

# Osobitosti arterijske hipertenzije u bolesnika s transplantiranim bubregom

---

**Strišković, Barbara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:058719>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-31**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Barbara Strišković**

**OSOBITOSTI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA S**  
**TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**  
**2022./2023.**

**Mentor:**  
**izv. prof. prim. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Kronična bubrežna bolest</b> .....	2
<b>1.2. Bubrežna nadomjesna terapija (BNT)</b> .....	5
<b>1.2.1. Hemodijaliza</b> .....	6
<b>1.2.2. Peritonejska dijaliza</b> .....	7
<b>1.2.3. Transplantacija bubrega</b> .....	8
<b>1.2.3.1. Komplikacije nakon Tx</b> .....	8
<b>1.3. Arterijska hipertenzija</b> .....	10
<b>1.3.1. Liječenje arterijske hipertenzije</b> .....	12
<b>1.3.2. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT)</b> .....	13
<b>1.3.3. Posttransplantacijska hipertenzija</b> .....	15
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	18
<b>2.1. Cilj istraživanja</b> .....	19
<b>2.2. Hipoteza</b> .....	19
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	20
<b>3.1. Ustroj i protokol istraživanja</b> .....	21
<b>3.2. Subjekti istraživanja</b> .....	21
<b>3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja</b> .....	22
<b>3.4. Etičko povjerenstvo</b> .....	22
<b>3.5. Statistička analiza</b> .....	23
<b>4. REZULTATI</b> .....	24
<b>5. RASPRAVA</b> .....	34
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	42
<b>7. LITERATURA</b> .....	44
<b>7. SAŽETAK</b> .....	56
<b>8. SUMMARY</b> .....	58
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	61

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem se mojoj mentorici izv. prof. prim dr. sc. Josipi Radić, dr. med na uloženom vremenu i trudu, prijateljskom pristupu i stručnoj pomoći oko izrade diplomskog rada.*

*Velika mi je čast imati Vas za mentora!*

*Veliko hvala mojoj obitelji na podršci, odricanju i bezgraničnoj ljubavi i razumijevanju tijekom cijelog mog školovanja. Hvala što uvijek vjerujete u mene!*

*Hvala od srca mojim prijateljima i dečku što ste uljepšali sve teške trenutke i učinili ovaj put lakšim i ljepšim.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) klinički je i laboratorijski sindrom progresivnog propadanja bubrežne strukture i funkcije u trajanju duljem od 3 mjeseca, a od kojega boluje >10% svjetske populacije (1-5). Unatoč napretku u dijagnostici i liječenju, smrtnost od ove bolesti se povećala za 41,5% u razdoblju od 1990. do 2017. te se smatra jednim od glavnih uzroka smrti u 21. stoljeću (1).

Svakodnevne obaveze često uvjetuju stvaranje nezdravih navika kao što su sedentarni način života, pušenje, konzumiranje neuravnotežene prehrane i alkohola, što objašnjava i visoku učestalost pretilosti, šećerne bolesti i arterijske hipertenzije (AH), glavnih faktora inicijacije KBB (4). Procjenjuje se da će 30 – 40% oboljelih od šećerne bolesti kao i 20 – 30% osoba sa dijagnosticiranom AH s vremenom razviti određeni stupanj oštećenja bubrežne funkcije što ponajviše ovisi o uspješnosti njihove kontrole. Također je dokazana povezanost KBB sa nekim sociodemografskim čimbenicima kao što su niži stupanj obrazovanja, slabiji prihodi, crna rasa, ali i sa genetskim čimbenicima (6). Tako je primjerice gen za apolipoprotein 1 (APOL1) prepoznat kod 13% Afroamerikanaca kao rizičan za nastanak i bržu progresiju KBB (6). Genetski utjecaj na razvoj i napredovanje KBB potvrđuje i dokazana povezanost gena za angiotenzinogen (AGT) i RENBP (engl. *Renin Binding Protein*) gena koji su dio renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) (7). **Tablica 1** prikazuje ostale rizične faktore za razvoj KBB. Ove spoznaje djeluju kao poticaj za buduća istraživanja koja će omogućiti unaprjeđenje personaliziranog pristupa u liječenju KBB (7).

**Tablica 1.** Faktori rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti

<b>Faktori osjetljivosti</b>	Niska porođajna masa, KBB u obitelji, smanjena bubrežna masa, starija životna dob, niži socioekonomski status
<b>Faktori inicijacije</b>	AH, šećerna bolest, infekcije, toksični učinak lijekova, autoimune bolesti, infekcije mokraćnog sustava, mokraćni kamenci, opstrukcije mokraćnog sustava
<b>Faktori progresije</b>	Slaba kontrola AH i glikemije, pušenje, proteinurija, muški spol, starija dob, Afroamerikanci
<b>Faktori završnog stadija</b>	Anemija, albuminemija, niska doza dijalize, trajni vaskularni pristup, kasno javljanje

**Legenda:** KBB, kronična bubrežna bolest; AH, arterijska hipertenzija. Preuzeto i prilagođeno prema: Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. JAMA. 2019;322:1294-304.

KBB tipično je, u početku, obilježena nedostatkom specifičnih simptoma zbog čega se često dijagnosticira u uznapređovalom stadiju (8). Stoga je ključno prepoznati ju u ranoj fazi kako bi se usporila progresija, ublažile komplikacije i smanjio rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti (8, 9). Veliki broj studija potvrdio je da objedinjena procjena vrijednosti hemoglobina, glikemije, albuminurije, specifične težine urina, arterijskog tlaka (AT) i serumskih vrijednosti kreatinina ima značajnu ulogu ranoj detekciji KBB (3). Posljednje KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) smjernice iz 2012. godine definirale su kriterije od kojih barem jedan treba biti prisutan u trajanju duljem od tri mjeseca kako bi se postavila dijagnoza KBB (**Tablica 2.**) (2, 6).

**Tablica 2.** Kriteriji za dijagnozu KBB prema KDIGO smjernicama iz 2012. godine

<b>Kriteriji za dijagnozu KBB (1 ili više prisutnih)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. eGFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>2. Albuminurija (albumin u urinu ≥ 30 mg/24h ili ACR ≥ 30 mg/g)</li> <li>3. Abnormalan sediment urina</li> <li>4. Bubrežno oštećenje dokazano histološki ili slikovnim metodama</li> <li>5. Tubularni poremećaj</li> <li>6. Transplantacija bubrega</li> </ol>

**Legenda:** eGFR, engl. estimated glomerular filtration rate; ACR, engl. Albumin-to-creatinine ratio. Preuzeto i prilagođeno prema: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney inter.* 2013; 3:1–150.

Sljedeći korak u evaluaciji bolesti je određivanje stadija KBB na temelju vrijednosti procijenjene glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate, eGFR*) i albuminurije (6). Time dobivamo vrijedne informacije koje nam govore o težini bubrežnog oštećenja i preostaloj funkciji. Prvi stadij (G1) obilježen je normalnom eGFR ili ≥ 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, a drugi stadij (G2) definiramo kao eGFR 60 – 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (**Slika 1.**). U većini slučajeva oboljeli nemaju izražene simptome te se bolest otkrije slučajno, kao povišene vrijednosti kreatinina u krvi, hematurija, proteinurija ili slikovnim metodama dokazano bubrežno oštećenje (10). Optimalan oblik liječenja u ovoj fazi je promjena životnih navika te redovita kontrola i liječenje pratećih bolesti, od kojih su najčešće AH i šećerna bolest (10). Preporučene vrijednosti arterijskog tlaka (AT) su 130/85 mmHg, a za oboljele od šećerne bolesti 125/75 mmHg.

Daljnja progresija, kada bolest postaje ireverzibilna i obilježena umjerenim pogoršanjem bubrežne funkcije, definira stadij 3 (**Slika 1.**) (11, 12). Dijelimo ga u 2 podstadija; 3a kada je eGFR 45 – 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i 3b ukoliko je eGFR 30 – 44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (11). U

ovoj fazi počinju se javljati izraženiji simptomi i komplikacije vezane uz KBB, kao što su umor, anemija, elektrolitni disbalans, AH i mnogi drugi (11). Brojne studije su potvrdile da  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  predstavlja rizični faktor za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet čijoj učestalosti pridonosi i anemija, česta komplikacija čija je prevalencija u stadijima G3a – 5 čak 40 – 80% (5, 13, 14). Anemija također značajno povećava rizik za veliki kardiovaskularni događaj, smrtnost, hospitalizaciju i progresiju KBB (15). Stoga, KDIGO smjernice preporučuju započinjanje liječenja anemije nakon što vrijednosti hemoglobina budu manje od 10 g/dL i to na način da se prvo korigira deficit željeza, a potom primjene faktori stimulacije eritropoeze (16). Daljnja progresija KBB može se zaustaviti isključivo multidisciplinarnim pristupom koji obuhvaća održavanje vrijednosti AT ispod 140/90 mmHg, učinkovito liječenje pratećih bolesti, primjenu ACEi (engl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*) ili blokatora angiotenzinskih receptora (engl. *Angiotensin II receptor blockers, ARBs*) te pažljivo uvođenje lijekova s obzirom na vrijednosti eGFR i potencijalnu nefrotoksičnost (11, 17).

Kada se eGFR snizi na 15 – 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup> kažemo da je došlo do teškog oštećenja bubrežne funkcije ili stadija G4 (**Slika 1.**). U ovoj fazi simptomi i znakovi postaju sve izraženiji te se uz prethodne mogu javiti edemi, oslabljeni apetit, mučnina, bol u kostima i slabost (10). Značajno se povećava rizik od razvoja komplikacija i veliki broj oboljelih, osim anemije i kardiovaskularnih bolesti, pati od mineralno-koštanih poremećaja, retencije tekućine i povećane sklonosti infekcijama. Progresivni pad eGFR prate promjene u koštanoj pregradnji, a sve kao posljedica neravnoteže između vrijednosti kalcija i fosfora u serumu, smanjene aktivacije vitamina D i sekundarnog hiperparatiroidizma što dovodi do nastanka renalne osteodistrofije (18). Liječenje je u ovoj fazi prilagođeno specifičnim potrebama bolesnika te obuhvaća liječenje pratećih bolesti, prilagodbu prehrane, učestale kontrole te pripremu za nadomjesno liječenje koje obuhvaća dijalizu i transplantaciju bubrega (Tx).

Trajni i ireverzibilni gubitak bubrežne funkcije prati sniženje eGFR na manje od 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i tada kažemo da su oboljeli u završnom stadiju KBB (**Slika 1.**) (3). Prisutan je veliki broj fizičkih i psihičkih smetnji zbog čega je kvaliteta života vrlo loša (19). Istraživanja su pokazala kako više od 35% oboljelih ima izražen psihološki distress kao odraz kronične bolesti, a koji se očituje ponajviše kao depresija, anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj i somatizacija (20, 21). Očekivano trajanje života u završnom stadiju KBB manje je od pet godina te je stoga važno odrediti metodu nadomjesnog liječenja (22). Terapijske mogućnosti su konzervativno liječenje, hemodijaliza (HD), peritonejska dijaliza (PD) – kontinuirana ambulanta PD (CAPD) i automatizirana PD (APD) te Tx.



				Opisi i rasponi kategorija perzistentne albuminurije		
				A1	A2	A3
				Normalno do blago povišeno	Umjereno povišeno	Značajno povišeno
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR kategorije (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) opis i raspon	G1	Normalno ili povišeno	≥90			
	G2	Blago sniženo	60 - 89			
	G3a	Blago do umjereno sniženo	45 - 59			
	G3b	Umjereno do značajno sniženo	30 - 44			
	G4	Značajno sniženo	15 - 29			
	G5	Zatajenje bubrega	<15			

**Slika 1.** Klasifikacija kronične bubrežne bolesti. Preuzeto i prilagođeno prema: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2018. 2111-31 str.

## 1.2. Bubrežna nadomjesna terapija (BNT)

Dijaliza i Tx učinkovito nadomještaju funkciju bubrega, regulirajući homeostazu vode i elektrolita i uklanjajući otpadne tvari. Iako je Tx najbolja opcija liječenja završnog stadija KBB, ona nije moguća za veliki broj oboljelih zbog ograničene dostupnosti organa za transplantaciju pa je stoga dijaliza najčešći ponuđeni oblik nadomjesnog liječenja (23). Zabilježena je brzorastuća potreba za liječenjem dijalizom, posebice u zemljama niskog i srednjeg dohotka što možemo pripisati široj dostupnosti ovog oblika liječenja, sve starijoj populaciji te većoj incidenciji AH i šećerne bolesti (23). Široko prihvaćene indikacije za početak liječenja dijalizom su uremijski sindrom, rezistentna hiperkalijemija, rezistentna acidoza, povećanje volumena izvanstanične tekućine i klirens kreatinina < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (10). Odabir vrste dijalize ovisi o tome radi li se o akutnom ili kroničnom bubrežnom zatajenju, ali i o nekim drugim čimbenicima kao što su životna dob, prateće bolesti te stav pacijenta o načinu liječenja (10). Treba imati na umu da ovakav način liječenja predstavlja veliku promjenu i izazov u životu

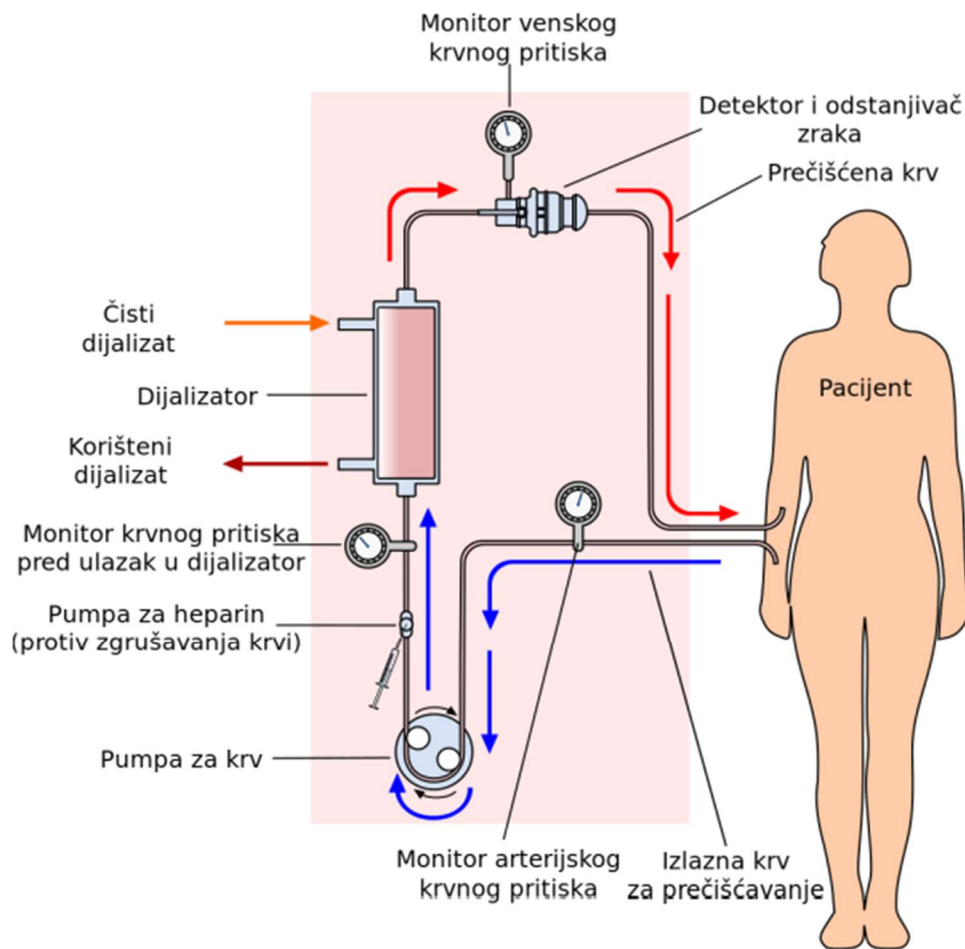
oboljeloga koji postaje ovisan o uređaju te je stoga važno izabrati opciju koja će omogućiti pacijentu najvišu moguću kvalitetu života.

### 1.2.1. Hemodijaliza

Od svih modaliteta BNT, HD se primjenjuje u više od 60% slučajeva (24). Primarno je usmjerena na uklanjanje uremičkih toksina, simptoma i viška tekućine, održavanje ravnoteže elektrolita i na prevenciju nutritivnog pogoršanja (25). Postupak je složen te zahtjeva visoko educirane stručnjake, specijalizirane uređaje i krvožilni pristup. Izvodi se na način da se isprva bolesnik vaskularnim pristupom poveže s uređajem za dijalizu nakon čega krv cirkulira preko vaskularnog pristupa kroz dijalizator te se potom pročišćena krv pumpa natrag u bolesnikovo tijelo (26). Najvažniji dio uređaja za dijalizu je dijalizator koji se ponaša kao umjetni bubreg (26). Princip uklanjanja uremičkih toksina u dijalizatoru temelji se na difuziji ili konvekciji tvari kroz polupropusnu membranu dijalizatora (25). Koncentracijski gradijent omogućava poseban i točno određen sastav dijalizata koji je individualiziran, pa će stoga vrijednosti elektrolita i njegova temperatura ovisiti o bolesnikovoj dobi, tjelesnoj težini i pridruženim bolestima (26). Da bi krv bolesnika dospjela u dijalizator, potreban je krvožilni pristup koji može biti u obliku arterijsko venske fistule (engl. *arteriovenous fistula, AVF*), presatka ili centralnog venskog katetera (privremenog ili trajnog). Najveći rizik za fatalne infekcije i kardiovaskularne bolesti dokazan je za centralni venski kateter u usporedbi s AVF i graftom (24). AVF se obično formira na podlaktici, kirurškim postupkom pripajanja arterije na venu te iako ima brojne prednosti kao što je primjerice dugotrajna prohodnost, na drugom je mjestu po primjeni. **Slika 2.** prikazuje shematski prikaz postupka HD.

Osobe liječene HD boluju od kardiovaskularnih bolesti u više od dvije trećine slučajeva što djelomično objašnjava visoki mortalitet i morbiditet koji je zabilježen kod ovih bolesnika (24). Mortalitet je najviši u prva tri mjeseca od započinjanja liječenja HD, a najčešće se veže uz iznenadnu srčanu smrt obično uzrokovanu intradijalitičkom hipotenzijom (IDH) ili aritmijama (27). Inicijativa Standardizirani ishodi u nefrologiji (eng. *Standardised Outcomes in Nephrology, SONG*) prepoznala je četiri temeljna ishoda kod bolesnika liječenih HD, a to su

umor, kardiovaskularne bolesti, vaskularni pristup i mortalitet. Smatra se da će njihova redovna evaluacija kliničkim i znanstvenim radom poboljšati ishode kod ovih bolesnika (28).



**Slika 2.** Shema postupka hemodijalize. Preuzeto sa: Wikipedija. [Pristupljeno: 18. lipnja 2023.]  
Dostupno na: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Hemodijaliza>.

### 1.2.2. Peritonejska dijaliza

PD modalitet je bubrežne nadomjesne terapije u kojemu se peritonealna membrana koristi kao filter preko kojega se uklanjaju otpadne tvari i višak tekućine (10). Razlikujemo ručne postupke izvođenja i one koji se izvode pomoću automatiziranog uređaja (10). Kontinuirana ambulantska peritonejska dijaliza (CAPD) i intermitentna peritonejska dijaliza (IPD) su ručni postupci dok u automatiziranu PD ubrajamo kontinuiranu cikličku PD, noćnu intermitentnu PD i „tidal“ PD (10). Za izvođenje PD nužan je pristup trbušnoj šupljini preko ugrađenog katetera. Potom se, kroz kateter, uoči dijalizat koji u svom sastavu sadrži elektrolite (natrij, kalij, kalcij, klor, magnezij), glukozu kao osmotski aktivnu tvar, heparin i pufer.

Učestalost njegovih izmjena ovisi o tehnici PD te karakteristikama bolesnika, a doza PD ovisi o rezultatima testa za procjenu funkcionalnosti peritonejske membrane.

Brojne su prednosti PD u odnosu na HD, a jedna od njih je bolja kvaliteta života jer se liječenje PD može provoditi kod kuće, tijekom spavanja ili putovanja (29-31). Ovakva fleksibilnost i mogućnost odabira željenog oblika dijaliznog liječenja daje bolesniku osjećaj kontrole bolesti što vodi u izraženije samopouzdanje, bolje prihvaćanje bolesti i u konačnici kvalitetnije ishode liječenja. Ipak, preduvjeti za PD su samostalnost i motiviranost bolesnika zbog čega se nešto rjeđe primjenjuje kod starijih osoba (32). Peritonitis je jedna od najčešćih komplikacija uz koju se veže značajna stopa mortaliteta, iako novija istraživanja pokazuju kako se njegova učestalost smanjuje vjerojatno kao posljedica poboljšane tehnike i skrbi (33, 34). Od drugih komplikacija, vrijedno je spomenuti infekcije izlazišta peritonejskog katetera, hiperglikemiju te inkapsuliranu sklerozirajuću upalu potrbušnice (30, 31).

### **1.2.3. Transplantacija bubrega**

Tx zlatni je standard liječenja završnog stadija KBB. KDIGO smjernice iz 2020. godine preporučuju detaljno informiranje potencijalnih primatelja o postupku Tx u stadiju G4 KBB odnosno minimalno šest mjeseci prije započinjanja dijalize ili za vrijeme liječenja dijalizom uz uvjet kliničke stabilnosti (35). Najčešći donori su moždano mrtve osobe koje su prethodno bile zdrave (36). Darivatelj može biti i živa osoba koja je najčešće u krvnom srodstvu i član obitelji (37). Iako je Tx najbolja metoda bubrežne nadomjesne terapije, ona je ipak u nekim slučajevima kontraindicirana (37). Apsolutne kontraindikacije za Tx su teška kardiovaskularna i proširena maligna bolest (36, 37). Najčešće komplikacije nakon Tx su infekcije, odbacivanje presatka, kronična nefropatija i malignomi kao posljedica intenzivne imunosupresije, no ipak jednogodišnje preživljenje je veće od 90% (38). Kardiovaskularni rizik ima specifičnu važnost u ovoj populaciji bolesnika jer je rezultat utjecaja KBB, dijalize i metaboličkih učinaka imunosupresivne terapije (39).

#### **1.2.3.1. Komplikacije nakon Tx**

Unatoč tome što je Tx najbolji oblik liječenja završnog stadija KBB, ona ne omogućava potpuno izlječenje te je vezana uz razvoj brojnih komplikacija čije je nastajanje potaknuto rizičnim faktorima i pratećim bolestima primatelja, ali i darivatelja bubrega (40). S obzirom na etiopatogenezu, komplikacije možemo podijeliti na kirurške, infektivne, metaboličke, onkološke, kardiovaskularne te komplikacije vezane uz reakciju odbacivanja presatka.

Infekcije su vrlo česte i obično se javljaju tipičnim redoslijedom. Odmah nakon operacije, karakteristično se može razviti infekcija rane, pneumonija ili uroinfekcija (41). Infekcije urinarnog sustava su najčešće, a procijenjena incidencija je 30% unutar prva 3 mjeseca od Tx (41). Oportunističke infekcije mogu se razviti bilo kada nakon Tx zahvaljujući intenzivnom imunosupresivnom liječenju (41). Važno je imati na umu značajnost utjecaja infekcije na pogoršanje funkcije presatka te razvoj malignoma stoga treba redovito primjenjivati mjere prevencije kao što su poboljšanje kirurške tehnike, primjena učinkovitijih antibiotika i cijepljenje (41).

Jedna od najistaknutijih metaboličkih komplikacija je novonastala šećerna bolest (engl. *New onset diabetes after transplant, NODAT*) koja se javlja najčešće u ranom posttransplantacijskom periodu posljedično utjecaju imunosupresivnih lijekova (42.). Glukokortikoidi potiču inzulinsku rezistenciju dok inhibitori kalcineurina, poglavito takrolimus, izravno smanjuju lučenje inzulina (43). Važni čimbenici rizika koji također sudjeluju u patogenezi NODAT-a su epizode odbacivanja transplantata, citomegalovirusna infekcija, starija životna dob, pretilost i umrli darivatelj presatka (43). Bolesnici koji razviju NODAT imaju veću učestalost infekcija, brži razvoj ateroskleroze te značajno veću učestalost akutnog odbacivanja presatka u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti (44). Nadalje, NODAT značajno povećava kardiovaskularni rizik i mortalitet te je stoga nužno prepoznavanje visokorizičnih bolesnika te multidisciplinarni pristup liječenju.

Malignomi su treći najčešći uzrok mortaliteta u ovoj populaciji bolesnika zbog utjecaja dobi, pratećih bolesti, vremena provedenog na dijalizi, kroničnih virusnih infekcija te primjene lijekova kao što su ciklosporin i azatioprin (45). Tumori se mogu razviti *de novo*, kao recidiv ili prijenosom s darivatelja bubrega (45). Među najčešćim tumorima su tumori kože i limfoproliferativne bolesti (46). Opće je poznato da bolesnici s transplantiranim bubregom češće razviju agresivnije oblike tumora te naposljetku imaju lošiju prognozu i ishode zbog čega je i u ovom slučaju nužan adekvatan probir darivatelja i primatelja bubrega te pristup putem multidisciplinarnog tima (46).

Kardiovaskularne bolesti glavni su uzrok smrti kod primatelja transplantiranog bubrega (47). Rezultat su velikog broja rizičnih faktora koji su prisutni i prije Tx (47). Mogu se očitovati kao infarkt miokarda, zatajenje srca, moždani udar, periferna žilna bolest ili kao AH (48).

### 1.3. Arterijska hipertenzija

AH ubrajamo u najčešće zdravstvene poremećaje današnjice čemu u prilog govori podatak SZO (Svjetska zdravstvena organizacija) kako od AH boluje 1,28 milijarde ljudi u dobi od 30 do 79 godina, a od posljedica komplikacija vezanih uz AH umre oko 10 milijuna ljudi godišnje (49, 50). Nadalje, AH je glavni rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti. Prema SZO, samo 1 od 5 oboljelih ima kontroliranu AH te je stoga prvi i ujedno najvažniji korak prema kontroli i prevenciji razvoja AH edukacija i podizanje svijesti o njezinim značajkama. Definiramo ju kao one vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog AT pri kojima je korist veća od mogućih neželjenih učinaka liječenja (**Tablica 3.**) (50).

**Tablica 3.** Klasifikacija arterijske hipertenzije. Priređeno prema ESC/ESH smjernicama za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije 2018 (50).

Kategorija	Sistolički tlak (mmHg)		Dijastolički tlak (mmHg)
<b>Optimalan</b>	< 120	i	< 80
<b>Normalan</b>	120 – 129	i/ili	80 – 84
<b>Visoko normalan</b>	130 – 139	i/ili	85 – 89
<b>Hipertenzija 1. stupnja</b>	140 – 159	i/ili	90 – 99
<b>Hipertenzija 2. stupnja</b>	160 – 179	i/ili	100 – 109
<b>Hipertenzija 3. stupnja</b>	≥ 180	i/ili	≥ 110
<b>Izolirana sistolička AH</b>	≥ 140	i	< 90

**Legenda:** AH, arterijska hipertenzija . Preuzeto i prilagođeno prema: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press. 2018;27:314-40.

Osnovna pretraga za postavljanje dijagnoze AH je mjerenje AT u ordinaciji, mjerenjem kod kuće ili pomoću uređaja za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT). Na samome početku važno je pravilno izvesti postupak mjerenja AT jer o tome ovisi točnost dobivenih podataka i ispravnost liječenja.

Ukoliko pacijentu, koji ne liječi AH, izmjerimo povišene vrijednosti AT u ordinaciji dok su dnevne i kućne vrijednosti normalne kažemo da se radi o hipertenziji bijele kute (eng. *white coat hypertension*). Dokazano je da takvi pacijenti imaju povećani kardiovaskularni rizik i mortalitet u odnosu na pacijente s normalnim vrijednostima AT, uslijed povećane prevalencije metaboličkih rizičnih faktora i asimptomatskog oštećenja organa posredovanog AH (51). Pamela studija dokazala je kako osobe sa hipertenzijom bijele kute učestalije imaju hiperglikemiju, hiperkolesterolemiju, smanjene vrijednosti HDL (engl. *high-density*

*lipoprotein*) kolesterola, poremećenu toleranciju glukoze, šećernu bolest i metabolički sindrom (52). Asimptomatsko oštećenje organa može se očitovati kao mikroalbuminurija, hipertrofija lijevog ventrikula, retinopatija i ateroskleroza karotidnih arterija no ipak u manjem opsegu ukoliko usporedimo sa promjenama koje se razvijaju kod osoba sa trajnom AH (51). Antihipertenzivno liječenje pokazalo se učinkovitim u snižavanju povišenih vrijednosti ordinacijski izmjerenog AT (53).

Očekuje se da će oko 15% osoba sa urednim vrijednostima AT mjenenog u ordinaciji imati maskirnu hipertenziju (50). Ona se očituje kao hipertenzija prilikom mjerenja tlaka kod kuće ili kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka. Češće se javlja kod starijih muškaraca, pušača, kod osoba izloženih psihičkom stresu kod kuće ili na poslu, alkoholičara, osoba s metaboličkim sindromom i oboljelih od KBB. Kod ovih je pojedinaca kardiovaskularni rizik gotovo jednak onome kakav je u trajnoj AH te je dokazana veća korisnost učinka antihipertenziva u usporedbi sa hipertenzijom bijele kute (54). Klinički značaj maskirne hipertenzije je sve više prepoznat zbog visoke učestalosti prelaska u trajnu AH.

Liječeni hipertoničari također mogu pokazivati obrasce tlaka prikazane u **Tablici 4.** pa tada kažemo da je prisutna nekontrolirana hipertenzija bijele kute odnosno nekontrolirana maskirna hipertenzija. Klinička važnost leži u tome što osobe s nekontroliranom hipertenzijom bijele kute imaju kardiovaskularni rizik jednak onome kakav je kod kontrolirane hipertenzije pa stoga nije potrebna dodatna antihipertenzivna terapija. Za razliku od nje, nekontroliranu maskirnu hipertenziju prati viši rizik i češće se javlja kod osoba oboljelih od šećerne bolesti i KBB što ponekad zahtjeva korekciju terapije (50, 55).

**Tablica 4.** Kriteriji za dijagnozu hipertenzije bijele kutne i maskirne hipertenzije

	<b>Hipertenzija bijele kute</b>	<b>Maskirna hipertenzija</b>
<b>AT u ordinaciji</b>	≥ 140/90 mmHg	< 140/90 mmHg
<b>AT tijekom 24 sata</b>	< 130/80 mmHg	≥ 130/80 mmHg
<b>Dnevni AT</b>	< 135/85 mmHg	≥ 135/85 mmHg
<b>Noćni AT</b>	< 120/70 mmHg	≥ 120/70 mmHg
<b>AT kod kuće</b>	< 135/85 mmHg	≥ 135/85 mmHg

**Legenda:** AT, arterijski tlak. Preuzeto i prilagođeno prema: Preuzeto i prilagođeno prema: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Blood Press. 2018;27:314-40.

SCORE (engl. *Systematic COronary Risk Evaluation*) tablica je najčešće korišteni alat u Europi koji služi za procjenu desetogodišnjeg rizika za fatalni kardiovaskularni događaj s

obzirom na dob, spol, pušenje, vrijednosti kolesterola i sistoličkog tlaka (56). Nedavno su razvijena dva nova alata, SCORE2 koji predviđa desetogodišnji rizik za kardiovaskularnu bolest i SCORE2-OP (engl. *SCORE2 – Older Persons*) koji procjenjuje petogodišnji i desetogodišnji rizik za incidentni kardiovaskularni događaj kod starijih od 70 godina (57).

### 1.3.1. Liječenje arterijske hipertenzije

Postoje dva široko prepoznata načina za snižavanje AT, farmakološko i nefarmakološko. Istovremeno se razvija i terapija temeljena na uređaju te se očekuju obećavajući rezultati istraživanja i učinkovitost primjene u budućnosti (58).

Promjena životnih navika i dalje podrazumijeva smanjeni unos soli, konzumaciju balansirane prehrane, barem 300 minuta umjerene fizičke aktivnosti tjedno, održavanje optimalnog ITM (indeks tjelesne mase), prestanak pušenja i umjerenu konzumaciju alkohola. Kako bi ove mjere imale učinka, treba ih provoditi redovito i kontinuirano. Dokazan je izražen učinak ograničenog unosa soli na 2 g dnevno kod oboljelih od šećerne bolesti, KBB i starijih osoba, no ipak preporuka je primjenjiva i na opću populaciju (50). Također, savjetuje se izbjegavati opijanje i smanjiti unos alkohola na 14 jedinica tjedno za muškarce, odnosno 8 jedinica tjedno za žene (50). Mediteranska prehrana pokazala se najdjelotvornijom u snižavanju vrijednosti glikemije, lipida i AT.

Farmakološko liječenje započinje se obično u stadijima 2 ili 3, odnosno u stadiju 1 ukoliko je prisutan visok kardiovaskularni rizik ili oštećenje organa (50). Razlikujemo pet osnovnih skupina antihipertenziva; ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora, blokatore kalcijevih kanala, tiazidske diuretike i beta blokatore. Lijekovi, koji se primjenjuju samo u specifičnim slučajevima, su alfa blokatori, inhibitori renina, antagonisti aldosterona i centralno djelujući antihipertenzivi (50).

Najdjelotvorniji u usporavanju progresije KBB pokazali su se blokatori RAAS-a. Njihovom primjenom kod bolesnika koje ujedno imaju KBB i AH postignuto je sniženje sistoličkog tlaka za 20 mmHg (59). Zajedno sa blokatorima kalcijevih kanala, učinkoviti su i u snižavanju vrijednosti albuminurije i proteinurije. Diuretici se obično koriste u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lijekovima te imaju sposobnost reducirati hipertrofiju lijevog ventrikula smanjenjem volumne ekspanzije (59). Ukoliko je eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, prednost se daje diureticima Henleove petlje u odnosu na tiazidske diuretike. Beta blokatori također imaju kardioprotektivni i renoprotektivni učinak i obično djeluju kao dodatna terapija uz RAAS inhibitore (59).



### 1.3.2. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT)

KMAT predstavlja izvanordinacijsko mjerenje AT tijekom minimalno 24 sata (60). KMAT je zlatni standard za dijagnostiku i praćenje AH jer omogućava analizu cirkadijanih promjena AT tijekom dana i noći uz istovremeno mjerenje frekvencije srčanih otkucaja (60).

Kako bismo dobili što točniji nalaz, potrebno je poštovati određena načela rukovanja sa uređajem za mjerenje kao što je redovito kalibriranje, korištenje validiranih uređaja, dezinficiranje prije svake upotrebe i postavljanje novih baterija (60). Pacijent mora biti upoznat sa načinom mjerenja AT-a i vođenjem dnevnika aktivnosti koji je neophodan za točnu interpretaciju hipertenzivnog statusa (60).

Za početak, važno je ispravno postaviti uređaj za mjerenje, a koji se sastoji od mjernog uređaja, remena, orukvice i baterija. Čista i dezinficirana orukvica se stavlja na nedominantnu ruku, a remen ispod odjeće koju pacijent planira skinuti (60). Uređaj s novim baterijama se isprva testira u ambulanti te se istovremeno daju upute vezane za mjerenje i pravila ponašanja (60). Pacijent se potom naručuje za skidanje uređaja nakon puna 24 sata. Mora biti zadovoljena barem jedna od indikacija (**Tablica 5.**) za korištenje KMAT-a, a za točnu interpretaciju potrebno je barem dvadeset dnevnih i sedam noćnih izmjerenih vrijednosti kao i minimalno 70% ispravnih mjerenja (60). U suprotnome, nužno je ponoviti mjerenje (60).

**Tablica 5.** Indikacije za postavljanje KMAT-a

Indikacije za KMAT
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Provjera djelotvornosti antihipertenzivne terapije</li><li>2. Procjena rezistentne hipertenzije</li><li>3. Procjena arterijskog tlaka u bolesnika sa povišenim kardiovaskularnim rizikom</li><li>4. Povišen tlak kod trudnica</li><li>5. Znakovita razlika između kućnog i ambulantnog mjerenja arterijskog tlaka</li><li>6. Kontrola dipping statusa</li><li>7. Procjena varijabilnosti tlaka</li><li>8. Autonomna, postprandijalna, ortostatska, ijetrogena hipertenzija</li></ol>

**Legenda:** KMAT, kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Preuzeto i prilagođeno prema: Horvat D. Dijagnostika – Kako interpretirati nalaz kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka?. Medicus [Internet]. 2016 [pristupljeno 18.06.2023.];25(2 Kardiologija danas):213-18. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/170022>.

Prosječna vrijednost sistoličkog tlaka  $\geq 130$  mmHg i/ili dijastoličkog  $\geq 80$  mmHg tijekom 24h kriterij je za dijagnozu AH (60). KMAT nam daje uvid i u patološku kratkoročnu varijabilnost AT koju analiziramo nakon što se odredi standardna devijacija (SD) uz srednju vrijednost AT (60). Nakon što se uklone artefakti, SD sistoličkog tlaka govori najviše o krutosti

krvnih žila, dok SD dijastoličkog tlaka može upućivati na endotelnu i autonomnu disfunkciju (60). Tlak pulsa (engl. *pulse pressure, PP*) najviše ovisi o srčanom minutnom volumenu i popustljivosti arterija, stoga on indirektno opisuje elastičnost krvnih žila (60). PIUMA (tal. *The Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale*) studija pokazala je da je PP važan marker krutosti krvnih žila i posljedično tome pokazatelj ukupnog kardiovaskularnog rizika (61). Granična vrijednost tlaka pulsa u KMAT-u je 60 mmHg (60). 24-satno snimanje tlaka daje bolji uvid u srčanu frekvenciju u odnosu na ordinacijski izmjerene vrijednosti što je potvrdilo i HARVEST (engl. *Hypertension and Ambulatory Recording VEnetia Study*) istraživanje (60). Tahikardija je povezana sa disfunkcijom endotela, promjenom smjera protoka krvi, povećanjem srednjeg AT i PP te se smatra važnim prediktorom smrtnosti kod osoba s izoliranom sistoličkom hipertenzijom (60).

Jedna od najvažnijih uloga KMAT-a je to što omogućava uvid u cirkadijane promjene AT-a. Ovdje dolazi do izražaja značaj vođenja dnevnika aktivnosti jer jedino pomoću njega možemo zaključiti je li dipping status povezan sa patofiziološkim promjenama ili sa lošom kvalitetom sna (60). **Tablica 6.** prikazuje moguće dipping obrasce.

**Tablica 6.** Obrasci noćnih vrijednosti AT s obzirom na postotak sniženja dnevnih vrijednosti AT

	<b>Dipper</b>	<b>Non-dipper</b>	<b>Esktremni dipper</b>	<b>Reverzni dipper</b>
<b>Pad noćnog tlaka</b>	10-20%	< 10%	> 20%	Porast noćnog tlaka

Preuzeto i prilagođeno prema: Preuzeto i prilagođeno prema: Horvat D. Dijagnostika – Kako interpretirati nalaz kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka?. *Medicus* [Internet]. 2016 [pristupljeno 18.06.2023.];25(2 Kardiologija danas):213-18. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/170022>.

Odstupanje od fiziološkog pada noćnog tlaka za 10 – 20% karakteristično je za liječene hipertoničare, KBB, šećernu bolest i bilo koje drugo stanje sa prekomjernom aktivnošću simpatikusa (60). Moguća je i kombinacija patoloških odstupanja AT, pa se nerijetko pronalazi da je pacijent non dipper za sistolički AT i ekstremni dipper za dijastolički AT (60).

KMAT je zlatni standard za prepoznavanje pojedinih fenotipa AH kao što su efekt bijele kute, izolirana ordinacijska nekontrolirana AH, hipertenzija bijele kute, maskirna AH te maskirna nekontrolirana AH (60).

Ispravan nalaz ovisi jednako o metodi mjerenja, ispravnosti uređaja i adekvatnoj interpretaciji rezultata mjerenja. Stoga je važno na jednak način obratiti pozornost na sve tri komponente jer o tome ovisi odabir optimalne terapije i uspješnost liječenja.

### **1.3.3. Posttransplantacijska hipertenzija**

AH je često prisutna nakon Tx, a brojne studije navode učestalost veću od 80% (62-67). U patogenezi sudjeluju čimbenici donora (dob, spol, AH), čimbenici primatelja (AH, ITM), imunoterapija (kortikosteroidi, inhibitori kalcineurina), disfunkcija i stenoza krvnih žila presatka (68). AH je povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom kao i sa visokim rizikom od akutnog ili kroničnog odbacivanja transplantiranog bubrega (66-70). Ujedno je jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za kongestivno srčano zatajenje, koronarnu bolest i moždani udar. Nekontrolirani sistolički i dijastolički tlak i viši PP povezani su s većim stupnjem proteinurije, serumskim kreatininom kao i s pogoršanjem hipertrofije lijevog ventrikula (65,69). Tutone i sur. proveli su istraživanje na 634 bolesnika s transplantiranim bubregom, od kojih je 158 preminulo tijekom praćenja (65). Zamijećeno je kako je među preminulima bila značajno veća učestalost hiperkolesterolemije, starije životne dobi, većeg broja korištenih antihipertenziva, dulje primjene BNT i viših vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog AT te PP (65).

Neposredno nakon Tx, AH je obično uzrokovana hipervolemijom, visokim dozama steroida, neučinkovitom kontrolom boli i/ili povratnom AH nakon Tx (69). Uobičajeni postupak koji prethodi pojavi AH nakon Tx je prekidanje korištenja nekih ili svih antihipertenziva u kratkom periodu prije Tx kako bi se izbjegla rana hipotenzija neposredno nakon Tx. Ipak, u nekim slučajevima takav postupak može potencirati aktivaciju simpatikusa i povisiti AT na veće vrijednosti u odnosu na one prije Tx što nazivamo povratnom AH. Lijekovi koji se najviše povezuju s ovom pojavom su beta adrenergički agonisti, antagonisti i klonidin (71). Zbog povećane učestalosti angine pectoris, infarkta miokarda i iznenadne srčane smrti nakon prekida uzimanja beta adrenergičkih antagonista, preporučuje se nastaviti upotrebu istih (72).

AH je, u ranom periodu nakon Tx, potaknuta lijekovima (inhibitori kalcineurina, steroidi), povećanjem tjelesne težine, AH donora i/ili stenozom bubrežne arterije presatka (engl. *transplant renal artery stenosis, TRAS*). Inhibitori kalcineurina potiču AH preko dva mehanizma – poticanjem vazokonstrikcije i stimulacijom natrij-klor kotransportera u distalnim zavijenim kanalicima (68, 69). Takrolimus ima manji učinak na AH stoga se njemu daje prednost u odnosu na ciklosporin (70). Smatra se da je 15% posttransplantacijske AH

uzrokovano glukokortikoidima te da je u linearnoj međuovisnosti sa dnevnom dozom lijeka (68, 70). Refraktorna AH koja se razvije unutar dvije godine od Tx može pobuditi sumnju na stenozu bubrežne arterije presatka koja se javlja u oko 12% slučajeva, a može se liječiti farmakološki i kirurški (68, 69). Valle i sur. dokazali su značajno i trajno sniženje AT nakon postavljanja stenta u bubrežnu arteriju, stoga je važno na vrijeme prepoznati ovaj fenomen jer je potencijalno izlječiv (69). U kasnom posttransplantacijskom periodu, AH povezana je i sa kroničnim odbacivanjem alografta. Kako se funkcija bubrega progresivno smanjuje tako se proporcionalno povećavaju vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog AT (69).

KMAT je najbolja metoda za dijagnozu posttransplantacijske AH jer je snažniji prediktor oštećenja ciljnih organa i kardiovaskularnih događaja u odnosu na ostale metode mjerenja koje bi trebale biti rezervirane za kontrolu tlaka i učinka antihipertenzivne terapije (62, 64, 67, 73). Nekoliko studija pokazalo je kako ordinacijsko mjerenje AT ima nižu osjetljivost i specifičnost u prepoznavanju hipertenzivnog statusa (64). KMAT jedini omogućava dijagnosticiranje pojedinih fenotipa AH, kao što je maskirna hipertenzija čija je učestalost 35 – 40% kod primatelja transplantata (64, 67, 70). Mjerenjem AT tijekom 24 sata mogu se detaljno analizirati njegove cirkadijane promjene, a Jaques i sur. dokazali su da je u ovoj populaciji više od 60% pacijenata spadalo u grupu non dippera (67). Klinička važnost non dippinga i reverznog dippinga leži u povezanosti sa bržim gubitkom bubrežne funkcije, višom proteinurijom, hipertrofijom lijevog ventrikula i nižim vrijednostima eGFR (62, 70, 73). Lee i sur. prikazali su, u svojoj prospektivnoj opservacijskoj studiji, kako se jedino dipping status nije poboljšao nakon Tx te da je čak porastao broj reverznih dippera (73).

Odabir optimalne antihipertenzivne terapije je individualiziran i ovisi o bubrežnoj funkciji, pratećim bolestima i simptomima. Cilj liječenja AH je minimalizirati kardiovaskularni rizik i poboljšati preživljenje bolesnika i presatka (68, 70). I u ovom se slučaju preporučuju nefarmakološke mjere, kao što je održavanje optimalne tjelesne težine, redovita tjelovježba, prestanak pušenja i ograničeno konzumiranje alkohola. Specifična karakteristika je interakcija neizostavne imunoterapije i antihipertenziva pa je važno upostaviti dobro međudjelovanje uz optimalnu kontrolu AT (68, 70). Zato je jedan od pristupa liječenju modificiranje imunosupresivne terapije reduciranjem doze ciklosporina ili primjenom takrolimusa odnosno sirolimusa (65, 68). Najčešće su dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala prva linija liječenja (65, 66, 69). Djeluju tako da induciraju vazodilataciju te na taj način smanjuju nefrotoksični učinak ciklosporina i poboljšavaju eGFR (65, 70). Kuypers i sur. pokazali su da bolju eGFR u prve dvije godine nakon Tx imaju bolesnici koji su istovremeno uz ciklosporin A uzimali i blokatore kalcijevih kanala (69). Uobičajeno korišteni su i RAAS inhibitori, iako

nastoje se izbjegavati u ranom posttransplantacijskom periodu (69). Istraživanja su pokazala da su učinkoviti u snižavanju sistoličkog i intraglomerularnog tlaka, smanjenju proteinurije te poboljšanju preživljenja grafta (66, 69). Hiperkalemija, anemija uzrokovana snižavanjem hematokrita i maskiranje ranih znakova akutnog odbacivanja smanjenjem eGFR jedni su od razloga zašto se uvode kasnije u redovnu terapiju (68-70). Beta blokatori koriste se često i prije i poslije Tx jer smanjuju kardiovaskularni rizik (70). Nastavljaju se primjenjivati i perioperativno kako bi se spriječio razvoj povratne AH i tahikardije, ali ne smiju se prvotno uvesti u tom periodu jer na taj način povećavaju smrtnost u ranom postoperativnom periodu (70). Većina bolesnika primat će kombiniranu terapiju, a jedan od lijekova bi svakako trebao biti diuretik Henleove petlje ili tiazidski diuretik kako bi se optimizirao intravaskularni volumen kod bolesnika s edemima (65, 68, 69, 74). Veliki broj istraživanja potvrđuje proporcionalnu vezu između većeg broja antihipertenziva i slabijeg ishoda (65, 68). KDIGO smjernice preporučuju usmjeriti istraživanja na definiranje ciljnih vrijednosti AT pri kojima bi preživljenje transplantiranog bubrega i bolesnika bilo najuspješnije (74).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj je istražiti osobitosti AH u bolesnika s transplantiranim bubregom i AH koji su obavili dijagnostičku pretragu kontinuirano 24-satno mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) u razdoblju od 2019. do 2023. godine u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Kliničkog bolničkog centra Split.

## **2.2. Hipoteza**

1. Visok postotak bolesnika sa transplantiranim bubregom ima nereguliranu AH.
2. Visok postotak bolesnika sa transplantiranim bubregom ima rezistentnu AH.
3. Postoje razlike u vrijednostima AT s obzirom na postojanje šećerne bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom i AH
4. Postoje razlike u vrijednostima AT s obzirom na KBB u bolesnika s transplantiranim bubregom i AH
5. Postoje razlike u vrijednostima AT s obzirom na vrijeme proteklo od Tx u bolesnika sa transplantiranim bubregom i AH.
6. Postoji povezanost između pokazatelja KBB (kreatinina, albuminurije i eGFR) i parametara AT u bolesnika s transplantiranim bubregom i AH.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**



### 3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno među bolesnicima s transplantiranim bubregom koji se kontroliraju u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

Ispitanici u ovom istraživanju bili su svi bolesnici koji su stariji od 18 godina, koji imaju transplantirani bubreg, AH i kojima je snimljen KMAT nakon Tx.

Glavni ulazni podaci za svakog ispitanika bili su: dob, spol, vrsta bubrežne nadomjesne terapije (HD, PD), duljina liječenja dijalizom prije Tx (mjeseci), vrijeme proteklo od Tx (mjeseci). Za svakog ispitanika zabilježen je podatak o postojanju AH, šećerne bolesti, kardiovaskularne bolesti i cerebrovaskularne bolesti. Također evidentirani su podaci o uzimanju antihipertenzivne terapije, o vrsti antihipertenzivne terapije i o broju antihipertenzivnih lijekova.

Glavne mjere ishoda bile su laboratorijski podaci izmjereni u periodu kada je urađen KMAT i vrijednosti dobivene KMAT-om. Za svakog ispitanika zabilježene su serumske vrijednosti navedenih parametara: CRP (C-reaktivni protein) (mg/L), urati ( $\mu\text{mol/L}$ ), ureja (mmol/L), kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ ), eGFR ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ ), natrij (mmol/L), kalij (mmol/L), fosfati (mmol/L), kalcij (mmol/L), hemoglobin (g/L), MCV (engl. *mean corpuscular volume*) (fL), albumini (g/L), ukupni kolesterol (mmol/L), HDL (eng. *high density lipoprotein*) kolesterol (mmol/L), LDL (eng. *low density lipoprotein*) kolesterol (mmol/L), trigliceridi (mmol/L) i PTH (paratireoidni hormon) (pmol/L) te vrijednosti albuminurije (mg/dU).

Podatci dobiveni KMAT-om izraženi su kao prosječne ukupne te dnevne i noćne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog AT (mmHg), MAP-a (engl. *mean arterial pressure*) (mmHg) i PP-a (mmHg). Zabilježen je indeks noćnog pada sistolički AT/dijastolički AT (SYS/DIA) (%) te prosječna ukupna, dnevna i noćna vrijednost prosjeka pulsa. Na temelju tih podataka, odredili smo ispitanicima dipping status – dipper sistola, dipper dijastola, ekstremni dipper sistola, ekstremni dipper dijastola, inverzni dipper sistola, inverzni dipper dijastola, non dipper sistola i non dipper dijastola.

### 3.2. Subjekti istraživanja

Ispitanici u ovom istraživanju bili su svi bolesnici koji imaju transplantirani bubreg i AH te se kontroliraju u Dnevnoj bolnici Zavoda za nefrologiju i dijalizu, a prije Tx su se liječili

dijalizom, koji su stariji od 18 godina i koji su snimili KMAT nakon Tx u definiranom vremenskom intervalu.

Kriteriji isključenja bili su potpuni nedostatak medicinski važnih informacija za istraživanje (laboratorijski podatci, povijest bolesti, korištena antihipertenzivna terapija te oni koji su imali neadekvatan zapis KMAT-a).

U istraživanje je uključeno ukupno 87 bolesnika, 52 muškarca te 35 žena.

### **3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja**

Za svakog ispitanika zabilježeni su podatci: dob, spol, vrsta dijalize prije Tx (HD, PD), duljina liječenja dijalizom prije Tx (mjeseci) i vrijeme proteklo od Tx (mjeseci). Također, za svakog ispitanika zabilježen je podatak o postojanju AH, šećerne bolesti, kardiovaskularne bolesti i cerebrovaskularne bolesti, podatak o uzimanju antihipertenzivne terapije, vrsti antihipertenzivne terapije te o broju antihipertenzivnih lijekova.

Navedeni su podatci dobiveni 24-satnim KMAT-om, a to su prosječne ukupne, dnevne i noćne vrijednosti sistoličkog AT, dijastoličkog AT, tlaka pulsa, prosjeka pulsa, srednjeg AT te indeks noćnog pada SYS/DIA. Prema navedenim podacima ispitanici su svrstani u određenu skupinu s obzirom na dipping status.

Dodatno su za svakog pojedinca zabilježene serumske vrijednosti CRP-a (mg/L), urata ( $\mu\text{mol/L}$ ), ureje (mmol/L), kreatinina ( $\mu\text{mol/L}$ ), eGFR ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ ), natrija (mmol/L), kalija (mmol/L), fosfata (mmol/L), kalcija (mmol/L), hemoglobina (g/L), MCV (fL), albumina (g/L), ukupnog kolesterola (mmol/L), HDL kolesterola (mmol/L), LDL kolesterola (mmol/L), triglicerida (mmol/L) i PTH (pmol/L) te vrijednosti albuminurije (mg/dU).

### **3.4. Etičko povjerenstvo**

Ovo istraživanje provedeno je u skladu s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks. Također, istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (rješenjem broj 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02).

### 3.5. Statistička analiza

U većini varijabli je ustanovljeno (Shapiro-Wilk test) statistički značajno odstupanje distribucije podataka od normalne (Gaussove). Sve kontinuirane numeričke varijable su stoga prikazane kao medijan sa pridruženim interkvartilnim rasponom (IKR). Frekvencije pojava u kategorijskim varijablama prikazane su kao apsolutna frekvencija sa pridruženim postotnim udjelom u ukupnom uzroku. Prilikom usporedbi numeričkih varijabli korišten je Mann-Whitney U test (za dvije grupe) i Kruskal-Wallis test s post-hoc Dunnovim testom višestrukih usporedbi čije su P vrijednosti korigirane Bonferronijevom metodom (za više od 2 grupe). Kategorijske varijable su zbog visokog udjela niskih očekivanih frekvencija uspoređivane Fisherovim testom. Korelacije među varijablama ispitane su Spearmanovim koeficijentom korelacije (75).

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine s obzirom na spol, razinu eGFR, postojanje šećerne bolesti i s obzirom na vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka tijekom 24 sata. Također, bili su podijeljeni u tri skupine s obzirom na vrijeme proteklo od transplantacije. Ispitana je povezanost između vremena proteklog od transplantacije bubrega te vremena liječenja dijalizom sa parametrima arterijskog tlaka i dipping statusom. Analizirano je postojanje povezanosti između laboratorijskih parametara i parametara arterijskog tlaka. Ispitanici su bili podijeljeni na mlađe i starije od 65 godina te se analizirala razlika u ispitivanim parametrima između dvije skupine.

Sve statističke značajnosti tumačene su na razini  $P < 0,05$ . Za statističku analizu korišten je softverski paket IBM SPSS Statistics, version 20 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Za grafičku analizu i vizualizaciju korišten je softverski paket GraphPad Prism version 8.4.2 (GraphPad Software, San Diego, California, USA)

#### **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno ukupno 87 ispitanika, 52 (59,8%) muškaraca i 35 (40,2%) žena. Prosječna dob ispitanika bila je 61 (50 – 67) godinu. Prosječna duljina liječenja dijalizom prije Tx bila je 24 (13 – 56) mjeseca, a prosječno vrijeme proteklo od Tx 81 (34 – 144) mjesec. Medijan prosječnih vrijednosti AT tijekom 24 h za sve ispitanike bio je 141/80 mmHg, dok je medijan prosječnih vrijednosti AT tijekom dana bio 142/81 mmHg, a tijekom noći 145,5/77 mmHg.

Od ukupnog broja ispitanika 73 (83,9%) ispitanika imala su povišene ukupne vrijednosti sistoličkog AT izmjerenih KMAT-om tijekom 24 h, 65 (74,7%) ispitanika imalo je povišene prosječne dnevne vrijednosti sistoličkog AT dok je 78 (92,9%) ispitanika imalo povišene prosječne noćne vrijednosti sistoličkog AT. Nadalje, rezultati ukazuju kako su 44 (50,6%) ispitanika imala povišene ukupne vrijednosti dijastoličkog AT izmjerenih KMAT-om tijekom 24 h, 33 (37,9%) ispitanika imala su povišene prosječne dnevne vrijednosti dijastoličkog AT dok je 49 (58,3%) ispitanika imalo povišene prosječne noćne vrijednosti dijastoličkog AT.

Opisna statistika za sve ispitanike prikazana je u **Tablici 7** i **Tablici 8**.

**Tablica 7.** Opisna statistika svih ispitanika (N = 87) (numeričke varijable)

<b>Varijabla</b>	<b>Medijan (IKR)</b>
<b>Dob bolesnika</b> (godine)	61 (50 - 67)
<b>CRP</b> (mg/L)	2 (1 - 4,7)
<b>Urati</b> (mmol/L)	387 (337 - 457)
<b>Ureja</b> (mmol/L)	9,9 (7,5 - 11,5)
<b>Kreatinin</b> ( $\mu\text{mol/L}$ )	129 (102 - 164)
<b>eGFR</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	45,6 (35,1 - 61,1)
<b>Natrij</b> (mmol/L)	141 (139 - 142)
<b>Kalij</b> (mmol/L)	4,3 (4 - 4,65)
<b>Fosfati</b> (mmol/L)	1,01 (0,89 - 1,18)
<b>Kalcij</b> (mmol/L)	2,38 (2,28 - 2,46)
<b>Hemoglobin</b> (g/L)	134 (124 - 146)
<b>MCV</b> (fL)	87,6 (84 - 90,4)
<b>Albumini</b> (g/L)	42,45 (40 - 44,3)
<b>Albuminurija</b> (mg/dU)	39 (15 - 88)
<b>Ukupni kolesterol</b> (mmol/L)	5,3 (4,6 - 5,9)
<b>HDL kolesterol</b> (mmol/L)	1,4 (1,2 - 1,7)
<b>LDL kolesterol</b> (mmol/L)	3 (2,2 - 3,5)
<b>Trigliceridi</b> (mmol/L)	1,7 (1,3 - 2,4)
<b>PTH</b> (pmol/L)	8,6 (6,4 - 13,8)
<b>Duljina liječenja dijalizom prije Tx</b> (mjeseci)	24 (13 - 56)
<b>Vrijeme proteklo od Tx</b> (mjeseci)	81 (34 - 144)
<b>SYS prosjek UK</b> (mmHg)	141 (133 - 152)
<b>SYS prosjek dan</b> (mmHg)	142 (134 - 154)
<b>SYS prosjek noć</b> (mmHg)	140,5 (128,5 - 149,5)
<b>DIA prosjek UK</b> (mmHg)	80 (73 - 86)
<b>DIA prosjek dan</b> (mmHg)	81 (73 - 89)
<b>DIA prosjek noć</b> (mmHg)	77 (70 - 82,5)
<b>MAP prosjek UK</b> (mmHg)	99 (95 - 109)
<b>MAP prosjek dan</b> (mmHg)	102 (95 - 109)
<b>MAP prosjek noć</b> (mmHg)	99 (91 - 106)
<b>PP prosjek UK</b> (mmHg)	62 (53 - 74)
<b>PP prosjek dan</b> (mmHg)	61 (51 - 71)
<b>PP prosjek noć</b> (mmHg)	61 (53 - 75)
<b>Prosjek pulsa UK</b> (bpm)	70 (63 - 74)
<b>Prosjek pulsa dan</b> (bpm)	73 (66 - 79)
<b>Prosjek pulsa noć</b> (bpm)	62 (58 - 68)

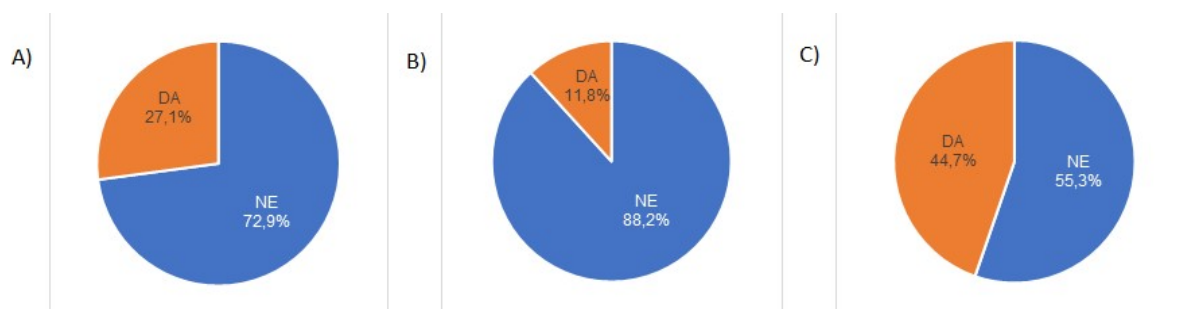
**Legenda:** N, broj ispitanika; **IKR**, interkvartilni raspon; **eGFR**, engl. estimated glomerular filtration rate; **MCV**, engl. mean corpuscular volume; **HDL**, engl. high density lipoprotein; **LDL**, engl. low density lipoprotein; **PTH**, paratireoidni hormon; **SYS**, sistolički; **DIA**, dijastolički; **MAP**, engl. mean arterial pressure; **PP**, engl. pulse pressure

**Tablica 8.** Opisna statistika na cijelom uzorku (N = 84) (kategorijske varijable)

Varijabla		N (%)
Vrsta dijalize	<b>Hemodijaliza</b>	38 (55,1%)
	<b>Peritonealna</b>	14 (20,3%)
	<b>Kombinirana</b>	17 (24,6%)
Dipper sistola	<b>NE</b>	75 (89,3%)
	<b>DA</b>	9 (10,7%)
Dipper dijastola	<b>NE</b>	64 (76,2%)
	<b>DA</b>	20 (23,8%)
Ekstremni dipper sistola	<b>NE</b>	83 (98,8%)
	<b>DA</b>	1 (1,2%)
Ekstremni dipper dijastola	<b>NE</b>	79 (94%)
	<b>DA</b>	5 (6%)
Inverzni dipper sistola	<b>NE</b>	53 (63,1%)
	<b>DA</b>	31 (36,9%)
Inverzni dipper dijastola	<b>NE</b>	63 (75%)
	<b>DA</b>	21 (25%)
Non dipper sistola	<b>NE</b>	41 (48,8%)
	<b>DA</b>	43 (51,2%)
Non dipper dijastola	<b>NE</b>	46 (54,8%)
	<b>DA</b>	38 (45,2%)

**Legenda:** N, broj ispitanika

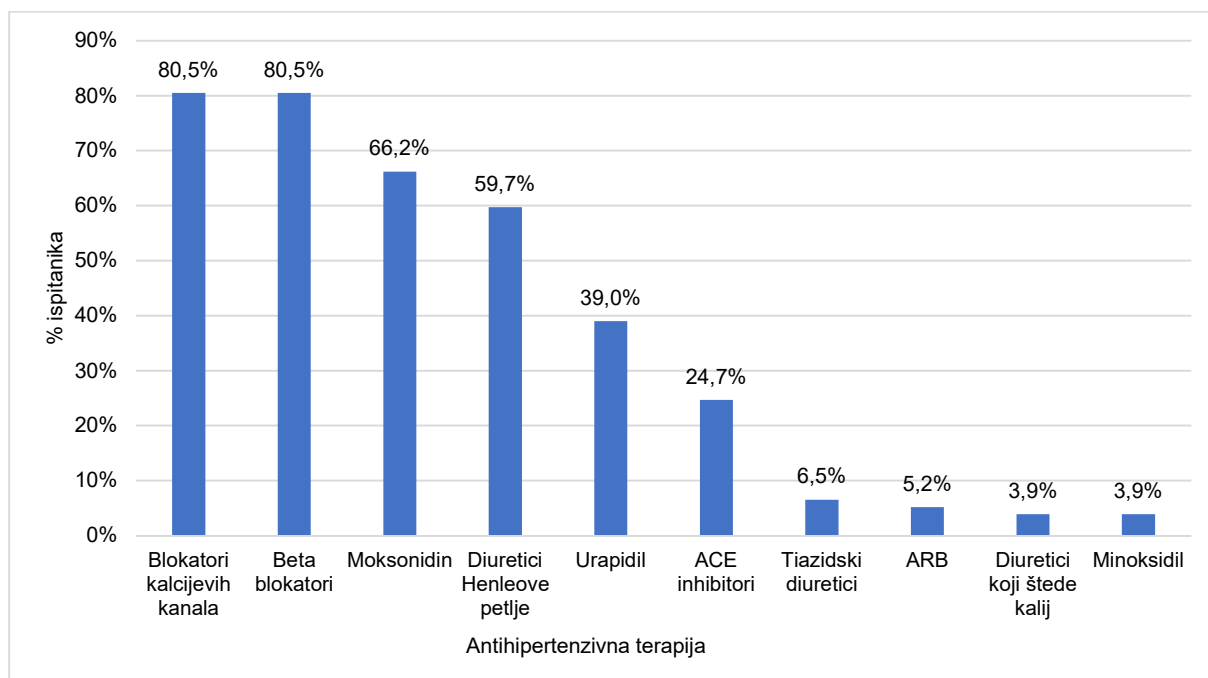
Rezultati su pokazali kako je 38 (44,7%) bolesnika sa AH nakon Tx imalo i pridružene kardiovaskularne bolesti, 10 (11,8%) je imalo pridružene cerebrovaskularne bolesti dok je dijagnozu šećerne bolesti imalo 23 (27,1%) ispitanika. Zastupljenost pratećih bolesti među svim ispitanicima prikazuje **Slika 3**.



**Slika 3.** Zastupljenost pratećih bolesti među svim ispitanicima (N =85): A – šećerna bolest, B – cerebrovaskularne bolesti, C – kardiovaskularne bolesti

Najzastupljeniji antihipertenzivni lijekovi bili su blokatori kalcijevih kanala i beta blokatori, a svaki od njih koristilo je 62 (80,5%) ispitanika. Moksonidin je koristilo 51 (66,2%), a diuretike Henleove petlje 46 (59,7%) ispitanika. Nadalje, ACEi koristilo je 19 (24,7%), a ARB

4 (5,2%) ispitanika. Udio ispitanika koji su uzimali pojedinačni antihipertenzivni lijek prikazuje **Slika 4.**



**Slika 4.** Udio ispitanika koji koriste određenu antihipertenzivnu terapiju

**Legenda:** ACE, engl. angiotensin converting enzyme; ARB, engl. Angiotensin II receptor blockers

Analizirajući razlike između dvije skupine ispitanika s obzirom na postojanje šećerne bolesti rezultati ukazuju kako je ona skupina ispitanika koja je imala postavljenu dijagnozu šećerne bolesti bila je statistički značajno starija (65 (61 – 71) vs 60 (46 – 65),  $P = 0,002$ ) te je medijan vrijednosti ukupnog kolesterola (4,8 (3,6 – 5) vs 5,45 (4,8 – 6,15),  $P = 0,004$ ) i LDL kolesterola (2,3 (1 – 3) vs 3,15 (2,7 – 3,91),  $P = 0,002$ ) bio statistički značajno niži u odnosu na ispitanike bez šećerne bolesti. Također je i medijan prosječnih vrijednosti dijastoličkog tlaka tijekom 24 sata (74 (68 – 81) vs 81 (75 – 87),  $P = 0,002$ ), prosječnih vrijednosti dijastoličkog tlaka tijekom dana (73 (70 – 82) vs 82 (76 – 91),  $P = 0,003$ ) te prosječnih vrijednosti dijastoličkog tlaka tijekom noći (72 (66 – 77) vs 80 (72-85),  $P = 0,005$ ) bio statistički značajno niži u grupi ispitanika oboljelih od šećerne bolesti u odnosu na ispitanike bez šećerne bolesti. **Tablica 9.** prikazuje razlike u vrijednostima dobivenih KMAT-om između dviju ispitivanih skupina s obzirom na postojanje šećerne bolesti.



**Tablica 9.** Razlike u vrijednostima parametara dobivenih KMAT-om između dvije skupine ispitanika s obzirom na postojanje šećerne bolesti

Varijabla	Bez šećerne bolesti (N = 62)		Sa šećernom bolesti (N = 23)	P*
	Medijan (IKR)			
SYS prosjek UK (mmHg)	140 (132 - 151)		145 (135 - 163)	0,251
SYS prosjek dan (mmHg)	142,5 (133 - 153)		144 (137 - 164)	0,431
SYS prosjek noć (mmHg)	139 (128 - 149)		146 (134 - 162)	0,135
DIA prosjek UK (mmHg)	81 (75 - 87)		74 (68 - 81)	<b>0,002</b>
DIA prosjek dan (mmHg)	82 (76 - 91)		73 (70 - 82)	<b>0,003</b>
DIA prosjek noć (mmHg)	80 (72 - 85)		72 (66 - 77)	<b>0,005</b>
MAP prosjek UK (mmHg)	101,5 (96 - 107)		98 (92 - 106)	0,172
MAP prosjek dan (mmHg)	102,5 (97 - 109)		100 (93 - 107)	0,169
MAP prosjek noć (mmHg)	99 (91 - 106)		96 (92 - 103)	0,410
PP prosjek UK (mmHg)	58 (52 - 65)		71 (66 - 85)	<b>0,001</b>
PP prosjek dan (mmHg)	58 (50 - 66)		71 (65 - 84)	<b>0,001</b>
PP prosjek noć (mmHg)	59 (53 - 67)		75 (70 - 88)	<b>&lt;0,001</b>
Prosjek pulsa UK (bpm)	70 (64 - 73)		71 (59 - 75)	0,866
Prosjek pulsa dan (bpm)	72,5 (67 - 78)		71 (60 - 79)	0,440
Prosjek pulsa noć	62 (58 - 66)		62 (57 - 70)	0,827
Dipper sistola	NE	55 (90,2%)	18 (85,7%)	0,687
	DA	6 (9,8%)	3 (14,3%)	
Dipper dijastola	NE	45 (73,8%)	18 (85,7%)	0,373
	DA	16 (26,2%)	3 (14,3%)	
Ekstremni dipper sistola	NE	60 (98,4%)	21 (100%)	>0,999
	DA	1 (1,6%)	0 (0%)	
Ekstremni dipper dijastola	NE	58 (95,1%)	19 (90,5%)	0,598
	DA	3 (4,9%)	2 (9,5%)	
Inverzni dipper sistola	NE	41 (67,2%)	11 (52,4%)	0,295
	DA	20 (32,8%)	10 (47,6%)	
Inverzni dipper dijastola	NE	46 (75,4%)	15 (71,4%)	0,775
	DA	15 (24,6%)	6 (28,6%)	
Non dipper sistola	NE	27 (44,3%)	13 (61,9%)	0,209
	DA	34 (55,7%)	8 (38,1%)	
Non dipper dijastola	NE	34 (55,7%)	11 (52,4%)	0,805
	DA	27 (44,3%)	10 (47,6%)	

**Legenda:** \* Mann-Whitney test ili Fisherov test; **N**, broj ispitanika; **IKR**, interkvartilni raspon; **UK**, ukupno; **SYS**, sistola; **DIA**, dijastola; **MAP**, engl. mean arterial pressure; **PP**, engl. pulse pressure; **KMAT**, kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

Oni ispitanici čije su vrijednosti eGFR bile  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> bili su statistički značajno starije životne dobi (63 (58 – 68) vs (50 (35 – 67),  $P = 0,048$ ) te su imali značajno niže vrijednosti hemoglobina (130 (119 – 146) vs 139 (134 – 154),  $P = 0,033$ ) i značajno više vrijednosti PTH (10,1 (7,93 – 14,60) vs 6,95 (5,50 – 8,05),  $P = 0,028$ ) u odnosu na ispitanike s

eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Također, u grupi ispitanika čije su vrijednosti eGFR bile < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bilo je značajno više ispitanika s kardiovaskularnim bolestima (30 (55,6%) u odnosu na skupinu ispitanika s eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (5 (26,3%)) ( $P = 0,035$ ). Nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima AT u grupi ispitanika s eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> u odnosu na grupu ispitanika s eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (**Tablica 10.**).

**Tablica 10.** Razlike u vrijednostima parametara dobivenih KMAT-om između dvije skupine ispitanika s obzirom na razinu eGFR

Varijabla	eGFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (N = 52)		eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (N = 19)		P*
	Medijan (IKR)				
SYS prosjek UK (mmHg)	144	(132 - 152)	140	(137 - 149)	0,642
SYS prosjek dan (mmHg)	143.5	(133 - 154)	142	(139 - 154)	0,473
SYS prosjek noć (mmHg)	142	(128.5 - 151.5)	141	(130 - 147)	0,959
DIA prosjek UK (mmHg)	77	(72 - 83)	84	(75 - 91)	0,072
DIA prosjek dan (mmHg)	79	(72 - 85)	88	(74 - 92)	0,053
DIA prosjek noć (mmHg)	76	(70 - 81)	79	(70 - 90)	0,320
MAP prosjek UK (mmHg)	99	(94 - 105)	104	(95 - 109)	0,136
MAP prosjek dan (mmHg)	101	(94 - 106)	106	(95 - 111)	0,059
MAP prosjek noć (mmHg)	99	(89.5 - 104.5)	99	(93 - 109)	0,533
PP prosjek UK (mmHg)	63	(55 - 76)	62	(50 - 71)	0,513
PP prosjek dan (mmHg)	63	(56 - 75)	60	(50 - 71)	0,606
PP prosjek noć (mmHg)	63.5	(56.5 - 77)	63	(52 - 71)	0,398
Prosijek pulsa UK (bpm)	70	(63 - 74)	67	(61 - 74)	0,701
Prosijek pulsa dan (bpm)	72	(65 - 78)	71	(66 - 80)	0,777
Prosijek pulsa noć (bpm)	62.5	(59 - 68)	61	(55 - 66)	0,491
Dipper sistola	NE	47 (90,4%)	17	(89,5%)	>0,999
	DA	5 (9,6%)	2	(10,5%)	
Dipper dijastola	NE	41 (78,8%)	12	(63,2%)	0,222
	DA	11 (21,2%)	7	(36,8%)	
Ekstremni dipper sistola	NE	51 (98,1%)	19	(100%)	>0,999
	DA	1 (1,9%)	0	(0%)	
Ekstremni dipper dijastola	NE	49 (94,2%)	18	(94,7%)	>0,999
	DA	3 (5,8%)	1	(5,3%)	
Inverzni dipper sistola	NE	32 (61,5%)	13	(68,4%)	0,782
	DA	20 (38,5%)	6	(31,6%)	
Inverzni dipper dijastola	NE	39 (75%)	15	(78,9%)	>0,999
	DA	13 (25%)	4	(21,1%)	
Non dipper sistola	NE	26 (50%)	8	(42,1%)	0,601
	DA	26 (50%)	11	(57,9%)	
Non dipper dijastola	NE	27 (51,9%)	12	(63,2%)	0,433
	DA	25 (48,1%)	7	(36,8%)	

**Legenda:** \* Mann-Whitney test ili Fisherov test ; eGFR, engl. estimated glomerular filtration rate; IKR, interkvartilni raspon; UK, ukupno, SYS, sistola; DIA, dijastola; MAP, engl. mean arterial pressure; PP, engl. pulse pressure

Analizirajući razlike u parametrima AT između tri skupine ispitanika s obzirom na vrijeme proteklo od Tx rezultati su pokazali kako postoje statistički značajne razlike između tri skupine ispitanika u prosječnim vrijednostima ukupnog PP tijekom 24 sata ( $P = 0,020$ ), PP tijekom dana ( $P = 0,047$ ) i PP tijekom noći ( $P = 0,006$ ) kao što je prikazano u **Tablici 11**. Za varijablu ukupni PP tijekom 24 sata pronađene su statistički značajne razlike između skupine ispitanika kod kojih je prošlo manje od 60 mjeseci od Tx i skupine ispitanika kod kojih je prošlo između 60 i 120 mjeseci od Tx ( $P = 0,039$ ). Za varijablu PP tijekom dana nije dokazana niti jedna značajna P vrijednost između tri skupine ispitanika s obzirom na vrijeme proteklo od Tx. Za varijablu PP tijekom noći pronađene su statistički značajne razlike između skupine ispitanika kod kojih je prošlo manje od 60 mjeseci od Tx i skupine ispitanika kod kojih je prošlo između 60 i 120 mjeseci od Tx ( $P = 0,021$ ) te između skupine ispitanika kod kojih je prošlo manje od 60 mjeseci od Tx i grupe ispitanika kod kojih je prošlo više od 120 mjeseci od Tx ( $P = 0,017$ ).

**Tablica 11.** Razlike u vrijednostima parametara dobivenim KMAT-om između tri skupine ispitanika s obzirom na vrijeme proteklo od transplantacije bubrega

Varijabla		< 60 mjeseci	60 - 120 mjeseci	≥ 120 mjeseci	P*
		(N = 32)	(N = 23)	(N = 29)	
		Medijan (IKR)			
SYS prosjek UK (mmHg)		139,5 (132 – 146,5)	142 (135 - 160)	146 (132 - 156)	0,292
SYS prosjek dan (mmHg)		140 (134,5 – 150,5)	143 (133,5 - 157)	147 (137 - 154)	0,412
SYS prosjek noć (mmHg)		138,5 (129,5 - 145)	144 (128 - 159)	144 (129 - 151)	0,232
DIA prosjek UK (mmHg)		82,5 (74 – 87,5)	75,5 (73,5 – 83,5)	79 (72 - 84)	0,235
DIA prosjek dan (mmHg)		84,5 (75,5 - 92)	77 (72,5 – 86,5)	82 (72 - 87)	0,217
DIA prosjek noć (mmHg)		80 (71 - 86)	76 (71 - 81)	75 (66 - 81)	0,312
MAP prosjek UK (mmHg)		98,5 (95 - 107)	99 (94,5 – 107,5)	101 (93 - 107)	0,993
MAP prosjek dan (mmHg)		103,5 (94 - 110)	100 (93,5 - 107)	102 (99 - 109)	0,718
MAP prosjek noć (mmHg)		99,5 (92,5 - 103)	99 (91 - 107)	98 (85 - 107)	0,801
PP prosjek UK (mmHg)		56,5 (50 – 64,5)	66 (55 - 84)	65 (54 - 76)	<b>0,020</b>
PP prosjek dan (mmHg)		57 (49,5 – 65,5)	64 (54 - 83)	64 (55 - 76)	<b>0,047</b>
PP prosjek noć (mmHg)		55,5 (50,5 - 63)	67 (57 - 85)	66 (60 - 76)	<b>0,006</b>
Prosijek pulsa UK (bpm)		70,5 (62,5 - 73)	66,5 (59,5 – 73,5)	70 (66 - 75)	0,265
Prosijek pulsa dan (bpm)		74,5 (66,5 – 79,5)	69 (62,5 - 77)	74 (69 - 81)	0,140
Prosijek pulsa noć (bpm)		61 (56,5 – 66,5)	61 (56 - 67)	65 (61 - 68)	0,271
Dipper sistola	NE	28 (87,5%)	22 (95,7%)	25 (86,2%)	0,558
	DA	4 (12,5%)	1 (4,3%)	4 (13,8%)	
Dipper dijastola	NE	21 (65,6%)	19 (82,6%)	24 (82,8%)	0,219
	DA	11 (34,4%)	4 (17,4%)	5 (17,2%)	
Inverzni dipper sistola	NE	22 (68,8%)	10 (43,5%)	21 (72,4%)	0,088
	DA	10 (31,3%)	13 (56,5%)	8 (27,6%)	
Inverzni dipper dijastola	NE	24 (75%)	16 (69,6%)	23 (79,3%)	0,733
	DA	8 (25%)	7 (30,4%)	6 (20,7%)	
Non dipper sistola	NE	14 (43,8%)	14 (60,9%)	13 (44,8%)	0,421
	DA	18 (56,3%)	9 (39,1%)	16 (55,2%)	
Non dipper dijastola	NE	20 (62,5%)	11 (47,8%)	15 (51,7%)	0,553
	DA	12 (37,5%)	12 (52,2%)	14 (48,3%)	

**Legenda:** \* Kruskal-Wallis test ili Fisherov test; N, broj ispitanika; IKR, interkvartilni raspon; SYS, sistola; DIA, dijastola; MAP, engl. mean arterial pressure; PP, engl. pulse pressure

Rezultati ukazuju na statistički značajnu pozitivnu korelaciju između serumskih vrijednosti ureje i prosječnih vrijednosti sistoličkog AT tijekom 24 h ( $\rho = 0,251$ ;  $P = 0,032$ ), povišenih prosječnih vrijednosti sistoličkog AT tijekom dana ( $\rho = 0,234$ ;  $P = 0,046$ ) te povišenih prosječnih vrijednosti sistoličkog AT tijekom noći ( $\rho = 0,235$ ;  $P = 0,049$ ). Također, prikazana je statistički značajna pozitivna korelacija između povišenih serumskih vrijednosti ureje i povišenih prosječnih vrijednosti tlaka pulsa tijekom 24 h ( $\rho = 0,361$ ;  $P = 0,002$ ), povišenih prosječnih vrijednosti tlaka pulsa tijekom dana ( $\rho = 0,316$ ;  $P = 0,006$ ) te povišenih prosječnih vrijednosti tlaka pulsa tijekom noći ( $\rho = 0,401$ ;  $P = 0,001$ ). Dokazana je statistički značajna pozitivna korelacija između viših vrijednosti albuminurije i povišenih prosječnih

vrijednosti sistoličkog AT tijekom 24 h ( $\rho = 0,366$ ;  $P = 0,011$ ), povišenih prosječnih vrijednosti sistoličkog AT tijekom dana ( $\rho = 0,387$ ;  $P = 0,007$ ), povišenih prosječnih vrijednosti tlaka pulsa tijekom 24 h ( $\rho = 0,328$ ;  $P = 0,023$ ), povišenih prosječnih vrijednosti tlaka pulsa tijekom dana ( $\rho = 0,339$ ;  $P = 0,018$ ) te povišenih prosječnih vrijednosti tlaka pulsa tijekom noći ( $\rho = 0,344$ ;  $P = 0,019$ ). **Tablica 12.** prikazuje povezanost laboratorijskih parametara s parametrima AT koji su dobiveni KMAT-om.

**Tablica 12.** Povezanost između laboratorijskih parametara i parametara dobivenih KMAT-om (Spearmanov koeficijent korelacije  $\rho$ )

Varijabla	SYS UK	SYS dan	SYS noć	DIA UK	DIA dan	DIA noć	MAP UK	MAP dan	MAP noć	PP UK	PP dan	PP noć	Puls UK	Puls dan	Puls noć
	Spearmanov koeficijent korelacije $\rho$ (P)														
UREJA	<b>0,251</b> (0,032)	<b>0,234</b> (0,046)	<b>0,235</b> (0,049)	-0,224 (0,057)	-0,2 (0,089)	-0,181 (0,131)	-0,024 (0,84)	-0,042 (0,725)	0,048 (0,692)	<b>0,361</b> (0,002)	<b>0,316</b> (0,006)	<b>0,401</b> (0,001)	-0,006 (0,96)	-0,023 (0,849)	-0,049 (0,685)
KREATININ	0,155 (0,192)	0,136 (0,253)	0,124 (0,304)	-0,078 (0,511)	-0,073 (0,538)	-0,021 (0,863)	0,013 (0,916)	-0,005 (0,968)	0,051 (0,676)	0,178 (0,132)	0,149 (0,208)	0,176 (0,142)	0,09 (0,45)	0,083 (0,485)	0,047 (0,698)
eGFR	-0,158 (0,18)	-0,152 (0,2)	-0,131 (0,275)	0,151 (0,202)	0,141 (0,233)	0,089 (0,461)	0,029 (0,807)	0,054 (0,649)	-0,013 (0,917)	<b>-0,248</b> (0,034)	-0,218 (0,064)	<b>-0,239</b> (0,045)	-0,056 (0,639)	-0,042 (0,725)	-0,033 (0,784)
KALIJ	0,14 (0,241)	0,125 (0,295)	0,158 (0,192)	0,045 (0,707)	0,022 (0,853)	0,074 (0,544)	0,105 (0,379)	0,076 (0,524)	0,119 (0,325)	0,112 (0,35)	0,115 (0,335)	0,114 (0,347)	<b>0,335</b> (0,004)	<b>0,299</b> (0,011)	<b>0,336</b> (0,004)
FOSFATI	0,193 (0,112)	0,167 (0,171)	0,141 (0,255)	-0,082 (0,505)	-0,038 (0,759)	-0,073 (0,555)	0,049 (0,69)	0,035 (0,778)	0,079 (0,526)	0,209 (0,085)	0,154 (0,205)	0,198 (0,108)	-0,058 (0,634)	-0,068 (0,579)	-0,021 (0,864)
KALCIJ	-0,15 (0,213)	-0,064 (0,594)	-0,219 (0,071)	0,098 (0,416)	0,134 (0,264)	-0,036 (0,766)	-0,018 (0,884)	0,081 (0,503)	-0,163 (0,181)	-0,214 (0,073)	-0,145 (0,228)	<b>-0,268</b> (0,026)	-0,091 (0,452)	-0,018 (0,884)	-0,122 (0,319)
ALBUMINURIJA	<b>0,366</b> (0,011)	<b>0,387</b> (0,007)	0,266 (0,074)	0,023 (0,879)	0,062 (0,676)	0,012 (0,936)	0,229 (0,117)	0,232 (0,113)	0,181 (0,228)	<b>0,328</b> (0,023)	<b>0,339</b> (0,018)	<b>0,344</b> (0,019)	0,015 (0,919)	0,02 (0,895)	-0,078 (0,608)
UKUPNI KOLESTEROL	-0,134 (0,334)	-0,124 (0,373)	-0,207 (0,137)	0,25 (0,068)	0,249 (0,07)	0,101 (0,47)	0,03 (0,829)	0,103 (0,459)	-0,121 (0,389)	-0,241 (0,08)	<b>-0,277</b> (0,043)	-0,254 (0,067)	-0,052 (0,709)	-0,011 (0,935)	-0,046 (0,743)
HDL KOLESTEROL	<b>-0,289</b> (0,034)	<b>-0,393</b> (0,003)	-0,153 (0,275)	-0,025 (0,855)	-0,115 (0,408)	0,101 (0,47)	-0,22 (0,111)	<b>-0,302</b> (0,027)	-0,078 (0,578)	-0,24 (0,08)	<b>-0,272</b> (0,047)	-0,166 (0,236)	0,059 (0,674)	0,022 (0,876)	0,156 (0,266)
LDL KOLESTEROL	-0,062 (0,655)	-0,033 (0,81)	-0,173 (0,216)	<b>0,319</b> (0,019)	<b>0,324</b> (0,017)	0,144 (0,305)	0,117 (0,401)	0,204 (0,138)	-0,072 (0,608)	-0,208 (0,13)	-0,234 (0,088)	-0,252 (0,069)	-0,077 (0,581)	-0,023 (0,87)	-0,102 (0,467)
PTH	0,211 (0,255)	<b>0,375</b> (0,038)	0,11 (0,555)	-0,234 (0,206)	-0,143 (0,443)	-0,23 (0,213)	-0,014 (0,939)	0,046 (0,805)	-0,082 (0,659)	<b>0,443</b> (0,013)	<b>0,4</b> (0,026)	<b>0,387</b> (0,032)	-0,112 (0,548)	-0,115 (0,537)	-0,016 (0,933)

**Legenda:** UK, ukupno; SYS, sistola; DIA, dijastola; MAP, engl. mean arterial pressure; PP, engl. pulse pressure; eGFR, engl. estimated glomerular filtration rate; PTH, paratiroidni hormon

Među bolesnicima koji su uzimali antihipertenzivnu terapiju, 63 (81,8%) bolesnika je uzimalo 3 ili više antihipertenzivna lijeka, dok je 57 (74%) uzimalo više od dva antihipertenzivna lijeka u slobodnoj kombinaciji.

Nije nađena statistički značajna razlika između muškaraca i žena s Tx u vrijednostima parametara dobivenih KMAT-om kao ni u korištenoj antihipertenzivnoj terapiji.

Povezanost životne dobi i ispitivanih parametara prikazuje **Tablica 13.** u kojoj je vidljivo postojanje statistički značajnih razlika u vrijednostima sistoličkog AT, dijastoličkog AT i tlaka pulsa. Osim toga, dokazana je statistički značajno veća učestalost šećerne bolesti kod ispitanika čija je dob  $\geq 65$  godina (13 (41,9%) vs 10 (18,5%),  $P = 0,024$ ).

**Tablica 13.** Razlike u vrijednostima parametara dobivenih KMAT-om između ispitanika mlađih od 65 godina, odnosno životne dobi 65 godina ili više

Varijabla	< 65	$\geq 65$	<i>P</i> *
	Medijan (IKR)		
<b>SYS prosjek UK</b> (mmHg)	139,5 (132,5 - 149)	145 (134 - 157)	0,129
<b>SYS prosjek dan</b> (mmHg)	142 (135 - 151,5)	147 (133 - 159)	0,270
<b>SYS prosjek noć</b> (mmHg)	138 (128 - 147)	146 (136 - 159)	<b>0,011</b>
<b>DIA prosjek UK</b> (mmHg)	82,5 (75 - 89)	75 (70 - 81)	<b>0,008</b>
<b>DIA prosjek dan</b> (mmHg)	85 (75 - 91,5)	78 (72 - 82)	<b>0,001</b>
<b>DIA prosjek noć</b> (mmHg)	78 (70 - 85)	75 (71 - 81)	0,474
<b>MAP prosjek UK</b> (mmHg)	100 (94,5 - 108)	99 (95 - 105)	0,526
<b>MAP prosjek dan</b> (mmHg)	103 (95 - 110)	101 (92 - 106)	0,106
<b>MAP prosjek noć</b> (mmHg)	98 (88 - 105)	100 (96 - 107)	0,247
<b>PP prosjek UK</b> (mmHg)	57,5 (50 - 67,5)	69 (57 - 83)	<b>0,001</b>
<b>PP prosjek dan</b> (mmHg)	57,5 (50 - 66)	69 (57 - 82)	<b>0,002</b>
<b>PP prosjek noć</b> (mmHg)	59 (51 - 69)	71 (61 - 85)	<b>0,001</b>
<b>Prosjek pulsa UK</b> (bpm)	70 (64,5 - 73,5)	68 (62 - 74)	0,414
<b>Prosjek pulsa dan</b> (bpm)	74 (67 - 79)	71 (63 - 78)	0,238
<b>Prosjek pulsa noć</b> (bpm)	63 (58 - 66)	61 (57 - 68)	0,569

**Legenda:** \* Mann-Whitney test ili Fisherov test; **N**, broj ispitanika; **IKR**, interkvartilni raspon; **SYS**, sistola; **DIA**, dijastola; **MAP**, engl. mean arterial pressure; **PP**, engl. pulse pressure

## **5. RASPRAVA**



AH visoko je prevalentna kod bolesnika s transplantiranim bubregom i veže se uz razvoj brojnih komplikacija te naposljetku i skraćeno preživljenje presatka i pacijenta (62). Vodeći kriteriji za naše ispitanike bili su postavljena dijagnoza AH i uzimanje antihipertenzivnih lijekova. Podatci iz literature govore kako je učestalost AH veća od 80% kod primatelja transplantiranog bubrega (62, 63, 65, 66). Rezultati analize parametara dobivenih KMAT-om pokazali su kako je 89,9% ispitanika imalo povišene ukupne vrijednosti sistoličkog AT dok je 50,6% imalo povišene ukupne vrijednosti dijastoličkog AT izmjerenih KMAT-om tijekom 24 h. Kako je čak 81,8% ispitanika uzimalo tri ili više antihipertenzivna lijeka, a 70,1% je uzimalo diuretik, možemo zaključiti kako je u našoj populaciji bolesnika visoka učestalost rezistentne arterijske hipertenzije (RAH). RAH definiramo kao visoki AT čije su vrijednosti iznad ciljnih unatoč upotrebi triju ili više antihipertenzivnih lijekova u maksimalnim mogućim dozama pri čemu je jedan od lijekova diuretik (76). Podatci iz objavljene literature govore kako je RAH česta te da se javlja kod 20 – 30% opće populacije i kod 7 – 20% bolesnika s transplantiranim bubregom (77 – 79). Ipak, nužno je istaknuti kako nismo uzimali u obzir doze primijenjenih antihipertenzivnih lijekova zbog čega se među našim ispitanicima sa RAH nalaze i oni ispitanici koji imaju i pseudorezistentnoj AH.

Veći broj ispitanika bili su muškarci (59,8%) što je sukladno podacima iz drugih istraživanja. Harris i sur. potvrđuju prethodni rezultat navodeći kako je incidencija završnog stadija bubrežne bolesti koji zahtjeva Tx čak 50% veća kod muškaraca u odnosu na žene (80). U većini slučajeva, učestalost rizičnih faktora koji pogoduju bubrežnom oštećenju nešto je češća kod muškaraca, a to su šećerna bolest, alkoholizam, pušenje ili izloženost nefrotoksičnim tvarima

Analizirajući zastupljenost pridruženih bolesti, vidljivo je kako značajan broj ispitanika ima postavljenu dijagnozu šećerne bolesti, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Podatci iz literature upućuju na varijabilnu zastupljenost pridruženih bolesti što potvrđuje i naše istraživanje. Prisutnost kardiovaskularnih bolesti kod 44,7% ispitanika niža je od očekivane, ali potvrđuje činjenicu kako je Tx jedini oblik liječenja KBB koji poboljšava preživljenje, kvalitetu života i smanjuje incidenciju kardiovaskularnih bolesti (81). Dobro prepoznati vodeći uzrok KBB je šećerna bolest, a u našoj populaciji ispitanika ona je bila prisutna kod 27,1% bolesnika. Najveći broj objavljene literature govori kako je se NODAT javlja kod 10 – 30% bolesnika nakon Tx (82-86). Ukoliko uzmemo u obzir činjenicu kako je, uz AH, šećerna bolest vodeći uzrok završnog stadija KBB koji zahtjeva Tx, možemo jasno zaključiti kako je učestalost

šećerne bolesti kod naših bolesnika očekivana, iako nismo analizirali odvojeno podatke koji broj bolesnika ima šećernu bolest prije Tx bubrega, a koji broj bolesnika ima NODAT.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su kako su najčešće korišteni antihipertenzivni lijekovi bili beta blokatori (80,5%) i blokatori kalcijjskih kanala (80,5%), a potom moksonidin (66,2%) i diuretici Henleove petlje (59,7%). Kuzmiuk-Glembin i sur. su svojim retrospektivnim istraživanjem također dokazali da su beta blokatori, a potom blokatori kalcijjskih kanala najčešće korišteni lijekovi kod bolesnika sa transplantiranim bubregom što se pokazalo i u našem istraživanju (79). Beta blokatori imaju kardioprotektivni učinak, poboljšavaju funkciju bubrega, a neki čak mogu djelovati i imunomodulatorno smanjenjem izražaja upalnih citokina (92). Tiazidski diuretici su jedni od najrjeđe propisivanih antihipertenziva (6,5%) iako su često korišteni u općoj populaciji kako u monoterapiji, tako i u fiksnim kombinacijama antihipertenzivnih lijekova. Rjeđa primjena u našoj populaciji ispitanika može se objasniti metaboličkim neželjenim učincima kao što su hiperglikemija, hiperuricemija, hiponatrijemija i hiperkalcemija, ali i učestalijom pojavom perifernih edema (89). Jedna od istaknutijih indikacija za primjenu kod bolesnika sa transplantiranim bubregom može biti hipomagnezijemija uzrokovana inhibitorima kalcineurina (90).

Vrijedno je istaknuti kako je svega 24,7% bolesnika koristilo ACEi i 5,2% ARB. Unatoč njihovoj učinkovitosti u snižavanju sistoličkog AT i smanjenju proteinurije, uobičajeno je izbjegavati njihovu primjenu u ranom periodu nakon Tx (69). Objašnjenje za to leži u sposobnosti RAAS inhibitora da izazovu hiperkalemiju te uz to maskiraju rane znakove akutnog odbacivanja putem smanjenja eGFR (68-70). Drugo moguće objašnjenje leži u kliničkoj inerciji, odnosno pogrešnom pristupu liječnika koji nije na vrijeme korigirao antihipertenzivnu terapiju (93).

Nadalje, rezultati našeg istraživanja pokazali su kako ispitanici starije životne dobi (63 vs 50 godina) imaju vrijednosti eGFR niže od  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  i češće boluju od šećerne bolesti. Objašnjenje za to leži u biološkom procesu smanjenja eGFR s dobi kao posljedica promjena u bubrežnoj strukturi i neovisno o postojanju pratećih bolesti (91). Poznato je da se eGFR smanjuje u prosjeku za  $1 \text{ ml/min/1,73m}^2$  godišnje nakon tridesete odnosno četrdesete godine života, a dodatni utjecaj u ovom slučaju ima i dob donora koja potencira učinak fizioloških procesa starenja na bubreg primatelja (92, 94). Osim toga, starija životna dob je višestruko puta potvrđeni rizični faktor za pojavnost šećerne bolesti (95-97).

Također, ispitanici sa eGFR vrijednostima jednakim ili većim od 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> imaju statistički značajno niže vrijednosti CRP-a što se može pripisati nižoj upalnoj aktivnosti kod ispitanika s boljom funkcijom bubrega. S obzirom da je riječ o niskim medijanim vrijednostima koje su u granicama referentnog intervala, upitno je postoji li uistinu razlika. Unatoč tome, istraživanja su pokazala kako je CRP marker upale čije vrijednosti neovisno mogu predvidjeti rizik od pogoršanja funkcije transplantiranog bubrega pa stoga prema našim rezultatima možemo zaključiti da je taj rizik povećan u grupi sa nižom eGFR (98, 99).

Među ispitanicima čije su vrijednosti eGFR niže od 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dokazana je niža vrijednost hemoglobina što je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja pokazuju smanjenu eritropoezu u KBB i objašnjavaju kako se smanjena funkcija presatka linearno veže uz smanjenu sintezu eritropoetina te razvoj anemije (105). Osim toga, niža eGFR bila je statistički značajno povezana sa većom učestalošću kardiovaskularnih bolesti ( $P = 0.035$ ). Ovaj rezultat je u skladu sa podacima iz većine drugih istraživanja koja govore kako dugotrajno smanjena funkcija bubrega potiče mehanizme koji leže u podlozi KVB kao što su ubrzana ateroskleroza, volumno opterećenje, upala, metabolički poremećaji i poremećaj ravnoteže elektrolita (101).

Analizirajući lipidni profil, uočili smo kako ispitanici s transplantiranim bubregom i postavljenom dijagnozom šećerne bolesti imaju niže serumske vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL kolesterola. Naša pretpostavka je da objašnjenje leži u boljoj regulaciji dislipidemije kod oboljelih od šećerne bolesti, kao i nižih ciljnih vrijednosti LDL kolesterola i ukupnog kolesterola s obzirom da je najčešće riječ o osobama visokog i vrlo visokog kardiovaskularnog rizika. Dodatni razlog mogao bi biti i uvođenje hipolipemika pri nižim vrijednostima lipida u odnosu na osobe koje ne boluju od šećerne bolesti.

U našem istraživanju dokazane su značajno veće prosječne ukupne ( $P = 0.001$ ), dnevne ( $P = 0.001$ ) i noćne ( $P < 0.001$ ) vrijednosti PP kod oboljelih od šećerne bolesti u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti. PP je rezultat interakcije između srčanog udarnog volumena i osobina arterijske stijenke stoga nam govori o krutosti arterija i reflektira dinamiku krvnog protoka (102). Njegova širina proporcionalno je povezana s višim kardiovaskularnim rizikom neovisno o drugim rizičnim faktorima (103). Istraživanja su potvrdila kako je PP marker preživljenja pacijenta i presatka godinu dana nakon Tx (104). Životna dob ima veliki utjecaj na vrijednosti PP jer starenjem dolazi do razvoja skleroze i kalcifikacije u stijenkama krvnih žila što povećava vrijednosti sistoličkog tlaka, a posljedično tome i PP (105). Cijeli proces smanjenja popustljivosti krvnih žila ubrzava šećerna bolest potičući razvoj endotelne disfunkcije i ateroskleroze. Prema tome možemo zaključiti kako su veće vrijednosti PP

uzrokovane zajedničkim utjecajem starije životne dobi, šećerne bolesti i KBB te da naši ispitanici u ovom slučaju imaju povećani kardiovaskularni rizik u odnosu na ostatak ispitivane populacije.

Statistički značajno veće vrijednosti, a posebno noćne vrijednosti ( $P = 0.006$ ) pronađene su kod ispitanika kod kojih je prošlo više od pet godina od Tx u odnosu na one kod kojih je proteklo manje od pet godina. Iako su i vrijednosti sistoličkog AT bile veće, razlika nije dosegla statističku značajnost. Veći broj objavljenih istraživanja potvrđuje kako su noćne vrijednosti PP neovisno povezane s visokim kardiovaskularnim mortalitetom i pogoršanjem kognitivne funkcije u općoj populaciji, a posebice kod osoba koje boluju od AH (106, 107). Ovi podatci također govore o povezanosti AH, PP i kardiovaskularnog rizika.

Medijan prosječnih vrijednosti noćnog sistoličkog tlaka te ukupnih, dnevnih i noćnih prosječnih vrijednosti PP bio je veći kod ispitanika starijih od 65 godina. Osim toga, medijan prosječnih ukupnih i dnevnih vrijednosti dijastoličkog tlaka bio je niži. Veliki broj objavljenih istraživanja daje nekoliko objašnjenja za ovakav obrazac vrijednosti AT, no glavno objašnjenje leži u povećanju krutosti krvnih žila. Za razliku od AH i životne dobi, koji su već spomenuti čimbenici rizika, debljina intime i medije arterijske stijenke puno je veća kod bolesnika sa transplantiranim bubregom. Dokazana je povezanost debljine i krutosti arterijske stijenke sa povećanim sistoličkim valom (engl. *peak systolic velocity, PSV*), brzinom pulsog vala (engl. *pulse wave velocity, PWV*) i ranom refleksijom vala (109). Za uremiju specifične morfološke promjene se očituju kao fibroelastično zadebljanje intime, kalcifikacije elastičnih lamela te stvaranje aterosklerotskih plakova što dodatno potencira rast AT (110). Krutost stijenke povećava naknadno opterećenje lijeve klijetke i smanjuje dijastoličku relaksaciju što rezultira višim vrijednostima sistoličkog tlaka, većom amplitudom PP i nižim vrijednostima dijastoličkog tlaka (111). Dugotrajnom antihipertenzivnom terapijom i dobrom kontrolom AT ove bi se promjene mogle smanjiti, no pretpostavljamo da je teže postići takve ishode kod starijih osoba zbog utjecaja dobi na arterijsko remodeliranje. Upravo to smo i mi dokazali našim istraživanjem te prikazali najvjerojatniji obrazac tlaka kod starijih bolesnika s transplantiranim bubregom koji upućuje na povišeni kardiovaskularni rizik.

Analizirajući povezanost laboratorijskih parametara i parametara AT dobivenih KMAT-om, dokazana je pozitivna korelacija između viših serumskih vrijednosti ureje i povišenih vrijednosti sistoličkog AT tijekom 24 h ( $P = 0,032$ ), dana ( $P = 0,046$ ) i noći ( $P = 0,049$ ). Dobro je poznato kako je ureja marker bubrežne funkcije zbog čega je porast serumskih vrijednosti

ureje indikator bubrežne bolesti. Također, kako je već prethodno spomenuto, porast sistoličkog AT odraz je povećane krutosti krvožilne stijenke koja je prisutna u KBB (110).

Naše je istraživanje dokazalo pozitivnu korelaciju između albuminurije i sistoličkog AT tijekom 24 h ( $P = 0,011$ ) i dana ( $P = 0,007$ ) što znači da će povećanje sistoličkog AT pratiti povećanje vrijednosti albuminurije. Albuminurija se smatra važnim markerom bubrežnog oštećenja, a trajno povišene vrijednosti albuminurije vežu se uz endotelnu disfunkciju i upalu te povišeni kardiovaskularni rizik putem induciranja AH (111, 112). S druge strane, povišene vrijednosti sistoličkog AT, posebice ukoliko su nekontrolirane, s vremenom će dovesti do oštećenja bubrežnih krvnih žila i posljedično uzrokovati albuminuriju (112). Stoga zaključujemo kako je veza između sistoličkog AT i albuminurije dvosmjerna – AH će pridonijeti pogoršanju albuminurije koja je ujedno i rizični faktor za progresiju već postojeće AH.

Dokazali smo pozitivnu korelaciju između albuminurije i PP tijekom 24 h ( $P = 0,023$ ), dana ( $P = 0,018$ ) i noći ( $P = 0,019$ ) što nam ukazuje na međusobnu povezanost albuminurije PP. Nekoliko je čimbenika koji tome pridonose, a već su ranije spomenuti. Krutost arterijske stijenke, karakteristična za KBB, pridonosi povećanju PP, ali i pogoršanju bubrežnog oštećenja te progresiji albuminurije (110). Također i nekontrolirana AH pridonosi povećanju PP i pogoršanju albuminurije (112).

Naše je istraživanje prikazalo negativnu korelaciju između serumskih vrijednosti HDL kolesterola i sistoličkog AT tijekom 24 h ( $P = 0,034$ ) i tijekom dana ( $P = 0,003$ ) što upućuje na zaključak da su bolesnici s nižim vrijednostima HDL kolesterola imali više vrijednosti sistoličkog AT tijekom 24 h i tijekom dana. HDL kolesterol smatra se „dobrim“ kolesterolom jer smanjuje kardiovaskularni rizik putem uklanjanja LDL kolesterola iz krvotoka te protuupalnog učinka na endotel (113). Endotelna funkcija je neophodna za učinkovitu vazodilataciju i regulaciju AT. Prema tome, uobičajeno je dokazati negativnu korelaciju između HDL kolesterola i sistoličkog AT jer su oba parametra neovisni rizični čimbenici za kardiovaskularnu patologiju (114)

Unatoč tome što je naša studija potvrdila česta obilježja AH kod bolesnika s transplantiranim bubregom, treba spomenuti i njezina ograničenja. Naše je istraživanje provedeno kao retrospektivna studija zbog čega nismo mogli procijeniti uzročnost. Također, nedostatak je relativno mali broj ispitanika u dugom vremenskom rasponu. Osim toga, nismo analizirali doze korištenih antihipertenzivnih lijekova zbog čega nismo mogli isključiti pseudorezistentnu hipertenziju.

## **6. ZAKLJUČCI**

U skladu s navedenim hipotezama, analiziranim i dobivenim rezultatima u ovom istraživanju dobiveni su sljedeći zaključci:

1. Visok postotak bolesnika sa transplantiranim bubregom ima nereguliranu AH prema zapisu KMAT-a. Od ukupnog broja ispitanika, 76 (87,35%) ima vrijednosti AT  $\geq$  130/80 mmHg.
2. Visok postotak bolesnika sa transplantiranim bubregom ima rezistentnu AH. Učestalost rezistentne AH kod naših ispitanika zabilježena je u 70,1% ispitanika.
3. Postoje razlike u vrijednostima AT s obzirom na postojanje šećerne bolesti u bolesnika s transplantiranim bubregom i AH. Dokazana je statistički značajno veća vrijednost PP kod bolesnika s postavljenom dijagnozom šećerne bolesti u odnosu na one bez šećerne bolesti.
4. Postoje razlike u vrijednostima AT s obzirom na KBB u bolesnika s transplantiranim bubregom i AH. Dokazane su veće vrijednosti sistoličkog AT i niže vrijednosti dijastoličkog AT kod bolesnika čije su vrijednosti eGFR  $<$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> u odnosu na bolesnike s eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Razlike u navedenim vrijednostima AT nisu dosegle statističku značajnost.
5. Postoje razlike u vrijednostima AT s obzirom na vrijeme proteklo od Tx sa transplantiranim bubregom i AH. Analizirajući razlike u parametrima AT između tri skupine ispitanika s obzirom na vrijeme proteklo od Tx rezultati su pokazali kako postoje statistički značajne razlike između tri skupine ispitanika u prosječnim vrijednostima ukupnog PP tijekom 24 sata ( $P = 0,020$ ), PP tijekom dana ( $P = 0,047$ ) i PP tijekom noći ( $P = 0,006$ ).
6. Postoji povezanost između pokazatelja KBB (kreatinina, albuminurije i eGFR) i parametara AT u bolesnika s transplantiranim bubregom i AH. Dokazana je pozitivna korelacija između albuminurije i dnevnih vrijednosti sistoličkog AT i vrijednosti tijekom 24 h, kao i između albuminurije te vrijednosti PP tijekom 24 h, dana i noći. Dokazana je negativna korelacija između eGFR i vrijednosti PP tijekom 24 h i noći. Nije dokazana povezanost između serumskih vrijednosti kreatinina i parametara AT.

## **7. LITERATURA**



1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:7-11.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney inter.* 2013; 3:1–150.
3. Kakitapalli Y, Ampolu J, Madasu SD, Sai Kumar MLS. Detailed review of chronic kidney disease. *Kidney Dis (Basel).* 2020;6:85-91.
4. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD i sur. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med.* 2016;129:153-62.
5. Allen AS, Forman JP, Orav EJ, Bates DW, Denker BM, Sequist TD. Primary care management of chronic kidney disease. *J Gen Intern Med.* 201;26:386-92.
6. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review. *JAMA.* 2019;322:1294-304.
7. Hannan M, Ansari S, Meza N, Anderson AH, Srivastava A, Waikar S i sur. Risk factors for CKD progression: overview of findings from the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16:648-59.
8. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015.
9. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 2005; 28:331-40.
10. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
11. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J i sur. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2011;12:53.
12. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:245-52.

13. Weiner DE, Krassilnikova M, Tighiouart H, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study. *BMC Nephrol.* 2009;10:26.
14. Fliser D, Mata Lorenzo M, Houghton K, Ainsworth C, Blogg M, González de Antona Sánchez E i sur. Real-life anemia management among patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease in three european countries. *Int J Nephrol.* 2023;16:115-29.
15. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The impact of CKD anaemia on patients: incidence, risk factors, and clinical outcomes-A systematic literature review. *Int J Nephrol.* 2020;2020:7692376.
16. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidneyinter.* 2012;2:279–335.
17. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B i sur. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382:260-72.
18. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2018;23:88-94.
19. Chen SS, Al Mawed S, Unruh M. Health-related quality of life in end-stage renal disease patients: how often should we ask and what do we do with the answer? *Blood Purif.* 2016;41:218-24.
20. Fradelos EC, Alikari V, Tsaras K, Papathanasiou IV, Tzavella F, Papagiannis D i sur. Assessment of psychological distress in end stage renal disease: is it spirituality related? *Med Pharm Rep.* 2021;94:79-87.
21. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A i sur. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int.* 2013;84:179-91.
22. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K i sur. United States renal data system 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:e1-420.
23. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:573-585.

24. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Htay H, Jha V i sur. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:378-95.
25. Ashby D, Borman N, Burton J, Corbett R, Davenport A, Farrington K i sur. Renal association clinical practice guideline on haemodialysis. *BMC Nephrol*. 2019;20:379.
26. Chen YA, Ou SM, Lin CC. Influence of dialysis membranes on clinical outcomes: from history to innovation. *Membranes (Basel)*. 2022;12:152.
27. Genovesi S, Boriani G, Covic A, Vernooij RWM, Combe C, Burlacu A i sur. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:396-405.
28. Evangelidis N, Sautenet B, Madero M, Tong A, Ashuntantang G, Sanabria LC i sur. Standardised outcomes in nephrology - chronic kidney disease (SONG-CKD): a protocol for establishing a core outcome set for adults with chronic kidney disease who do not require kidney replacement therapy. *Trials*. 2021;22:612.
29. Shrestha BM. Peritoneal dialysis or haemodialysis for kidney failure? *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2018;56:556-7.
30. Davies SJ. Peritoneal dialysis-current status and future challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:399-408.
31. Brown EA, Bargman J, van Biesen W, Chang MY, Finkelstein FO, Hurst H i sur. Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis - position paper for ISPD: 2017 Update. *Perit Dial Int*. 2017;37:362-74.
32. Lenci LT, Campbell JD. Peritoneal dialysis in elderly patients. *Adv Perit Dial*. 2012;28:79-83.
33. Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2018;11:173-86.
34. Marshall MR. A systematic review of peritoneal dialysis-related peritonitis rates over time from national or regional population-based registries and databases. *Perit Dial Int*. 2022;42:39-47.

35. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V i sur. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation*. 2020;104:S11-S103.
36. MSD Manual. Kidney transplantation. Rahway: Merck & Co, Inc.; 2013 [citirano 18. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.msmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/transplantation/kidney-transplantation>.
37. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Nacionalne smjernice za obradu i odabir primatelja i davatelja bubrega. Zagreb: Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske; 2016 [citirano 18. lipnja 2023.]. Dostupno na: <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages//dokumenti/Tekstovi%20razni//Nacionalne%20smjernice%20za%20obradu%20i%20odabir%20primatelja%20i%20darivatelja%20bubrega.pdf>.
38. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Transplantacija bubrega. Split: Placebo; 2014 [citirano 18. lipnja 2023.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/imunologija-i-alergije/transplantacija/transplantacija-bubrega>.
39. Chukwu CA, Garland S, Pullerits K, Middleton R, Chinnadurai R, Kalra PA . MO987: Risk predictors and impact of post-transplant cardiovascular disease in a 20-year cohort of kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;3:gfac087.045.
40. Hedegard W, Saad WE, Davies MG. Management of vascular and nonvascular complications after renal transplantation. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2009;12:240-62.
41. Silkensen JR. Long-term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:582-8.
42. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3:178-85.
43. Mikolašević I, Lukenda V, Sladoje-Martinović B, Zaputović L, Bulat-Kardum Lj, Štimac D i sur. Metaboličke komplikacije nakon transplantacije solidnih organa. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2014 [pristupljeno 04.07.2023.];50:61-6. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/118502>
44. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3:178-85.

45. Vukić T, Kaštelan Ž, Jurić I, Furić-Čunko V, Bašić-Jukić N. Tumori nakon transplantacije bubrega. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2020 [pristupljeno 04.07.2023.];56:358-67. [https://doi.org/10.21860/medflum2020\\_245218](https://doi.org/10.21860/medflum2020_245218)
46. Turshudzhyan A. Post-renal transplant malignancies: Opportunities for prevention and early screening. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100283.
47. Živčić-Ćosić S, Trobonjača Z, Sladoje-Martinović B, Orlić L. Komplikacije nakon presađivanja bubrega. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2010 [pristupljeno 04.07.2023.];46:434-447. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63066>
48. Prasad GVR, Bhamidi V. Managing cardiovascular disease risk in South Asian kidney transplant recipients. *World J Transplant*. 2021;11:147-60.
49. Panula T, Sirkia JP, Wong D, Kaisti M. Advances in non-invasive blood pressure measurement techniques. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2023;16:424-38.
50. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27:314-40.
51. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension*. 2017;70:668-75.
52. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-53.
53. Mancia G, Facchetti R, Quarti-Trevano F, Grassi G. Antihypertensive drug treatment in white-coat hypertension: data from the Plaque hypertension lipid-lowering Italian study. *J Hypertens*. 2022;40:1909-17.
54. Parati G, Ochoa JE, Bilo G. White coat and masked hypertension in chronic kidney disease: importance of the difference between office and out-of-office blood pressure measurements. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e012299.
55. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, Kollias A, Niiranen TJ, Hozawa A i sur. Prognosis of white-coat and masked hypertension: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2014;63:675-82.

56. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA*. 2004;292:1462-8.
57. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42:2455-67.
58. Lauder L, Azizi M, Kirtane AJ, Böhm M, Mahfoud F. Device-based therapies for arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:614-28.
59. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of hypertension in chronic kidney disease. *Drugs*. 2019;79:365-79.
60. Horvat D. Dijagnostika – Kako interpretirati nalaz kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka?. *Medicus [Internet]*. 2016 [pristupljeno 18.06.2023.];25(2 Kardiologija danas):213-18. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/170022>.
61. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension*. 1998;32:983-8.
62. Jaques DA, Saudan P, Martinez C, Andres A, Martin PY, Pechere-Bertschi A i sur. Relationship between renal function and blood pressure dipping status in renal transplant recipients: a longitudinal study. *BMC Nephrol*. 2021;22:325.
63. Pagonas N, Bauer F, Seibert FS, Seidel M, Schenker P, Kykalos S i sur. Intensive blood pressure control is associated with improved patient and graft survival after renal transplantation. *Sci Rep*. 2019;9:10507.
64. Korogiannou M, Sarafidis P, Theodorakopoulou MP, Alexandrou ME, Xagas E, Boletis IN i sur. Diagnostic performance of office versus ambulatory blood pressure in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol*. 2021;52:548-58.
65. Tutone VK, Mark PB, Stewart GA, Tan CC, Rodger RS, Geddes CC i sur. Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19:181-92.
66. Premasathian NC, Muehrer R, Brazy PC, Pirsch JD, Becker BN. Blood pressure control in kidney transplantation: therapeutic implications. *J Hum Hypertens*. 2004;18:871-7.

67. Fernandez Fresnedo G, Franco Esteve A, Gómez Huertas E, Cabello Chaves V, Díz Gómez JM i sur. Ambulatory blood pressure monitoring in kidney transplant patients: RETENAL study. *Transplant Proc.* 2012;44:2601-2.
68. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:331-41.
69. Aziz F, Clark D, Garg N, Mandelbrot D, Djamali A. Hypertension guidelines: how do they apply to kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2018;32:225-33.
70. Rossi AP, Vella JP. Hypertension, living kidney donors, and transplantation: where are we today? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22:154-64.
71. Metz S, Klein C, Morton N. Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy. *Am J Med.* 1987;82:17-9.
72. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J.* 2001;141:148-53.
73. Lee MH, Ko KM, Ahn SW, Bae MN, Choi BS, Park CW i sur. The impact of kidney transplantation on 24-hour ambulatory blood pressure in end-stage renal disease patients. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9:427-34.
74. Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO) transplant work group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*2009;9: S1–S157.
75. Marušić M i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 6. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
76. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, Schunkert H, Böhm M, Weil J. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:725-31.
77. Vetromile F, Pernin V, Szwarc I, Garrigue V, Delmas S, Mourad G i sur. Prevalence and risk factors of noncontrolled and resistant arterial hypertension in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2015;99:1016-22.
78. Arias M, Fernández-Fresnedo G, Gago M, Rodrigo E, Gómez-Alamillo C, Toyos C, i sur. Clinical characteristics of resistant hypertension in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 Suppl 4:iv36-38.

79. Lakkis JI, Weir MR. Treatment-resistant hypertension in the transplant recipient. *Semin Nephrol*. 2014;34:560–70.
80. Harris RC, Zhang MZ. The role of gender disparities in kidney injury. *Ann Transl Med*. 2020;8:514.
81. Rangaswami J, Mathew RO, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S i sur. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:760-73.
82. Peev V, Reiser J, Alachkar N. Diabetes mellitus in the transplanted kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:141.
83. Lin H, Yan J, Yuan L, Qi B, Zhang Z, Zhang W i sur. Impact of diabetes mellitus developing after kidney transplantation on patient mortality and graft survival: a meta-analysis of adjusted data. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13:126.
84. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate-Correa J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S i sur. Post-transplant diabetes mellitus and prediabetes in renal transplant recipients: an update. *Nephron*. 2021;145:317-29.
85. Yousif E, Abdelwahab A. Post-transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients in Sudan: A comparison between tacrolimus and cyclosporine-based immunosuppression. *Cureus*. 2022;14:e22285.
86. Hashmi MF, Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
87. Kuźmiuk-Glembin I, Adrych D, Tylicki L, Heleniak Z, Garnier H, Wiśniewski J i sur. Treatment of hypertension in renal transplant recipients in four independent cross-sectional analyses. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:45-54.
88. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y i sur. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:412-7.
89. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG i sur. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:67-72.



90. Arthur JM, Shamim S. Interaction of cyclosporine and FK506 with diuretics in transplant patients. *Kidney Int.* 2000;58:325-30.
91. Glassock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2009;120:419-28.
92. Waas T, Schulz A, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel ME i sur. Distribution of estimated glomerular filtration rate and determinants of its age dependent loss in a German population-based study. *Sci Rep.* 2021;11:10165.
93. Lebeau JP, Cadwallader JS, Aubin-Auger I, Mercier A, Pasquet T, Rusch E i sur. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract.* 2014;15:130.
94. Pruetz TL, Vece GR, Carrico RJ, Klassen DK. US deceased kidney transplantation: Estimated GFR, donor age and KDPI association with graft survival. *EClinicalMedicine.* 2021;37:100980.
95. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int.* 2001;59:732-7.
96. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation.* 1996;61:1475-8.
97. Chentli F, Azzoug S, Mahgoun S. Diabetes mellitus in elderly. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19:744-52.
98. Ozdemir NF, Elsurer R, Ibis A, Arat Z, Haberal M. Serum C-reactive protein surge in renal transplant recipients: link with allograft survival. *Transplant Proc.* 2007;39:934-7.
99. van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Gansevoort RT, van der Heide JJ, van Son WJ i sur. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:246-53.
100. Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ. Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int.* 1987;32:526-36.

101. Guo Y, Cui L, Ye P, Li J, Wu S, Luo Y. Change of kidney function is associated with all-cause mortality and cardiovascular diseases: Results From the Kailuan Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e010596.
102. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure-a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:975-84.
103. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Martín de Francisco AL, Ruiz JC, Rodrigo E, Sanz de Castro S i sur. Association between pulse pressure and cardiovascular disease in renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2005;5:394-8.
104. Krüger B, Döhler B, Opelz G, Krämer BK, Süsal C; Collaborative Transplant Study. Pulse pressure and outcome in kidney transplantation: results from the collaborative transplant study. *Transplantation.* 2019;103:772-80.
105. Domanski M, Norman J, Wolz M, Mitchell G, Pfeffer M. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Hypertension.* 2001;38:793-7.
106. Lempiäinen PA, Ylitalo A, Huikuri H, Kesäniemi YA, Ukkola OH. Nighttime ambulatory pulse pressure predicts cardiovascular and all-cause mortality among middle-aged participants in the 21-year follow-up. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23:1547-15.
107. Riba-Llena I, Nafria C, Filomena J, Tovar JL, Vinyoles E, Mundet X i sur. High daytime and nighttime ambulatory pulse pressure predict poor cognitive function and mild cognitive impairment in hypertensive individuals. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:253.
108. Yilmaz FM, Akay H, Duranay M, Yilmaz G, Oztekin PS, Koşar U i sur. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin Biochem.* 2007;40:1361-6.
109. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, Di Salvo G, La Carrubba S, Vriz O i sur. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:36-43.
110. Agarwal R. Prevalence of left ventricular hypertrophy: some alternate thoughts. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:1148-9.

111. Seliger SL, Salimi S, Pierre V, Giffuni J, Katzel L, Parsa A. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. *BMC Nephrol.* 2016;17:82.
112. Viazzi F, Pontremoli R. Blood pressure, albuminuria and renal dysfunction: the 'chicken or egg' dilemma. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1453-5.
113. Toth PP. Cardiology patient page. The "good cholesterol": high-density lipoprotein. *Circulation.* 2005;111:e89-91.
114. Cho KH, Park HJ, Kim JR. Decrease in serum HDL-C level is associated with elevation of blood pressure: correlation analysis from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2017. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:1101.

## **7. SAŽETAK**

## **Cilj istraživanja:**

Cilj ovog istraživanja bio je opisati osobitosti arterijske hipertenzije (AH) kod bolesnika s transplantiranim bubregom i AH koji su snimili KMAT u razdoblju od siječnja 2019. do veljače 2023. godine na Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

## **Ispitanici i postupci:**

Provedeno je retrospektivno istraživanje na 87 ispitanika s transplantiranim bubregom. Za svakog ispitanika zabilježeni su: dob, spol, duljina liječenja dijalizom prije transplantacije bubrega (Tx) (mjeseci), vrijeme proteklo od Tx (mjeseci), podatak o postojanju AH, šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, o uzimanju antihipertenzivne terapije, o vrsti antihipertenzivne terapije, o broju antihipertenzivnih lijekova te podatak o modalitetu dijaliznog liječenja prije Tx. Također, prikazani su laboratorijski podatci ispitanika i vrijednosti dobivene KMAT-om izraženi kao prosječne ukupne te dnevne i noćne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka (mmHg), srednjeg arterijskog tlaka (engl. *Mean Arterial Pressure, MAP*) (mmHg) i tlaka pulsa (engl. *Pulse Pressure, PP*) (mmHg).

## **Rezultati:**

U istraživanje je uključeno ukupno 87 ispitanika, 52 muškaraca i 35 žena. Medijan dobi svih ispitanika je 61 godina (interkvartilnog raspona od 50 do 67 godina) u rasponu od 26 do 76 godina. Najzastupljeniji antihipertenzivi bili su blokatori kalcijevih kanala i beta blokatori, a svaki od njih koristilo je 62 (80,5%) ispitanika. Tri ili više antihipertenzivna lijeka koristilo je 63 (81,8%), dok je 76 ispitanika (87,35%) imalo vrijednosti AT  $\geq$  130/80 mmHg. ACEi koristilo je 19 (24,7%), a ARB 4 (5,2%) ispitanika. Oboljeli od šećerne bolesti imali su statistički značajno niže medijane vrijednosti dijastoličkog AT tijekom 24 h ( $P = 0,002$ ) i tlaka pulsa tijekom 24 ( $P = 0,001$ ).

## **Zaključak:**

Bolesnici s transplantiranim bubregom imaju visoku učestalost neregulirane i rezistentne arterijske hipertenzije. Oboljeli od šećerne bolesti imaju viši PP kao marker krutosti krvnih žila i predstavljaju posebno rizičnu populaciju bolesnika s Tx i AH.

## **8. SUMMARY**

## **Diploma Thesis Title: THE CHARACTERISTICS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS**

### **Introduction:**

The aim of this study was to describe the characteristics of arterial hypertension in kidney transplant recipients who underwent 24h ABPM in the period from January 2019 to February 2023 at the Department of Nephrology and Dialysis, Clinic for Internal Diseases, University Hospital of Split.

### **Subjects and methods:**

The study was conducted on 87 kidney transplant recipients. The main investigated parameters for each patient were: age, gender, duration of the renal replacement therapy (months), time elapsed since the kidney transplantation (months), history of arterial hypertension, diabetes, cardiovascular and cerebrovascular diseases, data about antihypertensive therapy, type of antihypertensive therapy, number of antihypertensive drugs taken and dialysis modality. Furthermore, values of laboratory parameters and average total, daily and nightly values of systolic and diastolic (mmHg), mean arterial pressure (mmHg) and pulse pressure (mmHg) were recorded. All data were collected after kidney transplantation and within a period of 6 months from the recording of 24h ABPM.

### **Results:**

Total of 87 patients were included in this study, 52 males and 35 females. The median age was 61 years (IQR from 50 to 67), in the range from 26 to 76 years. All of the patients have had history of arterial hypertension and were using antihypertensive drugs. The most commonly used antihypertensive drugs were calcium channel blockers and beta blockers and each one of them was used by 62 (80,5%) patients. Three or more antihypertensive drugs were used by 63 (81,8%) out of 77 patients, while 76 (87,35%) had arterial pressure values  $\geq 130/80$  mmHg. Diabetic patients had statistically significant lower median values of a total diastolic arterial pressure ( $P = 0,002$ ) and of a total pulse pressure values ( $P = 0,001$ ). Patients with diabetes had statistically significant lower median values of diastolic AT during 24 h ( $P = 0.002$ ) and pulse pressure during 24 h ( $P = 0.001$ ).

**Conclusion:**

Kidney transplant recipients have a high frequency of unregulated and resistant arterial hypertension. Patients with diabetes have higher PP as a marker of blood vessel stiffness and represent a particularly risky population of patients with Tx and AH.



## **9. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Barbara Strisković

E-adresa: barbara.striskovic.50@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 5. prosinca 1997., Osijek, Republika Hrvatska

## **SKOLOVANJE:**

2004. – 2012. Osnovna škola Matije Petra Katanića, Valpovo

2012. – 2016. Srednja škola Valpovo, Opća gimnazija, Valpovo

2017. – 2023. Medicinski fakultet, Sveučilišta u Splitu, studij medicine

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Strani jezici: engleski i njemački