

# **Glomerularna hiperfiltracija kao predkazatelj bubrežnoga oštećenja i povećanoga kardiovaskularnoga rizika u predhipertoničara**

---

**Jelaković, Ana**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2022**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:849877>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ana Jelaković**

**Glomerularna hiperfiltracija kao  
predkazatelj bubrežnoga oštećenja i  
povećanoga kardiovaskularnoga rizika  
u predhipertoničara**

**DISERTACIJA**



Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ana Jelaković**

**Glomerularna hiperfiltracija kao  
predkazatelj bubrežnoga oštećenja i  
povećanoga kardiovaskularnoga rizika  
u predhipertoničara**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb te u Zavodu za nefrologiju Brigham and Women's Hospital u Bostonu, SAD.

Disertacija je izrađena u sklopu znanstveno-istraživačkih projekata Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta br. 108-0000000-0329 "Endemska nefropatija u Hrvatskoj - epidemiologija, dijagnostika i etiopatogeneza" i Hrvatske zaklade za znanost br. 04-38 „Molekulsko profiliranje i proteomika karcinoma urotela“. Voditelj oba projekta je akademik Bojan Jelaković.

Mentor: doc. dr.sc. Mario Laganović

Najveće hvala mome suprugu Bojanu koji me naučio voljeti znanost i život. Bez njegove beskrajne nesebične potpore i ljubavi ovaj rad ne bi doživio ostvarenje.

Hvala kolegama iz Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC-a Zagreb na pomoći.

## SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA .....	1
1.1. PREDHIPERTENZIJA .....	1
1.1.1. POVIJEST DEFINICIJE PREDHIPERTENZIJE .....	1
1.1.2. EPIDEMIOLOGIJA PREDHIPERTENZIJE .....	3
1.1.3. PREDHIPERTENZIJA U SVJETLU NOVIH SMJERNICA .....	5
1.1.4. KARDIOVASKULARNI ČIMBENICI RIZIKA I PREDHIPERTENZIJA .....	6
1.1.5. PATOFIZIOLOŠKE PROMJENE U OSOBA S PREDHIPERTENZIJOM .....	7
1.1.6. RIZIK PROGRESIJE PREDHIPERTENZIJE U ARTERIJSKU HIPERTENZIJI .....	10
1.1.7. OBILJEŽJA RANE KARDIOVASKULARNE DISFUNKCIJE U PREDHIPERTENZIJI .....	11
1.1.8. PREDHIPERTENZIJA I CEREBROVASKULARNE I KARDIOVASKULARNE BOLESTI .....	18
1.1.9. PREDHIPERTENZIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST .....	21
1.1.10. LIJEČENJE PREDHIPERTENZIJE .....	21
1.1.10.1 NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE PREDHIPERTENZIJE .....	21
1.1.10.2 FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE PREDHIPERTENZIJE .....	22
1.2. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA .....	24
1.2.1. BUBREŽNA FUNKCIJA .....	24
1.2.1.1. ODREĐIVANJE GLOMERULARNE FILTRACIJE .....	28
1.2.1.2. CISTATIN C .....	29
1.2.1.3. eGFR JEDNADŽBE I PROBLEM STANDARDIZIRANJA NA POVRŠINU TIJELA .....	30
1.2.1.4. FIZIOLOŠKI PAD BUBREŽNE FUNKCIJE STARENjem .....	31
1.2.1.5. PAD BUBREŽNE FUNKCIJE I HIPERFILTRACIJA NA RAZINI POJEDINOG NEFRONA .....	34
1.2.2. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I PROBLEM DEFINICIJE .....	34
1.2.3. MEHANIZMI NASTANKA GLOMERULARNE HIPERFILTRACIJE .....	38
1.2.4. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA U RAZLIČITIM STANJIMA I BOLESTIMA .....	46
1.2.4.1. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA U TRUDNOĆI .....	46
1.2.4.2. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA U PREDIJABETESU I U ŠEĆERNOJ BOLESTI .....	46
1.2.4.3. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA U PRETILOSTI .....	51
1.2.4.4. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA U FOKALNOJ SEGMENTALNOJ GLOMERULOSKLEROZI ..	52
1.2.4.5. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA U FABRYEOVOJ BOLESTI .....	53
1.2.4.6. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA U AUTOSOMNO DOMINANTNOJ POLICISTIČNOJ BOLESTI BUBREGA .....	54
1.2.4.7. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I TRANSPLANTACIJA BUBREGA .....	55
1.2.4.8. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA .....	55
1.2.4.9. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I PREDHIPERTENZIJA .....	58
1.2.5. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA, UKUPNI KARDIOVASKULARNI RIZIK I POGORŠANJE BUBREŽNE FUNKCIJE .....	58
1.2.5.1. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I UKUPNI KARDIOVASKULARNI RIZIK .....	58

1.2.5.2. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I POGORŠANJE BUBREŽNE FUNKCIJE.....	61
1.2.5.3. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA I ALBUMINURIJA.....	62
2. HIPOTEZA .....	65
2.1. HIPOTEZA.....	65
3. CILJEVI RADA.....	66
3.1. OPĆI CILJ:.....	66
3.2. SPECIFIČNI CILJEVI: .....	66
4. ISPITANICI I METODE .....	68
4.1. ISPITANICI.....	68
4.2. METODE .....	74
4.2.1. POSTUPCI.....	74
4.2.2. ANTROPOMETRIJSKI I KLINIČKI PODACI.....	74
4.2.3. LABORATORIJSKE METODE.....	77
4.2.4. PROCJENA GLOMERULARNE FILTRACIJE.....	81
4.2.5. PROCJENA KARDIOVASKULARNOGA RIZIKA.....	83
4.3. STATISTIČKE METODE.....	85
5. REZULTATI.....	88
5.1. DEFINICIJA GLOMERULARNE HIPERFILTRACIJE-GRANIČNE VRIJEDNOSTI U NAŠOJ SKUPINI ISPITANIKA.....	88
5.2. UČESTALOST GLOMERULARNE HIPERFILTRACIJE U NAŠOJ SKUPINI ISPITANIKA.....	90
5.3. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA S GLOMERULARNOM HIPERFILTRACIJOM- SKUPINA S PREDHIPERTENZIJOM.....	95
5.4. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA S GLOMERULARNOM HIPERFILTRACIJOM - CIJELA SKUPINA..	113
5.5. POVEZANOST GLOMERULARNE FILTRACIJE S PROMJENAMA BUBREŽNE FUNKCIJE I RIZIKOM NOVONASTALE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE I ŠEĆERNE BOLESTI TIJEKOM PRAĆENJA.....	140
5.6. POVEZANOST GLOMERULARNE HIPERFILTRACIJE S POVEĆANIM KARDIOVASKULARnim RIZIKOM.....	157
5.7. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA S GLOMERULARNOM HIPERFILTRACIJOM OVISNO O STATUSU GLOMERULARNE HIPERFILTRACIJE NA KRAJU PRAĆENJA.....	162
5.8. RAZLIKE I PODUDARNOSTI IZMEĐU POJEDINIh JEDNADŽBI ZA PROCJENU GLOMERULARNE FILTRACIJE.....	175
6. RASPRAVA.....	178
7. ZAKLJUČAK.....	188

8.	SAŽETAK.....	189
9.	SUMMARY.....	190
10.	POPIS LITERATURE .....	191
11.	ŽIVOTOPIS .....	217

## POPIS KRATICA

ACR od eng. albumin creatinin ratio

ADH antidiuretski hormon

ADPBB autosomno dominantna policistična bolest bubrega

AH- arterijska hipertenzija

ANG II- angiotensin II

ANP atrijski natriuretski peptidi

ARB blokatori angiotenzinskih receptora od eng. angiotensin II receptor blockers

AT- arterijski tlak

ATP adenozin trifosfat

BPP- bubrežni protok plazme

BSA površina tijela od eng. Body Surface Area

CRP C reaktivni protein

FF filtracijska frakcija

FSGS- fokalna segmentalna glomeruloskleroza

GFR glomerularna filtracija

GHF glomerularna hiperfiltracija

GUK glukoza u krvi

MA mikroalbuminurija

HBK hipertenzija bijele kute

KVB kardiovaskularna bolest

MH maskirna hipertenzija

PP tlak pulsa

cIMT karotidna debljina intima-medije

Aix augmentacijski indeks

PWV od eng.pulse wave velocity; brzina pulsnoga v

HOMA-IR od engl. Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance

ITM indeks tjelesne mase

KBB kronična bubrežna bolest

KMAT kontinuirano mjerjenje arterijskoga tlaka

KV kardiovaskularni

Na<sup>+</sup>- natrij

NO dušikov oksid

NOMAT nenadzirano ordinacijsko mjerjenje arterijskoga tlaka

NOS- sintetaza dušikovog oksida

PAH p-aminohipurna kiselina

RAAS renin angiotenzin aldosteronski sustav

SGLT2- od eng. sodium glucose transporter 2

# 1. UVOD

## 1.1 Predhipertenzija

### 1.1.1 Povijest definicije predhipertenzije

Pojam predhipertenzija se prvi puta spominje 1939. godine kada su Robinson i Brucer izvijestili o povećanome riziku obolijevanja od arterijske hipertenzije (AH), kardiovaskularnih (KV) bolesti i smrti kod mlađih osoba sa sistoličkim arterijskim tlakom (AT) između 120 i 140 mmHg (1). Paralelno s razvojem prvih antihipertenzivnih lijekova i izvještaja o učinku liječenja visokog AT, epidemiološke studije su potvrđivale da je povišen AT snažan prediktor KV pobola i smrtnosti. Mnogo godina poslije to je potvrđeno rezultatima fremingemske studije (Framingham Heart Study) koji su pokazali kako su vrijednosti AT klasificirane kao „normalan AT“ i „visoko normalan AT“ povezane s povećanim rizikom prelaska u stabilnu, trajnu arterijsku hipertenziju i s rizikom KV bolesti tijekom života u odnosu na AT niži od 120/80 mmHg (2,3). Problem s izrazom 'normalan' je što implicira kako nešto što nije normalno jest abnormalno (4). Na populacijskoj razini AT je kontinuirana varijabla s Gaussovom distribucijom, a povezanost sistoličkoga i dijastoličkoga AT s KV rizikom je kontinuiran. Meta analizom koja je uključila 61 prospektivnu epidemiološku studiju i gotovo milijun ispitanika dobi između 40 i 89 godina uočen je gotovo linearni porast rizika smrti od KV bolesti i moždanoga udara s porastom AT počevši već od vrijednosti 115/70 mmHg (5). Autori su uočili udvostručenje rizika smrti od koronarne bolesti ili moždanoga udara sa svakim porastom sistoličkoga AT od 20 mmHg i dijastoličkoga AT od 10 mmHg (5). Vrijednosti AT od 115/70 mmHg i niže od tada se nazivaju 'optimalnim AT'.

Kategorija predhipertenzije definirana kao raspon sistoličkoga AT 120-139 mmHg i dijastoličkoga AT 80-89 mmHg je prvi puta spomenuta 2003. godine u 7. izvještaju Američkoga nacionalnog odbora za prevenciju, otkrivanje, evaluaciju i liječenje AH (engl. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7). Predhipertenzija tada nije navedena kao zasebna bolest, već kao učestalo stanje koje ima nepoželjne posljedice na zdravlje pojedinca i opće populacije (6). 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 smanjiti KV rizik te potaknuti preventivne mjere u ovoj skupini opće

populacije. U smjernicama Europskoga društva za hipertenziju i Europskoga društva za kardiologiju (engl. European Society of Hypertension, ESH; European Society of Cardiology, 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)(7). Kategorija predhipertenzije nije zadržana u JNC-8 smjernicama iz 2014. godine zbog činjenice da su predhipertoničari heterogena populacija različitoga KV rizika čime bi se možda neopravdano veliki broj zdravih osoba iz opće populacije proglašavao bolesnima, a što može imati neželjene psihološke posljedice i prekomjerno opterećenje zdravstvenoga sustava (8). Naime, meta analiza studija povezanosti predhipertenzije s rizikom KV morbiditeta i mortaliteta je pokazala da visoko normalan AT ( $130-139/85-89$  mmHg) povećava rizik KV bolesti, ali ne i rizik ukupne smrti (9). Oprečni rezultati su dobiveni u meta analizi japanskih studija u kojima je dokazan i povećan rizik ukupne smrti, naročito kod mlađih osoba oba spola (10). Najnovija meta analiza Hana i sur. (11) na ukupno pola milijuna ispitanika pokazala je povećan relativni rizik predhipertenzije u usporedbi s normalnim AT za bilo koju KV bolest (RR 1,40). Prvi stupanj predhipertenzije ( $120-129/80-84$  mmHg) bio je povezan s povećanim relativnim rizikom za ukupnu KV bolest, infarkt miokarda i moždani udar, dok je drugi stupanj predhipertenzije ( $130-139/85-89$  mmHg) bio povezan s još većim relativnim rizikom za sve navedene ishode uz dodatno povećanje rizika za koronarnu bolest. Rezultati opservacijskoga istraživanja na više od 1 milijun odraslih ispitanika objavljeni 2014. godine ukazali su na povezanost povišenih vrijednosti AT s povećanim rizikom od pojave KV bolesti i moždanog udara. U svakoj dobnoj skupini najmanji rizik za pojavu KV bolesti primijećen je u ispitanika s vrijednostima sistoličkoga AT  $90 - 114$  mm Hg i dijastoličkog AT  $60 - 74$  mm Hg (12). Nove smjernice Američkog kardiološkog zbora i Američke udruge za srce (engl. American College of Cardiology i American Heart Association, ACC/AHA) objavljene 2017. mijenjaju definiciju AH u Sjedinjenim Američkim Državama (13). Predhipertenzija kao pojam nestaje, a s njom povezane vrijednosti AT podijeljene su u dvije kategorije: vrijednosti AT  $120 - 129 / < 80$  mmHg su kategorizirane kao povišen AT, a vrijednosti AT  $130 - 139 / 80 - 89$  mmHg su već prvi stupanj AH. Normalan AT predstavljaju samo vrijednosti AT  $< 120/80$  mmHg (13). Smjernice ESH/ESC iz 2013. i 2018. godine ne mijenjaju klasifikaciju AT te je i dalje optimalan AT  $< 120/80$  mmHg, normalan  $120 - 129 / 80 - 84$  mmHg, visoko normalan  $130 - 139 / 85 - 89$  mmHg, a AH  $> 140/90$  mmHg (14,15).

Zaključno, vrijednosti AT veće od  $140/90$  mmHg su i dalje odsječne vrijednosti za postavljanje

dijagnoze AH u Europi i ostatku svijeta, izuzev Sjedinjenih Američkih Država.

Pojam predhipertenzije nikada nije uvršten u kategorizaciji AT u europskim smjernicama, a u američkim smjernicama je napušten tako da je ta kategorija AT proglašena prvi stadijem AH. Ipak, pojam predhipertenzije je uobičajen i dalje se koristi u brojnim publikacijama kojih broj stalno raste. Zbog toga taj naziv koristimo i u ovom istraživanju i radu.

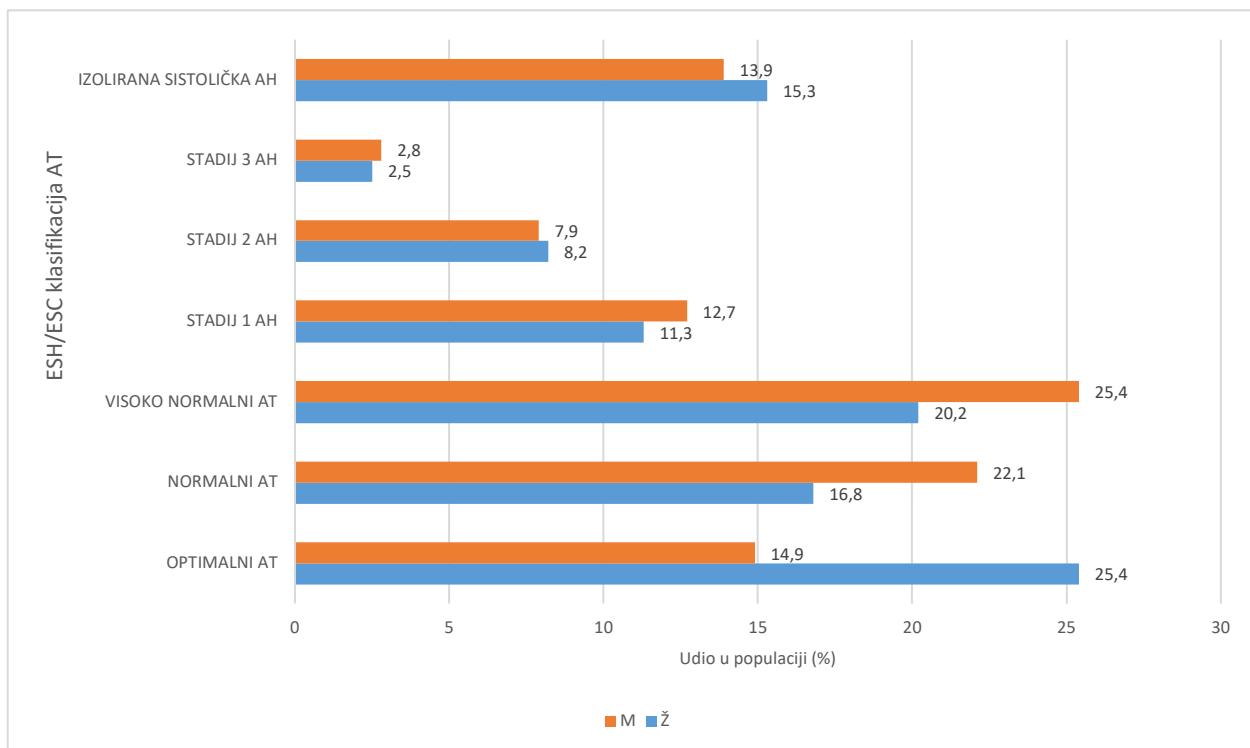
### 1.1.2 Epidemiologija predhipertenzije

Prevalencija predhipertenzije (120-139/80-89 mmHg) u općoj populaciji je oko 36%, a kreće se od 20-50% ovisno o regiji svijeta (16-21). U većini studija prevalencija je značajno veća u muškaraca (40 %), nego u žena (33 %). Prema meta-analizi podataka za Iran i neke druge zemlje uočena je veća prevalencija predhipertenzije kod žena u odnosu na muškarce što upućuje na postojanje regionalnih razlika u spolnoj distribuciji predhipertenzije zbog različitih interakcija socijalnih i bioloških čimbenika (22,23). Prevalencija predhipertenzije raste s porastom životne dobi što se vidi iz rezultata fremingemske studije prema kojoj gotovo 90 % normotoničara sredovječne dobi ima rizik razvoja arterijske hipertenzije do kraja života (24). Prevalencija predhipertenzije se mijenja za različite dobne skupine ovisno o spolu i veća je u muškaraca starije u odnosu na muškarce mlađe dobi (25). Prevalencija AH kod žena u dobi iznad 59 godina premašuje prevalenciju AH kod muškaraca iste dobi (26). Osim spola i dobi važan čimbenik je tjelesna masa. U većini istraživanja u skupini osoba s indeksom tjelesne mase (ITM)  $>25 \text{ kg/m}^2$  prevalencija predhipertenzije je veća od 30 %, a kod pretilih dijabetičara s ITM  $>30 \text{ kg/m}^2$  čak je veća od 50 % (27). Općenito, u populaciji predhipertoničara više je pretili i debelih osoba, osoba sa šećernom bolesti i metaboličkim poremećajima. Podaci o utjecaju rasnih razlika na predhipertenziju nisu konzistentni. Rezultati Kshirsagara i sur. (28) ukazuju kako je učestalost predhipertenzije manja kod osoba afroameričkoga podrijetla u odnosu na osobe latinoameričkoga podrijetla i pripadnike bijele rase. Prema rezultatima REGARDS studije predhipertenzija je učestalija kod osoba crne rase starijih od 45 godina. Međutim nakon što su u analizu uključili hipertoničare nisu dobili statistički značajne razlike u prevalenciji predhipertenzije između rasa (28,29).

Prema dostupnim podacima za Hrvatsku prevalencija predhipertenzije u odrasloj populaciji je oko 26-38% ovisno o regiji u kojoj je provođeno istraživanje (30,31,32). U istraživanju

povezanosti predhipertenzije s predijabetesom i hiperuricemijom provedenom 2012. godine u priobalnoj Hrvatskoj, u populaciji od 2485 ispitanika prosječne dobi od 59 godina (69,1 % žena ) učestalost predhipertenzije je bila 26,6% (muškarci 27,2%; žene 26,2%) (30). U skupini od 695 ispitanika prosječne dobi od 47 godina iz kontinentalne Hrvatske uključenih u ENAH studiju, prevalencija predhipertenzije je bila 29,9% bez razlika između spolova (31). Prema rezultatima EH-UH 1 studije, u reprezentativnom nacionalnom uzorku populacije, prevalencija predhipertenzije u Hrvatskoj iznosi 38% što je u skladu s podacima iz drugih zemalja (32) (**Slika 1**).

Ovisno o metodi mjerjenja, dobi i zemljopisnoj regiji procjenjena prevalencija predhipertenzije u djece se kreće između 9,5-15,7% i raste do 27,9% u djece s prekomjernom tjelesnom masom (23). Prevalencija predhipertenzije kod djece u Hrvatskoj prema rezultatima CroKop istraživanja provedenom na 756 srednjoškolaca u gradu Koprivnici je oko 8,4% (dječaci 9,9%, djevojčice 6,8%). I ovdje je potrebno istaknuti utjecaj tjelesne mase jer je predhipertenzije bila 15,8% kod ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom, a čak 24 % kod pretilje djece (33). Opažene razlike u prevalenciji predhipertenzije u pojedinim istraživanjima mogu se objasniti korištenjem različitih definicija, razlikama u načinu mjerjenja AT, dobi, ITM, a vjerojatno su posljedica određenih regionalnih/geografskih razlika.



Slika 1. Distribucija kategorija arterijskoga tlaka u populaciji (%) prema rezultatima EH-UH 1 studije (32)

### 1.1.3 Predhipertenzija u svjetlu novih smjernica

Definicije AH su se u zadnjih stotinu godina značajno mijenjale od vremena frankove kovanice (34) esencijalna AH (pri tome ne misleći na idiopatsku nego na nužnu, adaptivnu), pa do danas kada možemo reći da pojам predhipertenzija više ne postoji. Premda ACCORD (35) studija u skupini dijabetičara nije dokazala korist snižavanja AT ispod 130/80 mmHg, autori SPRINT studije (36) su to odlučili provjeriti u većem uzorku nedijabetičke populacije s visokim KV rizikom. Iako je snižavanje AT ispod 120 mmHg dovelo do manje ukupne KV smrtnosti, za pojedini KV ishod to nije bilo dokazano (prvenstveno za moždani udar što je u suprotnosti sa svim dosadašnjim istraživanjima). Ipak, unatoč kontroverznim rezultatima i metodološkim nelogičnostima (npr. korištenje nenadziranog ordinacijskog mjerjenja tlaka- NOMAT kod nekih, ali ne svih ispitanika !?), SPRINT studija je dovela do promjene američkih smjernica (13). Od 2017. godine u SAD-u predhipertenzija postaje stadij I. AH, čime je gotovo 50% stanovništva SAD-a klasificirano u skupinu hipertoničara. Prema autorima to ne znači da svi

oni zahtijevaju farmakološko liječenje, već se na prvom mjestu opet ističu nefarmakološke mjere i aktivno traganje za drugim čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa. Europske smjernice iz 2018. godine (15) nisu nomeklanturom slijedile američke, ali zapravo govore isto. Visoko normalan AT (predhipertenzija stadij 2) u europskim smjernicama je posebno istaknuta, te se preporuča početak farmakološkog liječenja ukoliko u te osobe postoje dva ili više čimbenika rizika. Posebno je istaknuta potreba isključivanja maskirne AH. U tablici 1. prikazane su kategorije AT u aktualnim svjetskim smjernicama.

Tablica 1. Kategorije arterijskoga tlaka u aktualnim svjetskim smjernicama

Smjernice	Kategorija AT	Sistolički AT (mmHg)	Dijastolički AT (mmHg)
ESH/ISH 2018. (15)	Optimalan Normalan Visoko normalan AH	< 120 120-129 130-139 >140	< 80 80-84 85-89 >90
AHA/ACC (13)	Normalan Povišen AH	<120 120-129 >130	<80 <80 >80
CHEP (37)	Normalan AH (NOMAT) AH	<140 >135 >140	<90 >85 >90
NICE (38)	Normalan AH	<140 >140	<90 >90

\*ESH- europsko društvo za hipertenziju; ISH- internacionalno društvo za hipertenziju; AHA- američko udruženje za srce; ACC- američka kardiološka zajednica; CHEP- kanadski hipertensiološki evaluacijski postupak; NICE- nacionalni institut za certificiranje i izvrsnost; AT= arterijski tlak; NOMAT=nenadzirano mjerjenje arterijskoga tlaka; AH = arterijska hipertenzija

Neovisno nazivali ovaj raspon AT kao predhipertenzija, visoko normalan AT ili stadij 1 AH danas je neupitno da su vrijednosti AT unutar tog raspona povezane s povećanim KV rizikom.

#### 1.1.4 Kardiovaskularni čimbenici rizika i predhipertenzija

Brojni su dokazi kako predhipertoničari u odnosu na normotoničare imaju veću učestalost tradicionalnih faktora KV rizika (pretilost, šećerna bolest i dislipidemije). Prema rezultatima NHANES (eng. National Health and Nutrition Examination Survey) studije 64% predhipertoničara ima pridružene brojne faktore KV rizika. Taj broj raste do 94% u skupini predhipertoničara starije životne dobi (39). U odnosu na normotoničare, predhipertoničari imaju više vrijednosti glukoze, ukupnoga i LDL kolesterola, triglicerida i niži HDL kolesterol, a najsnaznija povezanost je uočena između predhipertenzije i većega ITM (40).

Nadalje, predhipertoničari u usporedbi s normotoničarima imaju značajno više razine C-reaktivnoga proteina (CRP), faktora tumorske nekroze alfa (TNF alfa), alfa-amiloida,

homocisteina i veći broj leukocita (40). Velik broj autora je izvijestio o većoj prevalenciji mikroalbuminurije i hiperuricemije u predhipertoničara, naročito u skupini predhipertoničara mlađih od 60 godina (30,41,42,43,44,45). Prekomjeran unos kuhinjske soli, premalen unos voća i povrća, sjedilački način života, depresija i anksioznost te povećano konzumiranje alkohola dokazani su rizični čimbenici za nastanak i progresiju predhipertenzije (46).

### 1.1.5 Patofiziološke promjene u osoba s predhipertenzijom

Predhipertenzija nije samo kategorija AT koja kod određenih osoba prethodi AH nego kompleksno patofiziološko stanje sa spektrom promjena u neurohumoralnoj i metaboličkoj domeni. To se prvenstveno odnosi na povećanu aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskoga sustava (RAAS), disfunkciju autonomnoga i centralnoga živčanog sustava, inzulinsku rezistenciju i poremećaj metabolizma glukoze i lipida, te disfunkciju endotela (47). U predhipertoničara su dokazane promjene endotelne funkcije koje se ne razlikuju od promjena endotela u ranim stadijima stabilne arterijske hipertenzije (48). Budući da je klinički važna svakako treba spomenuti albuminuriju koja nije samo odraz oštećenja bubrežne funkcije nego je pokazatelj generalizirane endotelne disfunkcije i jedan od najranijih znakova hipertenzivnoga subkliničkog oštećenja ciljnih organa (49). Imajući na umu veliku pojavnost predhipertenzije i heterogenost skupine, određivanje albuminurije ima važno mjesto i trebalo bi biti obvezni sastavni dio dijagnostičkoga algoritma tih osoba. U NHANES III kohorti (50) koju je činila 8751 osoba bez AH, predhipertenzija je bila povezana s većim omjerom izgleda za prisutnost albuminurije u odnosu na osobe s optimalnim AT. U našem istraživanju koje je uključilo 1106 ispitanikaomjer albumin/kreatinin (ACR) je rastao linearno s kategorijama AT (51). Kim i sur. (42) su analizirali podatke 2678 predhipertenzivnih ispitanika bez šećerne bolesti i uočili kako kategorija visoko normalnoga AT (predhipertenzija 2. stupnja) ima nezavisno povećan omjer izgleda za albuminuriju (OR 1,692, 95% CI; 1,097-2,611). Autori su prepostavili kako veća albuminurija u ovoj kategoriji AT možda odražava povećan glomerularni filtracijski tlak unatoč (naizgled) normalnoj bubrežnoj funkciji. Lee i sur. (41) su detektirali veću učestalost albuminurije u predhipertoničara. Oni su u predhipertoničara s albuminurijom uočili i veću učestalost glomerulane hiperfiltracije (GHF) u odnosu na predhipertoničare bez albuminurije prepostavljajući da predhipertenzija uzrokuje endotelnu disfunkciju koja dovodi do glomerularne hipertenzije i posljedične GHF. U istoj studiji su

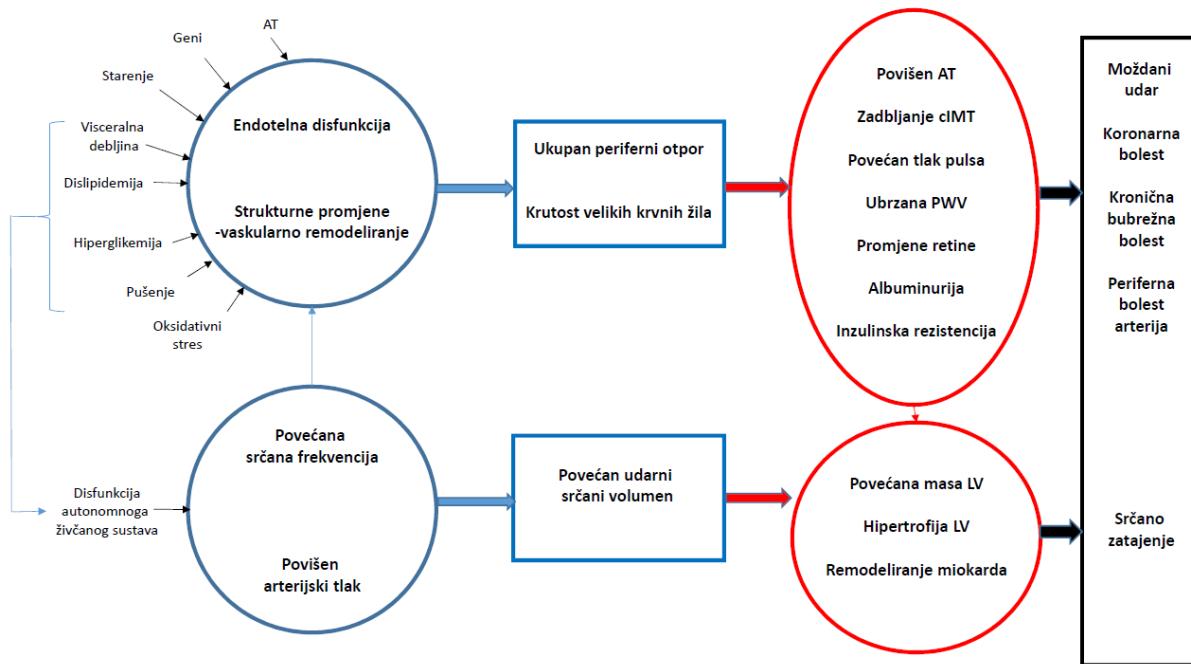
uočene veće vrijednosti mokraćne kiseline kod predhipertoničara s albuminurijom u odnosu na predhipertoničare s normoalbuminurijom, dok takvu razliku nisu uočili kod normotoničara (41). U našem preliminarnom istraživanju također smo uočili veću prevalenciju GHF kod zdravih predhipertoničara u odnosu na zdrave normotoničare s urednom bubrežnom funkcijom (definiranom kao eGFR>60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (51). Osim toga, tijekom praćanja od prosječno 100 mjeseci uočili smo bržu stopu snižavanja, tj. pada eGFR kod osoba s bazalno većom eGFR u odnosu na osobe s normalnom eGFR (51). To je sukladno rezultatima Okade i sur. (52) koji su zamijetili porast učestalosti GHF ne samo s porastom gradusa predijabetesa već i sa stupnjem predhipertenzije. GHF u osoba sa šećernom bolesti, u pretilih osoba, a vjerojatno i u hipertoničara je povezana s povećanom aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava (53,54,55). Simpatoadrenalni sustav je upleten u regulaciju svi organskih sustava i efektor je centralnoga živčanog sustava u održavanju homeostaze u akutnim i kroničnim zbivanjima (56). Ipak, kronična i prekomjerna aktivacija simpatoadrenalnoga sustava s vremenom dovodi i ubrzava kardio(reno)vaskularnu bolest (57).

Prvi izvještaj koji je govorio o mogućoj povezanosti prolazne tahikardije i razvoja arterijske hipertenzije je objavljen 1945. godine (58). Levy i sur. (58) su tijekom 25 godina pratili 22,741 oficira i zaključili kako osobe s frekvencijom srca jednakom ili većom od 100 otkucaju u minuti imaju veću rizik razvoja arterijske hipertenzije. Predhipertenzija je u 70-im godinama prošloga stoljeća nazivana "graničana hipertenzija" (eng. borderline) (59). Julius je utvrdio da 30% mladih osoba s "graničnom" hipertenzijom, zapravo predhipertenzijom, ima hiperkinetski oblik cirkulacije (60). Njih karakterizira tahikardija, velik minutni volumen, povišene razine noradrenalina u plazmi i normalan periferni vaskularni otpor (60). Te mlade osobe, predhipertoničari, se razlikuju od starijih osoba hipertoničara koji imaju, uvjetno govoreći, normalan minutni volumen ali povišen periferni vaskularni otpor (61). Drugim riječima, postoji hemodinamska tranzicija od hiperkinetskoga stanja do povišenoga perifernog vaskularnog otpora i trajne arterijske hipertenzije. Danas postoji nekoliko teorija koje su predmet znanstvenih rasprava. Teorija autoregulacije govorи kako uslijed povećanoga minutnog volumena i povećanoga intravaskularnog volumena koji nadilazi metaboličke potrebe tkiva dolazi do obrane periferije vazokonstrikcijom arteriola što rezultira povećanjem ukupnoga perifernog vaskularnoga otpora (56). U takva razmišljanja uklapa se Guytonova tvrdnja kako nema intraglomerularne hipertenzije u ranim fazama hipertenzije (62). Nasuprot tome, Julius smatra kako nema dokaza o ekspanziji intravaskularnoga volumena u

hiperkinetskoj fazi hipertenzije (60). Štoviše, minutni volumen vjerovatno ne nadilazi potrebe tkiva. U hiperaktivnosti simpatičkoga živčanog sustava dolazi do smanjene osjetljivosti (desenzitizacije)  $\beta$  adrenergičkih receptora u srcu i s vremenom pada minutnog volumena do referentnih vrijednosti. Na malim krvnim žilama dolazi do strukturnih promjena i remodeliranja stijenki (eutrofična hipertrofija) što za posljedicu ima povećanu osjetljivost na adrenergičku stimulaciju i pojačanu osjetljivost na sve vazokonstriktorne tvari (angiotenzin II, endotelin itd). Ta saznanja se podudaraju s novijim studijama o povećanju krutosti krvnih žila predhipertoničara i prediktivne vrijednosti brzine pulsnoga vala kao mjere krutosti za prelazak predhipertenzije u hipertenziju (63).

Već je spomenuto kako su metabolički poremećaji češće prisutni u osoba s predhipertenzijom nego u normotoničara. Danas se smatra kako je inzulinska rezistencija jedan od ključnih patofizioloških poremećaja koja se dijelom može objasniti hemodinamskim promjenama na razini mikrocirkulacije tzv. razrjeđenjem (engl. rarefaction) arteriola u sklopu autoregulatornih mehanizama (64,65,66). Osim toga, inzulinska rezistencija posljedica je povećane aktivnosti simpatikusa (67), a navedeno je kako je povećana aktivnost povezana i s GHF.

Sumarno se može reći kako većina istraživanja ukazuju da je početni patofiziološki poremećaj u predhipertenziji povećana aktivnost simpatikusa koja dovodi do tahikardije, inzulinske rezistencije i posljedičnih metaboličkih poremećaja i hemodinamskih promjena. Hemodinamskom tranzicijom dolazi do porasta ukupnog perifernog vaskularnog otpora, oštećenja endotela, remodeliranja i „razrjeđenja“ arteriola, upale, albuminurije, ali i GHF. Te poremećaje prati i porast krutosti velikih krvnih žila što sve zajedno rezultira subkliničkim pa zatim i kliničkim oštećenjima ciljnih organa i porastom ukupnog KV rizika u predhipertoničara. Na slici 2.(63) prikazani su čimbenici rizika, osnovni mehanizmi i biljezi rane KV disfunkcije o kojima će biti riječi kasnije što objašnjava povećan KV, cerebrovaskularni i renalni rizik u PHT.



Slika 2. Rizični čimbenici, osnovni mehanizmi i rana kardiovaskularna disfunkcija u kliničkom tijeku predhipertenzije (preuzeto i prilagođeno iz Jelaković A. i sur. (63))  
AT = arterijski tlak; cIMT- debljina intima-medija karotida; PWV= brzina pulsнoga vala; LV= lijevi ventrikul

### 1.1.6 Rizik progresije predhipertenzije u arterijsku hipertenziju

Osim što je predhipertenzija stanje koje je *per se* povezano s povećanim KV rizikom ono je povezano i s povećanim rizikom za progresiju u pravu, stabilnu AH.

Prema rezultatima mnogobrojnih prospektivnih longitudinalnih istraživanja dokazano je kako osobe s predhipertenzijom imaju dva do tri puta veći rizik za razvoj AH u odnosu na osobe s optimalnim vrijednostima AT (68). U fremingemskoj studiji na velikoj skupini osoba koje nisu imale AH, progresija predhipertenzije stadij 2 u arterijsku hipertenziju je opažena u 30,3 % odraslih ispitanika (69). Rezultate ove studije desetljećima kasnije potvrdila su druga epidemiološka istraživanja (68,70,71). Opažen je stupnjevit porast incidencije AH 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 AH pa je u navedenoj studiji čak 50% predhipertoničara starijih od 65 godina razvilo AT (69). Iz tih rezultata se može zaključiti kako su predhipertoničari heterogena skupina unutar koje postoji oni s progresijom u bolest i oni koji ne progrediraju u AH kroz dulji niz godina (16).

U nekoliko istraživanja definirane su kliničke varijable za otkrivanje pojedinaca koji imaju

najveću vjerojatnost razvoja AH. U TROPHY istraživanju osobe s predhipertenzijom stadij 2 i višim vrijednostima AT izmijerenoga u kućnim uvjetima (tzv. maskirna hipertenzija) imale su veći rizik progresije predhipertenzije u trajnu AH (72). U TOPH II istraživanju dokazan je pozitivan učinak svih analiziranih postupaka (mršavljenje, smanjen unos kuhinjske soli) na smanjenje relativnoga rizika za razvoj AH nakon četiri godine praćenja (73). U već spomenutoj TROPHY \*studiji primjena kandesartana u odnosu na placebo kod osoba s predhipertenzijom stadij 2 je utjecala na smanjenje progresije predhipertenzije u trajnu AH tijekom dvogodišnjega praćenja (13,6% vs. 40,4%) s održanim, ali manjim učinkom četiri godine nakon završetka studije (63% vs. 53 %). Medikamentno liječenje je nakon dvije godine praćenja smanjilo relativni rizik razvoja AH za 66,3 %, a absolutni rizik za 26,8% nakon dvije godine praćenja, odnosno 9,8% nakon četiri godine. Premda je nakon prestanka studije učinak aktivnog liječenja bio manji, ova studija je ukazala na produljeni učinak farmakoterapije na smanjenje incidencije AH i nakon prestanka aktivnoga liječenja. U usporedbi s TOPH II studijom koja je jednako dugo trajala, razabire se kako je farmakološka terapija učinkovitija u smanjenju absolutnoga rizika u odnosu na nefarmakološke mjere (26,8% vs. 8%) (72). Slični rezultati su dobiveni u PHARAO studiji koja je istraživala učinak ramiprilu u odnosu na placebo na progresiju predhipertenzije u AH tijekom trogodišnjeg perioda praćenja (31 vs. 43%) (74). U toj studiji brža progresija bolesti je uočena kod osoba afroameričkoga porijekla (70). Na stopu incidencije AH utjecalo je vrijeme trajanja istraživanja i duljina praćenja. Godišnja stopa progresije predhipertenzije u AH je bila veća u studijama s kraćim razdobljem praćenja ispitanika, ali absolutne vrijednosti su uglavnom bile veće nakon duljega praćenja za slične početne vrijednosti AT.

Budući da osobe s predhipertenzijom čine heterogenu skupinu, te imajući na umu veliku prevalenciju predhipertenzije u općoj populaciji važno je odrediti prediktore prelaska predhipertenzije u stabilnu AH.

### 1.1.7 Obilježja rane kardiovaskularne disfunkcije u predhipertenziji

Predhipertezija je početak kardiorenovaskularnoga kontinuma i treba ju promatrati kao prijelazni fenotip između zdrave osobe- normotoničara i bolesnika s AT. Zbog povišenih vrijednosti AT, ali i zbog udruženosti s brojnim čimbenicima rizika u tih osoba su rano prisutni

znakovi subkliničkih oštećenja ciljnih organa što sve zajedno povećava ukupan KV rizik predhipertoničara.

Albuminurija kao manifestacija ne samo bubrežnoga oštećenja nego i generalizirane endotelne disfunkcije i jedan je od najranijih pokazatelja hipertenzivnoga oštećenja ciljnih organa već je spomenuta ranije (49). U skupni predhipertoničara je prepoznata kao neovisni čimbenik povećanoga KV rizika (42). Veća učestalost albuminurije i povezanost s povećanim ukupnim KV rizikom u predhipertončara u skladu je s opaženim promjenama na krvnim žilama mrežnice predhipertoničara. Uočeno je kako je arteriolo-venularni omjer u predhipertoničara manji od normalnih, referentnih vrijednosti što ukazuje na početno sužavanje arteriola (75). Hong i sur. (76) 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 normotonici. Uočena je povezanost debljine intime medije karotidnih arterija i mase lijeve klijetke u predhipertoničara, što se uklapa u opažanja o povećavnom KV riziku u predhipertenziji (76). U djece i adolescenata Urbina i sur. (77) su uočili povećanu debljinu intime medije karotidnih arterija kao neovisnoga pokazatelja oštećenja ciljnih organa. U CARDIA studiji (engl. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*) uočeno je kako je sistolička predhipertenzija neovisni rizični faktor za opsežnost koronarnih kalcifikacija nakon 35 godina praćenja, dakle tijekom starenja (78,79). Predhipertenzije je povezana s hipertrofijom lijevoga ventrikula dijagnosticiranom na temelju voltažnih EKG kriterija (80). Osim toga, uočena je povećana disperzija QT intervala u odnosu na opću populaciju što također objašnjava povećan KV rizik u predhipertoničara (81). Rezultati Drukinisa i sur. (82) u populaciji adolescenata i mlađih odraslih osoba u skladu su s tim opažanjima. Oni su uočili povezanost predhipertenzije sa strukturalnim promjenama srca: zadebljanjem interventrikularnoga septuma, stražnjega zida lijevoga ventrikula i ostalih stijenki oba ventrikula (82). U istraživanju DiBello i sur. (83) utvrđena je statistički značajna razlika u masi lijevoga ventrikula u predhipertoničara ( $39.2 \pm 8.7\text{g}/\text{m}^2$ ) i hipertoničara ( $43.6 \pm 8.5\text{g}/\text{m}^2$ ) u odnosu na normotonici ( $30.9 \pm 7.4\text{g}/\text{m}^2$ ). U istom istraživanju su registrirali blagu dijastoličku disfunkciju lijevoga ventrikula koja je bila u korelaciji sa sistoličkim AT (KMAT mjerjenje; od Kontinuirano Mjerenje Arterijskoga Tlaka), masom lijevoga ventrikula i inzulinskom rezistencijom (HOMA-IR) (83). U populacijskoj MONICA studiji (engl. *Monitoring of Trends and Determinants 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 (84). Uz to, hipertrofija lijevoga ventrikula imala je prognostičko značenje za progresiju predhipertenzije u AH (85). Istraživanje provedeno u Južnoj Koreji u koje je bilo uključeno 4261 zdravih osoba životne dobi 45 do 64 godina, u skupini predhipertoničara je uočena veća učestalost dijastoličke disfunkcije prvoga i drugoga stupnja (86). Bajpai i sur. (87) su evidentirali početne promjene kontraktilne funkcije lijevoga ventrikula (smanjenje ejekcijske frakcije i frakcije skraćenja lijevoga ventrikula) i koncentrično remodeliranje lijevoga ventrikula kao patološku prilagodbu na povećane zahtjeve u sklopu povišenoga AT. Akturk i sur. (88) su u predhipertoničara u odnosu na normotoničare verificirali veću debljinu interventrikularnoga septuma i izovolumnu relaksaciju lijevoga ventrikula te veći volumen lijevoga atrija i njegove sistoličke funkcije. U istraživanju Erdogan i sur. transtorakalnim obojenim doplerom je izmjerena manja rezerva koronarnoga protoka kod predhipertoničara u odnosu na normotoničare, ali veća nego kod osoba s trajnom AH (89). Povećana krutost velikih krvnih žila u vidu poremećene refleksije pulsнoga vala je neovisni rizični čimbenik za progresiju predhipertenzije u AH, ali s druge strane, trajna predhipertenzija ubrzava pogoršanje arterijske krutosti (90). Već je spomenuto kako je povećana krutost arterija kod predhipertoničara neovisni čimbenik rizika za oštećenja ciljnih organa, napose hipertrofije lijevoga ventrikula i patološke albuminurije (91). Opažen je stupnjevit porast krutosti velikih krvnih žila od normotenzije preko predhipertenzije do stabilne AH. Otvoreno je pitanje povećava li veća krutost velikih krvnih žila (kao posljedica ostalih čimbenika rizika) neovisno rizik za nastanak predhipertenzije i kasnije stabilne AH, ili je predhipertenzija neovisan čimbenim rizika za veću krutost velikih krvnih žila. U tablici 2. prikazana je povezanost predhipertenzije s biljezima rane KV disfunkcije (63). Razabire se dinamika promjena povezanosti od djetinjstva i adolescencije do odrasle dobi. Također se uočava kako na povezanost osim AT utječe i prisutnost drugih čimbenika KV rizika i poremećaja koji su češće prisutni u predhipertenziji nego u normotenziji. U tablicama 3.-A i 3-B navedene su osnovne činjenice o biljezima rane KV disfunkcije u predhipertenziji. Već ranije je u slici 2. prikazano mjesto biljega rane KV disfunkcije u patofiziološkim promjenama povezanim s predhipertenzijom.

Tablica 2. Povezanost biljega rane kardiovaskularne disfunkcije s predhipertenzijom (preuzeto i prilagođeno iz Jelaković A. i sur. (63))

Biljeg rane KV disfunkcije	Djeca i adolescenti	Odrasli
Endotelna disfunkcija	Nema dokaza	Pozitivno
Promjene retine	Nema povezanosti/negativno	Pozitivno (AT)
Albuminurija	Nema povezanosti	Pozitivno (AT, pretilost, glikemija, urati)
Krutost velikih krvnih žila	Pozitivno (AT)	Pozitivno (AT i ostali čimbenici KV rizika)
Debljina intima-medije karotidnih arterija	Pozitivno (AT i pretilost)	Pozitivno (AT i ostali čimbenici KV rizika)
Ljeva klijetka -struktura	Pozitivno (AT i pretilost)	Pozitivno (AT i ostali čimbenici KV rizika)
Ljeva klijetka -dijastolička disfunkcija	Pozitivno (AT i drugi čimbenici rizika)	Pozitivno (AT i ostali čimbenici KV rizika)
Ljeva klijetka -sistolička disfunkcija	Nema povezanosti	Negativno/pozitivno * (AT i metabolički poremećaji)

\*ovisno o korištenoj tehnici (ultrazvuk vs. magnetska rezonancija); AT = arterijski tlak; KV= kardiovaskularni

Tablica 3-A. Osnovne činjenice o pojedinim biljezima rane kardiovaskularne disfunkcije u predhipertenziji ((preuzeto i prilagođeno iz Jelaković A. i sur (63))

Biljeg rane KV disfunkcije	Osnovi podaci
Albuminurija	<ul style="list-style-type: none"> <li>-prevlajenica veća u PHT nego u osoba s optimalnim AT, ali manja nego u AH</li> <li>-PHT imaju veći rizika za MA nego osobe s normalnim AT</li> <li>-povezanost MA s PHT prisutna u dijabetičara i nedijabetičara</li> <li>-prevlajenica MA povezana s vrijednostima glukoze u krvi</li> <li>-koncentracija urata može utjecati na MA u PHT</li> <li>-MA prediktor nastanka AH u PHT koji su nedijabetičari</li> <li>-MA je dijelom posljedica glomerularne hiperfiltracije</li> <li>-pogoršanje bubrežne funkcije povezano je s glomerularnom hiperfiltracijom</li> <li>-negativan rezultat opažen u djece može se objasniti kraćim periodom izloženosti povišenom AT.</li> <li>→ MA je koristan dijagnostički postupak koji treba koristiti za procjenu KV rizika u PHT što je važno kod donošenja odluke o početku medikamentnoga liječenja</li> </ul>
Promjene krvnih žila retine	<ul style="list-style-type: none"> <li>-još uvijek su podaci oskudni</li> <li>-generalizirana i fokalna suženja arteriola retine mogući su biljeg PHT jer su povezani s rizikom AH</li> <li>-sistolički AT i PP u PHT su glavne hemodinamske odrednice promjena retine, tj. suženja arteriola</li> <li>-promjene vaskulature retine nisu u korelaciji s promjenama velikih krvnih žila (npr. AIx) što govori u prilog da se promjene na velikim krvnim žilama događaju u kasnije od promjena malih krvnih žila</li> <li>-negativna povezanost promjena retine s AT u adolescenata s PHT vjerojatno je, kao što je rečeno i za albuminuriju, odraz kratkog vremena izloženosti povišenom AT</li> <li>→ Promjene krvnih žila retine možda će moći biti razmotrene kao rani biljeg KV disfunkcije, ali nakon studija s većim brojem ispitanika i duljim trajanjem.</li> </ul>
Zadebljanje intima-medije karotida	<ul style="list-style-type: none"> <li>-većina studija potvrđuje nezavisnu pozitivnu povezanost PHT i cIMT počevši od djetinjstva i adolescencije do odrasle dobi</li> <li>-u PHT ostali čimbenici rizika (dislipidemija, jutarnji skok AT, maskirna AH) dodatno povećavaju rizik</li> <li>porasta cIMT</li> <li>-u PHT cIMT je povezana s hipetrofijom lijeve klijetke</li> <li>-prema nekim studijama između PHT i stvarne AH nema razlika niti u cIMT niti učestalosti plakova</li> <li>→ Povećana cIMT je prisutna u PHT i može biti smatrana ranim biljegom KV disfunkcije</li> </ul>
Krutost velikih krvnih žila	<ul style="list-style-type: none"> <li>-biljezi povećane krutosti – PWV i AIx, povećani su već u djece i adolescenata PHT</li> <li>-porast krutosti u ranoj dobi posljedica je direktnog učinka AT i neovisna je o drugim čimbenicima rizika</li> <li>-ubrzana progresija krutosti opažena je starenjem i toj dobi drugi čimbenici rizika (dob, glikemija, dislipidemije...) dodatno povećavaju rizik porasta krutosti</li> <li>-PWV je identificirana kao značajan prediktor progresije u stabilnu AH-&gt; PWV je nezavisni prediktor AH</li> <li>-povećan PP i smanjena elastičnost aorte mogu biti smatrani biljezima korisnim za identifikaciju PHT s povećanim KV rizikom</li> <li>→ Mjerenje biljega krutosti velikih krvnih žila (PWV, PP) korisno je u identifikaciji PHT s povećanim KV rizikom.</li> </ul>

PHT= predhipertenzija; AT= arterijski tlak; AH= arterijska hipertenzija; MA= mikroalbuminurija; PP= tlak pulsa; cIMT= karotidna debljina intima-medije; KV= kardiovaskularni; AIx= augmentacijski indeks; PWV= brzina pulsnoga vala

Tablica 3-B. Osnovne činjenice o pojedinim biljezima rane kardiovaskularne disfunkcije u predhipertenziji (preuzeto i prilagođeno iz Jelaković A. i sur (63))

Biljeg rane KV disfunkcije	Osnovi podaci
Promjene strukture lijeve klijetke	<ul style="list-style-type: none"> <li>-masa LK veća je i u muškaraca i žena PHT nego u osoba s normalnim AT</li> <li>-promjene strukture i geometrije LK prisutne su već u djece i adolescenata PHT</li> <li>-PHT imaju 2-3 puta veći rizik HLK od osoba s normalnim AT</li> <li>-u PHT starenjem dolazi do izrazitijih promjena LK od osoba s normalnim AT</li> <li>-u PHT muškarci imaju češće ekscentričnu i koncentričnu hipertrofiju, a žene češće imaju koncentrično remodeliranje i veći tlak punjenja LK</li> <li>-prema nekim rezultatima ostali čimbenici rizika a ne visoko normalne vrijednosti AT tj. PHT su uzrok promjena strukture LK</li> <li>→ Neovisno jesu li promjene strukture LK nezavisno povezane s PHT ili su posljedica učestalije prisutnih drugih čimbenika rizika, sigurno je kako su promjene strukture i geometrije LK u PHT sličnije promjenama u novo dijagnosticiranoj AH nego u NT i mogu se smatrati korisnim biljegom rane KV disfunkcije u PHT.</li> </ul>
Dijastolička funkcija lijeve klijetke	<ul style="list-style-type: none"> <li>-dijastolička funkcija je smanjena u PHT u odnosu na osobe s normalnim AT, ali ne u tolikoj mjeri kao u bolesnika s AH</li> <li>-oštećena dijastolička funkcija opisana je od djetinjstva i adolescencija tako da se može smatrati jednim od najranijih biljega KV disfunkcije</li> <li>- u usporedbi s osobama s normalnim AT u PHT dijastolička funkcija se starenjem brže pogoršava</li> <li>-premda je većina autora zaključila kako je PHT nezavisno povezana s dijastoličkom disfunkcijom, neki rezultati ukazuju i na ulogu drugih pridruženih čimbenika rizika</li> <li>→ Dijastolička disfunkcija lijeve klijetke rani je i bitan biljeg KV disfunkcije u PHT.</li> </ul>
Sistolička funkcija lijeve klijetke	<ul style="list-style-type: none"> <li>-malo je podataka o sistoličkoj funkciji u PHT</li> <li>-većina autora je rutinskim ultrazvučnim pregledom evidentirala urednu sistoličku funkciju čak i u starijih asimptomatskih osoba s PHT</li> <li>-međutim korištenjem sofisticiranih metoda (studija deformacije lijevog ventrikula, MR) uočen je početak sistoličke disfunkcije LK</li> <li>-slično kao i za dijastoličku disfunkciju u PHT vode se rasprave je li sistolička disfunkcija u PHT uzrokovana visoko normalnim vrijednostima AT ili je odraz udruženih ostalih čimbenika KV rizika u PHT</li> <li>→ Podaci o sistoličkoj disfunkciji u PHT su kontroverzni. Istraživanja na većem broju ispitanika kroz dulji period vremena korištenjem sofisticiranih metoda su nužne za konačan odgovor.</li> </ul>

PHT= predhipertenzija; AT= arterijski tlak; AH= arterijska hipertenzija; LK= lijeva klijetka; NT= normalan arterijski tlak; MR= magnetska rezonanca; KV= kardiovaskularni

Na temelju dosadašnjih spoznaja utemeljenih na kliničkim studijima predložen je spektar dijagnostičkih testova i pretraga (tablica 4.) čiji nalazi bi u redovnom kliničkom radu mogli biti od koristi u individualnoj procjeni KV rizika što je iznimno važno kod odluke o početku medikamentnog liječenja neovisno zvali ovu kategoriju AT visoko normalan AT, predhipertenzija ili stadij 1 AH. Cilj našeg istraživanja i ove doktorske disertacije je odrediti mjesto GHF kao biljega rane KV disfunkcije tj. povezanost GHF s progresijom predhipertenzije u stabilnu AH, s KV pobolom i smrtnosti, te s progresijom oštećenja bubrežne funkcije.

Tablica 4. Dijagnostičke pretrage važne za procjenu ukupnoga kardiovaskularnog rizika u predhipertoničara (preuzeto i prilagođeno iz Jelaković A. i sur. (63))

Djeca i adolescenti	Odrasli i stariji
EKG (strukturne i električne promjene)	EKG (strukturne i električne promjene)
PWV (krutost velikih krvnih žila)	PWV (krutost velikih krvnih žila)
	Mikroalbuminurija
KMAT (HBK, MH)	KMAT (HBK, MH)
Ultrazvučni pregled srca (vrsta HLK, remodeliranje, dijastolička funkcija, sistolička funkcija (?) )	Ultrazvučni pregled srca (vrsta HLK, remodeliranje, dijastolička funkcija, sistolička funkcija (?) )
Mjerenje debljine cIMT (zadebljanja i plakovi)	Mjerenje debljine cIMT (zadebljanja i plakovi)
	Pregled očne pozadine (optička fotografije, angiografija, ultrazvuk)
Glomerularna hiperfiltracija ???	Glomerularna hiperfiltracija ???

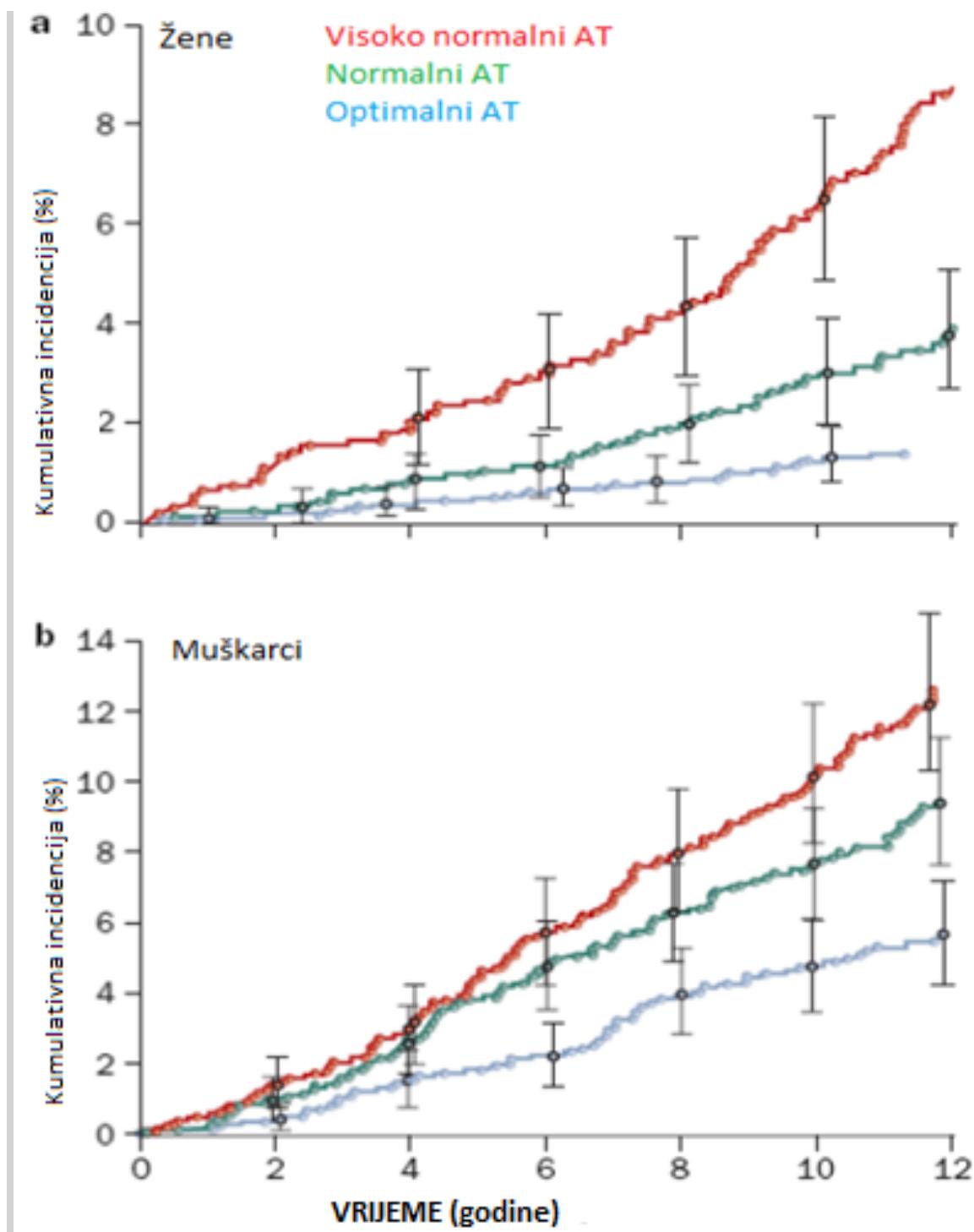
PWV = brzina pulsnoga vala; KMAT= kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka; HBK = hipertenzija bijele kute; MH = maskirna hipertenzija; cIMT= karotidna debljina intima-medije

### 1.1.8 Predhipertenzija i cerebrovaskularne i kardiovaskularne bolesti

Dosadašnji rezultati ukazuju kako predhipertenzija nosi povećan rizik za razvoj koronarne bolesti, moždanoga udara, infarkta miokarda, bilo koje KV bolesti i KV smrti. Međutim, rizik ovisi o stadiju predhipertenzije, te je značajno veći u 2 stadiju (130-139/ 85-89 mmHg) nego u stadiju 1. Lee i sur. (92) su u meta analizi uočili kako osobe s predhipertenzijom 2 stadija imaju povećan relativni rizik (RR 1,55) za moždani udar. Heterogenost predhipertenzije razabire se i kroz povezanost predhipertenzije s koronarnom bolesti gdje je povećan relativni rizik uočen u skupini osoba s predhipertenzijom 2 stadija, ali ne i u onih u stadiju 1 predhipertenzije (93). Važan podatak dobiven je u meta analiza Huanga i sur. (94). Predhipertoničari bijele rase imali su povećan rizik za razvoj koronarne bolesti, dok je taj rizik znatno manji u Azijata (mongolidna rasa) (RR 1,77 vs. 1,36), što znači da se čak 24% koronarne bolesti u Zapadnoj civilizaciji može pripisati predhipertenzivnim vrijednostima AT, a samo 8,4% u azijskim populacijama. Nekoliko longitudinalnih istraživanja i nekoliko meta analiza je analiziralo KV i opću smrtnost u predhipertenziji. U meta analizi Wanga i sur. (95) predhipertenzija je bila povezana s povećanim rizikom KV smrtnosti, ali to je bilo statistički značajno samo za stadij 2 predhipertenzije. Sukladne rezultate dobili su u svojoj meta analiza Guoa i sur. (9). Niti u jednoj studiji nije uočena povezanosti predhipertenzije s općom smrtnosti što je vjerojatno posljedica kratkoga trajanja studija i praćenja ispitanika (9,94,95). Jedan od temeljnih dokaza dolazi iz fremingemske studije i analiza provedenih na 6859 zdravih normotoničara kod kojih je uočen stupnjeviti porast stope KV događaja kod osoba s višim vrijednostima bazalnoga AT tijekom desetogodišnjega praćenja (2). Kumulativna incidencija KVB u osoba životne dobi 35 - 64 godina s visoko normalnim AT je iznosila 4% kod žena i 8% kod muškaraca, a u dobi od 65-90 godina incidencija je narasla na 18 % kod žena i 25 % kod muškaraca. Omjer rizika (engl. hazard ratio) za KV događaje kod osoba s visoko normalnim AT u odnosu na osobe s optimalnim AT je bio 2,5 za žene te 1,6 za muškarace (2). (Slika 3 A i 3 B). Uočeno je kako rizik za KV bolesti raste kontinuirano i linearno počevši već od vrijednosti AT od 115/75 mmHg. U meta-analizi 61 prospektivne opservacijske studije uočeno je da snižavanje AT za 20/10 mmHg do najniže vrijednosti AT od 115/75 mmHg može sniziti KV smrtnost za 50 % u sredovječnoj populaciji koja nema raniju KV bolest (5). Međutim, kao što je već spomenuto nema dokaza o povezanosti predhipertenzije s rizikom ukupne smrti (96). Predhipertenzija je u osoba s klinički razvijenom KV bolesti, šećernom bolesti ili oboje povezana s 4,3% većom godišnjom incidencijom KV događaja, a procijenjena 10-godišnja stopa je čak 43% (97).

Najveći rizik je uočen za osobe s kongestivnim srčanim zatajenjem ili koronarnom bolesti dok je za osobe sa šećernom bolesti rizik bio nešto manji. Učestalost maskirne hipertenzije veća je u predhipertoničara u odnosu na normotoničare, a kod tih osoba omjer rizika za KV bolest je gotovo identičan onome kod trajne AH (HR 2,65) (16). Premda je apsolutni rizik za KV bolest u osoba s predhipertenzijom malen, zbog velike prevalencije čak 30% svih KV događaja na globalnoj razini dogodit će se u osoba s predhipertenzijom. To značajno doprinosi KV morbiditetu opće populacije i opterećenju zdravstvenoga sustava sa značajnim povećanjem troškova liječenja (2,72, 74).

Takav zaključak podupiru i rezultati meta-analize objavljene 2019. godine koja je uključila 47 ispitivanja i 491.666 ispitanika (98). Autori su uočili značajnu povezanost predhipertenzije s ukupnim KV morbiditetom (RR 1,40; 95% CI 1,34-1,46), koronarnom bolesti (RR 1,40; 95% CI 1,28-1,52), infarktom miokarda (RR 1,86; 95% CI 1,50-2,32) i moždanim udarom (RR 1,66; 95% CI 1,56-1,76). Rizik od ukupnoga KV morbiditeta, infarkta miokarda i moždanoga udara povećan je kod predhipertenzije 1. stadija u usporedbi s normalnim AT, te iznosi RR 1,42 (95% CI 1,29-1,55); 1,43 (1,10-1,86) i 1,52 (1,27-1,81). Ti rizici još su više povećani u stadiju 2 predhipertenzije i iznose RR 1,81 (95% CI 1,56-2,10); 1,65 (1,13-2,39); 1,99 (1,59-2,50) i 1,99 (1,68-2,36). Populacijski rizik predhipertenzije povezan s ukupnim KV morbiditetom je 12,09%, koronarnom bolesti 13,26 %, infarktom miokarda 24,6 % i moždanim udarom 19,15%. Na temelju tih rezultata autori meta-analize su zaključili da bi učinkovita kontrola predhipertenzije u općoj populaciji mogla spriječiti više od 10% slučajeva KV bolesti u ukupnoj populaciji (98).



Slika 3. Povezanost pojedinih kategorija normalnog arterijskog tlaka s kardiovaskularnim događajima u fremigemskoj studiji (žene (a) i muškaraca (b)). Preuzeto i prilagođeno prema (2).

## 1.1.9 Predhipertenzija i kronična bubrežna bolest

Do sada su objavljene tri meta analize koje su analizirale predhipertenziju i kroničnu bubrežnu bolest (KBB) definiranu kao  $eGFR < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Prva meta analiza učinjena je na podacima šest prospektivnih studija koje su uključile više od milijun osoba (99). Osobe s predhipertenzijom su imale značajno veći rizik terminalnoga bubrežnog zatajenja u usporedbi s osobama s optimalnim AT (RR 1,44 za stadij 1, te RR 2,02 za stadij 2). Druga meta analiza koja je uključila više od 250 000 osoba (većinom s Dalekoga Istoka) proučavala je povezanost predhipertenzije s rizikom razvoja KBB (100). Veći rizik je uočen kod žena (RR 1,29) i kod osoba azijskoga podrijetla, ali ne i kod Europljana i kod osoba s Bliskoga Istoka. Treća meta analiza koja je analizirala podatke više od 315 000 osoba uočila je u predhipertoničara značajno veći rizik za pad glomerularne filtracije (GFR) (RR 1,19) u odnosu na normotoničare (101). Tijekom šestogodišnjega praćenja rizik za nastanak KBB je bio čak 25%. U Izraelu je provedeno istraživanje na 2,19 milijuna mladih osoba koje se regrutirane za vojnu službu (102). Predhipertoničari su nakon 16 godina praćenja imali 32% veći rizik terminalnoga bubrežnog zatajenja u usporedbi s vršnjacima koji su na početku praćenja imali optimalne vrijednosti AT. Terminalno bubrežno zatajenje je determinirano u istraživanju ulaskom ispitanika u neki od nacionalnih registara dijaliziranih ili transplantiranih osoba. Zanimljivo je navesti kako se rizik nije značajno razlikovao od rizika hipertenzivnih regruta (HR 1,32; 95% CI: 1,11- 1,58 vs HR 1,44; 95% CI: 1,17-1,79).

## 1.1.10 Liječenje predhipertenzije

### 1.1.10.1. Nefarmakološko liječenje

Promjene loših životnih navika su temelj sprječavanja progresije predhipertenzije u arterijsku hipertenziju i nastanka neželjenih KV događaja što je naročito važno za asimptomatske predhipertoničare. U DASH studiji (eng. *Dietary Approaches to Stop Hypertension Study*) provođenje tzv. DASH dijete (dijeta bogata kalijem iz voća i povrća, kalcijem iz mlijecnih proizvoda, orašastim plodovima te proizvodima sa smanjenim udjelom ukupnih i zasićenih masnoća uz ograničen unos mesnih proizvoda i ugljikohidrata) je rezultiralo sniženjem AT za  $3,5/2,1 \text{ mmHg}$  kod predhipertoničara i  $5,5/3,0 \text{ mmHg}$  kod trajnih hipertoničara (103). Učinak je bio izraženiji kada je DASH dijeta kombinirana sa smanjenim unosom kuhinjske soli (7,1%

kod predhipertoničara i 11,5% mmHg kod hipertoničara), naročito kada je unos kuhinjske soli bio manji od 50 mmol/dan. Sve to se na žalost teško postiže u općoj populaciji (104). Mršavljenje do referentnih vrijednosti ITM smanjuje rizik progresije u AH, smanjuje KV rizik i jedna je od osnovnih metoda liječenja (105). Povećanje tjelesne aktivnosti već umjerenoga intenziteta, snižava AT neovisno o postignutoj redukciji tjelesne mase (106). PREMIER studija je dokazala kako višestruke promjene životnih navika (dijeta, tjelesna aktivnost i smanjenje prekomjerne tjelesne mase) ima sinergistički učinak na sniženje AT i smanjivanje KV rizika (107).

#### 1.1.10.2. Farmakološko liječenje

Promjene loših životnih navika su temelj prevencije i liječenja predhipertenzije. Danas postoje nepobitni dokazi o djelotvornosti farmakološke terapije u smanjenju progresije predhipertenzije u trajnu arterijsku hipertenziju i obolijevanja od KV bolesti (108,109). TROPHY studija je bila prva studija koja je pokazala kako je liječenje predhipertoničara dobro podnošljivo i barem djelomično učinkovito u smanjenju rizika za razvoj arterijske hipertenzije. No, nije dokazan dugoročni učinak na smanjenje KV događaja (72). U PHARAO studiji je također uočeno kako medikamentno liječenje predhipertenzije smanjuje rizik progresije u AH liječenje ramiprilom u dozi od 5 mg dnevno je smanjilo nastanak AH (74). U obje studije korišteni su lijekovi koji blokiraju RAAS. Za razliku od te dvije studije koje su uključile odrasle ispitanike srednje životne dobi s predhipertenzijom stadij 2 ili sada prema recentnim američkim smjernicama već stadij 1 AH, Skov i sur. (110) analizirali su mlađe osobe (18-36 godina) s pozitivnom obiteljskom anamnezom za AH 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. Rezultati drugih studija su pokazali kako liječenje predhipertenzije, osim sniženja AT, učinkovito djeluje na oštećenja ciljnih organa, prvenstveno na masu lijeve klijetke, vaskularnu rezistenciju bubrežnih arterija te progresiju aterosklerotske bolesti (111). Važno je naglasiti da pored antihipertenzivnog liječenja kod osoba s predhipertenzijom obavezno treba razmotriti i liječenje pridruženih komorbiditeta (112).

Prilikom donošenja odluke o uvođenju antihipertenzivnih lijekova osoba s predhipertenzijom potrebno je procjeniti ukupan rizik provođenjem niza pretraga navedenih u tablici 1.4. Svakom

pojedincu nužno je odrediti apsolutni ili relativni KV rizik, ali obratiti pozornost i na one čimbenike KV rizika koji nisu uključeni u niti jedan alat koji izračunavan rizik. Odabri antihipertenziva ovisi kako o prisutnim drugim čimbenicima rizika tako i o pridruženom pobolu i strogo je individualan. Premda vrijednosti AT u tih osoba nisu indikacija za uvođenje fisknih kombinacija i njih valja razmotriti imajući na umu da na taj način možemo sinegristički i aditivno djelovati blokadom više mehanizama koji povišuju AT bez straha da će ustrajnost uzimanja biti manja.

Te bolesnike nužno je redovito pratiti i učinak terapije procjenjivati kliničkim pregledom, mjeranjem brahijalnog AT u ordinaciji, ali i obavezno provoditi KMAT kako bismo isključili maskirnu liječenu hipertenziju. Učinak na oštećenja ciljnih organa treba prosuđivati postupcima navedenim u tablici 1.4, a preporučeni minimum ili možda predložena optimalna kombinacija u šestomjesečnim intervalima bi bio EKG, albuminurija i PWV. Ultrazvuk srca bi bilo dobro učiniti godišnje ili dvogodišnje ovisno o ranijim nalazima i kliničkom tijeku.

Ovim pretragama u budućnosti će se vjerojatno priključiti mjerjenje centralnoga AT, a cilj ovoga istraživanja i ove disertacije jest odrediti važnost određivanja GFR i mjesto GHF.

## 1.2. GLOMERULARNA HIPERFILTRACIJA

Danas se zna kako je GHF udružena s albuminurijom faktor rizika za progresiju KBB, ali i za KV incidente i smrt (113,114,115). No, prije objašnjenja što je GHF potrebno je objasniti kako je definirana bubrežna funkcija i način kako se ona procjenjuje.

Prema rezultatima epidemioloških studija prevalencija kronične bubrežne bolesti (KBB) iznosi 8-13% uz opažen trend porasta (116,117,118,119). Najvažniji faktori koji dovode do porasta prevalencije KBB su šećerna bolest, AH i pretilost (116,120,121). KBB nije povezana samo s rizikom nastanka terminalne bubrežne bolesti i potrebe za nadomjesnim bubrežnim liječenjem nego je već u ranim fazama nezavisni faktor KV rizika tako da samo jedan od pet bolesnika s KBB doživi potrebu za nadomjesnim bubrežnim liječenjem dok ostali umru najčešće od KV ili cerebrovaskularnih smrти (116, 120,122).

### 1.2.1. Bubrežna funkcija

Funkcija bubrega je višestruka i dijelimo ju na ekskretornu, metaboličku i endokrinu. Kada se govori o procjeni bubrežne funkcije u kliničkom radu primarno se misli na ekskretornu funkciju, tj. glomerularnu filtraciju (GFR) dok se ostale dvije funkcije analiziraju u uznapredovalim stadijima KBB.

KBB definirana je prema KDIGO smjernicama (Kidney Disease: Improving Global Outcome) iz 2005. godine (123) prema kojima je KBB abnormalnost bubrežne funkcije i/ili strukture u trajanju duljem od 3 mjeseca s posljedicama na zdravlje osobe. Ova definicija je stavila naglasak na različite biljege bubrežnoga oštećenja koji mogu biti prisutni s promjenama GFR, ali GFR ne mora nužno biti snižena. Poseban naglasak stavljen je na kronicitet stanja tako da bilo koji od biljega mora biti prisutan dulje od tri mjeseca. Kao biljezi oštećene bubrežne funkcije navedeni su: albuminurija, abnormalnosti urinarnoga sedimenta, elektrolitski poremećaj koji ukazuje na tubularno oštećenje, histološke abnormalnosti uočene biopsijom, morfološke abnormalnosti i stanje nakon transplantacije bubrega. Albuminurija je snažan i nezavisan prediktor KV i bubrežnoga ishoda na individualnoj i populacijskoj razini (49), te je njeno mjesto u klasifikaciji KBB nužno pa se stoga u procjeni kako rizika progresije KBB tako i procjene ukupnoga KV rizika uz eGFR

koristi i albuminurija (tablice 5. i 7.). U novom izdanju KDOQI smjernica 2012. godine (124) KBB je podijeljena u 6 stadija, od G1 do G5, a albuminurija u tri stadija, A1 do A3. Stadij 3 GFR dodatno je podijeljen u stadije 3A i 3B zbog opaženih razlika u riziku progresije KBB i razlikama u KV riziku (tablice 6. i 7.).

Tablica 5. Rizik progresije KBB ovisno o stadiju GFR i stupnju albuminurije (preuzeto iz Levey (124)

Rizik KBB				Kategorije albuminurije Opis i raspon		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povišena	Blago povišena	Jako povišena
Kategorije eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normalna ili povišena	≥90	<30 mg/g		30-300 mg/g
	G2	Blago smanjena	60-89	30-300 mg/g		>300 mg/g
	G3a	Blago do umjereno smanjena	45-59	>300 mg/g		Very High Risk
	G3b	Umjereno do jako smanjena	30-44	Very High Risk		Very High Risk
	G4	Jako smanjena	15-29	Very High Risk		Very High Risk
	G5	Zatajenje bubrega	<15	Very High Risk		Very High Risk

Bojama je označen relativni rizik progresije do terminalne faze KBB. Zeleno- nema drugih znakova bubrežnog oštećenja - nizak rizik; žuto- umjereni rizik; narančasto- visok rizik; crveno- vrlo visok rizik.

Grupa KDIGO autora 2011. godine je objavila izvještaj u kojem su navedene tablice relativnoga rizika opće i KV smrtnosti u odnosu na KBB u kohorti opće populacije (125) (tablice 1.2.2 i 1.2.3). Naročito je važno što je ovdje G1 stadij podijeljen u dvije kategorije koje izdvajaju one osobe koje imaju  $eGFR \geq 105 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . U toj skupini sigurno je prisutan određen broj osoba s glomerularnom hiperfiltracijom. U obje se tablice razabire kako je glomerularna hiperfiltracija kada je udružena s albuminurijom povezana s rizikom koji odgovara ili je čak veći od rizika koji je opažen za KBB stadij 3A i 3B bez albuminurije. To je eklatantan podatak i potvrda kolika je važnost glomerularne hiperfiltracije i nužnost

dijagnosticiranja takvih bolesnika koji zahtjevaju drugačiji terapijski, ali i dijagnostički pristup.

Tablica 6. Rizik ukupne smrtnosti ovisno o stadiju GFR i stupnju albuminurije (preuzeto iz Levey 2011 (125)

Ukupna smrtnost				Kategorije albuminurije Opis i raspon			
				A1	A1	A2	A3
Kategorije eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Normalno do blago povišena	Normalno do blago povišena	Blago povišena	Jako povišena			
	<10mg/g	10-29 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g			
	G1 Normalna ili povišena ≥105						
	G1 Normalna ili povišena 90-105						
	G2 Blago smanjena 75-90						
	G2 Blago smanjena 60-75						
	G3a Blago do umjereno smanjena 45-59						
	G3 b Umjereno do jako smanjena 30-44						
	G4 Jako smanjena 15-29						
	G5 Zatajenje bubrega <15						

\*Bojama je označen relativni rizik opće smrtnosti. Zeleno - nizak rizik; žuto- umjereni rizik; narančasto-visok rizik; crveno- vrlo visok rizik.

Tablica 1.2.3. Rizik KV smrtnosti ovisno o stadiju GFR i stupnju albuminurije (preuzeto iz Levey 2011 (124)

Kardiovaskularna smrtnost				Kategorije albuminurije Opis i raspon			
				A1	A1	A2	A3
Kategorije eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normalna ili povišena	≥105			Blago povišena	Jako povišena
	G1	Normalna ili povišena	90-105				
	G2	Blago smanjena	75-90				
	G2	Blago smanjena	60-75				
	G3a	Blago do umjereno smanjena	45-59				
	G3b	Umjereno do jako smanjena	30-44				
	G4	Jako smanjena	15-29				
	G5	Zatajenje bubrega	<15				

\*Bojama je označen relativni rizik KV smrtnosti. Zeleno-- nizak rizik; žuto- umjereni rizik; narančasto- visok rizik; crveno- vrlo visok rizik.

### 1.2.2.1. Određivanja glomerularne filtracije

Budući da je GFR sadržana u samoj definiciji KBB, od iznimne je važnosti točno odrediti GFR. Određivanje GFR se i dalje smatra najboljom mjerom procjene ukupne bubrežne funkcije (126,127,128,129,130,131). Taj imperativ se nameće i u istraživanjima, osobito gdje se analizira promjena bubrežne funkcije u određenom vremenskom periodu. Zlatni standard za ocjenu GFR je određivanje klirensa inulina (132), no metoda je komplikirana za svakodnevni klinički rad, kao i za istraživanja na većem uzorku.

S vremenom su se razvile nove radioizotopne metode koje na jednostavniji način mijere klirens radiofarmaka i tako ocjenjuju GFR. To su klirens  $^{126}$ -iotalamata na temelju kojeg je validirana CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) formula i klirens ioheksola koji se danas sve više upotrebljava u istraživanju, uključivo i ona istraživanja koja žele utvrditi točnost CKD-EPI (eng. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) formule u nekoj skupini ili razviti nove formule za procjenu GFR (eGFR od eng. estimated GFR). No, čak niti te radioizotopne metode ne pokazuju dobru podudarnost međusobno (133), te se čini da izmjerena GFR pomoću ioheksola precjenjuje GFR u usporedbi s klirensom inulina dok ju iotalamat podecenjuje (134). Te razlike izmjerениh GFR su zanemarive u usporedbi s nepreciznom eGFR, no mogu biti značajne u stanjima GHF. U svakodnevnom se radu kao marker za GFR koristi kreatinin. Klirens kreatinina iz 24 satnog urina se smatra zamjenskim biljem GFR, no skupljanje 24satnoga urina je problematično, komplikirano i nepouzdano zbog loše suradljivosti ispitanika, a uz to klirens kreatinina u uznapredovalim stadijima KBB ne odražava stvarnu GFR. Kako bi olakšali procjenu GFR u zadnjih 65 godina razvijeno je preko 70 različitih formula za procjenu GFR. Već sam broj govori da se do sada niti jedna formula nije pokazala kao univerzalno prihvaćena i potpuno točna. Prva formula za eGFR objavljena je 1957. godine s prvenstvenom namjerom olakšanoga doziranja kemoterapeutika i digitalisa (135). Godine 1976. Cockroft i Gault objavljaju dugo popularnu jednadžbu (136). Neko kraće vrijeme referentna formula je bila ona razvijena u MDRD studiji (Modification of Diet in Renal Disease) (137), no ona je izvedena u uzorku kroničnih bubrežnih bolesnika, te se ne može primjenjivati u općoj populaciji. Danas KDIGO smjernice preporučuju CKD-Epi formulu za eGFR (138). Nakon CKD-Epi razvijane su novije formule kao što je FAS (od eng. full age spectrum)

(139)) objavljena 2018. godine, te razne formule za posebne skupine, diabetičare, pretile osobe, starije osobe, ili etničke skupine (139). Porrini i sur. (140) smatraju da nepreciznost formula za eGFR ne leži samo u matematičkoj pogrešci formule već u nepouzdanim markerima bubrežne funkcije koji se koriste za njen izračun. Idealan marker GFR ne bi smio biti vezan za proteine plazme, morao bi se spontano filtrirati kroz glomerularnu bazalnu membranu, njegova koncentracija u krvi bi trebala biti konstantna, te se ne bi smio reapsorbirati niti secernirati iz stanica bubrežnih tubula (141). Kreatinin zadovoljava samo prva dva uvjeta (141) dok se njegova koncentracija u krvi značajno mijenja ovisno o proteinском unosу и metabolizmu mišićnoga tkiva. Meso je značajan prehrambeni izvor kreatina, te prehrana bogata proteinima povisuje koncentraciju kreatinina u serumu i tako dolazi do podcjenjivanja GFR (142). Velika mišićna masa, intenzivna tjelovježba i kronična terapija kortikosteroidima dovodi do povišenja serumskoga kreatinina (143,144) i lažno niže eGFR. Prehrana siromašna proteinima rezultira gubitkom mišićne mase, a stanja kao što su anoreksija, sarkopenija i ciroza u konačnici dovode do niže koncentracije kreatinina (145) i stoga je eGFR u tim stanjima precijenjena. U normalnim okolnostima 10% filtriranoga kreatinina se reapsorbira u stanicama bubrežnih tubula (141), dok taj postotak iznosi 80-100% u stadijima G4 i G5 KBB (142) što maskira pad GFR. U KBB se povećava i ekstrarenalni klirens kreatinina, te se on razgrađuje u druge produkte metabolizma što dodatno pridonosi precjenjivanju eGFR u KBB (146).

### 1.2.1.2. Cistatin C

Cistatin C je mala ubikvitarna molekula, inhibitor različitih cistein proteaza, te se proizvodi u svim stanicama s jezgrom (147). Njegova proizvodnja je konstantna, slobodno se filtrira kroz glomerul (147), ali se potpuno apsorbira u stanicama bubrežnih tubula tako da se ne može koristiti za izračun klirensa cistatina iz 24-satnoga urina. Povišene serumske razine cistatina C su zamjećene u pretilih osoba, osoba sa šećernom bolešću tip 2, osoba s metaboličkim sindromom i hipertoničara (148). Cistatin C je endogeni inhibitor katepsina, enzima koji ima ulogu u adipogenezi, te se smatra kako cistatin C pojačano luče adipociti u odgovoru na ekspanziju masnoga tkiva (148). Dakle, cistatin C nije donio rješenje kako procjeniti

bubrežnu funkciju u pretilih osoba, a odnos eGFR određene pomoću cistatina i mGFR također pokazuje kurvilinearan odnos, kao i jednadžbe s kreatininom (140). Usprkos tome, KDIGO smjernice danas preporučuju upotrebu eGFR jednadžbi s cistatinom kao potvrdu KBB, te preporučuju jednadžbe koje kombiniraju oba markera bubrežne funkcije, tj. kreatinin/cistatin C eGFR jednadžbe (125).

#### 1.2.1.3. eGFR jednadžbe i problem standardiziranja na površinu tijela

Većina današnjih eGFR jednadžbi, pa tako i ona preporučena u smjernicama KDIGO, CKD-Epi (125) korigira GFR prema površini tijela od  $1,73\text{m}^2$ . Standardizacija prema površini tijela uvedena je zbog nekih opažanja da je funkcija bubrega proporcionalna veličini bubrega, a veličina bubrega je proporcionalna površini tijela što je vrlo upitno. Osim toga, broj koji se danas koristi za standardiziranje eGFR odgovara površini tijela prosječnoga odraslog muškarca iz 1916. godine (149), a način na koji je mjera donešena i postala standard je vrlo diskutabilan (150). Heaf (150) citira Homera Smitha iz 1951. godine koji ističe kako nije važno koja se i kako donesena mjera koristi sve dok svi istraživači koriste istu brojku. Ipak, CKD-Epi jednadžba standardizira eGFR na  $1,73 \text{ m}^2$ , a površina odraslog muškarca s početka 20-og stoljeća se do danas značajno promjenila (151,152,153). Danas se općenito dovodi u pitanje fiziološka opravdanost indeksiranja GFR prema BSA (od eng. Body Surface Area) i predlažu se neke druge varijable kao ekstracelularni volumen, tjelesna visina, nemasna tjelesna masa i drugo (154). Dodatno, jednadžbe koje se danas najčešće koriste za procjenu BSA (Dubois&Dubois i Moesteller) nisu validirane u pretilih osoba (149,154,155). Budući da indeks tjelesne mase (ITM) snažno korelira s BSA, indeksiranje za BSA uklanja učinak ITM što u viših kategorija ITM dovodi do podcenjivanja vrijednosti eGFR (154, 156). Također, smatra se da GFR ne bi trebalo indeksirati za BSA ili za bilo koju drugu varijablu kod individualnog određivanja doze lijekova, u praćenju promjena bubrežne funkcije kod pojedinaca kada se ne očekuju promjene nemasne mase, u pravilnoj procjeni GFR bubrežnih donora, te da GFR ima smisla indeksirati jedino kada želimo usporediti osobe različitih tjelesnih proporcija (154,157,158, 159). Dakle, danas je za postavljanje dijagnoze KBB i procjenu eGFR preporučena jednadžba (CKD EPI) koja nije validirana u pretilih osoba koji

čine oko 30% opće populacije, koja za indeksiranje koristi BSA što je generalno fiziološki upitno, što se BSA procjenjuje jednadžbama koje isto tako nisu validirane u pretilih osoba i što se za indeksiranje koristi jedinstven broj od  $1,73 \text{ m}^2$  koji je ispod prosjeka BSA današnje populacije. Na taj način, indeksiranjem GFR za jedinstvenu BSA u trećini populacije bubrežna funkcija je podcjenjena, tj. izračunavaju se niže vrijednosti eGFR što posljedično dovodi s jedne strane do lažno veće prevalencije KBB u općoj populaciji i posebno u pretilih osoba, a s druge strane maskira i umanjuje stvarnu prevalenciju glomerularnih hiperfiltratora, još uvijek zanemarene podskupine osoba s povećanim renalnim i KV rizikom (156, 160, 161). Premda se o tome raspravlja godinama, i premda su neki autori dokazali značajne razlike izmjerjenih i procijenjenih vrijednosti GFR kada se uspoređuju rezultati dobiveni s pomoću indeksiranih jednadžbi s rezultatima dobivenim bez indeksiranja za jedinstven BSA broj od  $1,73\text{m}^2$ , i premda su neka međunarodna nefrološka društva predožile de-indeksaciju eGFR, u službenim međunarodnim smjernicama to još nije promijenjeno (131, 162, 163, 164, 165).

Zbog toga Delanaye i Krzesinski (131) savjetuju izražavanje samo apsolutne vrijednosti GFR u longitudinalnome praćenju.

#### 1.2.1.4. Fiziološki pad bubrežne funkcije starenjem

Ukupna filtracijska površina bubrega je umnožak broja glomerula, srednjeg volumena glomerula i gustoće kapilarnoga klupka. Autopsijska istraživanja (166) su nastojala odgovoriti na pitanja postoji li linearna korelacija između površine tijela i ukupne filtracijske površine, smanjuje li se GFR starenjem zbog pada broja glomerula, pada njihova volumena ili razrjeđenja kapilarnoga klupka. Rezultati su pokazali kako postoji značajna negativna korelacija između broja glomerula i dobi, kako je broj glomerula pozitivno povezan s masom bubrega i nakon korekcije za dob, kako je volumen glomerula negativno povezan s dobi i pozitivno korelira s površinom tijela i nakon korekcije za dob. Starenjem opada masa bubrega, broj glomerula i njihov volumen. Veće osobe imaju veće bubrega i glomerule, no ne i povećan broj glomerula (166).

Zahvaljujući programima koji prate zdrave žive darivatelje bubrega postoje podaci o padu bubrežne funkcije u zdravnih osoba starenjem. U longitudinalnim studijama taj pad iznosi

0,75 ml/min/godinu za zdrave muškarce (167). Taj podatak je potvrđen i u domorodačkim populacijama koje imaju nisku pojavnost kardiovaskularnih bolesti (167).

U jednoj od najvećih studija koja je uključila 1057 zdrava ispitanika, potencijalnih darivatelja bubrega, GFR je određena klirensom  $^{51}\text{Cr}$  EDTA (168). Direktno izmjerena GFR (mGFR) je padala za 4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> po desetljeću života do 45. godine života (0,45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> godišnje), a nakon 45. godine života za 8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> po desetljeću (0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> godišnje) (168). Druga studija na 904 zdrava potencijalna darivatelja bubrega zaključila je isto: mGFR nelinearno, to jest strmije pada s porastom dobi (169). Zaključak je kako se odsječne vrijednosti GFR moraju standardizirati prema dobi i spolu za promatranu skupinu.

U najvećoj presječnoj studiji Fenton i sur. (170) su skupili podatke mGFR od 2946 zdrava potencijalna darivatelja bubrega iz 15 nefroloških centara. Prosjek godina je bio  $46 \pm 12,5$ , a prosječna mGFR je bila 89,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. U skupini starijih od 60 godina, čak 10,5% osoba je imalo mGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Muškarci su ukupno imali veću mGFR od žena (92,0 vs. 88,1 mL/min/ 1.73m<sup>2</sup>, P < 0.0001). Do 35-e godine života mGFR je bila 100 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nakon čega je uslijedio linearan pad GFR koji je bio izrazitiji u žena nego u muškaraca (7.7 vs. 6.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/dekadi). Autori navode kako dobno i spolno specifične referentne vrijednosti mGFR mogu poslužiti u procjeni bubrežne funkcije osobito u starijih ljudi. Ukoliko nema drugih znakova bubrežne bolesti, GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> u osobe starije od 60 godina može se tumačiti kao normalno starenje, a tek se od GFR od 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uočava porast rizika za terminalnu KBB i smrtnost (167) U skladu s tim, ukoliko osoba mlađa od 55 godina ima GFR nižu (ili višu) od gornje ili donje granice za svoju dobnu skupinu, moguće je da ima oštećenu bubrežnu funkciju. Žene su i u ovom istraživanju imale brži pad GFR od muškaraca. Jedno od objašnjenja lažno viših vrijednosti GFR u mlađih žena jest standardiziranje na površinu tijela od 1,73 m<sup>2</sup> tako da se u njih kao i kod glomerularnih hiperfiltratora uočava brži pad GFR (171).. To je vjerojatno posljedica načina izračuna GFR, tj. zbog standardiziranja GFR za jedinstven broj od 1,73 m<sup>2</sup>. Drugo objašnjenje je da kod žena starenjem pada koncentracija estrogena i time slabiti njegov utjecaj na bubrežnu hemodinamiku. Nema dokaza da taj strmiji pad GFR ženama ugrožava zdravlje ili predstavlja rizik za bolest što više govori u prilog prvom objašnjenju (171).

Opažene su razlike u padu GFR ovisno je li osoba hipertoničar ili dijabetičar što je prikazano u tablici 8.

Tablica 8. Razlike u padu GFR u literaturi ovisno o karakteristikama populacije

Ref.	Populacija	Dob	Praćenje	GFR	Pad/godinu
Fenton 2018. (170)	Opća populacija bez KBB	2974 potencijalna darivatelja bubrega	8 godina	mGFR klirens $^{51}\text{Cr}$ -EDTA ili $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA/ $1,73\text{m}^2$	-7,7ml/min / $1,73\text{m}^2$ /desetljeću za žene i -6,6 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /desetljeću za muškarce
Li 2015. (172)	Opća populacija bez KBB; Kinezi	2696 ispitanika; prosjek 50 godina	7 godina	eGFR CKD-Epi	Medijan -1,8 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu
Imai 2008. (173)	Opća populacija Japanaca	290,268 ispitanika > 40 godina	10 godina	eGFR MDRD za Japance	-0,36 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu
Melsom 2019. (174)	Opća populacija (1289) bez AH i DM i indijanci dijabetičari (319)	50-62;	5,6 godina i 9,1 godina	mGFR (ioheksol i klirens iotalamata), bez indeksacije za površinu tijela	-0,95 ml/min/godinu i -3,6 ml/min/godinu
Melsom 2016. (175)	Opća populacija, bez DM, bez KV bolesti	50-62; 1287 ispitanika	5,6 godina	mGFR (ioheksol), bez indeksacije za površinu tijela	Ovisno o ACR: < 0,10 mg/mmol- 0,79 ml/min 0,11-0,45 mg/mmol- 1,03 ml/min 0,45-3,4 mg/mmol- 1,15 ml/min
Turin 2016. (176)	Opća populacija bez KV dogadaja, isključeni G5	479. 126 ispitanika	4 godine	eGFR CKD-Epi ml/min/ $1,73\text{m}^2$	-1.004mL/min/ $1.73\text{m}^2$ /godinu
Favre 2017. (177)	Morbidno debeli	41±11 godina 175 (155 žena)	1 godina nakon barijatrijskoga zahvata	CKD-Epi deindeksiran	-21 ml/min (SD 22 ml/min)
Janmaat 2018. (178)	Meta analiza u KBB G3B-G5	43 (projek)	0,4-8,2 godine	eGFR CKD-Epi i eGFR MDRD jednadžba	-2,4 ml/min/ $1,73\text{m}^2$
vanRijn 2020. (179)	KBB G1-G4, 90% hipertoničara, 25% dijabetičari	1955 ispitanika	3,4 godine	mGFR iotalamat eGFR CKD-Epi	-1,6 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu -1,5 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu
Gaspari 2013. (180)	Dijabetičari, većinom pretili	> 40 godina, 449 ispitanika	4,0 godine	mGFR ioheksol	-3,3 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu
Vupputuri 2013. (181)	Hipertoničari bez KBB, 70% AfroAmerikanci	Projek 60 godina; 722 ispitanika	7,2 godine	eGFR MDRD	-1,34 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu
Ruggenenti 2012. (182)	DM tip 2, bez makroalbuminurije; eGFR > 60 ml/min/ $1,73\text{m}^2$	600 ispitanika, projek 61 godina	4 godine	mGFR ioheksol	-3,37 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu
Collard 2020. (183)	KV visokorizični iz ACCORD i SPRINT studije	ACCORD visokorizični dijabetičari SPRINT visokorizični stariji ispitanici	5 godina ACCORD 4 godine SPRINT	eGFR CKD-Epi	ACCORD -1,12-2,25 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu SPRINT -0,76-0,86 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /godinu

Zbog mogućeg, ili bolje rečeno vrlo vjerojatnoga utjecaja indeksiranja GFR na jedinstven broj od 1,73 u ovom istraživanju smo osim analize podataka dobivenih od smjernica

preporučene CKD Epi jednadžbe koristili i deindeksiranu jednadžbu u kojoj smo koristili individualnu površinu tijela i tako dobili podatak o tzv. apsolutnoj GFR.

#### 1.2.1.5. Pad bubrežne funkcije i hiperfiltracija na razini pojedinoga nefrona

Glomerularnu filtraciju pojedinoga nefrona *in vivo* moguće je izravno mjeriti jedino u pokusima na životinjskim modelima. Rezultati tih istraživanja ukazuju da se glomerularna filtracija nefrona povećava ili zbog gubitka funkcije okolnih nefrona ili zbog povećanih metaboličkih potreba organizma (184). Denic i sur. (184). su iz podataka zdravih darivatelja bubrega i biopsija njihovih bubrega prilikom darivanja izračunali GFR pojedinoga nefrona. GFR pojedinoga nefrona je iznosila 79 ml/min i bila je stabilna do 70-e godine života. Iako su muškarci imali veći broj nefrona, GFR po pojedinome nefronu se nije razlikovala između spolova. Snažan porast GFR pojedinoga nefrona je uočen s porastom indeksa tjelesne mase. S većom GFR pojedinoga nefrona bila su nezavisno povezana patohistološka obilježja: glomeruloskleroza, glomerulomegalija, hipertrofija tubula. Osobito je značajna bila povezanost nefroskleroze s arteriosklerozom (hijalinozom arteriola), sa smanjenim ukupnim brojem nefrona i s povećanom GFR pojedinoga nefrona. Ništa od navedenoga se nije odrazilo na ukupnu GFR ispitanika. Na temelju tih opažanja postavlja se pitanje postoji li u AH značajna GHF na razini pojedinoga nefrona koja se ne može klinički uočiti. Autori zaključuju kako se broj nefrona smanjuje s godinama, ali se niti GFR niti volumen pojedinoga nefrona ne povećavaju. Dakle, u u zdravom starenju ne dolazi do kompenzacijskih promjena vjerojatno zbog smanjenih metaboličkih potreba u starosti.

#### 1.2.3. Glomerularna hiperfiltracija- problem definicije

Postoji čitav niz metodoloških problema kod postavljanja što pravilnije definicije GHF što i ne čudi s obzirom na sve ranije navedene dileme oko pravilnoga određivanja GFR. I u istraživanjima GHF razni autori su koristili raličite metode mjerjenja ili procjene GFR. Nisu uvijek svi autori uzimali u obzir spolne razlike, a niti prirodan i očekivan pad GFR tijekom normalnoga starenja. Na koncu podaci jedne etničke skupine ne mogu se ekstrapolirati u druge etničke skupine.

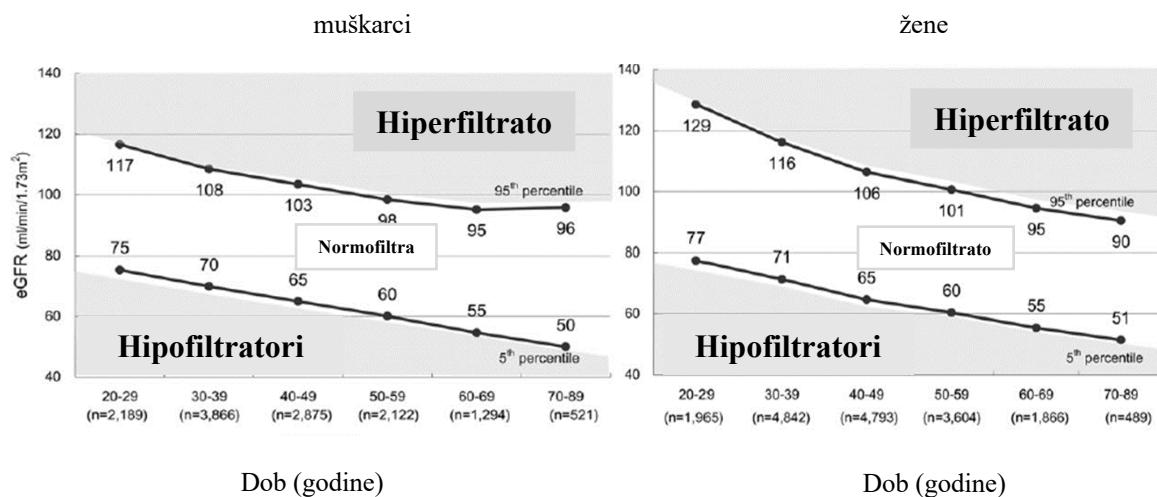
U metaanalizi koja je uključila 405 istraživanja Cachat i sur. (185) su uočili čak 13 različitih metoda korištenih za izračun i definirenje GHF. U zadnje vrijeme sve se rjeđe koristi klirens inulina, zlatni standard, a nakon 2005. godine sve više su u upotrebi formule za procjenu GFR. GHF je definirana u 56% istraživanja od čega je u 88% bila korištena samo jedna odsječna vrijednost, dok je tek manji broj autora (12%) koristio više odječnih vrijednosti prilagođenih dobi i spolu. U nekim istraživanjima GHF je definirana kao kontinuirna varijabla. Prag za GHF je bio značajno niži u onim radovima gdje su korištene formule u odnosu na one koje su direktno mjerile GFR (mGFR). Medijan praga za postavljanje dijagnoze GHF je bio 135 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, ali dob ispitanika najčešće nije uzimana u obzir. Odsječne vrijednosti u radovima u pedijatrijskim populacijama se nisu značajnije razlikovale od odsječnih vrijednosti za GHF u općoj populaciji. To je neobično jer se GFR značajno mijenja tijekom života: nakon nagloga rasta u prve dvije godine života GFR se stabilizira na vrijednostima 90-120 ml/min/1,73m<sup>2</sup>(186). Već od 20-e godine života GFR u zdravih osoba pada za 0,75 ml/min/godinu i pad postepeno postaje brži tako da doseže vrijednost od 3 ml/min/godinu u zdravih pojedinaca u dobi od 70-110 godina (187). U tablici 9. prikazane su razne definicije GHF.

Tablica 9.. Razne definicije glomerularne hiperfiltracije u literaturi

Autor	Vrsta istraživanja	Populacija	Dob (g)	Metoda GFR	Definicija glomerularne hiperfiltracije
Maeda i sur. (2011) (188)	6 godišnja opservacija	Opća populacija; Japanci N=10,118	Raspon 40-55	MDRD za Japance	95-a percentila $\geq 117 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$
Lee i sur. (2018)(189)	Presječna opservacija	Zdravi pojedinci N= 2,793,037	Raspon 20-64	CKD-Epi	5-a kvintila
Melsom i sur. (2019) (174)	Longitudinalno 9,1 godina	Opća populacija bijelci i Pima indijanci (83% DM)	50-62 30- 52	mGFR iohexol mGFR iotalamat	Nije definirana odsječna vrijednost, kontinuirana varijabla
Fenton i sur. (2018) (170)	Presječno	Zdravi donori bubrega, N=2946	Raspon 32-80	mGFR 51-Cr EDTA	Dvije SD od srednje vrijednosti
Peters i sur.(2012.) (171)	Presječno	Zdravi donori bubrega, N=1948	Raspon 19-76	mGFR 51-Cr EDTA i 99-Tc DTPA	Nije definirana odsječna vrijednost, kontinuirana varijabla
Riccio i sur. (2019) (190)	Presječno	Bolesnici s Mb.Fabry N= 87	Medijan 38	eGFR CKD-Epi	130 ml/min-proizvoljno, Iznad 40. godina za svaku godinu-1 ml/min
Kawata i sur.(2019) (191)	Longitudinalna 5,3 godina	Zdrava populacija N=24.524	Raspon 40-56	eGFR za Japance	95-a percentila Prilagođeno za dob i spol
Palatini i sur. 2012. (192)	Longitudinalna 5 godina	Neliječeni HT N= 1,106	Raspon 18-45	Klirens kreatina standardiziran na površinu	>150 ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Okada i sur. (2012.) (52)	Presječno	Opća populacija Japanci N= 99,190	Raspon 20-89	MDRD za Japance	95a percentila prilagođeno za dob i spol
Ruggenenti i sur. (2012.) (182)	Longitudinalno 4 godine	Hpertoničari sa ŠB tip 2 N= 600	Medijan 61	Klirens ioheksola	>120 ml/min
Reboldi i sur. (2018.) (193)	Longitudinalno 6,2 godine	Registar KMAT-a (88% HT) N=8794	Medijan 52	eGFR CKD-Epi	95a percentila prilagođeno za dob i spol
Ogna i sur. (2016.) (194)	Presječno	Opća populacija N=1339	Medijan 49	Klirens kreatinina	>140 ml/min
Wurezner i sur. (2010.)(157)	Presječno	Studija obitelji (61% HT) N=301	Medijan 44	mGFR inulin	140 ml/min bez standardizacije na površinu tijela
Naderpoor i sur. (2017.)(195)	Presječno	Pretili N=104	Medijan 29	eGFR CKD-EPI	eGFR kao kontinuirana varijabla
Park i sur. (2015.) (196)	Longitudinalno 12,4 godine	Opća populacija N=43,503	Medijan 49	eGFR CKD-Epi	95-a percentila stratificirano za dob i spol
Stefansson i sur. (2016.)(197)	Presječno	Opća populacija N=1555	Raspon 50-62	mGFR klirens ioheksola	90 percentila prilagođena za spol, dob, visinu i masu
Oh i sur. (2020.) (198)	Longitudinalno, 3,8 godina	Opća populacija, N=16 946	Raspon 34-56	eGFR MDRD	97,5-a percentila stratificirano za dob i spol

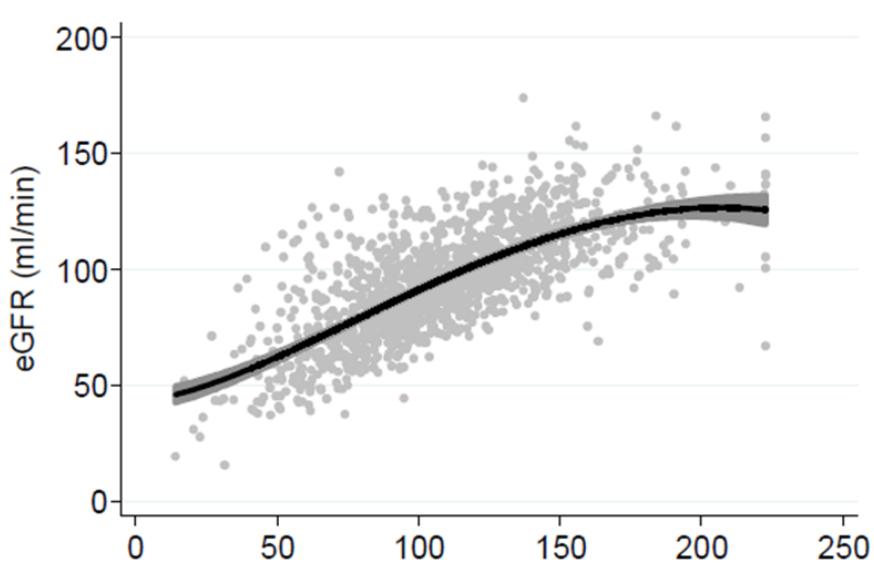
Imajući na umu fiziološki pad GFR starenjem i spolne razlike, najboljom definicijom mogla bi se smatrati definicija Okade i sur. (52)koji su u velikom uzorku zdrave opće populacije iz koje su bili isključeni i predhipertoničari i pred dijabetičari definirali odsječne vrijednosti za

GHF prema dobi i spolu kao 95<sup>u</sup> percentilu posebno za svaku dobnu dekadu i posebno za žene i muškarce (slika 5.)



Slika 5. GHF u zdravoj normotenzivnoj skupini ispitanika definirana kao 95-a percentila za svaku dobnu dekadu ovisno o spolu (preuzeto i prilagođeno iz Okada i sur. (52))

Ogna i sur. (194) su u uzorku opće populacije analizirali povezanost GHF s ITM. Pri tome su koristili klirens kreatinina iz 24 satnoga urina i CKD-Epi formulu, ali bez indeksacije na površinu od 1,73m<sup>2</sup>. Koristili su različite odsječne vrijednosti za definiranje GHF koji se mogu naći u literaturi: 95-a percentila, dvije SD iznad prosjeka, jedinstvena odsječna vrijednost od 140 ml/min klirensa kreatinina. Na slici 6. razabire se da je odnos eGFR procjenjen pomoću deindeksirane CKD EPI jednadžbe i klirensa kreatinina linearan između vrijednosti klirensa kreatinina od 50 do 150 ml/min. Jasno se uočava kako su vrijednosti eGFR, pa čak i kada se deindeksiraju za površinu tijela, manje od vrijednosti klirensa kreatinina.



Slika 6. Odnos klirensa kreatinina i procjenjene glomerularne filtracije (eGFR). (preuzeto i prilagođeno prema Ogna i sur (194))

### 1.2.3. Mehanizmi nastanka glomerularne hiperfiltracije

GFR je određena bubrežnim protokom plazme, razlikom hidrauličkih tlakova preko glomerularne membrane, razlikom osmotskoga gradijenta između inersticija i tubula, te koeficijentom ultrafiltracije. Poremećaj bilo kojeg od tih parametara može biti uzrokom GHF. U zdravih osoba do GHF dolazi nakon obilnoga proteinskog obroka što je dijelom posljedica porasta sinteze dušikova oksida (NO) i kalikreina u bubregu (199). Sposobnost bubrega da povisi GFR nakon proteinskoga obroka označava bubrežnu funkciju rezervu, a gubitak te sposobnosti i time gubitak funkcione rezerve ukazuje na povećan rizik, tj. početak KBB (200). Gubitak nefrona uslijed bolesti, nakon nefrektomije i u osoba rođenih prije termina ili s malom porodnom težinom koji zbog nedozrele nefrogeneze imaju manji broj nefrona prema Brennerovoj teoriji iz 1981. godine (201) dovodi do adaptacije preostalih nefrona koji ulaze u stanje hiperfiltracije. U eksperimentalnim životinjskim modelima pokazano je kako uslijed gubitka nefrona dolazi do hipertrofije preostalih nefrona, smanjuje se otpor aferentne arteriole

i povećava dotok krvi u glomerul (202). S progresijom bubrežne bolesti dolazi do izrazitije dilatacije aferentne od eferentne arteriole i posljedične glomerularne hipertenzije (203). U takvom modelu GHF se događa na razini pojedinoga nefrona, a ukupna GFR može biti normalna, povišena ili čak snižena. U životinja su istraživane različite nokse koje su dovode do GHF pa se pretpostavlja da se slične promjene događaju i u ljudi (202,203,204). Međutim, danas postoje dokazi kako je u pretilih osoba i u bolesnika koji su u ranoj fazi šećerne bolesti GFR povišena na razini cijelog bubrega (52, 174, 203).

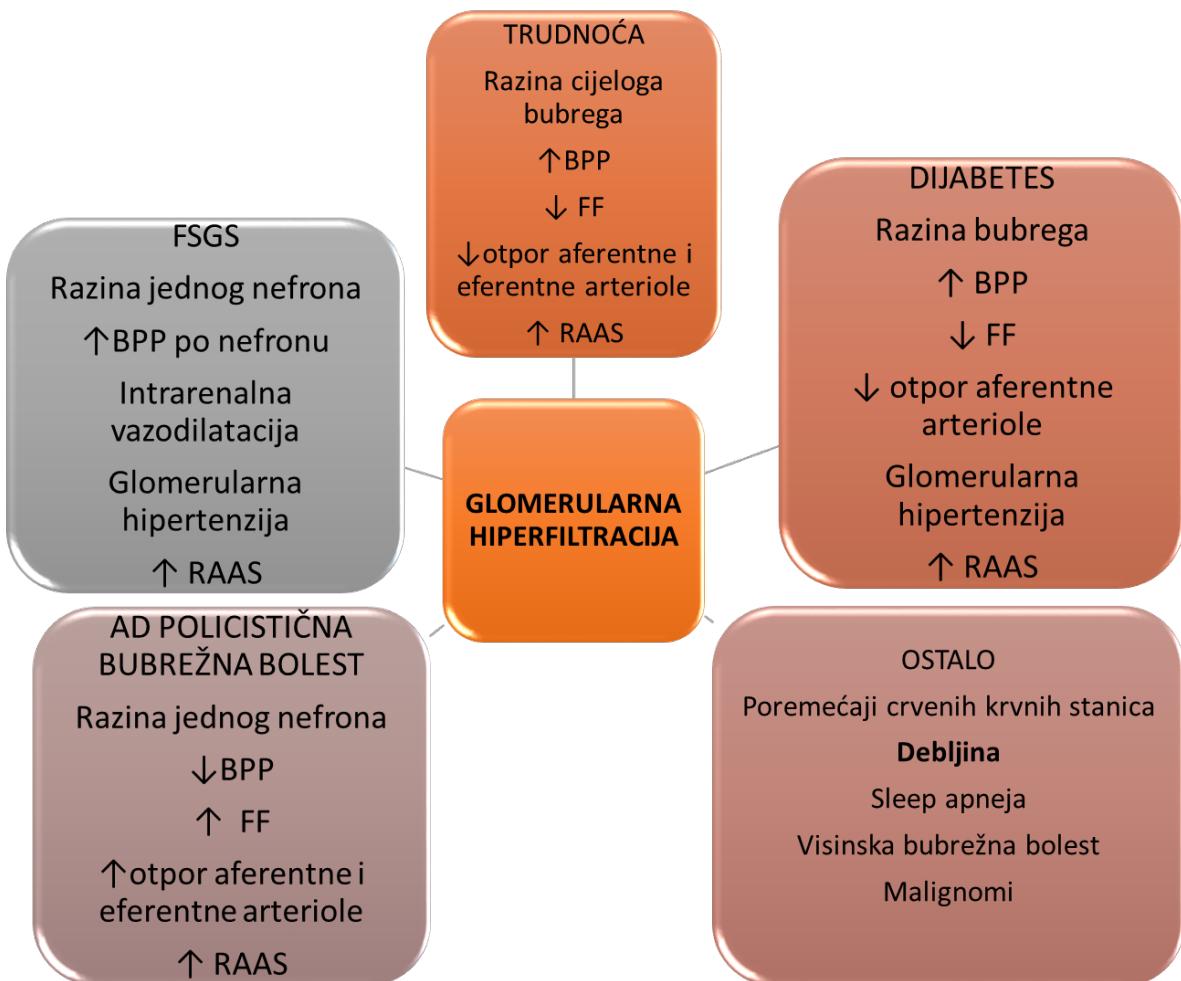
Neki autori definiraju GHF kao povećanje filtracijske frakcije (FF) (205). FF je udio efektivne količine plazme koja se filtrira u glomerulu. Većina plazme se resorbira, stoga je filtracijska frakcija količina plazme koja dolazi do tubula:

$$FF = \frac{GFR}{BPP}$$

\*BPP- bubrežni protok plazme

FF se u ljudi može izračunati pomoću klirensa radioobilježene p-amminohipurne kiseline (PAH) kao mjere bubrežnoga protoka plazme (205). PAH se u cijelosti izlučuje jednim prolaskom plazme kroz bubreg glomerularnom filtracijom i sekrecijom iz proksimalnog tubula tako da vrijednost nije točna ukoliko su tubuli oštećeni (205). Stoga se FF može donekle smatrati mjerom glomerularne hiperfiltracije u ljudi (54). FF u zdravim mladih osoba iznosi 20% (205). U trudnoći se fiziološki BPP i GFR povećavaju podjednako, a FF ostaje stabilna. U patološkim stanjima koje karakterizira GHF BPP se povećava manje od GFR prvenstveno zbog izrazitije vazodilatacije aferentne arteriole (206) te tako zbog porasta intraglomerularnoga tlaka dolazi do porasta FF. Svako smanjenje BPP, kao primjerice u renalnoj stenozi, dovest će do porasta FF koja raste uz povišenja GFR iz bilo kojega razloga.

Na slici 7. su prikazane skupine stanje karakterizirane GHF i odnos s FF, te hemodinamske promjene. Preuzeto i prilagođeno iz Helal i sur. (199)

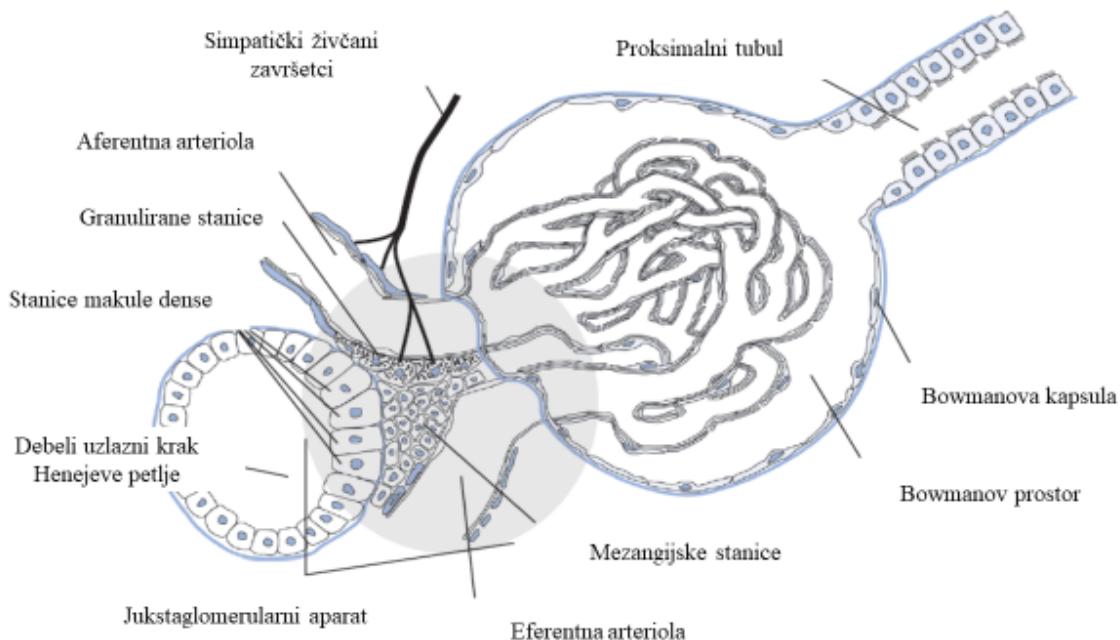


Slika 7. Skupine stanje karakterizirane GHF i odnos s FF i BPP (preuzeto iz Helal i sur. (199)

FSGS- fokalna segmentalna glomerulaskleroza; ADPBB- autosomnodominantna policistična bolest bubrega; BPP- bubrežni protok plazme; RAAS- renin angiotenzin aldosteronski sustav; FF- filtracijska frakcija

Sam mehanizam nastanka GHF nije jedinstven, niti je o točnom mehanizmu donesen konsenzus. Jedna skupina bolesti kao što je FSGS, ADPBB i sva stečena stanja karakterizirana smanjenim ukupnim brojem nefrona kao što je prijevremeno rođenje, intrauterini zastoj u rastu, hipoplazija jednog bubrega ili nefrektomija iz bilo kojeg razloga u svojoj evoluciji prema KBB imaju fazu GHF koja je po svojem mehanizmu nastanka glomerulocentrična (201,202,204). Preostali nefroni u navedenim stanjima dilatacijom aferentne arteriole povećavaju intraglomerularni tlak i održavaju GFR po cijenu intraglomerularne hipertenzije i GHF na razini pojedinoga nefrona. Stanja kao što su dijabetes, debljina, metabolički sindrom i hipertenzija karakterizirani su GHF koju objašnjava

tubulocentrična teorija (199,206). Za objašnjenje tubulocentričnog pogleda potrebna je objasniti autoregulatorne mehanizme u bubregu i njihovu povezanost s ekstrarenalnim uvjetima, prije svega sa sistemskim AT i osmolalnošću plazme. Miogena vazokonstrikcija afferentne arteriole odgovorna je za brzu komponentu autoregulacije bubrega kojom bubreg održava stabilnu GFR u širokom rasponu sistemskog sistoličkog AT (207). Miogena kontraktilnost odgovara na promjene sistemskog tlaka u roku nekoliko sekundi, dok je duže vrijeme (20-30 min) potrebno za tubuloglomerularnu povratnu spregu. Tubuloglomerularne povratne spregu podrazumijeva promjene GFR koje se događaju na temelju sastava ultrafiltrata koji dolazi do početnog dijela distalnog tubula. Ova povratna sveza uključuje juktaglomerularni aparat. Juktaglomerularni aparat se sastoji od stanica makule dense u stijenci debelog uzlaznog kraka Henlejeve petlje koji se fizički naslanja na afferentnu i eferentnu arteriolu blizu njihova ulaska tj. izlaska iz glomerularnoga klupka; zatim od granuliranih stanica koje su dio stijenke afferentne arteriole i koje otpuštaju renin u cirkulaciju, te mezangijskih stanica glomerula koje prenose signal između makule dense i granuliranih stanica (Slika 8). Miogeni refleks i tubuloglomerularna povratna spregu ne znače da se GFR nikako ne mijenja. GFR se može brzo dramatično promjeniti pod ekstrarenalnim stimulusom npr. simpatičkog živčanog sustava. Tada nastupa mehanizam glomerulotubularne ravnoteže koji osigurava da se unatoč drastičnoj promjeni GFR ipak održavaju regularni tubularni procesi odgovorni za homeostazu elektrolita, aminokiselina i pH organizma (207). Glomerulotubularna ravnoteža se objašnjava promjenom onkontskog tlaka u peritubularnim kapilarama i aktivacijom natrijskih kontrasportera u proksimalnom tubulu. Kod porasta GFR bez povećanja BPP što može nastati kod vazokonstrikcije eferentne arteriole bez stimulacije afferentne arteriole povećava se FF, to jest volumen ultrafiltrata u Bowmanovom prostoru i lumenu tubula. To neminovno znači povećan onkotski tlak i smanjen hidrostatski tlak u peritubularnim kapilarama koji se nastoji ispraviti povećanom reapsorpcijom tekućine i filtriranih tvari iz proksimalnog tubula. Sva reapsorpcija glukoze i aminokiselina u proksimlanom tubulu odvija se u kontrasportu s natrijem, te uzrokuje smanjeni dotok natrija u distalni tubul (207).



Slika 8. Juktaglomerularni aparat. Preuzeto i prilagođeno iz Ferer 2012. (207)

Glavna zadaća bubrega nije održavanje GFR već održavanje izvanstaničnog vaskularnog volumena, elektrolitske i acidobazne ravnoteže. U tu ravnotežu uključeni su brojni neurohumoralni mehanizmi (živčani sustav, RAAS, atrijski natriuretski peptidi (ANP), antidiuretski hormon (ADH)) (208). Bubreg je efektor, a GFR brojčana posljedica. Održavanje homeostaze elektrolita i tekućina povezano je s GFR u paralelni slijed negativnih povratnih sprega koje se natječu za utjecaj na GFR. Promjena u jednom od parametara jedne od povratnih sprega dovesti će do povećanja ili smanjenja utjecaja u drugoj povratnoj sprezi povezanoj s GFR. Primjerice GFR je povezana s ekstracelularnim vaskularnim volumenom preko niza povratnih sprega koje uključuju simpatički živčani sustav, RAAS i ANP. GFR je povezana s koncentracijom natrija u tubularnom ultrafiltratu koji dopire do makule dense preko tubuloglomerularne povratne sprege. Tako će svaka promjena ekstracelularnog vaskularnoga volumena imati utjecaj na makulu desnu iako ta dva entiteta nisu povezana direktno u povratnu spregu. Promjene ekstraceleularnog vaskularnoga volumena mogu resetirati razine osjetljivosti stanica makule dense za natrij. Ukoliko GFR postane osjetljivija na promjene ekstracelularnoga volumena pod utjecajem simpatičkog živčaog sustava i/ili

RAAS-a, tako će i utjecaj ekstracelularnog vaskularnog volumena na tubuloglomerularnu povratnu spregu biti veći. Sve navedeno je samo plošni pogled na efektore GFR koji mogu dovesti do GHF, a bez da se spominju direktni učinci simpatičkih živčanih završetaka na RAAS, bez navođenja negativne povratne sprege koju renin ima na makulu densu, ostalih neurohumoralnih mehanizama kojima ekstracelularni vaskularni volumen utječe na tubularni promet.

Tubulocentrični pogled na glomerularnu hiperfiltraciju nalaže da je makula densa i njena osjetljivost na natrij u središtu ove teorije. Slika 9.

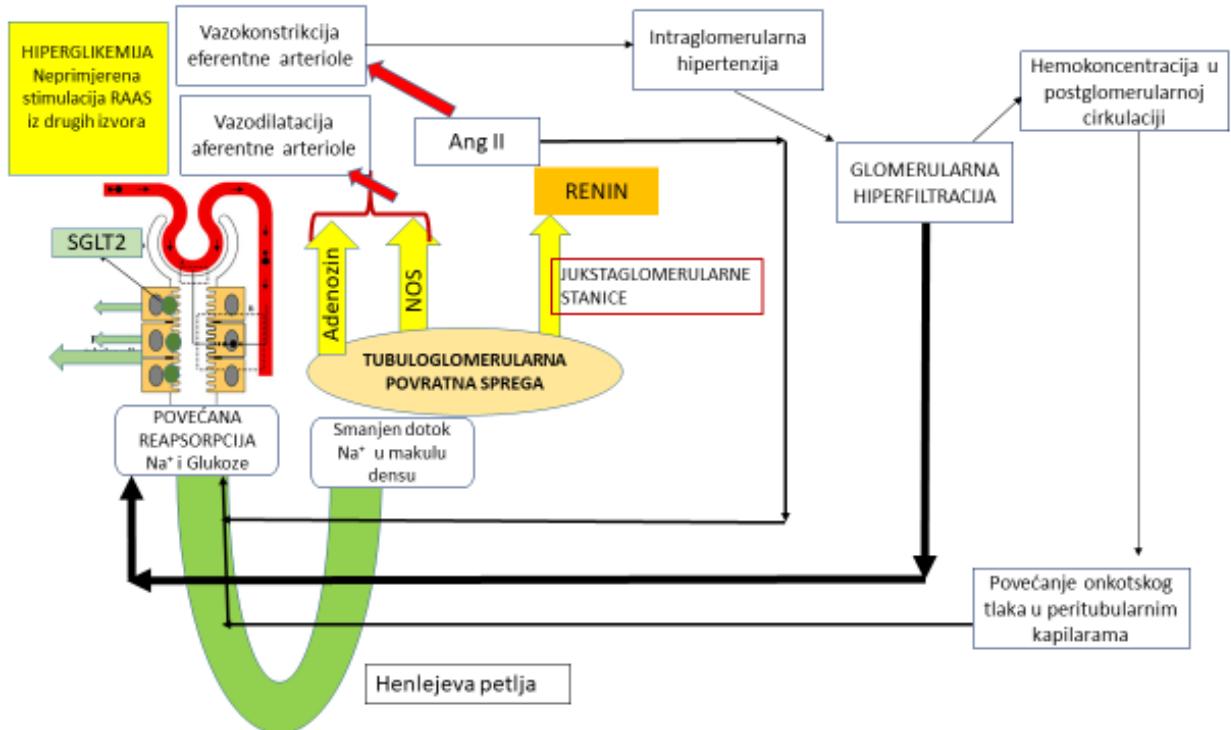
Popis stanja i supstanci koji utječu na tubuloglomerularnu povratnu spregu je podugačak (209). Neki od najznačajnijih su renalni prostaglandini, natriuretski peptidi, dušikov oksid, hiperglikemija, hipoinzulinemija, hiperglukagonemija itd. Svaki efektor koji mijenja GFR utjecajem na tubuloglomerularnu povratnu spregu se naziva primarni tubularni događaj, dok se svaki drugi koji dovodi do promjene GFR bez upliva na tubuloglomerularnu povratnu spregu naziva primarni vaskularni događaj. Primjer primarnog vaskularnog događaja je poremećaj transdukcije informacije o ekstracelularnom vaskularnom volumenu u neurohumoralni signal ili poremećaj signalnog provođenja na razini mikrocirkulacije bubrega. Primarni tubularni događaj je bilo što (osim GFR) što utječe na reapsorpciju tvari "uzvodno" od makule dense. Sama GFR utječe na tubularnu reapsorpciju kroz glomerulotubularnu ravnotežu. To je instantni učinak kinetičke interakcije tubularnoga protoka s postojećim transportnim mehanizmom. Za razliku od glomerulotubularne ravnoteže, primarna promjena u tubularnoj reapsorpciji rezultat je promjene količine i/ili funkcijskog stanja transportera. Primarna promjena u tubularnoj reapsorpciji dovodi do promjene GFR kroz tubuloglomerularnu povratnu spregu. S druge strane, primarni vaskularni događaj koji dovodi do promjene GFR rezultirati će sekundarnom promjenom tubularne reapsorpcije kroz glomerulotubularnu ravnotežu. Nekoliko neurohumoralnih sustava, prije svih simpatički živčani sustav i RAAS mogu mijenjati GFR kroz primarne vaskularne ili primarne tubularne događaje.

Osim povratnih sprega više sustava koji se ispresijecaju u GFR, na rad nefrona djeluju i fizikalne sile.

Fizikalne sile koje djeluju na strukture nefrona u GHF su vlačno opterećenje i sile smicanja (206). Porast perfuzije glumerularnih kapilara i povećan hidrostatski tlak dovode do povećanja dužine i površine glomerularne bazalne membrane (210). Na podocite koji se ne

mogu umnažati djeluju sile smicanja i podociti hipertrofiraju, rastežu nožice ne bi li pokrili povećanu površinu glomerularne bazalne membrane (210). Isprva je rastezanje podocita adaptivni mehanizam, no trajanjem i pogoršanjem GHF dolazi do segmentalnoga gubitka nožica podocita, a potom do denudacije glomerularne bazalne membrane i naposlijetku do segmentalne glomeruloskleroze (210). Odgovor podocita na mehanički stres se odvija mehanizmom mehanotransdukcije, tj. pretvorbe mehaničkoga stresa u intracelularni biokemijski odgovor s remodeliranjem citoskeleta (211). Sile vlaka i smicanja djeluju i na stanice proksimalnoga tubula (212). Sile smicanja dovode do torzije mikrovila stanica proksimalnoga tubula i posljedične aktivacije  $\text{Na}^+/\text{3HCO}_3$  kontransportera te pojačane reapsorpcije natrija (212). Povećana FF dovodi do hemokoncentracije u postglomerularnoj cirkulaciji i povećanja onkotskoga tlaka u peritubularnim kapilarama (53) što dodatno potiče reapsorpciju natrija u proksimalnome tubulu. Posljedica pojačane reapsorpcije natrija u proksimalnome tubulu je smanjen dotok natrija u distalni tubul i makulu densu, aktivacija tubuloglomerularne povratne sprege, pojačano lučenje renina i sinteza angiotenzina II te daljnje povećanje GHF (53). Angiotenzin II će zbog jače vazokonstrikcije eferentne od afferentne arteriole povećavati intraglomerularni tlak, ali će i neovisno od toga mehanizma poticati reapsorpciju natrija u proksimalnom tubulu (53) (slika 9). Uz to, u glomerularnoj hiperfiltraciji povećana je količina organskih spojeva koje proksimalni tubul mora reapsorbirati. Velika količina glukoze i aminokiselina stvara dodatno opterećenje stanica proksimalnoga tubula koje uslijed toga hipertrofiraju (213). Aktiviraju se unutarstanični mehanizmi koji dovode do tubulointersticijske upale, hipoksije i naposlijetku do fiboze (214,215). Pojava albuminurije u GHF može biti najraniji znak disfunkcije proksimalnoga tubula (216) što se događa bez vidljive histološke promjene glomerula.

Strukturna posljedica GHF su glomerulomegalija, zadebljanje tubularnoga epitela i proširenje tubularnoga lumena (53). Budući da glomeruli čine samo 4% volumena bubrega, glavnina povećanja volumena korteksa koji se makroskopski vidi u pretilosti i u šećernoj bolesti je posljedica hipertrofije tubula i promjene intersticija (167).



Slika 9. Mehanizmi tubuloglomerularne povratne sprege u GHF

RAAS- renin angiotensin aldosteronski sustav; ANG II- angiotensin II;  $\text{Na}^+$ - natrij; SGLT2- od eng. sodium glucose transporter 2; NOS- sintetaza dušikovog oksida

Patohistološka slika ukazuje na značajno povećanje volumena proksimalnoga tubula, za razliku od distalnog tubula koji se skraćuje (217). Prepostavka da GHF kao mjera bubrežne funkcije odražava hiperfiltraciju na razini pojedinoga nefrona je potvrđena u ljudi (184).

## 1.2.4. Glomerularna hiperfiltracija u različitim stanjima i bolestima

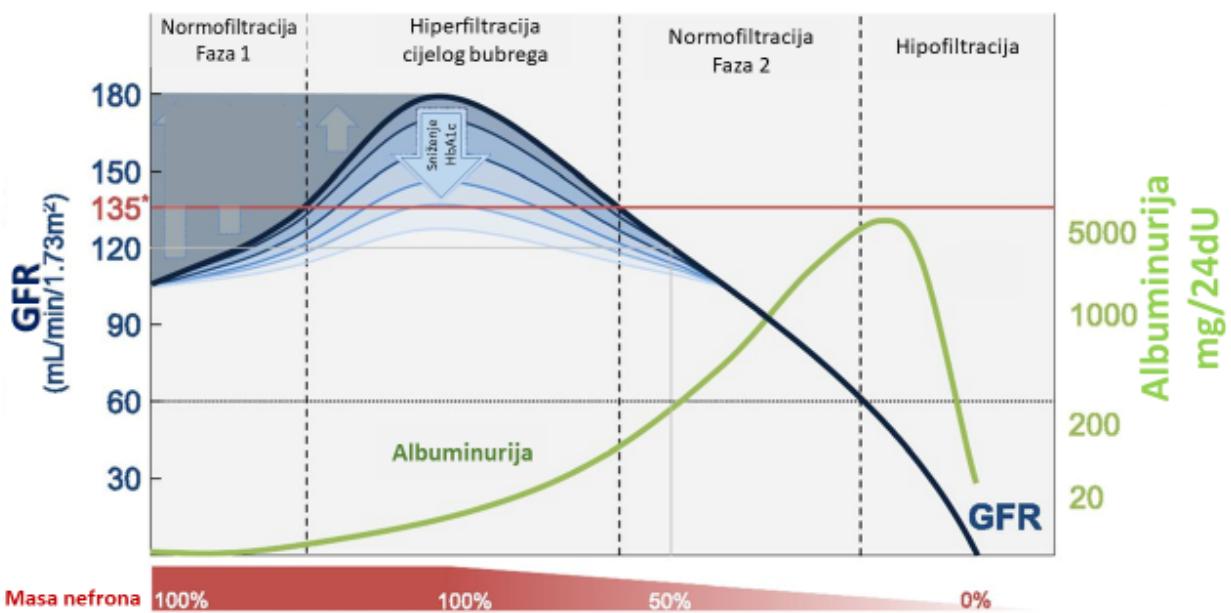
### 1.2.4.1. Glomerularna hiperfiltracija u trudnoći

Normalna trudnoća je jedino stanje u ljudi kada je GHF fiziološka i ne ostavlja posljedice na glomerul. U trudnoći je snižen periferni vaskularni otpor što stimulira aktivaciju RAAS sustava koji dovodi do retencije natrija i vode. No usprkos tome u zdravoj trudnoći ne dolazi do porasta sistemskoga AT jer su trudnice otporne na utjecaj angiotenzina II (218). U trudnica se GFR povećava za 46-65%, a protok plazme za 50-58% (219). GHF je posljedica povećanoga BPP. FF nije povećana u trudnoći i ne dolazi do glomerularne hipertenzije. Nije sasvim jasno zbog čega dolazi do GHF u trudnoći, no najviše se spominje hormon žutoga tijela relaksin koji dovodi do stimulacije endotelina i sinteze NO, te ravnomjerne dilatacije i aferentne i eferentne arteriole usprkos stimulaciji RAAS sustava (219).

### 1.2.4.2. Glomerularna hiperfiltracija u predijabetesu i u šećernoj bolesti

Predhipertenzija i predijabetes povezani su s povećanim rizikom za razvoj KBB (220,221). Okada i sur. (52) su u velikom uzorku ispiatnika pokazali kako prevalencija GHF raste sa stadijima predijabetesa i predhipertenzije. Do danas je to najveća studija GHF u predhipertenziji i predijabetesu. Autori nisu našli povezanost predhipertenzije i predijabetesa sa sniženim razinama GFR. Objasnjavaju to pretpostavkom kako GHF označava predstadij KBB (52). Ovi rezultati su u skladu s rezultatima Melsoma i sur.(175) u populaciji predijabetičara. Čini se da povezanost GHF ovisi o korištenoj definiciji predijabetesa, tako da je predijabetes značajan prediktor razvoja GHF kada je definiran po Međunarodnom ekspertnom odboru (eng. International Expert Committee IEC), ali ne i kada se koristi definicija Američkog udruženja za dijabetes (eng. American Diabetes Association ADA) (191). U velikoj presječnoj studiji opće populacije Korejanaca Hong i sur. (222)su također našli snažnu povezanost GHF i predijabetesa, ali ta povezanost nije bila tako snažna za kategorije predhipertenzije. Omjer izgleda za GHF (OR 1,617) bio je najviši u kategoriji predhipertenzije od 120-129 mmHg sistoličkoga AT.

Odavno je GHF prepoznata kao najranija manifestacija dijabetičke bolesti bubrega (223) koja je vodeći uzrok terminalnoga bubrežnog zatajenja, rizični čimbenik KV bolesti i prijevremene smrti u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju (224). GHF dijagnosticira se u 20-70% bolesnika sa šećernom bolesti (225) i danas se zna kako je to oznaka početka bubrežne bolesti u dijabetičara. S druge strane uloga glomerularne hiperfiltracije kao nezavisnoga čimbenika rizika za progresiju oštećenja bubrežne funkcije još je predmet rasprava (225). Povišenje GFR za 25-50% na razini ukupne bubrežne funkcije je primjećeno u oko 70% dijabetičara s tipom 1 šećerne bolesti i u najvećeg broja ispitanika prije pojave albuminurije (223). Porast GFR se događa i u 50% oboljelih od šećerne bolesti tip 2 (226). Animalne studije na eksperimentalnim modelima šećerne bolesti su pokazale kako dolazi do snažnije vazodilatacije aferentne od eferentne arteriole, povećanja GFR i filtracijske frakcije i posljedično do glomerularne hipertenzije (203). Mehanizam nastanka GHF u šećernoj bolesti je tubulocentričan. Povećana filtracija glukoze iz plazme stimulira reapsorpciju glukoze i natrija u proksimalnom tubulu preko SGLT receptora tako do distalnoga tubula dolazi manja količina natrija što je signal makuli densi da raznim mehanizmima dovodi do vazokonstrikcije eferentne i/ili dilatacije aferentne arteriole (227). Mehanizam tubuloglomerularne povratne sprege je opisan u prethodnom odlomku (1.2.3.). Često se međutim previdi kako je GHF prisutna i u uznapredovalim fazama dijabetičke bolesti bubrega i to na razini pojedinoga nefrona. Klasični opis tijeka dijabetičke bolesti bubrega u prvoj fazi navodi GHF na razini cijelog bubrega. U kasnijim fazama se GFR vraća u normofiltracijske raspone, a potom brže ili sporije pada uglavnom praćeno porastom albuminurije (225) (slika 10. ).



Slika 10. Klinički tijek i promjene eGFR i albuminurije u najvećem broju bolesnika sa šećernom

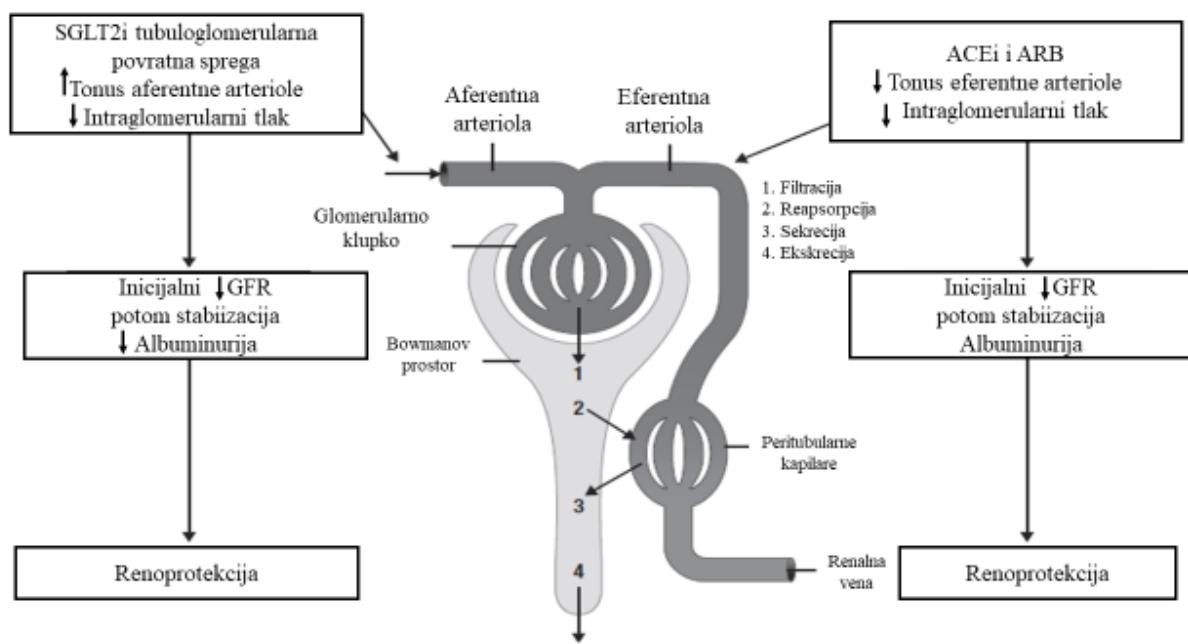
bolesti tip 2 (preuzeto i prilagođeno prema (225)

Međutim GHF na razini preostalih nefrona prisutna je stalno tijekom trajanja šećerne bolesti jer preostali glomeruli nastoje održati GFR unutar normalnih vrijednosti (225). Neki autori čak predlažu kliničko provođenje stres testova opterećenjem proteinima, infuzijom aminokiselina ili dopaminom u osoba sa šećernom bolesti i normalnom GFR (228). Takav test bi mogao dokazati izostanak GHF u opterećenju, to jest, gubitak funkcijске rezerve bubrega. Unatoč mnoštvu dokaza i poznatoj patofiziološkoj podlozi i dalje traju rasprave o značaju GHF u šećernoj bolesti. U epidemiološkim studijama je u skupni bolesnika sa šećernom bolesti uočena povezanost GHF s ukupnom i KV smrtnosti (229). Brojne studije su analizirale GHF u šećernoj bolesti i njenu povezanost s albuminurijom kao surogatom bubrežnoga ishoda. U metaanalizi Mageea i sur. (230) uočeno je kako bolesnici sa šećernom bolesti tip 1 koji su u fazi GHF imaju 2,71 puta veću šansu da razviju albuminuru. Sličan omjer izgleda (OR 2,23) uočen je i na velikoj skupini dijabetičara s tipom 2 šećerne bolesti (182).

Opservacijske studije se osvrću na hiperfiltraciju na razini cijelog bubrega, a povoljan utjecaj na smanjenje GHF poznat je iz randomiziranih kliničkih studija RAAS blokade (231).

Najnoviji lijekovi u liječenju dijabetesa su SGLT2 inhibitori. SGLT (od eng. sodium glucose co-transporter) kontransporteri 1 i 2 nalaze se na luminalnoj strani proksimalnoga tubula i odgovorni su za više od 80% reapsorpcije filtrirane glukoze u proksimalnom tubulu (232). SGLT 2 receptori se nalaze na samom početku proksimalnog tubula i za jednu molekulu glukoze reapsorbiraju jedan atom natrija, dok SGLT 1 na distalnom kraju proksimalnoga tubula reapsorbira dva atoma natrija uz jednu molekulu glukoze, ali uz dvostruku potrošnju energije (232). Kada razina filtrirane glukoze doseže svoj transportni maksimum, količina reapsorbiranoga natrija zajedno s glukozom doseže količine natrija vezanog za bikarbonate. Natrij bikarbonat kotransport je glavni kontransporter natrija u proksimalnome tubulu. I natrij bikarbonat kontransporteri i SGLT2 kontrasporteri reapsorbiraju za natrijem i molekule vode iz proksimanog tubula što rezultira porastom koncentracije klorida u tubularnoj tekućini i dovodi do pasivne apsorpcije natrijeva klorida iz lumena tubula (232). Dakle SGLT2 kotransporteri direktno i indirektno sudjeluju u reapsorpciji natrija i vode iz proksimalnog tubula. Blokada SGLT receptora dovodi do sniženja GFR (233), a centralno zbivanje je upravo tubuloglomerulana povratna sprega. Dokazi teorije kako je upravo aktivacija SGLT kontransportera u proksimalnom tubulu odgovorna za nastanak hiperfiltracije dolaze od eksperimentalnih pokusa na dijabetičkim štakorima (234). Inhibicija SGLT2 kontransportera pomoću dapagliflosina, jednog od tri SLT2 inhibitora, dovodi do stabilnog sniženja GFR na razini pojedinog nefrona u eksperimentalne životinje (235). Kako je ranije spomenuto, SGLT i natrij bikarbonat kontransporter djeluju paralelno u proksimalnom tubulu, a u novije vrijeme se ističe i uloga koekspresije  $\text{Na}^+ \text{H}^+$  izmjenjivača (u dalnjem tekstu NHE3 od eng. sodium hydrogen exchanger) zajedno s SGLT kontransporterom (236). Inhibicija SGLT2 kontransportera smanjuje i ekspresiju NHE3 i tako pojačava natriuretski efekt SGLT2 inhibitora. Osim samog natriuretskog učinka koji svakako smanjuje tlačno opterećenje miokarda, povoljan učinak SGLT2 inhibicije na srčano zatajenje zamjećeno u velikim kliničkim studijama (EMPA-REG, CANVAS i DECLARE-TIMI 58)(237,238,239) se može objasniti i inhibicijom empagliflozina na NHE1 izmjenjivače na srčanim miocitima (240), stanicama koje nemaju SGLT kotransportere. SGLT2 inhibicija djeluje i ketogeno, a srčani miociti s manje napora proizvode ATP iz ketona nego iz glukoze ili masnih kiselina što je podloga metaboličkoj teoriji povoljnog KV učinka SGLT2 inhibitora (241). Prema sličnom mehanizmu SGLT2 inhibicija smanjuje regionalnu hipoksiju u oštećenom bubregu (241). Osim u proksimalnom tubulu, SGLT1 receptori se nalaze i na stanicama makule dense i

sudjeluju u indukciji NOS, jednog od glavnih signalnih molekula tubuloglomerularne sprege (242). NO dovodi do vazodilatacije aferentne arteriole i tako povećava GHF. Makula densa i jukstaglomerularni aparat se mogu smatrati upravnim centrom nefrona odakle on upravlja ne samo tubuloglomerularnom spregom i GFR, već ako se SGLT1 receptor na makuli densi shvate kao signalni receptor za glukozu, makula desna kroz taj mehanizam, iako se ne zna još točan mehanizam, možda dovodi i do hipertrofije proksimalnog tubula i pozitivnom povratnom spregom povećava reapsorpciju na početku tubularnog puta (242). Taj mehanizam upotpunjuje središnje mjesto utjecaja SGLT kotransportera na tubuloglomerularnu povratnu spregu i učinak na GHF (243). SGLT2 inhibitori reverzibilno snižavaju GFR smanjujući prije svega reapsorpciju u proksimalnome tubulu. To su ujedno i prvi novi lijekovi koji djeluju na usporenje progresije bubrežne bolesti još od pojave ACE inhibitora i ARB-ova u 80-im godinama prošlog stoljeća. Najsažetije se može reći da to čine smanjujući GHF kroz utjecaj na tubuloglomerularnu povratnu vezu, smanjujući tako mehanički stres na glomerule i metaboličko opterećenje tubula. (slika 11.)



Slika 11. Utjecaj ACE inhibitora, sartana i SGLT2 inhibicije na bubrežnu hemodinamiku. (preuzeto i prilagođeno iz (244).

Unatoč svemu navedenome do danas nije organizirana niti provedena prospektivna klinička studija koja bi nedvojbeno dokazala nefroprotektivan učinak liječenja GHF u šećernoj bolesti.

#### 1.2.4.2. Glomerularna hiperfiltracija u pretilosti

Prema današnjim saznanjima glavni mehanizam nastanka GHF u debljini je kao i u šećernoj bolesti tubulocentričan (53). U pretilih osoba masno tkivo je izvor kemokina koji potiču aktivnost RAAS sustav (53). Chagnac i sur. (53) mjerili su GFR u morbidno pretilih ispitanika koristeći inulin koji se smatra zlatnim standardom. Ispitanici nisu imali KBB, AH niti šećernu bolest. FF je određena klirensom PAH-a. Dokazano je kako su povišen postglomerularni onkotski tlak i posljedično povećana reapsorpcija natrija u proksimalnome tubulu glavni pokretači GHF u pretilih osoba i autori su zaključuli kako to može biti jedan od patofizioloških mehanizama razvoja sol osjetljive AH u pretilih osoba. Značajan pad GFR s hiperfiltracijskim vrijednostima na normalne postignut je nakon mršavljenja kao posljedice barijatrijskih zahvata (177).

FF je linearno povezana s tjelesnom masom. Istraživanja provedena u skupini primatelja transplantiranoga bubrega potvrdila su snagu povezanosti. Nakon transplantacije bubreg se nastoji prilagoditi tijelu primatelja (245). Uočeno je kako je kod primatelja transplantiranoga bubrega FF nezavisno linearno povezana s indeksom tjelesne mase što je bilo neovisno o primjenjenoj medikamentnoj terapiji i denervaciji presatka (245). U praćenju transplantiranih osoba Bosma i sur. (245) su uočili da povećan ITM i povećana FF dovode do bržega gubitka presatka neovisno o AT i albuminuriji.

Pretile osobe u istraživanju Chagnaca i sur. su unosile mnogo više kuhinjske soli nego osobe iz kontrolne skupine s normalnim ITM (53). Fiziološki, veći unos kuhinjske soli prehranom smanjuje reapsorpciju natrija u proksimalnome tubulu. Krikken i sur. (246) su pokazali kako povećan unos kuhinjske soli povećava FF u pretilih, ali ne i u mršavih osoba. To je u skladu s ranijim istraživanjima koja su uočila kako je AH u pretilih osoba sol osjetljiva (247).

Povećana reapsorpcija natrija u proksimalnome tubulu dovodi do aktivacije tubuloglomerularne povratne sprege, dodatnoga lučenja renina iz makule dense, povećane proizvodnje angiotenzina II, glomerularne hipertenzije i ekspanzije intravaskularnoga volumena. Otvara se novi začarani krug gdje se sistemska AH prenosi na glomerularno klupko i potiče progresiju GHF i povišenje sistemskoga AT zbog veće reapsorpcije natrija. Ekspanzija volumena i velik unos kuhinjske soli u pretilih osoba bi trebao rezultirati

sniženjem aktivnosti RAAS sustava, međutim ne dolazi do supresije tkivnoga RAAS-a (54). Donedavno je GHF bila gledana samo u svjetlu patofiziološkog mehanizma za nastanak KBB u debljini (248),, ali je sve jasnije da igra važnu patofiziološku ulogu i u nastanku AH. Hall i sur. (249) su pokazali kako kod pretilih osoba nakupljanje masnoga tkiva (visceralno i bubrežno subkapsularno) povisuje intraabdominalni i perirenalni tlak što dovodi do mehaničkog pritiska na bubreg, porasta intersticijskoga tlaka, sporijega otjecanja urina i zbog toga pojačane reapsorpcije natrija ne samo u proksimalnome tubulu, već i u dugom kraku Henlejeve petlje. Budući da je broj nefrona zadan rođenjem, te se nefroni ne mogu umnažati, odgovor bubrega na porast tjelesne mase, a time i povećane metaboličke zahtjeve jest glomerulomegalija. Dugotrajne hemodinamske i strukture promjene glomerula u pretilih osoba mogu rezultirati sekundarnom fokalnom segmentalnom glomerulosklerozom.

#### 1.2.4.3. Glomerularna hiperfiltracija u fokalnoj segmetalnoj glomerulosklerozi

FSGS je jedan od najčešćih uzroka nefrotskoga sindroma u odraslih osoba. Primarna FSGS je heterogena skupina bolesti glomerula. Može biti uzrokovanu genski uvjetovanom bolešću s defektom citoskeleta nožica podocita (250) ili autoimunom reakcijom cirkulirajući solubilnih faktora i dijelova membrane glomerula. Za razliku od primarne FSGS, sekundarna FSGS se razvija nakon značajnog gubitka broja nefrona kada kompenzatori mehanizmi preostalih nefrona postaju nedostatni i dolazi do dalnjeg oštećenja. Neka od stanja i bolesti koje dovode do sekundarne FSGS su: kirurško odstranjenje > 60% mase bubrega, vezikouretralni refluks, oligomeganefron, anemija srpsatih stanica, opsežno ožiljavanje nakon teških glomerulonefritisa i debljina (251,252). Sva ta stanja karakterizira GHF na razini pojedinog nefrona. Patohistološki se radi o glomerulomegaliji i glomerulosklerozi, a za razliku od primarne FSGS, gubitak nožica podocita je segmentalan (252). Histološki najčešći oblik FSGS u pretilosti je perihilarni tip (252). Isto tako, nefrotski sindrom u sekundarnoj FSGS ima blaži ili kako neki vole označiti podmukao tijek, često bez izraženih edema i hipoaluminemije (251). Kompenzatorna GHF se događa simultano s glomerulomegalijom, povećanim odlaganjem ekstracelularnog matriksa, povećanjem broja stanica matriksa i endotelnih stanica. No odrasli podociti koji su visokodiferencirane stanice se ne mogu

umnažati, te stoga dolazi do razdvajanja nožica podocita čime se otvaraju razmaci na glomerularnoj bazalnoj membrani (210). Ovaj neimunološki proces se vrti u pozitivnoj povratnoj sprezi s proteinurijom koja potom povećava intraglomerularni tlak, potiče odlaganje proteina matriksa, fibrozu i daljnje pogoršanje bubrežne funkcije (210).

#### 1.2.4.5. Glomerularna hiperfiltracija u Fabryevoj bolesti

GHF je analizirana u istraživanju provedenom u skupini od 87 bolesnika s dokazanom Fabryjevom bolesti prosječne dobi od 38 godina (253). Isključeni su bili dijabetičari, osobe s nekom drugom bubrežnom bolesti, osobe koje su primale enzimatsku nadomjesnu terapiju, te osobe liječene nadomeštanjem bubrežne funkcije. GFR je određena pomoću CKD-Epi formule, a odsječna vrijednost za GHF je proizvoljno postavljena na  $130 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ . Mjera je korigirana za dob, te je za svaku godinu ispitanika iznad 40 godine života prag GHF umanjen za  $1 \text{ ml/min}$ . Prevalencija GHF je iznosila 24% za cijelu skupinu i 50% za mlađe od 40 godina. Čak 87,5% ispitanika nije imalo albuminuriju. Iznenadujuće, oboljeli od Fabyeve bolesti s GHF su imali manje KV bolesti, ali i manje drugih kliničkih obilježja Fabryeve bolesti. Nije bilo razlike u učestalosti GHF između muškaraca i žena. U multiploj regresijskoj analizi samo je dob zadržala nezavisnu povezanost s GHF i to na način da za svaku godinu života je omjer izgleda za GHF pada za 49%. Prema tubularnoj hipotezi (253) u ranoj fazi Fabryeve bolesti najprije dolazi do disfunkcije distalnoga tubula, što posljedično dovodi do slabije filtracije pripadajućega glomerula i hiperfiltracije okolnih glomerula. Danas se nadomjesna enzimatska terapija u Fabryjevoj bolesti odlaže do pojave proteinurije i/ili drugih pokazatelja oštećenja organa. Iznimka su Kanadske smjernice za liječenje Fabryeve bolesti koje nalažu enzimatsko nadomjesno liječenje ukoliko postoji GHF i ona padne za 15%. Odsječnu vrijednost su postavili na  $135 \text{ ml/min}$  i treba naglasiti kako su GFR mjerili radioizotopski (254).

#### 1.2.4.6. Glomerularna hiperfiltracija u autosomno dominantnoj policističnoj bolesti bubrega

Istraživanja kliničkoga tijeka bolesnika s ADPBB su pokazale kako brzina pada GFR izravno korelira s volumenom bubrega (255). Ta istraživanja su pokazala kako u ADPBB dolazi do rane vazokonstrikcije glomerularnih arteriola, povećanja indeksa otpora i smanjenja BPP, porasta FF i GHF na razini pojedinog nefrona uz očuvanu ukupnu GFR dugi niz godina (256). Zbog sniženoga bubrežnog protoka plazme u ADPBB je stimuliran RAAS sustav i pojačan učinak angiotenzina II osobito na postglomerularne arteriole (257). ADH ima višestruku ulogu u pogoršanju bubrežne funkcije u ADPBB. Njegova izravna uloga je u poticanju rasta cisti direktno preko svog drugog glasnika, cAMP-a u sabirnim kanalićima, a druga uloga mu je nešto neizravnija i zajednička napredovanju KBB bilo kojeg uzroka (258). Povećanjem broja cisti i razaranjem medule bubrega dolazi do nesposobnosti koncentracije urina u meduli (258), što je daljni poticaj još većem lučenju ADH. Drugi, indirektan mehanizam oštećenja bubrežne funkcije je dokazan na eksperimentalnim životinjskim modelima (259). ADH inducira značajnu GHF intenziteta koji je linearno proporcionalan s osmolalnošću urina (259). Točan mehanizam sigurno nije direktan, već kroz utjecaj ADH na tubuloglomerularnu povratnu spregu i distalni kanalić (259). Svakako treba napomenuti da veza ADH i osmolalnosti urina slijedi J oblik krivulje (259). Dok se pod utjecajem ADH stvara koncentrirani urin, kako bi zadovoljio zahtjeve za koncentracijom u meduli, bubreg povisuje GFR do razina GHF (259). Hiperfiltracija se vjerojatno nastavlja na razini pojedinog nefrona i kada dode do pada GFR, jer sposobnost koncentriranja urina ovisi najviše o dotoku tvari u distalni tubul. Slijedeći te tvrdnje Bankir i sur.(258) predlažu da mjerilo uspjeha liječenja ADPBB tolvaptanom (inhibitorm ADH receptora) osim mjerena prekursora ADH u plazmi bude i osmolalnost urina (258).

#### 1.2.4.7. Glomerularna hiperfiltracija i transplantacija bubrega

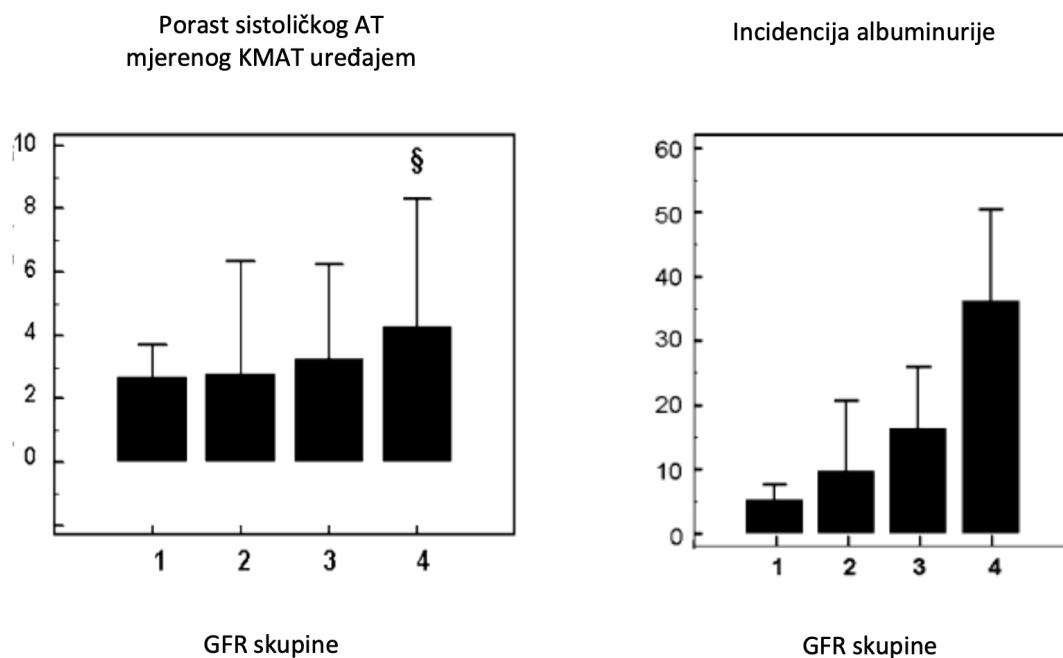
Transplantacija sa živog darivatelja ima značajno bolji kratkoročni i dugoročni ishod (260). Uzrok tome je kraće vrijeme hladne ishemije, bolja kvaliteta organa, planirana operacija i kraće vrijeme primatelja provedeno na dijalizi. Sve to čini transplantaciju sa živog darivatelja metodom izbora nadomještanja bubrežne funkcije (260). Ipak, darivatelji bubrega nisu potpuno lišeni posljedica ovog altruističnoga čina. Iako se prije operacije obavlja cijeli niz rigoroznih testova kojima se nastoji otkloniti bilo kakava sumnja da će darivateljevo zdravlje biti ugroženo darivanjem bubrega, darivatelj neosporno ostaje bez 50% bubrežne funkcije. Glavni patohistološki mehanizam oštećenja i budućih zdravstvenih poteškoća je GHF (261). U ALTOLD studiji (od eng. Assessing Long Term Outcome in Living Kidney Donors) GFR mjerena izravno klirensom ioheksola rastao je u darivatelja  $1.47 \pm 5.02$  ml/min/godinu u periodu 6 do 36 mjeseci nakon donacije. U skupini uparenih kontrola nađen je pad mGFR  $0.36 \pm 7.55$  ml/min/godinu ( $p=0.005$ ) (262). Nasuprot prijašnjem mišljenju kako nema povećanog rizika za darivatelja, a GHF je benigno stanje, sve je više dokaza velikih retrospektivnih studija dugoga praćenja koje donose dokaze o povećanom kardiovaskularnome, renalnom i povećanome riziku opće smrtnosti u živih darivatelja (263). Brojna istraživanja pokazuju da je rizik terminalne bubrežne bolesti darivatelja to veći što je darivatelj bio mlađi prilikom darivanja (261) čime se sugerira kako oštećenje uslijed adaptivne hiperfiltracije ima manifestaciju u obliku KBB 15 do 30 godina nakon darivateljstva. Srivastava i sur.(261) navode da je terminalna bubrežna bolest najčešće jedini ishod koji se u velikim retrospektivnim istraživanjima mjeri, što je tek vrh sante leda KBB čiji su blaži stadiji daleko češći.

#### 1.2.4.8. Glomerularna hiperfiltracija i arterijska hipertenzija

Osobe rođene prijevremeno i sa zastojem u intrauterinom rastu imaju povećan KV rizik i veću pojavnost AH u adolescenciji i odrasloj dobi (264). Prema Brennerovoj teoriji (201) prijevremeno rođene osobe imaju manji broj nefrona, hiperfiltraciju na razini pojedinoga nefrona i zadržavaju kuhinjsku sol što dovodi do razvoja AH. GHF je jedan od temeljnih

patofizioloških procesa koji ove osobe svrstava u skupinu visokoga KV rizik već od najranije mladosti. Ipak, tek manji broj hipertoničara ima GHF (52,194). Čini se da je za nastanak GHF potreban splet čimbenika kao što su muški spol, pretilost, mlađa dob (265). Dugo je poznata interakcija psihofizičkoga stresa, aktivacije simpatičkoga živčanog sustava, bubrežne hemodinamike i razvoja AH (266). U animalnim modelima stres dovodi do pojačane aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava i smanjenja BPP prevenstveno vazokonstrikcijom eferentne arteriole i pojačanom tubularnom reapsorpcijom natrija (267). Prekomjerna vazokonstrukcija i stimulacija RAAS sustava u hipertenzivnih muškaraca je uočena kao odgovor na blaži psihički stimulus (268). Schmieder i sur. (55) su uočili kako kod hipertoničara za isti porast AT nakon psihičkoga stresa dolazi do većega porasta GFR nego kod normotoničara. U normotoničara je u stresu došlo do smanjenja reninske aktivnosti plazme i razine angiotenzina II u krvi, dok je kod hipertoničara taj odgovor izostao. Autori su uočili izravnu povezanost razine primjenjenoga mentalnog stresa, angiotenzina II i porasta GFR. Nakon primjene ACE inhibitora u hipertoničara je izostao porast GFR do razine GHF. Porast GFR je u toj situaciji bio jednak porastu opaženom u normotoničara. Zaključili su kako je GHF u ranoj fazi AH posredovana angiotenzinom II i neprimjerenom aktivacijom RAAS sustava. To nije u skladu s Guytonovom tvrdnjom (62) kojom je objašnjavao kako nema porasta intraglomerualnog tlaka u ranim fazama AH jer prema njemu kao obrambeni mehanizam dolazi do vazokonstrukcije preglomerularnih arteriola koje štite glomerularno klupko od sistemske AH. No, svoja opažanja Guyton je temeljio na istraživanjima ispitanika u stanju mirovanja, a ne u stresnim okolnostima. Schmiederova grupa (269) je prepostavila kako u AH GHF prethodi razvoju hipertenzivne nefropatije. Palatini i sur. (192) su analizirajući podatke 1106 mlađih neliječenih hipertoničara ustanovili da su GHF češće mlađi muškarci s prekomjernom tjelesnom masom i višim sistoličkim AT izmjerenum KMAT-om (Kontinuirano Mjerenje Arterijskoga Tlaka) te je u njih češće prisutan efekt bijele kute; sve stanja koja se povezuju s pojačanom aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava. Efekt bijele kute se smatra kliničkim markerom hipereaktivnosti na stresnu situaciju (270). Takve osobe neće reagirati pretjeranom aktivacijom simpatikusa samo u prisutnosti liječnika, već i u drugim stresnim situacijama u svakodnevnome životu. U tom istraživanju rizik za GHF je bio 60% veći u osoba koje su imale efekt bijele kute što se podudaralo s većom količinom epinefrina u njihovom 24-satnome urinu. Tako je na drugačiji način potvrđena prepostavaka Schmiedera i sur. (55) kako u neliječenih hipertoničara psihički stres dovodi do promjena u

bubrežnoj hemodinamici, te da su glomeruli hipertoničara izloženi većem riziku oštećenja upravno zbog GHF. Iz iste su populacije Palatini i sur. (265) Incidencija albuminurije izdvojili 534 neliječena mlada hipertoničara koje su pratili 8,5 godina. Inicijalno su ih podijelili u dvije skupine: hiperfiltratori ( $\text{GFR} > 150 \text{ ml/min}$ ) i normofiltratori ( $\text{GFR} < 150 \text{ ml/min}$ ). S obzirom na ishod na kraju praćenja podjelili su ih u četiri skupine: normofiltratori koji su ostali normofiltratori (1.), normofiltratori koji su postali hiperfiltratori (2.), hiperfiltratori koji su ostali hiperfiltratori (3.) i hiperfiltratori koji su postali normofiltratori (4.). Trajni normofiltratori su bili stariji, mršaviji i imali su niže vrijednosti AT i srčane frekvencije. Hiperfiltratori koji su postali normofiltratori su imali veći porast AT, srčane frekvencije, glukoze u krvi i triglicerida. Tijekom perioda praćenja albuminurija je progresivno rasla od prve do četvrte skupine (slika 12).



Slika 12. Porast prosječnoga 24-satnog sistoličkog arterijskog tlaka i albuminurije u četiri skupine ispitanika razvrstanih ovisno o promjenama stadija glomerularne filtracije (preuzeto i prilagođeno Palatini i sur (265)

Ova longitudinalna studija je pokazala kako je inicijalna GHF povezana s pojavom albuminurije na kraju praćenja. Najveći rizik za razvoj albuminurije imale su osobe koje su od hiperfiltratora postale normofiltratori. Pad GFR i pojava albuminurije kod njih označava progresiju bubrežnoga oštećenja. U ovom istraživanju autori su pokazali kako tijek bubrežnoga oštećenja u arterijskoj hipertenziji ima sličan tijek kao i u dijabetičkoj bolesti bubrega (225).

#### 1.2.4.9. Glomerularna hiperfiltracija i predhipertenzija

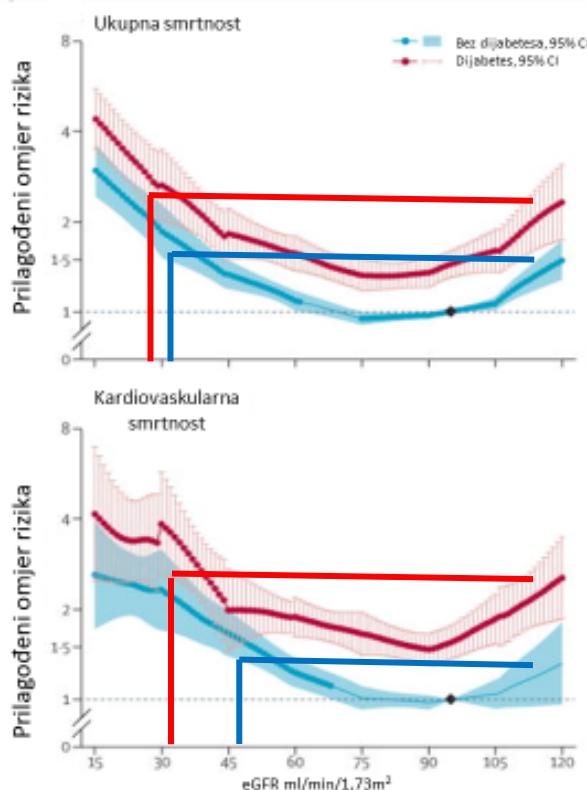
Predhipertenzija se pokazala u općoj populaciji kao značajan prediktor nastanka KBB ((271)). Istraživanje Okade i sur (52) najveće je dosada istraživanje na općoj populaciji koje povezuje predhipertenziju s GHF, dok nisu našli poveznice s predhipertenzijom i hipofiltracijom. U 10-ogodišnjem praćenju Iranske opće populacije (272) GHF je nosila 20% veći rizik za razvoj predhipertenzije. U metaanalizi Garofaola i sur. (101 predhipertenzija i hipertenzija nosile su povećan rizik za sniženje GFR (RRs 1.19 [95% CI, 1.07-1.33; I<sup>2</sup>=23.8%] i 1.76 [95% CI, 1.58-1.97; I<sup>2</sup>=37.7%]. No, dokazi za rizik razvoja KBB uz predhipertenziju su oprečni, kao što pokazuje velika HUNT 1 studija s više od 20 godina praćenja (273) u kojoj predhipertenzija nije nosila povišen rizik razvoja KBB ako nije bila udružena s pretilošću.

#### 1.2.5. Glomerularna hiperfiltracija, ukupni kardiovaskularni rizik i pogoršanje bubrežne funkcije

##### 1.2.5.1. Glomerularna hiperfiltracija i ukupni kardiovaskularni rizik

U metaanalizi Nitscha i sur. koja je uključila više od dva milijuna ispitanika (274) uočeno je da muškarci s većim vrijednostima GFR i bez albuminurije imaju povećan KV mortalitet. Analizom podataka u drugoj velikoj metaanalizi s više od milijun osoba visokoga KV rizika (229) dobiveni su rezultati o povezanosti GFR i KV mortaliteta te GFR i općega mortaliteta u obliku U, to jest i snižena GFR i GHF povezane su s povećanim rizikom KV i opće smrti i to ne samo u dijabetičara (Slika 13.) (229). U bolesnika sa šećernom bolesti glomerularna

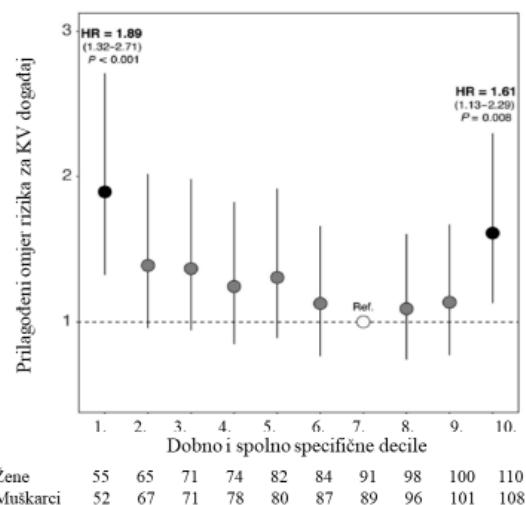
hiperfiltracija nosi jednak rizik kao i stadij 3B KBB, a u osoba bez šećerne bolesti kao stadij 3A KBB.



Slika 13. Povećana ukupna i KV smrtnost u osoba s glomerularnom filtracijom sa i bez šećerne bolesti (preuzeto i prilagođeno iz Fox 2013 (229).

Budući da su sve studije uključene u te metaanalize koristile serumski kreatinin u procjeni GFR, objašnjenje je često bilo da je povećana smrtnost povezana s većim vrijednostima GFR u određenog broja bolesnika koji su uključeni u ove studije posljedica male mišićne mase, kaheksije i terminalne kronične bolesti, to jest da taj rezultat *de facto* odražava fenomen reverzne epidemiologije. Terminalno bolesne osobe imaju lažno veću GFR, ali isto tako i veću smrtnost od bilo kojeg, pa tako i KV uzroka. Budući da je poznato kako su procjene GFR bilo korištenjem serumskoga kreatinina bilo cistatina C nepouzdane kod većih vrijednosti GFR, Eriksen i sur. (114) su analizirali rezultate 1521 nedijabetičara s normoalbuminurijom uključenih u RENIS-T6 istraživanje. GFR je mjerena klirensom ioheksola i promatrana je kao kontinuirana nezavisna varijabla. Omjeri izgleda za povećan cIMT, veličinu aterosklerotskoga plaka u karotidnoj arteriji i hipertrofiju lijeve klijetke su bili povećani u najvišoj kvartili GFR. Točan mehanizam povezanosti nije istražen, ali jedno

od objašnjenja bi moglo biti povećana aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava (274). Skupina autora (276) je objavila podatke iz multietničkoga registra koji su analizirali bubrežnu funkciju i KV ishode u više od 8 tisuća ispitanika koji su većinom hipertoničari i koji su bili praćeni oko šest godina. Značajan porast rizika za KV događaj uočen je u skupini niže GFR (median eGFR 54 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) i skupini povišene GFR (medijan 107 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) : HR 1,89 i HR 1,61 u odnosu na normofiltratore stratificirano za dobne dekade. Ponovno je dobivena U krivulja povezanosti KV rizika i GHF (slika 14.)



Slika 14. Povezanost glomerularne hiperfiltracije i KV rizika u hipertoničara . (eGFR ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vrijednosti su medijani unutar pojedine dekade) Preuzeto i prilagođeno prema Reboldi i sur.(276).

Albuminurija nije utjecala na ovakvu povezanost što je u skladu s opažanjima Eriksenom i sur. (114) koji nisu opazili razlike u vrijednostima albuminurije između normofiltratora i hiperfiltratora. Reboldiu (276) su zamjerili što su zaključke o GHF i KV riziku izvlačili iz međunarodnog registra KMAT-a, te je populaciju činilo više od 89 % hipertoničara. U radu Dupuis i sur. (277) izdvojeno je čak 9515 zdravih ispitanika srednje dobi (40-69 godina) koji su praćeni prosječno 70 mjeseci (slično kao i kod Reboldi sur. (276)). GHF je definirana kao ona eGFR prema CKD-Epi kreatinin jednadžbi iznad 95. percentile za dobnu dekadu i spol. Normalna bubrežna funkcija je definirana kao ona eGFR između 25-e i 75-e percentile, a ta skupina je poslužila kao kontrola. Dvije skupine nisu se razlikovale prema antropometrijskim, metaboličkim i parametrima brahijalnog i centralnoga tlaka, osim što su osobe s GHF bile nešto mlađe, imale višu srčanu frekvenciju i augmentacijski indeks. GHF je

bila značajno povezana s povećanim omjerom rizika za kardiovaskularni događaj (neprilagođeni HR 1,77, CI 95%, 1,20-2,44; P=0,003; prilagođeni HR 1,88; CI 95%, 1,3-2,74; p=0,001). Omjer rizika je ostao povišen za hiperfiltratore i nakon prilagodbe za dob, spol, srednji arterijski tlak, srčanu frekveciju, ITM, krtu tjelesnu masu, LDL, uk. kolesterol, razinu glukoze u krvi, pušenje.

Klinička važnost GHF je procjenjivana i u ARIC studiji (278). GFR je bila određena prema MDRD jednadžbi. eGFR veća od 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> je bila povezana sa značajno većim rizikom opće smrtnosti i terminalnoga bubrežnog zatajenja, ali ovi autori nisu našli povezanost s povećnim rizikom koronarne bolest ili moždanoga udara. U longitudinalnoj studiji u koju je bilo uključeno 43, 503 Koreanca, Park i sur. (196) su izvestili kako je GHF povezana s općom i KV smrtnosti (prilagođeni HR za opću smrtnost, 1.37; 95% CI, 1.11 do 1.70). Rezultati su bili prigodjeni za cijeli niz faktora uključujući i mišićnu masu mjerenu bioimpedancijom. Multivariatnim regresijskim analizama uočeno je kako je GHF dijagnosticirana na početku praćenja bila povezana s povećanim rizikom razvoja AH i KV, ali ne i šećerne bolesti (prilagođeni HR za AH, 1.30; 95% CI, 1.01 do 1.67 i KV bolest HR, 1.17; 95% CI, 1.01 do 1.35). Na kraju osmogodišnjega praćenja u osoba s GHF uočen je veći pad GFR u odnosu na normofiltratore što će biti elaborirano u nastavku.

### 1.2.5.2. Glomerularna hiperfiltracija i pogoršanje bubrežne funkcije

Kao što je već istaknuto GHF nije poremećaj prisutan samo u dijabetičara već se može dijagnosticirati i u nedijabetičara tj. u općoj populaciji gdje je najčešće povezana s predijabetesom (174), debljinom (53), metaboličkim sindromom (279), pušenjem cigareta (188) i AH (175). Melsom i sur. (174) su analizirali dvije skupine: opću populaciju grada Tromso uključenu u RENIS-T6 istraživanje u dobi od 50- 62 godine, i Pima Indijance koji su bili uključeni u DRDS istraživanje ili u intervencijsku studiju s losartanom (280,281). U skupini Pima Indijanaca je bilo 83% dijabetičara. GFR je mjerena u prvoj skupini pomoću klirensa ioheksola, a u Pima Indijanaca pomoću klirensa iotalamata. U općoj populaciji grada Tromso, ali ne i u Pima Indijanaca veća GFR je bila povezana s mlađom dobi, muškim spolom, povećanim ITM i većom koncentracijom glukoze u krvi (GUK) natašte. Dob, pušenje i omjer albumina i kreatinina u urinu (ACR od eng. albumin creatinin ratio) su bili

povezani sa strmijim padom GFR u Thomso kohorti, a GUK natašte, ACR i duljina trajanje šećerne bolesti u Pima kohorti u kojoj je najveći broj ispitanika imao šećernu bolest. Za početnih 10 ml/min višeg GFR od prosjeka skupine vezao se strmiji godišnji pad GFR za 0,31 ml/min više u Thomso kohorti i 0,46 ml/min više od ostatka skupine u Pima kohorti. Očito je kako GHF u dijabetičara nije jednak fenomen kao u nedijabetičara i kako u te dvije skupine ispitanika različiti čimbenici utječu na njen nastanak i progresiju bubrežne bolesti. Isto tako, GFR pada brže u dijabetičara koji su GHF u odnosu na GHF nedijabetičare.

### 1.2.5.3. Glomerularna hiperfiltracija i albuminurija

U eksperimentalnim studijama na životinjama potvrđena je Brennerova teorija kako GHF na razini jednoga nefrona predstavlja rizik za albuminuriju, a potom i za glomerulosklerozu (204). U animalnim modelima GHF na razini jednoga nefrona zajedno s hipertrofijom glomerula dovodi do mehaničkoga oštećenja glomerularnoga klupka i gubitka podocita što rezultira albuminurijom i glomerulosklerozom (210). Albuminurija nije samo važan marker i dijagnostički kriterij bubrežne bolesti, već je i nezavisni KV i renalni rizični čimbenik (49). Budući da u ljudi nije moguće mjeriti GFR pojedinoga nefrona neinvazivno, istraživači koriste ukupnu GFR kao surogat GHF na razini jednoga nefrona. Kao što je već navedeno ukupna GFR je povećana u velikog broja dijabetičara prije pojave albuminurije (175), a Melsom i sur. su uočili kako je glomerularna hiperfiltracija prediktor razvoja albuminurije u populaciji predijabetičara (175). Još je nejasno je li GHF čimbenik rizika za razvoj albuminurije u općoj populaciji. U kohorti od 1246 ispitanika iz RENIS-T6 studije GFR je mjerena klirensom ioheksola bazalno i na kraju praćenja od 5,6 godina. Uključeni su nedijabetičari bez bubrežne bolesti u šestoj životnoj dekadi. GFR nije indeksirana za površinu tijela. Prosječna promjena GFR je iznosila -0,94 ml/min/godinu. U 27,6% ispitanika došlo je do porasta GFR. Novonastala albuminurija je uočena u 14 ispitanika na kraju praćenja od kojih je u osmero uočen porast GFR, a u šestero pad GFR. Od svih promatranih nezavisnih varijabli s novonastalom albuminurijom su bili provezani porast GFR (glezano kao dihotomijska varijabla) i GUK natašte. Zaključak je istraživanja kako je porast GFR povezan s novonastalom albuminurijom u reprezentativnom uzorku opće nedijabetičke populacije

srednjih godina. Incidencija albuminurije u općoj populaciji iznosi 770/100 000 (189). Kumulativna incidencija albuminurije u dijabetičara se kreće od 18-27% godišnje i povećava s godinama trajanja dijabetesa (282). U hipertoničara su podaci šaroliki i incidencija se kreće između 4 i 46% (283). Ovo istraživanje podupire hipotezu kako je GHF obilježje ranog stadija KBB. I druga presječna istraživanja su uočila povezanost albuminurije i GHF u općoj populaciji (284). Slične rezultate dobili su Palatini i sur. u longitudinalnom praćenju hipertoničara (265). Autori međutim zaključuju kako je GHF prije marker nemjerenoga patofiziološkog procesa koji dovodi do albuminurije (npr. endotelna disfunkcija, oksidativni stres), a manje vjerojatno uzročni čimbenik albuminurije.

U ljudi gubitak funkcijskih nefrona starenjem nije u korelaciji sa smanjenjem volumena bubrega niti s padom GFR vjerojatno kao odraz hipertrfije ostatnih nefrona koji prelaze u stanje hiperfiltracije (166). S novonastalom albuminurijom se povezuju ne samo porast GFR već i porast volumena bubrega što može biti posljedica gubitka podocita ((285). Rezultati ove i morfoloških studija ukazuju kako je povećana GFR u starijih osoba odraz hiperfiltracije. Također je jasnije koji je mehanizam renoprotektivnih učinaka koji imaju ACE inhibitori, mršavljenje i SGLT2 antagonisti čije se djelovanje očituje u snižavanju GFR (175). Sve u svemu malo je opservacijskih longitudinalnih istraživanja o povezanosti albuminurije i GHF izvan dijabetičke populacije. Jedna od većih je istraživanje Lee i sur. (189) u općoj populaciji na oko 11 milijuna odraslih Korejanaca koji su išli na sistematske preglede u periodu praćenja od 5 godina. Uključeni su bili zdravi radno sposobni pojedinci dobi između 20 i 64 godine bez KBB i bez proteinuirje ( $eGFR > 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$  prema CKD-Epi i negativni proteini na test trakici). GHF je definirana kao vrijednost  $GFR > 95\text{-e percentile}$  populacije. Osobe s GHF statistički značajno su češće bili pušači, pili su alkohol češće od tri puta tjedno, nisu redovito vježbali, češće su bili hipertoničari ili dijabetičari. Nadalje, imali su statistički značajno viši sistolički i dijastolički AT, veći indeks tjelesne mase, veću koncentraciju GUK nataše i lošiji lipidni profil. Uočen je povećan omjer ugroženosti novonastalom proteinuirjom u osoba s GHF, koji je bio veći u dijabetičara nego u nedijabetičara i to nakon prilagodbe za dob, spol, AH, upotrebnu hipoglikemika, GUK nataše, trigliceride i LDL, tjelovježbu i konzumaciju alkohola. Povećan omjer ugroženosti u muškaraca je iznosio 1,083. Povećan omjer ugroženosti nije bio prisutan u žena s GHF. Ovo istraživanje je u skladu s istraživanjem Melsoma i sur. (175) u nedijabetičkoj populaciji. Oba istraživanja potvrđuju kako nastanak i/ili progresija GHF u promatranom vremenu nosi poveznicu s novonastalom

albuminurijom i kako ti poremećaji vjerojatno dijele patofiziološke mehanizme i ne mogu se pripisati jedino precjenjivanju vrijednosti GFR kao posljedici gubitka mišićne mase u sklopu kroničnih bolesti.

## **2. HIPOTEZA**

U osoba s predhipertenzijom glomerularna hiperfiltracija je nezavisni predkazatelj nastanka bubrežnoga oštećenja i povećanoga ukupnog kardiovaskularnog rizika.

### 3. CILJEVI RADA

#### 3.1 Opći ciljevi

1. U cijeloj skupini promatrane populacije, te posebno u osoba razvrstanih prema kategorijama arterijskoga tlaka u normotoničare, osobe s optimalnim arterijskim tlakom, predhipertoničare i neliječene hipertoničare u stadiju 1 arterijske hipertenzije odrediti učestalost glomerularne hiperfiltracije.
2. Analizirati kliničke i laboratorijske razlike te izračunati Framingham i Heart Score u skupinama predhipertenzivnih ispitanika razvrstanih prema glomerularnoj filtraciji u tri podskupine: 1) eGFR $< 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$  (oštećena bubrežna funkcija), 2) eGFR  $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  do granice glomerularne hiperfiltracije (normofiltratori) i 3) glomerulani hiperfiltratori definirani kao 95-a percentila za dobne dekade i spol.
3. U longitudinalnome praćenju odrediti je li glomerularna hiperfiltracija: a) predkazatelj nastanka albuminurije i pada GFR i b) povezana s većom učestalosti KV incidenata i smrtnosti.

#### 3.2 Specifični ciljevi

1. Odrediti čimbenike rizika u skupini predhipertoničara s glomerularnom hiperfiltracijom i usporediti ih s predhipertoničarima koji imaju normalnu ili sniženu glomerularnu filtraciju.
2. Odrediti čimbenike rizika za nastanak/progresiju albuminurije, pad GFR, te prelazak normotoničara u predhipertoničare, i predhipertoničara u stabilne hipertoničare.
3. U skupini predhipertoničara s glomerularnom hiperfiltracijom analizirati razlike između podskupina koji su na kraju praćenja ostali u stanju glomerularne hiperfiltracije, onih koji su postali normofiltratori i onih kojima je eGFR bila  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ .
4. Odrediti koja od uvriježenih formula za procjenu GFR (eGFR- MDRD, CKD EPI) ili Cockrof-Gault u cijeloj skupini, a napose u onih s glomerularnom

hiperfiltracijom najbolje korelira s eGFR određenim pomoću serumske razine cistatina C (eGFR/CysC).

## 2. ISPITANICI I METODE

### 4.1 Ispitanici

U ovom prospektivnom istraživanju analizirani su podaci 1106 ispitanika koji su dio skupine od 3135 ispitanika iz kontinentalnog ruralnog dijela Hrvatske koji su bili uključeni u epidemiološko-kliničko istraživanje u sklopu znanstveno-istraživačkoga projekta Ministarstva znanosti Republike Hrvatske „Endemska nefropatija u Hrvatskoj-epidemiologija, etiologija i patofiziologija“ (108-0000000-0329), Sveučilišnoga projekta "Kronična bubrežna bolest u Hrvatskoj" i projekta Hrvatskoga društva za hipertenziju „Predhipertenzija- kliničke osobitosti i kardiovaskularni rizik“, voditelj projekata akademik Bojan Jelaković. Cilj je bio obuhvatiti što veći broj stanovništva uključenih i korištena je strategija “door-to-door” (engl. za “od vrata do vrata”) za prikupljanje epidemioloških podataka i uzoraka krvi i urina za daljnju laboratorijsku analizu. Podaci su prikupljeni tijekom tri perlustracije (2005., 2008., 2010. godina), te podaci obuhvaćaju 60 do 75% populacije tog područja (ovisno o selu). Na slici 13. prikazan je način formiranja skupine ispitanika uključenih u ovo istraživanje. Osnovnu skupinu činilo je 3135 ispitanika uključenih u terenska istraživanja (perlustracije) 2005., 2008., i 2010. godine. Kao prvo, isključeni su bolesnici od endemske nefropatije (44) i sumnjivi da boluju od endemske nefropatije (206). Nakon toga isključeno je 1043 ispitanika kojima je nedostajao ili je bio neadekvatan neki od ključnih elemenata za postavljanje dijagnoze AH, KBB i za procjenu GFR (serumski kreatinin, uzorak jutarnjega urina, pravilno izmјeren AT) što čini ukupan broj ispitanika od 1852 s potrebnim podacima za dijagnozu AH i KBB.

Kriteriji uključenja u ovo istraživanje bili su:

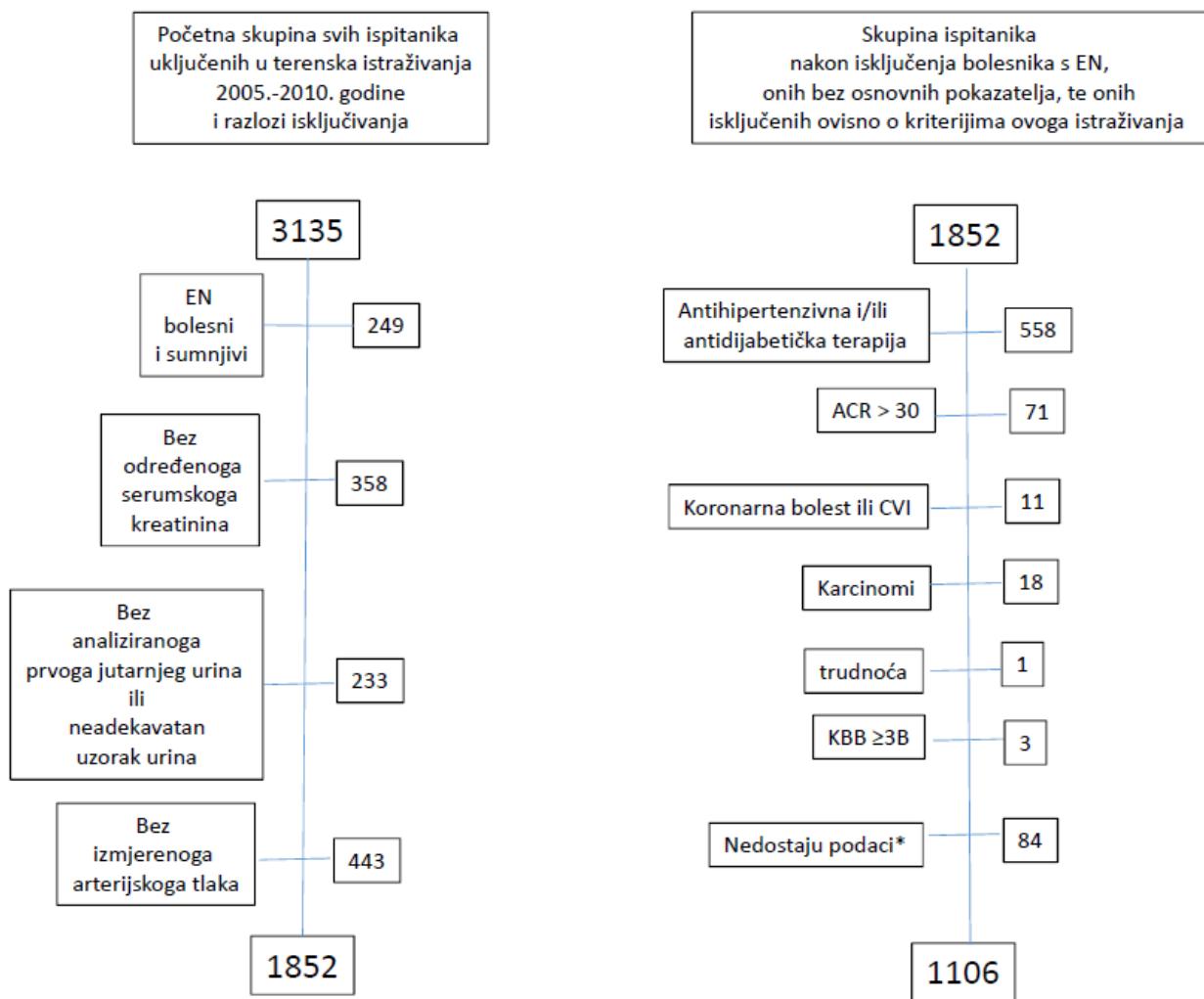
1. dob starija od 18 godina
2. podatak o tome da nisu bili liječeni zbog arterijske hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2, drugih kardioloških poremećaja ili bolesti i da nisu uzimali drugu kroničnu terapiju.

Kriteriji isključenja bili su:

1. liječena arterijska hipertenzija ili šećerna bolest,
2. preboljeli moždani udar ili infarkt miokarda,
3. srčano zatajenje,
4. fibrilacija atrija,
5. trudnoća i dojenje,
6. albuminurija  $> 30 \text{ mg/dl}$ ,
7. terminalna bolest, teški invaliditet, amputacija jednoga ili više udova, nepokretnost te
8. demencija ili psihička bolest.

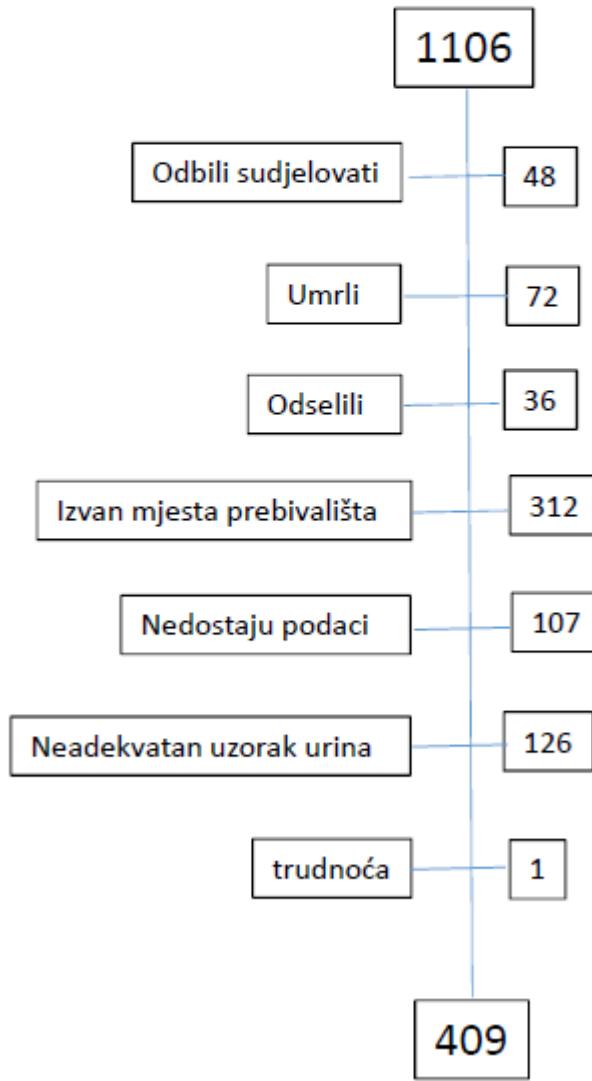
Na temelju isključujućih kriterija ovoga istraživanja isključeno je 558 ispitanika koji su liječeni antihipertenzivnim i/ili antidiabetičkim lijekovima, 30 ispitanika kojima je ACR bio  $> 30 \text{ mg/g}$ , 11 bolesnika s preboljelim KV ili cerebrovaskularnim incidentom, 18 bolesnika s karcinomima, 3 bolesnika s KBB  $\geq 3\text{B}$  stadij i jedna ispitanica koja je saznala da je trudna. Isključeno je također 84 ispitanika kojima su nedostajali određeni podaci (ITM, i/ili glukoza u krvi/i/ili ACR, i/ili podatak o terapiji) tako je konačan broj ispitanika uključen u presječno istraživanje bio 1106 (slika 15.)

Podaci 954 ispitanika analizirani su na kraju perioda praćenja u trećoj perlustraciji 2015. godine.



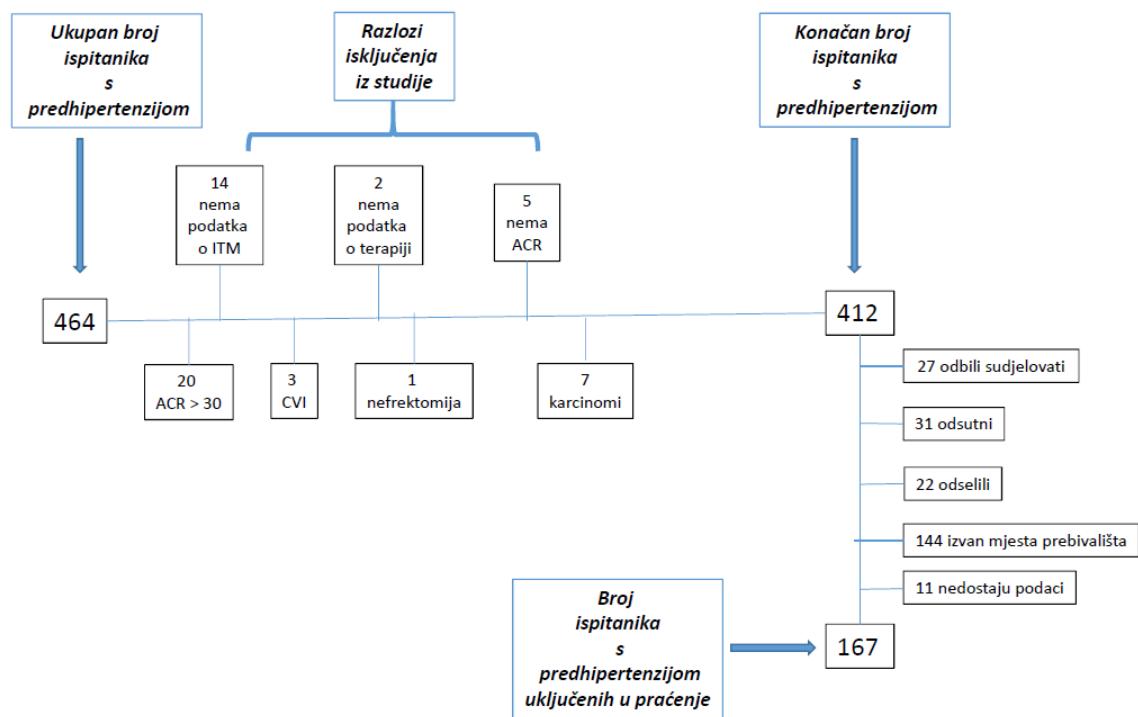
Slika 15. Dijagram pripreme osnovne skupine ispitanika uključenih u ovo istraživanje od osnovne skupine ispitanika uključenih u terenska istraživanja 2005.-2010. godine

Skupina ispitanika  
uključenih u terensko istraživanje  
2015.godine

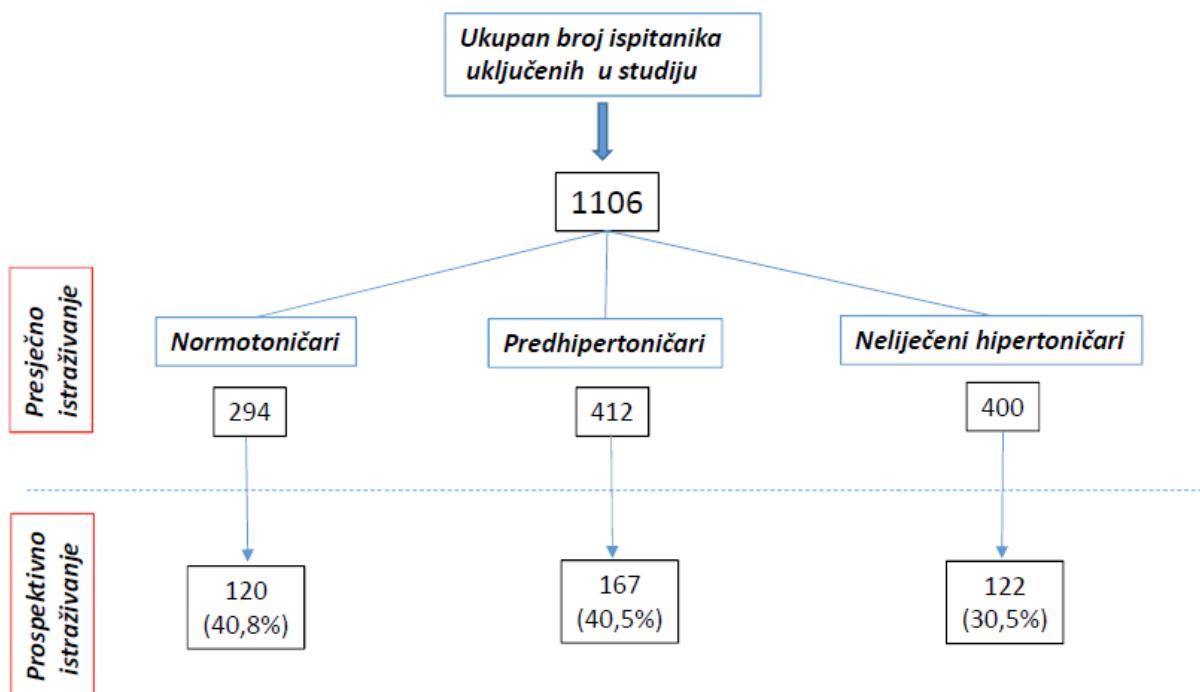


Slika 16. Dijagram uključivanja ispitanika uključenih u prospektivno istraživanje

Od 1106, u prospektivan dio istraživanja bilo je uključeno 409 ispitanika, a dijagram je prikazan na slici 16. Uključivanje i konačan broj ispitanika s predhipertenzijom prikazan je na slici 17, a na slici 18 ukupan broj ispitanika uključenih u presječno i prospektivno istraživanje razvrstanih prema kategorijama AT.



Slika 17. Dijagram pripreme skupine ispitanika s predhypertenzijom uključenih u ovo istraživanje



Slika 18. Ukupan broj ispitanika uključenih u presječno i prospektivno istraživanje razvrstani prema kategorijama arterijskoga tlaka

Istraživanja su odobrila etička povjerenstava Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo. Prije uključivanja u istraživanje svi ispitanici bili su upoznati s ciljevima istraživanja i svaki ispitanik je potpisao informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

## 4.2 Metode

### 4.2.1. Postupci

Plan straživanja bio je sljedeći: 1. dan su ispitanicima podijeljene bočice za skupljanje mokraće s točnim uputama o načinu uzimanju uzorka druge jutarnje mokraće; 2. dan je medicinsko osoblje boravilo u selima, a s ispitanicima je nakon što su potpisali suglasnost proveden opsežan upitnik od strane medicinskoga osoblja koji je sadržavao podatke iz osobne, obiteljske i epidemiološke anamneze.

### 4.2.2. Antropometrijski i klinički podaci

Svi ispitanici su klinički pregledani.

Tjelesna visina ispitanicima je izmjerena u stojećem položaju bez obuće, a tjelesna masa bez teških odjevnih predmeta. ITM je izračunat kao kvocijent tjelesne mase (kg) i kvadrata tjelesne visine (m). Ispitanici su kategorizirani u četiri skupine prema vrijednostima ITM koje su prikazane u tablici 10

Tablica 10. Kategorije zdravstvenoga rizika prema indeksu tjelesne mase

ITM (kg/m <sup>2</sup> )	Nutricijski status	Zdravstveni rizik povezan s prekomjernom tjelesnom masom
< 18,5	Nedovoljna tjelesna masa (pothranjenost)	Nizak
18,5 – 24,9	Poželjna tjelesna masa	Prosječan
25,0 – 29,9	Povećana tjelesna masa	Blago povećan
≥ 30	Debljina ili pretilost	Povećan (umjereno do izrazito)

Opseg struka mjeran je mjernom vrpcom u tri navrata pri čemu je za daljnje analize primjenjena aritmetička sredina tih mjeranja. Kao mjerilo centralne (visceralne)

pretilosti uzet je opseg struka veći od 102 cm za muškarce i veći od 88 cm za žene (tablica 11).

Tablica 11. Kategorije zdravstvenog rizika metaboličkih komplikacija debljine prema opsegu struka

Opseg struka (cm)		Zdravstveni rizik metaboličkih komplikacija debljine
muškarci	žene	Povećan rizik
> 94	> 80	Vrlo visok rizik
> 102	> 88	

Površina tijela (BSA) izračunata je koristeći DuBois&DuBois i Moestellerove jednadžbe (tablica 12). U obradi podataka koristili smo podatke dobivene Moestellerovom jednadžbom koja je preporučena od međunarodnih udrug, a statističkom obradom nismo našli razlika u BSA izračunatom DuBois&DuBois i Moestellerove jednadžbama.

Tablica 12. Jednadžbe za izračunavanje površine tijela

Jednadžba	
DuBois&DuBois	$BSA (m^2) = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$
Moesteller	$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{H(cm) \times W(kg)}{3600 \text{ cm} \frac{kg}{m^4}}}$

AT mjerjen je tri puta Omronovim tlakomjerom (Omron M3) koji mjeri AT i srčanu frekvenciju s odgovarajućom orukvicom na nedominantnoj ruci u sjedećem položaju nakon 5 minuta mirovanja prema preporukama Europskoga društva za hipertenziju (15). Ovisno o potrebi, tj. obujmu nadlaktice korištene su dvije vrste orukvica, standardna i velika. Iz zbroja drugoga i trećeg mjerenja je izračunata prosječna vrijednost AT koja je kasnije korištena u analizama. AH je definirana kao  $AT \geq 140/90$

mmHg i/ili uzimanje antihipertenzivne terapije. Na temelju izračunate vrijednosti AT ispitanici su kategorizirani u skupine prema JNC-7 klasifikaciji (6) (Tablica 13).

Tablica 13. Kategorije arterijskoga tlaka prema JNC-7 klasifikaciji

JNC-7 kategorija AT	SAT (mmHg)	DAT (mmHg)
Normalan 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

Šećerna bolest definirana je kao korištenje antidiabetička terapija i/ili vrijednost glukoze natašte  $>7$  mmol/L.

Status pušenja cigareta je definiran kao trenutni pušač, bivši pušač i nepušač.

Tahikardija je definirana prema recentnim smjernicama kao više od 80 otkucaja u minuti.

Patološki tlak pulsa (sistolički AT-dijastolički AT) je definiran kao veći od 60 mmHg. Ispitanici su prema vrijednostima HDL kolesterola stratificirani u tri kategorije:  $<1,03$  mmol/l;  $1,03-1,55$  mmol/l;  $>1,55$  mmol/l, prema vrijednostima LDL kolesterola u šest kategorija:  $<1,4$  mmol/l;  $1,4-1,7$  mmol/l;  $1,8-2,5$  mmol/l;  $2,6-2,9$  mmol/l;  $3,0-4,9$  mmol/l;  $>5,0$  mmol/l; a prema vrijednostima triglicerida u dvije kategorije:  $<1,7$  mmol/l;  $1,7-9,9$  mmol/l uz napomenu da niti jedan ispitanik nije imao trigliceride  $>9,9$  mmol/l. ACR je podijeljen u dvije podskupine:  $<10$  mg/g i  $10-29$  mg/g.

Nakon provedenog upitnika i učinjenoga kliničkog pregleda i mjerena uzorkovana je krv natašte te uzet uzorak prve i druge jutarnje mokraće. Uzorci su obilježavani jedinstvenom identifikacijskom šifrom te randomizirani kako bi se uklonila laboratorijska i istraživačka pristranost. Svi uzorci krvi i urina su nakon uzorkovanja bili centrifugirani u lokalno pripremljenom laboratoriju na terenu i pohranjeni na  $+4^{\circ}\text{C}$  u suhom ledu i isti dan transportirani u KBC Zagreb. Analiza svih uzoraka je obavljena isti dan u Kliničkome zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

#### 4.2.3. Laboratorijske metode

Kompletna krvna slika određivana je prema načelu laserske tehnologije rasipanja svjetlosti na uređajima Cell Dyn Sapphire i Sysmex XE 5000. Iz centrifugirane krvi (10 minuta na 3500 okretaja na sobnoj temperaturi) određene su serumske koncentracije kreatinina i glukoze na uređaju Olympus AU 2700, SAD, uz reagens tvrtke Beckman-Coulter. Kreatinin je određivan Jaffeeovom kinetičkom metodom s kontinuiranim mjeranjem uz linearnost testa unutar raspona koncentracije 18–2200 µmol/L za serum i plazmu. Kalibracije su izvedene s kalibratorima iste tvrtke sljedivima po metodi IDMS i referentnom materijalu smrznute ljudske plazme SRM909b, razina 2 Nacionalnoga instituta za standarde i tehnologiju (NIST, SAD) (288). Kreatinin u mokraći određen je na istom analitičkom sustavu, istom metodom kao u serumu s originalnim reagensima proizvođača uz automatsko razrjeđenje mokraće 1:10 fiziološkom otopinom. Kalibracije su izvedene originalnim kalibratorima istog proizvođača sljedivih po NIST referentnom materijalu SRM 914a (kreatinin čistoće  $99,7 \pm 0,3\%$ ) (289). Kontinuirana unutarnja kontrola kvalitete provedena je tijekom cijele studije upotrebom materijala za kontrolu kvalitete koji su pružili odgovarajući proizvođači. Albumin i alfa-1-mikroglobulin u mokraći određeni su iz prvoga i drugoga jutarnjeg uzorka lateks-imunonefometrijskom metodom standardiziranom primjenom primarnog kalibratora ERM-DA470 na uređaju Behring Nephelometer Analyzer II uz osjetljivost metode od 3,0 mg/L za albumin i 0,4 mg/dL za alfa-1-mikroglobulin. Specifična težina urina određena je test trakicama, tzv. suhom kemijom (reflektantna fotometrija s anionskim polielektrolitom). Iz krvi (10 minuta na 3500 okretaja na sobnoj temperaturi) izmjereni su trigliceridi (fotometrija s glicerolfosfat-oksidazom, GPOPAP), ukupni kolesterol (fotometrija s kolesterol-oksidazom, CHOD-PAP), HDL-kolesterol (homogena enzimoimuno inhibicijska 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:C-reaktivni protein (imunoturbidimetrijska metoda s lateks česticama); mokraćna kiselina (fotometrijska metoda s urikazom); elektroliti u serumu (indirektna potenciometrijska metoda) i

inzulin (elektrokemiluminescentna imunoanaliza ECLIA; mjerni instrument Cobas e 411, Roche). Inzulinska rezistencija procjenjena je HOMA metodom, odnosno HOMA-IR (engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) (290).

$HOMA-IR = [\text{Inzulin } (\mu\text{IU/mL})] \times [\text{Glukoza}] (\text{mmol/L}) / 22,5$ . Prema vrijednostima HOMA-IR jednadžbe ispitanici su klasificirani u skupine: < 1,0 inszulinska osjetljivost; 1,9-2,8 umjerena inzulinska osjetljivost; > 2,9 teška inzulinska rezitencija. Koncentracija adiponektina i leptina određene su enzymimunokemijskom metodom (Behring GmbH, Njemačka). Iz uzorka jutarnje mokraće određeni su kreatinin (gore opisana metoda), te natrij i kalij (indirektna potenciometrijska metoda). Iz analiza su isključeni uzorci urina u kojima je kreatinin u urinu bio < 0,5 ili > 3,0 i/ili nije bila adekvatna gustoća urina i/ili su bili prisutni znakovi uroinfekta (leukocitna esteraza ++, nitriti i leukociturijski) i/ili je bila prisutna hematurija. Dodatno su kod određivanja natrija i kalija isključeni uzorci urina s vrijednostima natrija < 4 mmol/l i > 260 mmol/l, odnosno uzorci urina s kalijem < 3 i > 102 mmol/l.

Jednadžbe za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije prema Tanaka metodi (291):

- (1)  $PRKr (\text{mg/dan}) = -2.04 \times \text{dob (godine)} + 14.89 \times \text{tjelesna masa (kg)} + 16.14 \times \text{tjelesna visina (cm)} - 2244.45;$
- (2)  $\text{NaUp (mEq/mmol)} = [\text{Na u urinu (mEq/L)} / \{\text{[Kr u urinu (mg/dl)} \times 10\}] \times KrPr (\text{mg/dan})$
- (3)  $\text{KUp (mEq/mmol)} = [\text{K u urinu (mEq/L)} / \{\text{[Kr u urinu (mg/dl)} \times 10\}] \times KrPr (\text{mg/dan})$
- (4) Procjenjena 24-satna UNaV (mEq/dan) =  $21.98 \times XNa^{0.392}$ ;
- (5) Procjenjena 24-satna UKV (mEq/dan) =  $7.59 \times XK^{0.431}$ ;

Hipoteze za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije:

1. 24-satna UKrV=PRKr
2. 24-satna UNaV (ili 24-satnaUKV)/24-satnaUKrV ~  $\text{Na}_{\text{porcija urina}} (\text{ili } K_{\text{porcija urina}}) / Cr_{\text{porcija urina}}$
3. 24-satna UNaV (ili 24-satna UKV) ~  $\text{Na}_{\text{porcija urina}} (\text{ili } K_{\text{porcija urina}}) / Kr_{\text{porcija urina}} \times PRKr$

$PRKr = \text{predviđena 24-satna urinarna ekskrecija kreatinina (mg/dan)}$ ;

$NaUp = \text{konzentracija Na u porciji urina (mEq/mmol)}$ ;  $KUp = \text{konzentracija K u porciji urina (mEq/mmol)}$ ; Procjenjena 24-satna UNaV=procjenjena 24-satna natriurija (mEq/dan);

Procjenjena 24-satna UKV=procjenjena 24-satna kaliurija (mEq/dan);  $KrUp = \text{konzentracija kreatinina u porciji urina (mg/dl)}$ ;  $XNa (\text{ili } XK) = NaUp (\text{or } KUp) / CrUp \times PRKr$

Jednadžbe za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije prema Kawasaki metodi (292):

1.  $PrKr = 15,12 \times \text{tjelesna masa (kg)} + 7,39 \times \text{tjelesna visina (cm)} - 12,63 \times \text{dob (godine)} - 79,9$  (muški spol)
2.  $PrKr = 8,58 \times \text{tjelesna masa (kg)} + 5,09 \times \text{tjelesna visina (cm)} - 4,72 \times \text{dob (godine)} - 74,95$  (ženski spol)
3.  $\text{NaUp (mEq/mmol)} = \{\text{[Na u urinu (mEq/L)]} / [\text{Kr u urinu (mg/dl)} \times 10] \} \times \text{KrPr (mg)}$
4. Procjenjena 24-satna urinarna ekskrecija Na (mEq/dan) =  $16,3 \times \sqrt{[(\text{NaUp}) \times (\text{PrKr})]}$
5. Procjenjena 24-satna urinarna ekskrecija K (mEq/dan) =  $7,2 \times \sqrt{[(\text{KUp}) \times (\text{PrKr})]}$

*PrKr=predviđena 24-satna urinarna ekskrecija kreatinina; NaUp = koncentracija Na u porciji urina (mEq/mmol)*

Jednadžbe za procjenu 24-satne natriurije i 24-satne kaliurije prema Intersalt metodi (293):

1. 24-satna UNa (mmol/dan) =  $25,46 + [0,46 \times \text{NaUp (mmol/L)}] - [2,75 \times \text{KrUp (mg/dl)}] - [0,13 \times \text{KUp (mmol/L)}] + [(4,10 \times \text{ITM (kg/m}^2\text{)}) + [(0,26 \times \text{dob (kg)}]]$  (muški spol)
2. 24-satna UNa (mmol/dan) =  $5,07 \times [0,34 \times \text{NaUp (mmol/L)}] - [2,16 \times \text{KrUp (mg/dl)}] - [0,09 \times \text{KUp (mmol/L)}] + [2,39 \times \text{ITM (kg/m}^2\text{)}] + [2,35 \times \text{Dob (godine)}] - [0,03 \times \text{Dob}^2]$  (ženski spol)

*24-satna UNa= 24-satna natriurija (mmol/dan);NaUp (ili KUp)= koncentracija natrija(ili kalija) u porciji urina (mmol/L);KrUP= koncentracija kreatinina u porciji urina (mg/dl)*

Uzorci druge jutarnje mokraće za određivanje biljega oštećenja proksimalnog tubula kidney injury molecule-1 (KIM-1), faktor rasta hepatocita (HGF) i interferonom inducirani protein 10 (IP-10) , te za NAG centrifugirani su unutar 2 sata od prikupljanja (centrifugiranje 10 minuta na 1500 okretaja na sobnoj temperaturi) te su odmah nakog toga bili pohranjeni na suhom ledu. Uzorci krvi i mokraće su isti dan transportirani u Zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb gdje je učinjena laboratorijska obrada. Uzorci mokraće za određivanje biljega oštećenja proksimalnog tubula (KIM-1, HGF, IP-10) bili su pohranjeni u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb u zamrzivaču na  $-80^{\circ}\text{C}$  do slanja u Boston, SAD gdje su analizirani u suradnji s profesorom Josephom Bonventre.

Transport u SAD proveden je odgovarajućim kurirskim službama uz osiguranje optimalnih uvjeta slanja uzoraka koji su se nalazili u suhom ledu u stiropornim kutijama te su na odredište stigli u adekvatnom stanju. Imunotest temeljen na tehnologiji mikročesticama (*micro bead-based assay*) za određivanje KIM-1 razvijen je 2008. godine u studiji Vaidye i sur. (294), dok su navedene analize za HGF i IP-1 učinjene uz pomoć komercijalno dostupnih testova (*Bio-Rad Laboratories*). Biljezi tubularnog oštećenja KIM-1, HGF i IP-10 standardizirani su prema vrijednostima kreatinina u mokraći i izraženi kao njihov omjer u mjernoj jedinici ng/g kreatinina. Uzorci mokraće za određivanje TGF- $\beta$  su također bili pohranjeni u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb u zamrzivaču na -80°C, a uzorci za LAP na -20°C do slanja u Brisel,Belgija ponovno za TGF- $\beta$  na suhom ledu i LAP s ohlađenim termojastucicima u stiropornim kutijama.Iz supernatanta druge jutranje mokraće (centrifugiranje 10 minuta na 1500 okretaja pri sobnoj temperaturi) je određen TGF- $\beta$  i leucin aminopeptidaza (LAP) u suradnji s dr. Joelle Nortiere. TGF- $\beta$  je određen biološkim testom TGF- $\beta$  osjetljivih BL41 stanica (stanice Burkitt limfoma) s luciferaznom aktivnosti (295). Dobiveni rezultati su izraženi kao količina TGF- $\beta$  u ng/g kreatinina u mokraći. Ukratko, 250  $\mu$ L uzorka mokraće se inkubiralo 18 sati s 1 mL BL41 stanica (106/mL). Luciferazna aktivnost se određivala luminometrom (Centro LB 960 Microplate Luminometer, Berthold Technologies GmbH&Co. KG) pomocu kita za lucifera (Promega, Charbonnieres,Francuska) prema uputama proizvodaca. Koncentracija TGF- $\beta$  se izračunavala iz standardnih krivulja luciferazne aktivnosti dobivenih svakim izvođenjem postupka s poznatim različitim koncentracijama razrjeđenih uzoraka. TGF- $\beta$  specifičnost testa se ispitivala tako što se 250 $\mu$ L uzorka mokraće s pozitivnim TGF- $\beta$  om inkubirao jedan sat na 4°C s i bez 0,5 $\mu$ g neutralizirajućih anti TGF- $\beta$  protutijela (R&D System, Abingdon, Ujedinjeno Kraljevstvo) prije dodavanja stanica. Količina LAP u mokraći se određivala spektrofluometrijski nakon razjedivanja uzorka 1:30 sTris-HCl puferom (pH 7,6). Tako razrjeđeni uzorak mokraće s nepoznatom koncentracijom LAP u mokraći inkubiran je sa sintetskim supstratom leucin-7-amido-4-metil-kumarin (AMC) (Bachem, Bubendorf, Švicarska) na 37°C šezdeset minuta. Nakon zagrijavanja uzorka mokraće na 95°C pet minuta spektrofluometrijski izmjerena je količina oslobođenog AMC pri valnim duljinama od 367 i 440 nm. Izmjerena količina AMC je konvertirana u

mU/mL mokraće te je iz kalibracijske krivulje s poznatim koncentracijama LAP u mokraći dobivenih tijekom inkubacije s AMC određena količina LAP u mokraći. Iz uzorka mokraće određen je kreatinin te konacni rezultat LAP izražen po gramu kreatinina (U/g). Određivanje KIM-1, HGF, IP-10 i NAG su određivane u sklopu istraživanja provedenog tijekom izrade doktorske disertacije dr. Jelene Kos, a TGF- $\beta$  i LAP u sklopu istraživanja provedenog tijekom izrade doktorske disertacije dr. Živke Dike, a u ovom radu je analizirana njihova povezanost s glomerularnom hiperfiltracijom.

#### 4.2.4. Procjena glomerularne filtracije

Procjenjena GFR je izračunata pomoću CKD-EPI jednadžbe koristeći vrijednosti serumskoga kreatinina izražena za prosječnu, jedinstvenu BSA od  $1,73m^2$ . Ova jednadžba obuhvaća četiri varijable i koristi se dvama nagibima krivulje (engl. 2-slope spline) za modeliranje odnosa između procijenjene GFR i kreatinina u serumu s posebnim odnosom za dob, spol i rasu. Budući da je jednadžba evaluirana prema vrijednostima serumskoga kreatinina izmјerenoga kompenziranom Jafféovom metodom, prije uvrštavanja u jednadžbu vrijednosti su serumskoga kreatinina svih ispitanika korigirane (296).

Vrijednosti eGFR su zatim izračunate pomoću de-indeksiranih jednadžbi koristeći srednju vrijednost BSA svih ispitanika ove skupine koje su dobivene pomoću DuBois&DuBois i Moesteller jednadžbi (CKD-DB i CKD-M) i konačno koristeći iste jednadžbe, ali sada koristeći individualne vrijednosti BSA svakoga pojedinca (CKD-DBi i CKD-Mi) (tablica 14). Osim toga, GFR smo izračunali pomoću Cockcroft-Gault i Salazar-Corcoran jednadžbi. Svojstvo Cockcroft-Gault jednadžbe jest ovisnost glomerularne filtracije o dobi, a Salazar-Corcoran jednadžba izvedena je u pretilih osoba.

Tablica 14. Jednadžbe korištene za procjenu glomerularne filtracije

Jednadžba			
eGFR prilagodba za BSA	$eGFR(\text{mL/min}) = eGFR (\text{mL/min}/1,73\text{m}^2) \times BSA/1,73\text{m}^2$		
CKD-DB	$eGFR = eGFR(\text{CKD-EPI}) \times 1,87\text{m}^2/1,73\text{m}^2$		
CKD-M	$eGFR = eGFR(\text{CKD-EPI}) \times 1,90\text{m}^2/1,73\text{m}^2$		
CKD-Dbi (apsolutna GFR)	$eGFR = eGFR(\text{CKD-EPI}) \times W^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184 / 1,73\text{m}^2$		
CKD-Mi (apsolutna GFR)	$eGFR = eGFR(\text{CKD-EPI}) \times \sqrt{\frac{H(\text{cm}) \times W(\text{kg})}{3600 \text{ cm} \cdot \text{kg} / \text{m}^4}} / 1,73\text{m}^2$		
Cockcroft-Gault	$GFR (\text{ml/min}) = [140 - \text{dob (godine)}] \times \text{tjelesna masa (kg)}/0,81 \times \text{serumski kreatinin (\mu mol/L)} \times 0,85 \text{ za žene (ili 1,0 za muškarce)}$		
Salazar-Corcoran	Žene	$eGFR = \frac{(146 - \text{Age}) \times [(0,287 \times W) + (9,74 \times H^2)]}{(60 \times S_{Cr})}$	
	Muškarci	$eGFR = \frac{(137 - \text{Age}) \times [(0,285 \times W) + (12,1 \times H^2)]}{(51 \times S_{Cr})}$	
Rasa i spol	Serumski kreatinin μmol/L (mg/dl)	CKD-EPI jednadžba	
Bijela rasa žene	≤62 (≤0,7) >62 (>0,7)	$GFR = 144x(\text{Scr}/0,7)^{-0,329}x(0,993)^{\text{Dob}}$ $GFR = 144x(\text{Scr}/0,7)^{-1,209}x(0,993)^{\text{Dob}}$	
Bijela rasa muškarci	≤80 (≤0,9) >80 (>0,9)	$GFR = 141x(\text{Scr}/0,9)^{-0,411}x(0,993)^{\text{Dob}}$ $GFR = 141x(\text{Scr}/0,9)^{-1,209}x(0,993)^{\text{Dob}}$	
Jedinstvena CKD EPI	$GFR = 141x \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-209} \times 0,993^{\text{Dob}} \times 1,018(\text{žene}) \times 1,159(\text{crna rasa})$		

BSA: površina tijela; W: tjelesna masa u kilogramima; H: tjelesna visina u centimetrima, Age: starosna dob u godinama, Scr: serumski kreatinin u mg/dl

Ispitanici su prema KDIGO smjernicama klasificirani u stadije KBB ovisno o vrijednostima eGFR (125) (tablica 5 u uvodu). GHF je definirana kao vrijednost eGFR iznad 95-og percentila izračunata pomoću CKD-EPI, CKD-Di, CKD-Mi i Salazar Corcoran jednadžbi za svaku dobnu dekadu ovisno o spolu. Dekade su definirane kao ≤ 30 godina, 31-40 godina, 41-50 godina, 51-60 godina, 61-70 godina, 71-80 godina, 81-90 godina.

Pad eGFR izračunat je kao razlika eGFR na kraju praćenja i eGFR na prvom pregledu. Prosječna godišnja promjena eGFR izračunata je tako što je dobivena razlika podijeljena s brojem godina praćanja svakoga pojedinog ispitanika. Ovisno o tijeku, tj. dobivenim vrijednostima razlika eGFR na kraju praćenja i eGFR bazalno ispitanici su podijeljeni u skupine: pad manji od 1

ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/godinu = nema promjene; pad 1-3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/godinu= umjeren pad; > 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/godinu= ubrzan pad; porast < 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/godinu = nema promjene; 1-5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/godinu= umjeren porast; porast > 5 = značajan porast

#### 4.2.5. Procjena kardiovaskularnog rizika

Koristeći “Framingham 10 Year Risk of General Cardiovascular Disease” bodovni sustav procjenjen je desetogodišnji kardiovaskularni rizik svim ispitanicima posebno za žene i posebno za muškarce koristeći dolje navedene jednadžbe (297).

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

*Rizični faktor*

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

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

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

*Rizični faktor*

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

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

Ispitanici su klasificirani u skupinu niskoga rizika (FRS < 10%), umjerenoga rizika (FRS 10-20%) i visokog rizika (> 20%).

Koristeći SCORE bodovni sustav procjenjen je desetogodišnji rizik fatalnih kardiovaskularnih događaja prema rezultatima Score projekta i na način koji je naveden u originalnoj referenci (298). Budući da se Hrvatska ubraja u visokorizične zemlje korišteni su koeficijenti za visokorizične populacije.

$$Rizik_{10} = 1 - \frac{(\exp(-\exp(\alpha) \times (dob-10)^p))^{\exp(w)}}{(\exp(-\exp(\alpha) \times (dob-20)^p))^{\exp(w)}} \quad (1)$$

$$w = \beta_{kolesterol}(kolesterol - 6) + \beta_{SAT}(SAT - 120) + \beta_{pušač}(trenutni pušač) \quad (2)$$

$$KVB Rizik_{10} = KSB\_Rizik_{10} + OstaleKVB\_Rizik_{10}$$

KVD - kardiovaskularna bolest; KSB – koronarna srčana bolest

Tablica 15. Koeficijentni za jednadžbu

	KSB	Ostale KVB
Trenutni pušač (0 ili 1)	0.71	0.63
Kolesterol (mmol/L)	0.24	0.020
Sistolički tlak (mmHg)	0.018	0.022

Tablica 16.  $\beta$  koeficijenti za jednadžbu (2)

		KSB		Ostale KVB	
		$\alpha$	$p$	$\alpha$	$p$
Visoki rizik	Muškarci	-21.0	4.62	-25.7	5.47
	Žene	-28.7	6.23	-30.0	6.42

Ispitanici su klasificirani u

skupinu niskoga rizika (SCORE < 1%), umjerenoga (SCORE 1-5%), visokoga (SCORE 5-10%) i vrlo visokoga rizika (SCORE > 10%).

Formula za ePWV (299)

$$9.587 - (0.402 \times \text{dob}) + [4.560 \times 0.001 \times (\text{dob}^2)] - [2.621 \times 0.00001 \times (\text{dob}^2) \times \text{SAT}] + (3.176 \times 0.001 \times \text{dob} \times \text{SAT}) - (1.832 \times 0.01 \times \text{SAT})$$

SAT- srednji arterijski tlak

#### 4.3. Statističke metode

Kategoriskske varijable prikazane su u obliku postotaka, a kontinuirane varijable kao aritmetička sredina sa standardnom devijacijom ili kao medijani s interkvartilnim rasponom (25. i 75. percentil). Distribucija podataka testirana je D'Agostino Pearsonovim testom i grafički. Za usporedbu više od dvije skupine pravilno raspodjeljenih varijabli korištena je analiza varijance (ANOVA) i Tukey-Kramer test za post hoc analizu, a za usporedbu više od dvije skupine nepravilno raspodjeljenih varijabli Kruskal-Wallis test te post hoc Mann-Whitney U-test.

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 Bonferroni, Scheffe) ili Kruskal Wallisovim testom (Post-hoc Conferoni) u ovisnosti o normalnosti raspodjele. Primjenom regresijske multivarijatne analize ispitan je utjecaj nezavisnih prediktora na predhipertenziju i KBB. 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 primjenjena 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.

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija, te kao medijani i interkvartilni rasponi (IQR) (kada distribucija nije bila pravilna), dok su kvalitativni podaci prikazani kao postotci (uz navođenje apsolutnih vrijednosti).

Kolmogorov Smirnovljev test je korišten za procjenu distribucije uzorka. S obzirom da sve analizirane varijable nisu imale normalnu raspodjelu, korišteni su neparametrijski testovi. Srednje vrijednosti kontinuiranih varijabli izražene su medijanom (C) i IQR (25.-75.percentil). Nominalne i ordinalne, odnosno kategoriskske varijable prikazane su raspodjelom učestalosti po skupinama i postotkom za svaku pojedinu skupinu. Za utvrđivanje razlika u kontinuiranim varijablama između dva nezavisna uzorka upotrebljen

je Mann-Whitneyjev U-test, a između više od dva nezavisna uzorka korišten je Kruskal-Wallis test za neparametrijsku raščlambu s post hoc Mann-Whitneyev U-testom. Za usporedbu varijabli na početku i nakon praćenja je korišten Student-t test i Wilcoxonov test. Za utvrđivanje razlika u kategorijskim varijablama među proporcijama između dva nezavisna uzorka rađen je  $\chi^2$ -test,  $\chi^2$  za post hoc raščlambu, te omjer šansi (OR, engl. odds ratio) s pripadnim 95% intervalom pouzdanosti (95%CI, engl. 95% confidence interval).

Korelacije između pojedinih parametara određene su Pearson-ovim testom za normalno distribuirane varijable, a Spearmann-ovom skalom za ne-normalno distribuirane varijable. Analiza preživljjenja je učinjena pomoću Kaplan-Meier krivulja dok su omjeri rizika procijenjeni Coxovom proporcionalnom regresijom. Provedena je multipla regresijska analiza uz tri modela kako bi se procijenila nezavisna povezanost multiplih nezavisnih varijabli s parametrima krutosti arterija (PWV i AIx).

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina ( $\pm$  standardna devijacija) i/ili 95-postotni interval pouzdanosti (95 % CI) za normalno raspodijeljene varijable, te kao broj (%) za kategoriske varijable. Normalnost raspodjele za kontinuirane varijable ispitana je Shapiro-Wilkovim testom. Raspodjele podataka za dob, tjelesnu masu i kreatinin odstupale su od normalne distribucije pa je za usporedbu korišten Mann-Whitneyev test, dok je za usporedbu učestalost dijabetesa i hipertenzije u muškaraca i žena korišten kvadrat test ( $\chi^2$  test).

Za usporedbe prema dijabetesu i hipertenziji korišten je t-test za usporedbu dviju skupina nezavisnih uzoraka (engl. independent samples t-test).

U modelima viševarijantne linearne regresije analizirana je povezanost glomerularne filtracije (izračunane prema različitim jednadžbama) i stadija KBB kao zavisnih varijabli s prediktorima kao što su dob, prisutnost povišenoga arterijskog tlaka i šećerne bolesti u osobnoj anamnezi.

Za svaku prediktivnu jednadžbu (CG - CockcroftGault, MDRD2 - Modification of Diet in Renal Disease Study, MCQE - Mayo Clinic quadratic equation i CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) određene su osjetljivost (vjerojatnost da će jednadžba pokazati da ima bolesti kad je doista i ima, tj. da neće biti lažno pozitivnih) i

specifičnost (vjerojatnost da će jednadžba pokazati da nema bolesti u slučaju kad je doista i nema, tj. da neće biti lažno negativnih).

Bland Altmanovom analizom utvrđena je razlika i procijenjeno je odstupanje pojedinih jednadžbi u klasifikaciji ispitanika u stadije bubrežnog oštećenja 3, 4 i 5. Također, procijenjen je interval podudarnosti unutar kojeg se nalazi 95% razlika između određivanja.

Dijagnostičkim omjerom izgleda (engl. odds ratio, DOR) procijenjeni su izgledi koja jednadžba, točnije klasificira ispitanike u stadije bubrežnog oštećenja 3, 4 i 5. Cohenovom kapa-statistikom procijenjen je stupanj slaganja jednadžbi u klasifikaciji ispitanika u stadije 3, 4 i 5.

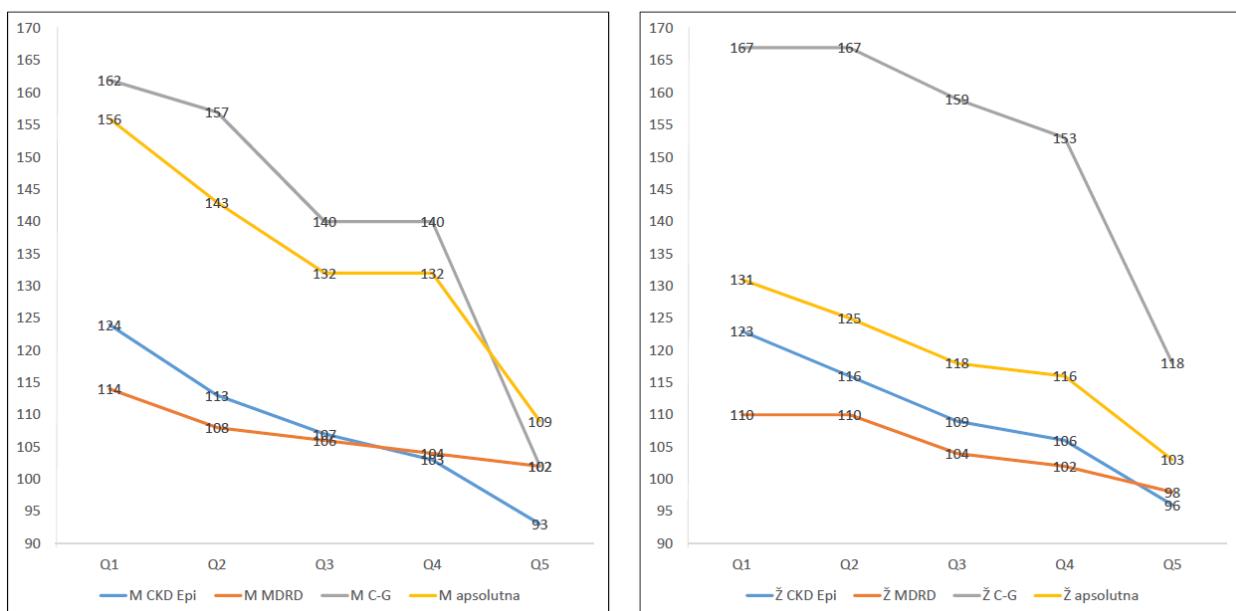
U svim testovima p-vrijednost $<0,05$  (dvostrani test) predstavljala je razinu statističke značajnosti.

Statistička analiza učinjena je u programu SPSS (Statistical Package for Social Studies, IBM SPSS Statistics, Version 18; SPSS Inc, Chicago, IL). Manji dio statističke obrade učinjen je u statističkom programu MedCalc, inačica 16.8, Belgija.

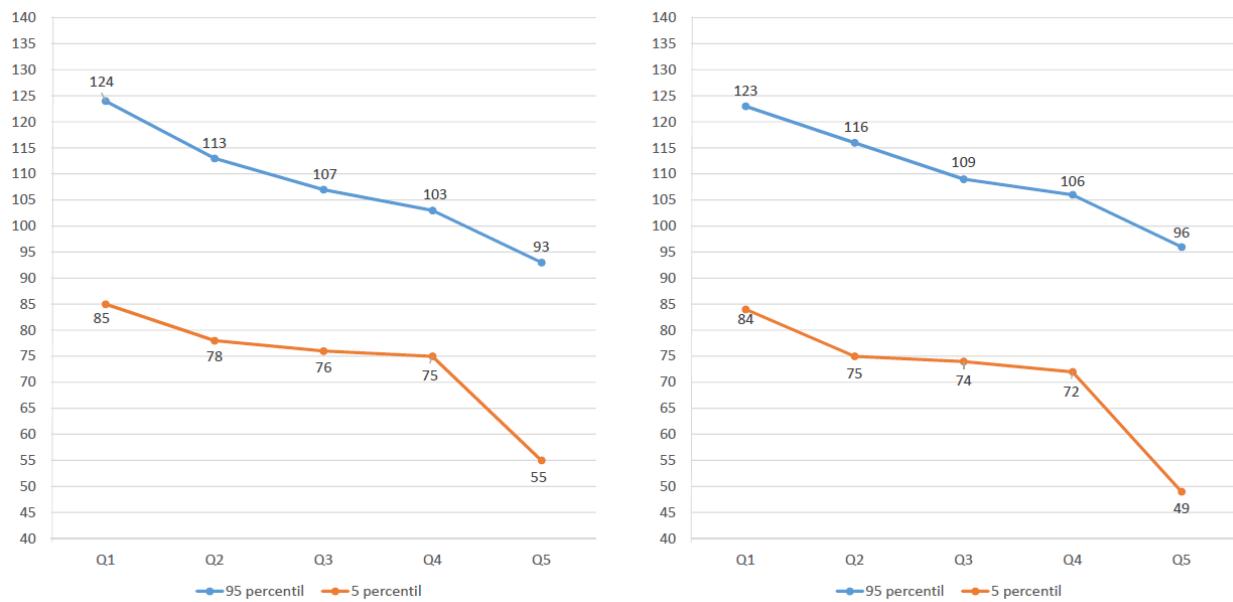
## 5. REZULTATI

### 5.1. Definicija glomerularne hiperfiltracije-granične vrijednosti u našoj skupini ispitanika

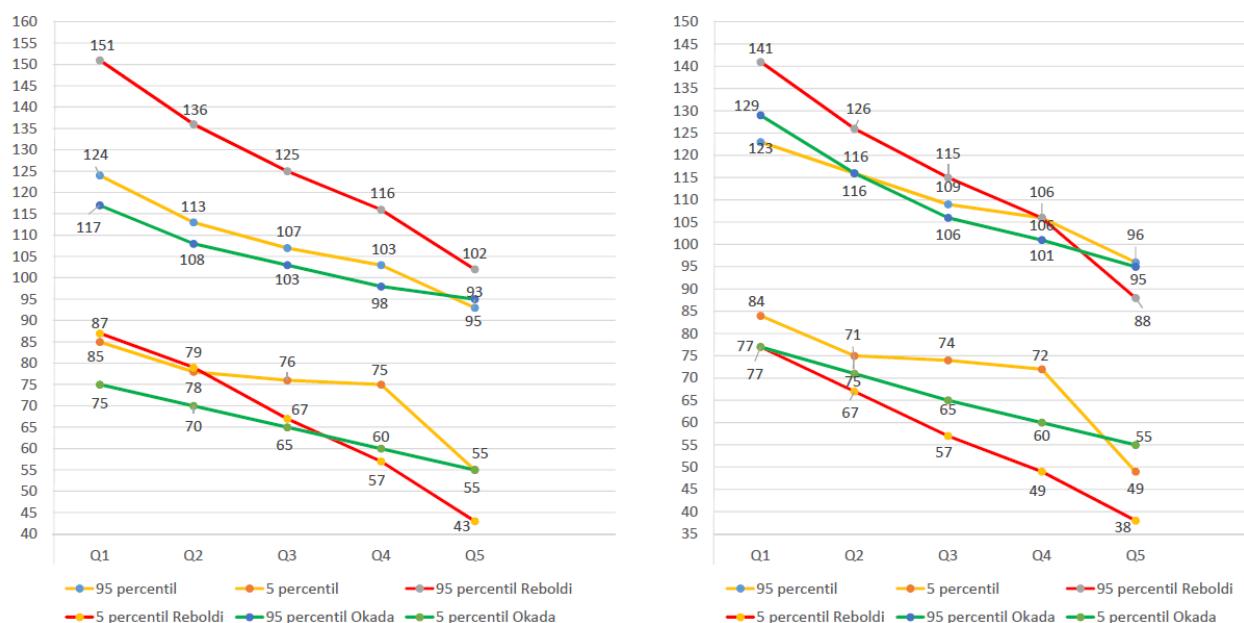
Granične vrijednosti glomerularne hiperfiltracije u našoj skupini ispitanika definirane kao 95-percentil za dob i ovisno prema spolu koje smo koristili u ovom istraživanju prikazane su na slici 19. Na slici 20. prikazane su odsječne vrijednosti glomerularne filtracije (5. i 95.percentil) u muškraca i žena razvrstanih u dobne kvintile u našoj skupini, a na slici 21. prikazana je usporedba naših skupine ispitanika s podacima iz literature u radovima sa sličnim populacijama kao što je naša, a u kojima je korištena ista definicija (52,193).



Slika 19. Granične vrijednosti glomerularne hiperfiltracije određene kao 95-percentil za pojedinu dobnu kvintilu ovisno o spolu pomoću raznih jednadžbi (lijevo muškraci, desno žene)



Slika 20. Odsječne vrijednosti glomerularne filtracije (CKD Epi) (5. i 95.percentila) u muškaraca (lijevo) i žena (desno)



Slika 21. Odsječne vrijednosti glomerularne filtracije (CKD Epi) (5. i 95.percentila) u muškaraca (lijevo) i žena (desno)-usporedba naše skupine (žuta linija) s podacima iz literature (52,193)

## 5.2. Učestalost glomerularne hiperfiltracije u našoj skupini ispitanika

U tablici 17. prikazane su vrijednosti učestalosti glomerularne hiperfiltracije u cijeloj skupini, te u podskupinama razvrstanim prema spolu korištenjem različitih jednadžbi. Najveća prevalencija glomerularne hiperfiltracije izračunata je kada smo koristili CKD Epi i kreatinin-cistatin CKD Epi jednadžbu, a najmanja kada smo koristili Coccoft-Gault jednadžbu i jednadžbu za izračun tzv. apsolutne glomerularne filtracije. Nismo uočili statistički značajne razlike između CKD Epi i kreatinin-cistatin CKD Epi jednadžbi, dviju jedandžbi u kojima se glomerularna filtracija indeksira za površinu tijela koristeći jedinstven broj 1,73. Razlike nismo uočili niti između jednadžbe za izračun apsolutne glomerularne filtracije s Coccoft-Gault jednadžbom gdje smo kod izračuna apsolutne glomerularne filtracije koristili individualnu površinu tijela, a u Coccoft-Gault jednadžbi nema indeksacije. No, između dviju vrsti jednadžbi-onih gdje se glomerularna filtracija indeksira za jedinstven broj od 1,73 i onih gdje to nije slučaj uočili smo statistički značajne razlike učestalosti glomerularne hiperfiltracije koja je u prvoj skupini jednadžbi bila statistički značajno veća (slika 22 ).

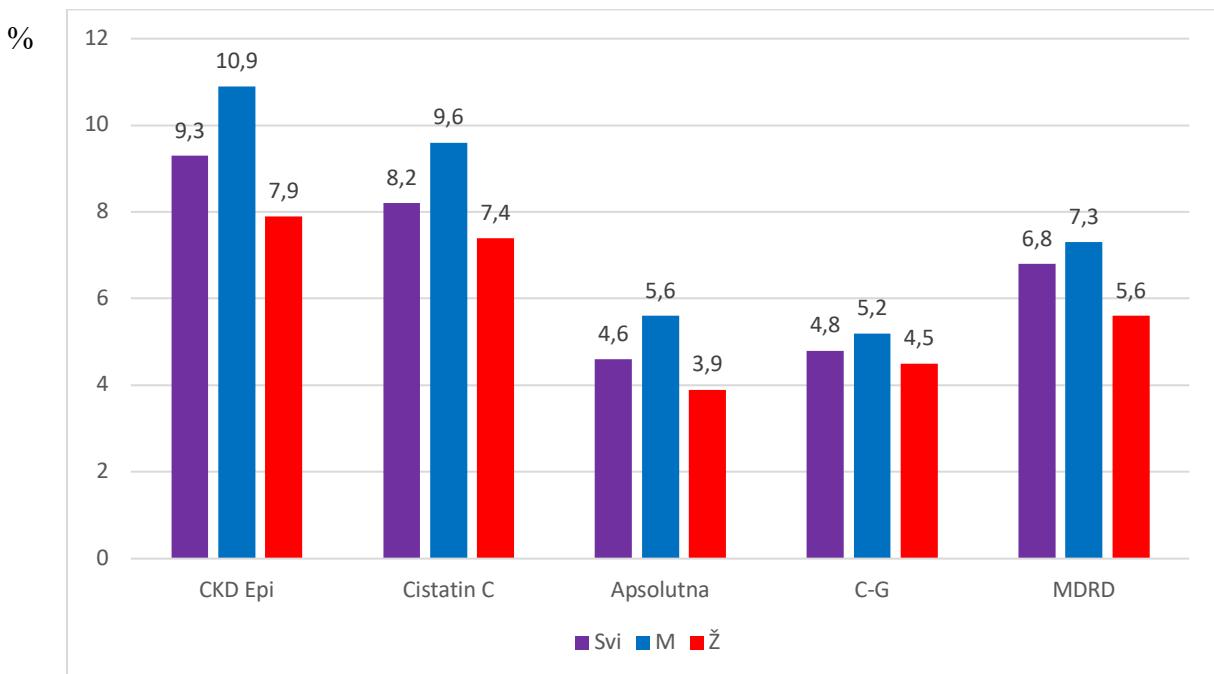
Neovisno o korištenoj jednadžbi prevalencija glomerularne hiperfiltracije je bila veća u muškaraca nego u žena, ali razlike nisu bile statistički značajne. Najveću razliku između spolova uočili smo kada smo koristili CKD Epi (3%), a najmanju kada smo koristili Coccoft-Gault jednadžbu (0,7%).

Učestalost GHF u pojedinim kategorijama AT prikazana je na slici 23. Kada smo koristili CKD Epi jednadžbu nismo uočili razlika između NT, PHT i HT. Korištenjem jednadžbe za izračunavanje apsolutne eGFR i Coccoft-Gault jednadžbu uočili smo značajan trend porasta GHF od NT, preko PHT do HT. Korištenjem apsolutne eGFR razlika je statistički značajna između HT i NT ( $X^2=3,698; p=0,054$ ), a korištenjem Coccoft-Gault jednadžbe između HT i NT ( $X^2=6,886; p=0,008$ ), te HT i PHT ( $X^2=4,359; p=0,036$ ). Nije bilo značajnih razlika kada smo analizirali posebno muškarce i žene.

Tablica 17. Učestalost glomerulane hiperfiltracije izračunate pomoću raznih jednadžbi u cijeloj skupini i u ispitanika razvrstanih prema spolu

7--CKD Epi	Ukupno				Muškarci (N=465)		Žene (N=640)		
	N	%1	%2	%3			N	%1	%2
	Cijela skupina (N=1105)	103	9,3		51	10,9		52	7,9
NT (N=294)	26 8,8	2,4	25,2		N=78	9 11,1	1,9	17,6	N=216 7,9
PHT (N=411)	37 9,0	3,3	35,9		N=178	18 10,1	3,9	35,3	N=233 8,2
HT (N=400)	40 10,0	3,6	38,8		N=209	24 11,5	5,2	47,1	N=191 8,4
Apsolutna GFR									
Cijela skupina (N=1105)	51	4,6			26	5,6			25 3,9
NT (N=294)	9	0,8	17,6	3,0	N=78	4	0,9	15,4	N=216 2,3
PHT (N=411)	17	1,5	33,3	4,1	N=178	10	2,1	38,5	N=233 3,0
HT (N=400)	25	2,2	49,0	6,2	N=209	12	2,6	46,2	N=191 6,8
MDRD									
Cijela skupina (N=1105)	76	6,8			34	7,3			42 5,6
NT (N=294)	23	2,0	30,2	7,8	N=78	10 12,8	6,0	29,4	N=216 6,0
PHT (N=411)	28	2,5	36,8	6,8	N=178	12	2,6	35,3	N=233 6,9
HT (N=400)	25	6,2	32,8	6,3	N=209	12	2,6	35,3	N=191 6,8
C-G									
Cijela skupina (N=1105)	53	4,8			24	5,2			29 4,5
NT (N=294)	8 2,7	0,7	15,1		N=78	2	0,4	8,3	N=216 2,8
PHT (N=411)	16 3,9	1,4	30,2		N=178	9	1,9	37,5	N=233 3,0
HT (N=400)	29 7,3	2,6	54,7		N=209	13	2,8	54,2	N=191 8,4
Kreatinin- Cistatin C CKD Epi					Muškarci (N=125)				Žene (N=242)
Cijela skupina (N=367)	30	8,2			12	9,6			18 7,4
NT (N=110)	8 7,3	2,2	26,6		N=24	2 8,3	1,6	16,6	N=86 6,9
PHT (N=154)	15 9,7	4,1	50,0		N=53	6 11,3	4,8	50,0	N=101 8,9
HT (N=103)	7 6,8	1,9	23,3		N=48	4 8,3	3,2	33,3	N=55 5,5

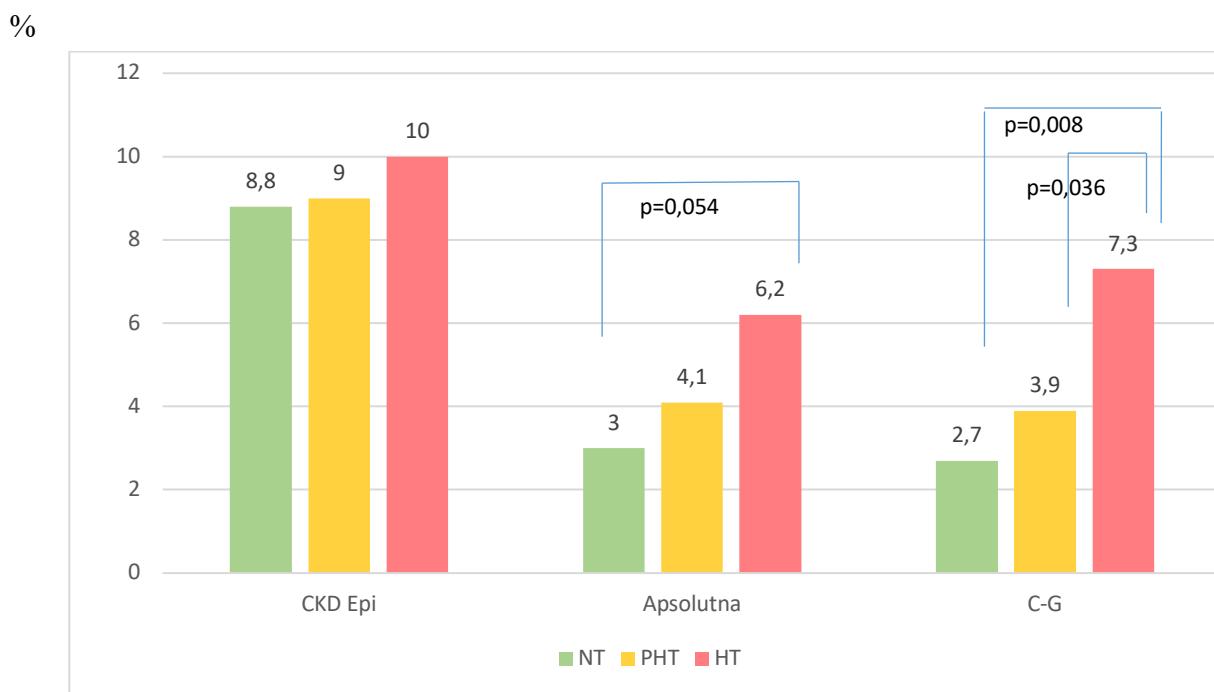
%1= % unutar skupine; %2= % unutar skupine GHF; %3= % unutar kategorije arterijskoga tlaka; NT= normotenzija; PHT=predhipertenzija; HT= neliječena arterijska hipertenzija



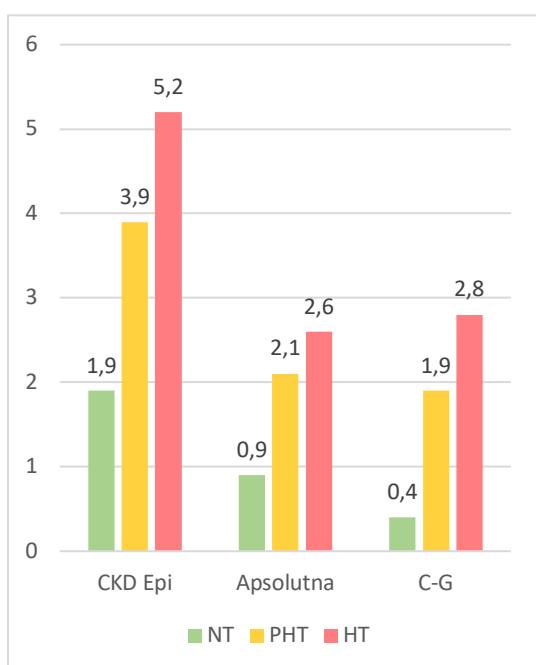
	CKD Epi	Cistatin C	Apsolutna	C-G	MDRD
CKD Epi		NS	$\chi^2=18,674$ P=0,000021	$\chi^2=17,243$ P=0,00003	$\chi^2=17,654$ P=0,00002
Cistatin C	NS		$\chi^2=24,324$ P=0,00000	$\chi^2=24,324$ P=0,00000	$\chi^2=15,8$ P=0,00007
Apsolutna	$\chi^2=18,674$ P=0,000021	$\chi^2=24,324$ P=0,00000		NS	$\chi^2=5,126$ P=0,02
C-G	$\chi^2=17,243$ P=0,00003	$\chi^2=5,908$ P=0,01	NS		$\chi^2=4,355$ P=0,003
MDRD	$\chi^2=17,654$ P=0,00002	$\chi^2=15,8$ P=0,00007	$\chi^2=5,126$ P=0,02	$\chi^2=4,355$ P=0,003	

Slika 22. Učestalost glomerulane hiperfiltracije izračunate pomoću raznih jednadžbi u cijeloj skupini i u ispitanika razvrstanih prema spolu i značajnost razlika između vrijednosti dobivenih pojedinom jednadžbom

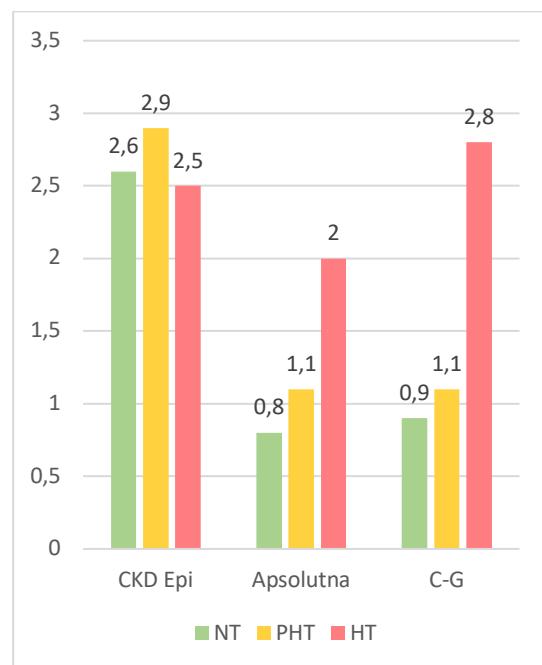
### Svi ispitanici



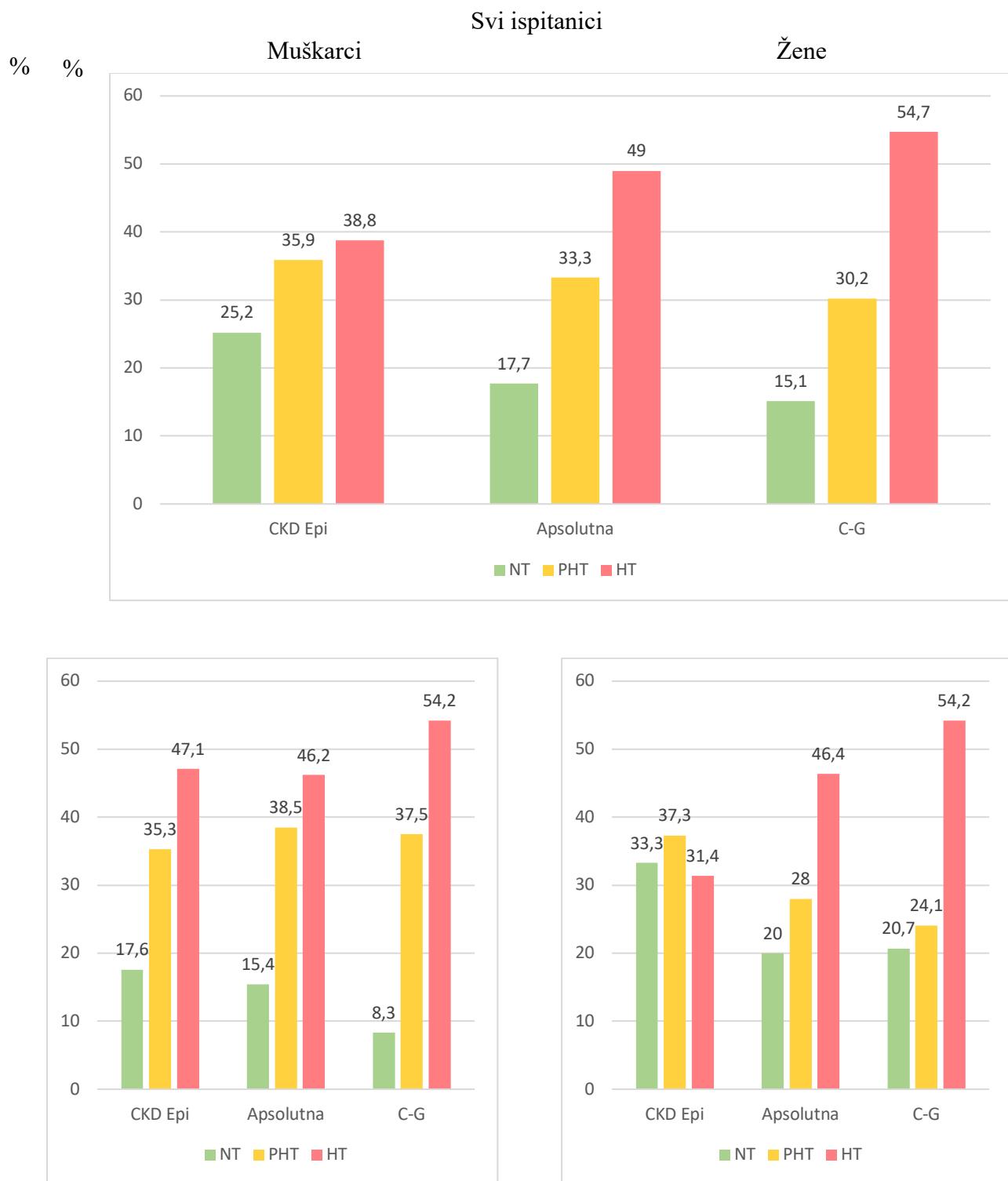
### Muškarci



### Žene



Slika 23. Učestalost glomerularne hiperfiltracije unutar pojedine kategorije arterijskoga tlaka (normotenzija –NT, predhipertenzija-PHT, arterijska hipertenzija-HT) u cijeloj skupini te u ispitanika razvrstanih prema spolu



Slika 24. Učestalost pojedine kategorije arterijskoga tlaka (normotenzija –NT, predhipertenzija–PHT, arterijska hipertenzija-HT) u skupini ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom u cijeloj skupini i razvrstanih prema spolu

### 5.3. Karakteristike ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom- skupina s predhipertenzijom

Ispitanici s GHF bili su statistički značajno stariji od ispitanika u kategoriji 2 eGFR ( $p=0,002$ ), a statistički značajno mlađi od ispitanika i kategorijama 5 i 6 ( $p=0,001$ ) (tablica 18-1). Između ispitanika s GHF i ispitanika razvrstanih u ostale kategorije eGFR nije bilo razlika u tjelesnoj visini, tjelesnoj masi, ITM, i površini tijela, ali su ispitanici s GHF imali manji opseg struka od ispitanika u kategoriji 6 eGFR ( $p=0,001$ ) (tablica 18-2).

Između svih skupina eGFR nije bilo razlika u vrijednostima arterijskoga tlaka i srčane frekvencije (tablica 19). Prema su vrijednosti CRP u ispitanika s GHF bile najviše nakon kategorije 5 GFR nisu se statistički značajno razlikovale od vrijednosti određenih u drugim kategorijama (tablica 20-1). Prema vrijednostima serumskoga kreatinina sve su se skupine međusobno značajno razlikovale. Ispitanici s GHF imali su značajno niže vrijednosti glukoze od ispitanika u skupinama 4 i 6 ( $p=0,009$ ). Razabire se tendencija višim vrijednostima glukoze kako vrijednosti eGFR padaju.

Nema razlika u HOMA indeksu ali smo i ovdje uočili trend porasta HOMA indeksa kako vrijednosti eGFR padaju (tablica 20-1).

Ispitanici s GHF imali su statistički značajno niže vrijednosti ukupnoga kolesterola i LDL kolesterola od ispitanika skupina 5 ( $p=0,003$ ;  $p=0,01$ ) (tablica 20-2). Kao što smo opazili za glukozu i HOMA indeks tako i ovdje postoji trend porasta vrijednosti kako eGFR pada. Nije bilo razlika u vrijednostima HDL kolesterola i triglicerida, a jedino smo uočili više ispitanika s vrijednostima triglicerida  $> 1,7$  mmol/l u skupini 5 u odnosu na ispitanike s GHF ( $X^2=4,361$ ;  $p=0,036$ ) (tablica 20-2).

Između pojedinih skupina ispitanika nije bilo razlika u broju pušača (tablica 21), onih s patološkim opsegom struka (tablica 22), patološkim vrijednostima tlaka pulsa (tablica 21), HOMA indeksom  $> 2$  (tablica 23), LDL kolesterolom  $> 3,5$  mmol/l i ITM  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> (tablica 24), i jedine razlike uočili smo između ispitanika s GHF i ispitanika kategorije 3 za patološki tlak pulsa ( $X^2=4,504$ ;  $p=0,03$ ) (tablica 21), ispitanika kategorije 6 za ITM  $> 30$  ( $X^2=3,793$ ;  $p=0,051$ ) (tablica 22) i ispitanika kategorije 5 za triglyceride  $> 1,7$  mmol/l ( $X^2=4,361$ ;  $p=0,036$ ) (tablica 24).

Nema razlika u vrijednostima ePWV, ali smo uočili povezanost ePWV i kategorija eGFR po tipu U-krivulje s najvišim vrijednostima u kategoriji 6, a nakon toga u kategoriji 2 uz napomenu da su ispitanici kategorije 2 bili statistički značajno mlađi (tablica 25). Također, nismo našli razlike u vrijednostima FRS i SCORE zbrojeva (tablica 26), niti razlike u pojedinim kategorijama ova dva zbroja, ali i ovdje smo opazili istu povezanost između izračunatih vrijednosti FRS i SCORE zbrojeva s kategorijama eGFR po tipu U-krivulje (slika 24).

Nismo dobili značajne razlike u vrijednostima albuminurije između ispitanika s GHF i ispitanika u drugim kategorijama eGFR (tablica 27), ali i ovdje smo uočili povezanost albuminurije s kategorijama eGFR po tipu U-krivulje (slika 25). Premda između skupina eGFR nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima ukupnih proteina u urinu i ovdje smo uočili povezanost između vrijednosti ukupnih proteina u urinu i kategorija eGFR po tipu U-krivulje (slika 25). Vrijednosti alfa1 mikroglobulina bile su značajno niže u ispitanika s GHF u odnosu na ispitanike u stadiju 6 eGFR ( $p=0,036$ ), dok nije bilo razlika u odnosu na druge skupine ispitanika (slika 25).

Kada smo procijenjenu eGFR izračunali korištenjem CKD Epi jednadžbe, sve skupine međusobno su se razlikovale u vrijednostima eGFR i bazalno i na kraju praćenja ( $p=0,0000$ ) osim skupina ispitanika s GHF i ispitanika u kategoriji 2 eGFR (tablica 28-1). Statistički značajno najveći pad eGFR u odnosu na sve kategorije eGFR registrirali smo u skupini ispitanika s GHF ( $p=0,023$  prema skupini 2;  $p=0,003$  prema skupini 3;  $p=0,000$  prema skupinama 4 i 5). Razlika nije bilo samo prema skupini 6. Isti rezultat dobili smo i kada smo analizirali prosječan godišnji pad eGFR koji je bio najveći u skupini ispitanika s GHF (tablica 28-1). Ostale skupine nisu se međusobno razlikovale niti u ukupnom padu niti u prosječnom godišnjem padu eGFR. Kada smo procijenjenu eGFR izračunali korištenjem jednadžbe za izračun tzv. apsolutne GFR dobili smo sukladan rezultat te su i ukupan pad i prosječan godišnji pad bili statistički najveći u skupini ispitanika s GHF (tablica 28-2). No, za razliku od rezultata koje smo dobili korištenjem CKD Epi jednadžbe ovdje nije bilo statistički značajnih razlika ne samo prema skupini 6 nego i prema skupini 2 i to za ukupan pad ( $p=0,074$ ) i za proječan godišnji pad eGFR ( $p=0,114$ ) (tablica 28-2).

Tablica 18-1. Osnovni antropometrijski podaci ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
N	411	37	73	134	119	39	9	
Dob (godine)								p
Srednja vrijednost	42,1	39,9	30,2	39,6	47,5	54,1	68,6	0,0000
SD	13,3	11,2	6,5	9,5	12,4	13,2	8,2	
SE	0,656	1,849	0,762	0,828	1,143	2,112	2,729	
95% CI donji	40,8	36,1	28,7	37,4	45,3	49,8	62,2	
95% CI gornji	43,4	43,6	31,8	40,7	48,8	58,4	74,8	
Medijan	41,0	41,0	30,0	40,0	47,0	54,0	68,0	
25	32,0	31,5	25,0	32,0	39,0	45,0	64,5	
75	50,0	48,5	36,0	45,2	54,0	64,0	74,0	
Tjelesna visina (cm)								
Srednja vrijednost	170,1	170,3	171,0	169,8	167,5	162,2	170,1	NS
SD	10,0	9,2,9,7	10,8	9,2	10,0	9,7	10,0	
SE	0,495	1,525	1,114	0,934	0,848	1,608	3,265	
95% CI donji	169,1	167,2	168,7	169,2	168,2	164,2	154,6	
95% CI gornji	171,1	173,4	173,3	172,9	171,5	170,7	169,7	
Medijan	169,0	168,8	170,0	170,0	170,0	168,0	162,0	
25	163,0	164,5	163,0	165,0	163,0	157,0	155,5	
75	178,0	180,0	180,0	180,0	176,0	175,0	168,5	
Tjelesna masa (kg)								
Srednja vrijednost	76,5	74,3	73,2	77,0	77,7	78,6	79,0	NS
SD	14,7	14,5	15,6	14,4	14,4	15,2	14,3	
SE	0,729	2,388	1,836	1,253	1,320	2,440	4,796	
95% CI donji	75,1	69,5	69,5	74,5	75,1	73,6	67,9	
95% CI gornji	77,9	79,2	76,8	79,5	80,4	83,5	90,0	
Medijan	75,0	70,0	72,0	76,5	78,0	74,0	78,0	
25	65,0	61,5	60,0	65,0	68,0	63,0	69,0	
75	87,0	88,5	85,0	85,3	88,0	89,0	84,5	

Tablica 18 -2. Osnovni antropometrijski podaci ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
Indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )								p
Srednja vrijednost	26,4	25,6	24,9	26,3	26,9	28,0	29,9	0,000
SD	4,4	4,4	3,9	4,4	4,2	5,1	4,3	
SE	0,220	0,720	0,466	0,384	0,387	0,824	0,387	
95% CI donji	25,9	24,1	23,9	25,5	26,2	26,4	26,7	
95% CI gornji	26,8	27,0	15,8	27,1	27,7	29,7	33,3	
Medijan	25,9	25,4	25,0	25,6	26,7	27,4	28,7	
25	23,3	21,5	21,5	23,4	23,8	24,2	26,6	
75	29,0	28,6	27,5	28,7	29,5	31,5	34,2	
Opseg struka (cm)								
Srednja vrijednost	91,3	87,7	90,5	89,9	91,6	92,7	110,3	
SD	13,3	14,6	11,3	11,3	11,9	12,8	33,5	
SE	0,792	3,439	1,80,5	1,189	1,251	2,174	11,842	
95% CI donji	89,8	80,5	86,8	87,5	89,1	88,3	82,2	
95% CI gornji	92,9	94,9	94,1	92,3	94,1	97,1	138,3	
Medijan	91,0	87,5	89,0	90,0	92,0	92,0	98,0	NS
25	82,0	74,7	83,0	81,0	83,0	84,0	91,0	
75	99,0	99,7		99,0	99,0	100,0	117,3	
Površina tijela ( $\text{m}^2$ ) Mosteller								
Srednja vrijednost	1,89	1,86	1,85	1,90	1,90	1,90	1,88	NS
SD	0,22	0,21	0,23	0,22	0,21	0,21	0,20	
SE	0,010	0,035	0,027	0,019	0,019	0,34	0,069	
95% CI donji	1,87	1,79	1,80	1,87	1,87	1,83	1,72	
95% CI gornji	2,04	1,93	1,94	1,94	1,94	1,97	2,04	
Medijan	1,89	1,84	1,86	1,90	1,90	1,89	1,78	
25	1,73	1,67	1,66	1,75	1,76	1,70	1,75	
75	2,06	2,03	2,04	2,05	2,07	2,06	1,97	

Tablica 19. Vrijednosti arterijskoga tlaka i srčane frekvencije ispitanika s predhipertenzijom

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
Sistolički AT (mmHg)								p
Srednja vrijednost	126,1	126,0	125,2	125,6	127,3	126,9	124,2	NS
SD	6,6	6,4	6,8	6,8	6,4	6,4	6,0	
SE	0,328	1,065	0,799	0,590	0,588	1,027	2,008	
95% CI donji	125,5	123,9	123,5	124,4	126,1	124,8	119,6	
95% CI gornji	126,8	128,2	126,7	126,7	128,5	129,0	128,9	
Medijan	125,0	125,0	125,0	125,0	127,5	125,5	123,5	
25	120,5	120,7	120,0	120,0	122,5	121,0	120,0	
75	131,0	130,0	130,0	130,1	132,0	131,0	126,7	
Dijastolički AT (mmHg)79,5								
Srednja vrijednost	78,0	76,9	77,4	78,674,0	78,3	77,8	72,4	NS
SD	6,6	6,9	6,7	6,583,0	6,3	6,4	8,7	
SE	0,327	1,141	0,786	0,564	0,582	1,040	2,917	
95% CI donji	77,3	74,5	75,9	77,5	77,2	75,2	65,6	
95% CI gornji	78,6	79,2	79,0	79,8	79,5	79,9	79,1	
Medijan	80,0	77,5	80,0	80,0	80,0	79,5	70,0	
25	74,0	74,0	71,5	75,0	75,0	74,0	64,5	
75	83,0	82,0	83,0	84,5	83,0	83,0	81,3	
Tlak pulsa (mmHg)								
Srednja vrijednost	48,1	49,1	47,6	46,9	48,9	49,0	51,8	NS
SD	8,8	10,8	9,0	8,7	8,2	7,7	11,4	
SE	0,436	1,775	1,059	0,754	0,752	1,244	3,861	
95% CI donji	47,3	45,5	45,5	45,4	47,4	46,5	43,0	
95% CI gornji	52,7	49,8	48,4	50,4	51,5	51,5	60,6	
Medijan	49,0	49,0	50,0	47,7	50,0	50,0	56,5	
25	42,5	43,2	41,0	40,8	43,5	43,0	41,3	
75	54,5	56,7	55,0	52,5	54,5	55,0	62,0	
Srčana frekvencija (udar/minutu)								
Srednja vrijednost	76,6	75,7	79,5	75,4	76,6	77,1	75,1	NS
SD	11,3	8,0	12,3	10,1	11,8	13,1	10,7	
SE	0,736	2,133	2,184	1,165	1,368	2,318	3,797	
95% CI donji	75,1	71,0	75,1	73,0	73,9	72,4	66,1	
95% CI gornji	78,0	80,3	84,0	77,7	79,4	81,9	84,1	
Medijan	75,5	73,5	79,0	75,5	74,0	73,7	75,8	
25	68,6	69,8	73,5	68,0	68,5	68,3	63,8	
75	83,8	79,0	87,1	80,7	85,0	83,5	83,5	

Tablica 20-1. Laboratorijski podaci ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
CRP								
Srednja vrijednost	1,9	2,5	1,7	1,5	1,6	3,3	1,9	
SD	2,3	2,9	2,8	1,6	1,5	3,9	1,6	
SE	0,166	0,874	0,535	0,211	0,178	0,741	0,692	
95% CI donji	1,6	0,5	0,6	1,0	1,3	1,7	0,1	
95% CI gornji	2,2	4,4	2,8	1,9	2,0	4,8	3,6	
Medijan	1,2	1,2	0,8	0,9	1,4	2,0	1,6	0,009
25	0,5	0,2	0,4	0,4	0,6	1,2	0,2	
75	2,3	5,2	2,5	1,9	2,1	3,9	3,6	
Kreatinin serum (mmol/l)								
Srednja vrijednost	78,0	62,9	71,5	76,6	82,8	89,5	101,8	
SD	12,9	10,0	8,8	10,1	10,7	11,7	16,1	
SE	0,639	1,657	1,040	0,879	0,985	1,876	5,390	
95% CI donji	76,8	59,6	69,4	74,9	80,8	85,7	89,3	
95% CI gornji	79,3	66,3	73,5	78,3	84,7	93,3	114,2	
Medijan	77,0	60,0	69,0	74,5	80,0	85,0	104,0	0,0000
25	69,0	54,0	63,0	69,0	75,0	80,0	89,5	
75	87,0	74,0	81,0	86,0	93,0	100,0	107,5	
Glukoza seruum (mmol/l)								
Srednja vrijednost	5,1	4,8	4,8	5,0	5,2	5,1	5,7	0,001
SD	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	1,1	
SE	0,037	0,163	0,079	0,060	0,059	0,115	0,420	
95% CI donji	5,0	4,5	4,6	4,9	5,1	4,9	4,7	
95% CI gornji	5,2	5,2	4,9	5,1	5,3	5,3	6,7	
Medijan	5,0	4,7	4,8	5,0	5,2	5,0	5,2	
25	4,7	4,4	4,5	4,7	4,9	4,7	5,0	
75	5,4	5,3	5,2	5,4	5,6	5,6	6,6	
HOMA-IR								
Srednja vrijednost	2,4	1,5	2,3	2,0	2,6	3,0	2,4	
SD	2,1	0,8	1,6	1,8	2,1	3,1	3,0	
SE	0,160	0,293	0,318	0,262	0,251	0,622	1,362	
95% CI donji	2,1	0,8	1,6	2,5	3,2	2,7	1,3	
95% CI gornji	2,7	2,2	2,9	2,5	3,1	4,2	6,1	
Medijan	1,9	1,4	1,8	1,6	2,2	1,6	1,2	NS
25	1,2	0,9	1,2	1,1	1,3	1,2	0,6	
75	2,9	2,3	3,1	2,4	3,4	3,9	4,8	

Tablica 20-2. Laboratorijski podaci ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
Ukupni kolesterol (mmol/l)								
Srednja vrijednost	5,4	5,0	5,0	5,4	5,5	6,1	6,0	0,018
SD	1,1	1,0	1,2	0,9	1,0	1,1	1,2	
SE	0,066	0,244	0,204	0,097	0,113	0,201	0,449	
95% CI donji	5,3	4,5	4,6	5,2	5,3	5,7	5,0	
95% CI gornji	5,6	5,6	5,4	5,6	5,7	6,5	7,1	
Medijan	5,5	5,2	4,5	5,4	5,5	5,9	6,4	
25	4,7	4,5	4,2	4,8	4,9	5,3	5,1	
75	6,2	5,8	6,1	6,1	6,3	6,6	6,6	
LDL kolesterol (mmol/l)								
Srednja vrijednost	3,3	3,0	2,9	3,3	3,3	3,8	3,6	NS
SD	0,9	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9	
SE	0,055	0,188	0,158	0,088	0,097	0,162	0,352	
95% CI donji	3,1	2,6	2,5	3,1	3,1	3,4	2,7	
95% CI gornji	3,4	3,4	3,2	3,4	3,4	4,1	4,4	
Medijan	3,3	3,1	2,6	3,3	3,2	3,8	3,7	
25	2,6	2,3	2,3	2,7	2,6	3,2	2,8	
75	3,9	3,7	3,4	3,8	3,9	4,2	4,2	
HDL kolesterol (mmol/l)								
Srednja vrijednost	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,7	NS
SD	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	
SE	0,230	0,089	0,074	0,036	0,039	0,069	0,143	
95% CI donji	1,5	1,2	1,3	1,4	1,5	1,4	1,3	
95% CI gornji	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	2,1	
Medijan	1,5	1,3	1,3	1,4	1,6	1,5	1,7	
25	1,3	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	
75	1,8	1,6	1,8	1,7	1,9	1,7	1,9	
Trigliceridi (mmol/l)								
Srednja vrijednost	1,3	1,3	1,3	1,2	1,3	1,7	1,6	
SD	0,8	0,7	1,1	0,6	0,6	1,1	0,9	
SE	0,049	0,172	0,185	0,065	0,068	0,188	0,352	
95% CI donji	1,2	0,9	0,9	1,1	1,2	1,3	0,8	
95% CI gornji	1,4	1,6	1,7	1,3	1,4	2,1	2,4	
Medijan	1,2	1,4	0,9	1,1	1,2	1,5	1,4	0,052
25	0,8	0,7	0,6	0,8	0,9	1,0	0,9	
75	1,7	1,6	1,5	1,4	1,7	2,1		

Tablica 21. Raspodjela učestalosti pojedinih kategorija pušenja i tlaka pulsa u ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Kategorija eGFR	Kategorija pušenja				Tlak pulsa	
	Pušač	Bivši pušač	Nikada	Bez podatka	Patološki	Normalan
GHF						
N	9 24,3 %	3 8,1 %	21 56,8 %	4 10,8 %	8 21,6 %	29 78,4 %
Unutar stadija BF	7,8 %	6,8 %	9,8 %	10,8 %	16,0 %	8,0 %
Unutar skupine						
2						
N	23 31,5 %	12 16,4 %	33 45,2 %	5 6,8 %	8 11,0 %	65 89,0 %
Unutar stadija BF	19,8 %	27,3	15,4 %	13,5 %	16,0 %	18,0 %
Unutar skupine						
3						
N	47 35,1 %	15 11,2 %	61 45,5 %	11 8,2 %	12 9,0 %	122 91,0 %
Unutar stadija BF	40,5 %	34,1 %	28,5 %	29,7 %	24,0 %	33,8 %
Unutar skupine						
4						
N	29 24,4 %	19 8,4 %	65 54,6 %	15 12,6 %	15 12,6 %	104 87,4 %
Unutar stadija BF	25,0 %	22,7 %	30,4 %	40,5 %	30,0 %	28,8 %
Unutar skupine						
5						
N	8 20,5 %	3 7,7 %	26 66,7 %	2 5,1 %	4 10,3 %	35 89,7 %
Unutar stadija BF	6,9 %	6,8 %	12,1 %	5,4 %	8,0 %	9,7 %
Unutar skupine						
6						
N	0	1 11,1 %	8 88,9 %	0	3 33,3 %	6 66,7 %
Unutar stadija BF		2,3 %	3,7 %		6,0 %	1,7 %
Unutar skupine						
ukupno						
N	116 28,2 %	44 10,7 %	214 52,1 %	37 9,0 %	50 12,2 %	361 87,8 %
Unutar stadija BF						

Tablica 22 . Raspodjela kategorija indeksa tjelesne mase i opsega struka u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

ITM (kg/m <sup>2</sup> )	Indeks tjelesne mase			Opseg struka			
	< 25	25-30	>30	N	normalan	Patološki	N
GHF							
N	17 45,9 %	14 37,8 %	6 16,2 %	37	13 72,2 %	5 27,8 %	18
2							
N	36 49,3 %	29 39,7 %	8 11,0 %	73	28 71,8 %	11 28,2 %	39
3							
N	57 42,5 %	52 38,8 %	25 18,7 %	134	62 68,1 %	29 31,9 %	91
4							
N	42 35,3 %	53 44,5 %	24 20,2 %	119	59 64,8 %	32 35,2 %	91
5							
N	13 33,3 %	12 30,8 %	14 35,9 %	39	20 57,1 %	15 42,9 %	35
6							
N	1 11,1 %	4 44,4 %	4 44,4 %	9	0	8 100,0 %	8
Ukupno	166 40,4 %	164 39,9 %	81 19,7 %	411	182 64,5 %	100 35,5 %	282

Tablica 23. Raspodjela kategorija inzulinske osjetljivosti/rezistencije u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Inzulinska rezistencija % unutar kategorije GFR	HOMA <2,0	HOMA ≥ 2,0
GHF	5 62,5 %	3 37,5 %
2	13 52,0 %	12 48,0 %
3	27 56,3 %	21 43,8 %
4	30 42,9 %	40 57,1 %
5	14 53,8 %	12 46,2 %
6	4 80,0 %	1 20,0 %
Ukupno	93 51,1 %	89 48,9 %

Tablica 24. Raspodjela kategorija triglicerida i LDL kolesterola u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

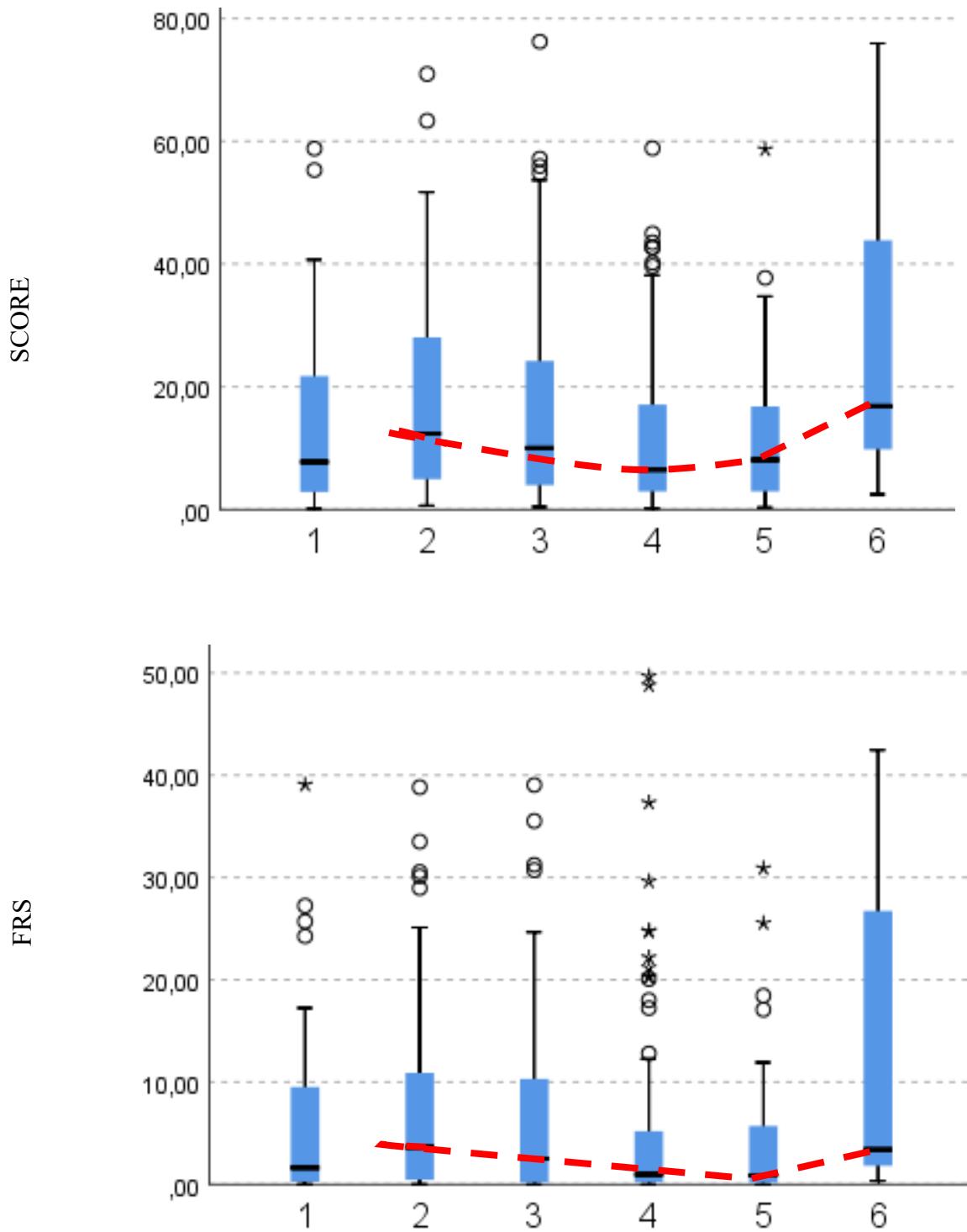
kolesterol	N	Triglyceridi		LDL	
		<1,7	>1,7	>3,5	<3,5
GHF					
N	18	15 83,3 %	3 16,7 %	7 38,9 %	11 61,1 %
2					
N	39	32 82,1 %	7 17,9 %	8 20,5 %	31 79,5 %
3					
N	91	75 82,4 %	16 17,6 %	40 44,0 %	51 56,0 %
4					
N	91	67 73,6 %	24 26,4 %	40 44,0 %	51 56,0 %
5					
N	35	19 54,3 %	16 45,7 %	23 65,7 %	12 34,3 %
6					
N	8	6 75,0 %	2 25,0 %	5 62,5 %	3 37,5 %
Ukupno					
N	282	214 75,9 %	68 24,1 %	123 43,6 %	159 56,4 %

Tablica 25. Procijenjena brzina pulsnoga vala, SCORE i FRS ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
ePWV (m/s)								
Srednja vrijednost	9,4	9,3	9,8	9,5	9,1	9,2	11,3	
SD	2,5	2,5	2,7	2,6	2,3	2,4	2,2	
SE	0,126	0,417	0,326	0,226	0,218	0,393	0,766	
9,5% CI donji	9,5	8,5	9,1	9,0	8,7	8,4	9,5	
95% CI gornji	9,7	10,2	10,4	9,9	9,6	10,0	13,0	
Medijan	8,9	8,7	9,1	8,8	8,5	9,1	11,4	NS
25	7,3	7,5	7,6	7,3	7,1	7,0	10,0	
75	11,4	11,5	11,6	11,8	10,7	10,9	13,3	
FRS								
Srednja vrijednost	15,3	14,3	18,6	15,8	13,4	12,4	27,6	
SD	16,2	15,8	16,9	16,0	16,0	13,3	27,5	
SE	0,859	2,713	2,222	1,496	1,537	2,255	11,231	
95% CI donji	13,5	8,8	14,1	12,8	10,3	7,9	1,2	
95% CI gornji	16,9	19,9	23,0	18,7	16,4	17,0	56,4	
Medijan	9,2	7,7	12,3	10,0	6,5	8,1	16,8	NS
25	3,3	2,7	4,8	3,8	2,7	2,9	7,9	
75	23,7	21,7	28,1	24,3	17,1	18,8	51,8	
SCORE								
Srednja vrijednost	6,3	6,5	7,3	6,8	5,3	4,7	13,0	
SD	9,7	9,9	9,6	10,0	9,5	7,6	17,4	
SE	0,519	1,756	1,256	0,937	0,925	1,299	7,143	
95% CI donji	5,3	2,9	4,8	4,9	3,5	2,0	-5,3	
95% CI gornji	7,3	10,1	9,8	8,7	7,1	7,3	31,3	
Medijan	1,6	1,6	3,6	2,4	0,9	0,8	3,4	NS
25	0,2	0,3	0,3	0,1	0,2	0,1	1,4	
75	8,8	9,9	11,1	10,3	5,3	6,2	30,6	

Tablica 26 . FRS kategorije kardiovaskularnoga rizika u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

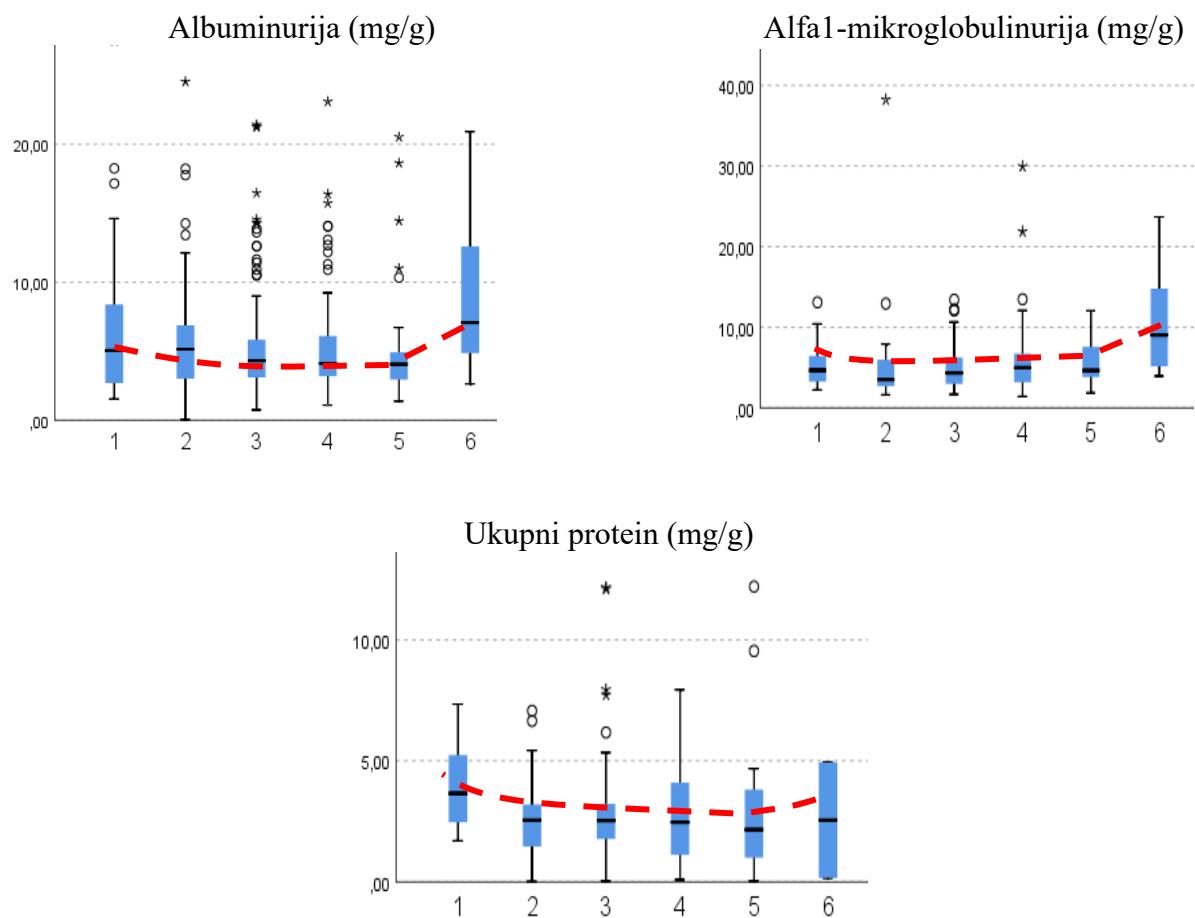
FRS % unutar kategorije GFR	FRS			SCORE			
	<10	10-20	>20	< 1 Malen	1-5 Umjeren	5-10 velik	>10 vrlo velik
1 N Unutar stadija BF Unutar skupine	19 55,9 % 10,1 %	5 14,7 % 7,4 %	10 29,4 % 9,9 %	14 43,8 % 9,3 %	8 25,0 % 9,2 %	2 6,3 % 5,9 %	8 25,0 % 9,9 %
2 N Unutar stadija BF Unutar skupine	26 44,8 % 13,8 %	11 19,0 % 16,2 %	21 36,2 % 20,8 %	19 32,2 % 12,7 %	17 28,8 % 19,5 %	6 10,2 % 17,6 %	17 28,8 % 21,0 %
3 N Unutar stadija BF Unutar skupine	57 49,6 % 30,3 %	20 17,4 % 29,4 %	38 33,0 % 37,6 %	43 37,7 % 28,7 %	29 25,4 % 33,3 %	13 11,4 % 38,2 %	29 25,4 % 36,8 %
4 N Unutar stadija BF Unutar skupine	63 57,8 % 33,5 %	24 22,0 % 35,3 %	22 20,2 % 21,8 %	54 50,9 % 36,0 %	24 22,6 % 27,6 %	10 9,4 % 29,4 %	18 17,0 % 22,2 %
5 N Unutar stadija BF Unutar skupine	21 60,0 % 11,2 %	6 17,1 % 8,8 %	8 22,9 % 7,9 %	19 54,3 % 12,7 %	6 17,1 % 6,9 %	3 8,6 % 8,8 %	7 20,0 % 8,6 %
6 N Unutar stadija BF Unutar skupine	2 33,3 % 1,1 %	2 33,3 % 2,9 %	2 33,3 % 2,0 %	1 16,7 % 0,7 %	3 50,0 % 3,4 %	0	2 33,0 % 2,5 %
Ukupno N Unutar stadija BF	188 52,7 %	68 19,0 %	101 28,3 %	150 42,6 %	87 24,7 %	34 9,7 %	81 23,0 %



Slika 24. Procijenjen kardiovaskularni rizik (SCORE i FRS) u ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama procijenjene glomerularne filtracije

Tablica 27. Albuminurija i alfa-1 mikroalbuminurija u skupini ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
ACR (mg/g)								p
Srednja vrijednost	5,6	6,5	5,8	5,4	5,1	5,7	8,9	
SD	4,3	5,4	4,3	3,8	3,4	5,6	6,1	
SE	0,211	0,887	0,506	0,336	0,314	0,911	1,034	
95% CI donji	5,2	4,7	4,8	4,7	4,5	3,9	4,2	
95% CI gornji	6,0	8,3	6,9	6,1	5,7	7,6	13,6	
Medijan	4,3	5,0	5,1	4,3	4,1	4,0	7,0	0,097
25	3,1	2,6	2,9	3,1	3,1	2,9	4,1	
75	6,4	8,4	6,9	5,8	6,1	5,0	13,6	
Alfa1CR(mg/l)								
Srednja vrijednost	5,6	5,2	5,1	4,9	6,1	5,5,	10,7	
SD	4,9	2,8	5,9	2,5	6,7	2,4	6,9	
SE	0,295	0,662	0,966	0,267	0,699	0,419	2,443	
95% CI donji	5,0	3,8	3,1	4,4	4,8	4,7	4,9	
95% CI gornji	6,2	6,6	7,1	5,4	7,5	6,4	16,4	
Medijan	4,5	4,5	3,5	4,3	4,9	4,6	9,0	0,014
25	3,1	3,2	2,6	2,9	3,1	3,7	4,9	
75	6,6	6,5	5,9	6,3	6,7	7,7	15,0	



Slika 25. Albuminurija, alfa1-mikroglobulinurija i ukupni proteini u urinu ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Tablica 28-1 . Procijenjena glomerularna filtracija ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
eGFR CKD Epi početna vrijednost (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )								
Srednja vrijednost	93,2	112,7	111,4	96,6	82,7	70,5	54,0	
SD	15,3	7,6	4,9	4,2	4,4	3,6	5,1	
SE	0,756	1,254	0,572	0,368	0,408	0,538	1,716	
95% CI donji	91,7	110,1	110,3	95,9	81,8	69,4	50,0	
95% CI gornji	94,7	115,2	112,6	97,3	83,4	71,5	57,9	
Medijan	94,0	112,0	111,0	96,0	83,0	71,0	56,0	0,0000
25	82,0	107,0	107,0	93,0	79,0	69,0	48,5	
75	105,0	118,5	115,0	100,0	87,0	73,0	58,5	
eGFR CKD Epi vrijednost na kraju praćenja (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )								
Srednja vrijednost	89,8	99,3	110,0	96,1	84,9	74,8	56,3	
SD	15,4	15,0	8,8	11,9	9,7	8,5	11,4	
SE	1,151	4,529	2,090	1,694	1,187	1,779	6,591	
95% CI donji	87,5	89,2	105,6	92,7	82,5	71,1	28,0	
95% CI gornji	92,1	109,4	114,4	99,5	87,3	78,5	84,7	
Medijan	89,4	98,5	111,7	97,5	85,6	73,3	61,3	0,0000
25	79,7	93,7	106,1	88,0	80,1	68,1	43,4	
75	100,6	111,3	115,3	104,2	90,9	78,6	61,3	
Razlika početno-kraj praćenja (ml)								
Srednja vrijednost	0,7	-10,5	-0,7	-0,1	2,6	4,1	0,06	
SD	10,2	10,3	8,3	12,1	8,6	8,2	8,5	
SE	0,779	3,125	1,966	1,716	1,044	1,718	4,946	
95% CI donji	-0,7	-17,5	-4,9	-3,6	0,5	0,5	-21,2	
95% CI gornji	21,3	-3,5	3,3	3,2	4,6	7,6	21,3	
Medijan	1,6	-7,1	1,4	0,5	3,0	2,7	3,3	0,009
25	-4,9	-21,5	-6,2	-5,4	-3,6	0,5	-9,6	
75	7,1	-2,2	4,9	8,0	8,6	1,0	3,3	
Prosječna godišnja promjena eGFR (ml)								
Srednja vrijednost	0,1	-1,6	-0,1	0,0	0,4	0,6	-0,1	
SD	1,6	1,6	1,3	1,8	1,4	1,3,	1,5	
SE	0,124	0,507	0,322	0,266	0,171	0,288	0,877.	
95% CI donji	-0,08	-2,7	-0,7	-0,5	0,1	0,08	-3,8	
95% CI gornji	0,4	-0,4	0,5	0,5	0,7	1,2	3,7	
Medijan	0,2	-0,8	0,2	0,07	0,4	0,4	0,5	0,014
25	-0,7	-3,0	-0,8	-0,8	-0,5	0,1	-1,7	
75	1,1	-0,3	0,7	1,3	1,3	1,0	0,5	

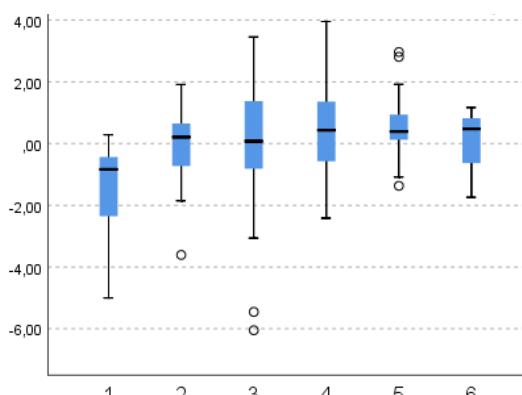
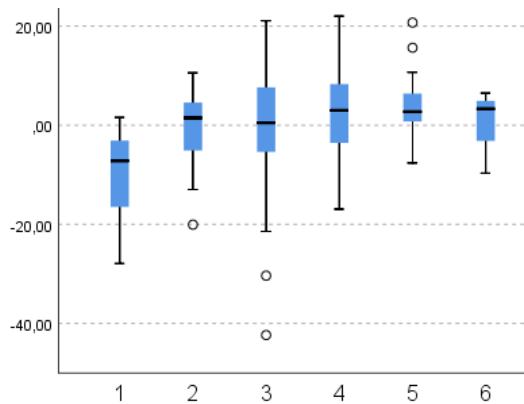
Tablica 28-2 . Procijenjena glomerularna filtracija ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
Apsolutna GFR početna vrijednost (ml/min/ Moestler)								p
Srednja vrijednost	101,9	121,3	119,7	106,5	91,2	77,5	58,0	0,0000
SD	19,8	14,8	16,2	12,8	11,3	8,9	11,8	
SE	0,985	2,467	1,898	1,113	1,045	1,429	3,940	
95% CI donji	99,9	116,3	115,9	104,3	89,1	74,6	48,9	
95% CI gornji	103,8	126,3	123,5	108,7	93,2	80,4	67,1	
Medijan	101,5	120,1	120,1	105,0	91,4	77,9	59,6	
25	87,9	110,7	106,7	97,3	83,8	70,3	46,6	
75	115,9	133,6	129,7	116,2	98,9	84,4	65,0	
Apsolutna GFR vrijednost kraj praćenja (ml/min/ Moestler)								
Srednja vrijednost	99,2	110,8	116,9	107,7	94,6	81,0	61,6	0,0000
SD	19,8	18,4	17,0	16,2	16,0	13,9	10,2	
SE	1,542	6,145	4,025	2,348	2,004	2,919	5,936	
95% CI donji	96,2	96,7	108,4	103,0	90,6	74,9	36,1	
95% CI gornji	102,3	125,0	125,4	112,4	98,6	87,0	87,2	
Medijan	100,3	104,0	116,9	110,8	94,1	79,0	65,2	
25	84,4	95,2	104,3	99,9	84,1	70,3	50,1	
75	114,3	130,5	130,8	116,7	106,1	86,0	65,2	
Razlika početno-kraj praćenja (ml)								
Srednja vrijednost	2,0	-12,8	1,4	1,4	1,6	5,0	-1,9	0,0000
SD	12,1	14,9	11,5	13,4	10,6	10,2	8,1	
SE	0,952	5,289	2,721	1,937	1,338	2,143	4,694	
95% CI donji	0,1	-25,3	-4,3	-2,4	0,9	0,6	-22,1	
95% CI gornji	3,9	-0,3	7,1	5,4	6,3	9,5	18,3	
Medijan	1,4	-11,7	-0,1	1,3	1,3	3,8	-0,5	
25	-4,5	-28,0	-5,2	-4,8	-4,0	-0,05	-10,5	
75	9,2	0,1	9,9	12,7	9,8	7,8	-0,5	
Prosječna godišnja promjena eGFR (ml)								
Srednja vrijednost	0,3	-1,9	0,2	0,2	0,6	0,8	-0,3	0,0000
SD	1,9	2,4	1,8	2,0	1,7	1,7	1,4	
SE	0,158	0,864	0,444	0,293	0,214	0,358	0,845	
95% CI donji	0,06	.3,9	-0,7	-0,3	0,1	0,1	.3,9	
95% CI gornji	0,6	0,1	1,1	0,8	1,0	1,5	3,3	
Medijan	0,2	-1,6	-0,02	0,2	0,2	0,6	-0,09	
25	-0,6	-3,9	-0,7	-0,6	-0,5	-0,01	-1,9	
75	1,5	0,02	1,5	2,0	1,7	1,1	-0,09	

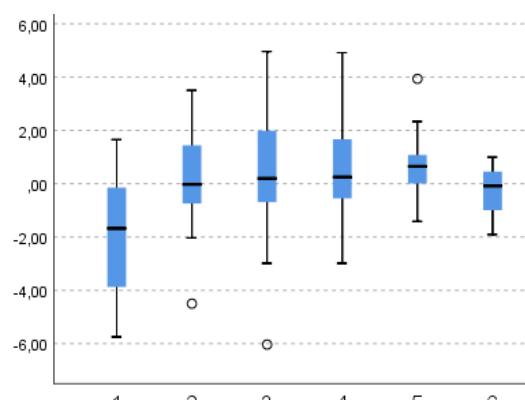
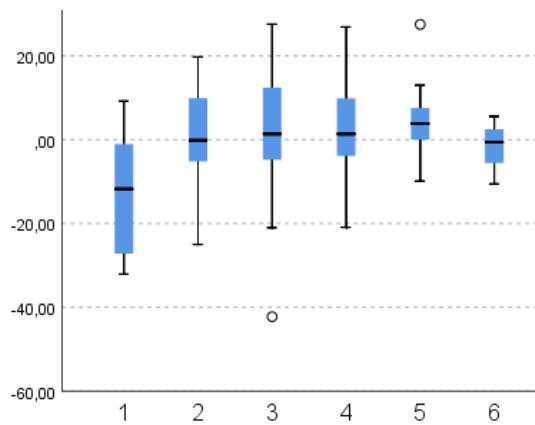
Razlika eGFR  
bazalno i na kraju praćenja

Godišnja promjena eGFR

CKD Epi jednadžba  
(ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)



Apsolutna GFR  
(ml/min)



Slika 26. Prosječna promjena procijenjene glomerularne filtracije od početka do kraja praćenja, te prosječna godišnja promjena procijenjene glomerularne filtracije određene CKD Epi jednadžbom i jednadžbom za izračun apsolutne glomerularne filtracije u ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

## 5.4. Karakteristike ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom - cijela skupina

Ispitanici s GHF su bili statistički značajno mlađi od ispitanika u kategoriji 3 eGFR ( $p=0,023$ ) (tablica 29-1). Značajno najmlađi su bili ispitanici kategoriji 2 eGFR, dok između ostalih kategorija eGFR nije bilo razlika u dobi. Ispitanici s GHF se nisu razlikovali od ostalih eGFR kategorija u tjelesnoj visini, i jedino su ispitanici u kategoriji 5 eGFR bili značajno niži od ispitanika u kategoriji 2 ( $p=0,007$ ) i od ispitanika u kategoriji 3 ( $p=0,001$ ). Ispitanici s GHF nisu se razlikovali u tjelesnoj visini i ITM od ispitanika u kategoriji 2 eGFR dok su od ostalih bili značajno lakši i imali manji ITM ( $p=0,0001$ ) (tablica 29-1). Ispitanici s GHF nisu se razlikovali u opsegu struka od ispitanika u kategoriji 2 i 3, dok su od ostalih imali znatno manji opseg struka ( $p<0,05$ ) (tablica 29-2). Sve skupine ispitanika međusobno su se razlikovale u površini tijela, a jedino nije bilo razlika između ispitanika kategorije 5 i 6 (tablica 29-2). Ispitanici s GHF imali su značajno viši sistolički AT od ispitanika kategorije 2 eGFR ( $p=0,001$ ) (tablica 30), a značajno niži od ispitanika u kategoriji 6 eGFR ( $p=0,001$ ). Ispitanici u kategoriji 6 imali su značajno viši sistolički AT i od ostalih eGFR kategorija ( $p=0,001$ ) i jedno nije bilo razlika od kategorije 5 eGFR (tablica 30). Ispitanici s GHF nisu se razlikovali od ispitanika u kategoriji 2 u vrijednostima dijastoličkoga AT, dok su imali značajno niži dijastolički AT od svih ostalih skupina eGFR kategorija. I ispitanici u kategoriji 2 eGFR su imali značajno niži dijastolički AT od ostalih eGFR kategorija ( $p=0,001$ ). Sukladno tome, ispitanici s GHF su imali značajno veći tlak pulsa od svih ostalih eGFR kategorija ( $p=0,001$ ). Ispitanici u kategoriji 2 eGFR imali su značajno niži tlak pulsa od ostalih skupina eGFR ( $p=0,03$  s kategorijom 3 i  $p=0,0001$  s kategorijama 4,5 i 6). Između skupina nije bilo razlika u srčanoj frekvenciji (tablica 30). U skupini ispitanika s GHF bilo je više hipertoničara nego u skupini 2 ( $\chi^2 = 15,571$ ;  $p=0,004$ ), ali značajno manje nego u skupinama 5 i 6 ( $\chi^2 = 9,7333$ ;  $p=0,007$ ). U skupini 2 bilo je značajno manje hipertoničara nego u skupinama 3,4,5 i 6 ( $p=0,000$ ). Nismo uočili razlika u pušenju između pojedinih skupina ispitanika (tablica 31).

U skupini ispitanika s GHF bilo je više osoba s ITM  $> 30$  nego u skupini 2 ( $(\chi^2 = 3,735$ ;  $p=0,05$ ), ali značajno manje nego u skupinama 4,5 i 6 ( $p=0,001$ ) (tablica 32). Jednak obrazac opažen je kada smo uspoređivali ispitanike skupine 2 s ispitanicima skupina 4,5 i 6 ( $p=0,000$ ). Nije bilo razlika između ispitanika skupine 3 niti s GHF ispitanicima niti s ispitanicima skupine 2.

Učestalost ipitanika s patološkim opsegom struka nije se razlikovala između GHF ispitanika i skupine 2. Učestalost je bila značajno manja u GHF nego što je bila u skupinama 4,5 i 6 ( $p=0,036$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,0000$ ). Učestalost patološkoga opsega struka značajno je bila manja i u skupini 2 nego u skupinama 4,5 i 6 ( $p=0,0000$  za sve) (tablica 32).

Između skupina kategorija eGFR nije bilo razlika u broju eritrocita niti u vrijednostima hemoglobina i hematokrita (tablica 33-1). Ispitanici u kategoriji 2 eGFR su imali statistički značajni najniže vrijednosti CRP, dok se ispitanici s GHF nisu razlikovali u vrijednostima CRP od ostalih skupina.

Sve skupine međusobno su se značajno razlikovale u vrijednostima serumskoga kreatinina, a najniže vrijednosti registrirane su u skupini ispitanika s GHF (tablica 33-2). Ispitanici s GHF su imali značajno više vrijednosti serumske glukoze od ispitanika u kategoriji 2 eGFR ( $p=0,005$ ). Opažen je postepen porast vrijednosti serumske glukoze s padom eGFR, a razlike između pojedinih skupina su bile statistički značajne, osim između skupina 4,5 i 6. Između skupina nije bilo razlika u vrijednostima inzulina i HOMA indeksa (tablica 33-2).

Ispitanici s GHF imali su značajno više vrijednosti ukupnoga kolesterola i LDL kolesterola od skupine ispitanika kategorije 2 eGFR ( $p=0,014$ ;  $p=0,005$ ), a značajno niže od ispitanika u kategoriji 5 ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ) (tablica 33-3). Ispitanici u kategoriji 2 eGFR imali su značajno niže vrijednosti ukupnoga i LDL kolesterola od svih ostalih skupina. Kao i kod serumske glukoze i ovdje je opažen postepen porast vrijednosti kolesterola s padom eGFR. Ispitanici s GHF nisu se razlikovali u vrijednostima triglicerida od skupina ispitanika kategorija 2 i 3 eGFR, dok su od ispitanika u skupinama kategorija 4 i 5 imali značajno niže vrijednosti ( $p=0,005$  za kategoriju 5 i  $p=0,032$  za kategoriju 6). Ispitanici skupine 2 imali su značajno niže vrijednosti triglicerida od svih ostalih skupina ( $p=0,006$  za kategoriju 3 i  $p=0,0000$  za kategorije 4,5 i 6) (tablica 33-3).

Nije bilo razlika u učestalosti inzulinske rezistencije između skupina, ali smo uočili trend porasta s padom eGFR (tablica 34). Ispitanici s GHF nisu se razlikovali od ostalih skupina u učestalosti osoba s patološkim vrijednostima triglicerida, i jedno je bila značajno manja u odnosu na ispitanike skupine 6 ( $p=0,03$ ). U skupini 2 uočili smo značajno nižu učestalost osoba s patološkim vrijednostima triglicerida nego što je bila u skupinama 4,5 i 6 ( $p=0,000$ ) (tablica 35).

Ispitanici s GHF imali su statistički značajno veću albuminuriju od ispitanika skupina 2,3,4 i 5 ( $p=0,000$ ;  $p=0,004$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,007$ ) (tablica 36-1), a nije bilo razlika prema ispitanicima skupine 6. Ispitanici skupine 2 imali su značajno niže vrijednosti nego ispitanici u skupinama 4,5 i 6. Između skupina nije bilo razlika u vrijednostima TGF beta, LAP, NAG, KIM-1, HGF, IP-10 i uromodulina (tablica 36-2, 36-3).

Također, razlika nije bilo niti u vrijednostima aldosterona, adiponektina i leptina (tablica 37).

Ispitanici s GHF unosili su značajno više NaCl od ispitanika u skupinama 3, 4 i 5 neovisno koju jednadžbu smo koristili za procjenu unosa kuhinjske soli (tablica 38-1). Ispitanici skupine 2 unosili su značajno manje NaCl i od ispitanika skupina 3,4,5 i 6. Između skupina ispitanika nije bilo razlika u unosu kalija, kao niti u omjeru Na/K (tablica 38-2).

Na početku praćenja nije bilo razlika u eGFR CKD Epi između ispitanika s GHF od ispitanika skupine 2, dok je na kraju praćenja eGFR bila značajno niža u skupini s GHF. To je posljedica značajno većeg ukupnoga pada eGFR ( $p=0,000$ ), i posljedično većega prosječnog godišnjeg pada eGFR ( $p=0,000$ ) (tablica 39).

Nema razlika u vrijednostima ePWV između skupina eGFR. No uočili smo kako su vrijednosti najveće u ispitanika skupine 6 što je i očekivano s obzirom da su najstariji, te u skupini 2 eGFR gdje je to bilo iznad očekivanih vrijednosti za dob (tanlica 40).

Ispitanici s GHF nisu se razlikovali od ostalih skupina ispitanika u FRS i SCORE (slika 27).

Međutim, ispitanici skupine 2 imali su značajno veći FRS od ispitanika skupine 3,4 i 5 ( $p=0,047$ ;  $p=0,012$ ;  $p=0,003$ ), dok nije bilo razlika prema ispitanicima skupine 6 (tablica 41). Isto tako, ispitanici skupine 2 imali su statistički značajno veći SCORE od ispitanika skupina 3,4 i 5 ( $p=0,021$ ;  $p=0,006$ ;  $p=0,0000$ ), dok nije bilo razlika prema rezultatima dobivenim u skupini 6 (tablica 42).

Multinominalnom logističkom regresijom u modelu u koji su ušli dob, tlak pulsa, ePWV, srčana frekvencija, glukoza u krvi, albuminurija, unos NaCl, spol, kategorije ITM, te kategorije AT ispitanici s GHF su u odnosu na ispitanike bez GHF i s  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  bili mlađi, imali veću vjerojatnost većega tlaka pulsa, veće albuminiurije, i granično veću vjerojatnost povećanoga unosa kuhinjske soli (tablica 43). U istom modelu ispitanici s GHF u odnosu na

ispitanike bez GHF i s eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  bili su mlađi, imali su manju vjerojatnost povećene ePWV, ali veću vjerojatnost veće albuminurije i veću vjerojatnost ITM  $> 30 \text{ kg/m}^2$  nego ITM  $< 25 \text{ kg/m}^2$ .

Ispitanici s GHF u odnosu na sve ostale ispitanike imaju veću vjerojatno veće albuminurije 90% u odnosu na one koji imaju eGFR  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  i 88% u odnosu na one koji imaju eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (slika 28, 29,30).

Tablica 29 -1 . Osnovni antropometrijski podaci cijele skupine ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
N	1105	103	181	340	348	102	31	
Dob (godine)								
Srednja vrijednost	43,9	43,35	30,6	39,5	48,5	58,8	70,8	
SD	14,7	13,89	7,0	11,0	13,1	12,7	8,8	
SE	0,443	1,37	0,527	0,599	0,703	1,266	1,589	
95% CI donji	22,0	20,2	20,0	21,0	28,0	38,0	48,4	
95% CI gornji	72,0	68,0	43,0	55,9	73,0	77,7	83,2	
Medijan	43,0	43,0	30,0	40,0	48,0	59,0	72,0	0,000
25	33,0	32,0	25,0	31,0	44,0	50,5	66,0	
75	53,0	56,0	36,0	47,0	55,0	69,0	78,0	
Tjelesna.visina (cm)								
Srednja vrijednost	169,7	169,1	170,5	170,4	169,7	166,8	168,0	
SD	9,7	9,7	10,0	9,5	9,5	9,7	9,7	
SE	0,292	0,963	0,747	0,516	0,513	0,968	1,747	
95% CI donji	169,7	152,2	156,1	157,0	155,0	151,0	149,4	
95% CI gornji	185,0	185,0	188,8	186,0	185,0	183,0	183,2	
Medijan	169,0	168,0	169,0	170,0	170,0	165,5	169,0	0,038
25	163,0	161,0	163,0	164,0	163,0	159,7	1-60,0	
75	177,0	177,0	177,0	177,0	177,0	174,2	178,0	
Tjelesna masa (kg)								
Srednja vrijednost	76,1	72,43	71,9	76,0	78,6	78,7	77,4	
SD	15,6	13,3	15,2	15,8	15,7	15,0	15,2	
SE	0,470	1,319	0,747	0,860	0,847	1,488	2,741	
95% CI donji	76,1	53,0	49,1	54,0	55,0	56,0	52,4	
95% CI gornji	104,0	94,0	99,9	104,9	106,5	106,0	110,8	
Medijan	75,0	70,0	70,0	75,0	77,0	78,0	75,0	0,000 00
25	65,0	61,0	61,0	64,0	67,2	69,0	69,0	
75	86,0	83,0	80,5	85,0	90,0	88,0	86,0	

Tablica 29-2 . Osnovni antropometrijski podaci cijele skupine ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	P
Indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )								
Srednja vrijednost	26,3	25,1	24,6	26,1	27,2	27,9	27,3	
SD	4,8	4,3	4,3	4,8	4,7	4,9	4,5	
SE	0,144	0,424	0,321	0,261	0,255	0,487	0,818	
95% CI donji	26,3	19,2	18,1	19,7	20,1	21,0	19,9	
95% CI gornji	34,9	32,4	31,9	34,9	35,2	37,0	35,4	
Medijan	25,7	24,8	24,4	25,3	26,7	27,9	26,5	0,0000
25	22,9	21,6	21,6	23,0	23,8	24,3	24,1	
75	29,1	28,3	27,3	28,3	30,1	31,3	31,2	
Opseg struka (cm)								
Srednja vrijednost	91,2	89,1	85,7	89,7	92,9	95,4	101,8	
SD	13,3	14,3	11,8	12,7	12,3	12,5	23,0	
SE	0,488	1,3	1,147	0,857	0,761	1,350	5,277	
95% CI donji	91,2	66,8	65,4	69,1	72,2	77,0	79,0	
95% CI gornji	112,0	112,5	102,6	110,0	112,7	116,0	103,0	
Medijan	91,0	88,0	86,0	89,0	93,5	96,0	98,0	0,00000
25	82,0	77,0	80,0	81,0	84,0	85,0	90,0	
75	100,0	100,5	94,0	98,5	100,0	103,2	103,0	
Površina tijela ( $\text{m}^2$ ) Dubois-Dubois								
Srednja vrijednost	1,86	1,81	1,83	1,87	1,89	1,88	1,86	
SD	0,21	0,19	0,21	0,21	0,21	0,20	0,21	
SE	0,006	0,0194	0,016	0,011	0,011	0,200	0,038	
95% CI donji	1,86	1,49	1,49	1,54	1,55	1,54	1,48	
95% CI gornji	2,23	2,18	2,20	2,23	2,27	2,25	2,29	
Medijan	1,85	1,81	1,81	1,86	1,87	1,99	1,87	0,007
25	1,71	1,67	1,67	1,70	1,75	1,70	1,72	
75	2,01	1,95	1,98	2,02	2,06	2,10	2,00	
Površina tijela ( $\text{m}^2$ ) Mosteller								
Srednja vrijednost	1,88	1,83	1,84	1,89	1,91	1,90	1,89	
SD	0,20	0,20	0,2	0,22	0,22	0,21	0,22	
SE	0,010	0,203	0,171	0,123	0,121	0,021	0,040	
95% CI donji	1,88	1,49	1,49	1,54	1,55	1,55	1,49	
95% CI gornji	2,27	2,18	2,23	2,27	2,30	2,25	2,29	
Medijan	1,87	1,83	1,81	1,88	1,90	1,91	1,88	0,001
25	1,73	1,68	1,67	1,71	1,76	1,72	1,75	
75	2,02	1,97	1,99	2,04	2,09	2,04	2,01	

Tablica 30. Vrijednosti arterijskoga tlaka i srčane frekvencije cijele skupine ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
Sistolički AT (mmHg)								P
Srednja vrijednost	131,0	133,2	122,3	128,3	133,2	139,9	148,5	0,00000
SD	20,7	21,7	15,0	18,3	21,9	22,1	24,0	
SE	0,623	2,146	1,121	0,996	1,177	2,196	4,323	
95% CI donji	131,0	104,2	100,0	102,5	103,9	111,0	113,6	
95% CI gornji	170,0	177,8	151,8	164,8	178,5	178,0	188,8	
Medijan	128,0	130,0	120,0	125,0	130,0	134,5	150,0	
25	116,2	115,0	110,5	115,0	118,1	122,0	125,5	
75	142,0	146,0	130,0	140,0	145,0	155,0	165,0	
Dijastolički AT (mmHg)								
Srednja vrijednost	80,3	76,7	76,4	80,0	81,9	83,6	84,6	
SD	11,5	11,4	9,5	10,7	12,0	12,0	14,7	
SE	0,346	1,129	0,708	0,582	0,648	1,194	2,650	
95% CI donji	80,3	60,4	60,2	61,0	64,2	64,7	60,3	
95% CI gornji	100,0	100,0	95,0	98,4	105,0	105,0	115,2	
Medijan	80,0	79,0	75,0	80,0	80,0	82,2	85,0	0,00000
25	72,0	71,0	70,0	73,1	73,5	75,5	74,5	
75	88,0	85,0	83,0	88,0	90,0	92,5	97,5	
Tlak pulsa (mmHg)								
Srednja vrijednost	50,6	54,5	45,8	48,3	51,3	56,3	63,9	0,00000
SD	15,0	16,2	11,3	12,9	16,1	16,0	17,3	
SE	0,452	1,304	0,843	0,703	0,8677	1,589	3,114	
95% CI donji	50,6	33,6	30,0	30,0	30,7	34,1	33,5	
95% CI gornji	81,3	89,0	65,0	74,9	84,5	85,9	92,0	
Medijan	48,0	50,5	45,0	46,5	47,7	53,7	63,0	
25	40,0	43,0	39,0	40,0	40,0	44,6	50,0	
75	59,0	65,0	51,7	55,0	59,5	65,0	80,0	
Srčana frekvencija (udar/119inute)								
Srednja vrijednost	77,1	74,7	78,4	77,7	76,8	77,6	73,8	NS
SD	11,3	10,7	12,2	11,1	11,2	11,4	110,2	
SE	0,441	1,653	1,287	0,806	0,735	1,278	2,295	
95% CI donji	77,1	56,8	56,0	61,5	60,3	61,5	53,4	
95% CI gornji	97,0	96,0	98,8	98,0	96,6	97,4	92,1	
Medijan	76,0	72,5	76,5	77,0	75,5	75,2	73,5	
25	69,0	68,7	70,0	69,0	69,5	70,0	65,3	
75	84,5	80,7	86,5	84,5	83,8	84,7	82,1	

Tablica 33-1 . Laboratorijski podaci cijele skupine ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
Eritrociti								
Srednja vrijednost	4,69	4,63	4,66	4,69	4,71	4,73	4,57	NS
SD	0,40	0,41	0,41	0,391	0,39	0,38	0,43	
SE	0,012	0,414	0,030	0,021	0,021	0,038	0,077	
95% CI donji	4,69	3,89	4,08	4,08	4,14	4,03	3,86	
95% CI gornji	5,37	5,36	5,32	5,38	5,41	5,37	5,40	
Medijan	4,67	4,64	4,65	4,67	4,70	4,72	4,52	
25	4,42	4,35	4,40	4,44	4,42	4,55	4,29	
75	4,93	4,92	4,91	4,91	4,97	4,98	4,88	
Hemoglobin								
Srednja vrijednost	139,4	137,7	138,2	138,7	140,9	141,1	136,8	NS
SD	14,5	16,0	13,9	14,8	14,2	13,4	15,7	
SE	0,440	1,58	1,038	0,808	0,762	1,344	2,826	
95% CI donji	139,4	106,0	118,0	112,8	117,4	120,0	112,8	
95% CI gornji	162,0	159,0	161,0	160,0	163,0	165,9	169,4	
Medijan	139,0	139,0	137,0	139,0	140,0	141,0	133,0	
25	130,0	131,0	129,0	130,0	131,0	134,2	125,0	
75	149,0	147,0	148,0	149,0	151,0	149,7	146,0	
Hematokrit								
Srednja vrijednost	0,41	0,40	0,40	0,41	0,41	0,41	0,40	NS
SD	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	
SE	0,001	0,004	0,002	0,002	0,001	0,003	0,007	
95% CI donji	0,41	0,33	0,34	0,34	0,35	0,36	0,34	
95% CI gornji	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47	0,47	0,48	
Medijan	0,41	0,41	0,40	0,41	0,41	0,41	0,40	
25	0,39	0,39	0,38	0,39	0,39	0,40	0,38	
75	0,44	0,43	0,43	0,44	0,44	0,44	0,43	
CRP								
Srednja vrijednost	1,9	2,6	1,3	1,5	2,0	2,5	2,6	0,003
SD	2,3	3,1	2,1	1,9	2,2	2,9	2,7	
SE	0,100	0,623	0,259	0,404	0,157	0,3477	0,723	
95% CI donji	1,9	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	
95% CI gornji	6,2	11,3	4,0	4,6	6,1	9,7	3,6	
Medijan	1,2	1,4	0,6	0,9	1,5	1,8	2,0	
25	0,5	0,3	0,3	0,4	0,7	0,9	0,4	
75	2,5	4,1	1,84,0	2,0	2,5	3,1	3,6	

Tablica 33-2 . Laboratorijski podaci cijele skupine ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
Kreatinin serum (mmol/l)								
Srednja vrijednost	77,7	63,6	70,5	75,8	82,1	87,8	104,5	0,0000
SD	13,0	9,2	8,9	9,8	11,3	11,1	12,2	
SE	0,393	0,913	0,484	0,534	0,609	1,106	2,194	
95% CI donji	77,7	50,2	59,0	61,0	66,0	73,1	84,6	
95% CI gornji	102,0	78,0	85,0	93,0	102,0	108,7	129,0	
Medijan	76,0	62,0	67,0	74,5	80,0	85,0	104,0	
25	69,0	55,0	63,0	69,0	74,0	79,7	104,0	
75	87,0	72,0	79,0	83,7	92,0	98,0	112,0	
Glukoza seruim (mmol/l)								
Srednja vrijednost	5,1	5,0	4,7	5,1	5,2	5,3	5,5	
SD	0,8	0,6	0,5	0,8	0,7	0,8	0,9	
SE	0,028	0,08	0,048	0,059	0,044	0,091	0,223	
95% CI donji	5,1	4,1	4,1	4,1	4,2	4,3	4,1	
95% CI gornji	6,4	6,6	5,6	6,4	6,4	6,9	5,8	
Medijan	5,0	5,0	4,7	5,0	5,2	5,2	5,3	0,0000
25	4,7	4,6	4,5	4,7	4,8	4,8	5,0	
75	5,5	5,4	5,1	5,4	5,6	5,8	5,8	
Inzulin (IU)								
Srednja vrijednost	9,6	9,0	9,4	8,3	9,8	10,9	8,7	NS
SD	7,7	7,6	8,3	7,2	7,5	9,5	5,0	
SE	0,351	1,759	1,005	0,604	0,547	1,163	1,451	
95% CI donji	9,6	0,9	1,7	1,3	1,2	1,4	1,0	
95% CI gornji	23,3	11,8	26,2	22,4	25,9	25,7	10,9	
Medijan	7,4	6,5	7,1	7,2	7,4	8,7	8,3	
25	5,1	4,0	5,0	4,8	5,3	5,0	5,8	
75	12,0	11,8	10,8	11,1	12,4	13,9	10,9	
HOMA-IR								
Srednja vrijednost	2,2	2,1	1,9	2,0	2,3	2,6	2,2	NS
SD	1,8	2,1	1,6	1,6	1,8	2,4	1,8	
SE	0,084	0,497	0,199	0,134	0,134	0,295	0,533	
95% CI donji	2,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3	0,2	
95% CI gornji	6,0	2,7	5,0	5,2	6,6	6,7	2,4	
Medijan	1,6	1,5	1,5	1,6	1,7	1,9	2,0	
25	1,1	0,8	1,0	1,0	1,1	1,1	1,3	
75	2,8	2,7	2,2	2,5	2,9	3,6	2,4	

Tablica 33-3. Laboratorijski podaci cijele skupine ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
Ukupni kolesterol								
Srednja vrijednost	5,5	5,4	4,9	5,3	5,6	6,1	5,9	
SD	1,1	1,1	1,1	1,0	1,1	1,1	1,1	
SE	0,042	0,157	0,109	0,069	0,071	0,1255	0,272	
95% CI donji	5,3	3,5	3,3	3,8	3,9	4,3	3,8	
95% CI gornji	7,5	7,5	7,6	7,0	7,7	8,5	6,6	
Medijan	5,5	5,3	4,7	5,3	5,6	6,1	6,1	0,0000
25	4,7	4,6	4,1	4,7	4,9	5,3	5,2	
75	6,2	5,9	5,7	6,1	6,4	6,8	6,6	
LDL kolesterol								
Srednja vrijednost	3,3	3,2	2,8	3,2	3,4	3,8	3,6	
SD	0,9	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9	
SE	0,035	0,124	0,093	0,047	0,060	0,103	0,218	
95% CI donji	3,3	1,8	1,6	2,0	1,9	2,5	2,1	
95% CI gornji	5,0	4,8	4,7	4,6	5,2	5,5	4,2	
Medijan	3,3	3,1	2,7	3,1	3,4	3,9	3,5	0,0000
25	2,6	2,7	2,2	2,6	2,7	3,2	2,9	
75	3,9	3,7	3,3	3,8	4,1	4,4	4,2	
HDL kolesterol								
Srednja vrijednost	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	NS
SD	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	
SE	0,013	0,049	0,036	0,023	0,023	0,125	0,092	
95% CI donji	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,9	,0	
95% CI gornji	2,2	2,2	2,2	2,1	2,2	2,4	1,9	
Medijan	1,5	1,5	1,5	1,4	1,5	1,4	1,5	
25	1,2	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3	1,2	
75	1,7	1,7	1,8	1,7	1,8	1,7	1,9	
Trigliceridi								
Srednja vrijednost	1,4	1,3	1,1	1,2	1,4	1,6	1,6	
SD	0,8	0,7	0,9	0,7	0,8	0,9	0,7	
SE	0,035	0,103	0,093	0,047	0,053	0,106	0,165	
95% CI donji	1,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6	0,5	
95% CI gornji	3,0	3,2	3,5	2,7	3,2	3,2	2,0	
Medijan	1,1	1,1	0,8	1,1	1,3	1,4	1,6	0,0000
25	0,8	0,8	0,6	0,7	0,9	1,0	1,1	
75	1,7	1,6	1,3	1,5	1,8	2,0	2,0	

Tablica 39 . Procijenjena glomerularna filtracija svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
eGFR CKD Epi početna vrijednost (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )								
Srednja vrijednost	92,1	109,8	111,2	93,3	82,7	70,8	54,2	
SD	15,3	10,4	5,0	4,4	4,3	3,4	4,3	
SE	0,461	1,032	0,372	0,242	0,231	0,346	0,785	
95% CI donji	92,1	94,0	105,0	90,0	76,0	63,0	46,6	
95% CI gornji	117,0	126,8	121,0	104,0	89,0	74,0	59,0	
Medijan	92,0	110,0	111,0	96,0	84,0	71	56,0	0,0000
25	82,0	100,0	107,0	92,0	79,0	67,7	50,0	
75	104,0	117,0	115,0	100,0	86,7	73,0	59,0	
eGFR CKD Epi vrijednost na kraju praćenja (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )								
Srednja vrijednost	89,7	96,65	106,8	95,8	85,5	72,8	50,0	
SD	15,9	17,5	11,3	11,1	10,9	110,2	10,0	
SE	0,776	3,317	1,483	1,035	0,863	1,375	3,804	
95% CI donji	89,7	55,3	84,0	73,5	67,4	57,5	35,7	
95% CI gornji	115,1	122,5	121,9	111,2	101,3	94,0	61,3	
Medijan	90,1	97,4	108,5	97,3	86,6	71,4	47,4	0,0000
25	79,2	88,3	99,9	88,7	79,7	64,2	43,3	
75	100,9	110,9	115,2	103,6	92,1	78,0	61,3	
Apsolutna GFR početna vrijednost (ml/min/ Moestler)								
Srednja vrijednost	100,2	116,0	118,3	105,2	91,8	77,1	59,3	
SD	19,4	16,0	15,6	13,2	11,8	9,8	10,3	
SE	0,585	1,588	1,165	0,719	0,637	0,975	1,866	
95% CI donji	100,2	91,7	93,2	84,8	72,5	58,4	43,6	
95% CI gornji	132,3	147,4	145,5	127,2	112,7	93,3	49,2	
Medijan	98,9	116,0	118,4	103,9	90,2	78,5	60,6	0,0000
25	87,1	105,0	107,2	94,9	83,9	70,8	49,2	
75	113,3	124,9	128,3	115,1	99,6	83,1	66,0	
Apsolutna GFR vrijednost kraj praćenja (ml/min/ Moestler)								
Srednja vrijednost	98,6	103,4	114,1	106,4	94,7	80,3	57,1	
SD	20,1	21,0	17,1	15,4	16,9	15,9	11,4	
SE	0,997	4,201	0,234	1,449	1,382	2,114	4,344	
95% CI donji	98,6	51,9	84,6	82,6	69,8	56,3	37,0	
95% CI gornji	131,3	139,9	104,0	132,8	126,0	117,0	67,4	
Medijan	98,5	102,0	111,3	108,0	93,9	79,0	56,2	0,0000
25	84,5	94,0	104,0	95,0	84,1	69,6	50,1	
75	112,1	117,1	125,8	115,5	104,9	86,0	67,4	

Tablica 40. Raspodjela kategorija arterijskoga tlaka i učestalost pojedinih kategorija pušenja u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Kategorija AT	Kategorija arterijskoga tlaka			Kategorija pušenja			
	NT N= 294	PHT N= 411	AH N= 400	da	ne	Nikada	Bez podatka
1 N Unutar stadija BF Unutar skupine	26 25,2% 8,8%	37 35,9% 9,0%	40 38,8% 10,0%	36 35,0%	9 8,7%	51 49,5%	7 6,8%
2 N Unutar stadija BF Unutar skupine	74 41,4% 25,5%	73 40,3% 17,8%	33 18,2% 8,3%	64 35,4%	21 11,6%	85 47,0%	11 6,1%
3 N Unutar stadija BF Unutar skupine	95 27,9% 32,3%	134 39,4% 32,6%	111 32,6% 27,8%	121 35,6%	41 12,1%	154 45,3%	24 7,1%
4 N Unutar stadija BF Unutar skupine	83 23,9% 28,2%	119 32,4% 29,0%	146 42,0% 36,5%	90 25,9%	47 13,5%	180 51,7%	31 8,9%
5 N Unutar stadija BF Unutar skupine	13 12,7% 4,4%	39 38,2% 9,5%	50 49,9% 12,5%	21 20,6%	9 8,8%	66 64,7%	6 5,9%
6 N Unutar stadija BF Unutar skupine	2 15,0% 0,7%	9 29,0% 2,2%	20 64,5% 5,0%	6 19,4%	3 9,7%	22 71,0%	0 0%
ukupno N Unutar stadija BF	294 26,6%	411 37,2%	400 36,2%	338 30,6%	130 11,8%	558 50,5%	79 7,1%

Tablica 32. Raspodjela kategorija indeksa tjelesne mase i opsega struka u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

ITM	Indeks tjelesne mase			Opseg struka			
	< 25	25-30	>30	N	normalan	Patološki	N
1 N %	53 51,4	32 31,6	18 17,4	103	35 72,9	13 27,1	48
2 N %	98 54,1	67 37,0	16 8,8	181	81 75,7	26 24,2	107
3 N %	156 45,8	122 35,8	62 18,2	340	146 66,0	75 33,9	221
4 N %	124 35,6	135 38,7	89 25,5	348	150 57,3	114 43,1	264
5 N %	32 31,3	36 35,2	34 33,3	102	38 44,1	48 55,9	86
6 N %	10 32,2	12 38,7	9 29,0	31	3 15,7	16 84,2	19
Ukupno %	473 42,8	404 36,5	228 20,6	1105	453 60,8	292	745

Tablica 34. Raspodjela kategorija inzulinske osjetljivosti/rezistencije u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

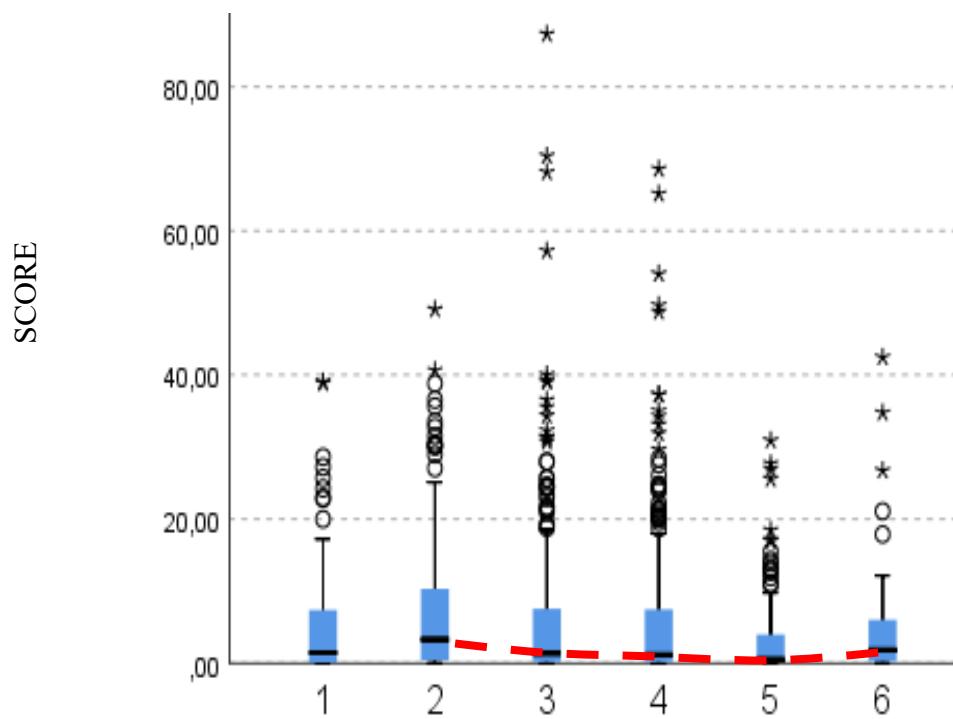
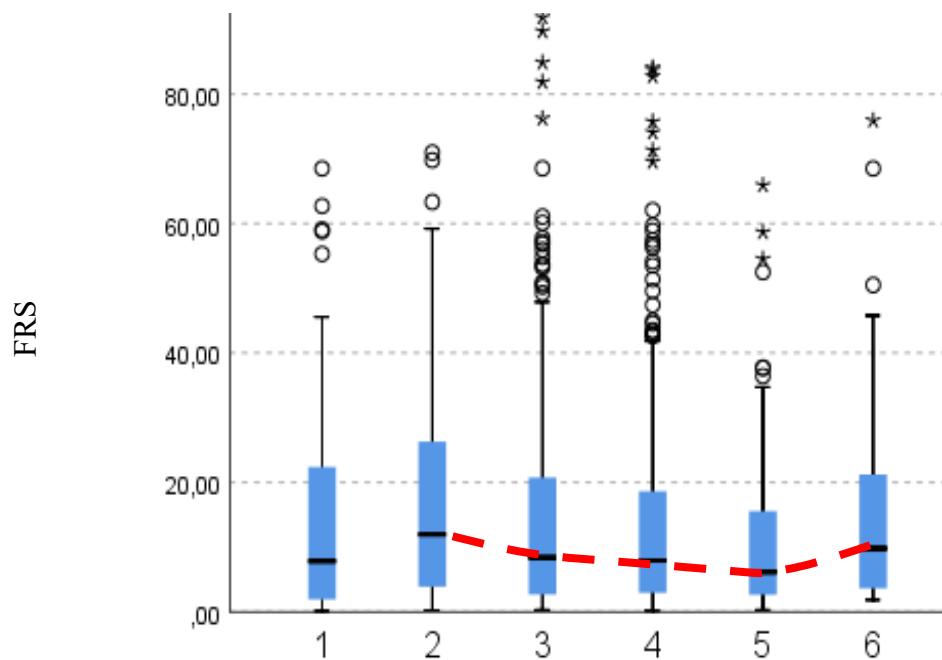
Inzulinska rezistencija % unutar kategorije GFR	< 1	1,0-1,9	1,9-2,9	>2,9	<2,0	≥ 2,0
1 %	26,3	36,8	15,8	21,1	63,1%	36,9%
2 %	21,7	43,5	14,5	20,3	65,2%	34,7%
3 %	20,0	35,4	29,2	15,4	55,3%	44,6%
4 %	18,8	35,9	19,3	26,0	54,6%	45,3%
5 %	23,9	23,9	16,4	35,8	47,7	52,2%
6 %	16,7	16,7	58,3	8,3	33,3%	66,6%
Ukupno %	20,4	34,8	21,7	23,1	55,2%	44,8%

Tablica 35. Raspodjela kategorija triglicerida i LDL kolesterola u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Triglyceridi				LDL kolesterol		
Triglyceridi % unutar kategorije GFR	<1,7	>1,7	N	>3,5 .	<3,5	N
1 N %	39 78,0	11 22,0	50	20 40,0	30 60,0	50
2 N %	93 86,1	15 13,9	108	22 20,4	86 79,6	108
3 N %	175 78,8	47 21,2	222	89 39,9	134 60,1	222
4 N %	185 70,2	79 29,9	264	129 48,7	136 51,3	264
5 N %	49 57,0	37 43,0	86	59 68,6	27 31,4	86
6 N %	10 52,6	9 47,4	19	11 57,9	10 42,1	19
Ukupno N %	551 73,6	198 26,5	749 100	330 43,9	421 56,1	749 100

Tablica 40 . Procijenjena brzina pulsnoga vala, SCORE i FRS svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
ePWV (m/s)								
Srednja vrijednost	9,4	9,1	9,8	9,5	9,3	8,9	9,9	
SD	2,5	2,4	2,8	2,6	2,5	2,2	2,3	
SE	0,078	0,244	0,213	0,142	0,137	0,222	0,425	
9,5% CI donji	9,4	6,2	6,1	6,2	6,1	6,3	6,4	
95% CI gornji	14,2	13,8	15,2	14,3	13,9	13,4	14,0	
Medijan	8,8	8,5	9,4	8,6	8,6	8,4	9,9	0,092
25	7,2	6,9	7,3	7,2	7,1	7,1	7,8	
75	11,3	11,0	11,8	11,6	11,1	10,4	11,6	
Framingham risk score								
Srednja vrijednost	14,9	15,3	17,1	15,0	14,4	11,7	18,5	
SD	16,7	16,7	15,9	17,1	16,9	13,9	21,0	
SE	0,539	1,778	1,308	0,994	0,970	1,442	4,051	
95% CI donji	14,9	0,3	1,0	0,6	0,4	0,5	1,9	
95% CI gornji	51,6	57,0	46,6	53,6	52,7	42,1	72,9	
Medijan	8,5	7,8	11,9	8,4	7,9	6,1	9,8	0,045
25	2,9	1,8	3,8	2,6	2,9	2,5	2,9	
75	22,1	22,5	26,4	20,8	18,6	16,0	9,8	
SCORE								
Srednja vrijednost	6,1	5,5	7,5	6,4	5,8	4,0	7,1	
SD	10,3	16,7	10,4	11,3	10,2	6,9	11,4	
SE	0,334	1,778	0,854	0,661	0,591	0,722	2,203	
95% CI donji	6,1	0,0	0,01	0,0	0,0	0,5	0,03	
95% CI gornji	27,9	26,6	32,1	28,2	25,8	42,1	39,3	
Medijan	1,3	1,4	3,2	1,3	1,1	0,5	1,8	0,025
25	0,1	0,07	0,3	0,1	0,1	0,08	0,1	
75	7,6	7,4	10,5	7,7	7,4	10,4	6,3	



Slika 27 . Procijenjen kardiovaskularni rizik (SCORE i FRS) u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama procijene glomerularne filtracije

Tablica 41. FRS kategorije kardiovaskularnoga rizika u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

FRS % unutar kategorije GFR	<10	10-20	>20
1 N Unutar stadija BF Unutar skupine	48 53,9% 9,1%	10 11,2% 5,8%	31 34,8% 11,8%
2 N Unutar stadija BF Unutar skupine	67 45,3% 12,7%	29 19,6% 16,8%	52 35,1% 19,8%
3 N Unutar stadija BF Unutar skupine	164 54,8% 31,1%	54 18,1% 31,2%	81 27,1% 30,9%
4 N Unutar stadija BF Unutar skupine	174 56,9% 33,0%	60 19,6% 34,7%	72 23,5% 27,5%
5 N Unutar stadija BF Unutar skupine	60 64,5% 11,4%	14 15,1% 8,1%	19 20,4% 7,3%
6 N Unutar stadija BF Unutar skupine	14 51,9% 2,7%	6 22,2% 3,5%	7 25,9% 2,7%
Ukupno N Unutar stadija BF Unutar skupine	527 54,8%	173 18,0%	262 27,2%

Tablica 42 . SCORE kategorije kardiovaskularnoga rizika u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

SCORE % unutar kategorije GFR	< 1 malen	1-5 umjeren	5-10 velik	>10 vrlo velik
1 N Unutar stadija BF Unutar skupine	40 46,5% 9,3%	18 20,9% 7,9%	10 11,6% 10,0%	18 20,9% 9,0%
2 N Unutar stadija BF Unutar skupine	48 32,2% 11,2%	42 28,2% 18,5%	20 13,4% 20,0%	39 26,2% 19,6%
3 N Unutar stadija BF Unutar skupine	132 44,4% 30,8%	71 23,9% 31,3%	32 10,8% 32,0%	62 20,9% 31,2%
4 N Unutar stadija BF Unutar skupine	143 47,4% 33,4%	72 23,8% 31,7%	29 9,6% 29,0%	58 19,2% 29,1%
5 N Unutar stadija BF Unutar skupine	54 58,1% 12,6%	17 18,3% 7,5%	6 6,5% 6,0%	16 17,2% 8,0%
6 N Unutar stadija BF Unutar skupine	11 40,7% 2,6%	7 25,9% 3,1%	3 11,1% 3,0%	6 22,2% 3,0%
Ukupno N Unutar stadija BF Unutar skupine	428 44,9%	227 23,8%	100 10,5%	199 20,9%

Tablica 36-1 . Albuminurija i biljezi oštećenja tubula svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

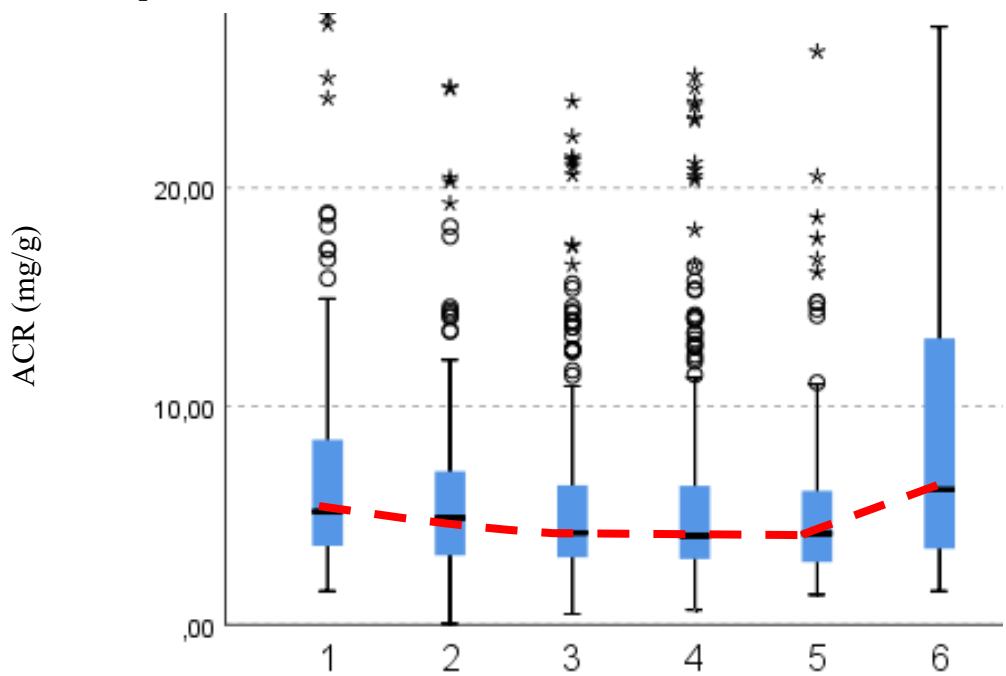
GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
ACR (mg/g)								
Srednja vrijednost	5,8	7,1	5,9	5,4	5,4	5,8	9,4	
SD	4,6	5,6	4,2	3,9	4,3	5,1	7,6	
SE	0,138	0,558	0,318	0,213	0,230	0,506	1,378	
95% CI donji	5,8	1,8	1,5	3,9	1,5	1,8	2,0	
95% CI gornji	15,5	18,8	14,3	13,8	14,1	17,5	27,2	
Medijan	4,3	5,1	4,8	4,1	4,0	4,1	6,1	0,0000
25	3,0	3,5	3,1	3,0	3,0	2,8	3,4	
75	6,7	8,5	7,0	6,3	6,3	6,1	13,6	
Alfa1CR (mg/l)								
Srednja vrijednost	5,5	6,8	4,6	4,9	5,5	6,2	9,7	
SD	4,0	4,7	3,9	2,6	4,6	3,0	7,5	
SE	0,149	0,676	0,381	0,177	0,286	0,333	1,742	
95% CI donji	5,5	2,3	1,9	2,6	2,2	2,6	3,3	
95% CI gornji	11,9	21,1	9,0	10,1	11,7	13,1	12,0	
Medijan	4,5	5,9	3,6	4,2	4,5	5,3	7,5	0,0000
25	3,1	4,3	2,6	3,0	3,2	3,9	4,6	
75	6,6	7,5	5,5	6,1	6,3	7,9	12,0	
TGF beta (ng/g)								
Srednja vrijednost	53,4	170,5	113,7	97,5	82,0	65,8	58,3	NS
SD	152,0	282,0	167,9	165,1	88,9	50,2	35,5	
SE	8,004	49,095	11,058	15,97	8,296	7,943	12,561	
95% CI donji	97,5	25,0	11,3	11,5	15,3	18,3	22,7	
95% CI gornji	299,2	822,0	711,9	337,7	224,7	206,4	87,6	
Medijan	53,4	95,2	49,4	49,9	58,3	50,3	44,6	
25	29,5	48,9	22,3	24,9	28,9	34,8	31,4	
75	100,9	177,2	115,1	80,0	95,6	80,6	87,6	
LAP (U/g)								
Srednja vrijednost	7,0	7,0	7,2	6,8	6,9	6,8	8,5	NS
SD	4,5	3,2	6,2	3,9	4,6	3,5	6,7	
SE	0,237	0,562	0,797	0,371	0,434	0,557	2,392	
95% CI donji	7,0	3,0	2,2	2,56	2,2	2,4	4,4	
95% CI gornji	15,0	12,7	23,0	14,7	17,8	14,5	8,7	
Medijan	5,6	6,5	5,4	5,6	5,3	6,1	6,0	
25	4,1	4,1	4,0	4,0	3,7	4,7	5,0	
75	8,5	9,4	7,7	8,7	8,6	7,7	8,7	

Tablica 36-2 . Albuminurija i biljezi oštećenja tubula svih ispitanika

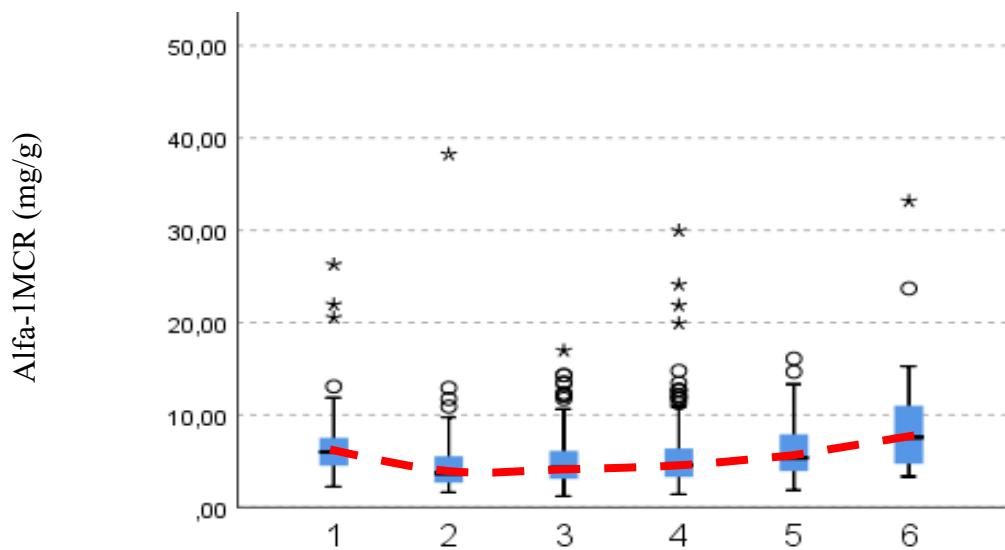
GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
NAG (U/g)								
Srednja vrijednost	1,7	2,1	1,4	1,7	1,6	1,6	2,4	NS
SD	1,6	1,3	1,4	1,8	1,7	1,2	2,0	
SE	0,084	0,231	0,185	0,170	0,159	0,195	0,741	
95% CI donji	1,7	0,3	0,06	0,07	0,1	0,2	0,3	
95% CI gornji	4,8	5,5	5,4	5,5	4,3	3,9	4,3	
Medijan	1,2	1,8	0,9	1,8	1,1	1,5	1,4	
25	0,6	1,2	0,5	0,6	0,7	0,5	0,9	
75	2,2	2,9	1,7	2,2	2,2	2,5	4,3	
Ukupni protein (mg/g)								
Srednja vrijednost	2,9	4,4	2,8	2,6	2,6	3,1	3,7	0,021
SD	2,8	3,1	2,1	2,5	2,8	3,1	6,0	
SE	1,454	0,531	0,270	0,233	0,262	0,503	2,130	
95% CI donji	2,9	0,3	0,04	0,07	0,06	0,02	0,03	
95% CI gornji	7,9	12,0	6,5	8,1	7,6	12,0	4,4	
Medijan	2,3	3,8	2,5	2,3	2,0	2,0	1,6	
25	0,9	2,4	1,2	1,2	0,2	0,2	0,2	
75	4,0	5,7	4,5	3,6	3,7	4,6	4,4	
KIM-1 (pg/g)								
Srednja vrijednost	331,3	267,0	363,3	316,5	336,8	364,7	525,0	NS
SD	370,2	183,6	5'03,2	310,55	346,9	410,0	533,8	
SE	18,994	31,489	62,419	29,4	31,937	64,838	188,517	
95% CI donji	331,3	56,5	20,1	37,9	14,7	33,1	13,8	
95% CI gornji	1129,7	653,4	1519,8	877,0	1211,3	1295,8	1030,3	
Medijan	223,4	227,0	149,5	223,0	221,3	280,0	358,8	
25	118,4	121,7	91,0	129,6	120,1	158,5	50,7	
75	401,2	381,5	420,3	416,3	386,7	396,9	1030,3	
HGF (pg/g)								
Srednja vrijednost	340,1	345,1	306,2	306,2	398,0	359,5	-	NS
SD	293,8	223,7	219,7	282,3	364,4	290,0	-	
SE	21,4	51,329	38,262	38,856	49,597	58,372	-	
95% CI donji	340,1	105,9	19,0	51,5	45,1	38,7	-	
95% CI gornji	902,7	653,4	883,7	804,9	1325,3	568,1	-	
Medijan	253,2	270,2	240,0	200,6	143,2	275,3	-	
25	140,0	188,8	143,2	120,1	266,1	156,0	-	
75	425,6	389,5	413,4	399,6	513,8	568,1	-	

Tablica 36-3. Albuminurija i biljezi oštećenja tubula svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

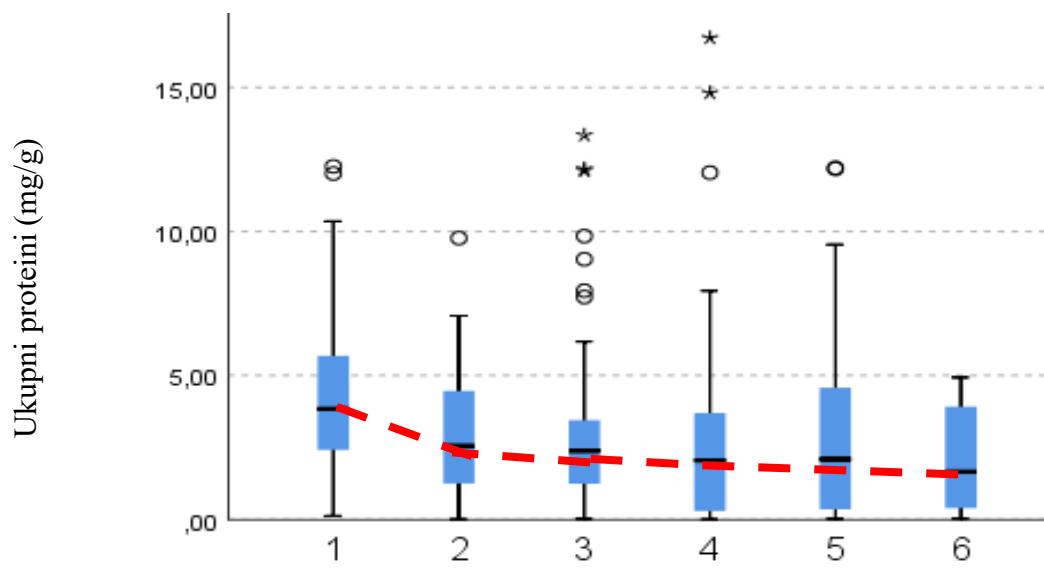
	IP 10 (pg/g)							p
Srednja vrijednost	55,2	51,6	73,1	64,6	48,4	15,9	-	NS
SD	150,6	68,3	122,3	229,8	87,9	16,8	-	
SE	11,321	16,119	21,619	30,186	12,318	4,081	-	
95% CI donji	55,2	68,3	3,8	0,6	2,1	0,7	-	
95% CI gornji	198,8	71,5	440,6	162,5	231,7	20,7	-	
Medijan	18,2	23,8	37,6	17,8	18,0	11,0	-	
25	8,1	9,5	15,8	7,2	8,1	4,5	-	
75	52,4	71,5	74,4	44,3	63,1	20,7	-	
	Uromodulin (ug/g)							
Srednja vrijednost	48,2	54,3	43,6	49,4	48,1	48,4	-	NS
SD	32,8	38,9	24,4	34,3	34,4	32,5	-	
SE	2,447	12,982	4,281	4,814	4,443	7,897	-	
95% CI donji	48,2	5,1	4,5	7,2	10,6	2,6	-	
95% CI gornji	113,4	85,9	101,7	120,3	124,6	78,5	-	
Medijan	42,4	56,6	41,7	17,8	39,3	42,0	-	
25	22,0	18,8	21,3	7,2	33,9	18,3	-	
75	66,7	85,9	61,6	44,3	64,2	78,5	-	



Slika28.. Vrijednosti albuminurije na početku praćenja u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije



Slika 29. Vrijednosti alfa-1 mikroalbuminurije na početku praćenja u svih ispitanika s razvrstanim prema kategorijama glomerularne filtracije



Slika 30. Vrijednosti ukupnih proteina u urinu na početku praćenja u svih ispitanika s razvrstanim prema kategorijama glomerularne filtracije

Tablica 37. Vrijednosti aldosterona, adiponektina i leptina ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Aldosteron (pmol/l)								p
GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	NS
Srednja vrijednost	473,1	500,7	487,1	532,8	416,1	469,1	-	
SD	273,9	400,6	238,5	269,5	194,4	391,0	-	
SE	21,136	133,537	54,721	37,380	25,754	75,264	-	
95% CI donji	185,0	217,0	128,5	196,9	126,5	221,2	-	
95% CI gornji	983,2	538,0	598,2	1149,3	833,1	1693,6	-	
Medijan	421,5	356,0	498,0	481,0	413,8	372,1	-	
25	292,5	308,5	245,0	337,2	252,8	276,4	-	
75	549,5	538,0	598,2	675,3	524,4	479,5	-	
Adiponektin (mg/ml)								
Srednja vrijednost	11,1	11,5	11,1	10,2	10,8	12,6	-	NS
SD	8,3	8,4	5,7	6,3	8,2	12,9	-	
SE	0,615	2,820	1,289	0,845	1,007	2,499	-	
95% CI donji	11,1	1,3	5,7	3,2	1,4	1,0	-	
95% CI gornji	26,9	16,3	21,7	23,0	30,2	49,8	-	
Medijan	9,2	10,9	11,1	9,5	8,8	8,2	-	
25	5,6	4,7	6,3	5,3	5,4	5,8	-	
75	13,6	16,3	15,9	12,6	13,0	16,2	-	
Leptin (mg/l)								
Srednja vrijednost	11,1	6,5	9,2	11,4	10,6	13,8	-	NS
SD	9,9	6,9	13,1	9,1	7,9	13,4	-	
SE	0,733	2,320	2,942	1,229	0,976	2,582	-	
95% CI donji	0,9	0,2	13,1	1,4	1,1	0,3	-	
95% CI gornji	29,2	10,4	56,2	34,5	25,0	53,2	-	
Medijan	9,0	3,2	4,0	9,3	9,9	10,2	-	
25	4,0	1,7	1,7	4,1	4,1	5,5	-	
75	15,9	10,5	10,6	16,5	16,5	17,6	-	

Tablica 38-1 . Procijenjen unos kuhinjske soli i kalija svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
Unos NaCl TANAKA (g/dan)								
Srednja vrijednost	12,0	10,3	8,9	9,5	9,5	9,9	9,5	
SD	3,4	2,2	2,1	2,2	1,9	2,0	1,8	
SE	0,139	0,370	0,228	0,167	0,131	0,240	0,487	
95% CI donji	9,5	6,8	5,5	6,3	6,2	6,3	5,3	
95% CI gornji	11,3	14,2	12,7	13,6	12,9	17,8	10,4	
Medijan	11,7	10,3	8,7	9,2	9,3	9,8	9,5	0,005
25	9,4	8,8	7,2	7,9	8,1	8,5	8,5	
75	14,2	12,0	10,4	10,9	10,8	11,2	10,4	
Unos NaCl KAWASAKI (g/dan)								
Srednja vrijednost	12,0	13,7	11,4	12,1	11,9	12,4	11,4	
SD	3,4	3,7	3,5	3,7	3,1	3,2	2,8	
SE	0,139	0,628	0,370	0,280	0,214	0,378	0,729	
95% CI donji	12,0	7,6	6,5	7,0	7,0	6,5	5,2	
95% CI gornji	17,8	22,1	18,0	19,6	17,4	17,8	12,6	
Medijan	11,7	13,2	11,4	11,3	11,5	12,4	11,2	0,026
25	9,4	11,1	8,6	9,4	9,2	10,3	9,6	
75	14,2	16,2	13,7	14,4	10,3	14,3	12,6	
Unos NaCl INTERSALT (g/dan)								
Srednja vrijednost	8,6	9,0	7,8	8,6	8,7	8,9	7,9	
SD	2,2	2,0	1,9	2,2	2,1	2,4	2,8	
SE	0,089	0,349	0,199	0,169	0,145	0,288	0,736	
95% CI donji	8,6	5,4	4,6	5,5	5,6	4,8	3,1	
95% CI gornji	12,7	12,8	11,1	13,0	12,6	13,3	10,1	
Medijan	8,2	8,7	7,7	8,1	8,4	8,6	7,6	0,026
25	6,9	7,5	6,6	6,9	7,0	7,4	5,5	
75	10,0	11,2	9,1	10,0	10,0	10,8	10,1	
Unos kalija TANAKA (g/dan)								
Srednja vrijednost	1,5	1,6	1,5	1,5	1,5	1,5	1,4	NS
SD	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	
SE	0,016	0,07	0,051	0,033	0,025	0,041	0,102	
95% CI donji	1,5	1,0	0,9	1,0	1,0	0,9	0,8	
95% CI gornji	2,3	2,6	2,7	2,4	2,2	2,1	1,7	
Medijan	1,4	1,6	1,4	1,4	1,4	1,5	1,3	
25	1,2	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	
75	1,7	2,0	1,7	1,8	1,7	1,7	1,7	

Tablica 38 2 . Procijenjen unos kuhinjske soli i kalija svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Unos kalija KAWASAKI (g/dan)							p
Srednja vrijednost	1,8	2,1	1,8	1,9	1,8	1,8	1,6
SD	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,5
SE	0,024	0,117	0,073	0,050	0,036	0,056	0,145
95% CI donji	1,8	1,1	1,0	1,1	1,0	1,0	0,8
95% CI gornji	3,1	3,6	3,5	3,3	2,9	2,5	1,9
Medijan	1,7	1,9	1,7	1,7	1,7	1,8	1,5
25	1,4	1,5	1,3	1,4	1,4	1,4	1,3
75	2,1	2,5	2,2	2,2	2,1	2,1	1,9
Omjer Na/K (mmol/l)							
Srednja vrijednost	4,1	4,3	3,7	4,0	4,2	4,8	4,3
SD	2,3	3,4	2,0	2,0	2,2	3,1	1,5
SE	0,097	0,573	0,213	0,158	0,154	0,368	0,389
95% CI donji	4,1	1,5	1,1	2,0	1,3	1,6	1,7
95% CI gornji	8,5	12,6	7,5	8,2	8,5	9,6	5,5
Medijan	3,6	3,2	3,4	1,7	3,7	4,2	4,2
25	2,5	2,4	2,3	1,4	2,5	4,0	3,4
75	5,2	5,0	4,8	2,2	5,4	5,8	5,5

Tablica 43 Multinominalna logistička regresija – glomerularna hiperfiltracija

	B	SE	Wald	df	p	OR	95% CI
<b>Ispitanici bez glomerularne hiperfiltracije s eGFR <math>\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math></b>							
Dob	,011	,017	,407	1	,524	1,011	,978 1,045
<b>Tlak pulsa</b>	<b>-,035</b>	<b>,016</b>	<b>4,772</b>	<b>1</b>	<b>,029</b>	<b>,966</b>	<b>,937</b> <b>,996</b>
ePWV	,043	,086	,256	1	,613	1,044	,883 1,235
Srčana frekvencija	,014	,020	,481	1	,488	1,014	,975 1,054
Glukoza u krvi	,538	,363	2,192	1	,139	1,712	,840 3,490
<b>Albuminurija -ACR</b>	<b>-,095</b>	<b>,036</b>	<b>6,906</b>	<b>1</b>	<b>,009</b>	<b>,909</b>	<b>,847</b> <b>,976</b>
<b>NaCl unos Tanaka</b>	<b>-,176</b>	<b>,101</b>	<b>3,028</b>	<b>1</b>	<b>,082</b>	<b>,839</b>	<b>,688</b> <b>1,022</b>
Muški spol	-,551	,491	1,260	1	,262	,576	,220 1,509
ITM 1 u odnosu na ITM 3	-,786	,569	1,908	1	,167	,456	,149 1,390
ITM 2 u odnosi na ITM 3	-,012	,597	,000	1	,984	,988	,307 3,185
NT u odnosu na HT	,575	,727	,627	1	,429	1,778	,428 7,388
PHT u odnosu na HT	,300	,559	,289	1	,591	1,350	,452 4,036
Pušenje	,240	,509	,222	1	,637	1,271	,469 3,444
<b>Ispitanici bez glomerularne hiperfiltracije s eGFR <math>&lt; 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math></b>							
<b>Dob</b>	<b>,211</b>	<b>,046</b>	<b>20,843</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>1,235</b>	<b>1,128</b> <b>1,353</b>
<b>Tlak pulsa</b>	<b>-,057</b>	<b>,030</b>	<b>3,535</b>	<b>1</b>	<b>,060</b>	<b>,944</b>	<b>,890</b> <b>1,002</b>
<b>ePWV</b>	<b>,373</b>	<b>,162</b>	<b>5,328</b>	<b>1</b>	<b>,021</b>	<b>1,452</b>	<b>1,058</b> <b>1,994</b>
Srčana frekvencija	-,078	,048	2,703	1	,100	,925	,842 1,015
Glukoza u krvi	,399	,557	,513	1	,474	1,490	,500 4,438
<b>Albuminurija -ACR</b>	<b>-,118</b>	<b>,061</b>	<b>3,808</b>	<b>1</b>	<b>,051</b>	<b>,888</b>	<b>,789</b> <b>1,001</b>
NaCl unos Tanaka	-,329	,211	2,420	1	,120	,720	,476 1,089
Muški spol	- 1,479	,920	2,586	1	,108	,228	,038 1,382
<b>ITM 1 u odnosu na ITM 3</b>	<b>- 2,286</b>	<b>1,190 3,689</b>		<b>1</b>	<b>,055 ,055</b>	<b>,102 ,102</b>	<b>,010</b> <b>1,048</b>
ITM 2 u odnosi na ITM 3	-,131	,953	,019	1	,891	,877	,136 5,679
NT u odnosu na HT	1,108	1,347	,676	1	,411	3,027	,216 42,431
PHT u odnosu na HT	-,448	,964	,216	1	,642	,639	,097 4,231
Pušenje	-,722	1,623	,198	1	,656	,486	,020 11,682
<b>Rreferentna kategorija : glomerularna hiperfiltracija</b>							

Model Fitting Information p=0,000; Goodness-of-Fit 1,000 Pseudo R<sup>2</sup> Nagelkerke 0,35 Cox&Snell 0,17

## 5.5. Povezanost glomerularne filtracije s promjenama bubrežne funkcije i rizikom novonastale arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tijekom praćenja

U skupini ispitanika s GHF uočili smo statistički značajno najveći ukupan pad eGFR ( $p=0,000$ ), i posljedično veći prosječni godišnji pad eGFR ( $p=0,000$ ) (tablica 44-1). Pad eGFR je u skupini ispitanika s GHF bio veći i od ispitanika u skupinama 3,4,5 ( $p=0,0000$ , za sve). Pad je bio granično veći u odnosu na vrijednosti u skupini 2 ( $p=0,07$ ), a nije bilo razlike prema vrijednostima izmjerenim u skupini 6 ( $p=0,735$ ). U ispitanika skupine 2 uočili smo značajno veći pad eGFR u odnosu na skupine 4 i 5 ( $p=0,011; p=0,02$ ) dok prema skupinama 3 i 6 nije bilo statistički značajnih razlika (tablica 44-1, slike 31 i 32).

Kada smo analizirali razlike između skupina u umjerenom i značajnom padu tada je razlika bila značajna između ispitanika s GHF i ispitanika skupina 3,4 i 5 ( $X^2=4,691; p=0,07$ ;  $X^2=15,1817; p=0,0003$ ;  $X^2=8,2111; p=0,004$ ), ali nije bilo razlika između ispitanika s GHF i skupina ispitanika 2 i 6 (tablica 44-1). Između ostalih skupina nije bilo razlika, osim između ispitanika skupina 2 i 5 ( $X^2=8,004; p=0,0004$ ). Budući da smo između skupina uočili razlike u površini tijela napravili smo analizu korištenjem jednadžbe za izračun tzv.apsolutne GFR (tablica 44-2). No, korištenjem i ove jednadžbe dobili smo sukladan rezultat čime smo isključili moguću pogrešku do koje može doći indeksiranjem GFR na jedinstven broj  $1,73 \text{ m}^2$  u populacijama s različitim površinama tijela. Korištenjem ove jednadžbe pad u skupini 2 nije se statistički razlikovao od pada u ostalim skupinama (tablica 44-2).

Kako bismo isključili utjecaj terapije napravili smo i analizu u koju smo uključili samo one ispitanike koji i na kraju praćenja nisu bili liječeni antihipertenzivnom terapijom i ponovo smo dobili sukladan rezultat (tablica 45, slike 33i 34).

U cijeloj skupini ispitanika u 48,9% nije došlo do promjena eGFR u periodu praćenja, u 27,3% došlo je do pada eGFR, a u 23,8% došlo je do porasta eGFR. U skupini ispitanika s GHF do pada eGFR došlo je u 48,3% ispitanika, a u niti jednog ispitanika te skupine nije došlo do porasta eGFR. Najveći udio bolesnika s porastom eGFR uočili smo u skupini ispitanika koji nisu imali GHF a eGFR im je bio  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (tablica 46).

Nismo uočili statistički značajne razlike između ispitanika s GHF i ostale dvije skupine ispitanika kada smo uspoređivali razlike učestalosti ispitanika bez promjena s učestalosti

ispitanika s padom eGFR (tablica 47). Međutim, statistički značajnu razliku našli smo kada smo uspoređivali učestalost onih kod kojih je došlo do porasta eGFR u odnosu na one bez promjene između ispitanika s GHF i ispitanika koji nisu imali GHF a eGFR im je bio  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  ( $X^2=7,696$ ; Yates  $p=0,012$ ). Razlike nije bilo u odnosu na ispitanika koji nisu imali GHF, a eGFR im je bio  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , moguće zbog maloga broja ispitanika u toj skupini. Unutar skupine GHF značajno je više ispitanika kod kojih je došlo do pada nego do porasta što je jasno jer u niti jednog ispitanika nije došlo do porasta eGFR. U skupini ispitanika koji nisu imali GHF, a eGFR im je bio  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  nije bilo razlike u broju onih kod kojih je došlo do porasta u odnosu na one kod kojih je došlo do pada eGFR. U skupini ispitanika koji nisu imali GHF, a eGFR im je bio  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  broj u skupini je premalen za donošenje zaključaka (tablica 47).

Multinominalnom logističkom regresijom u modelu u koji su ušli dob, kreatinin u serumu bazalno, glukoza u krvi bazalno, ITM, opseg struka, sistolički AT bazalno, tlak pulsa bazalno, ePWV, spol, pušenje i GHF kategorije, ispitanici s padom eGFR su u odnosu na ispitanike bez promjene eGFR imali 37% veću vjerojatnost da će biti muškoga spola (tablica 48-1). U istom modelu ispitanici s padom eGFR su u odnosu na ispitanike s porastom eGFR imali 29% veću vjerojatnost da će biti muškoga spola, 95% veću vjerojatnost da će biti mlađi, te veći OR da će imati povišen serumski kreatinin bazalno (OR 1,08) i povišene vrijednosti glukoze u krvi bazalno (OR 2,3). Ispitanici s padom eGFR imali su u odnosu na ispitanike s porastom eGFR manju vjerojatnost da će imati GHF nego eGFR  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Sukladan rezultat što se tiče odnosa GHF i eGFR smo dobili kada je u model uključena kategorija AT i kategorija novonastale šećerne bolesti (tablica 48-2 i 48-3).

Između skupina nije bilo razlika u učestalosti novonastale šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, dislipidemije ili albuminurije, osim što je novonastala arterijska hipertenzija bila češća u skupini 5 nego u osoba s GHF ( $X^2=4,120$ ;  $p=0,04$ ) (tablica 49).

Stopa incidencije za sve promatrane ishode bila je niža u GHF i u ispitanika skupine 2 nego u ispitanika skupina 3 i 4 (tablica 50). Jednogodišnja kumulativne incidencije za šećernu bolest, arterijsku hipertenziju i albuminuriju nije se razlikovala između GHF ispitanika i ostalih eGFR skupina osim što su bile veće nego u ispitanika skupine 2 (tablica 51). Zanimljivo je kako je jednogodišnja kumulativna incidencija za novonastalu albuminuriju bila najveća u GHF

ispitanika i ispitanika skupine 5 u odnosu na ispitanike skupina 2,3 i 4. Ispitanike skupine 6 nismo uključili u ovu obradu zbog malog broja ispitanika.

Binarnom logističkom regresijom dobili smo podatak da je za novonastalu AH rizik veći u starijih (OR 1,21), onih s povećanim opsegom struka bazalno (OR 1,06), s povišenim vrijednostima sistoličkoga AT bazalno (OR 1,15), u nepušača (OR 0,28), a najveći rizik bio je u onih ispitanika koji su imali veći prosječni godišnji pad eGFR (OR 1,47). GHF nije bila povezana s povećanim rizikom novonastale AH (tablica 52).

Binarnom logističkom regresijom dobili smo rezultat prema kojem je rizik za novonastalu albuminuriju na kraju praćenja veći u osoba muškog spola (94%), u onih koji imaju manju eGFR na kraju poračenja (OR 1,21), veće vrijednosti glukoze na kraju praćenja (84%), te veću albuminuriju bazalno (44%) (tablica 53).

Tablica 44 -1. Procijenjena glomerularna filtracija svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

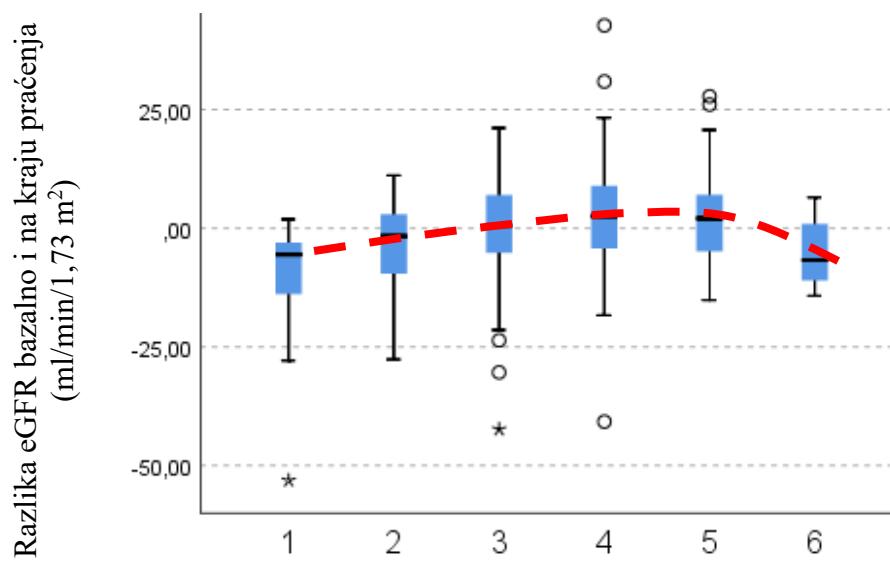
GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	
eGFR CKD Epi početna vrijednost (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )								
Srednja vrijednost	92,1	109,8	111,2	93,3	82,7	70,8	54,2	
SD	15,3	10,4	5,0	4,4	4,3	3,4	4,3	
SE	0,461	1,032	0,372	0,242	0,231	0,346	0,785	
95% CI donji	92,1	94,0	105,0	90,0	76,0	63,0	46,6	
95% CI gornji	117,0	126,8	121,0	104,0	89,0	74,0	59,0	
Medijan	92,0	110,0	111,0	96,0	84,0	71	56,0	0,0000
25	82,0	100,0	107,0	92,0	79,0	67,7	50,0	
75	104,0	117,0	115,0	100,0	86,7	73,0	59,0	
eGFR CKD Epi vrijednost na kraju praćenja (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )								
Srednja vrijednost	89,7	96,65	106,8	95,8	85,5	72,8	50,0	
SD	15,9	17,5	11,3	11,1	10,9	110,2	10,0	
SE	0,776	3,317	1,483	1,035	0,863	1,375	3,804	
95% CI donji	89,7	55,3	84,0	73,5	67,4	57,5	35,7	
95% CI gornji	115,1	122,5	121,9	111,2	101,3	94,0	61,3	
Medijan	90,1	97,4	108,5	97,3	86,6	71,4	47,4	0,0000
25	79,2	88,3	99,9	88,7	79,7	64,2	43,3	
75	100,9	110,9	115,2	103,6	92,1	78,0	61,3	
Razlika početno-kraj praćenja (ml)								
Srednja vrijednost	-0,3	-14,0	-3,8	-0,18	2,5	2,4	-4,9	
SD	12,2	22,9	10,1	1,6	10,2	9,6	7,9	
SE	0,594	4,270	1,315	0,976	0,187	11,291	2,996	
95% CI donji	-0,3	-85,0	-22,5	-20,0	.3,2	-10,7	-14,2	
95% CI gornji	16,2	1,7	9,9	15,5	20,3	21,5	3,3	0,0000
Medijan	0,6	-5,6	-1,6	-5,2	2,5	3,1	-6,7	
25	-6,1	-17,8	-9,7	0,5	-4,2	-4,9	-12,3	
75	7,0	-3,0	3,0	7,0	8,9	7,8	3,3	
Prosječna godišnja promjena eGFR (ml)								
Srednja vrijednost	-0,01	-2,0	-0,5	-0,001	0,4	0,4	-0,7	
SD	1,8	3,3	1,5	1,60	1,5	1,5	1,33	
SE	0,089	0,615	0,199	0,148	0,125	0,204	0,505	
95% CI donji	-0,01	-12,1	-3,6	-3,3	-1,9	-1,7	-2,5	
95% CI gornji	2,6	0,2	1,7	2,2	3,0	3,4	0,4	0,0000
Medijan	0,1	-0,8	-0,2	-0,8	0,3	0,3	-0,9	
25	-0,9	-2,8	-1,6	0,09	-0,6	-0,7	-1,7	
75	1,0	-4,7	0,5	1,09	1,3	1,0	0,4	

Tablica 44-2. Procijenjena glomerularna filtracija svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

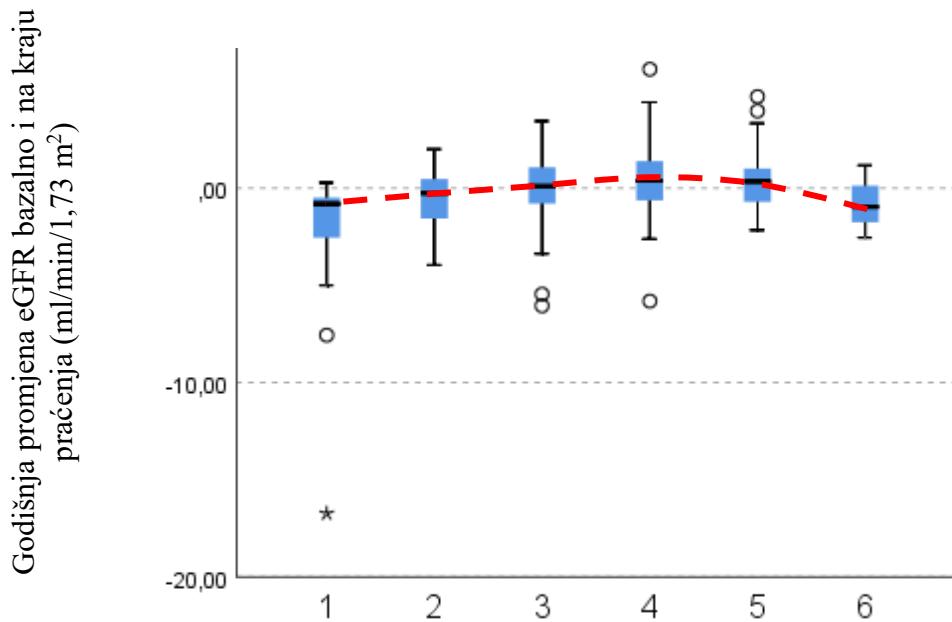
GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59	p
Apsolutna GFR početna vrijednost (ml/min/ Moestler)								
Srednja vrijednost	100,2	116,0	118,3	105,2	91,8	77,1	59,3	
SD	19,4	16,0	15,6	13,2	11,8	9,8	10,3	
SE	0,585	1,588	1,165	0,719	0,637	0,975	1,866	
95% CI donji	100,2	91,7	93,2	84,8	72,5	58,4	43,6	
95% CI gornji	132,3	147,4	145,5	127,2	112,7	93,3	49,2	
Medijan	98,9	116,0	118,4	103,9	90,2	78,5	60,6	0,0000
25	87,1	105,0	107,2	94,9	83,9	70,8	49,2	
75	113,3	124,9	128,3	115,1	99,6	83,1	66,0	
Apsolutna GFR vrijednost kraj praćenja (ml/min/ Moestler)								
Srednja vrijednost	98,6	103,4	114,1	106,4	94,7	80,3	57,1	
SD	20,1	21,0	17,1	15,4	16,9	15,9	11,4	
SE	0,997	4,201	0,234	1,449	1,382	2,114	4,344	
95% CI donji	98,6	51,9	84,6	82,6	69,8	56,3	37,0	
95% CI gornji	131,3	139,9	104,0	132,8	126,0	117,0	67,4	
Medijan	98,5	102,0	111,3	108,0	93,9	79,0	56,2	0,0000
25	84,5	94,0	104,0	95,0	84,1	69,6	50,1	
75	112,1	117,1	125,8	115,5	104,9	86,0	67,4	
Razlika početno-kraj praćenja (ml)								
Srednja vrijednost	1,7	-10,0	-0,6	2,0	2,5	2,5	-6,2	
SD	15,5	18,4	11,4	14,6	14,2	12,6	8,4	
SE	0,768	3,7599	1,516	1,37	1,163	1,703	3,193	
95% CI donji	-20,4	-46,2	-21,3	-20,8	-17,4	-17,4	-16,7	
95% CI gornji	21,4	34,6	18,4	20,6	25,0	29,2	0,8	
Medijan	0,9	-8,8	0,1	1,7	2,4	2,8	-7,0	0,017
25	-5,9	-23,6	-6,2	-4,5	-4,3	-5,4	-15,0	
75	8,9	0,2	8,1	8,9	10,5	7,8	0,8	
Prosječna godišnja promjena eGFR (ml)								
Srednja vrijednost	0,2	-1,5	-0,6	0,3	0,5	0,4	-1,0	
SD	2,2	2,7	11,4	2,1	2,1	2,0	1,4	
SE	0,110	0,566	1,516	0,203	0,172	0,279	0,539	
95% CI donji	-2,9	-6,8	-21,3	-3,0	-2,6	-2,4	-3,0	
95% CI gornji	3,4	5,0	8,1	3,1	3,7	4,5	0,1	
Medijan	0,1	-1,2	0,02	0,7	0,3	0,4	-1,0	0,015
25	-0,9	-3,1	-1,01	-4,5	-0,6	-0,9	-2,1	
75	1,4	0,1	1,2	8,9	1,7	1,1	0,1	

Tablica 45. Procijenjena glomerularna filtracija svih ispitanika koji su na kraju praćenja bili bez antihipertenzivne terapije razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

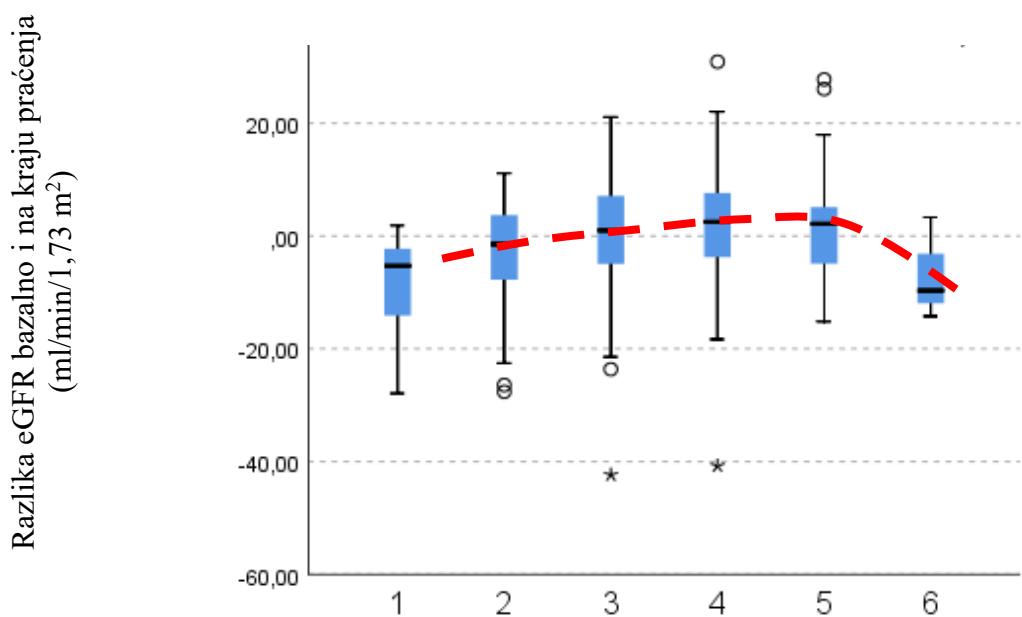
CKD Epi eGFR razlika početno-kraj praćenja (ml)								p
N	326	22	54	97	117	33	3	
Srednja vrijednost	-0,1	-9,29	-2,8	0,35	1,9	2,4	-6,8	
SD	10,2	9,4	9,9	10,3	9,4	10,0	9,1	
SE	0,569	2,024	1,347	1,050	0,877	1,751	5,258	
95% CI donji	-19,7	-28,7	-23,5	-19,3	-13,2	-12,9	-14,2	
95% CI gornji	-5,7	1,8	10,1	16,1	16,0	26,5	-9,6	0,000
Medijan	1,0	-5,2	-1,4	1,1	2,2	2,3	-9,6	
25	-5,7	-15,9	-8,1	-4,9	-4,3	-12,9	-14,2	
75	6,5	-2,2	3,9	7,1	2,2	5,2	-9,6	
CKD Epi eGFR prosječna godišnja promjena eGFR (ml)								
Srednja vrijednost	0,1	-1,3	-0,4	0,09	0,3	0,4	-1,2	
SD	1,5	1,4	1,4	1,5	1,4	1,5	1,5	
SE	0,086	0,324	0,201	0,158	0,133	0,273	0,905	
95% CI donji	-2,8	-4,8	-3,6	-3,0	-1,9	-1,8	-2,5	
95% CI gornji	2,3	0,2	1,8	2,3	2,5	4,1	-1,7	
Medijan	0,1	-0,3	-0,2	0,2	0,3	0,3	1,7	0,000
25	-0,8	-2,6	-1,3	-0,7	-0,6	-0,7	-2,5	
75	0,9	-0,3	0,5	1,0	1,2	0,8	-1,7	
Apsolutna GFR razlika početno-kraj praćenja (ml)								
Srednja vrijednost	1,3	-8,4	-0,2	1,6	3,2	3,8	-9,2	
SD	12,5	17,2	11,4	12,0	11,9	11,7	8,1	
SE	0,701	3,770	1,562	1,233	1,116	2,041	4,699	
95% CI donji	-19,8	.31,9	-21,9	-4,7	-15,3	-14,3	-16,7	
95% CI gornji	19,7	39,7	18,7	20,4	22,0	36,5	-10,5	
Medijan	1,5	-6,7	,06	1,7	3,3	3,6	-10,5	0,021
25	-5,7	-21,8	-6,2	-4,7	-4,1	-1,8	-10,5	
75	9,0	0,8	9,1	8,2	10,5	6,8		
Apsolutna GFR prosječna godišnja promjena eGFR (ml)								
Srednja vrijednost	0,2	-1,3	-0,02	0,4	0,5	0,6	-1,6	
SD	2,0	2,6	1,7	2,2	1,8	1,8	1,4	
SE	0,113	0,579	0,238	0,225	0,168	0,320	0,849	
95% CI donji	-2,8	-5,7	-3,7	-2,8	-2,4	-2,0	-3,0	
95% CI gornji	3,2	5,7	2,6	3,1	3,5	5,6	-1,9	
Medijan	0,2	-0,9	0,1	,02	0,4	0,5	-1,9	0,02
25	-0,8	-3,1	-0,9	-0,6	-2,4	-2,0	-3,0	
75	1,4	0,1	1,3	1,4	1,6	1,0	-1,9	



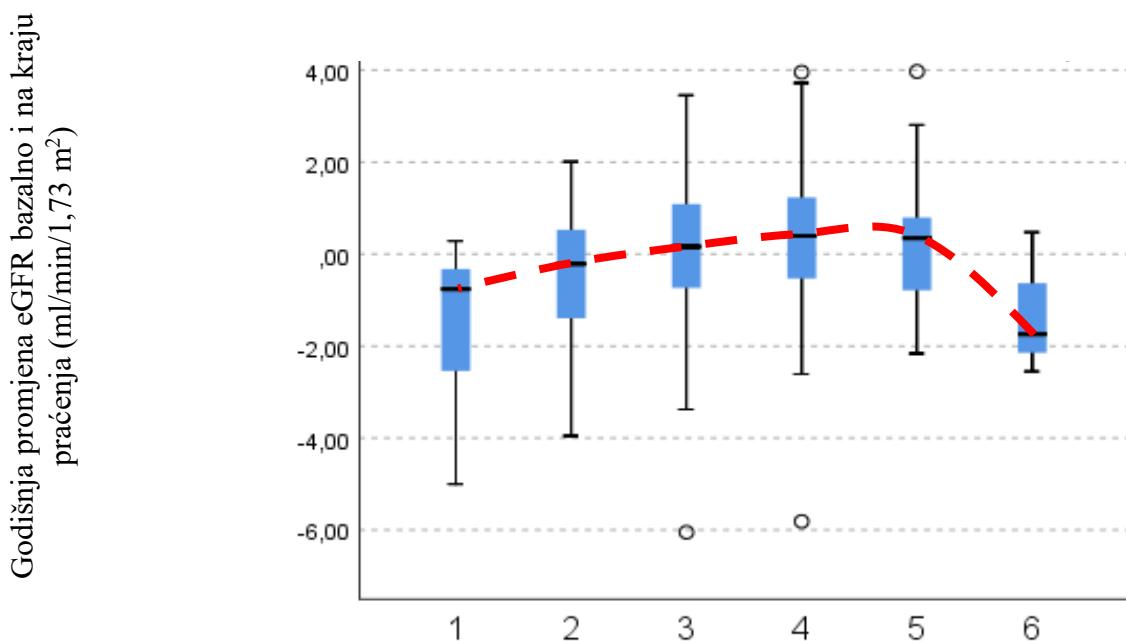
Slika 31. Prosječna promjena procijenjene glomerularne filtracije od početka do kraja praćenja u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije



Slika 32. Prosječna godišnja promjena procijenjene glomerularne filtracije u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne



Slika 33. Prosječna promjena procijenjene glomerularne filtracije od početka do kraja praćenja u svih ispitanika koji nisu bili liječeni na kraju perioda praćenja razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije



Slika 34. Prosječna godišnja promjena procijenjene glomerularne filtracije u svih spitanika koji nisu bili liječeni na kraju perioda praćenja razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

Tablica 46. Promjene glomerularne filtracije na kraju perioda praćenja u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama bazalne glomerularne filtracije

Progresija oštećenja BF % unutar kategorije GFR	- <1 do +<1 Bez promjene	-1 do -3 Umjeren pad	> od -3 Značajan pad	Ukupno pad	+ 1 do +5 Umjeren Porast	> od +5 Značajan porast	Ukupno porast
GHF							
N	20	7	7	14	0	0	0
Unutar stadija BF	51,7%	24,1%	24,1%	48,9%			
Unutar skupine	15,2%	7,2%	36,8%	44,0%			
2							
N	28	16	5	21	10	0	10
Unutar stadija BF	47,4%	27,1%	8,5%	35,6%	16,9%		16,9%
Unutar skupine	29,0%	16,5%	26,3%	42,8%	10,0%		10,0%
3							
N	69	26	6	32	25	0	25
Unutar stadija BF	60,9%	22,4%	5,2%	27,6%	21,6%		21,6%
Unutar skupine	56,6%	26,8%	31,6%	58,4%	25,0%		25,0%
4							
N	74	33	1	34	49	1	50
Unutar stadija BF	46,9%	20,9%	0,6%	21,5%	21,0%	0,6%	21,6%
Unutar skupine	70,8%	34,0%	5,3%	39,3%	49,0%	100,0%	49,0%
5							
N	9	12	0	12	15	0	0
Unutar stadija BF	51,8%	21,4%		21,4%	26,8%		
Unutar skupine	27,3%	12,4%		12,4%	15,0%		
6							
N	2	3	0	3	1	0	0
Unutar stadija BF	42,9%	42,9%		42,9%	14,3%		
Unutar skupine	3,0%	3,1%		3,1%	1,0%		
Ukupno							
N	208	97	19	116	110	1	111
Unutar stadija BF	48,9%	22,8%	4,5%	27,3%	23,5%	0,2%	23,7%

Tablica 47. Promjene glomerularne filtracije – razlike učestalosti ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom od ispitanika bez glomerularne hiperfiltracije

Ishod		GHF	Ne-GHF s eGFR $\geq 60$	Ne-GHF s eGFR $< 60$	Ukupno
Bez promjene GFR	N	15	190	3	208
	% unutar kategorije bez promjene	7,2%	91,3%	1,4%	100,0%
	% unutar GFR skupine	51,7%	48,8%	42,9%	48,9%
Pad GFR	N	14	99	3	116
	% unutar kategorije pad GFR	12,1%	85,3%	2,6%	100,0%
	% unutar GFR skupine	48,3%	25,4%	42,9%	27,3%
Porast GFR	N	0	100	1	101
	% unutar kategorije porast GFR	0,0%	99,0%	1,0%	100,0%
	% unutar GFR skupine	0,0%	25,7%	14,3%	23,8%
Ukupno	N	29	389	7	425
	% unutar kategorija promjena GFR	6,8%	91,5%	1,6%	100,0%

Tabica 48- 1. Multinominalna logistička regresija – promjene eGFR

Promjena eGFR	B	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
Bez promjene eGFR							
Dob	,006	,013	,203	1	,653	1,006	,981 1,032
Kreatinin serum bazalno	,019	,019	1,032	1	,310	1,019	,982 1,057
Glukoza u krvi bazalno	,249	,206	1,455	1	,228	1,283	,856 1,922
ITM	-,004	,051	,005	1	,942	,996	,902 1,101
Opseg struka	,001	,019	,001	1	,971	1,001	,964 1,039
Sistolički AT bazalno	-,002	,013	,022	1	,881	,998	,973 1,024
Tlak pulsa bazalno	-,014	,017	,631	1	,427	,986	,953 1,021
ePWV	<b>-,100</b>	<b>,053</b>	<b>3,538</b>	<b>1</b>	<b>,060</b>	<b>,905</b>	<b>,815 1,004</b>
Spol	<b>-,995</b>	<b>,483</b>	<b>4,241</b>	<b>1</b>	<b>,039</b>	<b>,370</b>	<b>,144 953</b>
Pušenje	-,131	,318	,170	1	,680	,877	,471 1,634
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR > 60	1,013	1,245	,662	1	,416	2,754	,240 31,624
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR < 60	1,432	,993	2,079	1	,149	4,185	,598 29,304
Porast eGFR							
Dob	<b>-,048</b>	<b>,017</b>	<b>7,587</b>	<b>1</b>	<b>,006</b>	<b>,954</b>	<b>,922 986</b>
Kreatinin serum bazalno	<b>,082</b>	<b>,023</b>	<b>12,198</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>1,085</b>	<b>1,036 1,136</b>
Glukoza u krvi bazalno	<b>,838</b>	<b>,254</b>	<b>10,903</b>	<b>1</b>	<b>,001</b>	<b>2,312</b>	<b>1,406 3,802</b>
ITM	-,014	,061	,052	1	,820	,986	,875 1,112
Opseg struka	,020	,024	,698	1	,404	1,020	,974 1,068
Sistolički AT bazalno	,000	,017	,000	1	,995	1,000	,967 1,034
Tlak pulsa bazalno	-,021	,024	,803	1	,370	,979	,935 1,025
ePWV	-,111	,069	2,614	1	,106	,895	,782 1,024
Spol	<b>-3,547</b>	<b>,669</b>	<b>28,084</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,029</b>	<b>,008 ,107</b>
Pušenje	,171	,392	,191	1	,662	1,187	,551 2,557
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR > 60	<b>-16,567</b>	<b>,000</b>	.	<b>1</b>	.	<b>6,386E-8</b>	<b>6,386E-8 6,386E-8</b>
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR < 60	<b>2,927</b>	<b>1,379</b>	<b>4,509</b>	<b>1</b>	<b>,034</b>	<b>18,678</b>	<b>1,253 278,455</b>
Referentna kategorija je pad eGFR							

Model Fitting Information p=0,000; Goodness-of-Fit 0,403 Pseudo R<sup>2</sup> Nagelkerke 0,25  
Cox&Snell 0,22

Tabica 48-2. Multinominalna logistička regresija – promjene eGFR

Promjena eGFR	B	SE	Wald	df	p	OR	95% CI	
<b>Bez promjene eGFR</b>								
Dob	,005	,013	,131	1	,717	1,005	,979	1,031
Kreatinin serum bazalno	,019	,019	1,012	1	,315	1,019	,982	1,057
Glukoza u krvi bazalno	,253	,207	1,486	1	,223	1,288	,858	1,933
ITM	-,006	,051	,013	1	,910	,994	,900	1,098
Opseg struka	,001	,019	,002	1	,966	1,001	,964	1,039
Sistolički AT bazalno	-,003	,019	,024	1	,876	,997	,960	1,036
Tlak pulsa bazalno	-,013	,019	,487	1	,485	,987	,952	1,024
<b>ePWV</b>	<b>-,105</b>	<b>,054</b>	<b>3,780</b>	<b>1</b>	<b>,052</b>	<b>,901</b>	<b>,810</b>	<b>1,001</b>
<b>Spol</b>	<b>-,999</b>	<b>,483</b>	<b>4,281</b>	<b>1</b>	<b>,039</b>	<b>,368</b>	<b>,143</b>	<b>,949</b>
Pušenje	-,141	,318	,195	1	,659	,869	,466	1,621
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR > 60	,987	1,247	,626	1	,429	2,682	,233	30,924
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR < 60	1,412	,996	2,012	1	,156	4,106	,583	28,907
Kategorija AT NT u odnosu na HT	-,085	,682	,015	1	,901	,919	,241	3,496
Kategorija AT PHT u odnosu na HT	,132	,475	,078	1	,781	1,141	,450	2,894
<b>Porast eGFR</b>								
<b>Dob</b>	<b>-,050</b>	<b>,018</b>	<b>8,209</b>	<b>1</b>	<b>,004</b>	<b>,951</b>	<b>,919</b>	<b>,984</b>
<b>Kreatinin serum bazalno</b>	<b>,081</b>	<b>,023</b>	<b>11,809</b>	<b>1</b>	<b>,001</b>	<b>1,084</b>	<b>1,035</b>	<b>1,135</b>
<b>Glukoza u krvi bazalno</b>	<b>,862</b>	<b>,255</b>	<b>11,400</b>	<b>1</b>	<b>,001</b>	<b>2,368</b>	<b>1,436</b>	<b>3,906</b>
<b>ITM</b>	<b>-,013</b>	<b>,062</b>	<b>,044</b>	<b>1</b>	<b>,834</b>	<b>,987</b>	<b>,875</b>	<b>1,114</b>
Opseg struka	,022	,024	,857	1	,355	1,022	,976	1,071
Sistolički AT bazalno	,017	,027	,412	1	,521	1,017	,965	1,072
Tlak pulsa bazalno	-,029	,026	1,306	1	,253	,971	,923	1,021
ePWV	-,120	,069	3,012	1	,083	,887	,774	1,016
<b>Spol</b>	<b>-3,567</b>	<b>,671</b>	<b>28,290</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,028</b>	<b>,008</b>	<b>,105</b>
Pušenje	,198	,392	,255	1	,613	1,219	,565	2,630
<b>GHF u odnosu na bez GHF i eGFR &gt; 60</b>	<b>-16,522</b>	<b>,000</b>	<b>.</b>	<b>1</b>	<b>.</b>	<b>6,675E-8</b>	<b>6,675E-8</b>	<b>6,675E-8</b>
<b>GHF u odnosu na bez GHF i eGFR &lt; 60</b>	<b>2,997</b>	<b>1,390</b>	<b>4,648</b>	<b>1</b>	<b>,031</b>	<b>20,028</b>	<b>1,313</b>	<b>305,498</b>
Kategorija AT NT u odnosu na HT	,719	,913	,621	1	,431	2,052	,343	12,276
Kategorija AT PHT u odnosu na HT	,835	,649	1,656	1	,198	2,304	,646	8,213
Referentna kategorija je pad eGFR								

Model Fitting Information p=0,000; Goodness-of-Fit 0,294 Pseudo R<sup>2</sup> Nagelkerke 0,25  
Cox&Snell 0,23

Tabica 48-3. Multinominalna logistička regresija – promjene eGFR

Promjena eGFR	B	SE	Wald	df	p	OR	95% CI	
<b>Bez promjene eGFR</b>								
Dob	,006	,022	,076	1	,782	1,006	,964 1,050	
Kreatinin serum bazalno	,003	,031	,009	1	,924	1,003	,944 1,066	
Glukoza u krvi bazalno	,198	,398	,247	1	,619	1,219	,558 2,661	
ITM	,004	,082	,003	1	,958	1,004	,855 1,179	
Opseg struka	,003	,030	,008	1	,931	1,003	,946 1,063	
Sistolički AT bazalno	-,027	,041	,414	1	,520	,974	,898 1,056	
Tlak pulsa bazalno	,016	,036	,183	1	,669	1,016	,946 1,091	
ePWV	-,077	,079	,953	1	,329	,926	,793 1,081	
Spol	-,360	,779	,213	1	,644	,698	,152 3,212	
Pušenje	-,041	,479	,007	1	,932	,960	,375 2,457	
<b>GHF u odnosu na bez GHF i eGFR &gt; 60</b>	<b>15,846</b>	<b>,992</b>	<b>255,289</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>7621045,036</b>	<b>1090961,391</b>	<b>53237747,82</b>
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR < 60	17,679	,000	.	1	.	47621413,660	47621413,660	47621413,66
Kategorija AT NT u odnosu na HT	-,860	1,510	,325	1	,569	,423	,022 8,155	
Kategorija AT PHT u odnosi na HT	-,646	1,242	,270	1	,603	,524	,046 5,981	
Novonastala HT	,308	,578	,284	1	,594	1,360	,438 4,221	
Novonastala ŠB	1,195	1,024	1,363	1	,243	3,305	,444 24,589	
<b>Porast eGFR</b>								
<b>Dob</b>	<b>-,075</b>	<b>,028</b>	<b>7,132</b>	<b>1</b>	<b>,008</b>	<b>,928</b>	<b>,879</b>	<b>,980</b>
<b>Kreatinin serum bazalno</b>	<b>,087</b>	<b>,037</b>	<b>5,557</b>	<b>1</b>	<b>,018</b>	<b>1,091</b>	<b>1,015</b>	<b>1,172</b>
<b>Glukoza u krvi bazalno</b>	<b>1,080</b>	<b>,497</b>	<b>4,718</b>	<b>1</b>	<b>,030</b>	<b>2,943</b>	<b>1,111</b>	<b>7,796</b>
ITM	-,018	,090	,041	1	,840	,982	,823	1,171
Opseg struka	,026	,034	,577	1	,448	1,026	,960	1,098
Sistolički AT bazalno	-,018	,048	,144	1	,705	,982	,893	1,080
Tlak pulsa bazalno	,008	,042	,037	1	,848	1,008	,928	1,096
ePWV	-,105	,095	1,218	1	,270	,900	,746	1,085
<b>Spol</b>	<b>-3,667</b>	<b>1,071</b>	<b>11,733</b>	<b>1</b>	<b>,001</b>	<b>,026</b>	<b>,003</b>	<b>,208</b>
Pušenje	,048	,552	,008	1	,930	1,050	,356	3,096
GHF u odnosu na bez GHF i eGFR > 60	-12,07	1333,8	,000	1	,993	6,101E-6	,000	.
<b>GHF u odnosu na bez GHF i eGFR &lt; 60</b>	<b>3,575</b>	<b>1,878</b>	<b>3,622</b>	<b>1</b>	<b>,057</b>	<b>35,685</b>	<b>,899</b>	<b>1416,948</b>
Kategorija AT NT u odnosu na HT	-1,056	1,665	,402	1	,526	,348	,013	9,090
Kategorija AT PHT u odnosi na HT	-,501	1,341	,139	1	,709	,606	,044	8,394
Novonastala HT	,196	,646	,092	1	,761	1,217	,343	4,321
Novonastala ŠB	1,224	1,200	1,040	1	,308	3,402	,324	35,774

Referentna kategproja je pad eGFR

Model Fitting Information p=0,004; Goodness-of-Fit 0,354 Pseudo R<sup>2</sup> Nagelkerke 0,33  
Cox&Snell 0,29

Tablica 49. Učestalost novonastale albuminurije, šećerne bolesti (ŠB), arterijske hipertenzije (AH) i dislipidemije u svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama bazalne glomerularne filtracije

Skupina	Novonastala ŠB	Novonastala AH	Novonastala dislipidemija	Novonastala albuminurija
GHF				
N	2	4	3	2
Unutar stadija BF	7,7 %	16,6 %	25 %	7,4 %
Unutar skupine	6,4 %	4,4 %	5,5 %	10,5 %
2				
N	1	4	11	2
Unutar stadija BF	1,8 %	16,6 %	23,4 %	7,4 %
Unutar skupine	3,2%	4,4 %	20,0%	10,5%
3				
N	8	30	15	6
Unutar stadija BF	7,5 %	26,8 %	22,4 %	5,5 %
Unutar skupine	25,8 %	30,6 %	27,3 %	31,6%
4				
N	17	45	17	5
Unutar stadija BF	12,1 %	29,8 %	20 %	3,5 %
Unutar skupine	54,8%	45,9 %	30,9%	26,3 %
5				
N	2	13	9	3
Unutar stadija BF	4,1 %	23,6 %	52,9 %	6,3 %
Unutar skupine	6,4%	13,3 %	16,4%	15,8 %
6				
N	3	2	0	1
Unutar stadija BF	50 %	28,6 %		16,6 %
Unutar skupine	9,6 %	2,0 %		5,2 %
ukupno				
N	31	98	55	19

Tablica 50. Stopa incidencije (osoba-godina)

	Novonastala ŠB	Novonastala AH	Novonastala dislipidemija	Novonastala albuminurija
GHF	0,22	0,58	0,44	0,29
2	0,15	0,60	1,66	0,30
3	1,19	4,47	2,23	0,89
4	2,60	6,89	2,61	0,76
5	0,44	2,04	1,42	0,47
Ukupno	5,07	15,84	8,46	2,92

Tablica 51. Jednogodišnja kumulativna incidencija

	Novonastala ŠB	Novonastala AH	Novonastala dislipidemija	Novonastala albuminurija
GHF	1,1	3,6	2,9	1,1
2	0,3	1,1	3,5	0,5
3	1,1	4,9	3,3	0,8
4	1,8	5,9	3,1	0,5
5	0,7	5,9	8,4	1,0
Ukupno	1,3	4,6	3,6	0,7

Tablica 52. Binarna logistička regresija – novonastala arterijska hipertenzija

Model Summary				Hosmer and Lemeshow Test			
Kora k	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square	Kora k	Chi-square	df	Sig.
1	112,144 <sup>a</sup>	,363	,485	1	11,741	8	,163
2	90,712 <sup>b</sup>	,468	,623	2	9,987	8	,266
3	81,123 <sup>b</sup>	,508	,678	3	3,448	8	,903
4	76,735 <sup>b</sup>	,526	,702	4	5,761	8	,674
5	72,777 <sup>c</sup>	,542	,722	5	8,213	8	,413

Novonastala AH		B	S.E.	Wald	df	p	OR	95% C.I.	
Korak 1	Sistolički AT bazalno	,159	,029	30,143	1	,000	1,173	1,108	1,241
Korak 2	Dob	,102	,026	15,766	1	,000	1,107	1,053	1,164
	Sistolički AT bazalno	,129	,032	16,330	1	,000	1,137	1,069	1,211
Korak 3	Dob	,094	,027	12,006	1	,001	1,098	1,041	1,158
	Opseg struka bazalno	,072	,025	8,190	1	,004	1,074	1,023	1,128
	Sistolički AT bazalno	,129	,034	14,608	1	,000	1,137	1,065	1,215
Korak 4	Dob	,109	,030	13,163	1	,000	1,115	1,051	1,183
	Opseg struka bazalno	,070	,026	7,404	1	,007	1,072	1,020	1,127
	Sistolički AT bazalno	,127	,035	13,536	1	,000	1,136	1,061	1,216
	Prosječan godišnji pad eGFR CKD Epi	,345	,174	3,941	1	,047	1,412	1,004	1,986
Korak 5	Dob	,114	,032	12,399	1	,000	1,121	1,052	1,195
	Pušenje	-1,260	,659	3,655	1	,056	,284	,078	1,032
	Opseg struka bazalno	,065	,026	6,237	1	,013	1,067	1,014	1,122
	Sistolički AT bazalno	,144	,038	14,052	1	,000	1,155	1,071	1,245
	Prosječan godišnji pad eGFR CKD Epi	,387	,189	4,213	1	,040	1,473	1,018	2,133

Tablica 53. Binarna logistička regresija – novonastala albuminurija

Korak	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	33,507 <sup>a</sup>	,057	,169
2	27,194 <sup>b</sup>	,119	,349
3	18,129 <sup>c</sup>	,200	,587
4	11,311 <sup>d</sup>	,256	,752

Hosmer and Lemeshow Test			
Korak	Chi-square	df	Sig.
1	7,378	8	,496
2	10,383	8	,239
3	3,624	8	,889
4	2,322	8	,970

Novonastala albuminurija		B	S.E.	Wald	Df	p	OR	95% CI	
Korak 1	Glukoza u krvi praćenje	-,728	,314	5,386	1	,020	,483	,261	,893
Korak 2	ACR mg/g bazalno	-,190	,073	6,691	1	,010	,827	,717	,955
	Glukoza u krvi praćenje	-,964	,399	5,838	1	,016	,381	,175	,834
Korak 3	eGFR CKD Epi praćenje	,115	,048	5,731	1	,017	1,122	1,021	1,233
	ACR mg/g bazalno	-,326	,120	7,317	1	,007	,722	,570	,914
	Glukoza u krvi praćenje	-1,428	,589	5,872	1	,015	,240	,076	,761
Korak 4	Spol	-5,065	2,855	3,148	1	,076	,006	,000	1,700
	eGFR CKD Epi praćenje	,192	,110	3,060	1	,080	1,211	,977	1,502
	ACR mg/g bazalno	-,571	,283	4,066	1	,044	,565	,324	,984
	Glukoza u krvi praćenje	-1,825	1,121	2,651	1	,103	,161	,018	1,450

## 5.6. Povezanost glomerularne hiperfiltracije s povećanim kardiovaskularnim rizikom

U cijeloj skupini ispitanika mali FRS rizik ima 54,9% ispitanika, a vrlo velik čak 27,3% (tablica 54).

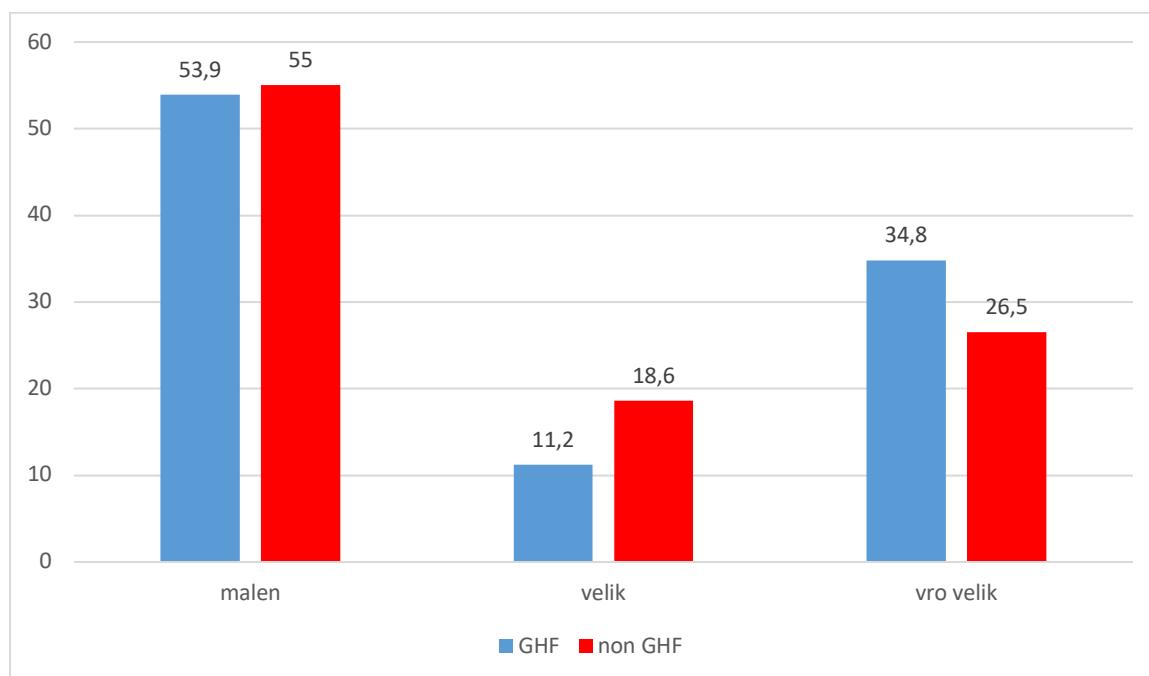
Između ispitanika s GHF i onih bez GHF nije bilo razlika u učestalosti malog i velikog FRS rizika (slika 35). Međutim, ispitanici s GHF su u odnosu na ispitanike bez GHF imali znatno češće vrlo velik FRS rizik nego velik FRS rizik (slika 35). Nema razlike u učestalosti malog u odnosu na velik i vrlo velik FRS rizik između osoba s GHF i ostalih ispitanika. No, ispitanici s GHF imaju znatno veći vrlo velik FRS rizik od velikog FRS rizika u odnosu na ispitanike bez GHF ( $X^2=4,358; p=0,036$ ) (slika 35). Multinominalnom logističkom regresijom u modelu u kojem su bili dob, sistolički AT, ukupni kolesterol, spol, pušenje, ePWV i GHF, vjerovatnost za velik FRS rizik u odnosu na mali FRS rizik bio je značajan uz veći ePWV (OR 3,8), dok GHF nije značajnije povećavala vjerovatnost velikog rizika u odnosu na mali FRS rizik. Vjerovatnost za vrlo velik FRS rizik u odnosu na mali FRS rizik bila je statistički značajno veća uz veći ePWV (OR 7,4), ali i uz GHF (OR 7,6) (tablica 55).

Budući da smo uočili povezanost novonastale AH s padom eGFR analizirali smo i povezanost pada eGFR s FRS rizikom. Ispitanici s padom eGFR imali su značajno češće velik i vrlo velik FRS rizik nego mali FRS rizik u odnosu na ispitanike bez promjene eGFR ( $X^2=5,696; p=0,01$ ) i u odnosu na one kod kojih je došlo do porasta eGFR ( $X^2=2,816; p=0,09$ ) (tablica 56, slika 36).

Nismo uočili razlike u kategorijama SCORE rizika između ispitanika s GHF i ispitanika bez GHF (tablica 57, slika 37).

Tablica 54. Učestalost pojedinih kategorija FRS rizika u ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom i ispitanika bez glomerularne hiperfiltracije

		FRS			Ukupno
		< 10 Malen	10-20 Velik	>20 Vrlo velik	
Glomerularna hiperfiltracija	N	48	10	31	89
	% unutar kategorije GFR skupine	53,9%	11,2%	34,8%	100,0%
	% unutar FRS	9,4%	6,0%	12,2%	9,5%
	% od ukupnog broja	5,1%	1,1%	3,3%	9,5%
Ispitanici bez glomerularne hiperfiltracije	N	465	157	224	846
	% unutar kategorije GFR skupine	55,0%	18,6%	26,5%	100,0%
	% unutar FRS	90,6%	94,0%	87,8%	90,5%
	% od ukupnog broja	49,7%	16,8%	24,0%	90,5%
Ukupno	N	513	167	255	935
	% unutar kategorije GFR skupine	54,9%	17,9%	27,3%	100,0%
	% od ukupnog broja	54,9%	17,9%	27,3%	100,0%



Slika 35. Učestalost pojedinih kategorija FRS rizika u ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom i ispitanika bez glomerularne hiperfiltracije

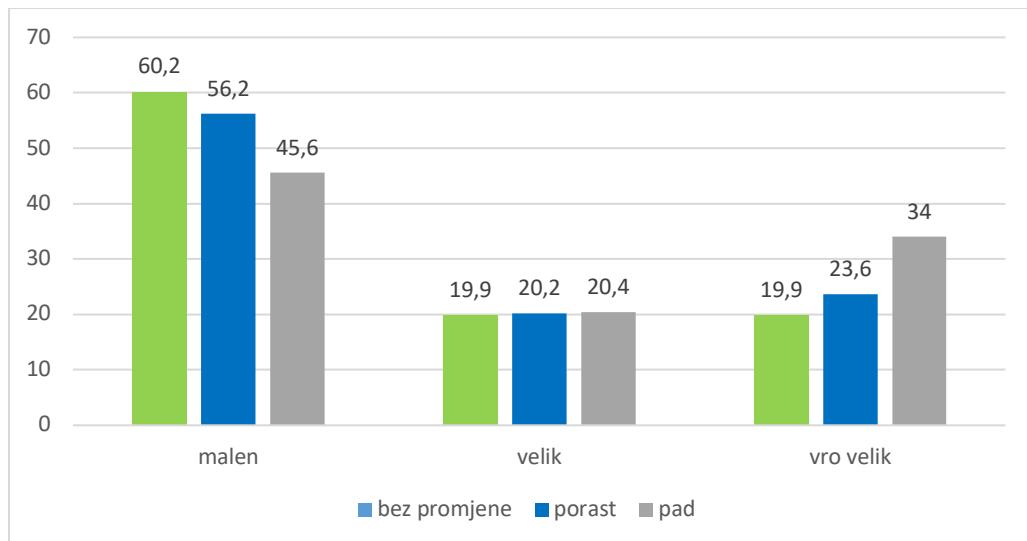
Tablica 55. Multinominalna logistička regresija – velik i vrlo velik FRS rizik

FRS rizik	B	SE	Wald	df	p	OR	95% CI	
Velik FRS rizik								
Dob	,014	,014	1,090	1	,297	1,015	,987	1,042
Sistolički AT	-,013	,010	1,675	1	,196	,987	,968	1,007
Ukupni kolesterol	-,087	,150	,339	1	,560	,916	,683	1,229
<b>ePWV</b>	<b>1,338</b>	<b>,138</b>	<b>94,609</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>3,812</b>	<b>2,911</b>	<b>4,992</b>
Spol	,564	,337	2,794	1	,095	1,757	,907	3,403
Pušenje	-,039	,345	,013	1	,909	,961	,489	1,892
Glomerularna hiperfiltracija	,936	,668	1,966	1	,161	2,551	,689	9,442
Vrlo velik FRS rizik								
Dob	,012	,017	,549	1	,459	1,012	,980	1,046
Sistolički AT	-,015	,012	1,644	1	,200	,985	,962	1,008
Ukupni kolesterol	,056	,176	,100	1	,752	1,057	,749	1,493
<b>ePWV</b>	<b>2,014</b>	<b>,163</b>	<b>151,996</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>7,492</b>	<b>5,440</b>	<b>10,319</b>
Spol	,281	,405	,481	1	,488	1,324	,599	2,929
Pušenje	,564	,410	1,891	1	,169	1,758	,787	3,927
<b>Glomerularna hiperfiltracija</b>	<b>2,039</b>	<b>,793</b>	<b>6,612</b>	<b>1</b>	<b>,010</b>	<b>7,686</b>	<b>1,624</b>	<b>36,377</b>
Referentna kategorija mali FRS rizik								

Model Fitting Information p=0,000; Goodness-of-Fit 1,0 Pseudo R<sup>2</sup> Nagelkerke 0,73 Cox&Snell 0,63

Tablica 56. Učestalost pojedinih kategorija FRS rizika u ispitanika razvrstanih ovisno o promjenama glomerularne filtracije

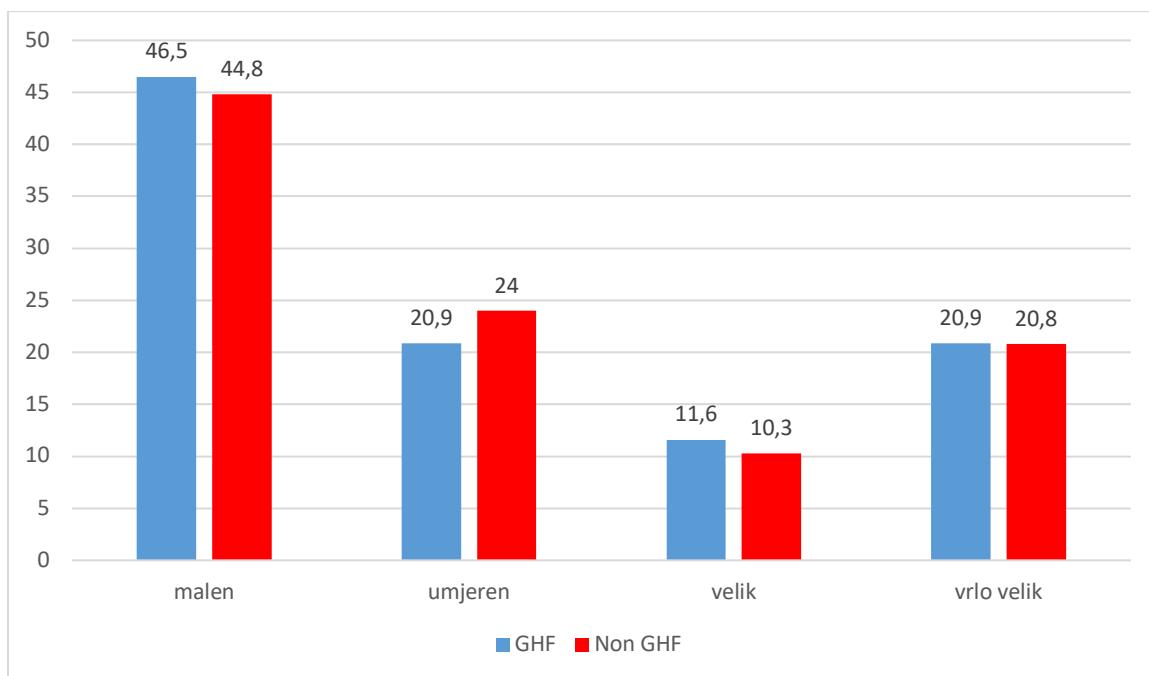
Ishod		FRS			Ukupno
		< 10 Malen	10-20 Velik	>20 Vrlo velik	
Bez promjene	N	112	37	37	186
	% unutar GFR skupine	60,2%	19,9%	19,9%	100,0%
	% unutar FRS kategorije	53,6%	48,7%	39,8%	49,2%
	% od ukupnog broja	29,6%	9,8%	9,8%	49,2%
Pad eGFR	N	47	21	35	103
	% unutar GFR skupine	45,6%	20,4%	34,0%	100,0%
	% unutar FRS kategorije	22,5%	27,6%	37,6%	27,2%
	% od ukupnog broja	12,4%	5,6%	9,3%	27,2%
Porast eGFR	N	50	18	21	89
	% unutar GFR skupine	56,2%	20,2%	23,6%	100,0%
	% unutar FRS kategorije	23,9%	23,7%	22,6%	23,5%
	% od ukupnog broja	13,2%	4,8%	5,6%	23,5%
Ukupno	N	209	76	93	378
	% unutar GFR skupine	55,3%	20,1%	24,6%	100,0%
	% od ukupnog broja	55,3%	20,1%	24,6%	100,0%



Slika 36. Učestalost pojedinih kategorija FRS rizika u ispitanika razvrstanih ovisno o promjenama glomerularne filtracije

Tablica 57. Učestalost pojedinih kategorija SCORE rizika u ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom i ispitanika bez glomerularne hiperfiltracije

		SCORE				Ukupno
		Nizak < 1	Umjeren 1-5	Velik 5-10	Vrlo velik >10	
Glomerularna hiperfiltracija	N	40	18	10	18	86
	% unutar GFR skupine	46,5%	20,9%	11,6%	20,9%	100,0%
	% unutar SCORE kategorije	9,6%	8,2%	10,3%	9,3%	9,3%
	% od ukupnog broja	4,3%	1,9%	1,1%	1,9%	9,3%
Ispitanici bez glomerularne hiperfiltracije	N	377	202	87	175	841
	% unutar GFR skupine	44,8%	24,0%	10,3%	20,8%	100,0%
	% unutar SCORE kategorije	90,4%	91,8%	89,7%	90,7%	90,7%
	% od ukupnog broja	40,7%	21,8%	9,4%	18,9%	90,7%
Ukupno	N	417	220	97	193	927
	% unutar GFR skupine	45,0%	23,7%	10,5%	20,8%	100,0%
	% unutar SCORE kategorije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% od ukupnog broja	45,0%	23,7%	10,5%	20,8%	100,0%



Slika 37. Učestalost pojedinih kategorija SCORE rizika u ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom i ispitanika bez glomerularne hiperfiltracije

### 5.7. Karakteristike ispitanika s glomerularnom hiperfiltracijom ovisno o statusu glomerularne hiperfiltracije na kraju praćenja

U cijeloj skupini bilo je 9 ispitanika (2,1%) koji su na početku praćenja bili GHF i ostali su GHF i na kraju praćenja. Skupinu ispitanika koji su bili GHF na početku, ali ne i na kraju činilo je 21 (5,0%) ispitanik. Novodijagnosticiranih GHF na kraju praćenja bilo je 33 (7,8%), dok ostalih 361 (85,1%) nisu bili GHF niti na početku niti na kraju praćenja (tablica 58). Uočili smo kako udio ispitanika s novodijagnosticiranom GHF pada s porastom kategorije, tj. s padom eGFR. Drugim riječima, učestalost novodijagnosticirane GHF je najveći u ispitanika kategorije 2 eGFR, a najmanji u ispitanika kategorija 4 i 5 eGFR. Nasuprot tome, broj ispitanika koji nisu bili GHF niti na početku niti na kraju praćenja raste kako pada eGFR (slika 38).

Između pojedinih kategorija GHF-NF na početku praćenja nismo uočili razlike u dobi, AT, tlaku pulsa, srčanoj frekvenciji, ITM, opsegu struka i površini tijela (tablica 59-1). Razlike nismo uočili niti u vrijednostima CRP, inzulina, HOMA indeksa, ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida (tablica 59-2).

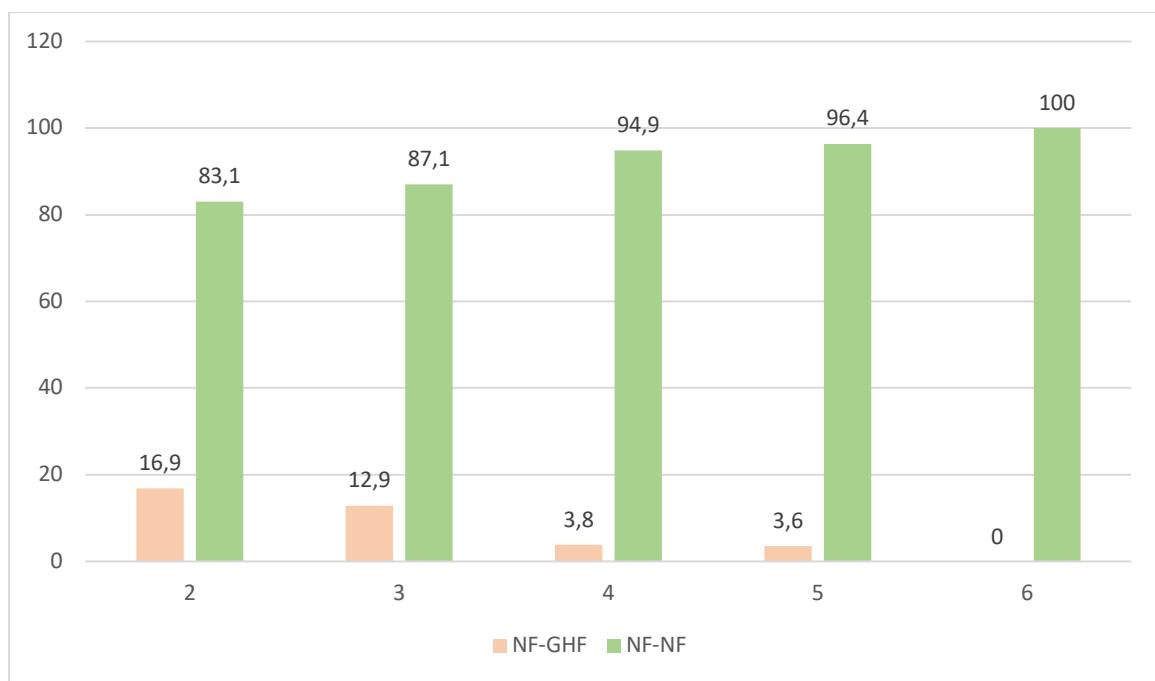
Vrijednosti serumskoga kreatinina na početku praćenja bile su najniže u GHF-GHF ispitanika, a statistički najviše u NF-NF ispitanika prema svim drugim kategorijama ( $p=0,0000$ ) (tablica 59-3). Vrijednosti albuminurije bile su značajno više u ispitanika GHF-NF i NF-GHF nego u NF-NF ispitanika ( $p=0,004$ ;  $p=0,04$ ). Identičan rezultat smo dobili i za alfa-1 mikroalbuminuriju ( $p=0,001$ ;  $p=0,04$ ). GHF-NF ispitanici su imali značajno veću natriuriju i unos NaCl od NF-NF ispitanika. Nismo uočili razlike u kaliuriji niti u omjeru Na/K (tablica 59-3). Razlika nismo uočili niti u vrijednostima ePWV, FRS ili SCORE zbroja (tablica 59-4).

Na kraju praćenja nije bilo razlika u vrijednostima AT, srčane frekvencije, ITM niti u opsegu struka gdje je jedina razlika bila između NF-NF koji su imali veći opseg struka od NF-GHF ( $p=0,016$ ) (tablica 60). Na kraju perioda praćenja uočili smo između skupina jednake razlike u vrijednostima serumskoga kreatinina i jedino dodatno što je na kraju perioda praćenja i razlika između GHF-GHF i GHF-NF bila statistički značajna ( $p=0,027$ ) (tablica 61). GHF-NF ispitanici imali su značajno više vrijednosti glukoze u krvi od ostalih skupina ( $p=0,038$ ). Nije bilo razlika u vrijednostima ukupnoga kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida (tablica 61). Nismo uočili razlika niti u vrijednostima natriurije i kaliurije. Skupine GHF-NF i NF-GHF imale su značajno više vrijednosti albuminurije od skupine NF-NF ( $p=0,03$ ;  $p=0,002$ ) (tablica 62), dok razlika prema skupini GHF-GHF nije bila statistički značajna vrlo vjerojatno zbog malog broja ispitanika. Ispitanici skupine GHF-NF imali su statistički značajno veće vrijednosti alfa-1 mikroalbuminurije od ispitanika skupina GHF-GHF i NF-NF ( $p=0,09$ ;  $p=0,004$ ) (tablica 62). Ispitanici skupina GHF-GHF i GHF-NF imali su značajno veće vrijednosti eGFR. Uočili smo razliku između dvije GHF skupine GHF-GHF vs. NF-GHF (106,1 vs 98,0), no razlika nije bila statistički značajna (tablica 63).

U skupini ispitanika GHF-NF uočili smo značajno veći pad eGFR nego u skupinama NF-GHF i NF-NF ( $p=0,000$ ) (tablica 63). Ispitanici skupine GHF-GHF imali su značajno veći pad nego ispitanici skupina GHF-NF ( $p=0,08$ ) i NF-GHF ( $p=0,004$ ). Razliku smo uočili i između skupina GHF-NF vs. NF-GHF ( $p=0,000$ ). Ispitanici skupine GHF-NF imali su najveći prosječan godišnji pad koji je statistički bio značajan u usporedbi s ispitanicima skupine NF-NF i skupine NF-GHF ( $p=0,000$ ) (tablica 63). Ispitanici skupine GHF-GHF imali su značajno veći prosječan godišnji pad nego ispitanici skupine NF-GHF ( $p=0,005$ ). Razlika između skupina GHF-GHF i GHF-NF nije bila statistički značajna.

Tablica 58. Učestalost pojedinih skupina ispitanika ovisno o statusu glomerularne hiperfiltracije ili normofiltracije na početku i na kraju praćenja

eGFR kategorija		GHF-GHF	GHF-NF	NF-GHF	NF-NF	Ukupno
GHF	N	9	21	0	0	28
	% unutar eGFR kategorije	<b>30,0%</b>	<b>70,0%</b>	0,0%	0,0%	100,0%
	% unutar GHF kategorije	<b>30,0%</b>	<b>70,0%</b>	0,0%	0,0%	6,6%
	% od ukupnog broja	1,9%	4,7%	0,0%	0,0%	6,6%
2	N	0	0	10	49	59
	% unutar eGFR kategorije	0,0%	0,0%	<b>16,9%</b>	<b>83,1%</b>	100,0%
	% unutar GHF kategorije	0,0%	0,0%	<b>30,3%</b>	<b>13,6%</b>	13,9%
3	N	0	0	15	101	116
	% unutar eGFR kategorije	0,0%	0,0%	<b>12,9%</b>	<b>87,1%</b>	100,0%
	% unutar GHF kategorije	0,0%	0,0%	<b>45,5%</b>	<b>28,0%</b>	27,4%
	% od ukupnog broja	0,0%	0,0%	3,5%	23,8%	27,4%
4	N	0	0	6	150	158
	% unutar eGFR kategorije	0,0%	0,0%	3,8%	<b>94,9%</b>	100,0%
	% unutar GHF kategorije	0,0%	0,0%	18,2%	<b>41,6%</b>	37,3%
	% od ukupnog broja	0,0%	0,0%	1,4%	35,4%	37,3%
5	N	0	0	2	54	56
	% unutar eGFR kategorije	0,0%	0,0%	3,6%	96,4%	100,0%
	% unutar GHF kategorije	0,0%	0,0%	6,1%	15,0%	13,2%
	% od ukupnog broja	0,0%	0,0%	0,5%	12,7%	13,2%
6	N	0	0	0	7	7
	% unutar eGFR kategorije	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
	% unutar GHF kategorije	0,0%	0,0%	0,0%	1,9%	1,7%
	% od ukupnog broja	0,0%	0,0%	0,0%	1,7%	1,7%
Ukupno	N	9	21	33	361	424
	% unutar eGFR kategorije	2,1%	5,0%	7,8%	85,1%	100,0%
	% unutar GHF kategorije	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% od ukupnog broja	2,1%	5,0%	7,8%	85,1%	100,0%



Slika 38. Učestalost novodijagnosticiranih GHF i ispitanika koji trajno nisu GHF ovisno o kategoriji eGFR

Tablica 59-1. Karakteristike ispitanika ovisno o kategorijama GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija – ne-glomerularna hiperfiltracija	N	Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	p
Dob (godine)	GHF-GHF	9	48,89	18,658	6,219	34,55	63,23	33,5	50,0	67,5
	GHF-NF	21	48,24	15,868	3,463	41,02	55,46	39,0	50,0	59,0
	NF-GHF	33	47,27	14,514	2,526	42,13	52,42	37,5	46,0	57,5
	NF-NF	361	44,05	13,108	,690	42,69	45,41	35,0	44,0	52,0
Opseg struka (cm)	GHF-GHF	9	88,78	17,754	5,918	75,13	102,42	65,5	85,0	104,0
	GHF-NF	19	92,47	14,065	3,227	85,69	99,25	80,0	89,0	106,0
	NF-GHF	33	91,24	13,026	2,268	86,62	95,86	81,5	95,0	102,0
	NF-NF	354	91,91	12,741	,677	90,58	93,24	83,0	92,0	100,0
ITM kg/m <sup>2</sup>	GHF-GHF	9	24,6244	6,59856	2,19952	19,5523	29,6965	19,6	21,5	30,9
	GHF-NF	21	26,0758	4,88884	1,06683	23,8504	28,3012	22,0	25,4	30,1
	NF-GHF	33	26,6178	4,46058	,77649	25,0361	28,1994	22,7	27,4	29,0
	NF-NF	361	27,0717	4,70273	,24751	26,5849	27,5584	23,8	26,4	30,3
Sistolički AT (mmHg)	GHF-GHF	9	128,222	27,4444	9,1481	107,127	149,318	108,8	124,5	135,0
	GHF-NF	21	134,119	21,5122	4,6943	124,327	143,911	118,0	130,0	148,0
	NF-GHF	33	130,606	20,2584	3,5265	123,423	137,789	114,0	129,5	141,0
	NF-NF	361	128,571	18,3840	,9676	126,668	130,473	116,0	126,5	138,8
Dijastolički AT (mmHg)	GHF-GHF	9	79,444	13,4361	4,4787	69,117	89,772	68,8	75,0	92,3
	GHF-NF	21	79,738	9,4969	2,0724	75,415	84,061	74,8	79,0	85,3
	NF-GHF	33	80,121	11,2604	1,9602	76,128	84,114	72,0	77,0	88,8
	NF-NF	361	80,186	10,8941	,5734	79,058	81,313	72,5	79,5	86,8
Tlak pulsa (mmHg)	GHF-GHF	9	48,778	18,3765	6,1255	34,652	62,903	34,3	46,5	55,5
	GHF-NF	21	54,381	17,3096	3,7773	46,502	62,260	41,0	49,0	70,3
	NF-GHF	33	50,485	14,2957	2,4886	45,416	55,554	41,3	48,0	56,5
	NF-NF	361	48,385	13,0450	,6866	47,035	49,735	40,0	46,0	55,0
Srčana frekvenca (otk/min)	GHF-GHF	7	77,857	10,6447	4,0233	68,012	87,702	69,5	73,5	91,5
	GHF-NF	17	75,088	12,9666	3,1449	68,421	81,755	67,3	72,0	76,5
	NF-GHF	28	77,500	10,2207	1,9315	73,537	81,463	68,5	76,0	85,4
	NF-NF	294	76,694	10,8366	,6320	75,450	77,938	69,0	75,5	83,5
Površina tijela (Duobois) (m <sup>2</sup> )	GHF-GHF	9	1,7211	,23725	,07908	1,5387	1,9035	1,52	1,68	1,87
	GHF-NF	21	1,8220	,18956	,04239	1,7333	1,9107	1,69	1,80	1,86
	NF-GH	33	1,8215	,21757	,03787	1,7444	1,8987	1,68	1,80	1,97
	NF-NF	361	1,8765	,20570	,01086	1,8552	1,8979	1,73	1,87	2,02
Poršina tijela (Moestler) (m <sup>2</sup> )	GHF-GHF	9	1,7322	,25989	,08663	1,5325	1,9320	1,52	1,71	1,87
	GHF-NF	21	1,8390	,20079	,04490	1,7450	1,9330	1,70	1,83	1,88
	NF-GHF	33	1,8442	,22951	,03995	1,7629	1,9256	1,69	1,83	1,99
	NF-NF	361	1,9005	,21835	,01152	1,8778	1,9232	1,75	1,88	2,05

Tablica 59-2. Karakteristike ispitanika ovisno o kategorijama GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija –ne-glomerularna hiperfiltracija	Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	p	
Kreatinin serum ( $\mu\text{mol/l}$ )	GHF-GHF	62,56	11,260	3,753	53,90	71,21	54,0	60,0	75,5	0,0000
	GHF-NF	63,57	8,886	1,939	59,53	67,62	55,5	61,0	73,5	
	NF-GHF	71,42	10,038	1,747	67,87	74,98	63,0	69,0	79,5	
	NF-NF	79,69	11,308	,595	78,52	80,86	72,0	77,0	87,5	
Glukozu u krvi (mmol/l)	GHF-GHF	5,411	1,0517	,3506	4,603	6,220	4,5	5,4	6,2	0,05
	GHF-NF	5,155	,5689	,1272	4,889	5,421	4,8	5,0	5,6	
	NF-GHF	5,518	1,1148	,1941	5,123	5,913	4,9	5,4	6,0	
	NF-NF	5,058	,7270	,0384	4,983	5,134	4,6	5,0	5,4	
CRP (mmol/l)	GHF-GHF	1,850	2,0372	1,0186	-1,392	5,092	0,2	1,4	3,9	NS
	GHF-NF	3,270	3,7193	1,1762	,609	5,931	0,5	2,1	5,3	
	NF-GHF	1,552	1,4768	,2954	,942	2,162	0,3	1,1	2,5	
	NF-NF	1,936	2,2035	,1385	1,664	2,209	0,6	1,4	2,5	
Inzulin (IU)	GHF-GHF	6,7250	1,90041	,95021	3,7010	9,7490	5,5	5,9	8,7	NS
	GHF-NF	10,1188	11,0496	3,90665	,8810	19,356	1,6	6,2	17,2	
	NF-GHF	9,8041	8,37715	1,78602	6,0899	13,518	5,3	7,6	13,6	
	NF-NF	9,2163	6,91146	,45182	8,3262	10,106	4,6	5,0	12,4	
HOMA-indeks	GHF-GHF	1,5275	,56553	,28277	,6276	2,4274	1,2	1,3	2,1	NS
	GHF-NF	2,5563	3,18977	1,12776	-,1105	5,2230	0,3	1,4	3,9	
	NF-GHF	2,6591	2,58319	,55074	1,5138	3,8044	1,1	1,9	3,4	
	NF-NF	2,1126	1,65819	,10840	1,8991	2,3262	0,9	1,6	2,8	
Ukupni kolesterol (mmol/l)	GHF-GHF	5,933	,9206	,3069	5,226	6,64	5,0	6,1	6,5	NS
	GHF-NF	5,600	1,0402	,2326	5,113	6,08	4,8	5,3	6,7	
	NF-GHF	5,700	,9686	,1686	5,357	6,04	5,0	5,7	6,2	
	NF-NF	5,587	1,1502	,0607	5,467	5,70	4,8	5,5	6,3	
LDL-kolesterol (mmol/l)	GHF-GHF	3,778	,5932	,1977	3,322	4,23	3,2	3,7	4,4	NS
	GHF-NF	3,330	,7554	,1689	2,976	3,68	2,7	3,4	3,9	
	NF-GHF	3,524	,7782	,1355	3,248	3,80	2,9	3,6	3,9	
	NF-NF	3,373	,9720	,0514	3,272	3,47	2,7	3,3	4,0	
HDL-kolesterol (mmol/l)	GHF-GHF	1,6256	,37660	,12553	1,3361	1,91	1,3	1,6	1,9	NS
	GHF-NF	1,6420	,35915	,08031	1,4739	1,81	1,4	1,6	1,9	
	NF-GHF	1,5521	,38684	,06734	1,4150	1,68	1,2	1,5	1,8	
	NF-NF	1,5567	,36210	,01911	1,5192	1,59	1,3	1,5	1,8	
Trigliceridi (mmol/l)	GHF-GHF	1,1589	,46576	,15525	,8009	1,51	0,8	0,9	1,6	NS
	GHF-NF	1,3670	,73125	,16351	1,0248	1,70	0,9	1,1	1,7	
	NF-GHF	1,3815	,71372	,12424	1,1284	1,63	0,9	1,2	1,8	
	NF-NF	1,4444	,92268	,04890	1,3482	1,54	0,9	1,2	1,8	

Tablica 59-3. Karakteristike ispitanika ovisno o kategorijama GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija –ne-glomerularna hiperfiltracija	Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	P	
ACR mg/g	GHF-GHF	5,4765	2,84442	,94814	3,2901	7,66	2,9	6,0	7,7	0,001
	GHF-NF	9,8800	6,40993	1,39876	6,9623	12,7	5,0	6,9	14,8	
	NF-GHF	6,3442	3,55614	,61904	5,0833	7,60	3,5	5,7	8,6	
	NF-NF	5,6184	4,10896	,21626	5,1931	6,04	3,1	4,4	6,4	
ALPHA1/CR	GHF-GHF	5,2183	3,01716	1,00572	2,8991	7,53	2,9	4,5	6,6	0,008
	GHF-NF	9,4812	11,9840	2,67972	3,8725	15,0	4,8	6,0	7,7	
	NF-GHF	5,9864	2,74995	,47871	5,0113	6,96	3,8	5,4	8,0	
	NF-NF	5,1957	3,00776	,15919	4,8827	5,50	3,2	4,4	6,4	
Natriurija (Tanaka) mmol/24h	GHF-GHF	149,084	53,2001	21,7188	93,2541	204,0	103,4	134,1	211,1	0,04
	GHF-NF	183,382	30,2539	7,56349	167,261	199,0	167,6	181,0	202,3	
	NF-GHF	168,889	41,454	7,44553	153,683	184,	143,8	175,9	204,5	
	NF-NF	164,162	37,4824	2,16045	159,910	168,	138,9	162,3	187,7	
NaCl unos (Tanaka) g/dan	GHF-GHF	8,7164	3,11040	1,26982	5,4522	11,9	6,0	7,8	12,3	0,039
	GHF-NF	10,7216	1,76883	,44221	9,7791	11,6	9,8	10,6	11,8	
	NF-GHF	9,8743	2,42371	,43531	8,9853	10,7	8,4	10,3	11,9	
	NF-NF	9,6290	2,12770	,12284	9,3872	9,87	8,1	9,5	10,9	
Kaliurija (Tanaka) mmol/24h	GHF-GHF	36,3726	8,53815	3,22712	28,4761	44,2	29,5	32,7	43,2	NS
	GHF-NF	45,9678	11,9050	2,88739	39,8468	52,0	38,3	45,8	53,5	
	NF-GHF	41,0415	12,5109	2,24704	36,4524	45,6	29,8	39,3	50,1	
	NF-NF	40,6525	10,9789	,63282	39,4072	41,8	33,1	39,0	46,5	
Kalij (g/dan) (Tanaka)	GHF-GHF	1,4221	,33383	,12617	1,1134	1,73	1,15	1,27	1,68	NS
	GHF-NF	1,7973	,46547	,11289	1,5579	2,03	1,49	1,79	2,09	
	NF-GHF	1,6047	,48916	,08786	1,4252	1,78	1,16	1,54	1,95	
	NF-NF	1,5894	,42926	,02474	1,5408	1,63	1,3	1,5	1,8	
Omjer Na/K mmol	GHF-GHF	3,6220	2,10414	,85901	1,4139	5,83	1,3	3,7	5,7	NS
	GHF-NF	4,6724	4,65506	1,16376	2,1919	7,15	2,27	2,85	5,37	
	NF-GHF	4,0755	1,91057	,34315	3,3747	4,77	2,8	3,5	5,4	
	NF-NF	4,0742	2,30775	,13575	3,8070	4,34	2,5	3,5	5,3	

Tablica 59-4. Karakteristike ispitanika ovisno o kategorijama GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija –ne-glomerularna hiperfiltracija		Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	p
ePWV (m/s)	GHF-GHF	9,8278	2,41477	,80492	7,97	11,6	8,5	9,2	11,3	NS
	GHF-NF	9,5748	3,05656	,66700	8,18	10,9	6,9	8,5	11,6	
	NF-GHF	9,7397	2,74166	,47726	8,76	10,7	7,3	9,1	11,8	
	NF-NF	9,2528	2,47435	,13096	8,99	9,51	7,2	8,7	11,0	
Framingham risk score (FRS)	GHF-GHF	12,6075	11,4384	4,04409	3,04	22,1	5,5	8,8	18,9	NS
	GHF-NF	15,4121	16,2539	3,72890	7,57	23,2	1,8	11,9	22,0	
	NF-GHF	16,2434	17,5658	3,26190	9,56	22,9	2,9	9,1	26,8	
	NF-NF	13,8404	15,9286	,88905	12,09	15,5	2,9	8,1	18,7	
SCORE	GHF-GHF	6,2288	13,3189	4,70895	-4,90	17,3	0,7	1,5	3,4	NS
	GHF-NF	8,0176	11,2561	2,73001	2,23	13,8	0,05	3,8	12,5	
	NF-GHF	8,2148	11,6405	2,16159	3,78	12,6	0,2	0,9	16,2	
	NF-NF	5,2738	8,60220	,48391	4,32	6,22	0,2	1,2	6,9	

Tablica 60. Karakteristike ispitanika ovisno o kategorijama GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija –ne-glomerularna hiperfiltracija	Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	p
Sistolički AT (mmHg)	GHF-GHF	138,944	18,6555	6,2185	124,60	153,28	114,0	140,5	149,8
	GHF-NF	136,711	26,6376	6,1111	123,87	149,54	113,0	140,0	156,0
	NF-GHF	131,323	20,6331	3,7058	123,75	138,89	115,5	126,5	143,5
	NF-NF	132,169	20,8515	1,1114	129,98	134,35	117,5	130,0	143,0
Dijastolički AT (mmHg)	GHF-GHF	83,111	10,8420	3,6140	74,777	91,445	69,5	84,5	90,8
	GHF-NF	84,368	10,5578	2,4221	79,280	89,457	75,5	84,0	89,5
	NF-GHF	81,855	10,4620	1,8790	78,017	85,692	76,0	81,5	90,5
	NF-NF	83,807	11,2825	,6014	82,624	84,990	75,5	84,0	91,0
Srčana frekvencija (otk/min)	GHF-GHF	77,611	12,0851	4,0284	68,322	86,901	53,0	77,5	85,7
	GHF-NF	79,763	12,2717	2,8153	73,848	85,678	72,0	78,5	87,0
	NF-GHF	78,226	14,0279	2,5195	73,080	83,371	67,5	81,5	90,5
	NF-NF	78,194	11,9165	,6361	76,943	79,445	69,0	77,5	86,5
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	GHF-GHF	27,7394	6,31985	2,10662	22,881	32,597	20,9	28,4	33,6
	GHF-NF	26,9871	5,65504	1,33291	24,174	29,799	22,7	26,3	31,7
	NF-GHF	27,0892	4,79271	,86080	25,331	28,847	24,2	27,5	29,3
	NF-NF	27,7876	4,88045	,26087	27,274	28,300	24,4	27,2	30,8
Opseg struka (cm)	GHF-GHF	87,4444	16,8382	5,61276	74,501	100,38	75,0	84,0	106,5
	GHF-NF	91,8211	17,5836	4,03398	83,346	100,29	75,0	91,0	110,0
	NF-GHF	88,1935	14,3188	2,57173	82,941	93,445	80,0	90,0	97,0
	NF-NF	94,4205	13,4882	,71995	93,004	95,836	84,0	95,0	105,0

Tablica 61. Karakteristike ispitanika ovisno o kategorijama GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija –ne-glomerularna hiperfiltracija		Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	p
Kreatinin serum ( $\mu\text{mol/l}$ )	GHF-GHF	56,78	7,742	2,581	50,83	62,73	48,5	56,0	64,0	0,0000
	GHF-NF	69,86	20,328	4,436	60,60	79,11	54,0	68,0	79,5	
	NF-GHF	56,18	9,026	1,571	52,98	59,38	49,0	54,0	66,0	
	NF-NF	73,46	13,546	,713	72,06	74,86	64,0	71,0	81,5	
Glukzo u krvi (mmol/l)	GHF-GHF	4,9889	,55777	,18592	4,5601	5,4176	4,7	4,9	5,3	0,038
	GHF-NF	5,7381	,82854	,18080	5,3609	6,1152	5,2	5,7	6,3	
	NF-GHF	5,6333	1,08791	,18938	5,2476	6,0191	5,0	5,3	6,0	
	NF-NF	5,4684	1,02271	,05383	5,3626	5,5743	4,9	5,3	5,7	
Ukupni kolesterol (mmol/l)	GHF-GHF	5,889	,6585	,2195	5,383	6,395	5,5	5,7	6,5	NS
	GHF-NF	5,667	1,3234	,2888	5,064	6,269	4,5	5,6	6,5	
	NF-GHF	5,555	,8288	,1443	5,261	5,848	4,9	5,5	6,1	
	NF-NF	5,634	1,1670	,0614	5,513	5,755	4,9	5,5	6,3	
LDL-kolesterol (mmol/l)	GHF-GHF	3,5733	,74387	,24796	3,0015	4,1451	3,0	3,2	4,2	NS
	GHF-NF	3,6124	1,16389	,25398	3,0826	4,1422	2,6	3,4	4,5	
	NF-GHF	3,4530	,74460	,12962	3,1890	3,7171	3,0	3,5	3,9	
	NF-NF	3,4531	,98187	,05175	3,3513	3,5549	2,8	3,4	4,1	
HDL-kolesterol (mmol/l)	GHF-GHF	1,6578	,41142	,13714	1,3415	1,9740	1,5	1,7	1,9	NS
	GHF-NF	1,5452	,35009	,07640	1,3859	1,7046	1,3	1,5	1,9	
	NF-GHF	1,5345	,41339	,07196	1,3880	1,6811	1,2	1,5	1,8	
	NF-NF	1,5668	,45057	,02375	1,5201	1,6135	1,2	1,5	1,8	
Trigliceridi (mmol/l)	GHF-GHF	1,4422	1,39381	,46460	,3708	2,5136	0,8	1,0	1,4	NS
	GHF-NF	1,1319	,48478	,10579	,9112	1,3526	0,7	1,1	1,4	
	NF-GHF	1,2500	,67670	,11780	1,0101	1,4899	0,9	1,1	1,5	
	NF-NF	1,3231	,91799	,04838	1,2280	1,4183	0,8	1,1	1,6	

Tablica 62. Karakteristike ispitanika ovisno o kategorijama GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija –ne-glomerularna hiperfiltracija		Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	p
Natriurija (Tanaka) mmol/24h	GHF-GHF	159,5484	33,7918	11,9472	131,29	187,79	124,0	169,0	178,2	NS
	GHF-NF	171,9890	46,5857	11,2987	148,03	195,94	136,7	166,7	206,4	
	NF-GHF	164,8418	32,2861	5,99539	152,56	177,12	146,8	162,8	185,0	
	NF-NF	163,6454	35,9951	2,02489	159,66	167,62	138,1	161,0	187,0	
Kaliurija (Tanaka) mmol/24h	GHF-GHF	38,1799	4,36487	1,54322	34,530	41,829	35,4	38,9	40,5	NS
	GHF-NF	35,4941	6,74707	1,63641	32,025	38,963	29,7	35,5	38,6	
	NF-GHF	37,4520	8,71560	1,61845	34,136	40,767	30,0	36,5	41,8	
	NF-NF	37,5538	9,38459	,52792	36,515	38,592	31,3	35,6	42,0	
ACR mg/g	GHF-GHF	6,5298	1,66750	,58955	5,1357	7,9239	5,4	7,0	7,4	0,008
	GHF-NF	13,8446	17,4427	3,90032	5,6811	22,008	4,0	6,7	18,1	
	NF-GHF	16,9641	35,2027	6,32261	4,0516	29,876	4,2	8,6	13,4	
	NF-NF	9,0066	18,4469	1,02325	6,9936	11,019	3,5	4,8	7,4	
Alfa1CR mg/g	GHF-GHF	6,9499	4,63315	1,63807	3,0765	10,823	4,1	5,9	7,4	0,049
	GHF-NF	8,9759	7,85100	1,75554	5,3016	12,650	3,8	5,1	10,8	
	NF-GHF	8,2497	8,36750	1,50285	5,1805	11,318	4,2	5,5	8,2	
	NF-NF	6,0610	3,81116	,21140	5,6451	6,4769	3,7	5,2	7,5	

Tablica 63. Razlike u kretanju GFR ovisno o kategoriji GFR na kraju praćenja

Kategorija glomerularna hiperfiltracija –ne-glomerularna hiperfiltracija	Srednja vrijednost	SD	SE	95% CI		25 perc	medijan	75 perc	p	
eGFR CKD Epi bazalno ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	GHF-GHF	106,11	12,077	4,026	96,83	115,39	95,0	110,0	115,5	0,0000
	GHF-NF	105,71	11,934	2,604	100,28	111,15	95,0	107,0	110,0	
	NF-GHF	98,00	12,057	2,099	93,72	102,28	89,0	103,6	112,8	
	NF-NF	87,80	13,585	,715	86,39	89,20	78,0	87,0	97,0	
eGFR CKD Epi praćenje ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	GHF-GHF	103,5626	13,38673	4,46224	93,272	113,85	91,7	98,6	114,2	0,0000
	GHF-NF	92,7487	17,85309	3,89586	84,622	100,87	81,8	96,3	106,3	
	NF-GHF	104,6361	10,77996	1,87655	100,81	108,45	98,6	103,6	112,8	
	NF-NF	87,9086	15,46275	,81383	86,308	89,509	78,5	88,7	98,6	
Razlika CKD Epi praćenje-bazalno (ml)	GHF-GHF	-2,5485	4,43515	1,47838	-5,957	,8606	-5,5	.0,3	1,8	0,0000
	GHF-NF	-12,9656	12,59610	2,74869	-18,69	-7,231	-21,6	-7,1	-4,0	
	NF-GHF	6,6361	6,17701	1,07528	4,4458	8,8264	0,8	5,5	11,2	
	NF-NF	,1136	10,59653	,55771	-,9832	1,2104	-6,7	0,9	7,1	
Prosječan godišnji pad eGFR (ml/godina)	GHF-GHF	-,3592	,65362	,21787	-,8616	,1432	-0,8	-0,2	0,3	0,0000
	GHF-NF	-1,9352	1,86546	,40708	-2,784	-1,086	-3,1	-1,2	,0,6	
	NF-GHF	1,0754	1,05683	,18397	,7007	1,4501	0,1	-0,4	1,9	
	NF-NF	,0495	1,62252	,08540	-,1184	,2175	-0,9	0,1	1,0	

Tablica 64. Binarna logistička regresija

GHF-GHF vs GHF-NF		B	SE	Wald	df	P	OR	95% CI	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square	Hosmer and Lemeshow Test
Korak 1	ACR mg/g F	,076	,043	3,119	1	,077	1,079	,992 1,174	,176	,411	,305
GHF-GHF vs NF-GHF											
Korak 1	eGFR B	-,099	,051	3,718	1	,054	,906	,819 1,002	,125	,202	,129
Korak 2	Dob	-,961	,442	4,725	1	,030	,383	,161 ,910	,513	,827	,963
	eGFR B	-1,590	,717	4,918	1	,027	,204	,050 ,831			
GHF-GHF vs NF-NF											
Korak 1	eGFR B	-,137	,040	11,619	1	,001	,872	,806 ,943	,055	,288	,780
Korak 2	Dob	-1,294	,615	4,432	1	,035	,274	,082 ,915	,158	,819	1,000
	eGFR B	-2,121	1,020	4,324	1	,038	,120	,016 ,885			
GHF-NF VS NF-GHF											
Korak 1	eGFR F	,068	,028	6,077	1	,014	1,071	1,014 1,130	,169	,233	,794
Korak 2	eGFR B	-1,865	1,044	3,187	1	,074	,155	,020 1,200	,656	,905	,999
	eGFR F	1,513	,833	3,303	1	,069	4,541	,888 1,100			
GHF-NF VS NF-NF											
Korak 1	eGFR B	-,108	,023	21,975	1	,000	,898	,858 ,939	,087	,266	,552
Korak 2	Dob	-,587	,172	11,601	1	,001	,556	,396 ,779	,236	,725	,992
	eGFR B	-,846	,249	11,503	1	,001	,429	,263 ,700			

## 5.8. Razlike i podudarnosti između pojedinih jednadžbi za procjenu glomerularne filtracije

Tablica 65-1. Procijenjena glomerularna filtracija izračunata raznim jednadžbama na kraju praćenja svih ispitanika s predhipertenzijom razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59
MDRD praćenje							
Srednja vrijednost	87,0	99,9	105,2	93,0	81,9	72,7	57,1
SD	15,9	16,7	13,9	14,5	9,9	8,3	12,8
SE	1,209	5,053	3,29	2,052	1,211	1,732	7,398
95% CI donji	84,6	88,0	98,2	88,8	79,5	69,1	25,3
95% CI gornji	89,4	110,6	112,1	97,1	84,3	76,3	89,0
Medijan	85,8	96,7	104,9	91,3	82,3	70,8	62,2
25	75,2	87,3	97,2	82,9	75,4	65,7	42,6
75	96,8	112,9	111,8	104,4	87,2	74,8	62,2
Cocroft-Gault							
Srednja vrijednost	118,1	129,2	140,6	130,3	111,6	94,6	72,7
SD	31,4	28,3	29,5	26,7	29,0	26,3	0,1
SE	2,430	8,974	6,956	3,838	3,604	5,490	0,083
95% CI donji	72,3	108,9	126,0	122,6	104,4	83,3	72,3
95% CI gornji	73,1	149,5	155,3	138,1	118,8	106,0	73,1
Medijan	115,5	121,9	134,4	130,5	111,9	90,0	72,8
25	98,5	107,9	112,2	111,0	97,4	78,6	72,6
75	138,5	151,7	170,0	145,6	93,1	98,5	72,8
CKD Epi kreatinin-cistatin							
Srednja vrijednost	92,1	103,4	115,3	99,4	86,3	77,1	57,0
SD	16,2	15,8	12,0	12,4	10,7	9,1	8,9
SE	51,339	5,000	2,932	1,942	1,379	1,946	5,140
95% CI donji	89,4	92,1	108,1	95,5	83,5	73,0	34,9
95% CI gornji	94,7	114,5	120,5	103,4	89,0	81,1	79,1
Medijan	90,9	104,4	112,5	100,3	96,8	73,1	57,7
25	80,7	87,9	104,9	90,3	77,6	69,8	47,7
75	103,6	116,9	122,5	109,0	93,1	86,4	57,7
Apsolutna GFR vrijednost kraj praćenja (ml/min/ Moestler)							
Srednja vrijednost	99,1	109,4	116,9	107,7	94,6	81,0	61,6
SD	19,8	19,1	17,0	16,2	16,1	13,9	10,2
SE	1,554	6,773	4,025	2,348	2,036	2,919	5,936
95% CI donji	96,0	93,4	108,4	103,0	90,5	74,9	36,1
95% CI gornji	102,2	125,4	125,4	112,4	98,7	87,0	87,2
Medijan	100,3	104,0	116,9	110,8	94,1	79,0	65,2
25	84,4	95,2	104,3	99,9	84,1	70,3	50,1
75	114,3	130,5	130,8	116,7	106,1	86,0	65,2
eGFR CKD Epi vrijednost na kraju praćenja (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )							
Srednja vrijednost	89,5	97,0	110,0	96,6	84,3	74,8	56,3
SD	15,4	17,1	8,8	11,6	9,8	8,53	11,4
SE	1,200	6,053	2,090	1,686	1,237	1,779	6,591
95% CI donji	87,2	82,7	105,6	93,2	81,9	71,1	28,0
95% CI gornji	91,9R	111,3	114,4	100,0	86,8	78,5	84,7
Medijan	89,4	98,5	111,7	97,0	85,6	73,2	61,3
25	79,7	93,7	106,1	88,0	80,1	68,1	43,3
75	100,6	111,3	115,3	104,2	90,9	78,6	61,3

Tablica 65-2. Procijenjena glomerularna filtracija izračunata raznim jednadžbama na kraju praćenja skupine svih ispitanika razvrstanih prema kategorijama glomerularne filtracije

GFR kategorija	Cijela skupina	GHF	>115	90-115	75-89	60-74	45-59
MDRD							
Srednja vrijednost	86,8	97,9	101,7	92,4	82,3	71,7	51,3
SD	16,3	17,9	14,9	13,5	10,8	10,9	10,0
SE	0,793	3,399	1,965	1,231	0,866	1,344	3,782
95% CI donji	86,8	56,9	76,9	69,9	65,9	58,3	38,6
95% CI gornji	115,1	125,3	129,2	116,2	106,4	96,4	62,2
Medijan	85,2	99,6	101,2	91,1	82,0	70,7	49,7
25	75,6	88,5	91,9	82,3	75,6	64,9	42,6
75	97,5	111,1	112,3	101,0	87,2	74,8	62,2
Cocroft-Gault							
Srednja vrijednost	118,0	120,9	141,7	128,1	112,1	93,7	70,5
SD	33,4	35,1	31,7	26,3	31,5	27,9	20,1
SE	1,651	6,897	4,207	2,480	2,558	3,768	7,603
95% CI donji	118,0	43,4	88,4	85,1	66,3	58,3	43,9
95% CI gornji	179,0	181,7	166,4	178,8	165,5	163,6	72,8
Medijan	116,6	122,7	134,0	127,2	110,6	90,0	72,5
25	97,3	106,1	118,3	110,4	94,5	76,2	72,5
75	137,6	147,5	164,3	114,1	127,2	103,0	72,8
CKD Epi kreatinin-cistatin							
Srednja vrijednost	91,3	99,0	108,9	98,5	86,7	74,5	53,9
SD	17,4	20,6	15,1	12,6	11,7	10,8	9,2
SE	0,911	4,055	2,124	1,309	0,998	1,514	3,484
95% CI donji	91,3	43,4	95,5	85,1	66,0	56,5	40,7
95% CI gornji	120,9	174,0	203,4	178,8	104,6	94,0	64,4
Medijan	90,9	103,9	134,0	97,2	86,8	72,4	53,2
25	80,1	85,1	118,3	94,8	79,6	68,4	47,7
75	103,3	115,7	164,3	113,3	94,0	82,9	64,4
Apsolutna GFR vrijednost (ml/min/ Moestler)							
Srednja vrijednost	98,6	103,4	114,1	106,4	94,7	80,3	57,1
SD	20,1	21,0	17,1	15,4	16,9	15,9	11,4
SE	0,997	4,201	0,234	1,449	1,382	2,114	4,344
95% CI donji	98,6	51,9	84,6	82,6	69,8	56,3	37,0
95% CI gornji	131,3	139,9	104,0	132,8	126,0	117,0	67,4
Medijan	98,5	102,0	111,3	108,0	93,9	79,0	56,2
25	84,5	94,0	104,0	95,0	84,1	69,6	50,1
75	112,1	117,1	125,8	115,5	104,9	86,0	67,4
CKD Epi							
Srednja vrijednost	89,7	96,65	106,8	95,8	85,5	72,8	50,0
SD	15,9	17,5	11,3	11,1	10,9	110,2	10,0
SE	0,776	3,317	1,483	1,035	0,863	1,375	3,804
95% CI donji	89,7	55,3	84,0	73,5	67,4	57,5	35,7
95% CI gornji	115,1	122,5	121,9	111,2	101,3	94,0	61,3
Medijan	90,1	97,4	108,5	97,3	86,6	71,4	47,4
25	79,2	88,3	99,9	88,7	79,7	64,2	43,3
75	100,9	110,9	115,2	103,6	92,1	78,0	61,3

## 6. RASPRAVA

Budući da je CKD Epi jednadžba još uvijek preporučena jednadžba za procjenu GFR, analize i usporedbe smo radili korištenjem te formule. No, svjesni ograničenja i manjkavosti CKD Epi jednadžbe, vrijednosti dobivene tom jednadžbom usporedili smo s vrijednostima dobivenim pomoću nekoliko drugih jednadžbi, a naročito su važne usporedbe koje smo radili s jednadžbama u kojima za razliku od CKD Epi jednadžbe nema indeksiranja eGFR na jedinstven broj od 1,73. U ovom istraživanju smo GHF definirali kao 95. percentil ovisno o spolu i dobi. Granične vrijednosti GHF padaju s dobi u oba spola neovisno koju jednadžbu koristili za izračun eGFR. Granične vrijednosti za GHF korištenjem CKD Epi jednadžbe su više u žena od muškaraca od druge do pete dobne kvintile za prosječno 3 ml/min, ali ta razlika nije statistički značajna. Razlike graničnih vrijednosti između spolova dobivene apsolutnom jednadžbom su prosječno oko 20 ml/min, a Coccoft-Gault-ovom jednadžbom oko 10 ml/min.

Granične vrijednosti GHF u našoj skupini usporedili smo s graničnim vrijednostima drugih autora koji su analizirali populacije slične našoj. U istraživanju Okade i sur. (50) promatrana je opća populacija prosječne dobi 51 godinu, s prosječnim ITM  $22 \text{ kg/m}^2$  za žene i  $23,3 \text{ kg/m}^2$  za muškarce. U istraživanju Reboldi i sur. (191) su uključili osobe iz međunarodnog registra KMAT-ova gdje je bilo 89% hipertoničara prosječnog ITM  $26 \text{ kg/m}^2$ . Kao što se razabire na slici 21. naši podaci nalaze se između rezultata dviju drugih populacija što se može smatrati sukladnim rezultatom. Podudarniji su s rezultatima Okade i sur. gdje se razlike kreću između 2 i 7 ml/min za muškarce i 0 i 6 ml/min za žene, nego s rezultatima Reboldi i sur gdje su razlike oko 10 ml/min što objašnjavamo činjenicom da je naša populacija kao i kod Okade i sur. (50) bila opća populacija sa gotovo istim ITM. Podaci o površini tijela uključenih ispitanika u spomenuta dva istraživanja nisu bili dostupni u literaturi. Granične vrijednosti GHF za oba spola značajno su niže kada se koristi CKD Epi jednadžba u usporedbi s jednadžbom za izračun tzv.apsolutne eGFR, a pogotovo kada se usporedi s Coccoft-Gault-ovom jednadžbom što za posljedicu ima velike i statistički značajne razlike u određivanju prevalencije GHF u pojedinim skupinama, ali i u cijeloj populaciji. Prevalencija GHF određena pomoću CKD Epi jednadžbe je za 5,3 % veća nego kada se koristi apsolutna eGFR (9,3% vs. 4,6%). Zanimljivo, nismo uočili razlike u prevalenciji GHF kada smo uspoređivali CKD Epi jednadžbu u koju je uvršten samo kreatinin s CKD Epi jednadžbom kada je uz kreatinin uvršten i cistatin C. Razlike u prevalenciji nismo

uočili niti kada smo uspoređivali apsolutnu eGFR s Cockroft-Gault jednadžbom. U slučaju prve dvije jednadžbe eGFR se indeksira na jedinstven broj 1,73, a u slučaju druge dvije jednadžbe eGFR se ili indeksira na vlastitu površinu tijela svakoga pojedinca, ili nema indeksacije. No, razlike između CKD Epi jednadžbi s jednadžbama u kojima nema indeksacije na 1,73 su statistički značajne što potvrđuje kako indeksacija na jedinstven broj 1,73 može dovoditi do velikih pogrešaka na populacijskoj razini, kao što je to slučaj u ovom istraživanju, ali i do krivih procjena GFR na individualnoj razini u svakodnevnome kliničkom radu. Prevalencija GHF u istraživanju Okade i sur. (50) iznosila je 5,6%, kod Rebaldi i sur. (191) 4,8%, u istraživanju opće populacije srednje životne dobi (40-55 godina) Meade i sur. (186) 4,4%, kod Kawate i sur. (189) na uzorku zdravih pojedinaca istog raspona dobi 4,5%, kod Park i sur. (194) na uzorku opće populacije medijana dobi 49 godina 5,3%. Sve navedene studije koristile su 95. percentilu stratificirano za dob i spol. Svjesni da se mahom uspoređujemo s Azijatskim populacijama, za napomenuti je da su podaci u literaturi na bjelačkoj (prije svega mislimo na Europsku populaciju) u literaturi manjkavi. Prevalencija GHF je veća u muškaraca nego u žena neovisno kojom jednadžbom izračunali eGFR. No, razlike u prevalenciji između muškaraca i žena su veće kada se koriste CKD Epi jednadžbe (kreatinin 3% i kreatinin-cistatin C 2,2%) nego kada se koristi apsolutna eGFR (1,7%) ili Cockroft-Gault jednadžba (0,7%) što se ponovo može objasniti pogreškom do koje dovodi indeksacija na jedinstven broj 1,73 budući da muškarci imaju prosječno veću površinu tijela od žena. U istraživanju Lee i sur. (187) koji su promatrati opću populaciju razlika u prevalenciji GHF između muškaraca i žena iznosi 0,8% u korist muškaraca, kod Kawate i sur. (189) dominacija žena u GHF skupini je bila veća za 6,2%, kod Okade i sur. (50) 0,4% veća kod muškaraca. Kod Parka i sur. (194) nisu navedene prevalencije GHF po spolu dok su Meada i sur. (196) promatrati samo muškarce.

Uočili smo kako učestalost GHF u cijeloj skupini te u oba spola raste od skupine normotoničara, do predhipertoničara i neliječenih hipertoničara kada smo eGFR izračunali pomoću jednadžbe za apsolutnu eGFR i kada smo koristili Cockroft-Gault-ovu jednadžbu, ali ne i kada smo koristili CKD Epi jednadžbu. Korištenjem apsolutne eGFR učestalost GHF je statistički značajno veća u hipertoničara nego u normotoničara, a korištenjem Cockroft-Gault-ove jednadžbe razlika je bila statistički značajna između hipertoničara i normotoničara, ali i između hipertoničara i predhipertoničara. Prema dobivenim rezultatima možemo zaključiti kako GHF nije učestalija u predhipertoničara u odnosu na druge kategorije AT, nego da učestalost raste kako raste

kategorija A.T. Slične su rezultate dobili Okada i sur. (50) gdje je prevalencija GHF rasla stupnjevito od normotenzije, preko PHT do stadija 1 AH (ORs: 1.10, 1.33 i 1.52 za stadij 1AH; P za trend: <0.001) U istraživanju Lee i sur. (187) na velikom uzorku opće populacije GHF je bila učestalija u stadijima PHT i liječene AH nego kod normotoničara (sve p< 0,00001). U istraživanju Palatinija i sur. (190) na uzorku hipertoničara (stadij 1 neliječeni, dobi 18-45 godina) osobe s GHF su imale viši ordinacijski sistolički i 24satni sistolički AT u usporedbi s normofiltratorima. Analizirajući karakteristike ispitanika s GHF unutar skupine predhipertoničara nismo uočili razlike u sistoličkom i dijastoličkom AT, tlaku pulsa, srčanoj frekvenciji, ITM, opsegu struka, glukozi u krvi, inzulinskoj rezistenciji, lipidogramu kao niti u unosu NaCl i kalija. Ispitanici s GHF nisu se statistički značajno razlikovali niti u vrijednostima albuminurije i alfa-1 mikroglobulinurije. Međutim, krivulja povezanosti albuminurije, alfa-1 mikroglobulinurije, pa i ukupnih proteina u urinu s kategorijama eGFR ima izgled U-krivulje. Najviše vrijednosti su određene u skupini 6 eGFR, dakle u ispitanika s najnižim vrijednostima eGFR, a nakon toga u GHF ispitanika, dok su u ostalim skupinama eGFR niže.

Nismo našli razlike niti u učestalosti komponenti metaboličkoga sindroma. Razlika nije bilo niti u vrijednostima ePWV, a ispitanici s PHT i GHF nisu imali veći KV rizik procijenjen bilo korištenjem Fremingemskog zbroja bilo SCORE zbroja od ostalih eGFR skupina.

Međutim, skupina ispitanika s GHF imala je značajno najveći pad eGFR tijekom praćenja u odnosu na sve druge eGFR skupine osim kada se usporedi sa skupinom 6. Razlika je bila statistički značajna kada smo koristili CKD Epi jednadžbu, ali nije dosegla statističku značajnost kada smo koristili absolutnu eGFR.

Ovi rezultati bit će dodatno komentirani kasnije u dijelu rasprave koji će se odnositi na prospektivni dio istraživanja.

Premda je naša skupina bila neliječena, bez šećerne bolesti, a isključili smo i sve ispitanike koji su preboljeli KV ili cerebrovaskularni incident ili imali eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, te one koji su imali albuminuriju > 30 mg/dan što je ovu skupinu činilo vrlo homogenom i bez velikog broja čimbenika koji bi mogli utjecati na rezultat ipak je skupina ispitanika s PHT i GHF bila relativno mala. Uz to, kako unutar skupine PHT nismo našli razlike GHF ispitanika prema drugim skupinama eGFR nastavili smo obradu podataka u cijeloj skupini ispitanika.

Kada smo analizirali podatke cijele skupine ispitanika uočili smo kako su GHF ispitanici mlađi od ispitanika skupine 3, ali stariji od ispitanika skupine 2. GHF ispitanici nisu imali veće

vrijednosti ITM niti opsega struka, ali smo uočili između svih skupina značajne razlike u površini tijela s tim da su GHF ispitanici imali najmanje vrijednosti. Taj podatak dodatno potkrijepljuje ranije navedeno kako indeksiranje eGFR na jedinstven broj od 1,73 može navoditi na krivi trag.

GHF ispitanici imali su značajno veći tlak pulsa od ispitanika skupina 2,3 i 4. Nije bilo razlika u srčanoj frekvenciji. U skupini GHF bilo je više hipertončara nego u skupini 2, ali manje nego u skupinama 5 i 6. GHF ispitanici nisu se razlikovali u vrijednostima glukoze, ukupnoga kolesterola i LDL-kolesterola od ostalih eGFR skupina osim od skupine 2 u odnosu na koju su imali više vrijednosti. U ostalim metaboličkim pokazateljima nije bilo razlika između GHF ispitanika i ispitanika u drugim eGFR skupinama. Nije bilo razlika u učestalosti pojedinih komponenti metaboličkoga sindroma niti u učestalosti pušača cigareta. Jednako kao što smo opazili u skupini PHT tako je i u cijeloj skupini ispitanika odnos albuminurije i alfa-1 mikroglobulinurije s kategorijama eGFR imao izgled U-krivulje. Vrijednosti su najviše u skupini 6, a zatim u ispitanika s GHF. Ovdje su razlike albuminurije u GHF ispitanika statistički značajno veće od vrijednosti određenih u skupinama 2,3,4 i 5, ali kao što je već rečeno ne i od skupine 6. Nismo uočili razlike u drugim biljezima oštećenja tubula. GHF ispitanici unosili su značajno više NaCl od ispitanika skupina 3,4 i 5. Nismo uočili razlike niti u vrijednostima adiponektina i leptina. Ispitanici s GHF nisu imali veće vrijednosti ePWV, a nismo uočili povećane vrijednosti niti Fremingemskog niti SCORE zbroja u usporedbi s ostalim eGFR skupinama.

Kao i u analizi koju smo učinili kod PHT ispitanika, tako smo i u cijeloj skupini uočili da ispitanici s GHF imaju značajno najveći pad eGFR tijekom praćenja u odnosu na sve ostale eGFR skupine.

Ti podaci ukazuju kako GHF može biti čimbenik rizika bržeg propadanja bubrežne funkcije, te većeg rizika za nastanak kronične bubrežne bolesti, napose jer je u tih osoba prisutna i veća albuminurija. Tome u prilog govori i rezultat o povišenim vrijednostima i alfa-1 mikroglobulina kao pokazatelja oštećenja proksimalnog tubula. Melsom i sur. (172) su analizirali dvije skupine: opću populaciju grada Tromso uključenu u RENIS-T6 istraživanje u dobi od 50- 62 godine, i Pima Indijance. Dob, pušenje i omjer albumina i kreatinina u urinu (ACR) su bili povezani sa strmijim padom GFR u Thomso kohorti, a GUK natašte, ACR i duljina trajanje šećerne bolesti u Pima kohorti u kojoj je najveći broj ispitanika imao šećernu bolest (83%). U eksperimentalnim

studijama na životinjama potvrđena je Brennerova teorija kako glomerularna hiperfiltracija na razini jednoga nefrona predstavlja rizik za albuminuriju, a potom i za glomerulosklerozu (202). U animalnim modelima glomerularna hiperfiltracija na razini jednoga nefrona zajedno s hipertrofijom glomerula dovodi do mehaničkoga oštećenja glomerularnoga klupka i gubitka podocita što rezultira albuminurijom i glomerulosklerozom (208). Albuminurija nije samo važan marker i dijagnostički kriterij bubrežne bolesti, već je i nezavisni KV i renalni rizični čimbenik (47). GHF je prisutna u velikog broja dijabetičara prije pojave albuminurije (173), a Melsom i sur. su uočili kako je glomerularna hiperfiltracija prediktor razvoja albuminurije u populaciji preddijabetičara (173). Još je nejasno je li glomerularna hiperfiltracija čimbenik rizika za razvoj albuminurije u općoj populaciji. U kohorti od 1246 ispitanika iz RENIS-T6 studije GFR je mjerena klirensom ioheksola bazalno i nakon praćenja od 5,6 godina. Uključeni su nedijabetičari bez bubrežne bolesti u šestoj životnoj dekadi. GFR nije indeksirana za površinu tijela. Prosječna promjena GFR je iznosila -0,94 ml/min/godinu. U 27,6% ispitanika došlo je do porasta GFR. Novonastala albuminurija je uočena u 14 ispitanika na kraju praćenja od kojih je u osmero uočen porast GFR, a u šestero pad GFR. Od svih promatranih nezavisnih varijabli s novonastalom albuminurijom su bili povezani porast GFR (gledano kao dihotomijska varijabla) i GUK natašte. Zaključak je istraživanja kako je porast GFR povezan s novonastalom albuminurijom u reprezentativnom uzorku opće nedijabetičke populacije srednjih godina. Ovo istraživanje podupire hipotezu kako je GHF obilježje ranog stadija KBB. I druga presječna istraživanja su uočila povezanost albuminurije i GHF u općoj populaciji(281). Slične rezultate dobili su Palatini i sur. u longitudinalnom praćenju hipertoničara (262). Autori međutim zaključuju kako je GHF prije marker nemjerenoga patofiziološkog procesa koji dovodi do albuminurije (npr. endotelna disfunkcija, oksidativni stres), a manje vjerojatno uzročni čimbenik albuminurije.

Malo je opservacijskih longitudinalnih istraživanja o povezanosti albuminurije i GHF izvan dijabetičke populacije. Jedna od većih je istraživanje Lee i sur. (187) u općoj populaciji na oko 11 milijuna odraslih Korejanaca u periodu praćenja od 5 godina. Uključeni su bili zdravi radno sposobni pojedinci dobi između 20 i 64 godine bez KBB i bez proteinuirije. Osobe s GHF statistički značajno su češće bili pušači, pili su alkohol češće od tri puta tjedno, nisu redovito vježbali, češće su bili hipertoničari ili dijabetičari. Nadalje, imali su statistički značajno viši sistolički i dijastolički AT, veći indeks tjelesne mase, veću koncentraciju GUK natašte i lošiji

lipidni profil. Uočen je povećan omjer ugroženosti novonastalom proteinurijom u osoba s GHF, koji je bio veći u dijabetičara nego u nedijabetičara i to nakon prilagodbe za dob, spol, AH, upotrebu hipoglikemika, GUK natašte, trigliceride i LDL, tjelovježbu i konzumaciju alkohola. Povećan omjer ugroženosti u muškaraca je iznosio 1,083. Povećan omjer ugroženosti nije bio prisutan u žena s GHF. Ovo istraživanje je u skladu s istraživanjem Melsoma i sur. (173) u nedijabetičkoj populaciji. Oba istraživanja potvrđuju kako nastanak i/ili progresija GHF u promatranom vremenu nosi poveznicu s novonastalom albuminurijom i kako ti poremećaji vjerojatno dijele patofiziološke mehanizme. U istraživanju Oh i sur. (196) na 16 946 zdravih pojedinaca nakon 46 mjeseci praćenja (medijan) GHF je bila povezana s novonastalom proteinurijom i padom GFR za 30%. GHF je bila definirana kao 97,5 percentila, GFR je procjenjen pomoću CKD-Epi jednadžbe, prosječna dob je bila 46 godina. Rizik novonastale proteinurije u GHF je bio prisutan nakon prilagodbe za dob, spol i eGFR (RR: 1.680; 95% CI: 1.100–2.568). U ispitanika s padom eGFR za 30% 31 (8.4%) su bili GHF, a 67 ispitanika inicijalno nisu bili GHF (0.4%,  $p < 0.001$ ). Multivariatne analize su pokazale kako GHF nosi 8.720 puta (95% CI: 4.205–18.081) veći rizik za pad eGFR od 30%. Relativni rizik za pad eGFR od 40% je također bio veći u GHF grupi no u NF (7.948 puta (95%CI: 2.094–30.169)). Pad eGFR u skupini 2 bio je manji, no nije se statistički razlikovalo od pada u GHF ispitanika, ali je bio statistički značajno veći u odnosu na ispitanike skupina 4 i 5, ali ne i 6. Razlike su bile iste i kada smo analizirali rezultate dobivene apsolutnom eGFR samo što nisu dosegle statističku značajnost.

Dodatno zanimljiv podatak uočili smo u skupini 2, dakle u ispitanika koji su u najvišoj kategoriji GFR, ali nisu GHF prema definiciji. ePWV ispitanika skupine 2 nije se razlikovala od skupine ispitanika u skupini 6, dakle onih s najnižom eGFR premda su ispitanici skupine 2 od njih bili prosječno 40 godina mlađi. Jednako intrigantan podatak je onaj da su ispitanici skupine 2 imali značajno veći i Fremenemske i SCORE zbroj od ispitanika skupina 3,4 i 5. *Ovi rezultati kako ePWV, Fremenemske i SCORE zbroj nisu povećani u ispitanika s GHF, ali jesu u ispitanika s najvišim apsolutnim vrijednostima eGFR može inducirati pitanje je li potrebna klasifikacija ispitanika prema graničnim vrijednostima za GHF ili treba ispitanike s eGFR iznad 115 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> smatrati ispitanicima s povećanim KV rizikom, tj. jesu li svi oni u rangu GHF ? Tako je u istraživanju Maede i sur. (186) GHF definirana kao 97,5 percentila, ali bez stratifikacije za dob, te je univerzalna brojka eGFR  $\geq 117 \text{ ml/min} / 71,73 \text{ m}^2$  bila povezana s*

novonastalom proteinurijom što autori povezuju s KBB i povećanim KV rizikom. U metaanalizi Nitscha i sur. koja je uključila više od dva milijuna ispitanika (270) uočeno je da muškarci s većim vrijednostima GFR i bez albuminurije imaju povećan KV mortalitet. Analizom podataka u drugoj velikoj metaanalizi s više od milijun osoba visokoga KV rizika(227) dobiveni su rezultati o povezanosti GFR i KV mortaliteta te GFR i općega mortaliteta u obliku U, to jest i snižena GFR i GHF povezane su s povećanim rizikom KV i opće smrti i to ne samo u dijabetičara. U bolesnika sa šećernom bolesti glomerularna hiperfiltracija nosi jednak rizik kao i stadij 3B KBB, a u osoba bez šećerne bolesti kao stadij 3A KBB.

Budući da su sve studije uključene u te metaanalize koristile serumski kreatinin u procjeni GFR, objašnjenje je često bilo da je povećana smrtnost povezana s većim vrijednostima GFR u određenog broja bolesnika koji su uključeni u ove studije posljedica male mišićne mase, kaheksije i terminalne kronične bolesti, to jest da taj rezultat *de facto* odražava fenomen reverzne epidemiologije. Terminalno bolesne osobe imaju lažno veću GFR, ali isto tako i veću smrtnost od bilo kojeg, pa tako i KV uzroka. Budući da je poznato kako su procjene GFR bilo korištenjem serumskoga kreatinina bilo cistatina C nepouzdane kod većih vrijednosti GFR, Eriksen i sur. (112) su analizirali rezultate 1521 nedijabetičara s normoalbuminurijom uključenih u RENIS-T6 istraživanje. GFR je mjerena klirensom ioheksola i promatrana je kao kontinuirana nezavisna varijabla. Omjeri izgleda za povećan cIMT, veličinu aterosklerotskoga plaka u karotidnoj arteriji i hipertrofiju lijeve klijetke su bili povećani u najvišoj kvartili GFR. Točan mehanizam povezanosti nije istražen, ali jedno od objašnjenja bi moglo biti povećana aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava (271). (Reboldi i sur. (272) analizirali su KV ishode u više od 8 tisuća ispitanika u odnosu na GFR. Značajan porast rizika za KV događaj uočen je u skupini niže GFR (median eGFR 54 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) i skupini povišene GFR (medijan 107 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) : HR 1,89 i HR 1,61 u odnosu na normofiltratore stratificirano za dobne dekade. Ponovno je dobivena U krivulja povezanosti KV rizika i GHF. Albuminurija nije utjecala na ovakvu povezanost što je u skladu s opažanjima Eriksenom i sur. (112) koji nisu opazili razlike u vrijednostima albuminurije između normofiltratora i hiperfiltratora. Neki su osporavali Reboldiju da je povećan KV rizik odraz povišenog AT u predominantnoj skupini hipertoničara, a ne povezanosti KV ishoda s GHF. U radu Dupuis i sur. (273) izdvojeno je 9515 zdravih ispitanika srednje dobi (40-69 godina) koji su praćeni prosječno 70 mjeseci (slično kao i kod Reboldi sur.(272)). GHF je definirana kao ona eGFR prema CKD-Epi kreatinin iznad 95-e percentile za

dobnu dekadu i spol. Normalna bubrežna funkcija je definirana kao ona eGFR između 25-e i 75-e percentile, a ta skupina je poslužila kao kontrola. Dvije skupine nisu se razlikovale prema antropometrijskim, metaboličkim i parametrima brahijalnog i centralnoga tlaka, osim što su osobe s GHF bile nešto mlađe, imale višu srčanu frekvenciju i augmentacijski indeks.

Glomerularna hiperfiltracije je bila značajno povezana s povećanim omjerom rizika za kardiovaskularni događaj (neprilagođeni HR 1,77, CI 95%, 1,20-2,44; P=0,003; prilagođeni HR 1,88; CI 95%, 1,3-2,74; p=0,001). Omjer rizika je ostao povišen za GHF i nakon prilagodbe za dob, spol, srednji arterijski tlak, srčanu frekvenciju, ITM, krtu tjelesnu masu, LDL, uk. kolesterol, razinu glukoze u krvi, pušenje.

Klinička važnost GHF je procjenjivana i u ARIC studiji (274). GFR je bila određena prema MDRD jednadžbi. eGFR veća od 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> je bila povezana sa značajno većim rizikom opće smrtnosti i terminalnoga bubrežnog zatajenja, ali ovi autori nisu našli povezanost s povećim rizikom koronarne bolest ili moždanoga udara. U longitudinalnoj studiji u koju je bilo uključeno 43 503 Koreanca, Park i sur. (194) su dobili rezultat o tome kako je GHF povezana s općom i KV smrtnosti (prilagođeni HR za opću smrtnost, 1.37; 95% CI, 1.11 do 1.70). Rezultati su bili prigođeni za cijeli niz faktora uključujući i mišićnu masu mjerenu bioimpedancijom. Multivarijatnim regresijskim analizama uočeno je kako je GHF dijagnosticirana na početku praćenja bila povezana s povećanim rizikom razvoja AH i KV, ali ne i šećerne bolesti (prilagođeni HR za AH, 1.30; 95% CI, 1.01 do 1.67 i KV bolest HR, 1.17; 95% CI, 1.01 do 1.35). Na kraju osam godišnjega praćenja u osoba s GHF uočen je veći pad GFR u odnosu na normofiltratore što je u skladu s našim rezultatima.

U cijeloj skupini kod 48,9% ispitanika nije došlo do promjena eGFR tijekom praćenja, a pad je uočen u njih 27,3%. U GHF skupini pad eGFR je registriran u 48,3% ispitanika, a u ostalih nije došlo do promjene. Palatini i sur. (262) izdvojili su 534 neliječena mlada hipertoničara koje su pratili 8,5 godina. S obzirom na ishod na kraju praćenja podjelili su ih u četiri skupine: NF koji su ostali NF, NF koji su postali GHF, GHF koji su ostali GHF i HF koji su postali NF. Trajni NF su bili stariji, mršaviji i imali su niže vrijednosti AT i srčane frekvencije. GHF koji su postali NF su imali veći porast AT, srčane frekvencije, glukoze u krvi i triglicerida. Tijekom perioda praćenja albuminurija je progresivno rasla od prve do četvrte skupine.

Inicijalna GHF je bila povezana s pojmom albuminurije na kraju praćenja. Najveći rizik za razvoj albumunurije imale su osobe koje su od GHF postale NF. Pad GFR i pojava albuminurije

kod njih označava progresiju bubrežnoga oštećenja. Oh i sur. (196) su na velikoj populaciji incijalno zdravih ispitanika dokazali kako GHF nosi rizik bržeg pada eGFR uz snažnu povezanost s novonastalom proteinurijom. U cijeloj skupini osobe muškoga spola, mlađi ispitanici, te oni s bazalno povišenim vrijednostima serumskoga kreatinina i glukoze u krvi imali su veću vjerojarnost da će imati pad, a ne porast eGFR. Veću vjerojatnost da će imati pad, a ne porast eGFR imali su GHF ispitanici u odnosu na ispitanike koji nisu imali GHF s eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Nismo uočili razlike u učestalosti novonastale AH, šećerne bolesti i albuminurije između GHF ispitanika i ostalih eGFR skupina. U cijeloj skupini jednogodišnja kumulativna incidencija novonastale šećerne bolesti bila je 1,3%, novonastale AH 4,6%, a novonastale albuminurije 0,7%. Kumulativna incidencija AH i dislipidemija je rasla kako je padala eGFR, tj. s porastom eGFR skupine i jedino je bila manja u skupini 2 u odnosu na GHF ispitanike. Veći rizik za novonastalu AH imali su stariji ispitanici, oni s povećanim vrijednostima opsega struka i sistoličkim AT bazalno i nepušači, a najveći rizik imali su oni ispitanici s većim prosječnim godišnjim padom eGFR, ali ne i GHF. Za novonastalu albuminuriju jednogodišnja kumulativna incidencija je bila najveća u GHF ispitanika, a zatim u skupini 5. Veći rizik za novonastalu albuminuriju imali su oni ispitanici koji su imali bazalno više vrijednosti albuminurije, osobe muškoga spola, te oni koji su imali više vrijednosti glukoze u krvi i manju eGFR na kraju praćenja.

U cijeloj skupini vrlo velik FRS rizik imalo je 27,3%, a vrlo velik SCORE 20,8% ispitanika. Ispitanici s GHF imali su češće velik i vrlo velik FRS rizik nego mali rizik. GHF, za razliku od ePWV nije značajno povećavala rizik za velik, ali jest za vrlo velik FRS rizik. Dodatno, ispitanici s padom eGFR imali su značajno češće velik i vrlo velik rizik, a ne mali rizik u odnosu na ispitanike s porastom eGFR i u odnosu na one kod kojih nije došlo do promjene eGFR tijekom praćenja.

U cijeloj skupini ispitanika učestalost GHF bila je približno jednaka na početku i na kraju poračenja, no nije bila riječ o istim ispitanicima. Naime, od 11% ispitanika s GHF na kraju parečnja 2,1% su činili ispitanici koji su bili GHF i na početku, a 9,1% ispitanici koji na početku nisu bili GHF. Uočili smo kako je broj novodijagnosticiranih GHF najveći u skupini 2 eGFR i kako se smanjuje kako pada eGFR. S druge strane broj ispitanika koji nisu bili GHF niti na početku niti na kraju praćenja (NF skupina), rastao je kako je padala eGFR. Ovisno o statusu

GHF na početku i na kraju praćenja ispitanike smo podijelili u četiri kategorije GHF-GHF, GHF-NF, NF-GHF i NF-NF. Između pojedinih kategorija nismo uočili značajnije razlike osim na početku praćenja u vrijednostima serumskoga kreatinina, te albuminurije i alfa-1 mikroglobulinurije koje su bile statistički značajno veće u kategorijama GHF-NF i NF-GHF. Uz to, GHF-NF ispitanici su unosili više NaCl od NF-NF ispitanika. Na kraju praćenja su GHF-NF ispitanici imali značajno najviše vrijednosti glukoze u krvi, te albuminurije i alfa-1 mikroglobulinurije. Albuminurija na kraju perioda praćenja značajno je povećavala rizik za prelazak iz GHF u NF status (OR 1,07; p=0,07). Najveći prosječan godišnji pad eGFR uočili smo u GHF-GHF ispitanika koji je bio statistički značajan prema svim kategorijama osim prema kategoriji GHF-NF. Prosječne vrijednosti FRS i SCORE zbrojeva bile su najviše u skupinama GHF-NF i NF-GHF, ali razlika nije bila statistički značajna. To je sukladno ranijim rezultatima da je u skupini 2 eGFR evidentiran najveći prosječan i FRS i SCORE zbroj jer je najveći broj ispitanika NF-GHF bio u skupini 2 eGFR.

## **7. ZAKLJUČAK**

1. GHF nije učestalija u predhipertoničara u odnosu na druge kategorije AT, već njena učestalost raste kako raste kategorija AT.
2. Nije nađena razlika u parametrima KV rizika između kategorija eGFR, no uočena je povezanost ePWV i kategorija eGFR po tipu U-krivulje s najvišim vrijednostima u kategoriji s najnižim eGFR. Također, nismo našli razlike u vrijednostima FRS i SCORE zbrojeva, niti razlike u pojedinim kategorijama ova dva zbroja, ali i ovdje smo opazili istu povezanost između izračunatih vrijednosti FRS i SCORE zbrojeva s kategorijama eGFR po tipu U-krivulje.
3. U longitudinalnom praćenju ispitanici s GHF na početku praćenja su imali statistički najveći pad eGFR, te najveću kumulativnu stopu incidencije albuminurije.
4. Unutar skupine predhipertoničara nisu nađene statistički značajne razlike u antropometrijskim, laboratorijskim ili parametrima KV rizika između kategorija eGFR.
5. Novonastaloj AH najviše je pridonosila dob ispitanika i abdominalna pretilost, dok je rizik za novonastalu AH bio najveći kod ispitanika s najvećim godišnjim padom eGFR. GHF nije bila povezana s novonastalom AH.
6. Nismo uočili statistički značajne antropometrijske, laboratorijske ili razlike u AT između skupina ispitanika ovisno o kretanjima eGFR na početku i na kraju praćenja.
7. Nismo uočili statistički značajne razlike u prevalenciji GHF između CKD Epi i kreatinin-cistatin CKD Epi jednadžbi, no nađena je statistički značajne razlike učestalosti GHF između dviju vrsti jednadžbi-onih gdje se glomerularna filtracija indeksira za jedinstven broj od 1,73 i onih gdje to nije slučaj.

## **8. SAŽETAK**

Glomerularna hiperfiltracija povezana je s bržim napretkom bubrežne bolesti, te se smatra ranim markerom (ranijim nego albuminurija) bubrežnog oštećenja u dijabetesu i arterijskoj hipertenziji.

U predhipertenziji rizik za razvoj albuminurije i kronične bubrežne bolesti nije sasvim jasan.

Kako je pojavnost predhipertenzije vrlo velika u općoj populaciji, a glomerularna hiperfiltracija se najčešće susreće kod mlađih osoba, pretilih, onih s kongenitalnim ili stečenim gubitkom broja nefrona, te pušača, željeli smo istražiti postoji li nezavisan odnos glomerularne hiperfiltracije u predhipertoničara i potom u cijeloj skupini opće populacije naspram drugih kardiovaskularnih čimbenika rizika, te u kojoj mjeri u prospektivnom praćenju glomerularna hiperfiltracija dovodi do KBB i KV incidenata. U ovo istraživanje inicijalno je bilo uključeno 1106 ispitanika iz opće ruralne populacije kontinentalne Hrvatske. U praćenju su analizirani podaci 406 ispitanika.

Ispitanici su podijeljeni u 6 skupina ovisno o kategoriji eGFR, te su promatrane razlike između skupina u presječnom dijelu istraživanja, dok se u longitudinalnom dijelu gledala razlika između skupina ovisno o kretanju eGFR pojedinca za vrijeme praćenja.

U longitudinalnom praćenju ispitanici s GHF na početku praćenja su imali statistički najveći pad eGFR, te najveću kumulativnu stopu incidencije albuminurije. Unutar skupine predhipertoničara nisu nađene statistički značajne razlike u antropometrijskim, laboratorijskim ili parametrima KV rizika između kategorija eGFR. Novonastaloj AH najviše je pridonosila dob ispitanika i abdominalna pretilost, dok je rizik za novonastalu AH bio najveći kod ispitanika s najvećim godišnjim padom eGFR. GHF nije bila povezana s novonastalom AH. Nismo uočili statistički značajne antropometrijske, laboratorijske ili razlike u AT između skupina ispitanika ovisno o kretanjima eGFR na početku i na kraju praćenja.

**Ključne riječi:** glomerularna hiperfiltracija, predhipertenzija, bubrežna bolest, kardiovaskularni rizik

## **9. SUMMARY**

**Title: Glomerular hyperfiltration as a predictor for renal impairment and increased cardiovascular risk in prehypertension**

**Ana Jelaković, 2022**

Glomerular hyperfiltration is associated with more rapid decline in renal function resulting in chronic kidney disease. It is considered to be an early marker (earlier than albuminuria) of renal impairment in diabetes and hypertension. In prehypertension risk of development albuminuria and chronic kidney disease is not so clear. Since prevalence of prehypertension is high in general population and glomerular hyperfiltration is often found in younger individuals, obese, those with congenital or acquired loss of nephron mass and smokers, it was our aim to investigate whether relationship between glomerular hyperfiltration in prehypertension and other cardiovascular risk factors is independent. Also, in prospective part od the study aim was to investigate whether glomerular hyperfiltration leads to chronic kidney disease and cardiovascular disease. Initial enrollment included 1106 examinees from general ruraln population. Prospective dana was analysed for 406 examinees. Zje examinees were devided into 6 groups according to eFR cathegory and differences were analized in crosssectional part of the study while in longitudinal part of the study analized differences between examinees according to their eGFR trend during follow-up period.

In follow-up the examinees with lomerular hyperfiltration had statistically the biggest drop in eGFR and the highest cummulative incidence rate of albuminuria. Among prehypertensive group within different eGFR cathegories no significant differences were observed regarding anthropometric, laboratory findings or cardiovascular score risk paramethers. Newly diagnosed hypertension age and abdominal obesity contributed the most, while the risk for new onset hypertension was highes in examinees with biggest annula eGFR drop. No statistically significant differences were observed in anthropometric, laboratory findings or cardiovascular score risk paramethers among groups with different eGFR changes during follow-up period.

Key words: glomerular hyperfiltration, prehypertension, chronic kidney disease, cardiovascular risk

## 10. POPIS LITERATURE

1. Robinson SC, Brucer M. Range of normal blood pressure. *Arch Intern Med* 1939; 64:409-44.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB i sur. 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, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet* 2014; 383: 999–1008.
4. Freitag MH, Vasan RS. What is normal blood pressure?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:285–292.
5. 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.
6. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, i sur. 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.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, i sur. 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.
8. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, i sur. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *Jama* 2014; 311:507-20.
9. Guo X, Zhang X, Zheng L, Guo L, Li Z, Yu S, i sur. Prehypertension Is Not Associated with All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS ONE* 2013; 8: e61796.
10. 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.
11. Han M, Li Q, Liu L, Zhang D, Ren Y, Zhao Y, i sur. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of 47 cohort studies. *J Hypertens*. 2019;37:2325–2332.

12. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah A i sur. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey D, Collins K, Dennison Himmelfarb C, i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex 1979. Hypertension*. 2018;71:1269-324.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K Redón J, Zanchetti A, Böhm M, i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31:1281-357.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. za the ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
16. Egan B i Stevens-Fabry S. Prehypertension—prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:289–300.
17. Yu D, Huang J, Hu D, Chen J, Cao J, Li J i sur. Prevalence and risk factors of prehypertension among chinese adults. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52:363–8.
18. Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S, Kajii E, Schwartz JE, Pickering TG, Kario K;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.
19. 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;26:419–26.
20. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H i sur. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med* 2013; 11:1–9.
21. Guo X, Zhang X, Guo L, Li Z, Zheng L, Yu S, 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.
22. Haghdoost AA, Sadeghirad B, Rezazadehkermani M. Epidemiology and heterogeneity of hypertension in Iran: A systematic review. *Arch Iran Med* 2008; 11:444–52.

23. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratsistas FA, Kirlas DE, Kontoyannis JT 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.
24. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB i sur. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men. *Jama* 2002; 287:1003–10.
25. Guo X, Zou L, Zhang X, Li J, Zheng L, Sun Z i sur. Prehypertension: a meta-analysis of the epidemiology, risk factors, and predictors of progression. *Texas Hear Inst J* 2011; 38:643–52.
26. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz R, i sur. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: The strong heart study. *Hypertension* 2006; 47:410–4.
27. 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.
28. 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.
29. Glasser SP, Judd S, Basile J, Lackland D, Halanych J, Cushman M, Prineas R, 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.
30. Vučak J, Katić M, Bielen I, Vrdoljak D, Lalić DI, Kranjčević K i sur. Association between hyperuricemia, prediabetes, and prehypertension in the Croatian adult population - a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12:1–6.
31. Karanović S, Jurić D, Lela IV, Abramović M, Leko N, Cvitković A i sur. Heart score in rural prehypertensives. *J Hypertens* 2011; 29 (Suppl A): e147.
32. Jelaković B, Željković-Vrkić T, Pećin I, Dika Z, Jovanović A, Podobnik D i sur. Epidemiology of hypertension in Croatia. EHUH study. *J Hyperten*. 2006;24(S4):242.
33. Pećin I, Samovojska R, Heinrich B, Zeljković-Vrkić T, Laganović M, Jelaković B.

- i sur. Hypertension, overweight and obesity in adolescents: the CRO-KOP study. Coll Antropol 2013; 37:761–4.
34. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. J R Soc Med. 1991;84:621.
35. The ACCORD study Group. Effect of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362:1575-1585
36. SPRINT Research Group, Wright J Jr, Williamson J, i sur. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control [published correction appears in N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2506]. N Engl J Med. 2015;373:2103–2116.
37. Nerenberg K, Zarnke K, Leung A, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, i sur. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. Can J Cardiol. 2018;34:506-525.
38. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>; pristupljeno 2.ožujka 2020.
39. Greenlund K, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. Arch Intern Med. 2004. 164;25:2113-8.
40. 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.
41. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh H Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. Hypertension 2006; 47:962–7.
42. Kim BJ, Lee HJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee M i sur. Comparison of microalbuminuria in 2 blood pressure categories of prehypertensive subjects. Circ J. 2007;71:1283–1287.
43. Mohabansi S, Vadke S, Deol DD, Pandey M. Prevalence of Hyperuricemia and Microalbuminuria in Prehypertension. Ann Int Med Dent Res 2016; 2:13–7
44. Shen Y, Chang C, Zhang J, i sur. 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.
45. Lin Y, Lai X, Chen G, Jiang Y, Ni B, Wang Y Jiang Y, Ni B, Wang Y. Prevalence and risk factors associated with prehypertension and hypertension in the Chinese She population. Kidney Blood Press Res 2012; 35:305–13.

46. Stamler J, Chan Q, Daviglus ML, Dyer AR, Van Horn L, Garside D 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.
47. Jung MH, Ihm SH, Lee DH, Dyer AR, Van Horn L, Garside DB i sur. Prehypertension is a comorbid state with autonomic and metabolic dysfunction. *J Clin Hypertens* 2018; 20:273–9.
48. Albarwani S, Al-Siyabi S, Tanira MO. Prehypertension: Underlying pathology and therapeutic options. *World J Cardiol.* 2014;6:728–743.
49. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:1–9.
50. Knight EL, Kramer HM, Curhan GC. High-normal blood pressure and microalbuminuria. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:588–595.
51. Vrdoljak A, Ivković V, Karanović S, Vuković I, Laganović M, Jelaković B. Markers of early renal impairment in prehypertension. *J. Hypertension.* 2016; 34 (Suppl 1.):e47.
52. Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S i sur. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1821–1825.
53. Chagnac A, Herman M, Zingerman B, Erman A, Rozen-Zvi B, Hirsh J i sur. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3946–3952.
54. Kwakernaak AJ, Toering TJ, Navis G. Body mass index and body fat distribution as renal risk factors: a focus on the role of renal haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 4:iv42–iv49.
55. Schmieder RE, Veelken R, Schobel H, Dominiak P, Mann JF, Luft FC. Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:893–900.
56. Cowley AW Jr. The concept of autoregulation of total blood flow and its role in hypertension. *Am J Med.* 1980;68:906–916.

57. Seals DR, Dinenno FA. Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;28:H1895–H1905.
58. Levy R, White P. Transient tachycardia; prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *Med Press Egypt.* 1946;38:207–212.
- 59 Julius S, Schork MA. Borderline hypertension--a critical review. *J Chronic Dis* 1971; 23: 723-754.
60. Julius S, Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med.* 2000;32:365–370
61. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003;89:1104–1109.
62. Guyton C, Coleman T, Cowley AJ, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman R. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med.* 1972;52:584–594.
63. Jelakovic A, Dika Ž, Herceg-Čavrak, Laganović M, Jelaković B. Early cardiovascular dysfunction in prehypertension. In Zimlichman R, Julius S, Mancia G. urednici: Prehypertension and cardiometabolic syndrome. 2019; vol 34. Cham: Springer, p 529-549.
64. Antonios T, Singer D, Markandu N, Mortimer PS, MacGregor G. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension.* 1999; 33:998–1001.
65. Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G. Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens.* 2009;27:441-51.
66. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA.* 1990; 264:354–358
67. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens.* 2001;14:304S-309S.
68. Gu D, Wildman RP, Wu X, Reynolds K, Huang J, Chen C. Incidence and predictors of hypertension over 8 years among Chinese men and women. *J Hypertens* 2007; 25:517–23.

69. 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.
70. Selassie A, Wagner CS, Laken ML, Ferguson ML, Ferdinand KC, Egan BM. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks. *Hypertension*. 2011;58:579–587.
71. Zheng L, Sun Z, Zhang X, Xu C, Li J, Li M i sur. Risk of progression to hypertension across baseline blood pressure in nonhypertensive participants among rural Chinese adults: a prospective study. *J Hypertens*. 2010;28:1158–1165.
72. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black H i sur. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–97.
73. 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.
74. Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, 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.
75. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J i sur. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens* 2014; 32:207–15.
76. 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.
77. Urbina EM, Khoury PR, Mccoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM i sur. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *J Clin Hypertens* 2011; 13:332–42.
78. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Lewis CE, Lewis CE, Wei GS, Sidney S, Carr J i sur. Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life. *Ann Intern Med* 2008; 149:91–9.

79. Iribarren C, Sidney S, Bild DE, Liu K, Markovitz JH, Roseman JM i sur. Association of Hostility with Coronary Artery Calcification in Young Adults. The CARDIA Study. *JAMA* 2000; 283:2546–51.
80. Ahn HS, Kim SJ, Kim MK, Cho EJ, Cho SJ, Lee S. The Difference of Left Ventricular Hypertrophy and the Diastolic Function between Prehypertensives and Normotensives. *Korean Circ J* 2006; 36:437.
81. 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.
82. Drukeinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, Lee ET, Best LG, Russell M 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.
83. Di Bello V, Talini E, Dell’Omo G, Giannini C, Delle Donne MG, Canale M. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: A two-dimensional strain echocardiography study. *Am J Hypertens* 2010; 23:405–12.
84. Markus MRP, Stritzke J, Siewert U. 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.
85. De Marco M, De Simone G, Roman MJ, Chinali M, Lee ET, Russell M. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: The strong heart study. *Hypertension* 2009; 54:974–80.
86. 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.
87. Bajpai JK, Sahay AP, Agarwal AK. Impact of prehypertension on left ventricular structure, function and geometry. *J Clin Diagnostic Res* 2014; 8:7– 10.
88. 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.
89. Erdogan D, Yildirim I, Ciftci O, M cikgoz N, Kurtoğlu E, Cansel M i sur. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on coronary microvascular function. *Circulation* 2007; 115:593–9.

90. Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, Baltaci D, Karaman K, Durmus I i sur. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32:84–9.
91. Wu S, Chen D, Zeng X, Wen J, Zhou C, Xiao K i sur. Arterial stiffness is associated with target organ damage in subjects with pre-hypertension. *Arch Med Sci* 2018;14:1374–80.
92. Lee M, Saver JL, Chang B, Chang KH, Hao Q, Ovbiagele B i sur. Presence of baseline prehypertension and risk of incident stroke: a meta-analysis. *Neurology*. 2011;77:1330–1337.
93. Shen L, Ma H, Xiang MX, Wang JA. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2013;112:266–271.
94. Huang Y, Cai X, Liu C, hu D, Hua J, Hu Y i sur. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in Asian and Western populations: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001519.
95. Wang S, Wu H, Zhang Q, Xu J, Fan Y. Impact of baseline prehypertension on cardiovascular events and all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;168:4857–4860.
96. Liszka HA, Mainous AG, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med* 2005; 3:294–9.
97. Thompson, A. M, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension. *JAMA* 2011; 305, 913–922.
98. Han M, Li Q, Liu L, Zhang D, Ren Y, Zhao Y. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of 47 cohort studies. *Hypertens*. 2019;37:2325-2332.
99. Huang Y, Cai X, Zhang J, Mai W, Wang S, Hu Y i sur. Prehypertension and Incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:76–83.
100. Li Y, Xia P, Xu L, Wang Y, Chen L. A Meta-Analysis on Prehypertension and Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016;11:e0156575.
101. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L i sur. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:89–97.
102. Leiba A, Twig G, Vivante A, Skorecki K, Golan E, Derazne E i sur. Prehypertension among 2.19 million adolescents and future risk for end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2017;35:1290–1296.

103. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, McCullough ML, Phillips KM, Swain JF 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.
104. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E 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.
105. 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 1. *JAMA* 1992; 267:1213–20.
106. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.
107. Appel LJ, Champagne HM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer P i sur. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Blood Pressure Control: Main Results of the PREMIER Clinical Trial. *JAMA* 2003; 289:2083–93.
108. Fuchs FD. Blood pressure-lowering drugs: Essential therapy for some patients with normal blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2:771–5.
109. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, Gus M, Nóbrega AC, Poli-de-Figueiredo C i sur. Prevention of hypertension in patients with pre-hypertension: protocol for the PREVER-prevention trial. *Trials*. 2011; 12:65.
110. 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.
111. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients with Coronary Disease and Normal Blood Pressure. *Jama* 2004; 292:2217-3.
112. Wald N, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419.
113. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1708–14.

114. Eriksen B, Løchen M, Arntzen K, Bertelsen G, Eilertsen BA, von Hanno T. Subclinical Cardiovascular Disease Is Associated With a High Glomerular Filtration Rate in the Nondiabetic General Population. *Kidney Int.* 2014;86:146-53.
115. Rognant N, Laville M. To live with normal GFR: when higher is not better. *Kidney Int.* 2014;86:10-3.
116. Mills K, Xu Y, Zhang W, Chen CS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88:950-7.
117. Brück K, Stel V, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J i sur. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2135-47.
118. Glasscock R.J., Winearls C. The global burden of Chronic Kidney Disease: How valid are the estimates? *Nephron Clin Pract.* 2008;110:c39-c47.
119. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020. 17;39:1223-1249.
120. Tonelli M, Pfeffer M. Kidney Disease and Cardiovascular Risk. *Annu Rev Med.* 2007;58:123-39.
121. Gansevoort R, Correa-Rotter R, Hemmelgarn B, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF i sur. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention. *Lancet.* 2013;382:339-52.
122. Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch Ch, Hsu Chi. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
123. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D i sur. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005; 67:2089-2100.
124. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl (2011).* 2013;3(1):19-62. doi:10.1038/kisup.2012.64.
125. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, 1 Nahas M, Astor BC, Matsushita K i sur. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report [published correction appears in *Kidney Int.* 2011 Nov;80:1000] [published correction appears in *Kidney Int.* 2011 Nov 1;80:1000]. *Kidney Int.* 2011;80:17-28.

126. Levin A, Stevens P. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2013;85:49–61.
127. O'Hare A, Bertenthal D, Covinsky K, Landefeld CS, Sen S, Mehta K i sur. Mortality Risk Stratification in Chronic Kidney Disease: One Size for All Ages?. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:846–53.
128. O'Hare A. Measures to define chronic kidney disease. *JAMA.* 2013;309:1343-44.
129. Wetzels J, Kiemeney L, Swinkels D, Willemse H, den Heijer M. Age- And Gender-Specific Reference Values of Estimated GFR in Caucasians: The Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int.* 2007;72:632-7.
130. De Broe M, Gharbi M, Zamani M, Elseviers M. Why overestimate or underestimate chronic kidney disease when correct estimation is possible ? *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:ii136-ii141.
131. Delanaye P, Glasscock,R, Pottel H, Rule A. An Age-Calibrated Definition of Chronic Kidney Disease: Rationale and Benefits. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:17–26.
132. Smith HW. Measurement of the filtration rate. In: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease.* New York, NY: Oxford University Press; 1951:39-62
133. Seegmiller J, Burns B, Schinstock C, Lieske J, Larson T. Discordance between iothalamate and iohexol urinary clearances. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:49-55.
134. Soveri I, Berg UB, Bjork J, Elinder CG, Grubb A, Mejare I i sur. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64:411-424.
135. Effersøe, P. Relationship between endogenous 24-hour creatinine clearance and serum creatinine concentration in patients with chronic renal disease. *Acta Med Scand.* 1957; 156: 429–434.
136. Cockcroft, D. i Gault, M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31–41.
137. Levey, A. S., Greene, T., Kusek, J. W. i Beck, G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 115A.
138. Levey, A, Stevens L, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman H i sur. A new equation to estimate glomerular filtration rate [published correction appears in Ann Intern Med. 2011. 20;155:408]. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 604–612.

139. Pottel, H. Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T i sur. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32: 497–507.
140. Porrini E., Ruggenenti, P, Luis-Lima, S. Carrara F, Jiménez A, de Vries APJ, Torres A i sur. Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15, 177–190.
141. Perrone, R, Madias, N. i Levey, A. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin. Chem.* 1992; 38: 1933–1953.
142. Crim, M., Calloway, D. i Margen, S. Creatine metabolism in men: urinary creatine and creatinine excretions with creatine feeding. *J. Nutr.* 1975; 105: 428–438.
143. Rennie, M. Edwards RH, Krywawych S, Davies CT, Halliday D, Waterlow J i sur. Effect of exercise on protein turnover in man. *Clin. Sci.* 1981; 61: 627–639.
144. Horber, F., Scheidegger, J. i Frey, F. Overestimation of renal function in glucocorticosteroid treated patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 28: 537–541.
145. Bleiler, R. i Schedl, H. Creatinine excretion: variability and relationships to diet and body size. *J Lab Clin Med.* 1962; 59: 945–955.
146. Jones, J. D. i Burnett, P. C. Creatinine metabolism in humans with decreased renal function: creatinine deficit. *Clin Chem.* 1974; 20: 1204–1212.
147. Abrahamson, M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsbäck M, Lundwall A, Jensson O i sur. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990; 268: 287–294.
148. de Vries, A. P. i Rabelink, T. A possible role of cystatin C in adipose tissue homeostasis may impact kidney function estimation in metabolic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1628–1630.
149. DuBois D. i DuBois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916; 17:863-871.
150. Heaf J. The origin of the  $1 \times 73\text{-m}^2$  body surface area normalization: problems and implications. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27:135–137.
151. McIntosh JF, Moeller R, Van Slycke DD. Studies on urea excretions: III. The influence of body size on urea output. *J Clin Invest.* 1928;6:467-83.
152. Ogden C, Fryar Ch, Carroll M, Flegal K. Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, United States 1960-2002. *Adv Data.* 2004;347:1-17.

153. Fryer CD, Gu Q, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2011-2014. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 2016;3(39).
154. Wuerzner G, Bochud M, Giusti V, Burnier M. Measurement of Glomerular Filtration Rate in Obese Patients: Pitfalls and Potential Consequences on Drug Therapy. *Obes Facts*. 2011;4:238–43.
155. Moesteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317:1098.
156. Friedman A, Strother M, Quinney S i sur. Measuring the Glomerular Filtration Rate in Obese Individuals without Overt Kidney Disease. *Nephron Clin Pract*. 2010;116:c224–c234.
157. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, Bovet P, Renaud C, Burnier M i sur. Marked Association Between Obesity and Glomerular Hyperfiltration: A Cross-sectional Study in an African Population. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010; 56:303-12.
158. Delanaye P, Mariat Ch, Cavalier E, Krzesinski J-M. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3593-6.
159. Delanaye P, Krzesinski J-M. Indexing of Renal Function Parameters by Body Surface Area: Intelligence or Folly? *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c289-92.
160. Chang A, Zafar W, Grams M. Kidney Function in Obesity-Challenges in Indexing and Estimation. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:31-40.
161. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, Molino D, Stellato D, Cirillo E i sur. Glomerular Filtration Rate in Severely Overweight Normotensive Humans. *Am J Kidney Dis*. 2000;35:1144-8.
162. Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj (EH-UH 2 studija). Neobjavljeni rezultati
163. Redal-Baigorri B, Rasmussen K, Heaf J. Indexing glomerular filtration rate to body surface: clinical consequences. *J Clin Lab Anal*. 2014;28:83-90.
164. Redal-Baigorri B, Rasmussen K, Heaf J. The use of absolute values improves performance of estimation formulae: a retrospective cross sectional study. *BMC Nephrology*. 2013;14:271-8.
165. The National Kidney Disease Education Program (NKEDP) (pristupljeno 22.5.2020) CKD and Drug Dosing: Information for Providers, <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/advanced-search/ckd-drug-dosing-providers>

166. Nyengaard J i Bendtsen T. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec.* 1992;232:194–201.
167. Hommos M, Glasscock R, Rule A. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2838–2844.
168. Poggio E, Rule A, Tanchanco R, Arrigain S, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, Stephany B i sur. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int.* 2009;75:1079–87.
169. Blake G, Sibley-Allen C, Hilton R, Burnapp L, Moghul MR, Goldsmith D i sur. Glomerular filtration rate in prospective living kidney donors. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1445–52.
170. Fenton A., Montgomery E., Nightingale P, Peters AM, Sheerin N, Wroe A i sur. Glomerular filtration rate: new age- and gender- specific reference ranges and thresholds for living kidney donation. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 336.
171. Peters A, Perry L, Hooker C, Howard B, Neilly MD, Seshadri N, Sobnack R i sur. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate in 1878 healthy potential renal transplant donors: effects of age, gender, obesity and scaling. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1429–1437.
172. Li Y, Qin X, Xie D, Tang G, Xing H, Li Z i sur. Body mass index and annual estimated GFR decline in Chinese adults with normal renal function. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69:922-6.
173. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N i sur. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res.* 2008;31:433-41.
174. Melsom T, Nair V, Schei J, i sur. Correlation Between Baseline GFR and Subsequent Change in GFR in Norwegian Adults without Diabetes and in Pima Indians. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):777–785.
175. Melsom T, Stefansson V, Schei J, Mariani L, Stefansson VTN, Harder J i sur. Association of Increasing GFR with Change in Albuminuria in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:2186–2194.
176. Turin T, Jun M, James M, Tonelli M, Coresh J, Manns B. Magnitude of rate of change in kidney function and future risk of cardiovascular events. *Int J Cardiol.* 2016;202:657-65.

177. Favre G, Anty R, Canivet C, Clément G, Ben-Amor I, Tran A i sur. Determinants associated with the correction of glomerular hyper-filtration one year after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:1760-1766.
178. Janmaat C, van Diepen M, van Hagen C, Rotmans JI, Dekker FW, Dekkers O i sur. Decline of kidney function during the pre-dialysis period in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2018;10:613-622.
179. van Rijn M, Metzger M, Flamant M, Houillier P, Haymann JP, van den Brand i sur. Performance of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate changes over time. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:819-827.
180. Gaspari F, Ruggenenti P, Porrini E, GFR Study Investigators. The GFR and GFR decline cannot be accurately estimated in type 2 diabetics. *Kidney Int.* 2013;84:164-73.
181. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P i sur. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension.* 2003;42:1144-9.
182. Ruggenenti P, Porrini EL, Gaspari F, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton P i sur. Glomerular hyperfiltration and renal disease progression in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:2061–2068.
183. Collard D, Brouwer TF, Olde Engberink R i sur. Initial Estimated Glomerular Filtration Rate Decline and Long-Term Renal Function During Intensive Antihypertensive Therapy: A Post Hoc Analysis of the SPRINT and ACCORD-BP Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2020; 75:1205-1212.
184. Denic, A., Mathew, J., Lerman, L Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, Poggio E i sur. Single-nephron glomerular filtration rate in healthy adults. *N Engl J Med.* 2017; 376: 2349–2357.
185. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:382–389.
186. Arant BS Jr. Postnatal development of renal function during the first year of life. *Pediatr Nephrol.* 1987;1:308–313.
187. Abdelhafiz A, Brown S, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both?. *Nephron Clin Pract.* 2010;116:c19–c24.

188. Maeda I, Hayashi T, Sato K, Koh H, Harita N, Nakamura Y i sur. Cigarette smoking and the association with glomerular hyperfiltration and proteinuria in healthy middle-aged men. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2462–2469.
189. Lee S, Park J, Park M, Park JH, Park M, Yoon H. Association of renal hyperfiltration with incident proteinuria - A nationwide registry study. *PLoS One.* 2018;13:e0195784.
190. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Annicchiarico Petruzzelli L, Pellegrino A, Spinelli L i sur. Glomerular Hyperfiltration: An Early Marker of Nephropathy in Fabry Disease. *Nephron.* 2019; 141:10–17.
191. Kawata I, Koshi T, Hirabayashi K, Koike H, Sato Y, Yamashita K i sur. Prediabetes defined by the International Expert Committee as a risk for development of glomerular hyperfiltration. *Acta Diabetol.* 2019;56:525–529.
192. Palatini P, Dorigatti F, Saladini F, Benetti E, Mos L, Mazzer A i sur. Factors associated with glomerular hyperfiltration in the early stage of hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25:1011–1016.
193. Reboldi G, Verdecchia P, Fiorucci G, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y i sur. Glomerular hyperfiltration is a predictor of adverse cardiovascular outcomes. *Kidney Int.* 2018;93:195–203.
194. Ogna A, Forni Ogna V, Bochud M, Guessous I, Paccaud F, Burnier M i sur. Association between obesity and glomerular hyperfiltration: the confounding effect of smoking and sodium and protein intakes. *Eur J Nutr.* 2016;55:1089–1097.
195. Naderpoor N, Lyons JG, Mousa A, Ranasinha S, de Courten MPJ, Soldatos G i sur. Higher glomerular filtration rate is related to insulin resistance but not to obesity in a predominantly obese non-diabetic cohort [published correction appears in *Sci Rep.* 2018 Mar 19;8:46962]. *Sci Rep.* 2017;7:45522.
196. Park M, Yoon E, Lim Y, Kim H, Choi J, Yoon H i sur. Renal hyperfiltration as a novel marker of all-cause mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1426–1433.
197. Stefansson VT, Schei J, Jenssen TG, Melsom T, Eriksen BO. Central obesity associates with renal hyperfiltration in the non-diabetic general population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2016;17:172.
198. Oh S, Yang J, Kim M, Cho WY, Jo S. Renal hyperfiltration as a risk factor for chronic kidney disease: A health checkup cohort study. *PLoS One.* 2020; 3;15:e0238177.

199. Helal I, Fick-Brosnahan G, Reed-Gitomer B, Schrier R. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:293–300.
200. Bosch J, Lauer A. i Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med*. 1984; 77: 873–879.
201. Brenner B, Lawler E i Mackenzie H. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int*. 1996;49:1774–1777.
202. Hostetter, T., Olson, J., Rennke, H., Venkatachalam, M. i Brenner, B. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*. 1981; 241: F85–F93.A
203. Hostetter, T. H., Troy, J. L. i Brenner, B. M. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1981; 19: 410–415 . B
204. Brenner, B. M. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am. J. Physiol*. 1985: b249, F324–F337 .
205. Huang SH, Sharma AP, Yasin A, Lindsay RM, Clark WF, Filler G. Hyperfiltration affects accuracy of creatinine eGFR measurement. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 274-80.
206. Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*. 2019;143:38–42.
207. Feher J. Regulation of Fluid and Electrolyte Balance. In Quantitative Human Physiology (pp. 665–673). Elsevier. 2012.
208. Thomson S, Vallon V, Blantz R. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 286: F8–F15.
209. Parving H, Osterby R, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: The Kidney, edited by Brenner BM. Philadelphia, PA: Saunders, 2000, p. 1731-1773.
210. Kriz W, Lemley KV. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 258–69.
211. Endlich N, Kress K, Reiser J, Uttenweiler D, Kriz W, Mundel P i sur. Podocytes respond to mechanical stress in vitro. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 413–22.
212. Weinbaum S, Duan Y, Satlin L, Wang T, Weinstein A. Mechanotransduction in the renal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299:1220–36.

213. Chen J, Nagai K, Chen J, Plieth D, Hino M, Xu J i sur. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling determines kidney size. *J Clin Invest.* 2015; 125: 2429–44.
214. Declèves AE, Zolkipli Z, Satriano J, Wang L, Nakayama T, Rogac M i sur. Regulation of lipid accumulation by AMP-activated kinase [corrected] in high fat diet-induced kidney injury. *Kidney Int.* 2014; 85: 611–23.
215. de Vries A, Ruggenenti P, Ruan X i sur.; ERA-EDTA Working Group Diabesity. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 417–26.
216. Ruggenenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int.* 2006; 70: 1214–22.
217. Hayslett J, Kashgarian M, Epstein F. Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. *J Clin Invest.* 1968;47:774-799.
219. Chapman A, Abraham W, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D i sur. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy [published correction appears in *Kidney Int* 1999;55:1185]. *Kidney Int.* 1998;54:2056–2063.
219. Conrad K. Mechanisms of renal vasodilation and hyperfiltration during pregnancy. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11:438–448.
220. Nelson R, Bennett P, Beck G, Tan M, Knowler WC, Mitch W i sur. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335:1636–1642.
221. Fox C, Larson M, Leip E, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2005; 28:2436–2440.
222. Hong S, Choi Y, Ihm S, Kim D, Choi MG, Yu J i sur. Association between metabolic parameters and glomerular hyperfiltration in a representative Korean population without chronic kidney disease. *PLoS One.* 2018;13:e0207843.
223. Christiansen J. Glomerular hyperfiltration in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1985;2:235–23.
224. Tuttle K, Bakris G, Bilous R, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J i sur. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37:2864–2883.

225. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits M, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte D, i sur. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1023–1039.
226. Keller C, Bergis K, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:2627–2635.
227. Vervoort G, Veldman B, Berden J, Smits P, Wetzels J. Glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus results from primary changes in proximal tubular sodium handling without changes in volume expansion. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:330–336.
228. Chawla L, Ronco C. Renal stress testing in the assessment of kidney disease. *Kidney Int Rep*. 2016;1:57–63.
229. Fox C, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink H i sur. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis [published correction appears in Lancet. 2013; 2;381(9864):374]. *Lancet*. 2012;380(9854):1662–1673.
230. Magee G, Bilous R, Cardwell C, Hunter SJ, Kee F, Fogarty D i sur. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia*. 2009;52:691–697.
231. Tylicki L, Lizakowski S, Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J Nephrol*. 2012;25:900-10.
232. Thomson S, Vallon V. Renal effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019 Dec 15;124 Suppl 1(Suppl 1):S28-S35.
233. Shannon J. i Smith H. The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorizinized man. *J Clin Invest* 1935;14:393–401.
234. Vallon V, Richter K, Blantz RC, Thomson S, Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2569–2576.
235. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansouri H, Whaley J, Vallon V i sur. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302:R75–R83.

236. Onishi A, Fu Y, Patel R, Darshi M, Crespo-Masip M, Huang W, i sur. A role for tubular Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020;319:F712-F728.
237. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, i sur. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
238. Neal B, Perkovic V i Mahaffey KW. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
239. Wiviott SD, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A i sur. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357.
240. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017;2:1025–1029.
241. Mudaliar S, Alloju S, Henry R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115–1122.
242. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:317-336.
243. Song P, Huang W, Onishi A, Patel R, Kim YC, van Ginkel C i sur. Knockout of Na-glucose-cotransporter SGLT1 mitigates diabetes-induced upregulation of nitric oxide synthase-1 in macula densa and glomerular hyperfiltration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019;317:F207–F217.
244. Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G. Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion.* 2015; 31:2219-2231.
245. Bosma R, Kwakernaak A, van der Heide J, de Jong P, Navis G. Body mass index and glomerular hyperfiltration in renal transplant recipients: cross-sectional analysis and long-term impact. *Am J Transplant.* 2007;7–652.
246. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int.* 2007;71:260–265.
247. Campese VM, Parise M, Karubian F, Bigazzi R. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension.* 1991;18:805–812.

248. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:2594–2597.
249. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625–633.
250. Ingelfinger J. MYO1E, focal segmental glomerulosclerosis, and the cytoskeleton [published correction appears in N Engl J Med. 2011;25;365:773]. *N Engl J Med*. 2011;365:368–369.
251. Praga M, Morales E, Herrero J, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R i sur. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:52–58.
252. Darouich S, Goucha R, Jaafoura M, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol*. 2011;35:176–182.
253. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, i sur. Glomerular Hyperfiltration: An Early Marker of Nephropathy in Fabry Disease. *Nephron*. 2019;141:10–17.
254. Sirrs S, Bichet D, Iwanochko M: Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2017. <https://www.garrod.ca/wp-content/uploads/Canadian-FD-Treatment-Guideline-2017.pdf>.
255. Fick-Brosnahan G, Belz M, McFann K, Johnson A, Schrier R. Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1127–1134.
256. Meijer E, Rook M, Tent H, Navis G, van der Jagt EJ, de Jong PE, i sur. Early renal abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1091–1098.
257. Volpe M, Savoia C, De Paolis P, Ostrowska B, Tarasi D i Rubattu S. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 3:S173–S178.
258. Bankir L, Bichet DG. What can copeptin tell us in patients with autosomal dominant polycystic disease? *Kidney Int*. 2019;96:19–22.
259. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:223–239.
260. Bailey P, Edwards A, Courtney AE. Living kidney donation. *BMJ*. 2016 Sep 14;354:i4746.
261. Srivastava T, Hariharan S, Alon U i sur. Hyperfiltration-mediated injury in the remaining kidney of a transplant donor. *Transplantation*. 2018;102:1624–1635.

262. Kasiske BL, Anderson-Haag T, Israni A, Kalil RS, Kimmel PL, Kraus E i sur. A prospective controlled study of living kidney donors: three-year follow-up. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:114-24.
263. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O i sur. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86:162-7.
264. Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth M. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298:564–567.
265. Palatini P, Mos L, Ballerini P, Mazzer A, Saladini F, Bortolazzi A i sur. Relationship between GFR and albuminuria in stage 1 hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:59–66.
266. Harshfield G, Dong Y, Kapuku GK, Zhu H, Hanevold CD. Stress-induced sodium retention and hypertension: a review and hypothesis. *Curr Hypertens Rep.* 2009 Feb;11:29-34.
267. Koepke JP. Renal responses to stressful environmental stimuli. *Fed Proc.* 1985;44:2823–2827.
268. Hollenberg N, Williams G, Adams D. Essential hypertension: abnormal renal vascular and endocrine responses to a mild psychological stimulus. *Hypertension.* 1981;3:11–17.
269. Schmieder R, Veelken R, Gatzka C, Rüddel H, Schächinger H. Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:357–365.
270. Pickering T, Gerin W, Schwartz A. What is the white-coat effect and how should it be measured?. *Blood Press Monit.* 2002;7:293–300.
271. Kanno A, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto T, Satoh M, Hirose T i sur. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3218-23.
272. Hadaegh F, Hasheminia M, Abdi H, Khalili D, Bozorgmanesh M, Arshi B i sur. Prehypertension Tsunami: A Decade Follow-Up of an Iranian Adult Population. *PLoS ONE.* 2015; 10: e0139412.
273. Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):638-46.

274. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O i sur. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324.
275. Licht C, de Geus E, Penninx B. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2484–2493.
276. Rebaldi G, Verdecchia P, Fiorucci G, Beilin LJ, Eguchi K, Imai Y. Glomerular hyperfiltration is a predictor of adverse cardiovascular outcomes. *Kidney Int*. 2018;93:195–203.
277. Dupuis M, Nadeau-Fredette AC, Madore F, Agharazii M, Goupil R. Association of Glomerular Hyperfiltration and Cardiovascular Risk in Middle-Aged Healthy Individuals. *JAMA Netw Open*. 2020 1;3(4):e202377.
278. Matsushita K, Selvin E, Bash L, Franceschini N, Astor BC, Coresh J i sur. Change in estimated GFR associate with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2617–2624.
279. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszczak W. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int*. 2007;71:816-21.
280. Nelson RG, Bennett PH, Beck G, Tan M, Knowler WC, Mitch W i sur. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulindependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1636-1642.
281. Weil EJ, Fufaa G, Jones L , Lovato T, Lemley KV, Hanson R i sur. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62:3224-3231.
282. Xu J, Lee E, Devereux R, Umans JG, Bella JN, Shara N i sur. A longitudinal study of risk factors for incident albuminuria in diabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:415-424.
283. Palatini P. Microalbuminuria in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2003; 5:208-14.
284. Pinto-Sietsma S, Janssen W, Hillege H, Navis G, Zeeuw D i Jong P. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1882–1888.
285. Hodgkin J, Bitzer M, Wickman L, Afshinnia F, Wang SQ, O'Connor C i sur. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26:3162–3178.

286. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index [Internet], 10 Jul 2010 [pristupljeno 11.07.2019.]. Dostupno na:  
[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
287. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Mean Body Mass Index (BMI) [Internet], [pristupljeno 11.07.2019.]. Dostupno na:  
[https://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/bmi\\_text/en](https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/bmi_text/en)
288. Mauro Panteghini, Gary L. Myers, W. Greg Miller, Neil Greenberg. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med*, 2006; 1187-1192
289. May, W, Parris R, Beck C i sur. Definitions of Terms and Modes Used at NIST for Value-Assignment of Reference Materials for Chemical Measurements; NIST Special Publication 260-136, U.S. Government Printing Office, Gaithersburg, MD; 2000
290. Gayoso-Diz P, Otero-Gonzalez A, Rodriguez-Alvarez M, Alvarez MX, Gude F, Cadarso-Suarez C, i sur. Insulin resistance index (HOMA-IR) levels in a general adult population: curves percentile by gender and age. The EPIRCE study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 94:146-55.
291. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadokawa T, Ueshima H, Nakagawa H. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium. *J Hum Hypertens* 2002; 16:97–103
292. 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.
293. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, Cogswell ME, Ueshima H, Stamler J, i sur. Estimating 24-Hour Urinary Sodium Excretion From Casual Urinary Sodium Concentrations in Western Populations. *Am J Epidemiol* 2013; 177:1180–92.
294. Vaidya V, Waikar S, Ferguson M, Collings FB, Sunderland K, Gioules C i sur. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci*. 2008;1:200-8.
295. Roletto F, Galvani A, Cristiani C, Narahara S, Murata M, Kawano T i sur. Basic fibroblast growth factor/scatter factor secretion by human mesenchymal cells. *J Cell Physiol*. 1996;166:105-11.
296. Wuyts B, Bernard D, Van Den Noortgate N, Van de Walle J, Van Vlem B, De Smet R

i sur. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children using compensated creatinine methods. *Clin Chem.* 2003;49:1011-4.

297. D'Agostino RB, Vasan SR; Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro J i sur. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117: 743-53.

298. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald A, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D i sur. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.

299. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protopgerou AD, Aznaouridis K i sur. Association of estimated pulse wave velocity with survival: a secondary analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e1912831.

## **11. ŽIVOTOPIS**

Ana Jelaković rođena je 28.3.1985. u Zagrebu. Nakon završene III. Opće gimnazije u Zarebu upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2003. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu završava 2009. godine nakon čega je odradila obvezni pripravnički staž u OB Zabok.

Poslijediplomski studij "Biomedicina i zdravstvo" upisala je 2010. godine. Nakon godinu dana rada u Zavodu za hitnu medicinu Grada Zagreba započinje specijalizaciju iz nefrologije u KBC-u Zagreb 2012. godine. Specijalistički ispit iz nefrologije položila je u prosincu 2019. godine i od tada radi kao specijalist nefrolog u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC-a Zagreb. Za vrijeme specijalizacije položila je stručni postdiplomski studij "Nefrologija" na Sveučilištu u Zagrebu. U 2014. godini pohađala je ljetnu školu hipertenzije Europskog društva za hipertenziju.

Tijekom 2016. godine boravila je na talijanskom Institutu Auxiologica na Sveučilištu Milano Bioccoca radeći na praćenju populacijske kohorte Pamela studije pod vodstvom profesora Guida Grassija.

Koautor je ukupno 16 znanstvenih i stručnih radova od kojih je 7 publicirano u časopisima citiranim u Current Contentsu. Koautor je u trima poglavljima međunarodnih stručnih knjiga. Aktivno je sudjelovala na više domaćih i međunarodnih kongresa kao prezenter orginalnog rada ili pozvani predavač.

Članica je Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga društva za hipertenziju, Europskoga društva za hipertenziju, Internacionalnog društva za hipertenziju, Hrvatskog društva za bubreg i Društva za razvitak nefrologije "Prof.dr.Milovan Radonić".