>-0,273</b>
	P	0,81	0,33	0,52	0,46	0,29	0,65	0,42	<b>0,04</b>
Noćni SAT (mmHg)	Rho	0,042	-0,159	0,01	0,055	-0,02	-0,085	-0,077	<b>-0,293</b>
	P	0,61	0,05	0,95	0,73	0,88	0,52	0,59	<b>0,04</b>
Noćni DAT (mmHg)	Rho	0,121	-0,031	-0,08	-0,008	0,172	0,221	-0,059	-0,27
	P	0,14	0,7	0,62	0,96	0,19	0,1	0,68	0,05
24-satni TP (mmHg)	Rho	-0,059	-0,141	0,072	0,169	-0,143	<b>-0,281</b>	-0,158	-0,125
	P	0,49	0,1	0,67	0,33	0,29	<b>0,04</b>	0,28	0,39
Dnevni TP (mmHg)	Rho	-0,031	-0,114	0,088	0,195	-0,076	-0,207	-0,172	-0,112
	P	0,72	0,18	0,61	0,25	0,58	0,13	0,24	0,44
Noćni TP (mmHg)	Rho	-0,12	<b>-0,198</b>	-0,048	-0,077	-0,174	<b>-0,311</b>	-0,105	-0,152
	P	0,16	<b>0,02</b>	0,78	0,66	0,2	<b>0,02</b>	0,48	0,3
24-satni MAD (mmHg)	Rho	0,091	-0,089	0,151	0,243	0,052	0,079	<b>-0,289</b>	-0,271
	P	0,27	0,29	0,35	0,13	0,69	0,56	<b>0,04</b>	0,06
Dnevni MAD (mmHg)	Rho	0,071	-0,102	0,17	0,229	-0,002	0,046	-0,153	<b>-0,294</b>
	P	0,39	0,22	0,29	0,16	0,99	0,73	0,29	<b>0,03</b>
Noćni MAD (mmHg)	Rho	0,119	-0,086	-0,035	-0,004	0,183	0,142	-0,089	-0,265
	P	0,15	0,31	0,83	0,98	0,17	0,3	0,54	0,07
24-satni HR (n/min)	Rho	-0,053	0,07	-0,054	0,087	0,016	0,185	-0,211	-0,066
	P	0,52	0,39	0,74	0,59	0,9	0,16	0,13	0,64
Dnevna HR (n/min)	Rho	-0,063	0,04	-0,025	0,114	0,037	0,157	-0,269	-0,14
	P	0,44	0,63	0,88	0,48	0,78	0,24	0,05	0,32
Noćna HR (n/min)	Rho	0,029	0,153	-0,061	-0,018	0,21	<b>0,477</b>	-0,184	-0,004
	P	0,72	0,07	0,71	0,91	0,11	<b>&lt;0,001</b>	0,19	0,98

NT= normotoničari; PHT=predhipertoničari; HT= hipertoničari; nUM=neindeksirani uromodulin; iUM=indeksirani uromodulin; SAT= sisolički arterijski tlak; DAT= dijastolički arterijski tlak; TP= tlak pulsa; MAD= srednji arterijski tlak (*engl.mean arterialis pressure*); HR= srčana frekvencija (*engl.heart rate*)

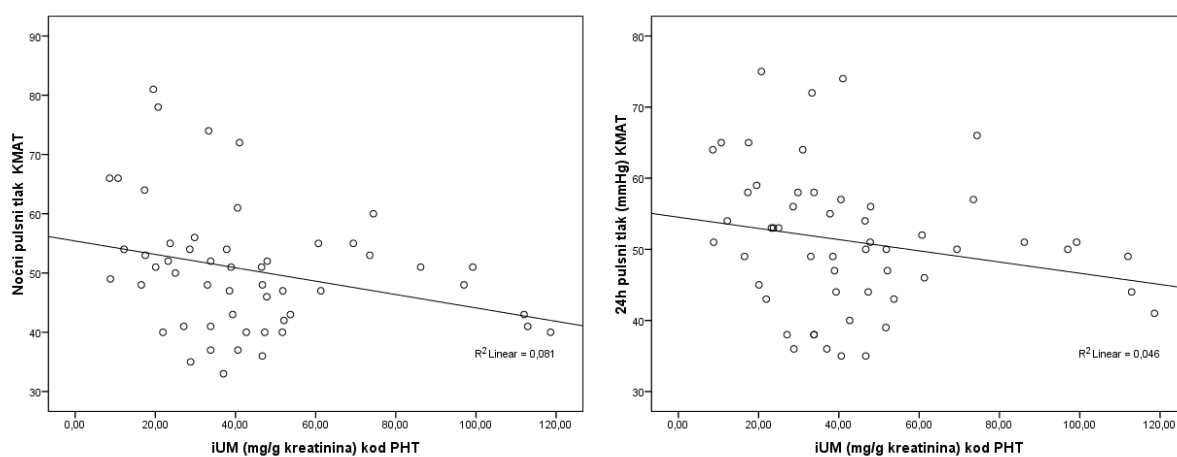
**Tablica 26. Povezanost nUM i iUM s ostalim KMAT parametrima**

Spearmanov koeficijent korelacije Rho		SVI		NT		PHT		HT	
		nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM
24 Cov SAT	Rho	0,012	0,044	-0,047	0,031	0,001	0,048	0,000	0,041
	P	0,88	0,6	0,77	0,85	>0,99	0,72	>0,99	0,78
24 Cov DAT	Rho	0,001	-0,02	0,083	-0,109	-0,012	-0,01	0,073	-0,023
	P	0,99	0,81	0,61	0,5	0,93	0,94	0,61	0,87
SD dnevni SAT (mmHg)	Rho	0,071	0,012	-0,172	-0,12	0,083	0,146	0,018	0,042
	P	0,4	0,89	0,28	0,46	0,53	0,29	0,9	0,78
SD dnevni DAT (mmHg)	Rho	0,06	-0,056	-0,07	-0,279	0,113	0,124	0,024	-0,083
	P	0,47	0,51	0,66	0,08	0,4	0,37	0,87	0,57
SD noćni SAT (mmHg)	Rho	-0,091	-0,088	-0,219	-0,007	-0,075	-0,017	-0,13	-0,198
	P	0,28	0,3	0,17	0,97	0,58	0,9	0,37	0,17
SD noćni DAT (mmHg)	Rho	0,022	0,004	0,043	0,177	-0,062	0,086	0,03	-0,166
	P	0,8	0,96	0,79	0,28	0,64	0,53	0,84	0,25
UKIN dnevni SAT (%)	Rho	0,025	-0,137	0,142	0,281	-0,089	-0,101	-0,128	<b>-0,276</b>
	P	0,76	0,1	0,37	0,08	0,5	0,45	0,37	<b>0,04</b>
UKIN dnevni DAT (%)	Rho	0,073	-0,079	0,106	0,067	-0,036	0,097	-0,134	<b>-0,318</b>
	P	0,37	0,34	0,5	0,68	0,78	0,47	0,34	<b>0,02</b>
UKIN noćni SAT (%)	Rho	-0,005	<b>-0,174</b>	-0,002	0,127	-0,128	-0,141	-0,057	<b>-0,307</b>
	P	0,95	<b>0,03</b>	0,99	0,43	0,33	0,29	0,69	<b>0,03</b>
UKIN noćni DAT (%)	Rho	0,102	-0,05	0,119	0,173	0,094	0,17	-0,108	<b>-0,287</b>
	P	0,21	0,54	0,45	0,28	0,48	0,21	0,45	<b>0,04</b>
Dip SAT (mmHg)	Rho	0,064	<b>0,206</b>	0,252	0,312	-0,035	0,095	0,043	0,224
	P	0,43	<b>0,01</b>	0,11	0,05	0,79	0,48	0,76	0,11
Dip DAT (mmHg)	Rho	-0,091	0,042	0,215	0,198	<b>-0,287</b>	-0,206	0,058	0,101
	P	0,27	0,61	0,17	0,22	<b>0,03</b>	0,13	0,68	0,47
Jutarnji porast SAT (mmHg)	Rho	0,104	0,134	<b>0,372</b>	<b>0,519</b>	0,015	0,005	0,025	0,153
	P	0,25	0,15	<b>0,03</b>	<b>0,002</b>	0,92	0,97	0,87	0,32
Jutarnji porast DAT (mmHg)	Rho	0,149	0,171	0,28	<b>0,384</b>	0,051	0,081	-0,04	0,124
	P	0,1	0,07	0,09	<b>0,03</b>	0,75	0,62	0,79	0,42

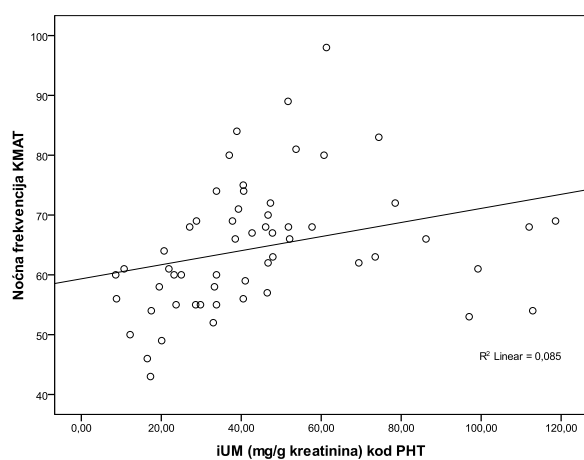
NT= normotoničari; PHT=predhipertoničari; HT= hipertoničari; nUM=neindeksirani uromodulin; iUM=indeksirani uromodulin; SAT= sisolički arterijski tlak; DAT= dijastolički arterijski tlak; Cov= koeficijent varijabilnosti; SD= standradna devijacija; UKIN=ukupno iznad normale; Dip= noćno sniženje tlaka (*engl. dip*)



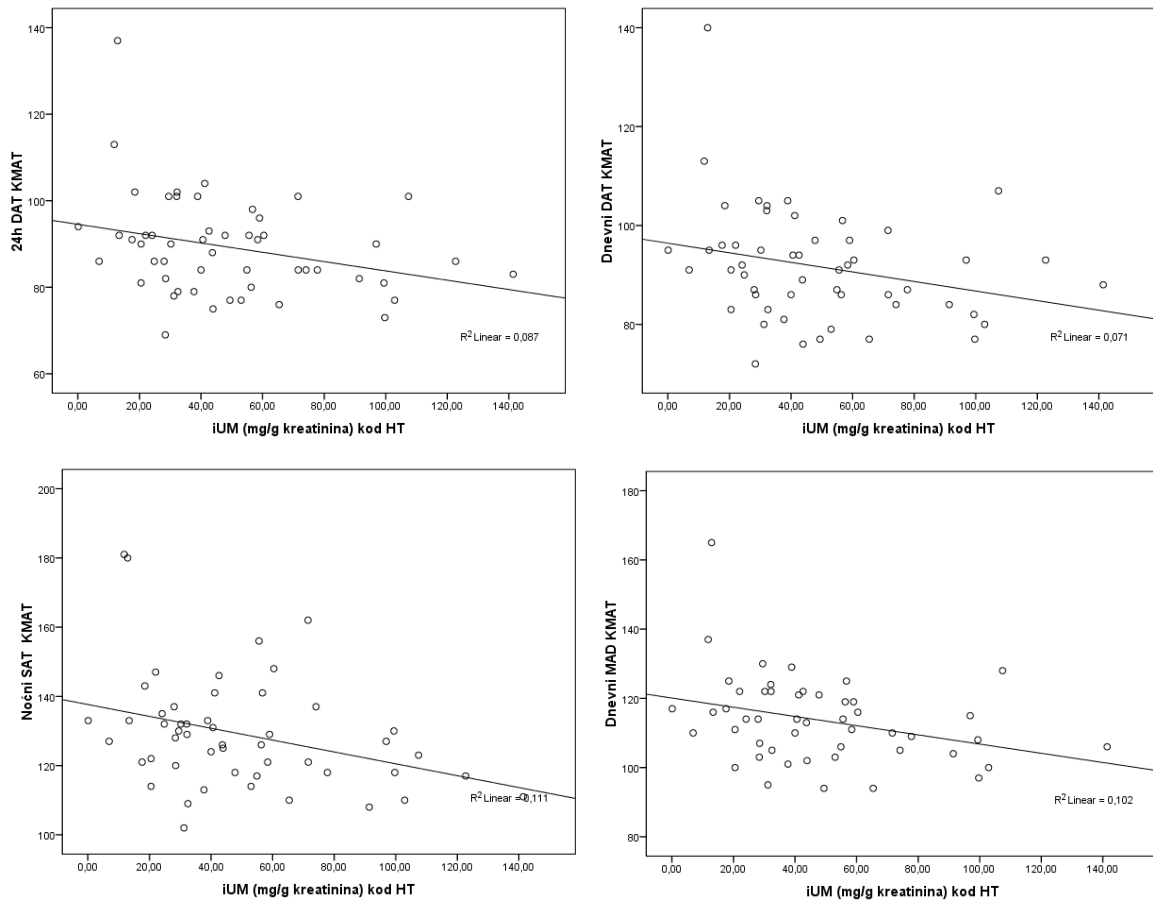
**Slika 35.** Povezanost nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) i iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) s dnevnim SAT ( $\text{mmHg}$ ) u skupini NT



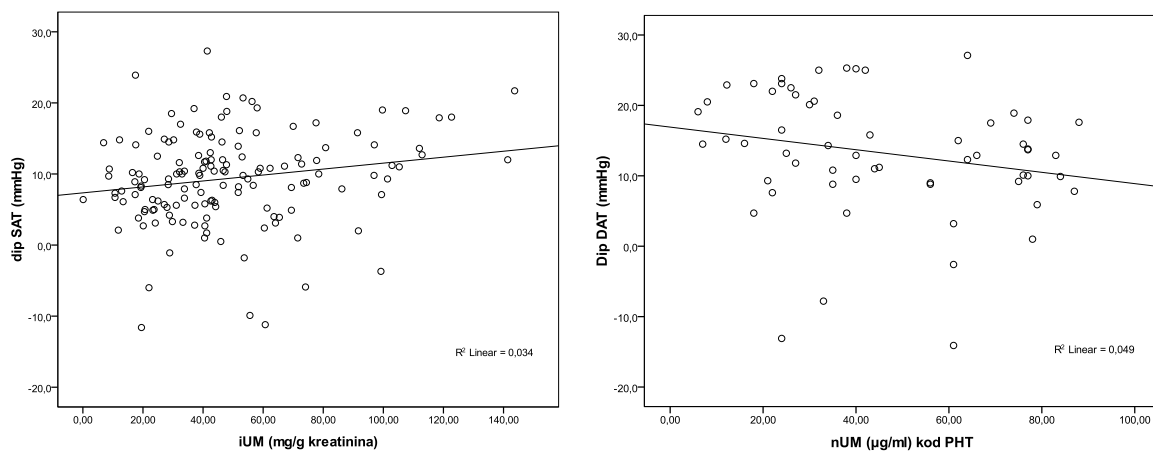
**Slika 36.** Povezanost iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) s noćnim i 24-satnim tlakom pulsa ( $\text{mmHg}$ ) u skupini PHT.



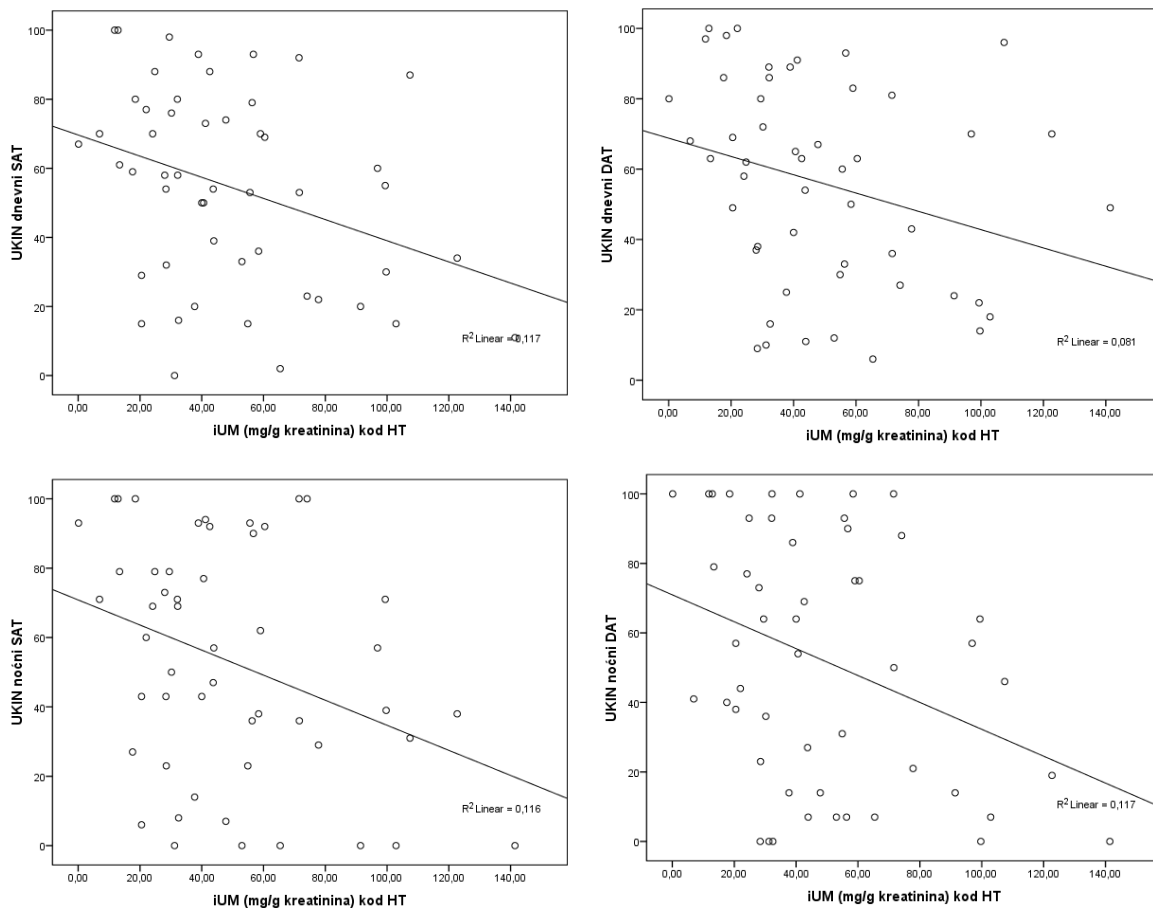
**Slika 37.** Povezanost iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) s noćnom srčanom frekvencijom ( $/\text{min}$ ) u skupini PHT.



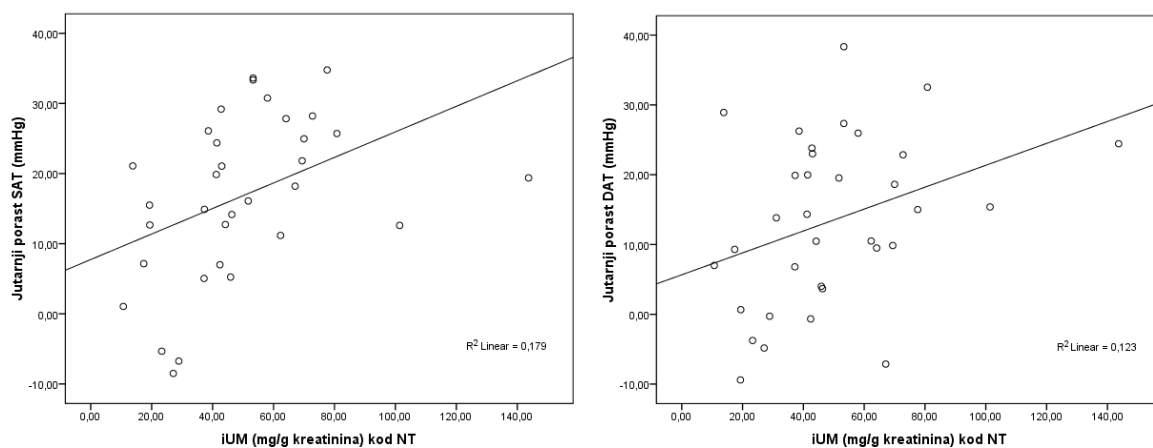
**Slika 38.** Povezanost iUM (mg/g kreatinina) s parametara KMAT-a u skupini HT.



**Slika 39.** Povezanost iUM (mg/g kreatinina) s noćnim sniženjem SAT (mmHg) u cijeloj skupini te nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) s noćnim sniženjem DAT (mmHg) u skupini PHT.



**Slika 40.** Poveznaost iUM (mg/g kreatinina) s ukupnim prekoračenjima SAT i DAT (mmHg) tijekom dana i noći u skupini HT.



**Slika 41.** Povezanost iUM (mg/g kreatinina) s jutranjim porastom SAT i DAT (mmHg) u skupini NT.



#### 5.6.4. Povezanost uromodulina s obilježjima UZV srca

Analizirajući povezanost uromodulina s ehokardiografskim parametrima utvrđena je pozitivna korelacija nUM s nekoliko varijabli (**Tablica 27**). nUM je bio povezan s promjerom LV (Spearmanov koeficijent Rho 0,197, P=0,02), debljinom IVS (Spearmanov koeficijent korelacije Spearmanov koeficijent Rho 0,191, P= 0,03) i masom lijevoga ventrikula neindeksiranoj prema tjelesnoj površini (Rho 0,221, P=0,01) te tjelesnom površinom (Rho 0,174, P=0,03) kod svih ispitanika (**Slike 42 i 43**).

Nakon kategorizacije prema AT, pozitivna korelacija nUM s debljinom IVS je ostala u skupini PHT (Rho 0,399, P<0,001) (**Slika 42**).

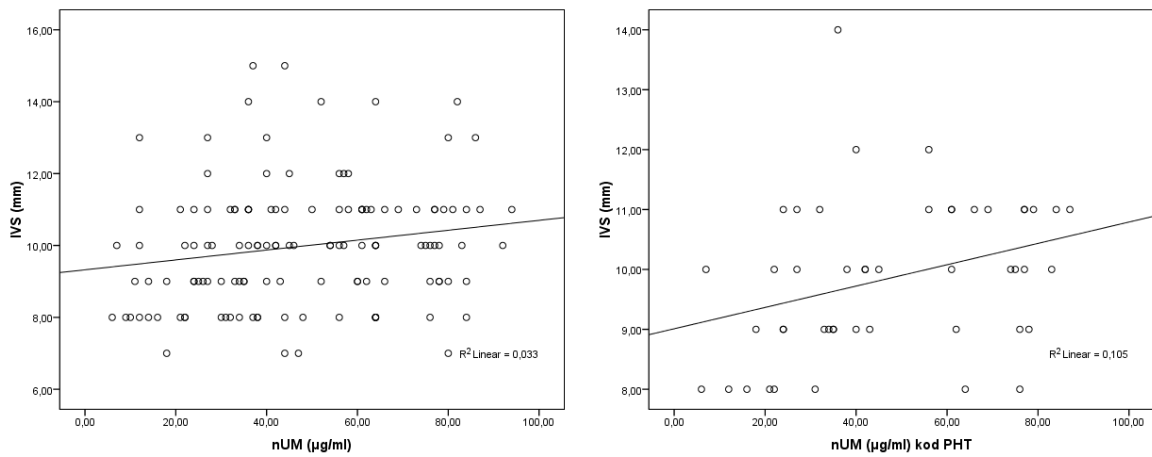
U skupini HT nađena je pozitivna korelacija sa srčanim minutnim volumenom, odnosno CO (Rho 0,425, P<0,001), a negativna s ukupnom perifernom rezistencijom (Rho -0,383, P=0,01) (**Slika 43**).

Nije bilo statistički značajne povezanosti iUM s ehokardiografskim parametrima.

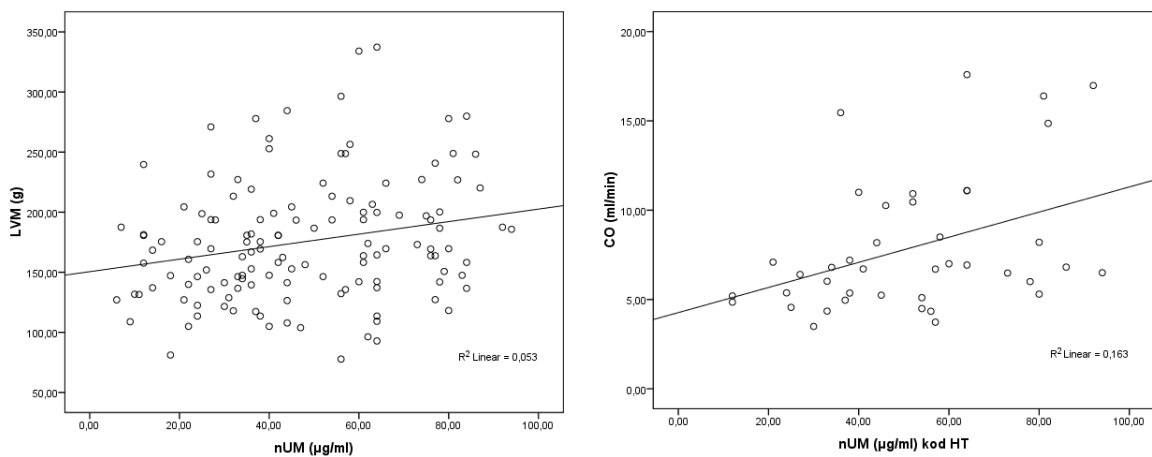
**Tablica 27. Povezanost nUM s ehokardiografskim parametrima**

Spearmanov koeficijent korelacije (Rho)		nUM				
		SVI	NT	PHT	HT	
LV(mm)	Rho	<b>0,197</b>	0,153	0,14	0,28	
	P	<b>0,02</b>	0,36	0,34	0,06	
IVS(mm)	Rho	<b>0,191</b>	0,226	<b>0,399</b>	-0,018	
	P	<b>0,03</b>	0,17	<b>&lt;0,001</b>	0,90	
LVM (g)	Rho	<b>0,221</b>	0,179	0,273	0,132	
	P	<b>0,01</b>	0,28	0,06	0,38	
CO (ml/min)	Rho	0,156	0,097	-0,092	<b>0,425</b>	
	P	0,09	0,60	0,56	<b>&lt;0,001</b>	
TPR (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	Rho	-0,029	-0,073	0,124	<b>-0,390</b>	
	P	0,77	0,70	0,44	<b>0,04</b>	
BSA (m <sup>2</sup> )	Rho	0,055	-0,042	-0,016	<b>0,247</b>	
	P	0,33	0,68	0,86	<b>0,03</b>	

nUM=neindeksirani uromodulin; IVS(d)= debljina interventrikularnoga septuma u dijastoli; LVM- masa lijevoga ventrikula (engl. *left ventricle mass*); CO= srčani minutni volumen (engl. *cardiac output*); TPR= ukupna periferna rezistencija (engl. *total peripheral resistance*)



**Slika 42.** Povezanost nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) s debljinom interventrikularnoga septuma (mm) u cijeloj skupini i skupini PHT.



**Slika 43.** Povezanost nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) s LVM (g) u cijeloj skupini ispitanika te s CO (ml/min) u skupini HT.

### 5.6.5. Povezanost uromodulina s ukupnim kardiovaskularnim rizikom

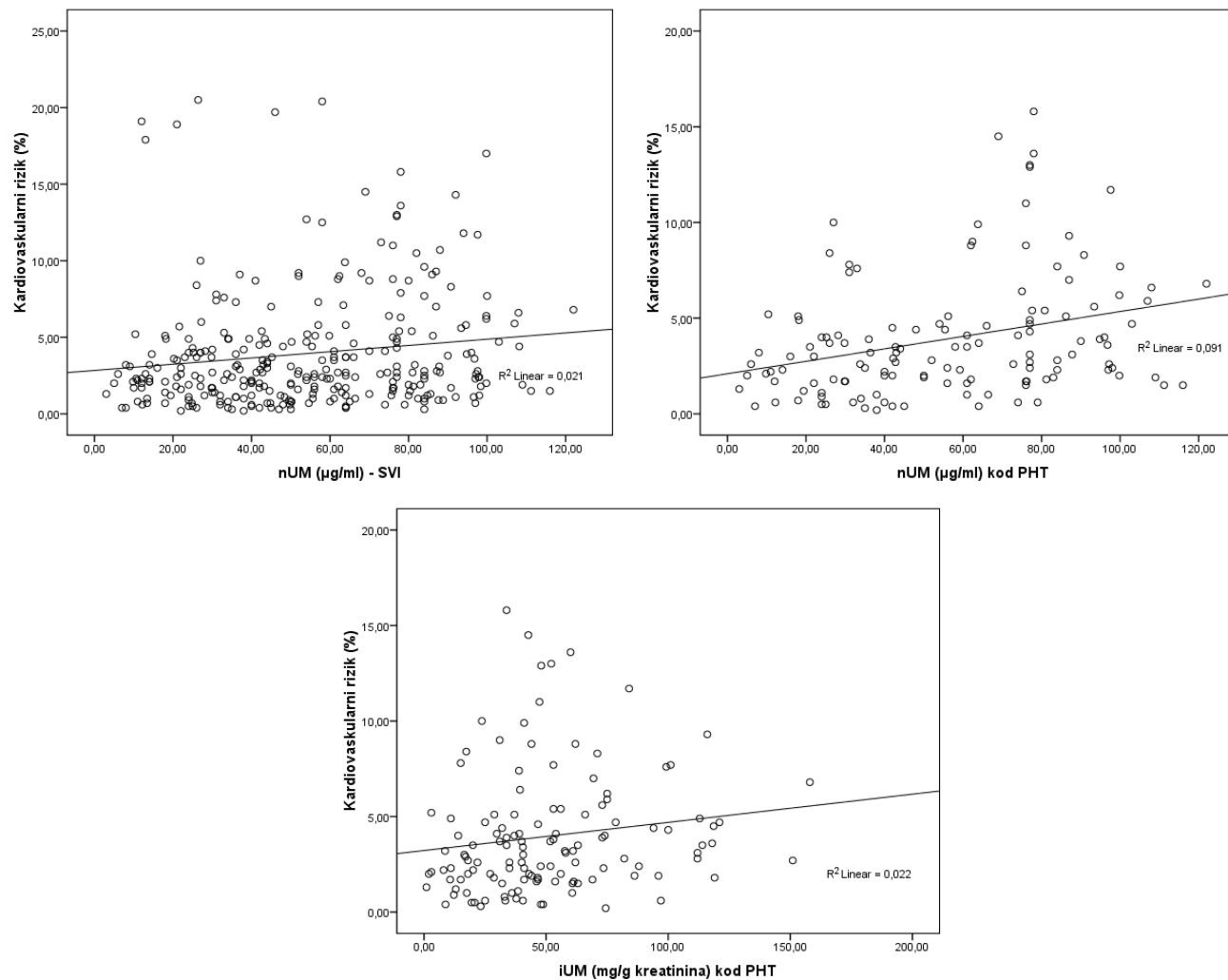
U cijeloj skupini ispitanika Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo da postoji značajna pozitivna korelacija nUM s ukupnim kardiovaskularnim rizikom (Rho = 0,169 , P = 0,003). Nije utvrđena korelacija iUM s ukupnim kardiovaskularnim rizikom (**Tablica 28, Slika 44**).

Nakon kategorizacije ispitanika prema AT, pozitivna korelacija nUM (Rho 0,32, P<0,001) i iUM (Rho 0,236, P=0,007) s ukupnim kardiovaskularnim rizikom je ostala samo u skupini PHT (**Tablica 28, Slika 44**).

**Tablica 28. Povezanost nUM i iUM s ukupnim kardiovaskularnim rizikom (%)**

Spearmanov koeficijent korelacije	SVI		NT		PHT		HT	
	nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM	nUM	iUM
Rho	<b>0,169</b>	0,1	-0,067	0,072	<b>0,32</b>	<b>0,236</b>	0,223	0,043
P	<b>0,003</b>	0,09	0,51	0,49	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,007</b>	0,06	0,71

NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari; nUM= neindeksirani uromodulin; iUM= indeksirani uromodulin



**Slika 44.** Povezanost nUM (µg/ml) s ukupnim KVR u cijeloj skupini te nUM (µg/ml) i iUM (mg/g kreatinina) s KVR u skupini PHT.

## 5.7. Regresijska analiza

### 5.7.1. Utjecaj ispitivanih parametara na uromodulin u cijeloj skupini ispitanika

Univarijantnom regresijskom analizom ispitali smo utjecaj pojedinih antropometrijskih, kliničkih i laboratorijskih prediktora (koji su se pokazali značajni u dosadašnjim testiranjima) na nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) i iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) i dobili značajan utjecaj 10 pojedinačnih prediktorana nUM te 15 prediktora na iUM (**Tablica 29 A i B**).

**Tablica 29. A. Značajan utjecaj pojedinih prediktorskih varijabli na nUM u cijeloj skupini**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$ (95% CI)	P
Dob (godine)	0,72 (0,35 do 1,09)	<0,001
Opseg struka (cm)	0,27 (0,04 do 0,05)	0,02
Natrij u serumu (mmol/L)	2,13 (0,59 do 3,66)	0,007
LDL-kolesterol (mmol/L)	-0,06 (-0,11 do -0,009)	0,02
24h-natriurija (mmol/dU)	-0,04 (-0,08 do -0,002)	0,04
24h-kaliurija (mmol/dU)	-0,19 (-0,32 do -0,08)	0,001
Natrij, porcija urina (mmol/L)	0,089 (0,03 do 0,15)	0,004
Kalij, porcija urina (mmol/L)	-0,18 (-0,33 do -0,029)	0,02
Unos kuhinjske soli (g/dan)	-0,73 (-1,4 do -0,06)	0,03
24h albuminurija (mg/dU)	-0,11 (-0,2 do -0,03)	0,01

**Tablica 29. B. Značajan utjecaj pojedinih prediktorskih varijabli na iUM u cijeloj skupini**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$ (95% CI)	P
Dob (godine)	0,67 (0,21 do 1,13)	0,005
Kreatinin, serumu ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0,44 (-0,70 do -0,18)	0,001
Natrij, porcija urina (mmol/L)	-0,136 (-0,208 do -0,07)	<0,001
Kalij, porcija urina (mmol/L)	-0,487 (-0,679 do -0,295)	<0,001
A1mCR (mg/g kreatinina)	0,96 (0,35 do 1,57)	0,002
RVM urina (g/L)	-0,07 (-0,13 do -0,002)	0,04
Tanaka 24-satna kaliurija (mEq/dan)	0,66 (0,278 do 1,039)	0,001
Kawasaki 24-satna kaliurija (mEq/dan)	0,271 (0,029 do 0,512)	0,03
Tanaka 24-satna natriurija (mEq/dan)	0,26 (0,151 do 0,372)	<0,001
Kawasaki 24-satna natriurija (mEq/dan)	0,098 (0,037 do 0,160)	0,002
24-satna kreatininurija (mmol/dU)	-1,4 (-2,3 do -0,56)	0,001
24-satna kreatininurija (g/dan)	-12,7 (-20,2 do -5,14)	0,001
24-satna albuminurija (mg/dU)	-0,12 (-0,23 do -0,002)	0,04
FENa (%)	21,2 (9,1 do 33,3)	<0,001
Noc SAT (mmHg)	-0,31 (-0,61 do -0,01)	0,04

\*regresijski koeficijent kod zavisne varijable nUM; CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); nUM= neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ ); iUM= indeksirani uromodulin ( $\text{mg/g}$  kreatinina); LDL= engl. *low density lipoprotein*; A1mCR= alfa-1-mikroglobulin ( $\text{mg/g}$  kreatinina); RVM= relativna volumna masa urina; FENa= frakcijska ekskrecija natrija; SAT= sistolički arterijski tlak

Za konačni model prediktorskih varijabli koje utječu na nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) primijenjena je multivarijatna regresija, korištenjem engl. *Stepwise* metode (zadržavani su nezavisni prediktori sa značajnošću manjom od 0,05, dok su drugi prediktori isključivani iz modela - ako je značajnost manja od 0,2 sve dok se nije dobio model značajan na razini manjoj od 0,05). Model je podržan s četiri prediktora za nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ): opseg struka, 24-satna natriurija, 24-satna albuminurija, i natrij u porciji urina. Model je u cijelosti statistički značajan ( $R^2 = 0,230$ ,  $R_{\text{adj}} = 0,204$ ,  $F = 8,94$   $P < 0,001$ ) (Tablica 30A).

Model je održan s tri prediktora za iUM (mg/g kreatinina): 24h-kreatininurija, natrij u porciji urina i 24h-albuminurija. Model je u cijelosti statistički značajan ( $R^2 = 0,225$   $R_{\text{adj}} = 0,207$ ,  $F = 12,86$   $P < 0,001$ ) (Tablica 30B).

**Tablica 30.A. Konačni model prediktorskih varijabli koje utječu na nUM u cijeloj skupini**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$	t	P vrijednost	95% CI za $\beta$
Opseg struka (cm)	0,412	3,4	<b>0,001</b>	0,171 do 0,654
24h albuminurija (mg/dU)	-0,128	-3,0	<b>0,003</b>	-0,212 do -0,044
24h-natriurija (mmol/dU)	-0,189	-2,1	<b>0,04</b>	-0,366 do -0,12
Natrij, porcija urina (mmol/l)	-0,164	-3,1	<b>0,002</b>	-0,27 do -0,061
Konstanta	41,03	3,3	<b>0,001</b>	16,8 do 65,3

**Tablica 30.B. Konačni model prediktorskih varijabli koje utječu na iUM u cijeloj skupini**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$	t	P vrijednost	95% CI za $\beta$
24-satna kreatininurija (g/dan)	-15,4	-3,5	<b>0,001</b>	-23,2 do -6,4
Natrij, urin porcija (mmol/l)	-0,177	-3,9	<b>&lt;0,001</b>	-0,266 do -0,08
24-satna albuminurija (mg/dU)	-14,8	-2,8	<b>0,007</b>	-0,24 do -0,039
Konstanta	69,7	4,17	<b>&lt;0,001</b>	36,5 do 102,9

\*regresijski koeficijent kod zavisne varijable nUM ili iUM; CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); nUM=neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ ); iUM= indeksirani uromodulin (mg/g kreatinina)

### 5.7.2. Utjecaj ispitivanih parametara na uromodulin u skupini predhipertoničara

Univarijatnom regresijskom analizom ispitali smo utjecaj pojedinih antropometrijskih, kliničkih i laboratorijskih prediktora koji su se pokazali značajni u dosadašnjim testiranjima na nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) i iUM (mg/g kreatinina) u skupini PHT i dobili značajan utjecaj devet pojedinačnih prediktora na nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) i trinaest značajnih prediktora na iUM (mg/g kreatinina)(**Tablica 31 A i B**).

**Tablica 31. A. Značajan utjecaj pojedinih prediktorskih varijabli na nUM u skupini PHT**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$ (95% CI)	P
Dob (godine)	0,96 (0,42 do 1,52)	<0,001
GUK (mmol/L)	3,91 (0,64 do 7,17)	0,02
Kolesterol, ukupni (mmol/L)	6,17 (0,73 do 11,6)	0,03
Tanaka 24-satna kaliurija (mEq/dan)	-0,73 (-1,23 do -0,24)	0,004
Kawasaki 24-satna kaliurija (mEq/dan)	-0,34 (-0,63 do -0,04)	0,02
Omjer Na/K u porciji urina	2,37 (0,16 do 4,58)	0,03
Noćni TP (mmHg)	-0,60 (-1,16 do -0,04)	0,04
Noćno sniženje DAT (mmHg)	-0,61 (-1,32 do 0,095)	0,03
IVS (mm)	5,87 (0,77 do 10,97)	0,02

**Tablica 31. B. Značajan utjecaj pojedinih prediktorskih varijabli na iUM u skupini PHT**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$ (95% CI)	P
Dob (godine)	1,22 (0,61 do 1,84)	<0,001
Kolesterol, ukupni (mmol/L)	6,87 (0,803 do 12,94)	0,03
HDL-kolesterol (mmol/L)	16,89 (3,91 do 29,87)	0,01
Natrij, porcija urina (mmol/L)	-0,11 (-0,22 do -0,001)	0,04
Kalij, porcija urina (mmol/L)	-0,58 (-0,87 do -0,29)	<0,001
Omjer Na/K	3,23 (0,82 do 5,65)	0,009
A1mCR (mg/g kreatinina)	5,11 (2,96 do 7,26)	<0,001
RVM urina (g/L)	-1,2 (-2,17 do -0,23)	0,02
Tanaka 24-satna natriurija (mEq/dan)	0,26 (0,097 do 0,42)	0,002
Kawasaki 24-satna natriurija (mEq/dan)	0,09 (0,006 do 0,174)	0,04
FENa (%)	24,3 (8,18 do 40,5)	0,004
Noćni TP (mmHg)	-0,71 (-1,39 do -0,04)	0,03
Noćna HR (n/min)	0,72 (0,08 do 1,36)	0,02

\*regresijski koeficijent kod zavisne varijable nUM ili iUM; CI=interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); nUM= neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ ); iUM= indeksirani uromodulin (mg/g kreatinina); GUK= glikoza u krvi; Na/K= omjer natrija i kalija u porciji urina; TP= tlak pulsa; DAT= dijastolički arterijski tlak; IVS= debljina interventrikularnoga septuma; HDL= engl. *high density lipoprotein*; A1mCR=omjer alpha-1-microglobulina prema kreatininu u porciji urina; RVM= relativna volumna masa urina; FENa= frakcijska ekskrecija natrija; HR= srčana frekvencija (engl. *heart rate*)

Za konačni model prediktorskih varijabli koje utječu na nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) i iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) primijenjena je multivarijatna regresija, korištenjem engl. *Stepwise* metode (zadržavani su nezavisni prediktori sa značajnošću manjom od 0,05, dok su drugi prediktori isključivani iz modela - ako je značajnost manja od 0,2 sve dok se nije dobio model značajan na razini manjoj od 0,05). Model je podržan s dva prediktora za nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ): procijenjena 24-satna kaliurija prema Tanaka i jednadžbi i debljina intraventrikularnog septuma (IVS). Model je u cijelosti statistički značajan ( $R^2 = 0,285$ ,  $R_{\text{adj}} = 0,248$ ,  $F = 7,58$   $P = 0,002$ ) (**Tablica 32A**). Model je podržan s dva prediktora za iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina): dob ispitanika i noćna srčana frekvencija. Model je u cijelosti statistički značajan ( $R^2 = 0,312$   $R_{\text{adj}} = 0,261$ ,  $F = 6,1$   $P = 0,006$ ) (**Tablica 32B**).

**Tablica 32. A. Konačni model prediktorskih varijabli koje utječu na nUM u skupini ispitanika s PHT**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$	t	P vrijednost	95% CI za $\beta$
Tanaka 24-satna kaliurija (mEq/dan)	-1,16	-3,02	<b>0,005</b>	-1,93 do -0,383
IVS (mm)	5,13	2,06	<b>0,04</b>	0,08 do 10,18
Konstanta	52,1	1,59	0,12	-14,03 do 118,21

**Tablica 32. B. Konačni model prediktorskih varijabli koje utječu na iUM kod ispitanika s PHT**

Prediktorske varijable	Koeficijent $\beta^*$	t	P vrijednost	95% CI za $\beta$
Dob (godine)	1,57	2,87	<b>0,008</b>	0,45 do 2,69
Noćna HR (n/min)	0,96	2,29	<b>0,03</b>	0,09 do 1,82
Konstanta	-67,6		0,05	-135,9 do 0,64

\*regresijski koeficijent kod zavisne varijable nUM; CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); nUM= neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ ); iUM= indeksirani uromodulin ( $\text{Mg/g}$  kreatinina); PHT= predhipertoničari; IVS= debljina interventrikularnoga septuma; HR= srčana frekvencija (engl. *heart rate*)



### 5.7.3. Utjecaj ispitivanih parametara u predviđanju kardiovaskularnog rizika

#### 5.7.3.1. Cijela skupina

Logističkom regresijom u cijeloj skupini ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će kod promatranih ispitanika doći do povećanoga KVR. Pored faktora rizika koji su korišteni za izračunavanje KVR prema Framinghamskom bodovnom sustavu (dob, spol, sistolički AT, ukupni kolesterol i HDL kolesterol te pušenje), u model smo uvrstili deset dodatnih varijabli koji spadaju u dodatne faktore KVR prema SCORE bodovnom sustavu. Nezavisne varijable su: ITM >25 kg/m<sup>2</sup>, opseg struka (M>94cm, Ž>80cm), trigliceridi <1,7 mmol/L, CRP >5 mg/L, obiteljska opterećenost za arterijsku hipertenziju, KVB, cerebrovaskularne bolesti, bubrežne bolesti te niski stupanj fizičke aktivnosti (manje od 180 minuta aerobne aktivnosti tjedno). Značenje pojedinih prediktora u predviđanju kardiovaskularnog rizik prikazano je tablično (**Tablica 33**).

**Tablica 33. Značenje pojedinih prediktora u predviđanju kardiovaskularnoga rizika u cijeloj skupini**

Parametar	β*	Standardna pogreška	Wald	P	Omjer vjerojatnosti (Exp β)	95% CI za Exp β*
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	1,17	0,37	10,03	<b>0,002</b>	3,2	1,56 do 6,63
Opseg struka (cm)	0,07	0,02	31,5	<b>&lt;0,001</b>	1,07	1,05 do 1,1
Trigliceridi (mmol/L)	1,04	0,18	33,6	<b>&lt;0,001</b>	2,8	1,99 do 4,05
nUM (μg/ml)	0,02	0,006	12,7	<b>&lt;0,001</b>	1,02	0,009 do 1,03
iUM (mg/g kreatinina)	0,003	0,004	0,55	0,46	1,003	0,99 do 1,01
CRP (mg/L)	0,07	0,04	2,7	0,10	1,07	0,98 do 1,15
AH - obitelj	-0,50	0,44	1,30	0,25	0,61	0,26 do 1,43
KVB – obitelj	-0,61	0,37	2,76	0,09	0,54	0,26 do 1,16
CVB - obitelj	-0,13	0,39	0,11	0,75	0,88	0,41 do 1,89
BB - obitelj	0,233	0,47	0,25	0,62	1,26	0,51 do 3,15
Fizička aktivnost (< 180 min/tjedno)	-0,307	0,466	0,43	0,51	0,74	0,29 do 1,83

\* regresijski koeficijent; CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*) ITM= indeks tjelesne mase; nUM= neindeksirani uromodulin (μg/ml); iUM= indeksirani uromodulin (mg/g kreatinina); CRP= C rekativni protein; AH= arterijska hipertenzija; KBV= kardiovaskularna bolest; CVB= cerebrovaskularna bolest; BB= bubrežna bolest

Za izvođenje modela primijenjena je multivarijatna logistička regresija (engl. *Stepwise* metoda) (zadržavani su nezavisni prediktori sa značajnošću manjom od 0,05, dok su drugi prediktori isključivani iz modela - ako je značajnost manja od 0,2 sve dok se nije dobio model značajan na razini manjoj od 0,05). Model je u cijelosti statistički značajan,  $\chi^2=83,4$ ,  $P<0,001$ , što pokazuje da može razlikovati ispitanike prema kardiovaskularnom riziku. Model u cjelini objašnjava između 25,2 % (po Cox & Snell) i 40,6 % (po Nagelkerke) varijance prisutnosti kardiovaskularnog rizika, i točno klasificira 85,4 % slučajeva. Samo su tri nezavisna prediktora dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu (opseg struka, trigliceridi i nUM). Najjači prediktor je vrijednost triglicerida (**Tablica 34**).

**Tablica 34. Konačni model značajnih prediktora u predviđanju kardiovaskularnog rizika u cijeloj skupini**

Parametar	$\beta$	Standardna pogreška	Wald	p	Omjer vjerojatnosti (Exp $\beta$ )	95% CI za Exp $\beta$
Opseg struka (cm)	0,06	0,02	13,8	<b>&lt;0,001</b>	1,06	1,03 do 1,09
Trigliceridi (mmol/L)	1,04	0,22	22,7	<b>&lt;0,001</b>	2,84	1,8 do 4,4
nUM ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,03	0,007	12,8	<b>&lt;0,001</b>	1,03	1,02 do 1,04
Konstanta	-10,0	1,61	38,8	<b>&lt;0,001</b>		

$\beta$  – koeficijent regresije; CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); nUM= neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ )

### 5.7.3.2. Skupina predhipertoničara

Logističkom regresijom u skupini PHT ocijenjen je utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će kod promatranih ispitanika doći do povećanoga KVR. Pored faktora rizika koji su korišteni za izračunavanje KVR prema Framinghamskom bodovnom sustavu (dob, spol, sistolički AT, ukupni kolesterol i HDL kolesterol te pušenje), u model smo uvrstili deset dodatnih varijabli koji spadaju u dodatne faktore KVR prema SCORE bodovnom sustavu. Nezavisne varijable su: ITM >25 kg/m<sup>2</sup>, opseg struka (M>94cm, Ž>80cm), trigliceridi >1,7 mmol/L, CRP >5 mg/L, obiteljska opterećenost za arterijsku hipertenziju, KVB, cerebrovaskularne bolesti, bubrežne bolesti te niski stupanj fizičke aktivnosti (< 180 minuta aerobne aktivnosti tjedno). Značenje pojedinih prediktora u predviđanju kardiovaskularnog rizika kod ispitanika s PHT prikazano je tablično (**Tablica 35**).

**Tablica 35. Značenje pojedinih prediktora u predviđanju kardiovaskularnoga rizika u PHT**

Parametar	β	Standardna pogreška	Wald	P	Omjer vjerojatnosti (Exp β)	95% CI za Exp β
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	0,05	0,05	1,46	0,23	1,06	0,96 do 1,15
Opseg struka (cm)	0,05	0,02	6,83	<b>0,009</b>	1,05	1,01 do 1,08
Trigliceridi (mmol/L)	0,54	0,18	8,44	<b>0,004</b>	1,71	1,19 do 2,45
nUM (μg/ml)	0,02	0,01	10,1	<b>0,002</b>	1,02	1,01 do 1,04
iUM (mg/g kreatinina)	0,01	0,006	1,41	0,24	1,01	0,99 do 1,02
CRP (mg/L)	-0,09	0,13	0,44	0,51	0,92	0,71 do 1,19
AH - obitelj	-0,12	0,73	0,03	0,87	0,89	0,21 do 3,73
KVB – obitelj	0,01	0,65	0	0,99	1,01	0,28 do 3,57
CVB - obitelj	-0,64	0,66	0,96	0,33	0,53	0,14 do 1,91
BB - obitelj	0,02	0,74	0,001	0,97	1,02	0,24 do 4,32
Fizička aktivnost (manje od 180 minuta tjedno)	-0,05	0,74	0,005	0,94	0,95	0,22 do 4,07

β – koeficijent regresije; CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); ITM= indeks tjelesne mase; nUM= neindeksirani uromodulin (μg/ml); iUM= indeksirani uromodulin (mg/g kreatinina); CRP= C- rekativni protein; AH= arterijska hipertenzija; KVB= kardiovaskularna bolest; CVB= cerebrovaskularna bolest; BB= bubrežna bolest

Za izvođenje modela primijenjena je multivarijatna logistička regresija (engl. *Stepwise* metoda) (zadržavani su nezavisni prediktori sa značajnošću manjom od 0,05, dok su drugi prediktori isključivani iz modela - ako je značajnost manja od 0,2 sve dok se nije dobio model značajan na razini manjoj od 0,05). Model je u cijelosti statistički značajan,  $\chi^2=10,5$ ,  $P<0,001$ . Model u cjelini objašnjava između 11,4 % (po Cox & Snell) i 19,3 % (po Nagelkerke) varijance prisutnosti kardiovaskularnog rizika, i točno klasificira 87,5 % slučajeva. Samo su trigliceridi kao jedini nezavisan prediktor dali jedinstveni statistički značajan doprinos modelu (**Tablica 36**).

**Tablica 36. Konačni model značajnih prediktora u predviđanju kardiovaskularnog rizika u PHT**

Parametar	$\beta$	Standardna pogreška	Wald	p	Omjer vjerojatnosti (Exp $\beta$ )	95% CI za Exp $\beta$
Trigliceridi (mmol/L)	0,63	0,28	4,96	<b>0,03</b>	1,88	1,08 do 3,28
Konstanta	-2,8	0,73	15,0	<b>&lt;0,001</b>		

$\beta$  – koeficijent regresije; CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

## 5.8. ROC analiza

### 5.8.1. Dijagnostička procjena uromodulina za nastanak predhipertenzije i arterijske hipertenzije

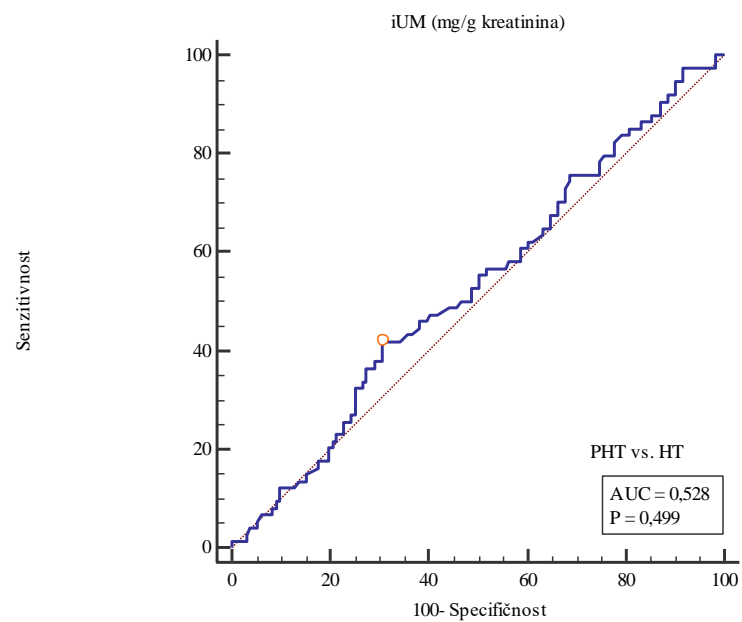
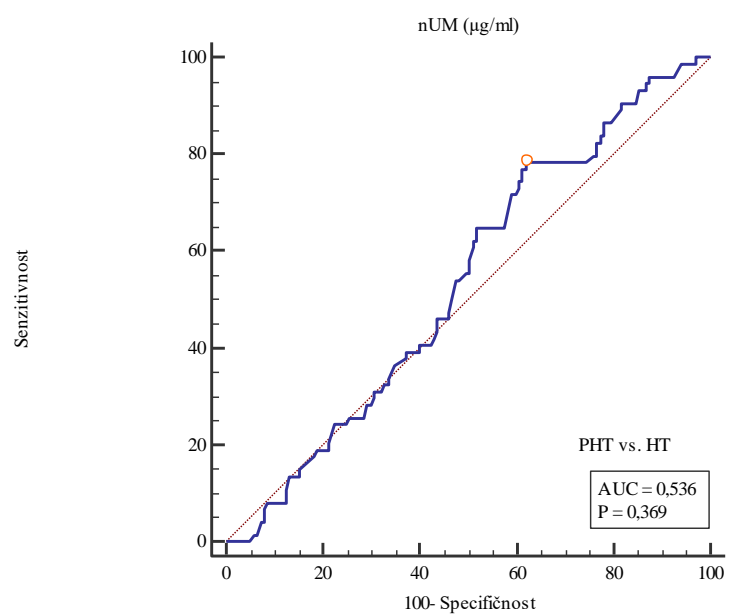
Kako bi se procijenila vrijednost nUM u urinu ( $\mu\text{g/ml}$ ) i iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) korištena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju ispitanike s NT, PHT i HT. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu ispitanika (engl. cut-off point) kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje usporedene skupine.

Prema našim podacima, nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) niti iUM ( $\text{mg/g}$  kreatinina) nije značajan dijagnostički pokazatelj ocjene predhipertenzije niti arterijske hipertenzije (**Tablica 37**) (**Slike 45-47**).

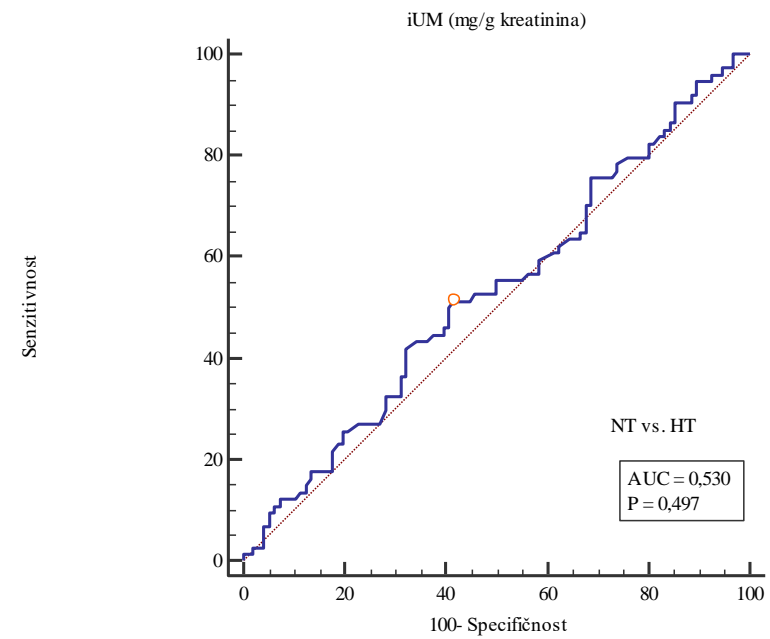
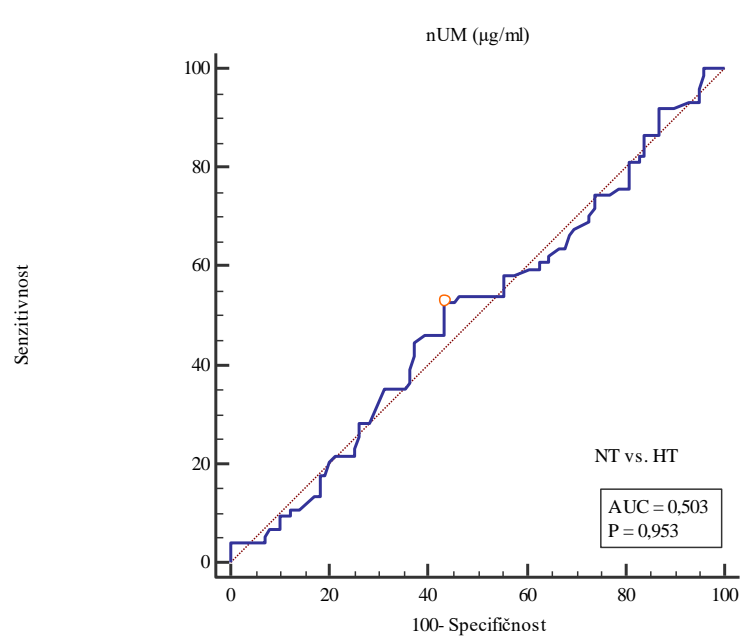
**Tablica 37. ROC analiza procjene UM za nastanak predhipertenzije i arterijske hipertenzije**

nUM ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC (95% CI)	Osjetljivost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut-off)	P	Youden index
NT vs. ostali	0,52 (0,463 – 0,577)	47,8	62,6	>56	0,56	0,11
NT vs. PHT	0,532 (0,467 – 0,597)	39,9	73,7	> 66	0,39	0,14
NT vs HT	0,503 (0,426 – 0,579)	48	43,4	$\leq$ 51,8	0,95	0,09
PHT vs. HT	0,539 (0,469 – 0,607)	78,67	37,68	$\leq$ 73	0,34	0,16
iUM ( $\text{mg/g}$ kreatinina)	AUC (95% CI)	Osjetljivost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut-off)	P	Youden index
NT vs. ostali	0,52 (0,463 – 0,577)	47,8	62,6	>56	0,56	0,11
NT vs. PHT	0,532 (0,467 – 0,597)	39,9	73,7	> 66	0,39	0,14
NT vs HT	0,53 (0,453 – 0,607)	52	57,7	$\leq$ 41,2	0,49	0,09
PHT vs. HT	0,531 (0,460 – 0,600)	42,67	68,94	$\leq$ 32,5	0,46	0,12

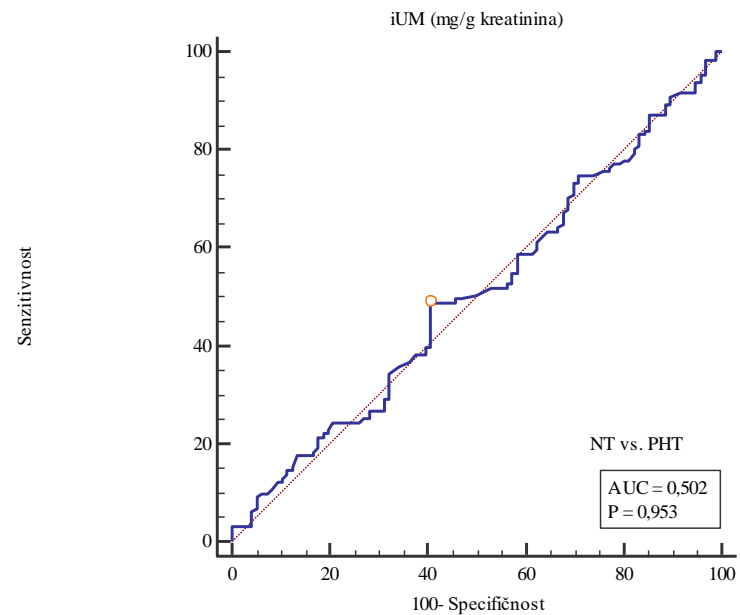
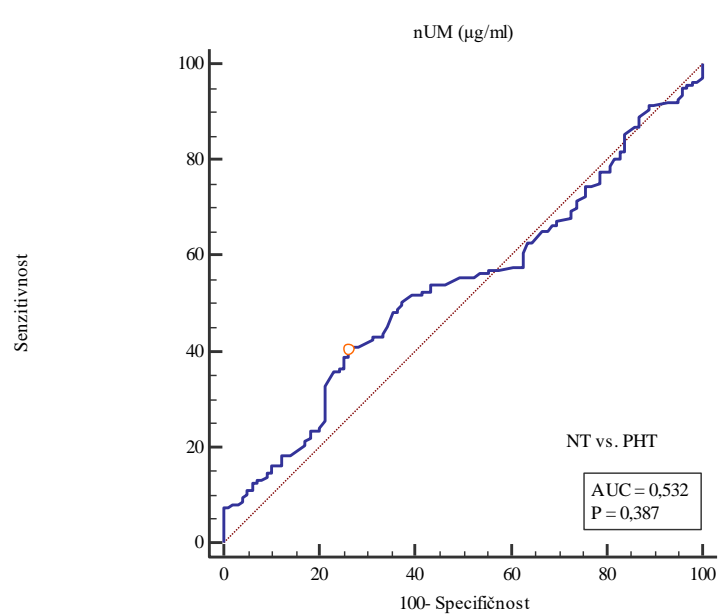
nUM= neindeksirani uromodulin ( $\mu\text{g/ml}$ ); iUM= indeksirani uromodulin ( $\text{mg/g}$  kreatinina); AUC= površina ispod krivulje (engl. *area under curve*); CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); NT= normotoničari; PHT= predhipertoničari; HT= hipertoničari



**Slika 45.** ROC krivulja za nUM ( $\mu\text{g/ml}$ ) i iUM (mg/g kreatinina) u skupinama PHT vs.HT.



**Slika 46.** ROC krivulja za nUM (µg/ml) i iUM (mg/g kreatinina) u skupinama NT vs. HT.



**Slika 47.** ROC krivulja za nUM (µg/ml) i iUM (mg/g kreatinina) u skupinama NT vs. PHT.



## 5.8.2. Dijagnostička procjena uromodulina i ostalih ispitivanih parametara u predviđanju kardiovaskularnoga rizika

### 5.8.2.1. Cijela skupina

Metoda ROC-krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog pokazatelja između skupine ispitanika s obzirom na kardiovaskularni rizik, a određuje se na osnovi specifičnosti i senzitivnosti.

Da bi se procijenila vrijednost pojedinih parametara koje su u logističkoj regresiji značajno doprinosile modelu, korištena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju ispitanike s kardiovaskularnim rizikom i bez njega. Mijenjana je točka razlučivanja (engl. *cut-off*), za pojedinu skupinu ispitanika kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U našim podacima, s obzirom na kardiovaskularni rizik, sva tri parametra su relativno dobri dijagnostički pokazatelji (**Tablica 38**).

**Tablica 38. Parametri ROC krivulje s obzirom na kardiovaskularni rizik u cijeloj skupini**

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Osjetljivost	Specifičnost	Točka razlučivanja ( <i>cut-off</i> )	Youden indeks	P
Opseg struka (cm)	0,758	0,706 do 0,805	83,1	59,2	> 94	0,42	<b>&lt;0,001</b>
Trigliceridi (mmol/L)	0,805	0,757 do 0,847	78,7	68,8	> 1,2	0,47	<b>&lt;0,001</b>
nUM (µg/ml)	0,655	0,599 do 0,709	55,4	72,9	> 66,4	0,28	<b>&lt;0,001</b>

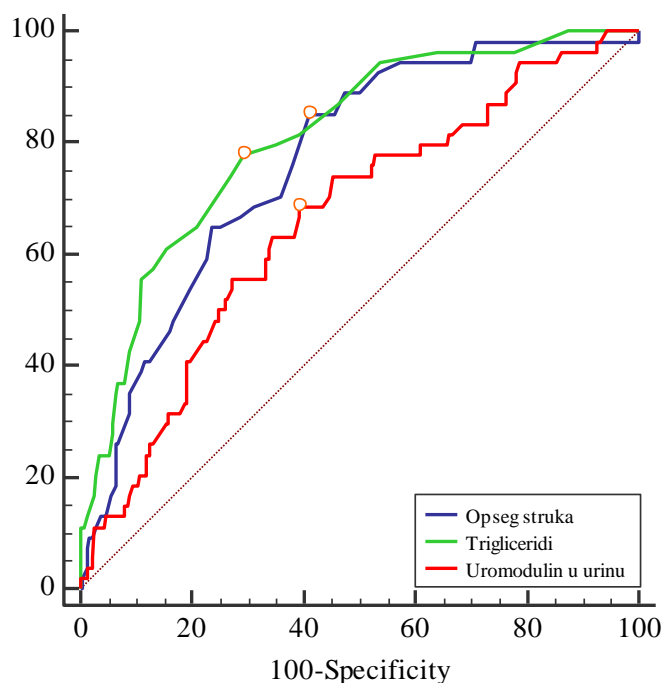
AUC= krivulja ispod površine (engl. *area under curve*); CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); nUM= neindeksirani uromodulin (mg/g kreatinina)

Usporedbom parametara ROC krivulja uočeno je da nema značajne razlike, kao dijagnostičkog pokazatelja, između opsega struka i vrijednosti triglicerida, dok su prisutne razlike između oba parametra s nUM (Tablica 39 i Slika 48).

**Tablica 39. Razlike u parametrima ROC krivulje s obzirom na kardiovaskularni rizik u cijeloj skupini**

Parametri	Razlike u AUC	95% CI	P
Opseg struka (cm) vs. Trigliceridi (mmol/L)	0,043	-0,038 do 0,123	0,29
Opseg struka (cm) vs. nUM (µg/ml)	0,106	0,006 do 0,205	<b>0,04</b>
Trigliceridi (mmol/L) vs. nUM (µg/ml)	0,149	0,055 do 0,242	<b>0,002</b>

AUC= površina ispod krivulje (engl. *area under curve*); CI= interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); nUM= neindeksirani uromodulin (µg/ml)



**Slika 48.** ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za promatrane parametre s obzirom na kardiovaskularni rizik.

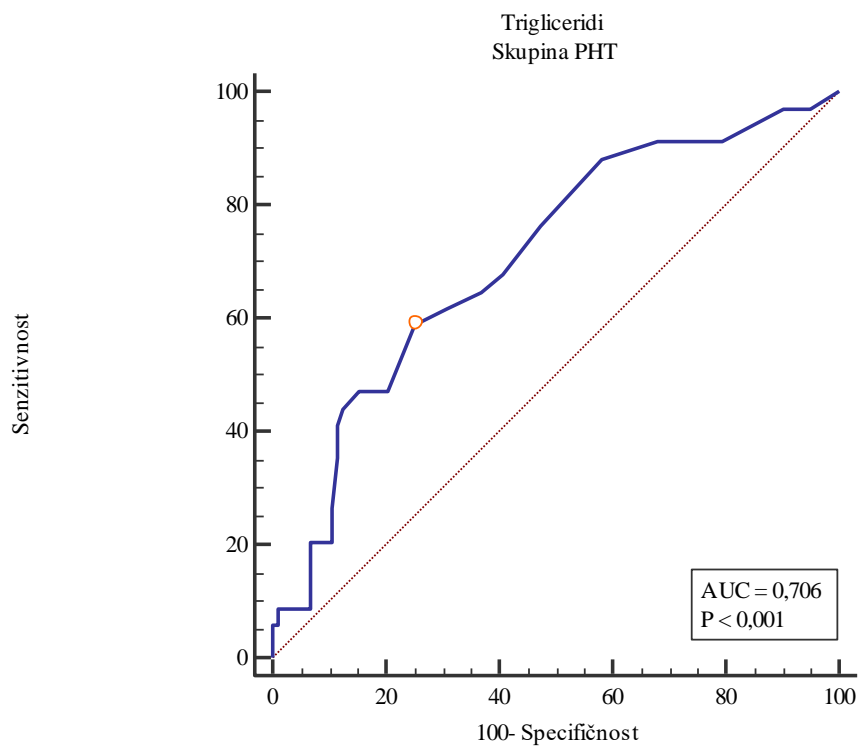
### 5.8.2.2. Skupina predhipertoničara

Da bi se procijenila vrijednost pojedinih parametara koje su u logističkoj regresiji značajno doprinosile modelu, korištena je metoda izračuna ROC krivulje kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju ispitanike s KVR i bez njega. Mijenjana je točka razlučivanja (engl. *cut-off*), za pojedinu skupinu ispitanika kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U našim podacima, s obzirom na KVR u skupini PHT, samo su vrijednosti triglicerida dijagnostički pokazatelj KVR (**Tablica 40 i Slika 49**).

**Tablica 40. Parametri ROC krivulje s obzirom na kardiovaskularni rizik kod ispitanika s PHT**

Parametri	Površina ispod krivulje (AUC)	95% CI	Osjetljivost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youden indeks	P
Trigliceridi (mmol/L)	0,706	0,622 do 0,781	58,8	74,8	> 1,3	0,34	<b>&lt;0,001</b>



**Slika 49.** ROC analiza senzitivnosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za vrijednost triglicerida s obzirom na kardiovaskularni rizik u skupini ispitanika s PHT.

## 6. RASPRAVA

### Uromodulin u predhipertoničara i povezanost s arterijskim tlakom

U ovom istraživanju nismo potvrdili hipotezu da je izlučivanje UM neovisni čimbenik rizika za nastanak predhipertenzije. Nismo našli značajnu razliku u koncentraciji UM kod PHT mlađe odrasle dobi u odnosu na NT i neliječene HT prvoga stupnja. Također nismo našli povezanost UM s vrijednostima SAT i DAT izmjerenima u ordinaciji, a ROC analizom nije dokazan dijagnostički značaj UM za nastanak predhipertenzije niti AH.

Naše skupine ispitanika kategorizirane prema JNC-7 klasifikaciji AT se nisu međusobno značajno razlikovale u dobi koja prema ranijim istraživanjima utječe na izlučivanje UM urinom (137,139,140,185,186). To je posebno uočeno u studiji Duawa i sur. u kojoj nisu našli razliku u koncentraciji UM (mg/dU) između mladih NT i mladih HT, ali su našli razliku u UM između mladih i starih HT i uočili pozitivnu povezanost UM sa srednjim AT u starijih osoba (137). S druge strane, postojale su razlike između skupina u drugim demografskim, antropometrijskim i laboratorijskim parametrima koje su sve mogle utjecati na vrijednosti UM (116, 117, 137, 139,149, 157,186, 187,188). Razlika u spolnoj distribuciji, s najmanjim udjelom žena u skupini NT, a najvećim u skupini HT, mogla je anulirati učinak AT na izlučivanje UM s obzirom na činjenicu da je u ranijim studijama utvrđena negativna korelacija UM sa ženskim spolom (186). Najveći ITM u skupini HT je mogao pridonositi većem izlučivanju UM u toj skupini u odnosu na PHT i NT koji su imali manji ITM što je moglo anulirati razlike koje smo eventualno mogli očekivati zbog razlika u zastupljenosti spolova budući da su Garimella i sur. našli slabu negativnu povezanost UM s ITM što odgovara i našim podacima (149). Torffit i sur. su dokazali pozitivnu povezanost unosa kuhinjske soli s izlučivanjem UM i porastom AT (116). Iako je u našem istraživanju postojala statistički značajna razlika u procijenjenom unosu kuhinjske soli između skupina NT i HT, gledajući u kliničkom kontekstu, ta razlika nije značajna jer je unos kuhinjske soli bio velik i iznad preporučenih vrijednosti u sve tri skupine, što je moglo doprinijeti većem izlučivanju UM i u skupinama nižeg AT te tako smanjiti razlike između njih. Pored toga, nije bilo statistički značajne razlike u glomerularnoj filtraciji, volumenu 24-satnoga urina niti distribuciji *UMOD* genotipa između skupina, što sve prema podacima iz literature utječe na izlučivanje UM neovisno o AT (93,94 117,137,149,154, 157,187).

Pozitivna korelacija *UMOD* gena s AT uočena je u GWAS studijama koje su istraživale gensku podlogu arterijske hipertenzije, što je potom potvrđeno i u kliničkim funkcijskim studijama (93,154).

U *BRIGHT* studiji koja je uključivala 256 hipertoničara s vrijednostima AT >150/100 mmHg u dobi do 50 godina, vrijednosti AT su bile više u nositelja rizičnoga alela *UMOD* gena koji je povezan i s višim vrijednostima UM (93). U intervencijskoj *GRECO* studiji uočen je snažniji učinak većeg u odnosu na manji unos kuhinjske soli (200 mmol vs. 50 mmol natrija dnevno) na AT pod utjecajem rizičnog alela *UMOD* gena u zdravih osoba srednje dobi 23 godine i sa srednjim vrijednostima SAT i DAT u rasponu AT naših skupina NT i PHT (93).

Međutim, za razliku od protektivne uloge G alela rs13333226 *UMOD* gena koji je povezan s manjom količinom UM i nižim AT, u 10-godišnjoj prospektivnoj studiji Garimella i sur. je uočena povezanost C alela rs4293393 i T alela rs12917707 *UMOD* gena s višim vrijednostima UM i višim sistoličkim AT (93,149). Alel rs13333226 *UMOD* gena povezan s rizikom za arterijsku hipertenziju nasljeđuje se u istoj neravnoteži povezanosti kao i aleli rs4293393 i rs12446492 koji su povezani s bubrežnom funkcijom (91-93). Negativna korelacija UM s DAT uočena je i u podstudiji velike kanadske *CARTaGENE* studije na 943 ispitanika koji su bili stariji od naših ispitanika (medijan dobi 54±9 godina), a srednje vrijednosti AT su odgovarale srednjim vrijednostima AT naše skupine PHT (AT 124/73 ±18/11mmHg) (140). Osim mlađe dobi, naši ispitanici su bili naočigled zdraviji ili s neliječenom novootkrvenom arterijskom hipertenzijom, dok su u prethodne dvije studije uključivani i ispitanici koji su već bili na terapiji zbog kroničnih bolesti (arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i kronične bubrežne bolesti) što je sve moglo značajno utjecati na vrijednosti AT i UM.

### **Uromodulin i KMAT**

Za razliku od AT izmjerenoga u ordinaciji, uočili smo različite povezanost nUM i iUM s parametrima KMAT-a što je u skladu s očekivanjima s obzirom na prednosti KMAT-a u odnosu na ordinacijsko mjerenje AT ne samo u općoj populaciji nego i kod PHT (189,190). Ovisno o kategoriji AT uočili smo dvosmjernu povezanost nUM s varijablama KMAT-a, pozitivnu u skupini NT, a negativnu u skupini HT te dvosmjernu u skupini PHT.

U skupini NT uočena je pozitivna korelacija nUM i iUM s dnevnim SAT, u skupini HT negativna korelacija nUM s 24-satnim MAD, a iUM s 24-satnim i dnevnim MAD, 24-satnim i dnevnim DAT i noćnim SAT, dok je u skupini PHT je uočena dvosmjerna povezanost iUM s TP, pozitivna s 24-satnim TP, a negativna s noćnim TP.

Osim sa srednjim vrijednostima AT, uočena je korelacija UM s indikatorima dnevnog ritma AT. Naime, u skupini NT je iUM pozitivno korelirao s noćnim sniženjem i jutarnjim porastom SAT, a u skupini PHT negativno s noćnim sniženjem DAT. Osim toga, u skupini PHT je iUM bio u pozitivnoj korelaciji sa srednjom vrijednosti i varijabilnosti noćne srčane frekvencije (*engl. heart rate, HR*). Univarijatnom regresijskom analizom uočen je prediktorski značaj noćnog SAT na iUM u cijeloj skupini, dok je u skupini PHT prediktorski značaj na nUM imalo noćno sniženje DAT, na nUM i iUM noćni TP, te noćna srčana frekvencija na iUM. Nakon multivarijatne regresije, ostao je značaj noćne srčane frekvencije na iUM u skupini PHT.

Naš rezultat pozitivne povezanosti UM s dnevnim SAT u skupini NT je u skladu s rezultatima *HERCULES* studije koja je prva studija o povezanosti *UMOD* gena s AT na temelju KMAT mjerenja u kojoj je uočena pozitivna korelacija UM s 24-satnim SAT i 24-satnim DAT (93). Iako su se ispitanici u *HERCULES* studiji razlikovali od naših po višoj životnoj dobi, izmjerene srednje vrijednosti 24-satnoga i dnevnoga SAT i DAT odgovarale su srednjim vrijednostima AT naše skupine NT.

Za većinu analiziranih varijabli KMAT-a postojala je statistički značajna razlika između skupina AT, a PHT su imali intermedijarne vrijednosti u odnosu na skupine NT i HT, osim za vrijednosti TP koji se nije razlikovao između PHT i HT. Nije bilo značajne razlike u srčanoj frekvenciji izmjerenoj KMAT-om, varijabilnosti AT izraženoj kao koeficijent varijabilnosti AT, noćnom sniženju SAT i jutarnjem porastu AT. Također nismo uočili razliku u raspodjeli ispitanika s obzirom na kategoriju noćnoga sniženja AT između skupina, ali je uočena razlika u koncentraciji nUM i iUM između kategorija noćnoga sniženja AT. Naime, kategorija ekstremnih „*dipper*“ DAT u skupini PHT je imala statistički značajno niže koncentracije nUM i iUM u odnosu na ostale dvije skupine AT. Iako nije postignuta statistička značajnost, uočili smo najveće vrijednosti nUM u kategoriji „*nondipper*“ DAT u skupini PHT, a najniže u kategoriji „*dipper*“ SAT. Također je slično vrijedilo i za iUM, odnosno u kategoriji ekstremnih „*dipper*“ za SAT registrirane su najniže vrijednosti, a u kategorijama „*inverter*“ za SAT i DAT najviše vrijednosti.

Pored toga, uočili smo intertercilne razlike za neke parametre KMAT-a unutar pojedinih skupina AT. Naime, najmanji jutarnji porast tlaka je bio u 1. tercili UM u skupini NT, dok je noćno sniženje DAT bilo najmanje u 3. tercili UM u skupini PHT. Najniža srčana frekvencija tijekom noći je bila u 1. tercili UM u skupini PHT.

Prema dostupnoj literaturi, naše istraživanje je prvo u kojemu je uočena dvosmjerna povezanost UM i KMAT-a ovisno o kategoriji AT, te razlika u koncentraciji i povezanosti UM s obzirom na dnevni ritam tlaka. U ranijim studijama je uočena cirkadijana varijabilnost izlučivanja UM, odnosno Torffit i sur. su dokazali povezanost smanjenoga unosa kuhinjske soli sa smanjenim izlučivanjem UM samo tijekom noći (116). Iako ne možemo jednoznačno govoriti o uzročnoj posljedičnoj povezanosti UM i dnevnoga ritma AT zbog presječnoga karaktera naše studije, iz navedenoga se nameće razmišljanje o različitom utjecaju UM na promjene diurnalnoga ritma AT unutar različitih skupina što može predstavljati najraniju fazu tranzicije od normotenzije preko predhipertenzije do trajne arterijske hipertenzije.

### **Uromodulin i demografski i antropometrijski parametri**

U ovom istraživanju je utvrđena pozitivna povezanost nUM i iUM s dobi u cijeloj skupini ispitanika i skupini PHT, a nakon linearne regresije, dob je ostala značajan prediktor za nUM i iUM u cijeloj skupini i skupini PHT, a nakon multivarijatne regresijske analize značajni neovisni prediktor za iUM u skupini PHT. To je u skladu s ranijim istraživanjima u kojima je dokazano kako se izlučivanje UM progresivno povećava od rođenja do 30-e godine, ostaje stabilno do 60-e godine, nakon čega se smanjuje (185,191). U istraživanju Duawa i sur. našli su manje vrijednosti izlučenoga UM u starijih NT u odnosu na mlađe NT (negativna korelacija s dobi) kao i u odnosu na mlađe i starije HT (pozitivna korelacija s AT). Ta studija je pokazala pozitivnu korelaciju UM s AT, ali ovisno o dobi (137). U našem istraživanju, osim u cijeloj skupini, uočena je pozitivna povezanost UM s dobi samo u skupini PHT. Suprotno od naših rezultata, Pruijm i sur. su izvjestili o negativnoj korelaciji urinarnoga UM s dobi, ali ne i nakon prilagođavanja UM prema urinarnome kreatininu (139). Negativna korelacija UM s dobi te dobno specifičnim patohistološkim promjenama bubrega uočena je i u studiji na živim darivateljima bubrega (186). S druge strane, povezanost UM s dobi nije dokazana u populacijskoj studiji na osobama starije srednje dobi (srednja dob 54±9 godine) u kojoj su autori istraživali kliničke, genske i urinarne faktore povezane s urinarnim UM (140).



Nismo uočili spolne razlike u količini izlučenog UM niti povezanost nUM i iUM sa spolom u cijeloj skupini ispitanika niti unutar skupina AT što je u skladu s ranije objavljenim istraživanjima (139,140,157). Pruijm i sur. su uočili trend viših vrijednosti iUM kod žena, ali samo indeksiranoga prema urinarnome kreatininu, što su onda objasnili nižim vrijednostima izlučenoga kreatinina, a ne samoga UM (139). Osim te razlike, autori su u univarijatnoj analizi uočili pozitivnu povezanost izlučivanja UM tijekom 24 sata kod muškaraca, međutim nakon prilagodbe prema kreatininu u urinu, povezanosti više nije bilo. Sukladno tomu, negativnu korelaciju sa ženskim spolom uočili su Pivin i sur. u skupini živih darivatelja bubrega u istraživanju potencijalne vrijednosti UM kao surogata za procjenu ukupne nefronske mase (186).

U ovom istraživanju uočili smo pozitivnu povezanost nUM s opsegom struka u cijeloj ispitivanoj skupini te u skupini HT. U univarijatnoj regresijskoj analizi opseg struka je imao prediktivno značenje za vrijednosti nUM. U ranijim studijama opisana je povezanost UM s antropometrijskim parametrima. Troyanov i sur. su našli slabu negativnu povezanost iUM s ITM, dok su Pruijm i sur. izvjestili o pozitivnoj povezanosti nUM s tjelesnom visinom, ali samo u univarijatnoj analizi (139, 140). Garimella i sur. su uočili negativnu korelaciju UM s ITM i SAT u populaciji starijih odraslih osoba (srednja dob  $78 \pm 5$  godina) (199). Za razliku od tih istraživanja, naši ispitanici su bili mlađi, naočigled zdraviji i s višim srednjim vrijednostima izmjerenog UM te nije bilo rasnih razlika između ispitanika, dok je u istraživanju Garimella i sur. 39% ispitanika bilo Afroameričkoga porijekla (203). Naše skupine AT su se međusobno značajno razlikovale u tjelesnoj masi i tjelesnoj visini, ITM te opsegu struka s najmanjim vrijednostima u skupini NT, a najvećim u skupini HT, ali statistički značajna razlika za ITM i opseg struka je bila prisutna samo između PHT i HT, ali ne i NT i PHT.

Pored razlike u opsegu struka, uočili smo trend porasta vrijednosti CRP po skupinama AT. Kako je u drugim istraživanjima uočena povezanost visceralnoga masnog tkiva s razinom proinflammatoryh citokina IL6 i TNF- $\alpha$  koji su prekursori sinteze CRP, kao i povezanosti TNF- $\alpha$  i UM u regulaciji bubrežnog transporta natrijem, nameće se razmišljanje o novom uromodulinom posredovanom patofiziološkom mehanizmu povezanosti metaboličkoga sindroma, upale i arterijske hipertenzije (117, 192, 193). Druga teorija kojom bismo pokušali objasniti značaj opsega struka na izlučivanje UM temelji se na spekulaciji o istoj hormonskoj regulaciji centralnoga masnog tkiva i UM (194).

Naime, postoje dokazi o direktnom utjecaju glukokortikoida na ekspresiju adipocitnih gena i metabolizam koji promovira nakupljanje centralne masti, ali i direktnom djelovanju na funkciju uzlaznoga kraka Henleove petlje gdje je mjesto sinteze i funkcije UM (194). Trudu i sur. su dokazali direktni utjecaj glukokortikoida na ekspresiju *UMOD* gena preko „*glucocorticoid responsive element*“ koji je visoko konzerviran u promotorskoj regiji *UMOD* gena (101). Sve ovo otvara prostor drugim istraživanjima o ulozi UM u metaboličkom sindromu i povezanosti s arterijskom hipertenzijom.

### **Uromodulin i metabolički parametri**

U ovom istraživanju nUM je pozitivno korelirao s koncentracijom glukoze u krvi izmjerenoj natašte u cijeloj skupini ispitanika i u skupini PHT, a u univarijatnoj linearnoj regresiji uočen je prediktorski značaj koncentracije glukoze u krvi na nUM u skupini PHT. Leiherer i sur. su izvjestili o pozitivnoj korelaciji serumskoga UM s intolerancijom glukoze i razvojem predijabetesa i dijabetesa (170). Kako su i serumski i urinarni UM u pozitivnoj korelaciji možemo zaključiti da su naši rezultati u skladu s rezultatima Leiherer i sur. Uočili smo porast vrijednosti parametara regulacije metabolizma glukoze po skupinama AT. Skupine NT i PHT su se statistički značajno razlikovale u vrijednostima inzulina i HOMA-IR, dok je razlika u glikemiji i glikoziliranom hemoglobinu A1c bila značajna između PHT i HT. PHT i HT su imali povišene vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije, odnosno srednju vrijednost HOMA IR >2, što se može smatrati ranom inzulinskom rezistencijom. Iako nije dosegnuta statistička značajnost, u skupini PHT je bila najveća vrijednost HOMA- $\beta$  indeksa. Na temelju tih rezultata možemo spekulirati da u je u skupinama PHT i HT prisutan subklinički poremećaj metabolizma glukoze s još održanom regulacijom glikemije u krvi, ali na račun hiperinzulinemije što dugoročno dovodi do iscrpljenja rezervi beta-stanica gušterače te drugih neželjenih učinaka inzulinske rezistencije.

Osim s parametrima glukoregulacije, u cijeloj skupini ispitanika nUM je bio pozitivno povezan s LDL kolesterolom. Nakon podjele u skupine prema AT, pozitivna povezanost nUM s LDL-kolesterolom je ostala u skupini PHT. Pored te povezanosti, u skupini PHT je uočena pozitivna povezanost nUM s ukupnim kolesterolom, a iUM s HDL kolesterolom. Nismo uočili povezanost UM s trigliceridima. Univarijatnom regresijskom analizom je utvrđeno da LDL-kolesterol daje statistički značajni doprinos nUM u cijeloj skupini, a ukupni kolesterol i HDL-kolesterol u skupini PHT, ali u multivarijatnom modelu, to više nije bilo značajno.

Povezanost UM s parametrima metabolizma lipida je opisana u studiji Zheng i sur. u kojoj je UM negativno korelirao s HDL kolesterolom i trigliceridima (195).

Iako nismo našli povezanost UM s mokraćnom kiselinom, važno je istaknuti kako je među našim ispitanicima razvrstanima u kategorije AT postojala značajna razlika u koncentraciji mokraćne kiseline u serumu počevši od najmanjih vrijednosti u skupini NT do najvećih u skupini HT. Postoje jasni dokazi o centralnoj ulozi mokraćne kiseline u metaboličkom sindromu (196). U nekoliko recentnih studija uočen je direktni utjecaj *UMOD* gena na transkripciju mokraćne kiseline kao i modificirajućega utjecaja urinarnoga UM na funkciju uratnih transportera u proksimalnomu tubulu (94, 197). Ove studije su dodatno ukazale na moguću povezanost UM i metaboličkoga poremećaja preko regulacije metabolizma mokraćne kiseline.

## **Uromodulin i parametri bubrežne funkcije**

### **Uromodulin i serumski kreatinin, eGFR i klirens kreatinina**

U ovom istraživanju nije nađena povezanost nUM i iUM s eGFR ( $\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) i izmjerenim klirensom kreatinina ( $\text{ml}/\text{min}$ ), ali je uočena negativna povezanost iUM sa serumskim kreatininom u svih ispitanika i NT. Univarijatnom regresijskom analizom i multivarijatnim modelom je utvrđeno da serumski kreatinin značajno doprinosi iUM u cijeloj skupini. Naši ispitanici su imali urednu bubrežnu funkciju. Uočena je značajna razlika u visini serumskoga kreatinina između NT u odnosu na ostale dvije skupine, dok nije bilo značajne razlike između PHT i HT. Kako nismo uočili razliku u visini eGFR niti klirensa kreatinina između skupina, ova razlika bi se mogla objasniti većom zastupljenosti žena i nižim ITM u skupini NT što bi moglo utjecati na vrijednosti kreatinina u serumu (188). Kao što je poznato, serumski kreatinin i eGFR imaju inverznu nelinearnu korelaciju u stanjima stabilne ravnoteže (198). Iako se trenutno u kliničkom radu preporuča procjena glomerularne filtracije na temelju CKD-EPI jednadžbe, poznato je da niti jedan matematički model nije idealan, naročito ne kod vrijednosti  $\text{eGFR} > 90 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  što je bio slučaj kod naših ispitanika (199). Prema tome, možemo spekulirati kako niža vrijednost serumskoga kreatinina odgovara višoj eGFR (kod mladih zdravih osoba) zbog čega možemo spekulirati da negativna korelacija iUM sa serumskim kreatininom može značiti pozitivnu korelaciju iUM s eGFR, a to je u skladu s rezultatima drugih studija (139,140).

U eksperimentalnoj studiji Torffvit i sur. o utjecaju unosa kuhinjske soli na urinarni UM u skupini 30 neliječenih ispitanika (srednja dob  $48,1 \pm 6,7$ ) s genskom predispozicijom za arterijsku hipertenziju nije nađena korelacija 24-satnoga urinarnog UM i noćnoga urinarnog UM s klirensom kreatinina u bazalnim uvjetima (116). Thornley i sur. također nisu našli korelaciju s klirensom kreatinina u skupini zdravih osoba (medijan dobi mlađe skupine ispitanika 28 godina vs. 45 godina starije skupine), ali su našli pozitivnu korelaciju između urinarnoga i serumskoga UM s klirensom kreatinina u osoba s kroničnom bubrežnom bolesti. Naime, osobe s kroničnom bubrežnom bolesti i očuvanim tubulima su imale veću stopu izlučivanja UM prema klirensu kreatinina u odnosu na osobe s uznapredovalom tubularnom atrofijom (157).

U dvije recentne epidemiološke studije nađena je pozitivna korelacija urinarnoga UM s eGFR (139,140). Pruijm i sur. su našli pozitivnu linearnu povezanost UM s klirensom kreatinina i  $eGFR < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , dok se takva povezanost izgubila kod  $eGFR > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , čak i nakon raznih prilagođavanja eGFR (139).

Pozitivna povezanost je uočena i u studiji Troyanov i sur. gdje je srednja vrijednost eGFR iznosila  $90 \pm 14 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  što je također manje od srednje vrijednosti eGFR naših ispitanika (140). Za razliku od navedenih studija, naši ispitanici su bili mlađi i naočigled zdraviji, bez antihipertenzivne, a napose diuretske terapije koje bi mogle utjecati na vrijednost eGFR i izlučivanje UM urinom. U eksperimentalnim studijama na životinjskim modelima uočena je pozitivna korelacija UM s klirensom kreatinina (112).

U literaturi nema jedinstvenoga stava o povezanosti *UMOD* gena s izlučivanjem UM i parametrima bubrežne funkcije (91,200,201,202). Negativna povezanost, odnosno niže vrijednosti urinarnoga UM koje su korelirale s višom eGFR i manjim rizikom nastanka kronične bubrežne bolesti uočene su u nekoliko studija (91,141,203). Suprotni smjer je uočen u *case-cohort* studiji povezanosti urinarnoga UM s rizikom budućih kardiovaskularnih događaja u kojoj su osobe s većom razinom urinarnoga UM imale veću eGFR, ali manji ACR, niži SAT i ITM, 23% manji rizik za pad eGFR od  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , 80% manju šansu za nastanak ESRD te 30% manji rizik sveukupne smrtnosti i vjerojatnost pobola od šećerne bolesti, koronarne bolesti, moždanoga udara i srčanoga zatajenja (149). U „Global BPgen Consortium“ studiji, pored povezanost minor G alela rs13333226 s nižim vrijednostima urinarnoga UM i manjim rizikom za nastanak arterijske hipertenzije, uočili su povezanost s većim GFR (porast eGFR za  $3,6 \text{ ml/min}$  za svaku kopiju minor alela) (93).

## Uromodulin i albuminurija

Uočili smo negativnu povezanost iUM s vrijednostima albumina u porciji urina u cijeloj skupini i skupini NT, dok nije bilo povezanosti s omjerom albumina po gramu kreatinina u porciji urina. U podskupini ispitanika sa skupljenim 24-satnim urinom uočena je negativna povezanost iUM s 24-satnom albuminurijom u skupini HT. Univarijatna i multivarijatna regresijska analiza je potvrdila statistički značajni doprinos 24-satne albuminurije na nUM i iUM u cijeloj skupini.

Iako je u svim skupinama albuminurija bila unutar klinički normalnih vrijednosti i bez statistički značajne razlike između skupina, uočili smo trend porasta vrijednosti albumina po gramu kreatinina u porciji urina i 24-satne albuminurije s porastom kategorije AT. Tenekecioglu i sur. su izvjestili o povezanosti mikroalbuminurije i predhipertenzije, a više drugih autora o važnosti „albuminurije niskog stupnja“ za progresiju arterijske hipertenzije, hipertrofiju lijevoga ventrikula te kronične bubrežne bolesti, naročito u kombinaciji s drugim faktorima kardiovaskularnoga rizika (203-207). Pored toga, Solbu i sur. su izvjestili o povezanosti „albuminurije niskoga stupnja“ s kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom u općoj populaciji neovsno o postojanju metaboličkoga sindroma (208).

U našem istraživanju, u skupini HT je uočeno grupiranje nekoliko antropometrijskih i laboratorijskih parametara iz spektra metaboličkoga sindroma, te najnepovoljnijih obilježja većine KMAT varijabli i ehokardiografskih parametara. Stoga, uočena povezanost iUM s albuminurijom u ovoj skupini većega kardiovaskularnog i renalnog rizika može upućivati na posredničku ulogu UM između albuminurije i HT, metaboličkoga sindroma te oštećenja ciljnih organa.

Pozitivna povezanost UM s mikroalbuminurijom i patohistološkim promjenama bubrega koje nastaju starenjem uočena je u eksperimentalnoj studiji Trudu i sur. na transgeničnim mišjim modelima s prekomjernom ekspresijom UM (97). Starenjem su kod ovih miševa bile izraženije segmentalne dilatacije distalnog tubula s povećanjem tubularnih cilindara (pozitivnih na UM na imunohistokemiji), dok su biokemijski pokazatelji bubrežne funkcije još uvijek bili normalni. Slične promjene potvrđene su na uzorcima nefrektomiranih bubrega osoba > 65 godina koji su bili homozigoti za rizičnu varijantu *UMOD* gena. Kako je utvrđena dilatacija glomerularnih petlji sa znakovima tubularnoga oštećenja, ali bez znakova intersticijskoga vaskularnog remodeliranja tipičnoga za kroničnu arterijsku hipertenziju, autori studije su zaključili da prekomjerna ekspresija UM može predisponirati bubreg za nastanak KBB, a

terapijsko smanjenje ekspresije i funkcije UM bi bilo korisno ne samo u kontroli AT, nego i u očuvanju bubrežne funkcije (97).

O negativnoj povezanosti iUM s albuminurijom u populaciji osoba u dobi 40-70 godina izvjestili su Krajcoviechova i sur. (197). Osim negativne povezanosti iUM s albuminurijom, autori su uočili negativnu povezanost UM s ekskrecijom mokraćne kiseline i natrija u urinu (197). Garimella i sur. su također uočili negativnu korelaciju UM i albumina po gramu kreatinina u porciji urina u prospektivnoj longitudinalnoj *Cardiovascular Health Study* koja je imala „case-cohort“ dizajn (209). S druge strane, u dvije recentne epidemiološke studije nije uočena povezanost UM s albuminurijom (139,140). Kako je već ranije navedeno, ove studije su uključivale ispitanike starije dobi od naših, s komorbiditetima i kroničnom terapijom što je moglo utjecati i na visinu albuminurije i ekskreciju UM te to može biti razlogom razlika prema našim podacima.

### **Uromodulin i urinarni elektroliti**

U cijeloj skupini ispitanika uočili smo pozitivnu povezanost nUM s natrijem u porciji urina te s procjenjenjom 24-satnom natriurijom prema Intresalt jednadžbi u skupini NT. S druge strane, iUM je bio u negativnoj korelaciji s natrijem u porciji urina u cijeloj skupini, kod PHT i HT te s izmjerenom 24-satnom natriurijom u skupini HT, ali u pozitivnoj korelaciji s procjenjenom 24-satnom natriurijom prema Tanaka jednadžbi u cijeloj skupini, NT i PHT, a prema Kawasaki jednadžbi u cijeloj skupini i skupini NT.

Univarijatna i multivarijatna analiza je pokazala značajan utjecaj natriurije na nUM i iUM u cijeloj skupini, dok je u skupini PHT natriurija imala značaj samo na iUM u univarijatnoj regresiji.

U ovom istraživanju uočena je razlika u natriuriji (procjenjena 24-satnoj natriuriji prema Tanaka i Kawasaki jednadžbama i natrij u porciji urina) između skupina AT s tim da su NT imali najmanju natriuriju (procjenjenu 24-satnu natriuriju), ali statistički značajno manju samo u odnosu na HT, a ne i PHT.

Iako je u ranijim istraživanjima jasno dokazana povezanost izlučivanja UM s izlučivanjem elektrolita u urinu, i ovdje postoji nekonzistenost o smjeru povezanosti (117,139,140). U tri studije na eksperimentalnim modelima te u dvije humane studije uočena je negativna povezanost UM s natrijem, kalijem i klorom, naročito u uvjetima povećanoga unosa kuhinjske soli što smo i mi utvrdili kod naših ispitanika (93,97,116,117, 156).

Suprotno tomu, pozitivna povezanost UM s elektrolitima u urinu uočena je u dvije recentne populacijske studije koje su uključivale liječene hipertoničare i dijabetičare starije životne dobi od naših ispitanika (139,140).

U cijeloj skupini ispitanika utvrdili smo pozitivnu korelaciju iUM s pokazateljima funkcije proksimalnoga tubula, FeNa i A1MG, što je također sukladno rezultatima drugih populacijskih i eksperimentalnih studija (93, 97, 116, 117, 139, 140, 156). Nakon podjele ispitanika po skupinama AT pozitivna korelacija iUM s FENa i A1mCR je zadržana je samo u skupinama NT i PHT, za razliku od negativne povezanosti iUM s natriurijom (natrijem u porciji urina te izmjerenom 24-satnom natriurijom) koja je zadržana u skupinama PHT i HT. Univarijatnom regresijom je uočen značaj A1mCR i FENa na iUM u cijeloj skupini i skupini PHT, ali isti nije zadržan nakon multivarijatne analize. Nije bilo značajne razlike u FENa niti koncentraciji renina između skupina, ali je postojala statistički značajna razlika u procijenjenom dnevnom unosu kuhinjske soli između skupine NT i HT.

Nalaz negativne korelacije iUM s natriurijom (natrij u porciji urina) u skupinama PHT i HT, a pozitivne s FENa i A1MCR samo u skupinama NT i PHT može ukazivati na drugačiji modulirajući učinak UM na reapsorpciju natrija u pojedinim segmentima nefrona unutar različit skupina AT. Tomu u prilog ide i nalaz različitih vrijednosti A1mCR i natriurije između najniže i najviše tercile UM po skupinama AT. U skupinama NT i PHT su uočene najveće vrijednosti A1mCR u 3. tercili iUM što bi indirektno moglo upućivati na manju reapsorpciju natrija na razini proksimalnoga tubula u tim skupinama AT. Za razliku od markera funkcije proksimalnoga tubula za koji nije bilo razlike između ove dvije skupine AT, uočena je razlika u natriuriji (izraženoj kao procijenjena 24-satna natriurija po Tanaka jednadžbi i/ili natrij u porciji urina) koja je bila najveća u 3. tercili iUM kod NT, a najmanja u 3. tercili iUM kod PHT i HT. Iz toga se nameće razmišljanje da više vrijednosti UM unutar rizičnijih skupina AT, odnosno PHT (i HT), imaju za posljedicu veću reapsorpciju natrija na razini uzlaznoga kraka Henleove petlje i veću globalnu retenciju natrija, za razliku od skupine NT gdje to nije prisutno.

U drugim studijama su ponuđena dva mehanicistička modela kojima se objašnjava učinak UM na funkciju pojedinih segmenata nefrona. Prema prvom modelu, pored direktnoga učinka UM na razini uzlaznoga kraka Henleove petlje, postoji i indirektni učinak UM na reapsorpciju natrija u proksimalnom tubulu koji se odvija putem tubuloglomerularne povratne sprege. Pretpostavlja se da smanjena količina UM uzrokuje manju reapsorpciju natrija na razini uzlaznoga kraka Henleove petlje.

To ima za posljedicu veći dotok natrija do *macula densa*, aktivaciju tubuloglomerularne povratne sprege, pada eGFR, manju filtraciju natrija, ali kompenzatorno povećanu reapsorpciju natrija na razini proksimalnoga tubula (118). Drugi model se temelji na dokazima o kompenzatornim promjenama i interakciji između pojedinih segmenata nefrona (tzv. „tubular cross-talk“) pod utjecajem UM u sklopu nekih drugih stanja, npr. akutnoga ishemijskog oštećenja (130). Kako u našem istraživanju nismo našli razlike u eGFR između skupina AT, naši rezultati su više u skladu s teorijom o intertubularnoj interakciji. Ovakve promjene u funkciji različitih segmenata nefrona pod utjecajem UM i još drugih nepoznatih faktora mogle bi značiti prijelomni trenutak za daljnji nepovoljni tijek u kontinuumu arterijske hipertenzije kod genski predisponiranih osoba. Kako nismo uočili povezanost s FENa i A1mCR u skupini HT koji su imali i najveću natrijuriju u odnosu na ostale dvije skupine, možemo pretpostaviti da u kasnijim fazama bolesti, odnosno stabilne HT, postaju važniji drugi mehanizmi koji doprinose trajnom povišenju AT više od same retencije natrija bubrežima.

Jednako kao i s natriurijom, uočili smo negativnu korelaciju iUM s kalijem u porciji urina u cijeloj skupini i skupinama PHT i HT, dok je za nUM uočena negativna korelacija s procjenjenom 24-satnom kaliurijom prema Tanaka i Kawasaki jednadžbama u cijeloj skupini i PHT. Korelacija suprotnoga smjera uočena je za iUM i procjenjenju 24-satnu kaliuriju prema Tanaka jednadžbi u cijeloj skupini, a prema Tanaka i Kawasaki u skupini HT. U univarijatnom modelu, kaliurija je imala značajan utjecaj na nUM i iUM u cijeloj skupini i skupini PHT, ali nakon multivarijatne regresije, ostao je značaj za nUM u skupini PHT. Nismo uočili razlike u kaliuriji izraženoj kao koncentracija kalija u porciji urina niti izmjerenoj 24-satnoj kaliuriji, ali je uočena značajna razlika u procjenjenoj 24-satnoj kaliuriji prema Tanaka i Kawasaki jednadžbama između skupina NT i HT te PHT i HT. Također je uočena intertercilna razlika u kaliuriji koja je bila najveća u 3. tercili UM u skupini NT, a suprotno tomu, najmanja u 3. tercili UM u PHT. Možemo vidjeti da je smjer povezanosti UM i kalija u porciji urina u cijeloj skupini isti kao i za natrij, a prati se i nakon podjele u kategorije AT. Takav nalaz je očekivan obzirom da se ova dva elektrolita reapsorbiraju putem istog NKCC2 kotransportera u uzlaznome kraku Henleove petlje, što je u skladu s ranijim eksperimentalnim studijama *in vivo* i *in vitro* na mišjim modelima koje su pokazale funkcijsku povezanost UM s aktivnošću NKCC2. No osim s NKCC2, UM je povezan i s funkcijom drugoga kalijevog kanalića koji je bitan za recikliranje kalija iz epitelih stanica u lumen tubula, odnosno ROMK kanalićem (113).

Suprotno od smjera povezanosti UM sa svakim urinarnim elektrolitom zasebno, uočili smo pozitivnu povezanost iUM s omjerom Na/K u porciji urina u cijeloj skupini i u skupini NT.



Prema epidemiološkim studijama omjer Na/K u urinu je bolji predskazatelj rizika za razvoj arterijske hipertenzije i KVB od pojedinačnih vrijednosti natrija i kalija u urinu (174, 175, 176, 210, 211). Najniže vrijednosti omjera Na/K u porciji urina su bile u 1. tercili iUM u skupinama NT i PHT. U našem istraživanju omjer Na/K u porciji urina je u sve tri skupine bio iznad preporučenih vrijednosti što ukazuje na preveliki unos natrija, a premali kalija hranom (212). Iako nismo uočili statistički značajne razlike, NT su ipak imali manji omjer Na/K u porciji urina u odnosu na PHT što bi možda moglo utjecati na razliku u smjeru povezanosti iUM s natriurijom između skupine NT i PHT. Naime, kako je dokazana protektivna uloga kalija na smanjenje AT i rizika KVB, moguće je da unos kalija anulira učinak natrija na izlučivanje UM, što bi bilo u skladu s recentnom studijom koja je pokazala utjecaj unosa magnezija na izlučivanje UM urinom (213-215).

### **Uromodulin i povezanost sa strukturnim i funkcijskim promjenama srca**

U cijeloj skupini ispitanika nUM je pozitivno korelirao s debljinom interventrikularnoga septuma, promjerom lijevoga ventrikula i masom lijevoga ventrikula. Pozitivna korelacija nUM s debljinom interventrikularnoga septuma zadržana je u skupini PHT, dok je u skupini HT uočena pozitivna korelacija nUM sa srčanim minutnim volumenom, a negativna s ukupnom perifernom rezistencijom. U univarijantnoj i multivarijantnoj regresiji debljina interventrikularnoga septuma statistički značajno doprinosi nUM u skupini PHT. Između skupina AT je postojala statistički značajna razlika u ehokardiografskim parametrima strukturnog remodeliranja i funkciji srca. Naime, od prisutnih znakova oštećenja ciljnih organa PHT u odnosu na NT imaju veći debljinu stražnje stijenke lijevoga ventrikula, neindeksiranu masu lijevoga ventrikula i relativne debljine stijenke, te neznajno veći E/e'. Između PHT i HT nije bilo razlike u debljini interventrikularnoga septuma i indeksiranoj masi lijevoga ventrikula, ali su HT imali veću debljinu stražnje stijenke i neindeksiranu masu lijevoga ventrikula, te veći RWT i volumen lijevoga atrija kao znak progresije koncentričnoga remodeliranja lijevoga ventrikula i dijastoličke disfunkcije. Pored toga, uočena je intertercilna razlika u debljini interventrikularnoga septuma koja je bila najmanja u 1. tercili nUM u skupinama NT i PHT.

U radu Algharaby i sur. dokazan je utjecaj *UMOD* gena na remodeliranje lijevog atrija (216). Prejbisz i sur. su uočili povezanost mutacije P236R (c.707C > G) *UMOD* gena i smanjenoga promjera renalnih arterija (147).

Koliko je nama poznato, u našem istraživanju je prvi put uočena povezanost urinarnog nUM s ehokardiografskim parametrima strukture i funkcije srca te s indirektnim parametrom krutosti krvnih žila. Sve to nas upućuje na razmišljanje kako UM može utjecati na krvne žile i srce ne samo indirektnim, putem regulacije prometa natrija u tijelu, nego i direktnim, ali još nepoznatim mehanizmima te time pogodovati razvoju i progresiji arterijske hipertenzije i oštećenjima ciljnih organa.

### **Uromodulin i ukupni kardiovaskularni rizik**

Osim s već opisanom povezanosti UM s višestrukim pojedinačnim faktorima KVR, u ovom istraživanju ustanovili smo pozitivnu povezanost nUM s ukupnim KVR u cijeloj skupini ispitanika i skupini PHT. Univarijatnom regresijom je, pored ITM, opsega struka i triglicerida, utvrđen značajan doprinos UM u predviđanju KVR u cijeloj skupini i skupini PHT, ali nakon multivarijatne regresije, značaj je ostao u cijeloj skupini, ali ne i u skupini PHT. ROC analizom je potvrđen dijagnostički značaj UM u predviđanju KVR u cijeloj skupini, ali ne i u skupini PHT. Interesantno, utvrđena je statistički značajna razlika u vrijednost nUM između skupine manjega i većega KVR u cijeloj skupini i kod PHT. To je u skladu s rezultatima istraživanja Padmanabhan i sur. koji su izvjestili o 7,7% nižem riziku za buduće KV događaje u soba s manjom vrijednosti urinarnoga UM neovisno o drugim poznatim faktorima KVR (93). Suprotni rezultati dobiveni su u istraživanju Garimella i sur. u kojemu su više vrijednosti urinarnoga UM bile povezane s manjim rizikom smrtnosti nakon prilagođavanja za demografske, bubrežne i druge rizične čimbenike. Nakon multivarijatne prilagodbe, nije bilo povezanosti s kardiovaskularnim bolestima (149). Leiherer i sur su uočili negativnu povezanost serumskoga uromodulina s KVR i mortalitetom u bolesnika podvrgnutih elektivnoj koronarografiji zbog sumnje ili dokazne koronarne bolesti. Ispitanici u najnižoj tercili serumskog uromodulina su imali značajno viši rizik KV događaja u odnosu na ispitanike u srednjoj i gornjoj tercili (168). Naši ispitanici su se razlikovali od ispitanika u obje studije po više demografskih i kliničkih obilježja.

## 7. ZAKLJUČAK

1. Nije utvrđena razlika u vrijednostima UM između NT, PHT i HT u 1. stadiju niti povezanost s ordinacijski izmjerenim AT. ROC analizom nije dokazan značaj UM u dijagnosticiranju predhipertenzije i arterijske hipertenzije.
2. Utvrđena je povezanost UM s parametrima kontinuiranoga mjerenja arterijskoga tlaka u sve tri skupine ispitanika. Univarijatnom regresijom je utvrđen značajan doprinos noćnoga sistoličkoga AT na UM u cijeloj skupini, a noćnoga pulsno g tlaka, noćnoga sniženja dijastoličkoga tlaka i noćne srčane frekvencije u skupini PHT. Nakon multivarijatne regresije značaj na UM je ostao samo za noćnu srčanu frekvenciju u skupini PHT.
3. Dokazana je povezanost UM s demografskim i antropometrijskim parametrima. U cijeloj skupini i skupini PHT je utvrđena povezanost UM s dobi, dok je povezanost UM s opsegom struka utvrđena u cijeloj skupini i skupini HT. Univarijatnom regresijom je utvrđen značajan doprinos dobi na UM u cijeloj skupini i skupini PHT u kojoj je značaj zadržan i nakon multivarijatne regresije. Univarijatnom i multivarijatnom regresijom je utvrđen značajni doprinos opsega struka na nUM cijeloj skupini ispitanika.
4. Uočena je povezanost UM s parametrima glukoznog i lipidnog metabolizma. U cijeloj skupini je utvrđena povezanost UM s glukozom u serumu i LDL kolesterolom, a u skupini PHT s glukozom u serumu, ukupnim kolesterolom te HDL-kolesterolom i LDL-kolesterolom. Univarijatnom regresijom je utvrđen značajan doprinos LDL- kolesterola na UM u cijeloj skupini, a glukoze u serumu, ukupnoga kolesterola i HDL- kolesterola u skupini PHT. Nakon multivarijatne regresije, značaj više nije postojao.
5. Uočena je povezanost UM sa serumskim i urinarnim parametrima bubrežne funkcije. U cijeloj skupini je utvrđena povezanost UM sa kreatininom, kalijem i natrijem u serumu, a samo s natrijem u serumu u skupinama PHT i HT. Utvrđena je povezanost UM s kaliurijom u cijeloj skupini i skupinama PHT i HT, s natriurijom u cijeloj skupini i sve tri skupine AT te s alfa-1-mikroalbuminom i frakcijskom ekskrecijom natrija u cijeloj skupini te skupinama NT i PHT. Povezanost UM s procijenjenim unosom kuhinjske soli je uočen u cijeloj skupini i skupinama NT i PHT. Povezanost s albuminurijom je uočena u cijeloj skupini i HT.

6. Univarijatnom regresijom je utvrđen doprinos serumskoga kreatinina i natrija te albuminurije na UM u cijeloj skupini, a kaliurije, natriurije, alfa-1-mikroglobulina, frakcijske ekskrecije natrija, unosa kuhinjske soli i relativne volumne mase urina u cijeloj skupini i skupini PHT. Nakon multivarijatne analize značajan doprinos UM daju natriurija i albuminurija u cijeloj skupini, a kaliurija u skupini PHT.
7. UM je povezan s ehokardiografskim parametrima strukturnoga modeliranja i funkcije lijeve klijetke (interventrikularnim septumom, promjerom lijevoga ventrikula, neindeksiranom masom lijevoga ventrikula) u cijeloj skupini te skupini PHT (debljinom interventrikularnoga septuma i srčanim minutnim volumenom) te markerom periferne krutosti krvnih žila u skupini HT (ukupnom perifernom rezistencijom). Univarijatnom i multivarijatnom regresijom je utvrđen značajan doprinos debljine interventrikularnoga septuma na UM u skupini PHT.
8. Dokazana je povezanost UM s ukupnim KVR u cijeloj skupini i skupini PHT. Univarijatnom regresijom je, pored ITM, opsega struka i triglicerida, utvrđen značajan doprinos UM u predviđanju KVR u cijeloj skupini i skupini PHT, ali nakon multivarijatne regresije, značajan utjecaj UM u procjeni KVR je ostao u cijeloj skupini, ali ne i u skupini PHT. ROC analizom je potvrđen dijagnostički značaj UM u predviđanju KVR u cijeloj skupini, ali ne i u skupini PHT.

## 8. SAŽETAK

Predhipertenzija je nezavisni čimbenik rizika arterijske hipertenzije (AH) i kardiovaskularnoga rizika (KVR). Predhipertoničari (PHT) su heterogena skupina za koje još ne postoje jasni biljezi za stratifikaciju rizika. Uromodulin (UM) je urinarni protein za koji postoje dokazi o povezanosti s AH.

Plan ovog istraživanja je bio analizirati vrijednost UM i utjecaj na obilježja KMAT-a u osoba s PHT mlađih od 45 godina. Cilj nam je bio istražiti utjecaj kliničkih obilježja, unosa kuhinjske soli, bubrežne funkcije te drugih čimbenika KVR na UM i povezanost s arterijskim tlakom (AT) te ocijeniti njegovo dijagnostičko i prognostičko značenje u predhipertenziji.

Istraživanje je bilo presječno, opservacijsko i usporedno, a uključeno je 326 ispitanika koji su kategorizirani prema JNC-7 klasifikaciji u normotoničare (NT), PHT i hipertoničare (HT). Svim ispitanicima je uzeta anamneza, učinjen je fizikalni pregled i antropometrijska mjerenja te su uzeti uzorci krvi i urina za laboratorijske analize. U podskupina od 175 ispitanika učinjeno na je analiza 24-satnoga urina te KMAT i UZV srca.

Nije utvrđena razlika u vrijednostima UM kod PHT u odnosu na NT i HT niti povezanost s . ordinacijskim AT, ali je postojala dvosmjerna povezanost s parametrima KMAT-a u svim skupinama ispitanika. Uočena je povezanost UM s dobi, opsegom struka, parametrima metabolizma glukoze i lipida, unosom kuhinjske soli, serumskim i urinarnim parametrima bubrežne funkcije te KMAT-om i UZV srca. Univarijatnom analizom dokazan je utjecaj navedenih parametara na UM, no nakon multivarijatne regresijske analize ostao je značaj za natriuriju i albuminuriju u cijeloj skupini, te dob, kaliuriju, noćnu srčanu frekvenciju i debljinu interventrikularnoga septuma u skupini PHT. Pored toga, uočena je povezanost UM s ukupnim KVR u cijeloj i skupini PHT te pokazateljima hipertenzivnoga oštećenja ciljnih organa. Nije utvrđen dijagnostički značaj UM za nastanak predhipertenzije i arterijske hipertenzije, ali je utvrđena dijagnostička vrijednost u procjeni ukupnoga KVR u cijeloj skupini ispitanika.

Iako nije dokazan dijagnostički značaj UM u predhipertenziji, u ovom istraživanju je potvrđena povezanost UM s početnim promjenama miokarda i krutosti velikih krvnih žila te dijagnostički značaj u procjeni ukupnoga KVR u PHT.

Ključne riječi: uromodulin, predhipertenzija, KMAT, natriurija, KVR

## 9. SUMMARY

Association of uromodulin excretion with diurnal blood pressure levels and patterns in prehypertensives

Josipa Josipović, 2019

Prehypertension frequently progress to sustained hypertension and it was found to be associated with increased cardiovascular risk. Prehypertensives (PHT) are heterogeneous population, and no reliable biomarker was identified for risk stratification. Uromodulin (UM) is a urinary glycoprotein associated with risk for arterial hypertension.

The goal of our research was to analyse uromodulin values and association with ABPM parameters in PHT younger than 45 years. Additionally, we analyzed relationship of UM with salt intake, kidney function and heart remodelling. Finally, we analyzed impact of UM on global cardiovascular risk (FRS).

The research was cross-sectional, observational and comparative study. 326 subjects were enrolled and categorised according to the JNC 7 classification into normotensives (NT), prehypertensives (PHT), and hypertensives (HT). We have taken medical history of all participants, they were physically examined, fasting blood was drawn and urine samples were collected. In subgroup of 175 participants ABPM parameters and echocardiogram were performed.

We failed to find significant difference in the level of UM among the blood pressure (BP) categories. UM was not associated with BP values, but association with ABPM parameters was observed. UM correlated with age, waist circumference, salt intake, glucose and lipid metabolism and serum and urinary renal function markers. UM was associated with early signs of heart remodelling and diastolic dysfunction, as well as with arterial stiffness. Furthermore, UM was related to increased global cardiovascular risk independently of BP.

Key words: uromodulin, prehypertension, ABPM, sodium excretion, KVR

## 10. POPIS LITERATURE

1. Robinson SC, Brucer M. Range of normal blood pressure. *Arch Intern Med* 1939; 64:409-44
2. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-7
3. Mahmood SS, Levy D, Vasani RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet* 2014; 383: 999-1008
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-13
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-71
6. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *Jama* 2014; 311:507-20
7. Guo X, Zhang X, Zheng L, Guo L, Li Z, et al. Prehypertension Is Not Associated with All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS ONE* 2013; 8: e61796
8. Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H. Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of Blood Pressure and All-Cause Mortality in 180 000 Japanese Participants: Pooled Analysis of 13 Cohort Studies. *Hypertension* 2008; 51:1483-91
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1751-62
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31:1281-357
11. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension—prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:289-300
12. Yu D, Huang J, Hu D, et al. Prevalence and risk factors of prehypertension among Chinese

- adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52:363–8
13. Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S, i sur. Prehypertension and the risk for cardiovascular disease in the Japanese general population: The Jichi Medical School Cohort Study. *J Hypertens* 2010; 28:1630–7
  14. Janghorbani M, Amini M, Gouya MM, Delavari A, Alikhani S, Mahdavi A. Nationwide survey of prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in Iranian adults. *J Hypertens*. 2008;26(3):419–26
  15. Huang Y, Wang S, Cai X, i sur. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med* 2013; 11:1–9
  16. Guo X, Zhang X, Guo L, i sur. Association between pre- hypertension and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15:703–16
  17. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, i sur. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men. *Jama* 2002; 287:1003–10
  18. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, i sur. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: The strongheart study. *Hypertension* 2006; 47:410–4
  19. Haghdoost AA, Sadeghirad B, Rezazadehkermani M. Epidemiology and heterogeneity of hypertension in Iran: A systematic review. *Arch Iran Med* 2008; 11:444–52
  20. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, i sur. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: The Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens* 2006; 19:53–60
  21. Guo X, Zou L, Zhang X, i sur. Prehypertension: a meta-analysis of the epidemiology, risk factors, and predictors of progression. *Texas Hear Inst J* 2011; 38:643–52
  22. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, i sur. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation* 2004; 109:672–93
  23. Haas GM, Bertsch T, Schwandt P. Prehypertension and cardiovascular risk factors in children and adolescents participating in the community-based prevention education program family heart study. *Int J Prev Med* 2014; 5(Suppl 1): S50-6
  24. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med* 2006; 119:133–41
  25. Glasser SP, Judd S, Basile J, i sur. Prehypertension, racial prevalence and its association



with risk factors: Analysis of the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Am J Hypertens* 2011; 24:194–9

26. Vučak J, Katić M, Bielen I, i sur. Association between hyperuricemia, prediabetes, and prehypertension in the Croatian adult population - a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12:1–6
27. Karanović S, Jurić D, Lela IV, i sur. Heart score in rural prehypertensives. *J Hypertens* 2011; 29 (Suppl A): e147
28. Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I. i sur. Epidemiology of hypertension in Croatia. EHUH study. *J Hyperten.* 2006;24(S4):242egan
29. Pećin I, Samovojska R, Heinrich B, Zeljković-Vrkić T, Laganović M, Jelaković B. Hypertension, overweight and obesity in adolescents: the CRO-KOP study. *Coll Antropol* 2013; 37:761–4
30. Jung MH, Ihm SH, Lee DH, i sur. Prehypertension is a comorbid state with autonomic and metabolic dysfunction. *J Clin Hypertens* 2018; 20:273–9
31. Albarwani S. Prehypertension: Underlying pathology and therapeutic options. *World J Cardiol* 2014; 6:728-43
32. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of Heart Disease and Stroke Risk Factors in Persons With Prehypertension. *Hear Dis* 2004; 164:1999–2000
33. Grotto I, Grossman E, Huerta M, Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. *Hypertens* 2006; 48:254–9
34. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004; 17:568–73
35. Kim BJ, Lee HJ, Sung KC, i sur. Comparison of Microalbuminuria in 2 Blood Pressure Categories of Prehypertensive Subjects. *Circ J* 2007; 71:1283–7
36. Mohabansi S, Vadke S, Deol DD, Pandey M. Prevalence of Hyperuricemia and Microalbuminuria in Prehypertension. *Ann Int Med Dent Res* 2016; 2:13–7
37. Shen Y, Chang C, Zhang J, Jiang Y, Ni B, Wang Y. Prevalence and risk factors associated with hypertension and prehypertension in a working population at high altitude in China: A cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2017; 22:19
38. Lin Y, Lai X, Chen G, i sur. Prevalence and risk factors associated with prehypertension and hypertension in the Chinese She population. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35:305–13

39. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006; 47:962–7
40. Mahmood S, Shah KU, Khan TM, i sur. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci* 2019; 188: 437-52
41. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, i sur. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47:296–308
42. Mohammadifard N, Khaledifar A, Khosravi A, i sur. Dietary sodium and potassium intake and their association with blood pressure in a non- hypertensive Iranian adult population: Isfahan salt study. *Nutr Diet.* 2017;74(3):275–82
43. Stamler J, Chan Q, Daviglus ML, i sur. Relation of Dietary Sodium (Salt) to Blood Pressure and Its Possible Modulation by Other Dietary Factors. Novelty and Significance. *Hypertension* 2018; 71: 631–7
44. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, i sur. Effects of Protein, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate Intake on Blood Pressure and Serum Lipids. *JAMA* 2005; 294:2455-64
45. Ewald DR, Haldeman LA. Risk Factors in Adolescent Hypertension. *Glob Pediatr Health* 2016; 3:2333794X1562515
46. Shimomura T, Wakabayashi I. Associations of cardiovascular risk factors with prehypertension and hypertension in women. *Blood Press* 2012; 21:345–51
47. Gu D, Wildman RP, Wu X, i sur. Incidence and predictors of hypertension over 8 years among Chinese men and women. *J Hypertens* 2007; 25:517–23
48. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682–6
49. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, i sur. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–97
50. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborativ. *Arch Intern Med* 1997; 157:657–67
51. Lüders S, Schrader J, Berger J, i sur. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood

pressure – a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26:1487–96

52. Selassie A, Wagner CS, Laken ML, Ferguson ML, Ferdinand KC, Egan BM. Progression is Accelerated from Pre-Hypertension to Hypertension in African Americans. *Hypertension* 2011; 58:579–87
53. Liszka HA, Mainous AG, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med* 2005; 3:294–9
54. Vrdoljak A, Ivković V, Karanović S, i sur. Markers of early renal impairment in prehypertension. *J Hypertens* 2016; 34 (Suppl 1): e47
55. Ding J, Wai KL, McGeechan K, i sur. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens* 2014; 32:207–15.
56. Hong H, Wang H, Liao H. Prehypertension is associated with increased carotid atherosclerotic plaque in the community population of Southern China. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13:1
57. Urbina EM, Khoury PR, Mccoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *J Clin Hypertens* 2011; 13:332–42
58. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Lewis CE, i sur. Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life. *Ann Intern Med* 2008; 149:91–9
59. Iribarren C, Sidney S, Bild DE, i sur. Association of Hostility with Coronary Artery Calcification in Young Adults. The CARDIA Study. *JAMA* 2000; 283:2546–51
60. Ahn HS, Kim SJ, Kim MK, i sur. The Difference of Left Ventricular Hypertrophy and the Diastolic Function between Prehypertensives and Normotensives. *Korean Circ J* 2006; 36:437
61. Ale OK, Ajuluchukwu JN, Ok DA, Mbakwem AC. Impact of prehypertension on left ventricular mass and QT dispersion in adult black Nigerians. *Cardiovasc J Afr* 2014; 25:78–82
62. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, i sur. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: The Strong Heart Study. *Circulation* 2007; 115:221–7
63. Di Bello V, Talini E, Dell’Omo G, i sur. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: A two-dimensional strain echocardiography study. *Am J Hypertens* 2010; 23:405–12

64. Markus MRP, Stritzke J, Siewert U, i sur. Variation in Body Composition Determines Long-Term Blood Pressure Changes in Pre- Hypertension. The MONICA/KORA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Research in the Region of Augsburg) Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:65–76
65. De Marco M, De Simone G, Roman MJ, i sur. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: The strong heart study. *Hypertension* 2009; 54:974–80
66. Jang SY, Kim S, Lee CK, Cho EJ, Cho SJ, Lee S. Prehypertension and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Middle-Aged Koreans. *Korean Circ J.* 2016; 46: 536–41
67. Bajpai JK, Sahay AP, Agarwal AK, De AK, Garg B, Goel A. Impact of prehypertension on left ventricular structure, function and geometry. *J Clin Diagnostic Res* 2014; 8:7– 10
68. Aktürk E, Ermis N, Yağmur J, i sur. Early left atrial mechanics and volume abnormalities in subjects with prehypertension: A real time three- dimensional echocardiography study. *Echocardiography* 2012; 29:1211–7
69. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, i sur. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007; 115:593–9
70. Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, i sur. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32:84–9
71. Wu S, Chen D, Zeng X, i sur. Arterial stiffness is associated with target organ damage in subjects with pre-hypertension. *Arch Med Sci* 2018; 14:1374–80
72. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, i sur. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc* 1999;99 (8 Suppl): S19-27
73. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, i sur. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3–10
74. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:643S-651S
75. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertens* 2000; 35:544–9
76. With P, Levels N. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase

I. JAMA 1992; 267:1213–20

77. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503
78. Appel LJ, Champagne HM, Harsha DW, i sur. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial. *JAMA* 2003; 289:2083–93
79. Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: Essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2:771–5
80. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, i sur. Prevention of hypertension in patients with pre-hypertension: protocol for the PREVER- prevention trial. *Trials*. 2011; 12:65
81. Skov K, Eiskjær H, Hansen HE, Madsen JK, Kvist S, Mulvany MJ. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensin-receptor blocker. *Hypertension* 2007; 50:89–95
82. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, i sur. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Disease and Normal Blood Pressure. *Jama* 2004; 292:2217-3
83. Wald N, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419
84. Williams B, Mancia G, Spiering W, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021-3104
85. Fogazzi GB, Testanera G. The farsighted studies of the Italian Carlo L. Roviada (1844- 1877) on the nature of urinary casts. *Am J Nephrol* 2002; 22:300–8
86. Tamm I, Horsfall Fl. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74:106–8
87. Muchmore AV, Decker JM. Uromodulin: a unique 85-kilodalton immunosuppressive glycoprotein isolated from urine of pregnant women. *Science* 1985; 229:479–81
88. Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ, Glaister D, Aggarwal BB, Chen EY GD. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Science* 1987; 236:83–8
89. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): From tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80:338–47
90. Hart TC, Gorry MC, Hart PS, i sur. Mutations of the UMOD gene are responsible for

medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Gene* 2002; 39:882–92

91. Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, i sur. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009; 41:712–7
92. Pattaro C, Teumer A, Gorski M, i sur. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun* 2016; 7:1–19
93. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, i sur. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet* 2010; 6:1–11
94. Han J, Liu Y, Rao F, i sur. Common genetic variants of the human uromodulin gene regulate transcription and predict plasma uric acid levels. *Kidney Int* 2013; 83:733–40
95. Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, i sur. Association of variants at UMOD with chronic kidney disease and kidney stones-role of age and comorbid diseases. *PLoS Genet* 2010; 6:1–9
96. Olden M, Corre T, Hayward C, i sur. Common Variants in UMOD Associate with Urinary Uromodulin Levels: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1869–82
97. Trudu M, Janas S, Lanzani C, i sur. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013; 19:1655–60
98. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13:525–44
99. Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clin Chim Acta* 1987; 162:329–40
100. Hoyer JR, Seiler MW. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 1979; 16:279–89
101. Bachmann S, Metzger R, Bunnemann B. Tamm-Horsfall protein-mRNA synthesis is localized to the thick ascending limb of Henle’s loop in rat kidney. *Histochemistry* 1990; 94:517–23
102. Lee JW, Chou C-L, Knepper MA. Deep Sequencing in Microdissected Renal Tubules Identifies Nephron Segment-Specific Transcriptomes. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2669–77
103. De Baaij JHF, Groot Koerkamp MJ, Lavrijsen M, i sur. Elucidation of the distal convoluted

- tubule transcriptome identifies new candidate genes involved in renal Mg<sup>2+</sup> handling. *Am J Physiol Physiol* 2013; 305: F1563–73
104. Schwab K, Patterson LT, Aronow BJ, Luckas R, Liang HC, Potter SS. A catalogue of gene expression in the developing kidney. *Kidney Int* 2003; 64:1588–604
  105. Zimmerhackl LB, Rostasy K, Wiegele G, i sur. Tamm-Horsfall protein as a marker of tubular maturation. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:448–52
  106. DeFreitas MJ, Seeherunvong W, Katsoufis CP, i sur. Longitudinal patterns of urine biomarkers in infants across gestational ages. *Pediatr Nephrol* 2016; 31:1179–88
  107. Zhu X, Cheng J, Gao J, i sur. Isolation of mouse THP gene promoter and demonstration of its kidney-specific activity in transgenic mice. *Am J Physiol Ren Physiol* 2002; 282: F608–17
  108. Yu S, Lowe AW. The pancreatic zymogen granule membrane protein, GP2, binds *Escherichia coli* type 1 Fimbriae. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9:58
  109. Fukuoka S, Freedman SD, Yu H, Sukhatme VP, Scheele GA. GP-2/THP gene family encodes self-binding glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins in apical secretory compartments of pancreas and kidney. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89:1189–93
  110. Howie AJ, Lote CJ, Cunningham AA, Zaccone G, Fasulo S. Distribution of immunoreactive Tamm-Horsfall protein in various species in the vertebrate classes. *Cell Tissue Res* 1993; 274:15–9
  111. Ghirotto S, Tassi F, Barbujani G, i sur. The uromodulin Gene Locus Shows Evidence of Pathogen Adaptation through Human Evolution. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2983–96
  112. Bachmann S, Mutig K, Bates J, i sur. Renal effects of Tamm- Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *Am J Physiol Physiol* 2005; 288: F559–67
  113. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem* 2011; 286:2224–35
  114. Mutig K, Kahl T, Saritas T, i sur. Activation of the bumetanide-sensitive Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup> Cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm- Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 2011; 286:30200–10
  115. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats. *Kidney Int* 1998; 54:1150–6
  116. Torffvita O, Melanderb O, Hulténb UL. Urinary excretion rate of Tamm-Horsfall protein is

- related to salt intake in humans. *Nephron Physiol* 2004; 97:31–7
117. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, i sur. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension* 2014; 63:551–8
  118. Padmanabhan S, Graham L, Ferreri NR, Graham D, McBride M, Dominiczak AF. Uromodulin, an Emerging Novel Pathway for Blood Pressure Regulation and Hypertension. *Hypertension*. 2014;64:918–923
  119. Liu Y, Mo L, Goldfarb DS, i sur. Progressive renal papillary calcification and ureteral stone formation in mice deficient for Tamm-Horsfall protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F469–78
  120. Wolf MTF, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013; 84:130–7
  121. Argade S, Chen T, Shaw T, i sur. An evaluation of Tamm–Horsfall protein glycans in kidney stone formers using novel techniques. *Urolithiasis* 2015; 43:303–12
  122. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall Protein Binds to Type 1 Fimbriated *Escherichia coli* and Prevents *E. coli* from Binding to Uroplakin Ia and Ib Receptors. *J Biol Chem* 2001; 276:9924–30
  123. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, i sur. Tamm- Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection. *Kidney Int* 2004; 65:791–7
  124. Serafini-Cessi F, Monti A, Cavallone D. N-Glycans carried by Tamm-Horsfall glycoprotein have a crucial role in the defense against urinary tract diseases. *Glycoconj J* 2005; 22:383–94
  125. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, i sur. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69:744–51
  126. Van Der Starre WE, Van Nieuwkoop C, Thomson U, i sur. Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: A case control study. *PLoS One* 2015; 10:1–18
  127. Rhodes DC, Hinsman EJ, Rhodes JA. Tamm-Horsfall glycoprotein binds IgG with high affinity. *Kidney Int* 1993; 44:1014–21
  128. Hession C, Decker JM, Sherblom AP, i sur. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines. *Science* 1987; 237:1479–84
  129. El-Achkar TM, McCracken R, Rauchman M, i sur. Tamm-Horsfall protein-deficient thick ascending limbs promote injury to neighboring S3 segments in an MIP-2-dependent



- mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F999–1007
130. El-Achkar TM, Dagher PC. Tubular cross talk in acute kidney injury: a story of sense and sensibility. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308: F1317–23
  131. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, i sur. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2172–82
  132. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, i sur. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115:468–75
  133. Askenazi DJ, Koralkar R, Patil N, Halloran B, Ambalavanan N, Griffin R. Acute kidney injury urine biomarkers in very low-birth-weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1527–35
  134. Garimella PS, Jaber BL, Tighiouart H, i sur. Association of preoperative urinary uromodulin with aki after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:10–8
  135. McQueen EG. The nature of urinary casts. *J Clin Pathol* 1962; 15:367–73
  136. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, i sur. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8:43–51
  137. Duława J, Kokot F, Kokot M, Pander H. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in normotensive and hypertensive elderly patients. *J Hum Hypertens*. 1998; 12:635–7
  138. Bachmann S, Dawnay AB, Bouby N, Bankir L. Tamm-Horsfall protein excretion during chronic alterations in urinary concentration and protein intake in the rat. *Ren Physiol Biochem* 1991; 14:236–45
  139. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, i sur. Associations of urinary uromodulin with clinical characteristics and markers of tubular function in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11: 70-80
  140. Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollée G, i sur. Clinical, genetic, and urinary factors associated with uromodulin excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:62–9
  141. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, i sur. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42:376–84
  142. Delgado GE, Kleber ME, Scharnagl H, Krämer BK, März W, Scherberich JE. Serum Uromodulin and Mortality Risk in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28:2201–10

143. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C, i sur. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: Diagnosis, classification, and management - A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015; 88:676–83
144. Bernascone I, Janas S, Ikehata M, i sur. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo- interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet* 2010; 19:2998–3010
145. Bollée G, Dahan K, Flamant M, i sur. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2429–38
146. Nasr SH, Lucia JP, Galgano SJ, Markowitz GS, D’Agati VD. Uromodulin storage disease. *Kidney Int* 2008; 73:971–6
147. Prejbisz A, Sellin L, Szwench-Pietrasz E, i sur. Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88:160–6
148. Böger CA, Gorski M, Li M, i sur. Association of eGFR-related loci identified by GWAS with incident CKD and ESRD. *PLoS Genet* 2011; 7:3–10
149. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, i sur. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015; 88: 1126-34
150. Ahluwalia TS, Lindholm E, Groop L, Melander O. Uromodulin gene variant is associated with type 2 diabetic nephropathy. *J Hypertens* 2011; 29:1731–4
151. Prudente S, Di Paola R, Copetti M, i sur. The rs12917707 polymorphism at the UMOD locus and glomerular filtration rate in individuals with type 2 diabetes: Evidence of heterogeneity across two different European populations. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1718–22
152. Chang CC, Chen CY, Huang CH, i sur. Urinary glycosylated uromodulin in diabetic kidney disease. *Clin Sci* 2017; 131:1815–29
153. Lou NJ, Ni YH, Jia HY, i sur. Urinary Microvesicle-Bound Uromodulin: A Potential Molecular Biomarker in Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Res.* 2017; 2017:3918681
154. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H. Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension* 2006; 48:901–7
155. Liu Y, Goldfarb DS, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu X-R. Tamm-Horsfall protein/uromodulin deficiency elicits tubular compensatory responses leading to hypertension and hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314: F1062–76
156. Gersch M, Mutig K, Bachmann S, Kumar S, Ouyang X, Johnson R. Is salt- wasting the long-awaited answer to the hyperuricaemia seen in uromodulin storage diseases? *Nephrol Dial*

Transplant 2006; 21:2028–9

157. Thornley C, Dawnay A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci* 1985; 68:529–35
158. Risch L, Lhotta K, Meier D, Medina-Escobar P, Nydegger UE, Risch M. The serum uromodulin level is associated with kidney function. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52:1755–61
159. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, i sur. Serum uromodulin-a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33:284–95
160. Steubl D, Block M, Herbst V, i sur. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Med* 2016; 95: e3011
161. Leiharer A, Muendlein A, Saely CH, i sur. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 2018; 36:110–18
162. Fedak D, Kuźniewski M, Fugiel A, i sur. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126:995–1004
163. Steubl D, Block M, Herbst V, i sur. Serum uromodulin predicts graft failure in renal transplant recipients. *Biomarkers* 2017; 22:171–7
164. Prajczar S, Heidenreich U, Pfaller W, Kotanko P, Lhotta K, Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1896–903
165. Alfaham M, Peters TJ, Meyrick S, Avis P, Verrier Jones K. Serum Tamm-Horsfall Protein Levels in Childhood: Relationship with Age and Glomerular Filtration Rate. *Nephron* 1989; 52:216–21
166. Yamamoto T, Miyata H, Fujiyama T, Kinoshita T, Maki S. Serum Tamm-Horsfall Glycoprotein Level in Children with Various Renal Diseases. *Nephron* 1991; 59:440–4
167. Johnstone LM, Jones CL, Walker RG, Powell HR. Tamm-Horsfall protein: are serum levels a marker for urinary tract obstruction? *Pediatr Nephrol* 1994; 8:689–93
168. Leiharer A, Muendlein A, Saely CH, i sur. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol* 2017; 231:6–12
169. Leiharer A, Muendlein A, Saely CH, i sur. Data on the power of the creatinine to uromodulin

- ratio in serum to predict cardiovascular events in coronary patients. *Data Brief* 2017; 11:576–80
170. Leihnerer A, Muendlein A, Saely CH, i sur. Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism. *Med* 2017; 96: e5798
  171. O'Brien, E., Parati, G., Stergiou, G., i sur. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31(9):1731-1768
  172. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and Management of blood pressure variability. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 10: 143-155
  173. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integrated Blood Pressure Control* 2018;11 47–56
  174. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487—95
  175. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:622–7
  176. Espinel CH. The FeNa Test Use in the Differential Diagnosis of Acute Renal Failure. *JAMA* 1976; 236:579-81
  177. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium. *J Hum Hypertens* 2002; 16:97–103
  178. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20:7–14
  179. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, i sur. Estimating 24- Hour Urinary Sodium Excretion From Casual Urinary Sodium Concentrations in Western Populations. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1180–92
  180. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, i sur. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005; 18: 1440-63

181. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1036–43
182. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR. Noninvasive Doppler Determination of Cardiac Output in Man. Clinical Validation. *Circulation* 1983; 67: 593-602
183. Hill LK, Sollers JJ, Thayer JF. Resistance reconstructed: estimation of total peripheral resistance from computationally derived cardiac output. *Biomed Sci Instrum.* 2013; 49: 216–23
184. D’Agostino RB, Vasan SR; Pencina MJ, i sur. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117: 743-53
185. Ollier-Hartmann MP, Pouget-Abadie C, Bouillie J, Hartmann L. Variations of Urinary Tamm-Horsfall Protein in Humans during the First Thirty Years of Life. *Nephron* 2008; 38:163–6
186. Pivin E, Ponte B, de Seigneux S, i sur. Uromodulin and Nephron Mass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Oct 8;13(10):1556-157
187. Köttgen A, Yang Q, Shimmin LC, i sur. Association of Estimated Glomerular Filtration Rate and Urinary Uromodulin Concentrations with Rare Variants Identified by UMOD Gene Region Sequencing. *PLoS One* 2012; 7: e38311
188. Milić R, Banfi G, Del Fabbro M, Dopsaj M. Serum creatinine concentrations in male and female elite swimmers. Correlation with body mass index and evaluation of estimated glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:285–9
189. Licitra R, Acconcia MC, Puddu PE, Pannarale G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Prehypertensive Subjects. *Cardiovasc Hematol Disord Targets* 2012; 12:44–50
190. Asayama K, Brguljan-Hitij J, Imai Y. Out-of-Office Blood Pressure Improves Risk Stratification in Normotension and Prehypertension People. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16:478
191. Vyletal P, Bleyer AJ, Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology - An update. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33:456–75
192. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr* 2007; 85:40-5
193. Battula S, Hao S, Pedraza PL, Stier CT, Ferreri NR. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is an endogenous inhibitor of  $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -2\text{Cl}^-$  cotransporter (NKCC2) isoform A in the thick

- ascending limb. *Am J Physiol Physiol* 2011; 301: F94–100
194. Lee MJ, Fried SK. Biology and the Development of Central Obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1842: 473–81
  195. Zheng M, Ye S, Chen Y, Chen M. A study of urinary Tamm-Horsfall protein excretion in adult type 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2018; 90:40–5
  196. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, i sur. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. 2014; 67:223–30
  197. Krajcoviechova A, Marois-Blanchet FC, Troyanov S, i sur. Uromodulin in a Pathway Between Decreased Renal Urate Excretion and Albuminuria. *Am J Hypertens* 2019; 32:384–92
  198. Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017; 102:37–43
  199. Levey AS, Inker LA, Coresh J. Narrative Review GFR Estimation: From Physiology to Public Health. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:820–34
  200. Shlipak MG, Li Y, Fox C, Coresh J, Grunfeld C, Whooley M. Uromodulin concentrations are not associated with incident CKD among persons with coronary artery disease. *BMC Nephrol* 2011; 12:2
  201. Reznichenko A, Van Dijk MCRF, Van Der Heide JH, Bakker SJL, Seelen M, Navis G. Uromodulin in renal transplant recipients: Elevated urinary levels and bimodal association with graft failure. *Am J Nephrol* 2011; 34:445–51
  202. Zhou J, Chen Y, Liu Y, i sur. Urinary Uromodulin Excretion Predicts Progression of Chronic Kidney Disease Resulting from IgA Nephropathy. *PLoS One*. 2013; 8:1–6
  203. Tenekecioglu E, Yilmaz M, Yontar OC, i sur. Microalbuminuria in untreated prehypertension and hypertension without diabetes. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7:3420–9
  204. Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:806–12
  205. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, i sur. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111:1370–6.
  206. Lieb W, Mayer B, Stritzke J, i sur. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:2780–7
  207. Heo NJ, Ahn JM, Lee TW, i sur. Very low-grade albuminuria reflects susceptibility to chronic kidney disease in combination with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res* 2010;

33:573–8

208. Solbu MD, Kronborg J, Jenssen TG, i sur. Albuminuria, metabolic syndrome and the risk of mortality and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2009; 204:503–8
209. Garimella PS, Sarnak MJ. Uromodulin in kidney health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26:136–42
210. Iwahori T, Miura K, Ueshima H, i sur. Estimating 24-h urinary sodium/potassium ratio from casual ('spot') urinary sodium/potassium ratio: the INTERSALT Study. *Int J Epidemiol* 2017; 46:1564–72
211. Iwahori T, Miura K, Ueshima H. Time to consider use of the sodium-to-potassium ratio for practical sodium reduction and potassium increase. *Nutrients* 2017; 9:1–11
212. Yatabe MS, Iwahori T, Watanabe A, i sur. Urinary Sodium-to-Potassium Ratio Tracks the Changes in Salt Intake during an Experimental Feeding Study Using Standardized Low-Salt and High-Salt Meals among Healthy Japanese Volunteers. *Nutrients* 2017; 9:952
213. Gritter M, Rotmans JI, Hoorn EJ. Role of Dietary K<sup>+</sup> in Natriuresis, Blood Pressure Reduction, Cardiovascular Protection, and Renoprotection. *Hypertension* 2019; 73:15–23
214. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 61–84
215. Nie M, Bal MS, Liu J, I sur. Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J Biol Chem.* 2018; 293 (42) :16488–502
216. Algharably EAH, Bolbrinker J, Lezius S, i sur. Uromodulin associates with cardiorenal function in patients with hypertension and cardiovascular disease. *J Hypertens* 2017; 35:2053–8

## 11. ŽIVOTOPIS

Josipa Josipović je rođena 1980. godine u Novoj Gradiški. Osnovnu školu pohađala je u Cerniku, a srednju školu u Novoj Gradiški. Nakon mature u novogradiškoj gimnaziji 1998. godine upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirala 2004. godine. Obvezni pripravnički staž obavila je u Općoj bolnici u Novoj Gradiški, a 2005. godine položila je državni ispit, nakon čega obavlja posao odjelnoga liječnika na Internom odjelu u Općoj bolnici u Novoj Gradiški. Od 2006. do 2010. godine specijalizirala je opću internu medicinu u Kliničkoj bolnici Sestre milosrdnice u Zagrebu. Od 2011. godine radi u Zavodu za nefrologiju i dijalizu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, a subspecijalistički ispit iz nefrologije je položila 2015. godine. Znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisala je 2012. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno je sudjelovala na više nacionalnih i međunarodnih stručnih i znanstvenih skupova te pohađala edukacijske radionice iz područja nefrologije i hipertenzijologije, između ostalih ljetnu školu hipertenzije „ESH Summer School“ 2014. godine u Varni (Bugarska) u organizaciji Europskoga hipertenziološkog društva (ESH). Aktivno je sudjelovala u znanstveno-istraživačkim projektima „Endemska nefropatija u Hrvatskoj-epidemiologija i etiologija“ i „Arterijska hipertenzija u ruralnom području (ENAH)“ te „Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj (EH-UH2)“. Autor je ili koautor 23 znanstvena i stručna rada, od kojih su 10 indeksirani u bibliografskim i citatnim bazama. Koautor je jednog poglavlja u sveučilišnom udžbeniku. Članica je Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatskog društva za hipertenziju, Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju .