

Učestalost i osobitosti rezistentne arterijske hipertenzije u bolesnika u nefrološkoj ambulanti

Milin, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:171:808864>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-11**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Milin

UČESTALOST I OSOBITOSTI REZISTENTNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE
U BOLESNIKA U NEFROLOŠKOJ AMBULANTI

Diplomski rad

Akademski godina 2017./2018.

Mentor:

doc. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Milin

UČESTALOST I OSOBITOSTI REZISTENTNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE
U BOLESNIKA U NEFROLOŠKOJ AMBULANTI

Diplomski rad

Akademski godina 2017./2018.

Mentor:

doc. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.

Split, srpanj 2018.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	ARTERIJSKA HIPERTENZIJA.....	2
1.1.1.	Epidemiologija arterijske hipertenzije.....	4
1.1.2.	Etiologija arterijske hipertenzije.....	5
1.1.3.	Klinička slika arterijske hipertenzije	7
1.1.4.	Komplikacije arterijske hipertenzije.....	8
1.1.5.	Liječenje arterijske hipertenzije.....	9
1.2.	REZISTENTNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (RAH)	13
1.3.	ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST.....	15
1.4.	ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I ŠEĆERNA BOLEST	18
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	21
2.1.	Cilj istraživanja.....	22
2.2.	Hipoteza.....	22
3.	MATERIJALI I METODE	23
3.1.	Ustroj i protokol istraživanja	24
3.2.	Subjekti istraživanja	24
3.3.	Intervencije, mjerenja i druga opažanja.....	24
3.4.	Statistička analiza	26
4.	REZULTATI.....	27
5.	RASPRAVA.....	38
6.	ZAKLJUČCI.....	44
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE.....	47
8.	SAŽETAK.....	59
9.	SUMMARY	62
10.	ŽIVOTOPIS	65
11.	PRILOZI.....	67

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj dragoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Radić, dr. med. na strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada. Neizmjereno sam zahvalna na Vašoj nesebičnoj pomoći i iznimnoj pristupačnosti.

Hvala obitelji i prijateljima, a na poseban način hvala mojim roditeljima i sestri na razumijevanju i podršci tijekom studiranja.

Hvala svima što su uvijek vjerovali u moj uspjeh.

1. UVOD

1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Arterijska hipertenzija (AH) je najveći pojedinačni čimbenik rizika koji doprinosi razvoju kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti te globalnom mortalitetu. Predviđa se da će u narednom desetljeću porasti prevalencija AH kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju. Upravo zbog toga je potrebno unaprijediti dijagnostiku i liječenje AH te što više pažnje usmjeriti samoj prevenciji (1).

Zbog sve većeg broja dokaza u dijagnostici i liječenju AH, Europsko društvo za hipertenziju (engl. *ESH-European Society of Hypertension*) i Europsko kardiološko društvo (engl. *ESC-European Society of Cardiology*), 2013. godine objavljuju smjernice za liječenje i dijagnostiku AH. Te smjernice sadrže tri razine dokaza. Prva razina su dokazi prikupljeni iz meta analiza i kliničkih randomiziranih pokusa, druga razina su podaci iz velikih n-randomiziranih studija te posljednja male studije, retrospektivna istraživanja te podatci prikupljeni iz zdravstvenih registra.

Prema smjernicama ESH-ESC iz 2013. godine AH se smatra svaka vrijednost perifernog arterijskog tlaka iznad 140/90 mmHg (**Tablica 1.**). Tlak se treba mjeriti u ambulantama preciznom i redovito baždarenim živinim tlakomjerom. Prije samog mjerenja pacijentu treba osigurati mirnu okolinu i da sjedi opušteno barem 3-5 minuta. Učiniti barem 2 mjerenja s razmakom od 1-3 minute u sjedećem položaju pacijenta. Posebnu pažnju treba obratiti kod pacijenata s aritmijama, posebno fibrilacijom atrijske, te kod starijih i dijabetičara u kojih se često nađe ortostatska hipotenzija. Manžeta treba biti odgovarajuće veličine ovisno o veličini ruke (najčešće širine 12-13 cm i duljine 35 cm).

Ciljne vrijednosti arterijskog krvnog tlaka za sve hipertoničare su <140/90 mmHg. Izuzetak su dijabetičari s preporukom arterijskog tlaka <140/85 mmHg, dijabetičari s proteinurijom gdje je ciljna vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka <130 mmHg te osobe starije životne dobi (preporučena ciljna vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka u starijih hipertoničara sa sistoličkim arterijskim tlakom ≥ 160 mmHg je između 150 i 140 mmHg; ako je sistolički arterijski tlak ≥ 140 mmHg u onih mlađih od 80 godina koji su dobrog zdravstvenog stanja i dobro podnose terapiju treba uzeti u obzir ciljnu vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka <140 mmHg). Kod osoba s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) ciljne vrijednosti arterijskog tlaka su <140/90 mmHg, dok u osoba koje uz KBB imaju i proteinuriju ciljna vrijednost arterijskog tlaka je 130/90 mmHg (2). Radna skupina ESC-ESH za razvoj smjernica za arterijsku hipertenziju je unaprijed objavila kratki sažetak s glavnim promjenama u odnosu na smjernice iz 2013. godine. Nove smjernice bi trebale izaći u kolovozu 2018. godine. Za hipertoničare

ispod 65 godina gornja granica sistoličkog arterijskog tlaka bi sada bila 130 mmHg, a ako je moguće i niže, ali ne niže od 120 mmHg. Hipertoničari iznad 65 godina bi trebali imati vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka ispod 140 mmHg. Za sve hipertoničare na antihipertenzivnoj terapiji preporučene ciljne vrijednosti dijastoličkog arterijskog tlaka su manje od 80 mmHg (3).

Tablica 1. Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka prema ESH-ESC smjernicama iz 2013.godine (mmHg) (2)

Kategorija	Sistolički krvni tlak	Dijastolički krvni tlak
Optimalan	<120	<80
Normalan	120-129	80-84
Visoko normalan	130-139	85-89
Hipertenzija		
Stupanj 1	140-159	90-99
Stupanj 2	160-179	100-109
Stupanj 3	≥180	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥140	<90

Već pola stoljeća je poznato da periferni arterijski tlak nije dobar pokazatelj tlaka u samoj aorti. Fiziološki gledano, arterijski tlak u aorti i njenim velikim ograncima, prava je mjera tlačnog opterećenja ciljnih organa. Upravo zbog toga se uvodi pojam centralnog aortalnog tlaka (CAT) za kojeg je dokazano da je snažnije povezan s mogućim kardiovaskularnim rizicima i da drukčije reagira na primjenu pojedinih lijekova. Pri mjerenju CAT u obzir treba uzeti i frekvenciju srca i antropometrijske mjere ispitanika. U posljednje vrijeme, umjesto kateterizacije, se sve više razvijaju neinvazivne metode mjerenje CAT koje se temelju na mjerenju preko valova koji se usmjeravaju sa distalnih mjesta do aorte (4). CAT je moguće izmjeriti koristeći se ultrazvučnim sondama ili metodom aplanacijske tonometrije izravno, povrh karotidne arterije, ili posredno uz matematičku pretvorbu povrh radijalne arterije. U prilog važnosti mjerenja centralnog arterijskog tlaka govori to da pojedinci mogu imati iste vrijednosti perifernog arterijskog tlaka, a različite vrijednosti CAT. Pojedini antihipertenzivni lijekovi imaju različito djelovanje na CAT. CAT je redovito niži od perifernog arterijskog tlaka, a ta razlika se smanjuje starenjem, što je izravna posljedica povećanja krutosti velikih elastičnih krvnih žila (**Tablica 2.**). Iako mjerenje CAT još uvijek nije dio rutinskog pregleda hipertoničara, svakako bi se trebao što češće provoditi u svrhu što boljeg uvida u stanje pacijenta. Klinički entitet gdje je CAT od presudne važnosti za prognozu i odluku o liječenju jest izolirana sistolička hipertenzija u mlađih osoba, pri čemu je uputno u obzir uzimati ne samo

vrijednosti perifernog nego i CAT. Povišene vrijednosti perifernog sistoličkog arterijskog tlaka mogu biti posljedica amplifikacije vala centralnoga tlaka koji je u tih osoba normala.

Tablica 2. Rasponi normalnih vrijednosti centralnoga sistoličkoga tlaka ovisno o dobi (mmHg)
(4)

Dob	Srednja vrijednost	Najniža vrijednost	Najviša vrijednost
20-30	101	90	112
30-40	105	94	116
40-50	108	97	119
50-60	112	101	123
60-70	115	104	126
70-80	119	108	130
80-90	122	111	133

1.1.1. Epidemiologija arterijske hipertenzije

Među svjetskom populacijom prevalencija AH je oko 30-45% i ima tendenciju rasta sa starenjem populacije (2). Broj ljudi koji boluju od AH kontinuirano raste. U razdoblju od 1980. pa do 2008. godine zabilježen je porast od 600 milijuna na 1 milijardu oboljelih od AH (5). U 2010. godini, AH je bila vodeći uzrok smrti u svijetu (6). Predviđa se da će, zbog porasta globalne prevalencije, AH zahvatiti 560 milijuna ljudi u razdoblju od 2000. do 2025. godine (7).

U NHANES (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*) studiji više od 50% ispitanika koji su umrli od kardiovaskularnih bolesti bili su hipertoničari. U studiji ARIC (engl. *Atherosclerosis Risk in Communities*) više od 25% kardiovaskularnih događaja bilo je povezano s AH. U Northern Manhattan studiji povezanost kardiovaskularnih događaja s AH je bila veća u žena (32%) nego li u muškaraca (19%) te viša u crnaca (36%) nego li u bijelaca (21%) (8).

Kardiovaskularne bolesti su odgovorne za jednu trećinu smrti u svijetu godišnje, otprilike 17 milijuna. Od toga komplikacije AH se smatraju odgovornim za 9,4 milijuna smrti godišnje. Također, AH je odgovorna za 45% smrti uzrokovanih ishemijskom bolesti srca i 51% smrti uzrokovanih cerebrovaskularnim inzultom (6). Prevalencija AH je najviša u Africi s više od 46% odraslih starijih od 25 godina, dok je najniža u Americi, oko 35%. Siromašnije zemlje imaju veću prevalenciju AH zbog samog većeg broja stanovnika, a i velikog broja neotkrivenih, neliječenih i nekontroliranih hipertoničara.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *WHO-World Health Organization*) porast prevalencije AH najčešće se prepisuje porastu same populacije, njenom starenju i lošim navikama poput nezdrave prehrane, prekomjernom unosu alkohola, pušenju, tjelesnoj inaktivnosti, prekomjernoj tjelesnoj masi i izloženosti kontinuiranom stresu (5).

Prema rezultatima studije “Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj (EH-UH)” prevalencija AH u Hrvatskoj je 37,5%. AH je učestalija u žena (39,7%) nego u muškaraca (9).

1.1.2. Etiologija arterijske hipertenzije

Ovisno o uzroku AH dijelimo na primarnu ili esencijalnu i sekundarnu AH. Primarnoj ili esencijalnoj AH ne znamo točan uzrok. O sekundarnoj AH se govori kada je uzrok točno definiran i poznat.

Primarna ili esencijalna AH je složeni poligenski poremećaj u kojem su izmijenjeni mnogi geni koji sudjeluju u regulaciji krvnog tlaka (10). Ono što nam je danas poznato jest da postoji više od 25 rijetkih mutacija i 120 polimorfizama pojedinih nukleotida (11). Poznato je da veći broj izmijenjenih alela koji sudjeluju u regulaciji krvnog tlaka dovodi do bržeg nastupa AH (12).

U nastanku AH još veći utjecaj imaju vanjski čimbenici od kojih na krvni tlak najviše utječu nepravilna prehrana, tjelesna neaktivnost i prekomjerni unos alkohola. Pod nepravilnom prehranom se smatra prekomjerman unos soli i nedovoljan unos kalija, kalcija, magnezija, proteina i nezasićenih masnih kiselina što rezultira nastankom prekomjerne tjelesne težine i razvojem pretilosti.

Prema rezultatima Nurses' health study u 40% hipertoničara pretilost je povezana s razvojem AH, a rezultati Framingham Offspring Study upućuju kako je pretilost povezana sa razvojem AH u 78% muškaraca i 65% žena (13, 14). Poznato je kako pretilost u mlađoj životnoj dobi dovodi do bržeg razvoja AH i kako je prevalencija AH u uskoj vezi s indeksom tjelesne mase (ITM). Kombinacija pretilosti i AH ima dvije važne posljedice. Prva je ta da pretilost povećava rizik za nastanak i razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja te KBB (15). Nadalje, pretilost može uzrokovati i nastanak rezistencije na primjenjene lijekove što može zahtijevati primjenu više vrsta lijekova i invazivne oblike liječenja AH poput bubrežne simpatičke denervacije (16). Prema novim istraživanjima AH također dovodi do razvoja pretilosti (17). Kod pretilih žena i kao kod onih s šećernom bolesti tip 2 dolazi do gubitka zaštitnog djelovanja estrogena. Žene koje su u premenopauzi, a pretile su, imaju veći rizik

razvoja AH. Disfunkcija adipocita u pretilih osoba dovodi do vaskularne i sistemne inzulinske rezistencije te do poremećaja u radu simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava i renin-angiotenzin sustav (RAAS). Promjene u strukturi i funkciji bubrega, uključujući aktivaciju intrarenalnog angiotenzina II također doprinose razvoju AH u pretilih (18). Također, povišena razina urične kiseline može dovesti do disfunkcije adipocita i posljedičnog vaskularnog i bubrežnog poremećaja (19). Dolazi i do promjena u masnom tkivu i pojačanog lučenja adipokina, bioaktivnih molekula i hormona, poput leptina, rezistina, dipeptidil peptidaze (DPP-4), angiotenzinogena, TNF i IL-6. Ovi hormoni su poveznica između pretilosti te inzulinske rezistencije i AH (20).

Nadalje, utvrđena je poveznica između genetskih i okolišnih faktora koji povezuju pretilost i AH. Genetske promjene u pretilih uključuju izmjenu metilacije DNA te promjene u histonima i microRNA. Slijedovi miR-142-3p i miR-145-5p su povišeni u izrazito pretilih hipertoničara (21).

Također, disfunkcija endotela i arterijski spazam se smatraju najranijim manifestacijama vaskularnih promjena koje prethode nastanku AH u pretilih. Promjene u vanstaničnom matriksu i glatkoj muskulaturi krvnih žila doprinose nastanku arterijskog spazma (22). Disfunkcija endotela također doprinosi arterijskom spazmu, koji je izrazito povezan s inzulinskom rezistencijom (23). Postoje dvije vrste signalnih puteva inzulina u krvnim žilama: metabolički put i put faktora rasta. Metabolički put uključuje: IRS-1 (engl. *Insulin Receptor Substrate-1*), protein kinazu B (AKT), endotelnu sintetazu dušikova oksida (NOS) i fosfoinozitol-3-kinazu. Put faktora rasta uključuje: vanstanične kinaze (ERK) 1 i 2 i endotelin-1 (ET-1). U stanjima inzulinske rezistencije, metabolizam je usmjeren u korist serinske fosforilacije IRS-1, što dovodi do smanjene bioraspoloživosti NO i povećanja vaskularne rezistencije (24).

U pretilih pacijenata s AH dolazi do promjena na bubrezima zbog upalnih komponenti, disfunkcije endotela i proliferacije glatke muskulature krvnih žila. Također, dolazi i do tubulointersticijske upale kao posljedica sistemne upale, povišenih razina urične kiseline, tubulointersticijske infiltracije imunim stanicama, oksidativnog stresa i fibroze. Hiperinzulinemija i pretjerana aktivnost RAAS i simpatikusa doprinosi povećanoj resorpciji natrija što povećava volumen vanstanične tekućine (25). Također, u pacijenata sa šećernom bolesti povećana je ekspresija SGLT2 receptora (engl. *Sodium-Glucose Cotransporter-2*) što dovodi do povećane resorpcije glukoze i natrija (26).

Pretilost je povezana s pretjeranom aktivnošću simpatikusa i disfunkcijom baroreceptora. Neovisno o arterijskom tlaku, pretili bolesnici imaju povišene razine

norepinefrina, dok hipertenzivni imaju pojačan utjecaj simpatikusa na srce (27). Povišene razine leptina iz disfunkcionalnih adipocita dovode do pretjerane aktivnosti simpatikusa (28). Povećana aktivnost RAAS također je povezana s inzulinskom rezistencijom, sistemskom upalom, pretjeranom aktivnošću simpatikusa i reapsorpcijom natrija što dovodi do poremećaja rada srca i bubrega. RAAS utječe na arterijski spazam te bubrežnu i endotelnu funkciju. Porast cirkulirajućeg aldosterona također može dovesti do razvoja AH u pretilih pojedinaca. Aldosteron dovodi do vaskularnog remodeliranja koji uključuje endotelnu disfunkciju i pojačanu aktivnost glatke muskulature krvnih žila (29). Utvrđeno je da razina aldosterona pozitivno korelira s porastom ITM i inzulinske rezistencije. Nadalje, aldosteron aktivira nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidazu (NADPH) koja dovodi do porasta oksidativnog stresa i smanjene bioraspoloživosti NO (30). Spironolakton, antagonist mineralokortikoidnih receptora, može dovesti do smanjenja arterijskog tlaka i inzulinske rezistencije u pacijenata s primarnim aldosteronizmom (31). Studija provedena na miševima pokazuje da delecija gena za ekspresiju mineralokortikoidnih receptora dovodi do smanjenja kontrakcije glatke muskulature krvnih žila i arterijskog tlaka (32). Upravo zbog tih povoljnih učinaka i smanjenja razine angiotenzina II, antagonisti mineralokortikoidnih receptora se preporučuju u liječenju AH u pretilih pacijenata.

1.1.3. Klinička slika arterijske hipertenzije

AH je većinom asimptomatska bolest dok ne dođe do ireverzibilnih promjena na organima i organskim sustavima. Većinom se bolesnici javljaju zbog nespecifičnih tegoba koje mogu dovest do postavljanja dijagnoze AH. Prema ESH-ESC smjericama iz 2013. godine za postavljanje dijagnoze potrebni su detaljna anamneza, fizikalni pregled, laboratorijski nalazi te testovi za potvrdu asimptomatskog oštećenja ciljnih organa. Anamneza treba sadržavati točne podatke o prijašnjim mjerenjima arterijskog tlaka, obiteljsku anamnezu, informacije o rizičnim navikama te tjelesnim simptomima (2).

Bolesnici s AH najčešće se prezentiraju simptomima vrtoglavice, glavobolje, tinitusa i promjenama vida (33). Također možemo naći i simptome koji ukazuju na oštećenje drugih organa poput srca (bol u prsima, nedostatak daha), bubrega (poliurija, hematurija, nikturija) te periferih arterija (klaudikacije, hladnoća udova). Fizikalni pregled bi osim standardnog mjerenja arterijskog tlaka trebao obuhvatiti auskultaciju srca, karotidnih i renalnih arterija. Također, treba izmjeriti visinu, težinu, opseg nadlaktice, struka i bokova te izračunati indeks tjelesne mase (ITM) i omjer struk/bokovi (WHR) (engl. *Waist Hip Ratio*) (2).

Fizikalni pregled bi mogao ukazati i na postojanje sekundarne AH. Lice poput punog mjeseca (engl. "*Moon Face*"), nakupljanje masnog tkiva u području vrata (engl. "*Buffalo Hump*"), strije po koži, intolerancija glukoze, te visceralna pretilost mogu ukazivati na postojanje Cushingovog sindroma. Auskultacija abdominalnih šumova nas može uputiti na stenozu bubrežnih arterija. Prekordijalni šum i razlika u palpaciji pulsa između gornjih i donjih udova može pobuditi sumnju na koartakciju aorte. Feokromocitom, tumor srži nadbubrežne žlijezde, je najčešće praćen jakim napadajima glavobolje, palpitacija, znojenja i blijedila (34).

Osim standardnih laboratorijskih pretraga koje uključuju određivanje hemoglobina, hematokrita, kolesterola i triglicerida, glukoze u krvi, ureje, kreatinina, kalija, kalcija i fosfora, svakako treba učiniti i snimak 12-odvodnog elektrokardiograma (EKG) te pregledati očni fundus. EKG se smatra važnim prediktorom kardiovaskularnih incidenata pogotovo u pacijenata starijih od 55 godina (35). Također, EKG-zapis je izričito važan u otkrivanju aritmija, ishemije i hipertrofije lijeve klijetke. Fundoskopija se koristi za stupnjevanje AH prema studiji Keith, Wagener i Barker iz 1939. godine. U sistemskim i meta analizama je dokazana povezanost između širine polumjera venula i moždanog udara (36). Za provjeru funkcije bubrega gledamo vrijednosti kreatinina u serumu i/ili izlučivanje albumina u mokraći. Procijenu bubrežne funkcije računamo prema CKD-EPI formuli (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula*) ili MDRD formuli (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*). Za izračun glomerularne filtracije (GFR) prema tim formulama potrebno je imati serumsku vrijednost kreatinina, spol, godine i rasnu pripadnost.

1.1.4. Komplikacije arterijske hipertenzije

Komplikacije AH možemo podijeliti na hipertenzivne i aterosklerotske promjene. Hipertenzivne promjene su odraz povišenog krvnog tlaka, a u njih ubrajamo hipertrofiju lijeve klijetke, zatajivanje srca, oštećenje bubrežne funkcije, cerebralno krvarenje, encefalopatiju, disekciju aorte i malignu hipertenziju. Iako AH nije jedini čimbenik aterosklerotskih promjena značajno doprinosi razvoju njenih posljedica poput infarkta miokarda, koronarne bolesti, ishemijskog inzulta i bolesti perifernih arterija.

Srce je i dalje najteže pogođen organ u nekontroliranih hipertoničara. U hipertoničara je dvostruko veća opasnost od koronarne bolesti, infarkta miokarda i iznenadne smrti te trostruko veći rizik za razvoj zatajivanja srca nego li u normotoničara. Patofiziološki, zbog porasta sistoličkog opterećenja i povećanog stresa te istezanja srčanih stijenki dolazi do hipertrofije lijeve klijetke. Prema rezultatima Framingham Heart Study hipertrofija lijeve klijetke je najbolji

nezavisni pretkazatelj smrtnog ishoda koji se nakon 5 godina dogodio u 33% muškaraca i 21% žena. Hipertrofija lijeve klijetke povećava potrebu za kisikom, smanjuje sposobnost vazodilatacije koronarnih arterija i tako povećava mogućnost nastanka ishemije i aritmija u bolesnika s AH.

Nadalje, dugotrajna AH dovodi do strukturalnih i funkcionalnih promjena bubrega. Ako se ne liječi AH dovodi i do razvoja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije. AH dovodi do promjena endotela i povećane propusnosti što rezultira nakupljanjem različitih makromolekula u interlobularnim i aferentnim arterijama. Zbog povećanog intraluminalnog tlaka dolazi do posljedične hipertrofije medije, hijalinolize i posljedničnog smanjivanja lumena arterija. Taj proces, poznat kao benigna nefroskleroza, je još uvijek reverzibilan, nakon kojeg nastupa maligna nefroskleroza. Povećani intraglomerularni tlak rezultira povećanim prolaskom albumina što rezultira mikroalbuminurijom, koja je najčešće prvi znak zahvaćenosti bubrega u AH.

Većina inzulta u hipertoničara je ishemijskog uzroka (80%). Najveći broj incidenata se zbiva u ranim jutarnjim satima zbog porasta aktivnosti endokrinog sustava, porasta tlaka i povećane agregabilnosti trombocita. Opasnost nose i preniske vrijednosti tlaka koje su najčešće jatrogeno izazvane te dovode do nastanka periventrikularnih cerebralnih lakuna. Hipertenzivna encefalopatija je akutno stanje s pridruženim visokim arterijskim tlakom, poremećajem svijesti i vrtoglavicama, porastom intrakranijalnog tlaka te retinopatijom s edemom papile.

Arterije u AH su oštećene zbog pulsatilne osobine krvnog tlaka, oštećenja endotelnih stanica i remodeliranja stanica glatke muskulature krvnih žila. To dovodi do daljnjeg smanjenja lumena i porasta perifernog otpora. AH, uz hiperlipidemiju, je najvažniji čimbenik za razvoj aterosklerotskih promjena. Glavni način djelovanja AH na nastanak ateroskleroze jest mehaničko oštećenje endotelnih stanica zbog promijenjene hemodinamike, odnosno pojačane snage toka krvi na mjestima gdje struja krvi neposredno udara o stijenku arterije (37).

1.1.5. Liječenje arterijske hipertenzije

Razlikujemo dva pristupa u liječenju AH. Prema ESH-ESC smjernicama iz 2003. godine rezultati meta-analize randomiziranih kliničkih pokusa učinjenih između 1965. i 1995. godine pokazuje kako se sniženjem krvnog tlaka značajno smanjuje rizik kardiovaskularnih oboljenja (38).

Prvi pristup u liječenju obuhvaća nefarmakološke mjere koje najčešće zahtjevaju promjenu životnih navika. Neka istraživanja pokazuju da promjena životnih navika može biti jednako uspješna kao terapija lijekovima u snižavanju krvnog tlaka (39).

Prva od preporučenih promjena je restrikcija unosa soli. Povećan unos soli je povezan s porastom ekstracelularnog matriksa i perifernog vaskularnog otpora zbog pojačane aktivnosti simpatikusa (40). Uobičajan unos soli u razvijenim zemljama je oko 9-12 g na dan. Istraživanja pokazuju da restrikcija na 5 g soli na dan može smanjiti sistolički krvni tlak 1-2 mmHg u normotenzivnih i 4-5 mmHg u hipertenzivnih bolesnika (41).

Sljedeća preporuka u liječenju AH je smanjenje unosa alkohola. Dokazano je da povećan unos alkohola izravno povećava krvni tlak. U studiji PATHS (engl. *The Prevention And Treatment of Hypertension Study*) intervencijska skupina pokazala je sniženje krvnog tlaka do 1,2 mmHg nakon redukcije unosa alkohola za 50% za razliku od kontrolne skupine u periodu od 6 mjeseci (42). Prema ESH-ESC smjernicama iz 2013. godine hipertenzivni muškarci ne bi trebali konzumirati više od 20 do 30 g etanola dnevno, dok hipertenzivne žene ne više od 10 do 20 g dnevno. Tjedni unos etanola ne bi trebao biti veći od 140 g za muškarce i 80 g za žene (2).

Za bolesnike s AH je iznimno važno pridržavati se zdrave prehrane i kontrolirati tjelesnu težinu. Preporuča se dijeta s puno povrća, cjelovitih žitarica, proteina iz biljnog podrijetla, mliječnih proizvoda i vlakana. U normotenzivnih osoba preporučeni ITM je ≤ 25 kg/m² te opseg struka manji od 102 cm za muškarce i 88 cm za žene. Gubitak težine može doprinjeti učinku antihipertenzivnih lijekova. Uz zdravu prehranu se svakako preporučava redovita tjelesna aktivnost. Aerobne vježbe smanjuju krvni tlak i mogućnost razvoja kardiovaskularnih incidenata. Rezultati meta analize pokazali su kako aerobno vježbanje smanjuje sistolički i dijastolički tlak za 2,4-3,0 mmHg u normotenzivnih i 4,9-6,9 mmHg u hipertenzivnih osoba (43). Hipertenzivni bolesnici bi trebali provoditi barem 30 minuta dnevno, 5 do 7 dana u tjednu, umjereno intenzivnih dinamičnih vježbi poput hodanja, trčanja, bicikliranja i plivanja (44). Posljednja preporuka se odnosi na potpuni prestanak pušenja. Pušenje uzrokuje porast krvnog tlaka i pulsa, 15 minuta nakon cigarete, izravnom stimulacijom simpatičkog sustava (45). Porast krvnog tlaka također potiče izravna stimulacija baroreceptora i porast koncentracije kateholamina (46). Pušenje je značajan čimbenik koji doprinosi razvoju kardiovaskularnog rizika stoga bi se svakom hipertoničaru trebao savjetovati prestanak pušenja.

Drugi pristup liječenja AH obuhvaća farmakološke mjere. Prema ESH-ESC smjernicama iz 2013. godine imamo pet osnovnih grupa lijekova za liječenje AH. Tu spadaju tiazidski diuretici, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala (CA), ACE inhibitori (ACEI) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB). Osim pet glavnih skupina antihipertenziva,

najnovije ESH/ESC smjernice kao ostale antihipertenzive navode blokatore α_1 receptora, inhibitore renina, antagoniste aldosterona, antiadrenergike koji djeluju centralno te lijekove s učinkom na arterijsku glatku muskulaturu (npr. natrijev nitroprusid kod hipertenzivne krize). Neka klinička stanja ili pridružene bolesti preferiraju određenu skupinu lijekova koje su se u randomiziranim kliničkim studijama pokazala superiornijima u odnosu na druge (2). Prema novim ESH-ESC smjernicama iz 2018. godine kao početna terapija se preporučuje upotreba dvaju lijekova u fiksnoj kombinaciji (dva lijeka u jednoj tableti). Preporučena početna kombinacija za liječenje nekomplikirane arterijske hipertenzije uključuje ACEI ili ARB uz CA ili diuretik u fiksnoj kombinaciji. Pojačani tretman bi uključivao ACEI ili ARB uz CA i diuretik, također u fiksnoj kombinaciji. Bolesnici kojima se ni uz takvu terapiju ne uspiju postići ciljne vrijednosti arterijskog tlaka, preporučuje se uvođenje spironolaktona ili se mogu uvesti α -blokator ili β -blokator (3).

Tablica 3. Antihipertenzivno liječenje. Lijekovi kojima treba dati prednost u određenim stanjima (prema smjernicama ESH/ESC 2013. godine) (2)

Supkliničko oštećenje organa	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofija lijeve klijetke • Asimptomatska ateroskleroza • Mikroalbuminurija • Renalna disfunkcija 	<ul style="list-style-type: none"> • ACEI, CA, ARB • CA, ACEI • ACEI, ARB • ACEI, ARB
Klinički događaj	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> • Raniji cerebrovaskularni inzult • Raniji infarkt srca • Angina pectoris • Zatajivanje srca • Fibrilacija atrijska • Bubrežno zatajivanje/ proteinurija • Periferna arterijska bolest 	<ul style="list-style-type: none"> • Bilo koji antihipertenziv • BB, ACEI, ARB • BB, CA • Diuretik, BB, ACEI, ARB, antagonisti aldosterona • ARB, ACEI, • ACEI, ARB • ACEI, CA
Stanja	Preferirani lijekovi
<ul style="list-style-type: none"> • Izolirana sistolička hipertenzija (stariji) • Metabolički sindrom • Šećerna bolest • Trudnoća • Crna rasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretik, CA • ACEI, ARB, CA • ACEI, ARB • CA, metildopa, BB • Diuretik, CA

ACEI: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; **ARB:** blokatori angiotenzinskih receptora; **CA:** blokatori kalcijevih kanala; **BB:** beta blokator

Pojedini antihipertenzivni lijekovi imaju točno definirana stanja u kojima su kontraindicirani (**Tablica 4.**)

Tablica 4. Apsolutne i relativne kontraindikacije za propisivanje određenih antihipertenzivnih lijekova (2)

Lijek	Apsolutna kontraindikacija	Relativna kontraindikacija
Diuretici	Giht	Metabolički sindrom, intolerancija glukoze, trudnoća, hiperkalcijemija, hipokalijemija
Beta blokatori	Astma, AV blok (2 ili 3 stupanj)	Metabolički sindrom, intolerancija glukoze, KOPB, sportaši
Blokatori kalcijevih kanala (dihidropiridinski)		Tahiaritmija, zatajenje srca
Blokatori kalcijevih kanala (verapamil, diltiazem)	AV blok (2 ili 3 stupanj), zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke	
ACE inhibitori	Trudnoća, angioneurotski edem, obostrana stenoza bubrežne arterije, hiperkalcijemija	Moguća trudnoća
Blokatori angiotenzinskih receptora	Trudnoća, obostrana stenoza bubrežne arterije, hiperkalcijemija	Moguća trudnoća
Antagonisti mineralokortikoidnih receptora	GFR manji od 30 ml/min, hiperkalcijemija	

Farmakološka terapija AH može se provoditi kao monoterapija ili kombinacija dvaju ili više lijekova. Prednost monoterapije je u lakšoj primjeni samog lijeka, ali ukoliko se pojedinim antihipertenzivnim lijekom ne postiže odgovarajuća vrijednosti krvnog tlaka bolesnici mogu proći mukotrpan proces pronalaska novog lijeka. Meta analiza koja obuhvaća više od 40 studija pokazuje kako kombinacija bilo koja dva antihipertenzivna lijeka dovodi do većeg sniženja krvnog tlaka nego primjena samo jednog lijeka (47). Ukoliko bolesnik ima blagi porast krvnog tlaka i nizak ili umjereni rizik za kardiovaskularne incidente onda može započeti s monoterapijom, a ukoliko ne dođe do očekivanog uspjeha povećati dozu istog lijeka ili promijeniti u drugi. Ukoliko i dalje ne dolazi do očekivanog rezultata ili pacijent u samom početku ima jako visoke vrijednosti krvnog tlaka i veliki rizik za kardiovaskularne incidente onda se može primjeniti kombinacija dva lijeka ili dodati i treći. Prema ESH-ESC smjernicama iz 2013. godine najpoželjnije kombinacije antihipertenzivnih lijekova su: tiazidni diuretici s ACE inhibitorima, tiazidni diuretici s blokatorima angiotenzinskih receptora, tiazidni diuretici s blokatorima kalcijevih kanala i ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala. Poželjna

kombinacija, ali s pojedinim ograničenjima, jest kombinacija beta blokatora i tiazidnih diuretika. Jedina nepoželjna kombinacija je između dva blokatora RAAS (2). Studije ONTARGET (engl. *The ONGoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) (48) i ALTITUDE (engl. *Cardiorenal End Points in a Trial of Aliskiren for Type 2 Diabetes*) (49) pokazuju kako kombinacija ACE-inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora dovodi do brže progresije KBB ka završnom stadiju zatajenja bubrežne funkcije i razvoja većeg broja nuspojava. Također, postoje fiksne kombinacije lijekova kod kojih u jednoj piluli nalazimo kombinaciju više antihipertenzivnih lijekova. Najčešće su to jedan od blokatora RAAS, diuretik i blokator kalcijevih kanala. U posljednje vrijeme se tim kombinacijama još nadoda statin i/ili niskodozni aspirin zbog toga što većina pacijenata s AH ima dislipidemiju i visok rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja.

1.2. REZISTENTNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (RAH)

ESH-ESC smjernice definiraju RAH kada promjena životnog stila i upotreba najmanje triju antihipertenziva, od kojih je jedan diuretik, u adekvatnoj dozi ne snižavaju sistolički i dijastolički arterijski tlak na zadovoljavajući način. Prevalencija RAH iznosi 5-30% cjelokupne populacije AH. RAH je povezan s visokim rizikom kardiovaskularnih i bubrežnih oboljenja (2). Prevalencija RAH u bolesnika s KBB je dvostruko veća nego li u bolesnika bez KBB. Također, prevalencija RAH raste sa smanjenjem GFR i porastom albuminurije (50). U studiji CRIC (engl. *The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*) od 3 612 pacijenata s KBB 42% je imalo RAH (51). Kriteriji koji se povezuju uz RAH su starija dob, ženski spol i Afro-Američka rasa (52). Nadalje, spomenuti pojedinci imaju veću prevalenciju oštećenja ciljnih organa, kardiovaskularnih incidenata i zatajenja bubrežne funkcije. Također češće su pretili i imaju šećernu bolest (53). Postavljeno je nekoliko teorija o povezanosti RAH i šećerne bolesti. Najzastupljenija teorija je da povišena razina aldosterona dovodi do promjene u signalnom putu inzulina što dovodi do nastanka inzulinske rezistencije (54). Nažalost, u literaturi se ne nalazi podataka o točnoj prevalenciji RAH među bolesnicima sa šećernom bolesti.

RAH može biti prava ili lažna. Lažna RAH je najčešće povezana s neadekvatnom primjenom antihipertenzivnih lijekova ili neispravnim mjerenjem krvnog tlaka poput uporabe neodgovarajuće manžete za određenu veličine ruke. Prava RAH može biti uzrokovana životnim navikama poput pretilosti i prekomjernom stimulacijom simpatikusa, prekomjernim unošenjem alkohola ili prekomjernim unosom soli koji može rezultirati sistemskom vazokonstrikcijom i retencijom vode što može smanjiti djelovanje antihipertenzivnih lijekova. RAH također može

biti povezana s obstruktivnom apneom u snu koja zbog noćne hipoksije i stimulacije kemoreceptora može dovesti do trajne vazokonstrikcije. Obstruktivna apneja u snu se nalazi u 60-70% bolesnika s RAH (55). Uvijek treba tragati za sekundarnom AH kao mogućem uzroku RAH. Primarni aldosteronizam se nalazi u 7-20% bolesnika s RAH (56), a obostrana stenoza bubrežnih arterija se nalazi u 2-24% bolesnika s RAH (55).

Tablica 5. Potencijalni sekundarni uzroci RAH i testovi za njihovu potvrdu (37)

Uzrok sekundarne AH	Test za potvrdu
Stenoza renalne arterije	CT angiografija
Primarni aldosteronizam	Razina aldosterona
Feokromocitom	CT ili MR abdomena ili zdjelice, određivanje metanefrina u urinu
Cushingov sindrom	Kortizol u 24 h urinu, test supresije deksametazonom
Obstruktivna apnea u snu	Polisomnografija

Također, provedeno je istraživanje o povezanosti pretilosti i RAH. U studiji u kojoj su bile uspoređivane razine leptina i aldosterona, utvrđeno je da su razine oba hormona bile značajno povišene u ispitanika s RAH uspoređbi s grupom ispitanika sa dobro reguliranom AH. Razina serumskog leptina je pozitivno korelirala s povišenim sistoličkim i dijastoličkim krvnim tlakom (57). U drugoj studiji sa 38 ispitanika s nekontroliranom AH i 51 ispitanikom s kontroliranom AH, pronađene su značajno povišene razine leptina te snižene razine adiponektina u skupini s nekontroliranom AH (58). Adiponektin regulira inzulinsku osjetljivost, a njegova razina je za 50% niža u pretilih ispitanika.

Dio bolesnika s RAH može postići snižavanje krvnog tlaka ukoliko se poveća doza diuretika, ali većina zahtjeva primjenu više od 3 antihipertenzivna lijeka. Svakako u terapiji bi se prvo trebala optimizirati doza diuretika. Rezultati observacijske studije s preko 3 500 ispitanika s RAH pokazali su kako se s odgovarajućom primjenom diuretika poboljšava kontrola arterijskog tlaka (59). Klortalidon je dva puta potetniji od hidroklorotiazida i uspješniji od lizinoprila u sprječavanju razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja u ispitanika s RAH (60, 61). Klortalidon bi se stoga trebao koristiti kao inicijalna terapija za RAH.

Nakon prilagodbe doze diuretika, kombinacija ACE-inhibitora i blokatora kalcijevih kanala bi se trebala propisati u liječenju RAH. Ova kombinacija antihipertenzivnih lijekova u liječenju RAH je superiornija od kombinacije samih ACE-inhibitora i tiazidskih diuretika u smanjenju kardiovaskularnih rizika. Rezultati ranijih studija pokazali su kako je u 60% ispitanika s RAH, kombinacija blokatora angiotenzinskih receptora i blokatora kalcijevih

kanala uspješno kontrolirala povišeni krvni tlak, dok inicijalna terapija tri druga antihipertenzivna lijeka uključujući diuretik nije to uspjela postići (62).

Potencijalni tretmant u terapijskom pristupu RAH je radiofrekvencijska denervacija renalnih arterija. Međutim ovaj tretmant još uvijek nije pokazao zadovoljavajuće rezultate vjerojatno zbog malog uzorka testiranih bolesnika ili nepotpune denervacije svih renalnih arterija. Studija SYMPPLICITY HTN-3 (engl. *A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension*) nije pokazala zadovoljavajuće rezultate u smanjenju arterijskog tlaka u periodu praćenja od 6-12 mjeseci nakon renalne denervacije (63). Za razliku od ranije navedenog, rezultati studije DENERHTN (engl. *Renal Denervation for Hypertension*) pokazali su smanjenje arterijskog tlaka za 6 mmHg nakon kombinacije renalne denervacije i oralnih antihipertenziva u liječenju RAH u usporedbi s grupom koja je uzimala samo oralne antihipertenzive (64). Druga metoda u liječenju RAH je stimulacija karotidnih baroreceptora. U jednoj kohortnoj studiji 23 ispitanika sa 3 ili 4 stadijem KBB i RAH bili su podvrgnuti stimulaciji karotidnih baroreceptora te su u šestomjesečnom praćenju pokazali izrazito smanjenje arterijskog tlaka i albuminurije (65).

1.3. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I KRONIČNA BUBREŽNA BOLEST

AH i kronična bubrežna bolest (KBB) imaju jedinstven odnos u kojem su međusobni uzrok i posljedica. Esencijalna AH je drugi vodeći uzrok KBB iza šećerne bolesti (66). KBB je klinički sindrom obilježen progresivnim i trajnim oštećenjem svih funkcija bubrega: ekskrecijske, metaboličke i endokrine. Globalna prevalencija KBB je 11-13%. Najčešće zastupljeni stadij zatajenja bubrežne funkcije stadij 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²) i iznosi 7,6% (67). AH pogađa oko 80-85% pacijenata s KBB te ima veću prevalenciju kod onih s lošijom funkcijom bubrega. MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) studija pokazuje rast prevalencije AH s 65% na 95% s otpadanjem glomerularne filtracije s 85% na 15% (68). Uz dijabetičku bolest bubrega i hipertenzivnu nefropatiju, ostali vodeći uzroci KBB su kronični glomerulonefritis, policistična bolest bubrega i kronični pijelonefritis (69).

Patofiziologija u KBB označava u prvom redu smanjen broj nefrona i poremećen odnos bubrežnih tubula što rezultira smanjenom izlučivanju natrije i vode i posljedničnom nastanku ili pogoršanju AH (57). KBB se često povezuje s tzv. "AH osjetljivom na sol" (engl. "*Salt Sensitive Hypertension*"). Osjetljivost na sol se smatra nesposobnošću bubrega da odgovori na veliki unos soli što rezultira nekontroliranom AH. Češće se viđa u starijih, pacijenata s oslabljenom glomerularnom filtracijom, nekih genetskih poremećaja i Afroamerikanaca (58).

Drugi važni čimbenik KBB je pojačana aktivnost RAAS. U KBB dolazi do smanjene perfuzije bubrega što bubreg prepoznaje kao smanjenje krvnog tlaka te zbog toga pojačano aktivira RAAS. Bubrež luči renin koji dovodi do lučenja angiotenzina II koji je najvažniji čimbenik RAAS. Angiotenzin II dovodi do posljedničkog lučenja aldosterona, jakog vazokonstriktivnog odgovora i aktivacije simpatikusa (70). Endotelin I je također povišen u bolesnika s KBB i AH te dovodi do povišenja krvnog tlaka, nastanka upalne reakcije i sistemske fibroze (71). Za razliku od endotelina I, razina dušičnog oksida (NO) je smanjena u bolesnika s KBB. Mnogi faktori doprinose manjku NO poput endotelne disfunkcije, smanjene sinteze zbog manjka arginina te povećane razgradnje zbog povećanog broja inhibitora sinteze. Posljednje, neki lijekovi koji se koriste u KBB, naročito stimulatori eritropoeze (sintetski eritropoetini), dovode do pogoršanja AH. To je najvjerojatnije rezultat povećanja hematokrita i gustoće krvi, ali i proizvodnje tromboksana, vazokonstriktivnog prostaglandina. Upravo zbog smanjene količine NO dolazi do prevlasti vazokonstriktivnih spojeva koji još više doprinose AH (72). Ciljne vrijednosti krvnog tlaka u AH povezanog s KBB se razlikuju u pojedinim medicinskim društvima. U **tablici 6.** imamo prikaz nekih od smjernica, a podebljane su KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) i JNC 8 (engl. *The Eight Joint National Committee*) jer se one posebno odnose na pacijente s KBB.

Liječenje AH u bolesnika s KBB bi prvo trebalo biti usmjereno na promjenu životnih navika. Navedena mjera je jednako važna kao medikamentozno liječenje. Rezultati ranije studije pokazuju kako su bolesnici s KBB stadij 3 ili 4 koji su se pridržavali dijete s niskim unosom soli postigli sniženje krvnog tlaka 4-10 mmHg, smanjenje proteinurije i albuminurije (73). Nadalje, rezultati meta analize pokazali su jasnu povezanost između pogoršanja bubrežne funkcije i AH u bolesnika s KBB koji su imali visok unos soli, više od 4,6 g na dan. Aktualne smjernice preporučuju unos soli manji od 2,3 g na dan (KDOQI, engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) ili manje od 1,5 g na dan (US Department of Health) (74).

ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora čine prvu liniju liječenja AH u bolesnika s KBB sa ili bez proteinurije. Navedeni antihipertenzivni lijekovi smanjuju proteinuriju za 30-35%, snižavaju krvni tlak i usporavaju progresiju KBB (75). Diuretici se mogu koristiti kao prva linija u liječenju AH samo kad imamo prisutne edeme. Tiazidni diuretici gube svoju funkciju s opadanjem razine glomerularne filtracije ispod 30 ml/min/1,73 m² te se upravo zbog toga prednost daje diureticima Henleove petlje. Drugu liniju antihipertenzivnih lijekova čine blokatori kalcijevih kanala, posebno ne dihidropiridinski (diltiazem, verapamil) koji dovode do značajnog smanjenja proteinurije (30-39%) (76). Rezultati ACCOMPLISH (engl. *The Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living*

with Systolic Hypertension) studije iz 2008. godine pokazali su kako kombinacija ACE-inhibitora i blokatora kalcijevih kanala dovodi do značajnog poboljšanja funkcije bubrega i srca, za razliku od kombinacije ACE-inhibitora i diuretika (77). Kao treća linija u liječenju AH mogu se koristiti beta blokatori i antagonisti aldosterona. Iako bi beta blokatori trebali doprinjeti smanjenju simpatičkog djelovanja u KBB, studije pokazuju ograničeno djelovanje bez značajne razlike prema ostalim antihipertenzivnim lijekovima (78). Antagonisti aldosterona bi se trebali pažljivo koristiti zbog mogućnosti nastanka hiperkalijemije ili pogoršanja bubrežne funkcije. Kod RAH se preporuča upotreba alfa blokatora, lijekova s direktinim vazodilatatornim ili centralnim djelovanjem. U **tablici 7.** imamo pregled navedenih antihipertenzivnih lijekova s obzirom na preporučeni redoslijed liječenja AH u bolesnika s pridruženom KBB.

Tablica 6. Ciljne vrijednosti krvnog tlaka u AH povezanoj s KBB prema pojedinim medicinskim društvima (68)

Smjernice	Populacija	Ciljni krvi tlak (mmHg)
NICE 2011	Mlađi od 80 g. Stariji od 80 g.	140/90 150/90
KDIGO 2012	KBB, albumini u urinu manji od 30 mg/dan KBB, albumini u urinu veći od 30 mg/dan KBB, stariji od 65 g.	140/90 130/80 140/90
ADA 2013	Dijabetičari	140/90 ili 130/80
ESH-ESC 2013	Mlađi od 80 g. Stariji od 80 g.	140/90 (140/90 u dijabetičara) 140-150/90-85
JNC 8 2014	Mlađi od 60 g., KBB ili diabetes Stariji od 60 g.	140/90 150/90

Tablica 7. Izbor antihipertenzivnih lijekova za liječenje AH s pridruženom KBB (68)

Prva linija	Druga linija	Treća linija	Rezistentna AH
ACE-inhibitori, ARB (uvijek kod proteinurije)	Blokatori kalcijevih kanala	Beta blokatori	Alfa blokatori
	Diuretici (prvo tiazidi, zatim Henleove petlje)	Antagonisti aldosterona	Direktni vazodilatatori
			Lijekovi s centralnim djelovanjem

1.4. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I ŠEĆERNA BOLEST

AH je prisutna u 50% bolesnika s šećernom bolesti tipa 1 ili 2 te značajno doprinosi razvoju mikro i makrovaskularnih oboljenja (79). Hipertoničari s šećernom bolesti imaju 4 puta veći rizik razvoja kardiovaskularnih oboljenja (80). Rezultati meta analize 102 prospektivne studije koje su uključivale 698,782 ispitanika pokazali su kako šećerna bolest nosi 2 puta veći rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, moždanog udara i smrti uzrokovanu srčanim zatajenjem, infarktom miokarda, aritmijama i aneurizmom aorte (81). Rezultati Framingham Heart Study su pokazali kako hipertoničari u trenutku dijagnosticiranja šećerne bolesti imaju višu stopu smrtnosti a od svih uzroka (32 vs 20 na 1000 u godinu dana; $p < 0,01$) i smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnih bolestima (52 vs 31 na 1000 u godinu dana; $p < 0,01$) u usporedbi sa normotenzivnim dijabetičarima (82). Predviđa se da će u zemljama Europske unije doći do porasta prevalencije KBB za 3,2% u bolesnika sa šećernom bolesti (83).

U nedijabetičnih pojedinaca prevalencija AH je veća u muškaraca nego u žena sve do 64 godine kada se prevalencija izjednačuje (84). Žene koje imaju poremećenu toleranciju glukoze ili šećernu bolest imaju veći rizik oboljevanja od AH nego muškarci istih godina koji imaju uravnoteženu toleranciju glukoze (85).

Nekoliko mehanizama je predloženo kako bi se objasnila povezanost između šećerne bolesti i AH. Vjeruje se da je njihova poveznica adrenergični sustav koji djeluje prvenstveno na razini RAAS. Drugi mehanizam uključuje kalcij-kalmodulin sustav. Neke studije pokazuju kako je upravo taj sustav poremećen u bolesnika s AH i šećernom bolesti te posljedično uzrokuje porast intracelularnog kalcija što dovodi do inhibicije transkripcije gena za inzulin u

β -stanicama gušterače. Ove promjene dovode do razvoja bolesti bubrega, porasta ekstracelularnog volumena i krutosti arterija (86).

Kontrola krvnog tlaka je iznimno važna u dijabetičara radi prevencije mikrovaskularna i makrovaskularnih oboljenja. U 9-godišnjem praćenju dijabetičari s AH koji su bili podvrgnuti strogoj kontroli krvnog tlaka (srednji arterijski tlak 144/82 mmHg) su imali značajno smanjenje rizika za razvoj komplikacija šećerne bolesti za razliku od kontrolne grupe (srednji arterijski tlak 154/87 mmHg) (87).

Optimalna vrijednost krvnog tlaka za dijabetičare bi trebala biti individualna. Prema ESH-ESC smjernicama iz 2013. godine tlak bi trebao biti 140/85 mmHg, a u dijabetičara s proteinurijom sisolički tlak ≤ 130 mmHg (2). Prema smjernicama JNC 8 (engl. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) krvni tlak za dijabetičare sa ili bez prisutne KBB bi trebao biti $\leq 140/90$ (88) dok ADA (engl. *American Diabetes Association*) preporučuje strogu kontrolu krvnog tlaka u dijabetičara koji bi trebao biti $\leq 130/80$ mmHg (89). Rezultati meta analize koja je obuhvatila 13 velikih studija pokazuje kako daljnje smanjenje sistoličkog krvnog tlaka ispod 130 mmHg u hipertoničara sa šećernom bolesti i hipertoničara s poremećenom tolerancijom glukoze samo smanjuje rizik cerebrovaskularnih incidenata, a nema daljni utjecaja na smanjenje pojavnosti srčanih, bubrežnih te mrežničnih komplikacija. Za razliku od toga povećan je rizik razvoja hiperkalijemije, hipotenzije, aritmija i bradikardije (90).

Za kontrolu AH u bolesnika sa šećernom bolesti, kao i u ostalih hipertoničara, od iznimne je važnosti promjena životnih navika. One uključuju smanjenje unosa soli, gubitak tjelesne težine, pojačanu tjelesnu aktivnost, prestanak pušenja i smanjenje unosa alkohola. DASH (engl. *The Dietary Approach to Stop Hypertension*) je dijeta osmišljena od strane američkog saveza NHLBI (engl. *United States National Heart, Lungs and Blood Institute*) u svrhu prevencije i kontrole AH. Ova dijeta sadržava prehranu bogatu voćem, povrćem, cjelovitim žitaricama, mliječnim proizvodima niskog postotka masnoće, a isključuje hranu bogatu rafiniranim ugljikohidratima, kolesterolom i zasićenim masnim kiselinama. Pridržavanje ove dijete dovodi do sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka, tjelesne težine, opsega struka, razine glukoze u krvi, hemoglobina A1C i lipoproteina niske gustoće (engl. *Low Density Lipoproteins*, LDL) (91). Već nakon 8 tjedana pridržavanja DASH dijeta dolazi do smanjenja jetrenih aminotransferaza, C-reaktivnog proteina i serumske razine fibrinogena što je izuzetno važno u šećernoj bolesti jer može dovesti do smirenja upalne komponente bolesti (92).

Izbor antihipertenzivnih lijekova u osoba oboljelih od šećerne bolesti treba provesti individualno prema postojećim komorbiditetima te efikasnosti i podnošljivosti pojedinog antihipertenzivnog lijeka. Terapiju treba započeti nekim od blokatora RAAS. Skupina od 3 577 ispitanika s AH i šećernom bolesti koja je koristila ramipril (ACE-inhibitor) je imala značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka (93). Rezultati LIFE (engl. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) studije pokazali su smanjene smrtnosti i poboljšanja u ispitanika sa AH i šećernom bolesti koji su liječeni losartanom (blokator angiotenzinskih receptora) u usporedbi s onim ispitanicima koji su liječeni atenololom (β -blokator) (94). Osim snižavanja krvnog tlaka blokatori RAAS dovode do smanjenja upale, oksidativnog stresa, inzulinske rezistencije i vaskularne disfunkcije. U drugoj liniji antihipertenzivnih lijekova su tiazidni diuretici i blokatori kalcijevih kanala. Tiazidni diuretici mogu uzrokovati hipokalijemiju, hipomagnezijemiju i hiperuricemiju i tako dovesti metaboličke neravnoteže pogoršavajući toleranciju glukoze (95). β -blokatori se ne koriste često u liječenju AH u dijabetičara jer mogu pogoršati inzulinsku rezistenciju osim u bolesnika koji imaju dodatno srčano zatajenje. Nebivolol, selektivni blokator β 1-adrenergičnih receptora s NO-vazodilatatornim djelovanjem, ne dovodi do debljanja i posljednične inzulinske rezistencije (96).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj je istražiti učestalost i osobitosti RAH u hipertoničara koji se liječe u nefrološkoj ambulanti pri Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split te postoje li razlike u starosti bolesnika, pokazateljima nutritivnog statusa i bubrežne funkcije s obzirom na postojanje RAH.

2.2. Hipoteza

1. Učestalost arterijske hipertenzije u bolesnika koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
2. Učestalost rezistentne arterijske hipertenzije u bolesnika sa AH koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
3. Učestalost rezistentne arterijske hipertenzije u bolesnika sa AH i KBB koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
4. Učestalost rezistentne arterijske hipertenzije u bolesnika sa AH i šećernom bolesti koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
5. Postoje razlike u starosti, antropometrijskim parametrima, parametrima bubrežne funkcije te parametrima arterijskog tlaka između bolesnika koji uzimaju manje od tri antihipertenzivna lijeka i bolesnika koji uzimaju tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik.
6. Učestalost uzimanja fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova u bolesnika sa AH koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
7. Postoje razlike u antropometrijskim parametrima te parametrima bubrežne funkcije između bolesnika s obzirom na uzimanje fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova.
8. Postoje razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima arterijskog tlaka među ispitanicima koji su imali imali dijagnozu AH i KBB (N=85) s obzirom na vrijednosti CSAT (≤ 130 mmHg ili > 130 mmHg). i CDAT (≤ 90 mmHg ili > 90 mmHg).
9. Postoji povezanost između duljine liječenja AH i šećerne bolesti, dobi bolesnika, antropometrijskih parametara, pokazatelja bubrežne funkcije i parametara arterijskog tlaka u bolesnika sa AH.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno među bolesnicima koji se liječe u Nefrološkoj ambulanti Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

Glavni ulazni podaci za svakog ispitanika bili su: dob, spol, tjelesna težina (kg), tjelesna visina (cm), opseg struka (cm), opseg nadlaktice (cm). Također, za svakog ispitanika zabilježen je podatak o postojanju AH, šećerne bolesti, KBB, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja. U istraživanje smo zabilježili i podatke o uzimanju antihipertenzivne terapije, vrsti antihipertenzivne terapije, broju antihipertenzivnih lijekova, vrsti terapije za šećernu bolest te podatke o uzimanju statina.

Glavne mjere ishoda za svakog ispitanika bile su: ITM (kg/m^2), GFR (ml/min/1.73m^2), vrijednosti centralnog sistoličkog krvnog tlaka (CSKT) (mmHg), vrijednosti centralnog dijastoličkog krvnog tlaka (CDKT) (mmHg), vrijednosti perifernog sistoličkog krvnog tlaka (PSKT) (mmHg), vrijednosti perifernog dijastoličkog krvnog tlaka (PDKT) (mmHg), vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (MAP - engl. *Mean Arterial Pressure*) (mmHg) te pulsni tlak (PP - engl. *Pulse Pressure*) (mmHg) za centralni i periferni krvni tlak, serumske vrijednosti ureje, kreatinina, triglicerida, kolesterola-ukupnog, LDL (mmol/L), hemoglobina, urata, glukoze i kalija (mmol/L).

3.2. Subjekti istraživanja

Ispitanici u ovom istraživanju su bili svi bolesnici koji su se liječili u Nefrološkoj ambulanti u razdoblju od 6 mjeseci (od početka srpnja 2017. godine do kraja siječnja 2018. godine).

Ispitanici koji su dobrovoljno pristali na sudjelovanje u ovom istraživanju su bili obaviješteni o tome da će njihovi podaci biti korišteni samo u svrhu navedenog istraživanja te se neće upotrijebiti u nikakvu drugu svrhu. U istraživanje je uključen ukupno 261 ispitanik, od kojih je 137 (52,5%) muškaraca i 124 (47,5%) žene.

3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja

Za svakog ispitanika zabilježeni su sljedeći podatci: dob, spol, tjelesna težina (kg), tjelesna visina (cm), opseg struka (cm), opseg nadlaktice (cm). Za mjerenje obujma nadlaktice i obujma struka korištena je plastična, savitljiva centimetarska traka (vrpca). Obujam nadlaktice

određen je na relaksiranoj, uz tijelo pruženoj ruci, mjernom vrpcom koja se postavila vodoravno, 1 cm iznad sredine nadlaktice, a iskazan je u centimetrima, bez decimala. Obujam struka određen je iznad pupka u stojećem stavu ispitanika, a mjerna traka postavljena je vodoravno. Dobivene vrijednosti iskazane su u centimetrima, bez decimala.

Također, za svakog ispitanika zabilježen je podatak o postojanju AH, šećerne bolesti, KBB, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja. U istraživanju smo zabilježili i podatke o uzimanju antihipertenzivne terapije, vrsti antihipertenzivne terapije, broju antihipertenzivnih lijekova, vrsti terapije za šećernu bolest te podatke o uzimanju statina. Nadalje za svakog ispitanika izmjeren je CSKT (mmHg), CDKT (mmHg), PSKT (mmHg), PDKT (mmHg) te MAP (mmHg) i PP (mmHg) za centralni i periferni krvni tlak. Centralni i periferni krvni tlak je izmjeren posebnim uređajem koji umrežen s tabletom daje navedene vrijednosti. Za mjerenja krvnog tlaka u ovom istraživanju korišten je uređaj „Agedio B900“, Hibernia Medical, Irska, koji na neinvazivan način mjeri periferni i centralni krvni tlak. Također, uređaj mjeri i različite odrednice centralne hemodinamike. „Agedio B900“ je uređaj dimenzija oko 130 x 75 x 30 mm koristi oscilometrijsku tehnologiju i omogućuje istovremeno mjerenje perifernog krvnog tlaka i brzine pulsog vala (**Slika 1.**). Detektira tlakove od 60 do 290 mmHg (sistolčki) te od 30 do 195 mmHg (dijastolički) i puls od 30 do 240 u minuti. Uz pomoć tvornički ugrađenog softvera i algoritama izračunava centralni aortalni krvni tlak, minutni volumen srca, periferni otpor, augmentacijski indeks i tlak, koeficijent refleksije te procjenjuje krutost arterija. Uređaj se spoji na računalo kako bi se prikazali izmjereni podatci. Na kraju svakog mjerenja uređaj daje dva izvješća, jedno za liječnika, jedno za pacijenta. Na **slici 1** imamo prikaz prethodno opisanog aparata.

Uz ranije navedeno, za svakog ispitanika su zabilježene su serumske vrijednosti ureje, kreatinina, triglicerida, kolesterola-ukupnog, LDL (mmol/L), hemoglobina, urata, glukoze i kalija (mmol/L).

Nadalje, za svakog ispitanika uključenog u istraživanje izračunat je ITM (kg/m^2) i razina GFR ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Razinu GFR smo računali prema CKD-EPI formuli.



Slika 1. Uređaj za mjerenje tlaka "Agedio B900".

Preuzeto s:

[https://www.procardia.ro/produs:tensiometre/tensiometre_cu_masurare_pwa\[1141\]/agedio_ev_aluarea_varstei_vasculare_prin_masurarea_rigiditatii_arteriale_si_pwa-5774.html](https://www.procardia.ro/produs:tensiometre/tensiometre_cu_masurare_pwa[1141]/agedio_ev_aluarea_varstei_vasculare_prin_masurarea_rigiditatii_arteriale_si_pwa-5774.html)

3.4. Statistička analiza

Kategorijski podatci su postavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom. Ocjena povezanosti testirana je Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho) (97). Sve p vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $p < 0,05$. Za statističku analizu korišten je program MedCalc Statistical Software version 18.2.1., Medical Software, Ostend, Belgija.

4. RESULTATI

U istraživanje je uključen 261 ispitanik, 137 (52,5%) muškaraca i 124 (47,5%) žene. Prosječna dob ispitanika bila je 66 (56-74) godina. Osnovna obilježja ispitanika prikazana su u **Tablici 8**.

Od ukupnog broja svih ispitanika 201 (77%) ispitanik je imao postavljenu dijagnozu AH u anamnezi, 78 (29,9%) ispitanika imalo postavljenu dijagnozu šećerne bolesti, a 72 (14,4%) ispitanika sa AH nije imalo KBB ni šećernu bolest. Nadalje, 101 (38,7%) ispitanik je imao KBB, 52 (19,9%) ispitanika imalo je u anamnezi preboljeni kardiovaskularni incident, dok je 15 (5,7%) ispitanika imalo cerebrovaskularni incident.

Kada smo sve ispitanike podjelili u dvije skupine s obzirom na postojanje AH, učestalost KBB je bila statistički značajno viša među ispitanicima s AH (N=201) u usporedbi s bolesnicima bez dijagnoze AH (N=60), (89 (44,3%) vs. 12 (20%), $p=0,001$). Također, učestalost kardiovaskularnih događaja bila je statistički značajno veća u ispitanika sa dijagnozom AH u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali postavljenu dijagnozu AH (47 (23,4%) vs. 5 (8,3%), $p=0,010$). Međutim nije bilo statistički razlike u učestalosti cerebrovaskularnih događaja između ove dvije skupine ispitanika (12 (6%) vs. 3 (5), $p=0,32$).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju kako je od ukupnog broja svih ispitanika (N=261), 89 (34,1%) ispitanika uzimalo statin u terapiji. Statistički značajno veća učestalost uzimanja statina zabilježena je među onim ispitanicima koji su imali šećernu bolest (N=78) u usporedbi sa ispitanicima koji nisu imali šećernu bolest (N=183), (37 (47,4%) vs. 52 (28,4%), $p=0,004$).

Također, rezultati ovog istraživanja su pokazali kako je učestalost AH bila statistički značajno viša među onim ispitanicima koji su imali šećenu bolest (N=78) u usporedbi sa ispitanicima koji nisu imali šećernu bolest (N=183), (73 (93,6) vs. 128 (69,9), $p<0,001$).

Nadalje, rezultati pokazuju kako je učestalost AH statistički značajno viša u ispitanika sa KBB (N=101) u usporedbi sa ispitanicima koji nisu imali KBB (N=160), (89 (88,1%) vs. 112 (70%), $p=0,001$). Također, statistički značajno veća učestalost kardiovaskularnih događaja je nađena među ispitanicima koji su imali KBB u usporedbi s ispitanicima bez KBB (28 (27,7%) vs. 24 (15%), $p=0,02$).

Udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među onim ispitanicima koji su imali dijagnozu AH (N=201) prikazan je u **Tablici 9**. Nadalje, udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među onim ispitanicima koji su imali dijagnozu AH i šećernu bolest (N=73) prikazan je u **Tablici 10**, dok je udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među onim ispitanicima koji su imali dijagnozu AH i KBB (N=89) prikazan je u **Tablici 11**.

Nadalje, od ukupnog broja ispitanika 101 (38,7%) ispitanik imao je postavljenu dijagnozu KBB, a među bolesnicima sa KBB 65 (35,5%) bolesnika nije imalo pridruženu šećernu bolest dok je 36 (46,2%) bolesnika imalo uz KBB i šećernu bolest. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti AH između ove dvije skupine ispitanika sa KBB s obzirom na postojanje šećerne bolesti ($p=0.13$).

Prema anamnestičkim podacima bolesnici koji su imali postavljenu dijagnozu AH liječili su AH 10 (u rasponu od 4-20) godina, dok su oni kojim su imali postavljenu dijagnozu šećerne bolesti liječili su šećernu bolest 10 (u rasponu od 5-20) godina.

Među ispitanicima koji su imali postavljeni dijagnozu AH (N=201) 89 (44,3%) ispitanika je uzimalo u terapiji 3 ili više antihipertenzivnih lijekova, od kojih je jedan diuretik. Razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima arterijskog tlaka između dvije skupine ispitanika (onih koji su uzimali u terapiji 3 ili više antihipertenzivnih lijekova, od kojih je jedan diuretik te onih koji nisu) prikazane su u **Tablici 12**. Rezultati su također pokazali kako je u skupini ispitanika koji su imali AH i šećernu bolest (N=73) 37 (50,7%) ispitanika uzimalo u terapiji tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik. U skupini ispitanika koji su imali AH i KBB (N=89) 46 (51,7%) ispitanika je uzimalo u terapiji tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik.

Nadalje, među ispitanicima koji su imali postavljeni dijagnozu AH (N=201), 70 (34,8%) ispitanika je uzimalo fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova. Razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima arterijskog tlaka između dvije skupine ispitanika (onih koji su uzimali u terapiji fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova i onih koji nisu) prikazane su u **Tablici 13**. Među ispitanicima sa AH koji su imali i šećernu bolest (N=73), 29 (39,7%) ispitanika je uzimalo fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova, dok je među ispitanicima sa AH i KBB (N=89) fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova uzimalo 17 (19,1%) ispitanika.

Od ukupnog broja ispitanika koji su imali AH i KBB (N=89), za 85 ispitanika izmjerene su vrijednosti centralnog sistoličkog (CSAT) i dijastoličkog arterijskog tlaka (CDAT). Kada smo iste ispitanike podjelili u dvije skupine s obzirom na vrijednosti CSAT (≤ 130 mmHg ili > 130 mmHg) te s obzirom na vrijednosti CDAT (≤ 90 mmHg ili > 90 mmHg) rezultati su pokazali kako je 33 (38,8%) ispitanika imalo vrijednosti CSAT ≤ 130 mmHg, dok je 52 (61,2%) ispitanika imalo vrijednosti CSAT > 130 mmHg. Nadalje, 30 (35,3%) ispitanika imalo vrijednosti CDAT ≤ 90 mmHg, dok je 55 (64,7%) ispitanika imalo vrijednosti CDAT > 90 mmHg. Razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i

vrijednostima arterijskog tlaka među ispitanicima s AH i KBB s obzirom na vrijednosti CSAT i CDAT prikazane su u tablici **Tablici 14** i **Tablici 15**.

Od ukupnog broja ispitanika koji su imali AH i KBB (N=89), za sve ispitanike izmjerene su vrijednosti perifernog sistoličkog (PSAT) i dijastoličkog arterijskog tlaka (PDAT). Kada smo iste ispitanike podjelili u dvije skupine s obzirom na vrijednosti PSAT (≤ 140 mmHg ili > 140 mmHg) te s obzirom na vrijednosti PDAT (≤ 90 mmHg ili > 90 mmHg) rezultati su pokazali kako je 32 (36%) ispitanika imalo vrijednosti PSAT ≤ 140 mmHg, dok je 57 (64%) ispitanika imalo vrijednosti PSAT > 140 mmHg. Nadalje, 39 (43,8%) ispitanika imalo vrijednosti PDAT ≤ 90 mmHg, dok je 50 (56,17%) ispitanika imalo vrijednosti PDAT > 90 mmHg.

Rezultati su pokazali statistički značajnu negativnu povezanost između duljine liječenja AH i PDAT ($\rho=-0,206$, $p=0,03$). Također, nađena je i statistički značajna negativna povezanost između duljine liječenja šećerne bolesti i PDAT ($\rho=-0,324$, $p=0,02$).

Nadalje, rezultati su pokazali i statistički značajnu povezanost između starosti ispitanika, opsega nadlaktice te razine GFR sa parametara arterijskog tlaka kao što je prikazano u **Tablici 16**.

Tablica 8. Osnovna obilježja ispitanika (N=261)

	Svi ispitanici (N=261)
	Medijan (interkvartilni raspon)
Dob (godine)	66 (56 - 74)
Tjelesna visina (cm)	173 (166,5 - 180,5)
Tjelesna masa (kg)	84 (74 - 98,5)
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	28,4 (25 - 31,2)
Opseg nadlaktice (cm)	28 (26 - 31)
Opseg struka (cm)	103 (94 - 111)
GFR (mL/min per 1.73m ²)	51,95 (34,18 - 81,83)
Urea (mmol/L)	8,8 (5,9 - 12,2)
Kreatinin (μmol/L)	109,5 (79,5 - 157,25)
Hemoglobin (g/L)	136 (122 - 149)
Kalij (mmol/L)	4,5 (4,1 - 4,9)
Kolesterol (mmol/L)	5,3 (4,5 - 6,2)
Glukoza (mmol/L)	5,8 (5,1 - 6,9)
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,3 (2,4 - 4,3)
Trigliceridi (mmol/L)	1,4 (1,1 - 2,4)
Urati (mmol/L)	413 (337,8 - 471,8)
CSAT (mmHg)	132 (120 - 146)
CDAT (mmHg)	94 (84,8 - 104)
MAP za CAT (mmHg)	106,5 (96 - 118)
PP za CAT (mmHg)	37,5 (29 - 46)
PSAT (mmHg)	141 (130 - 158)
PDAT (mmHg)	91 (83 - 102)
MAP za PAT (mmHg)	109 (98,8 - 120)
PP za PAT (mmHg)	50 (41 - 62,3)

*GFR: razina glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*); **LDL-kolesterol**; **CSAT**: centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT**: centralni dijastolički arterijski tlak; **MAP**: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT**: centralni arterijski tlak; **PP**: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; **PAT**: periferni arterijski tlak.

Tablica 9. Udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među svim onim ispitanicima koji su imali dijagnozu arterijske hipertenzije (N=201)

Antihipertenzivna terapija	Broj bolesnika (N)	Postotak (%)
Lijekovi sa djelovanjem na RAAS	111	55,2
a) Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	98	48,8
b) Blokatori angiotenzinskih receptora	13	6,5
Blokatori kalcijских kanala	127	63,2
Diuretici	127	63,3
Beta blokatori	88	43,8
Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem	62	30,84
a) Moksonidin	49	24,4
b) Urapidil	13	6,5

RAAS; renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Tablica 10. Udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među onim ispitanicima koji su imali arterijsku hipertenziju i kroničnu bubrežnu bolest (N=89)

Antihipertenzivna terapija	Broj bolesnika (N)	Postotak (%)
Lijekovi sa djelovanjem na RAAS	36	40,4
c) Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	33	37,1
d) Blokatori angiotenzinskih receptora	3	3,4
Blokatori kalcijских kanala	64	71,9
Diuretici	65	73
Beta blokatori	46	51,7
Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem	41	46,1
c) Moksonidin	29	32,6
d) Urapidil	12	13,5

RAAS; renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Tablica 11. Udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među onim ispitanicima koji su imali arterijsku hipertenziju i šećernu bolest (N=73)

Antihipertenzivna terapija	Broj bolesnika (N)	Postotak (%)
Lijekovi sa djelovanjem na RAAS	43	58,9
e) Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	38	52,1
f) Blokatori angiotenzinskih receptora	5	6,8
Blokatori kalcijских kanala	43	58,9
Diuretici	56	76,7
Beta blokatori	37	50,7
Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem	22	30,1
e) Moksonidin	18	24,7
f) Urapidil	4	5,5

RAAS; renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

Tablica 12. Razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima arterijskog tlaka između ispitanika s arterijskom hipertenzijom (N=201) s obzirom na broj antihipertenzivnih lijekova

	Broj (%) ispitanika prema uzimanju 3 ili više anihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik		p*
	Ne N=112 (55,7%)	Da N=89 (44,3%)	
Dob (godine)	63 (51 - 72,8)	69 (60,5 - 74)	0,004*
Tjelesna visina (cm)	173 (166 - 180,3)	173 (167 - 181)	0,85
Tjelesna težina (kg)	83 (70 - 96)	85 (77 - 105)	0,01*
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	27,8 (24,2 - 30,5)	29,4 (26,1 - 33)	0,001*
Opseg nadlaktice (cm)	28 (26 - 31)	29 (26 - 33)	0,07
Opseg struka (cm)	101 (90,3 - 110)	105 (98 - 115)	0,002*
Duljina liječenja AH (godine)	8 (3 - 20)	10 (6 - 20)	0,06
Duljina liječenja ŠB (godine)	10 (5 - 20)	10 (6,5 - 24,5)	0,54
GFR (mL/min per 1.73m ²)	56,15 (37,35 - 87,4)	42,7 (27,6 - 69,4)	<0,001*
Urea (mmol/L)	8,1 (5,2 - 10,5)	10,4 (7,1 - 13,3)	0,001*
Kreatinin (μmol/L)	103 (74,25 - 142,25)	136 (92,8 - 173,5)	0,001*
Hemoglobin (g/L)	137 (122 - 151)	135 (121 - 146,5)	0,43
Kalij (mmol/L)	4,6 (4,2 - 4,9)	4,4 (4 - 4,9)	0,11
Kolesterol (mmol/L)	5,4 (4,6 - 6,4)	5,2 (4,5 - 6)	0,25
Glukoza (mmol/L)	5,6 (5 - 6,6)	6,1 (5,3 - 7,4)	0,05
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,4 (2,3 - 4,3)	3,3 (2,6 - 4,1)	0,79
Trigliceridi (mmol/L)	1,5 (1,1 - 2,4)	1,4 (1 - 2,5)	0,85
Urati (mmol/L)	383 (323,5 - 444)	429 (376 - 506,5)	0,006*
CSAT (mmHg)	131 (118,5 - 142,5)	135 (125 - 150)	0,05
CDAT (mmHg)	92 (83 - 104)	96 (88 - 103,5)	0,15
MAP za CAT (mmHg)	105 (95 - 118)	108 (101 - 118,5)	0,09
PP za CAT (mmHg)	37 (30 - 45)	39 (29 - 50)	0,33
PSAT (mmHg)	140 (128,8 - 153,5)	146 (133,3-161,5)	0,04*
PDAT (mmHg)	90 (80 - 102,3)	93 (86 - 100,8)	0,13
MAP za PAT (mmHg)	107 (97 - 119,3)	112 (103 - 121)	0,02*
PP za PAT (mmHg)	50 (41 - 61,3)	50,5 (41 - 64,8)	0,43

* Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). Mann Whitney U test; *p<0,05; AH: arterijska hipertenzija; ŠB: šećerna bolest, GFR: razina glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*); LDL-kolesterol; CSAT: centralni sistolički arterijski tlak; CDAT: centralni dijastolički arterijski tlak; MAP: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); CAT: centralni arterijski tlak; PP: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); PSAT: periferni sistolički arterijski tlak; PDAT: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; PAT: periferni arterijski tlak.

Tablica 13. Razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima arterijskog tlaka između ispitanika s arterijskom hipertenzijom (N=201) s obzirom na uzimanje fiksnih kombinacija antihipertenzivnih lijekova

Ispitanici sa postavljenom dijagnozom arterijske hipertenzije (N=201)	Broj (%) ispitanika prema uzimanju fiksnih kombinacija lijekova		p*
	Ne N=131 (65,2%)	Da N=70 (34,8%)	
Dob (godine)	68 (60,8 - 75,3)	67 (56 - 73)	0,09
Tjelesna visina (cm)	173 (166 - 178)	173 (167 - 180,5)	0,51
Tjelesna masa (kg)	83 (74 - 96,5)	90 (75 - 107)	0,02*
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	28,1 (25,3 - 30,5)	30,2 (26,8 - 34)	<0,001*
Opseg nadlaktice (cm)	28 (26 - 31)	31 (27 - 34)	<0,001*
Opseg struka (cm)	103 (95 - 111)	108 (98 - 120)	0,05
Duljina liječenja AH (godine)	10 (3 - 20)	10 (5 - 20)	0,57
Duljina liječenja ŠB (godine)	10 (5 - 17,5)	10 (4 - 25)	0,59
GFR (mL/min per 1.73m ²)	39,45 (25,4 - 69,65)	61,5 (42,6 - 82)	<0,001*
Urea (mmol/L)	10 (7 - 15,93)	8,1 (6,2 - 10,6)	0,01*
Kreatinin (μmol/L)	134 (89,75 - 198,75)	101 (76 - 139)	<0,001*
Hemoglobin (g/L)	132 (119 - 146)	141 (131 - 152)	0,04*
Kalij (mmol/L)	4,5 (4,1 - 5,1)	4,3 (4 - 4,7)	0,07
Kolesterol (mmol/L)	5,3 (4,5 - 6,3)	5,2 (4,5 - 5,9)	0,31
Glukoza (mmol/L)	6 (5,2 - 7,1)	5,8 (5 - 7,1)	0,56
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,5 (2,6 - 4,5)	3,2 (2,3 - 3,8)	0,19
Trigliceridi (mmol/L)	1,5 (1,2 - 2,5)	1,3 (1 - 2,1)	0,12
Urati (mmol/L)	429 (369,5 - 490)	418,5 (339,8 - 473,3)	0,20
CSAT (mmHg)	134 (125 - 150)	135 (126 - 150)	0,49
CDAT (mmHg)	95 (86,5 - 107,5)	97 (90,5 - 105)	0,35
MAP za CAT (mmHg)	108 (100 - 120)	110 (102 - 121)	0,25
PP za CAT (mmHg)	38 (31 - 48,5)	40 (29 - 50,5)	0,99
PSAT (mmHg)	146 (134 - 162)	144,5 (133,8 - 165)	0,86
PDAT (mmHg)	93 (85 - 105)	96 (88 - 104,3)	0,22
MAP za PAT (mmHg)	111 (101 - 122)	112 (104 - 122)	0,28
PP za PAT (mmHg)	52 (42 - 64)	50 (40,3 - 64)	0,67

*Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). Mann Whitney U test; *p<0,05; **AH**: arterijska hipertenzija; **ŠB**: šećerna bolest, **GFR**: razina glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*); **LDL-kolesterol**; **CSAT**: centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT**: centralni dijastolički arterijski tlak; **MAP**: srednji arterijski tlaka (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT**: centralni arterijski tlak; **PP**: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; **PAT**: periferni arterijski tlak.

Tablica 14. Razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima arterijskog tlaka među ispitanicima koji su imali dijagnozu AH i KBB (N=85) s obzirom na vrijednosti CSAT (≤ 130 mmHg ili > 130 mmHg)

Arterijska hipertenzija i kronična bubrežna bolest (N=85)	Broj (%) ispitanika prema centralnom sistoličkom arterijskom tlaku		p*
	CSAT ≤ 130 mmHg N=33 (38,8%)	CSAT > 130 mmHg N=52 (61,2%)	
Dob (godine)	72 (64,5 - 78)	70,5 (64,3 - 74)	0,94
Tjelesna visina (cm)	173 (165 - 178)	172 (167,3 - 176)	0,70
Tjelesna masa (kg)	77 (70 - 90,5)	82 (74 - 95)	0,15
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	25,7 (24,6 - 29,9)	28,3 (26,1 - 30,9)	0,05
Opseg nadlaktice (cm)	26,5 (25 - 28,5)	28 (26 - 31)	0,08
Opseg struka (cm)	99 (91,3 - 107,8)	104,5 (95 - 112)	0,12
Duljina liječenja AH (godine)	12,5 (5 - 20)	10 (4,8 - 12)	0,31
Duljina liječenja ŠB (godine)	15 (8 - 20)	10 (3,5 - 24,3)	0,65
GFR (mL/min per 1.73m ²)	31,7 (15,55 - 47,55)	32,7 (25,2 - 45)	0,31
Urea (mmol/L)	14,5 (9,93 - 20,8)	11,2 (8,8 - 15,9)	0,06
Kreatinin (μ mol/L)	166 (128 - 286,5)	148 (121,5 - 192)	0,14
Hemoglobin (g/L)	124 (115,5 - 137)	131 (118,5 - 144)	0,38
Kalij (mmol/L)	4,5 (4 - 5,1)	4,5 (4,1 - 5)	0,88
Kolesterol (mmol/L)	5,6 (4,9 - 6,2)	5 (4,3 - 6,6)	0,48
Glukoza (mmol/L)	5,9 (5 - 6,8)	5,5 (4,9 - 7,3)	0,74
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,4 (1,5 - 3,8)	3,3 (2,7 - 4,7)	0,32
Trigliceridi (mmol/L)	1,7 (1 - 2,4)	1,5 (0,9 - 1,9)	0,73
Urati (mmol/L)	428 (403 - 488)	449,5(365,5- 539,3)	0,60
CSAT (mmHg)	121 (115 - 127)	148,5 (136 - 162)	<0,001
CDAT (mmHg)	86 (80 - 95,5)	102,5 (92 - 110)	<0,001
MAP za CAT (mmHg)	98 (91 - 104,5)	118,5 (106,5 - 125)	<0,001
PP za CAT (mmHg)	34 (28 - 40,5)	47 (40 - 63,8)	<0,001
PSAT (mmHg)	133 (124 - 140,5)	162 (146,8 - 176,8)	<0,001
PDAT (mmHg)	84 (73,5 - 93,5)	101,5 (90 - 108,8)	<0,001
MAP za PAT (mmHg)	101 (94 - 107,5)	122 (112 - 129)	<0,001
PP za PAT (mmHg)	49 (36,5 - 54,5)	62,5 (47,3 - 73,3)	<0,001

*Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). Mann Whitney U test; *p<0,05; AH: arterijska hipertenzija; ŠB: šećerna bolest, GFR: razina glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*); LDL-kolesterol; CSAT: centralni sistolički arterijski tlak; CDAT: centralni dijastolički arterijski tlak; MAP: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); CAT: centralni arterijski tlak; PP: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); PSAT: periferni sistolički arterijski tlak; PDAT: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; PAT: periferni arterijski tlak.

Tablica 15. Razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima arterijskog tlaka među ispitanicima koji su imali imali dijagnozu AH i KBB (N=85) s obzirom na vrijednosti CDAT (≤ 90 mmHg ili > 90 mmHg)

Arterijska hipertenzija i kronična bubrežna bolest (N=85)	Broj (%) ispitanika prema centralnom dijastoličkom arterijskom tlaku		p*
	CDAT ≤ 90 mmHg N=30 (35,3%)	CDAT > 90 mmHg N=55 (64,7%)	
Dob (godine)	73,5 (67 - 79)	69 (63 - 74)	0,04*
Tjelesna visina (cm)	172,5 (167,3 - 176,5)	172 (167 - 178)	0,85
Tjelesna masa (kg)	75 (68 - 86,5)	82 (75 - 95)	0,07
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	25,2 (23,9 - 30,3)	28,5 (26,4 - 30,5)	0,03*
Opseg nadlaktice (cm)	26 (25 - 29,8)	28 (26 - 30,5)	0,07
Opseg struka (cm)	97,5 (86,5 - 106,5)	104,5 (97 - 110)	0,04*
Duljina liječenja AH (godine)	10 (7 - 20)	10 (4,5 - 19)	0,41
Duljina liječenja ŠB (godine)	11,5 (5,8 - 18,8)	10 (4,5 - 24,5)	0,69
GFR (mL/min per 1.73m ²)	36,7 (18,3 - 49,3)	30,9 (21 - 44,2)	0,34
Urea (mmol/L)	12,6 (9 - 20,2)	11,7 (9,9 - 17,5)	0,65
Kreatinin (μ mol/L)	152 (110,75 - 270,25)	165 (133 - 231,5)	0,34
Hemoglobin (g/L)	122 (111 - 137)	129,5 (121 - 144,3)	0,27
Kalij (mmol/L)	4,5 (4,1 - 4,9)	4,5 (4,1 - 5,1)	0,65
Kolesterol (mmol/L)	4,6 (3 - 5,3)	5,6 (4,7 - 6,6)	0,06
Glukoza (mmol/L)	6,5 (5 - 8,1)	5,7 (4,9 - 6,8)	0,35
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,1 (2,6 - 3,7)	3,5 (2,8 - 4,7)	0,24
Trigliceridi (mmol/L)	1,8 (1,1 - 2,4)	1,3 (0,9 - 2,2)	0,52
Urati (mmol/L)	409 (368,5 - 473,3)	462 (365 - 507)	0,32
CSAT (mmHg)	125 (114,8 - 134,5)	143 (132 - 159)	<0,001*
CDAT (mmHg)	82,5 (73,3 - 86)	103 (95 - 110)	<0,001*
MAP za CAT (mmHg)	96,5 (88,3 - 100,3)	118 (107 - 125)	<0,001*
PP za CAT (mmHg)	43,5 (35 - 52,3)	41 (29 - 52)	0,46
PSAT (mmHg)	133,5 (124 - 151)	152 (143 - 175)	<0,001*
PDAT (mmHg)	80,5 (72,8 - 85,3)	101 (93 - 108)	<0,001*
MAP za PAT (mmHg)	99,5 (89,8 - 107,3)	120 (111 - 129)	<0,001*
PP za PAT (mmHg)	53 (44,5 - 71)	55 (41 - 66)	0,62

*Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). Mann Whitney U test; *p<0,05; AH: arterijska hipertenzija; ŠB: šećerna bolest, GFR: razina glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*); LDL-kolesterol; CSAT: centralni sistolički arterijski tlak; CDAT: centralni dijastolički arterijski tlak; MAP: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); CAT: centralni arterijski tlak; PP: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); PSAT: periferni sistolički arterijski tlak; PDAT: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; PAT: periferni arterijski tlak.

Tablica 16. Ocjena povezanosti vrijednosti Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho) u skupini ispitanika s arterijskom hipertenzijom (N=201)

Bolesnici sa AH N=201	CSAT (mmHg)	CDAT (mmHg)	MAP za CAT (mmHg)	PP za CAT (mmHg)	PSAT (mmHg)	PDAT (mmHg)	MAP za PAT (mmHg)	PP za PAT (mmHg)
Duljina liječenja AH (godine)	-0,056 0,56	-0,165 0,08	-0,120 0,20	0,147 0,12	-0,092 0,32	-0,206 0,03*	-0,145 0,12	0,070 0,45
Duljina liječenja ŠB (godine)	-0,099 0,50	-0,256 0,07	-0,173 0,23	0,146 0,31	-0,133 0,35	-0,324 0,02*	-0,244 0,08	0,078 0,58
Dob (godine)	0,056 0,44	-0,195 0,01*	-0,109 0,13	0,317 <0,001*	0,153 0,03*	-0,191 0,01*	-0,050 0,49	0,370 0,001*
Opseg nadlaktice (cm)	0,065 0,40	0,158 0,04*	0,133 0,09	-0,064 0,41	-0,008 0,92	0,174 0,02*	0,104 0,17	-0,072 0,35
Opseg struka (cm)	0,036 0,65	0,098 0,21	0,077 0,32	-0,054 0,49	-0,074 0,33	0,136 0,08	0,049 0,52	-0,137 0,07
GFR (mL/min per 1.73m²)	0,012 0,87	0,100 0,19	0,082 0,29	-0,164 0,03*	-0,013 0,87	0,104 0,17	0,043 0,57	-0,157 0,04*

*p<0,05; **AH**: arterijska hipertenzija; **ŠB**: šećerna bolest; **GFR**: razina glomerularne filtracije (engl. *Glomerular Filtration Rate*); **CSAT**: centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT**: centralni dijastolički arterijski tlak; **MAP**: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT**: centralni arterijski tlak; **PP**: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; **PAT**: periferni arterijski tlak.

5. RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja ukazuju kako je prevalencija AH u nefrološkoj ambulanti visoka. Naime, 77% ispitanika je imalo postavljenu dijagnozu AH. Istraživanjima provedenim u Hrvatskoj 2003. godine AH ima 44,2%, od toga 45,6% muškaraca i 43% žena odrasle dobi, a svega 58,6% osoba s AH bilo je svjesno svoje bolesti, od njih se liječilo 48,4%, a samo 14,8% njih imalo je kontrolirani tlak (98). U studiji EH-UH (*Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj*) provedenoj 2005. godine prevalencija AH je iznosila 37,5% (8), a što je u razini globalne prevalencije koja iznosi oko 30-45% (2). Sveukupna prevalencija AH niža je u mediteranskoj regiji (mediteranska vs. kontinentalna Hrvatska = 35% vs. 38%) s najnižom prevalencijom u Istri i Hrvatskom primorju (29%), a najviša u sjeverozapadnoj Hrvatskoj (43,5%). Navedene regionalne razlike mogu se objasniti najnižim ITM u istarskoj regiji, kao i najvišim mjesečnim primanjima i najvišim stupnjem obrazovanja (98).

Prevalencija KBB među ispitanicima sa AH je 44,3%. Također, učestalost KBB je bila statistički značajno viša među ispitanicima s AH u usporedbi s ispitanicima bez dijagnoze AH. Navedeni rezultati se poklapaju sa podacima iz literature koji pokazuju međusobnu uzročno posljedičnu vezu između AH i KBB. MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) studija pokazuje rast prevalencije AH s 65% na 95% s otpadanjem glomerularne filtracije s 85% na 15%. Također, AH pogađa oko 80-85% pacijenata s KBB (67).

Nadalje, rezultati ovog istraživanja su pokazali kako je 19,9% ispitanika imalo kardiovaskularni incident, a učestalost kardiovaskularnih događaja je bila statistički značajno veća u onih ispitanika koji su imali AH. U hipertoničara je dvostruko veća opasnost od koronarne bolesti, infarkta miokarda i iznenadne smrti te trostruko veći rizik za razvoj zatajivanja srca nego li u normotoničara (36). AH je glavni čimbenik razvoja srčanog zatajenja, uzrokujući hipertrofiju lijeve klijetke i posljedičnu dijastoličku disfunkciju ili razvoj ateroskleroze i ishemije miokarda što dovodi do sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula (99). Studija INTERHEART (engl. *A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction*) navodi da od svih potencijalno promjenjivih čimbenika rizika za razvoj infarkta miokarda upravo AH čini 25% (100). AH je vodeći rizični čimbenik razvoja srčanog zatajenja (101) stoga najveća prednost lijekova za sniženje krvnog tlaka je upravo prevencija samog zatajenja srca. Također, AH doprinosi razvoju fibrilacije atriya koja zbog mogućeg razvoja tromboembolizma može imati vrlo visoku stopu mortaliteta (102). LIFE (engl. *The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension Study*) studija je utvrdila jaku povezanost između redukcije krvnog tlaka i posljedičnog smanjenja hipertrofije lijeve klijetke (103).

Važno je istaknuti kako je 29,9% ispitanika imalo postavljenu dijagnozu šećerne bolesti. Također, rezultati ovog istraživanja su pokazali kako je učestalost AH bila statistički značajno viša među onim ispitanicima koji su imali šećenu bolest u usporedbi sa ispitanicima koji nisu imali šećernu bolest.

Navedeni rezultati su očekivani s obzirom da su dijabetička i hipertenzivna nefropatija vodeći uzrok uznapredovale KBB (104), a podaci iz literature sugeriraju kako KBB (dijabetička bolest bubrega) pogađa oko 40% bolesnika sa šećernom bolesti (105). Također, ranije je dokazana povezanost šećerne bolesti i AH. AH je prisutna u 50% bolesnika s šećernom bolesti tipa 1 ili 2 te značajno doprinosi razvoju mikro i makrovaskularnih oboljenja (79). Predviđa se da će u zemljama Europske unije doći do porasta prevalencije KBB za 3,2% u pacijenata sa šećernom bolesti (83). Sve navedeno ukazuje na činjenicu kako bolesnici sa šećernom bolesti najvjerojatnije dolaze u nefrološku ambulantu ili zbog KBB ili zbog neregulirane AH.

Iako je učestalost uzimanja statina bila statistički značajno veća među dijabetičarima, rezultati su ukazali kako mali broj ispitanika uzima statine, svega 34,1%. S obzirom da je 19,9% bolesnika imalo KV incidente, 29,9% ispitanika je imalo šećernu bolest, 77% ispitanika je imao postavljenu dijagnozu AH (a među njima je 38,7% ispitanika imalo i KBB) možemo zaključiti kako je propisivanje statina bilo manje od očekivanog s obzirom na populaciju ispitanika u ovom istraživanju. Mogući razlozi su loša adherencija i ustrajnost u uzimanju propisane terapije (s obzirom na veliki broj antihipertenzivnih lijekova uz istovremeno uzimanje i lijekova za liječenje šećerne bolesti), nuspojave ili jednostavno klinička inercija.

Naime, rezultati ranijih istraživanja pokazuju kako se s propisivanjem većeg broja lijekova samnjuje ustrajnost, adherencija i suradljivost u liječenju (106). Dobro je poznata povezanost AH i KBB te rezultati ranijih istraživanja ukazuju kako je učestalost AH u bolesnika a KBB visoka (107). Isto su potvrdili i rezultati našeg istraživanja koji su pokazali kako 88,1% bolesnika s KBB ima i AH te kako je ona statistički značajno učestalija u usporedbi s bolesnicima koji nemaju KBB. Nadalje, važno je istaknuti kako je 64% ispitanika sa AH i KBB imalo vrijednosti PSAT > 140 mmHg, a 56,17% ispitanika imalo vrijednosti PDAT > 90 mmHg.

Također, statistički značajno veća učestalost kardiovaskularnih događaja nađena je među ispitanicima koji su imali KBB u usporedbi s ispitanicima bez KBB. Ovi rezultati upućuju na ranije poznatu činjenicu kako je KBB kardiovaskularni čimbenik rizika. Postoji jasna veza između KBB i kardiovaskularnih događaja. KBB može indirektno, poticanjem ateroskleroze, ili direktno, povećanjem volumena i pritiska na lijevu klijetku, doprinjeti razvoju srčane bolesti. Kardiovaskularni događaji su uzrok 50% smrti u KBB (108). Studija HEMO (engl. *The*

Hemodialysis Study) ukazuje na prevalenciju kardiovaskularnih događaja u pacijenata na hemodijalizi oko 80% što se dovodi u vezu sa starijom dobi ispitivane populacije, prevalencijom šećerne bolesti i trajanjem dijalize. Većina pacijenata u toj studiji je bila hospitalizirana zbog akutnog koronarnog sindroma (109). Također, poznato je i kako s progresijom KBB raste rizik za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja (110).

Analizirajući udjele ispitanika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek razvidno je kako su najčešće propisivani antihipertenzivi među svim hipertoničarima bili blokatori kalcijских kanala i diuretici, a potom lijekovi sa djelovanjem na RAAS sustav. Među bolesnicima sa AH koji su imali i KBB najučestalije su propisivani blokatori kalcijских kanala i diuretici, potom antihipertenzivi sa centralnim djelovanjem, a rjeđe lijekovi sa djelovanjem na RAAS. Moguće objašnjenje za ove razlike u propisivanju antihipertenzivne terapije su kontraindikacije za propisivanje lijekova sa djelovanjem na RAAS u bolesnika sa KBB (hiperkalijemija, pogoršanje KBB). Nadalje, u bolesnika sa šećernom bolesti najčešće propisivani antihipertenzivni lijekovi bili su diuretici, a potom podjednako lijekovi sa djelovanjem na RAAS i kalcijски antagonisti. Razlog za ovaku raspodjelu propisanih antihipertenzivnih lijekova u bolesnika sa šećernom bolesti leži u činjenici da su lijekovi sa djelovanjem na RAAS sustav terapija izbora u liječenju AH u bolesnika sa šećernom bolesti. Skupina od 3 577 ispitanika s arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti koja je koristila ramipril (ACE-inhibitor) je imala značajno smanjenje smrtnosti od svih uzroka (93). Osim snižavanja krvnog tlaka blokatori RAAS dovode do smanjenja upale, proteinurije, oksidativnog stresa, inzulinske rezistencije i vaskularne disfunkcije. Bolesnici koji su imali kontraindikacije za propisivanje ili povećanje doze lijekova sa djelovanjem na RAAS su imali diuretik u terapiji. Danas je poznato kao raste prevalencije RAH u zadnjem desetljeću kao posljedica epidemije prekomjerne tjelesne težine i pretilosti (111).

Prevalencija RAH među bolesnicima koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju varira i kreće se u rasponu od 8-18% (112), a rezultati su različiti studijama variraju ovisno o različitim dijagnostičkim pristupima u dijagnosticiranju RAH i neisključivanju bolesnika s pseudo RAH. Rezultati našeg istraživanja su pokazali kako je prevalencija RAH 44,3%. Razlog za ovu visoku prevalenciju RAH može biti u karakteristikama samih ispitanika uključenih u ovo istraživanje. Naime, među ispitanicima sa RAH je visoka prevalencija KBB, a u ovom istraživanju 51,7% ispitanika sa KBB ima RAH, a poznato je kako učestalost RAH raste sa progresijom KBB te je u bolesnika s KBB prevalencija RAH>20% (113, 114). Također, u našem istraživanju ispitanici s RAH su imali više vrijednosti kreatinina i ureje te niže vrijednosti GFR ukazujući kako su bolesnici s RAH imali viši stupanj oštećenja bubrežne funkcije. Nadalje, rezultati našeg

istraživanja su pokazali kako su ispitanici s RAH bili statistički značajno stariji i imali viši ITM, a navedeni rezultati u skladu su sa rezultatima ranijih istraživanja koji su pokazali kakao učestalost RAH raste sa porastom životne dobi i ITM (115).

Važno je istaknuti kako su rezultati našeg istraživanja pokazali visoku prevalenciju RAH u bolesnika sa šećernom bolesti (50,7%). Navedeni rezultati našeg istraživanja o prevalenciji RAH i osobitostima bolesnika sa RAH potvrđuju ranije literaturne navode koji govore kako je rizik za razvoj RAH povišen u pretilih, dijabetičara, u bolesnika s KBB te bolesnika s obstruktivnom apnejom u snu (116, 117, 118, 119).

Analizirajući propisanu antihipertenzivnu terapiju naših ispitanika rezultati su ukazali kako je 34,8% ispitanika uzimalo fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova. Poznato je kako se liječenje AH, odnosno ustrajnost i suradljivost u liječenju AH može poboljšati ako se bolesnicima sa AH smanji broj dnevnih doza antihipertenzivnih lijekova te propiše fiksna kombinacija antihipertenzivnih lijekova (120). Također, značajno bolja suradljivost bolesnika u liječenju hipertenzije se postiže u hipertoničara koji uzimaju fiksnu kombinaciju lijekova u usporedbi sa bolesnicima koji uzimaju odvojene kombinacije antihipertenzivnih lijekova (121). Oni ispitanici koji su uzimali fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova u ovom istraživanju imali su statistički više vrijednosti razine GFR, niže vrijednosti kreatinina i ureje te statistički značajno više vrijednosti hemoglobina. Nađene su i razlike u broju ispitanika koji su uzimali fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova s obzirom na pridružene bolesti uz AH. Među ispitanicima sa AH koji su imali i šećernu bolest 39,7% ispitanika je uzimalo fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova, dok je među ispitanicima sa AH i KBB antihipertenzivnih lijekova uzimalo je 19,1% ispitanika. Moguće objašnjenje za ove razlike između skupina ispitanika leži u činjenici da fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova sadrže lijekove sa djelovanjem na RAAS i da oni ispitanici koji nisu uzimali fiksne kombinacije su vjerojatno imali neku od kontraindikacija za propisivanje lijekova sa djelovanjem na RAAS kao što su uznapredovala KBB te sklonost hiperkalijemiji.

Kada smo ispitanike podjelili u dvije skupine s obzirom na vrijednosti CSAT (≤ 130 mmHg ili > 130 mmHg) te s obzirom na vrijednosti CDAT (≤ 90 mmHg ili > 90 mmHg), rezultati su pokazali kako je 61,2% ispitanika imalo vrijednosti CSAT > 130 mmHg, dok je 64,7% ispitanika imalo vrijednosti CDAT > 90 mmHg.

S obzirom da visok postotak ispitanika ima povišene vrijednosti CSAT i CDAT možemo reći da je ovo populacija bolesnika pod visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih događaja jer je poznato kako su srce, bubrezi te glavne arterije koje opskrbljuju mozak izložene više centralnom aortnom tlaku nego li perifernom krvnom tlaku. Isto tako, vjeruje se kako su i

kardiovaskularni događaji usko povezani s centralnim, više nego li s perifernim tlakom (122). Nadalje, oni ispitanici koji su imali CSAT > 130 mmHg imali su više vrijednosti antropometrijskih parametara, uključujući i ITM, ali ta razlika nije dosegla statističku značajnost. Nasuprot tome, oni ispitanici koji su imali vrijednosti CDAT > 90 mmHg imali su statistički značajno veći ITM i opseg struka što je u skladu s ranijim dokazima iz literature koji upućuju kako porast debljine i ITM ima negativan utjecaj na vaskularni sistem zbog povećanja krutosti arterija (123, 124).

Rezultati su pokazali kako su oni bolesnici koji su dulje liječili AH i šećernu bolest imali statistički značajno niže vrijednosti PDAT. Također, stariji bolesnici sa AH imali su statistički značajno više vrijednosti PSAT, CSAT, PP za periferni arterijski tlak, PP za centralni arterijski tlak te statistički značajno niže vrijednosti PDAT i CDAT. Poznato je kako u bolesnika s AH i šećernom bolesti tipa 2 sa starošću dolazi do porasta PSAT, a suprotno tome, nakon 45. godine života dolazi do linearnog pada PDAT sugerirajući prisutan porast krutosti arterija u ovoj populaciji bolesnika (125). Slijedom navedenoga, možemo zaključiti da je statistički značajna povezanost dobi bolesnika, duljine liječenja AT i šećerne bolesti sa navedenim parametrima centralnog i perifernog arterijskog tlaka zapravo posljedica starosti ispitanika te povećane krutosti arterija.

Nedostatak ovog istraživanja jest to što je presječno i što nismo odredili udio prave i/ili lažne RAH. Također nismo analizirali adherenciju i ustrajnost u odnosu na propisanu antihipertenzivnu terapiju.

6. ZAKLJUČCI

Sukladno prethodno navedenim hipotezama i analiziranim rezultatima iz ovog istraživanja dobiveni su sljedeći zaključci:

1. Učestalost AH u bolesnika koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Postotak bolesnika koji su imali postavljenu dijagnozu AH iznosi 77%.
2. Učestalost RAH u bolesnika sa AH koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Među ispitanicima s postavljenom dijagnozom AH njih 44,3% je uzimalo u terapiji tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik.
3. Učestalost RAH u bolesnika sa AH i KBB koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Postotak bolesnika s dijagnozom AH i KBB koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik iznosi 51,7%.
4. Učestalost RAH u bolesnika sa AH i šećernom bolesti koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Postotak bolesnika s dijagnozom AH i šećerne bolesti koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik iznosi 50,7%.
5. Bolesnici koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik su bili statistički značajno stariji, imali veći ITM i opseg struka. Također, imali su statistički značajnu nižu vrijednost GFR te veće vrijednosti ureje i kreatinina.
6. Učestalost uzimanja fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova u bolesnika sa AH koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka te iznosi 34,8%.
7. Bolesnici koji su uzimali fiksne kombinacije lijekova su bili statistički značajno deblji i s većim opsegom nadlaktice. Imali su statistički značajno veću vrijednost GFR te niže vrijednosti ureje i kreatinina.
8. Ispitanici koji su imali CSAT > 130 mmHg imali su više vrijednosti antropometrijskih parametara, uključujući i ITM, ali ta razlika nije dosegla statističku značajnost. Nasuprot tome, oni ispitanici koji su imali vrijednosti CDAT > 90 mmHg imali su statistički značajno veći ITM i opseg struka.

9. Oni ispitanici koji su dulje liječili AH i šećernu bolest imali su značajno niže vrijednosti PDAT. Nađena je statistički značajna pozitivna povezanost između starosti ispitanika sa vrijednostima PSAT, PP za periferni i centralni tlak. Također, nađena je značajna negativna povezanost između dobi ispitanika i PDAT i CDAT. Nadalje, rezultati su potvrdili statistički značajnu pozitivnu povezanost opsega nadlaktice sa vrijednostima PDAT te CDAT. Oni ispitanici koji su imali niže vrijednosti GFR imali su statistički značajno više vrijednosti PP za periferni i centralni tlak.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Poulter N, Prabhakaran D, Caulfi M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386(9995):801-12.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M i sur. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(19):1925-38.
3. New European HTN Guidelines Hit Hard With Initial Therapy, Keep 'High-Normal' Label [Internet]. 2018. [Citirano: 14.07.2018.]. Dostupno na: https://www.medscape.com/viewarticle/897895_print
4. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014; 35(26):1719-25.
5. A global brief on hypertension - World Health Organization. WHO [Internet]. 2016. [Citirano: 02.06.2018.] Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/global_brief/hypertension/en/
6. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H i sur. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224-60.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
8. Willey JZ, Moon YP, Kahn E, Rodriguez CJ, Rundek T, Cheung K i sur. Population attributable risks of hypertension and diabetes for cardiovascular disease and stroke in the northern Manhattan study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001106.
9. Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu, *Medicus*. 2007;16:137-45.
10. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. U: Kaplan NM, Victor RG, ur. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. str.50-121.
11. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545-56.
12. Ference BA, Julius S, Mahajan N, Levy PD, Williams KA Sr., Flack JM. Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension. *Hypertension*. 2014;63:1182-8.
13. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987;16:235-51.

14. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA*. 2009;302:401-11.
15. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones J i sur. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment-a position paper of the The Obesity Society and The American Society of Hypertension. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;(1):8-24.
16. Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013;61(5):943-7.
17. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1967;67,48-59.
18. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension*. 2004;44(1):12-9.
19. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram M, Le M i sur. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes*. 2013;62(10):3307-15.
20. DeMarco VG, Johnson MS, WhaleyConnell AT, Sowers JR. Cytokine abnormalities in the etiology of the cardiometabolic syndrome. *Curr Hypertens Reo*. 2010;12(2):93-8.
21. Ortega FJ, Mercader JM, Catalan V, Moreno-Navarette JM, Pueyo N, Sabater M i sur. Targeting the circulating microRNA signature of obesity. *Clin Chem*. 2013;59,781-92.
22. Sehgel NL, Zhu Y, Sun Z, Trzeciakowski JP, Honh Z, Hunter WC i sur. Increased vascular smooth muscle cell stiffness; a novel mechanism for aortic stiffness in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(9):H1281-7.
23. Sandoo A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4,302-12.
24. Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):5-12.
25. Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*. 2011;95,903-17.
26. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H i sur. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304,156-67.
27. Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR i sur. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertens*. 1999;17,1125-33.

28. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, Hamza S, Munusamy S i sur. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem.* 2010;285(23):17271-6.
29. Blanco-Rivero J, Cachofeiro V, Lahera V, Aras-Lopez R, Marquez-Rodas I, Salaices M. Participation of prostacyclin in endothelial dysfunction induced by aldosterone in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension.* 2005;46(1):107-12.
30. Druppel V, Kusche-Vihrog K, Grossmann C, Gekle M, Kasprzak B, Brand E. Long-term application of the aldosterone antagonist spironolactone prevents stiff endothelial cell syndrome. *FASEB J.* 2013;27(9):3652-9.
31. Garg R, Hurwitz S, Williams GH, Hopkins PN, Adler GK. Aldosterone production and insulin resistance in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1986-90.
32. McCurley A, McGraw A, Pruthi D, Jaffe IZ. Smooth muscle cell mineralocorticoid receptors: role in vascular function and contribution to cardiovascular disease. *Pflugers Arch.* 2013;465(12):1661-70.
33. Okosun IS, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributable risk of hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999;13(7):425-30.
34. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ.* 2001;322(7291):912-6.
35. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS i sur. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA.* 2004;292:2343-9.
36. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BE i sur. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2009;170:1323-32.
37. Jelaković B, Duraković Z. Arterijska hipertenzija i hipotenzija. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str.550-68.
38. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull.* 1994;50:272-98.
39. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR i sur. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:485-95.

40. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension*. 2012;59:614-20.
41. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215-33.
42. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1998;158:1197-207.
43. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005;46:667-75.
44. Fagard RH. Exercise therapy in hypertensive cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;53:404-11.
45. Groppelli A, Omboni S, Parati G, Mancia G. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens*. 1990;8(5):S35-40.
46. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M i sur. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation*. 1994;90:248-53.
47. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122:290-300.
48. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J i sur. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53.
49. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367, 2204-13.
50. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, Bowling CB, Gutierrez OM, Irvin MR i sur. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1583-90.

51. Muntner P, Anderson A, Charleston J, Chen Z, Ford V, Makos G i sur. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):441-51.
52. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011;57:1076-80.
53. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD i sur. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51:1403-19.
54. Selvaraj J, Sathish S, Mayilvanan C, Balasubramanian K. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat. *Mol Cell Biochem.* 2013;372:113-26.
55. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC i sur. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
56. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, Palacio A, Temponi D, Luster K i sur. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care.* 2007;30(7):16.
57. Wilcox CS. Pathogenesis of Hypertension. U: Gilbert S, Weiner D, ur. National kidney foundation's primer on kidney disease. Philadelphia, PA: Elsevier; 2014.str.584-9.
58. Khawaja Z, Wilcox CS. Role of the kidneys in resistant hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;O:143471-2.
59. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Drugs for hypertension. *Treat Guidel Med Lett.* 2012;10(113):1-10.
60. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension.* 2012;59(6):1104-9.
61. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-99.

62. Ding S, Liu J, Fu Q, Zheng Y. Clinical effects of combined olmesartan medoxomil and amlodipine on clinic and ambulatory blood pressure in elderly patients with resistant hypertension. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):423-7.
63. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT i sur. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393-401.
64. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P i sur. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9981):1957-65.
65. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Hasenfuss G, Muller MA, Wächter R i sur. Impact of baroreflex activation therapy on renal function-a pilot study. *Am J Nephrol.* 2014;404(4):371-80.
66. Perazella MA, Lerma EV. Chronic kidney disease. U: Reilly R, Perazella MA, ur. *Nephrology in 30 days.* New York: McGraw-Hill; 2014. str.245-75.
67. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS i sur. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2016;11(7):e0158765.
68. Gargiulo G, Suhail F, Lerma EV. Hypertension and chronic kidney disease. *Dis Mon.* 2015;61(9):387-95.
69. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *Vasc Surg.* 2006;43(3):460-6.
70. Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Antihypertensive treatment and renal protection: the role of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013;20(4):273-82.
71. Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19(2):134-9.
72. Baylis C. Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294(1):1-9.
73. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, Isbel NM, Stowasser M, Johnson DW. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):2096-103.
74. Smyth A, O'Donnell MJ, Yusuf S. Sodium intake and renal outcomes: a systemic review. *Am J Hypertens.* 2014;27(10):1277-84.

75. Bakris GL. Slowing nephropathy progression: focus on proteinuria reduction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(Suppl 1):3-10.
76. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int*. 2004;65(6):1991-2002.
77. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V i sur. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in highrisk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
78. Tomiyama H, Yamashina A. Beta-blockers in the management of hypertension and/or chronic kidney disease. *Int J Hypertens*. 2014;2014:919256.
79. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37:1053-9.
80. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wnetworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
81. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio S i sur. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
82. Fox CS. Cardiovascular disease risk factors, type 2 diabetes mellitus, and the Framingham Heart Study. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20:90-5.
83. Kainz A, Hronsky M, Stel VS, Jager KJ, Geroldinger A, Dunkler D i sur. Prediction of prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients in countries of the European Union up to 2025. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 4:iv113-8.
84. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NR. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(5):891-7.
85. Haffner SM, Valdez R, Morales PA, Mitchell BD, Hazuda HP, Stern MP. Greater effect of glycemia on incidence of hypertension in women than in men. *Diabetes Care*. 1992;15(10):1277-84.
86. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):103-22.
87. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhaager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ i sur. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic

- hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;340(9):677-84.
88. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J i sur. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed for the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.
89. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34:S11-61.
90. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011;123(24):2799-810.
91. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M. Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2011;34(1):55-7.
92. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, Willett WC. The dietary approaches to stop hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr.* 2011;141(6):1083-8.
93. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
94. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):1004-10.
95. Manrique C, Johnson M, Sowers JR. Thiazide diuretics alone or with betablockers impair glucose metabolism in hypertensive patients with abdominal obesity. *Hypertension.* 2010;55:15-7.
96. Zhou X, Ma L, Habibi J, Whaley-Connell A, Hayden MR, Tilmon RD. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the Zucker obese rat. *Hypertension.* 2010;55(4):880-8.
97. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
98. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž, Jelaković B. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. *Medix.* 2010;16(87/88):102-7.

99. Papademetriou V. From hypertension to heart failure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(10 Suppl 2):14-7.
100. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F i sur. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
101. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens*. 2008;26:1477-86.
102. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestol K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H i sur. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59:198-204
103. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Niemenen MS i sur. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2003;108:684-90.
104. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm. *Vasc Surg*. 2006;43(3):460-6.
105. Magee GM, Bilous RW, Cardwell CR, Hunter SJ, Kee F, Fogarty DG. Is hyperfiltration associated with the future risk of developing diabetic nephropathy? A meta-analysis. *Diabetologia*. 2009;52(4):691-7.
106. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS i sur. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52.
107. Palmer BF, Fenves AZ. Optimizing blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010;23(3):239-45.
108. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J i sur. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118 465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail*. 2007;13(6):422-430.
109. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(12):2024-31.

110. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S i sur. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(19):2918-26.
111. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.* 2011;124(9):1046-58.
112. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2015;28(3):355-61.
113. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM i sur. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest.* 2012;141(6):1422-30.
114. Sakhuja A, Textor SC, Taler SJ. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011-2012. *J Hypertens.* 2015;33(3):644-51.
115. Galletti F, Barbato A. Prevalence and determinants of resistant hypertension in a sample of patients followed in Italian hypertension centers: results from the MINISAL-SIIA study program. *J Hum Hypertens.* 2016;30(11):703-8.
116. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehnert H i sur. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens.* 2004;17(10):904-10.
117. Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M i sur. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *J Hypertens.* 2014;32(12):2401-10.
118. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V i sur. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2461-7.
119. Lei Q, Lv Y, Li K, Ma L, Du G, Xiang Y i sur. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Bras Pneumol.* 2017;43:373-9.
120. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004;164(7):722-32.

121. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed-dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component-based therapy. *Congest Heart Fail.* 2003;9(6):324-32.
122. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D i sur. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
123. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension.* 2003;42:468-73.
124. Danias PG, Tritos NA, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Manning WJ. Comparison of aortic elasticity determined by cardiovascular magnetic resonance imaging in obese versus lean adults. *Am J Cardiol.* 2003;91:195-9.
125. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness. *Am J Hypertens.* 2016;29(1):5-13.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Arterijska hipertenzija (AH) je najveći pojedinačni čimbenik rizika koji doprinosi razvoju kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti te globalnom mortalitetu. Predviđa se da će u narednom desetljeću porasti prevalencija AH kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju. Nadalje, starenjem populacije i porastom indeksa tjelesne mase (ITM) dolazi do porasta prevalencije rezistentne arterijske hipertenzije (RAH). Slijedom navedenoga, cilj ovog presječnog istraživanja bio je istražiti učestalost AH te RAH među bolesnicima u Nefrološkoj ambulanti Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split te njezine osobitosti s obzirom na razlike u antropometrijskim parametrima, laboratorijskim vrijednostima i vrijednostima perifernog i centralnog tlaka.

Materijali i metode: U istraživanje je uključen 261 ispitanik, 137 (52,5%) muškaraca i 124 (47,5%) žene. Za svakog ispitanika zabilježeni su podaci: dob, spol, tjelesna težina i visina, opseg struka i nadlaktice, postojanje AH, vrsta i broj antihipertenzivnih lijekova. Također, određene su serumske vrijednosti ureje, kreatinina i izračunata je razina glomerularne filtracije (GFR) te ITM. Uz ranije navedeno, za svakog ispitanika su zabilježene su serumske vrijednosti triglicerida, kolesterola-ukupnog, LDL, hemoglobina, urata, glukoze i kalija. Za mjerenje arterijskog tlaka korišten je uređaj „Agedio B900“. Izmjeren je periferni (PSAT) i centralni sistolički arterijski tlak (CSAT) te periferni (PDAT) i centralni dijastolički (CDAT) arterijski tlak. Izračunat je tlak pulsa (PP) te srednji arterijski tlak (MAP) za periferni i centralni arterijski tlak.

Rezultati: Prosječna dob ispitanika bila je 66 (56-74) godina. Od ukupnog broja svih ispitanika 201 (77%) ispitanik se imao postavljenu dijagnozu AH u anamnezi, dok je 78 (29,9%) ispitanika imalo postavljenu dijagnozu šećerne bolesti. Nadalje, 101 (38,7%) bolesnik je imao KBB, a učestalost KBB je bila statistički značajno viša među ispitanicima s AH (N=201) u usporedbi s bolesnicima bez dijagnoze AH (N=60), (89 (44,3%) vs. 12 (20%), p=0,001). Od ispitanika koji su imali postavljenu dijagnozu AH (N=201), njih 44,3% je imalo RAH (uzimalo tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik). Navedeni ispitanici su imali statistički značajno veći ITM (29,4 (26,1 - 33) vs. 27,8 (24,2-30,5), p<0,001). Nadalje, ispitanici sa RAH su imali statistički značajno niže vrijednost GFR (42,7 (27,6 - 69,4) vs. 56,15 (37,35-87,4), p<0,001) te statistički značajno veće vrijednosti ureje (10,4 (5,2 -10,5) vs. 8,1 (5,2 - 10,5), p=0,001) i kreatinina (136 (92,8 - 173,5) vs. 103 (74,25 - 142,25), p=0,001). Također, nađena je i statistički viša vrijednost PSAT (140 (128,8 - 153,5) vs. 146 (133,3 - 161,5), p=0,04) te

MAP za periferni arterijski tlak (107 (97 - 119,3) vs. 112 (103 - 121), $p=0,02$) u ispitanika sa RAH.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je među bolesnicima u nefrološkoj ambulanti visoka prevalencije AH i RAH. Također razvidna je i povezanost nutritivnog statusa, bubrežne funkcije te dobi bolesnika sa RAH u ovoj populaciji bolesnika. Buduća, prospektivna, multicentrična istraživanja trebala bi dati odgovor na pitanje da li se intenzivnim praćenjem nutritivnog statusa i intervencijama (redukcijom tjelesne težine, regulacijom šećerne bolesti, detekcijom i liječenjem KBB) može utjecati na učestalost AH te RAH u ovoj populaciji bolesnika.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: The frequency and the characteristics of resistant arterial hypertension in patients in Nephrological Ambulance

Objectives: Arterial hypertension (AH) is the largest single risk factor contributing to the development of the cardiovascular, cerebrovascular and renal diseases and global mortality. It is anticipated that the prevalence of the AH in the coming decade will increase both in developed and developing countries. Furthermore, aging of the population and increase in body mass index (BMI) results in an increase of the prevalence of resistant arterial hypertension (RAH). Consequently, the aim of this cross-sectional study was to investigate the frequency of AH and RAH among patients in Nephrological Ambulance, Department of Nephrology and Dialysis at the University Hospital of Split and its characteristics due to differences in anthropometric parameters, laboratory values and peripheral and central blood pressure values.

Materials and methods: The study included 261 subjects, 137 (52.5%) men and 124 (47.5%) women. Data for age, gender, body weight and height, waist and mid-upper arm circumference, AH existence, type and number of antihypertensive drugs were recorded for each patient. Also, urea serum values, creatinine, and glomerular filtration rate (GFR) and BMI were calculated. In addition to the above, serum triglyceride, cholesterol level, LDL (Low density lipoproteins), haemoglobin, urate, glucose and potassium have been measured for each subject. The device "Agedio B900" was used to measure arterial pressure. Peripheral (PSAT) and central systolic blood pressure (CSAT) and peripheral (PDAT) and central diastolic (CDAT) arterial pressure were measured. Also, pulse pressure (PP) and mean arterial pressure (MAP) were calculated for peripheral and central arterial pressure.

Results: The average age of all study subjects was 66 (56-74) years. Out of the total number of respondents, 201 (77%) had a diagnosis of AH, while 78 (29.9%) of respondents were diabetic. Furthermore, 101 (38.7%) patients had diagnosis of chronic kidney disease (CKD). The incidence of CKD was statistically significantly higher among patients with AH (N=201) compared to patients without diagnosis of AH (N=60), 89 (44.3%) vs. 12 (20%), $p=0.001$). Of the patients who had a diagnosis of AH (N=201), 44.3% had RAH (three or more antihypertensive drugs were taken, one of which was a diuretic). These patients had statistically significantly higher BMI (29.4 (26.1 - 33) vs. 27.8 (24.2 - 30.5), $p<0.001$). Furthermore, patients with RAH had statistically significantly lower GFR (42.7 (27.6 - 69.4) vs. 56.15 (37.35 - 87.4), $p<0.001$) and statistically significantly higher urea and creatinine level (10.4 (5.2 -10.5) vs. 8.1

(5.2 - 10.5), $p=0.001$), (136 (92.8 - 173.5) vs. 103 (74.25 - 142.5), $p=0.001$), respectively. Also, there was a statistically higher value of PSAT (140 (128.8 - 153.5) vs. 146 (133.3 - 161.5), $p=0.04$) and MAP for peripheral arterial pressure (107 (97 - 119.3) vs. 112 (103 - 112), $p=0.02$) in patients with RAH.

Conclusion: The results of this study show that there is a high prevalence of AH and RAH among the patients in the Nephrological Ambulance. The relationship between nutritional status, renal function and the age of RAH patients in this patient population is also apparent. Future, prospective, multicentric research should answer the question whether intensive monitoring of nutritional status and interventions (body weight reduction, diabetes regulation, detection and treatment of CKD) may affect the incidence of AH and RAH in this population of patients.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Sara Milin

Datum i mjesto rođenja: 28. prosinca 1993. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Kralja Stjepana Držislava 21, 21000 Split, Hrvatska

Telefon: +385957767603

E-adresa: sara.milin9@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000. - 2008. Osnovna škola „Split 3“, Split

2008. - 2012. Zdravstvena škola Split, smjer farmaceutski tehničar

2012. - 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

Engleski jezik- napredna razina

Talijanski jezik- osnovna razina

Aktivno korištenje programskim paketom MS Office

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozačka dozvola B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI:

Demonstrator na katedri Medicinska kemija i biokemija

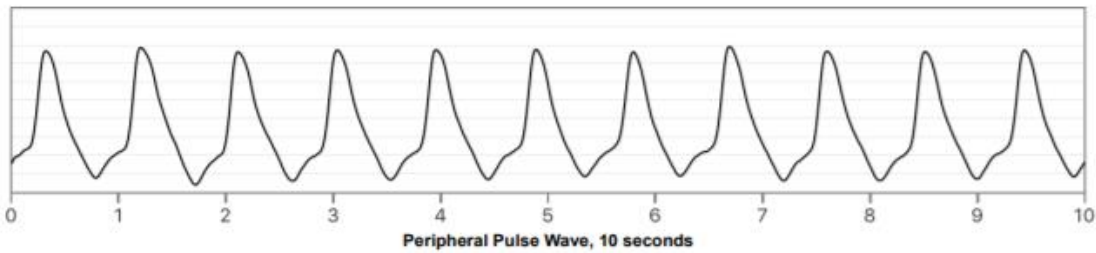
11. PRILOZI

1. Ispis nalaza uređaja „Agedio B900“ za liječnika
2. Ispis nalaza uređaja „Agedio B900“ za bolesnika

1. Ispis nalaza uređaja „Agedio B900“ za liječnika

Vascular Age measurement - Report for MD

First Name _____
 Surname _____
 Gender male
 Age 68 years
 Weight 67 kg
 Height 169 cm
 BMI 23,5 kg/m²
 Date 16. svibnja 2018. u 10:31
 Measurement ID 637778666763



Peripheral Blood Pressure

Systolic	123 mmHg	< 140
Diastolic	85 mmHg	< 90
MAP	102 mmHg	< 105
Pulse Pressure	38 mmHg	< 60

Hemodynamics

Peripheral Resistance	2.181 dyn*s/cm ⁵
Cardiac Output	3,5 l/min
Stroke Volume	53,77 ml
Cardiac Index	2,0 l/min * 1/m ²

Central Blood Pressure

Systolic	115 mmHg	< 130
Diastolic	88 mmHg	< 90
Pulse Pressure	27 mmHg	
PP Amplification	1,4	1.1-1.5
Heart Rate	65 bpm	

Arterial Stiffness

Augmentation Pressure	14 mmHg	2-17
Augmentation Index @75	45* %	17-38
Reflection Coefficient	69* %	< 60
Pulse Wave Velocity	9,5 m/s	8.5-10.0

Comments

This report is addressed only to medical professionals.
 Results may vary depending on blood pressure and the vascular situation.
 * = Value outside the standard range.

MERX-GA_01_V3; Device: AP0156; K.520; 2.0.3

2. Ispis nalaza uređaja „Agedio B900“ za bolesnika

Vascular Age Measurement

First Name _____

Surname _____

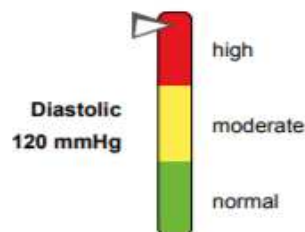
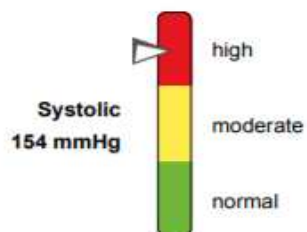
Gender male

Date 26. travnja 2017. u 11:50

Measurement ID 771993556759

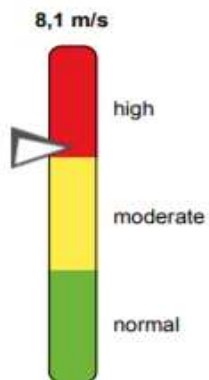


Blood Pressure



Heart Rate
70 bpm

Pulse Wave Velocity



Vascular Age



Currently your vessels are 8 years older than you are.



Your results are Okay!



The values are considered borderline values. A repeated measurement is recommended.



Your values are conspicuous. The results should be reviewed by a medical professional

This service is no replacement for consulting your medical doctor and it is no diagnosis.
The results can vary, depending on your blood pressure and your vessels.
We are happy to inform you about measures to reduce your vascular age and to prevent diseases.

PRO-GA_01_V1.2; B900-AP0196; K520; 1.3.1