

Osobitosti arterijske hipertenzije u bolesnika sa šećernom bolešću i povezanost s nutritivnim statusom

Novak, Ivana

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:171:694333>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-11**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Novak

**OSOBITOSTI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM
BOLESTI I POVEZANOST S NUTRITIVNIM STATUSOM**

Diplomski rad

Akadska godina: 2017./2018.

Mentor:

doc. dr. sc. Josipa Radić, dr. med.

Split, srpanj, 2018.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivana Novak

**OSOBITOSTI ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM
BOLESTI I POVEZANOST S NUTRITIVNIM STATUSOM**

Diplomski rad

Akadska 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. Definicija arterijske hipertenzije.....	2
1.1.2. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka.....	5
1.1.3. Epidemiologija arterijske hipertenzije	6
1.1.4. Etiologija arterijske hipertenzije	7
1.1.5. Klinička slika arterijske hipertenzije	8
1.1.6. Etiologija komplikacija arterijske hipertenzije	9
1.1.7. Arterijska hipertenzija i kronična bubrežna bolest	10
1.1.8. Arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti	11
1.2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2	14
1.2.1. Definicija šećerne bolesti tipa 2	14
1.2.2. Epidemiologija šećerne bolesti tipa 2	14
1.2.3. Etiologija šećerne bolesti tipa 2	17
1.2.4. Klinička slika šećerne bolesti tipa 2.....	19
1.2.5. Komplikacije šećerne bolesti tipa 2	21
1.2.6. Šećerna bolest i kronična bubrežna bolest - dijabetička bolest bubrega i nedijabetička bolest bubrega.....	22
1.2.7. Šećerna bolest tipa 2 i kardiovaskularne bolesti	25
1.2.8. Liječenje šećerne bolesti tipa 2	26
1.3. ŠEĆERNA BOLEST I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	28
1.4. PREKOMJERNA TEŽINA I PRETILOST	30
1.4.1. Definicija prekomjerne težine i pretilosti	30
1.4.2. Epidemiologija prekomjerne težine i pretilosti.....	31
1.5. PREKOMJERNA TEŽINA I PRETILOST, ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I ŠEĆERNA BOLEST TIP 2	33

1.5.1. Prekomjerna težina, pretilost i arterijska hipertenzija.....	33
1.5.2. Prekomjerna težina, pretilost i šećerna bolest tipa 2.....	33
1.5.3. Prekomjerna težina, pretilost, arterijska hipertenzija i šećerna bolest tipa 2	35
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	37
2.1. Cilj istraživanja.....	38
2.2. Hipoteze.....	38
3. MATERIJALI I METODE	39
3.1. Ustroj i protokol istraživanja	40
3.2. Subjekti istraživanja	40
3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja.....	41
3.4. Statistička analiza	44
4. REZULTATI.....	45
5. RASPRAVA.....	56
6. ZAKLJUČCI.....	64
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	66
8. SAŽETAK.....	93
9. SUMMARY	96
10. ŽIVOTOPIS	99

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Radić, dr. med. na uloženom trudu i pažnji s kojom me je pratila. Iskreno sam počašćena što ste prihvatili ovo mentorstvo.

Hvala mojim prijateljima. Proteklih šest godina ne mogu zamisliti bez vas.

Najveće hvala mojoj obitelji koja je uvijek uz mene. Nadam se da znate koliko vas volim.

1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

1.1.1. Definicija arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija (AH) je najvažniji promjenjivi čimbenik rizika za sve uzroke morbiditeta i mortaliteta širom svijeta i vezuje se uz povećan rizik od kardiovaskularnih (KV) bolesti (1). Nadalje, AH je karakterizirana trajno povišenim krvnim tlakom u sistemskim arterijama. Vrijednosti arterijskog tlaka moraju biti povišene pri najmanje dvama posjetima ordinaciji i izmjerene prema točno navedenim uputama (2). Arterijski tlak se izražava kao omjer sistoličkog (SAT) i dijastoličkog tlaka (DAT) (1). Vrijednost SAT odražava pritisak koji krv vrši na arterijsku stijenku u vrijeme srčane kontrakcije. DAT, s druge strane, predstavlja vrijednosti tlaka u vrijeme opuštanja (relaksacije) srčanog mišića. SAT se smatra boljim prediktorom rizika od dijastoličke komponente tlaka (3).

Smjernice za AH iz 2013. godine nastale su zajedničkim radom **Europskog** društva za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) i Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) te nasljeđuju smjernice nastale 2003. i 2007. godine pod autorstvom istih dvaju društava (4). Klasifikacija ostaje nepromijenjena u odnosu na smjernice iz 2003. i 2007. godine, a ostat će nepromijenjena i u smjernicama koje izlaze ove godine (**Tablica 1**) (5,6,7). AH se definira vrijednostima SAT ≥ 140 mmHg i/ili DAT ≥ 90 mmHg. Razlog zašto su odabrane navedene vrijednosti leži u dokazima randomiziranih kliničkih pokusa koje govore u korist liječenja odnosno spužtanja tlaka na ove vrijednosti (8).

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

KATEGORIJA	SISTOLIČKI TLAK		DIJASTOLIČKI TLAK
Optimalan	<120	i	<80
Normalan	120-129	i/ili	80-84
Visoki normalni	130-139	i/ili	85-89
Stupanj 1 hipertenzije	140-159	i/ili	90-99
Stupanj 2 hipertenzije	160-179	i/ili	100-109
Stupanj 3 hipertenzije	≥ 180	i/ili	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	i/ili	<90

Nekoć se za **mjerenje** arterijskog tlaka koristio živin tlakomjer, ali to više nije moguće jer ga u velikom broju europskih zemalja više nema. Umjesto toga se koriste hibridni poluautomatski ili automatski oscilometrijski uređaji koji su validirala nezavisna međunarodna povjerenstva i koji je baždaren jednom godišnje (2).

Prilikom mjerenja tlaka u zdravstvenoj ustanovi uvijek treba imati na pameti **učinak bijele kute i maskirane hipertenzije**. 'Hipertenzija bijele kute' ili 'izolirana klinička hipertenzija' označava stanje u kojem je arterijski tlak povišen u ambulanti kroz više posjeta, a u isto vrijeme je normalan izvan ambulante (4). S druge strane, 'maskirana' ili 'izolirana ambulatorna hipertenzija' je definirana kao normalne vrijednosti arterijskog tlaka u ambulanti, a povišene izvan medicinske ustanove (4).

Danas se, upravo zbog maloprije navedenih fenomena, sve više savjetuju dnevna **mjerenja** arterijskog tlaka **kod kuće**. Ukoliko se radi o bolesnicima koji bi mogli imati problema kod samostalnog mjerenja, savjetuje se pomoć zdravstvenog djelatnika ili člana obitelji koji je upućen u sam postupak. Uređaji čije se manžete postavljaju oko zapešća se ne savjetuju osim u iznimnim slučajevima kao što je nemogućnost mjerenja tlaka na drugi način jer je bolesnik pretio i ne odgovaraju mu dostupne manžete za nadlakticu.

AH je, uz definiciju europskih smjernica, definirana i **američkim** smjernicama iz 2017. godine (2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults). Po tim smjernicama arterijski tlak se dijeli u 4 razine na temelju srednjeg arterijskog tlaka izmjenjenog u zdravstvenoj ustanovi ('tlak u ambulanti') na normalan, povišen te stadij 1 i 2 hipertenzije (**Tablica 2**) (9).

Tablica 2. Definicija i klasifikacija arterijskog tlaka prema smjernicama iz 2017. godine (mmHg)

Kategorija	Sistolički arterijski tlak		Dijastolički arterijski tlak
Normalan	<120	i	<80
Povišen	120-129	i	<80
Hipertenzija			
Stadij 1	130-139	ili	80-89
Stadij 2	≥140	ili	≥90

U svrhu što bolje prevencije na neko vrijeme je uveden i termin takozvane **prehipertenzije**. Radi se o stanju, ali ne i bolesti, koja sa sobom nosi povećan rizik za razvoj hipertenzije stadija 1 ili 2. Termin je prvi put uveden u izvješću JNC 7 (engl. *Joint National Committee*) 2003. godine (10). Definira se kao arterijski tlak u intervalu od 120-139 mmHg za SAT i/ili 80-89 mmHg za DAT (10). Cilj uvođenja kategorije prehipertenzije je bio prepoznati pojedince u kojih bi rana intervencija usvajanjem navika zdravog života mogla smanjiti arterijski tlak, smanjiti stopu porasta arterijskog tlaka na hipertenzivne razine s godinama ili čak potpuno smanjiti hipertenziju (10). Međutim, isto vrijedi da bi u pojedinaca s prehipertenzijom koji uz to imaju šećernu bolest ili bolest bubrega trebalo razmotriti mogućnost uvođenja terapije lijekovima kojima bi se tlak spustio na 130/80 mmHg ili niže. Naravno radi se o drugoj opciji u slučaju da propadne pokušaj promjene životnih navika. Sama kategorija prehipertenzije je uvedena na temelju dokaza Framinghamske studije gdje je utvrđeno da pojedinci s prije navedenim vrijednostima (SAT 120-139 i DAT 80-89 mmHg) imaju nešto veće šanse za razvoj hipertenzije nego pojedinci s arterijskim tlakom <120/80 mmHg („normalan“ arterijski tlak) u svim dobima (11,12). Ipak, kategorija nije našla svoje mjesto u europskim smjernicama 2007. i 2013. godine, a naposljetku ni u JNC 8 smjernicama. Kao najjači razlog protiv je navedena anksioznost bolesnika s novom dijagnozom koja bi vjerojatno rezultirala većim brojem nepotrebnih medicinskih posjeta, pregleda i pretraga, a naposljetku i smanjenom kvalitetom bolesnikova života zbog preranog, još uvijek neutemeljenog straha od bolesti (13).

Također, valja poznavati termin **rezistentne arterijske hipertenzije** (RAH) koja je prvo definirana izvješćem JNC 7 kao nemogućnost spužtanja arterijskog tlaka ispod 140/90 mmHg unatoč optimalnim dozama triju ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik (10). Izjava American Heart Association (AHA) iz 2008. godine daje drugu definiciju gdje RAH dijeli na nekontroliranu hipertenziju gdje nema kontrole tlaka usprkos liječenju s najmanje 3 antihipertenzivna lijeka i kontroliranu hipertenziju gdje je tlak unutar graničnih vrijednosti, ali uz terapiju minimalno 4 antihipertenzivna lijeka (14). Podatci opservacijskih studija i velikih randomiziranih kliničkih pokusa govore za prevalenciju RAH između 10-30% u bolesnika s hipertenzijom (15-17). Ovaj oblik AH povezan je s većim cerebrokardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom (18,19) i ubrzanim gubitkom bubrežne funkcije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) (20,21). U patogenezi RAH važnu ulogu ima aldosteron (22,23), koji dovodi do povećane reapsorpcije natrija i sekrecije kalija u epitelnim stanicama bubrežnih kanalića - posebice u glavnim stanicama sabirnih cijevi, a nešto manje u završnom dijelu distalnih kanalića (24).

1.1.2. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka

Arterijski tlak se do sada održavao ispod gornje granice od 140/90 mmHg (25). Naravno postojale su iznimke gdje su uz hipertenziju postojali komorbiditeti kod kojih je postojala potreba za dodatnom regulacijom vrijednosti arterijskog tlaka. SAT manji od 140 mmHg je preporučavan svim bolesnicima s visokim tlakom, a osobito bolesnicima s niskim do srednjim KV rizikom (26-28), bolesnicima sa šećernom bolešću (28-30), bolesnicima s prethodnim moždanim udarom ili TIA-om (tranzitornom ishemijskom atakom) (31,32), bolesnicima s kroničnom srčanom bolešću (33,34) i bolesnicima s dijabetičkom ili nedijabetičkom KBB (35,36).

DAT se održavao ispod granice od 90 mmHg, osim u bolesnika sa šećernom bolesti gdje su preporučene vrijednosti bile <85 mmHg (27,37,38).

U starijih bolesnika koji su mlađi od 80. godina, a zadovoljavajućeg su fizičkog stanja, preporučavao se SAT manji od 140 mmHg (4). Isto nije vrijedilo za krhke starije osobe ispod 80 godina u kojih bi se ciljne vrijednosti SAT trebale prilagođavati pojedinačno (4). Za bolesnike mlađe od 80 godina čiji je SAT viši od 160 mmHg moglo se razmotriti korigiranje SAT na vrijednosti između 150 i 140 mmHg (34).

Za bolesnike starije od 80 godina koji su imali SAT >160 mmHg preporučavalo se smanjiti SAT između 150 i 140 mmHg pod uvjetom da su dobrog psihičkog i fizičkog stanja (39).

U bolesnika s KBB koji istodobno imaju proteinuriju, vrijednosti SAT su trebale biti <130 mmHg uz stalnu kontrolu razine eGFR (36,40,41).

SAT u bolesnika sa šećernom bolešću je trebao biti <140 mmHg (28-30,42), a DAT <85 mmHg (37,38) prema ESH-ESC smjernicama iz 2013. godine. Međutim, postoje neke novije preporuke koje preporučuju još niže vrijednosti (43).

U kolovozu 2018. godine izlaze **nove europske smjernice** za AH (7). Radna skupina ESC-ESH za razvoj smjernica za AH je unaprijed objavila kratki sažetak s glavnim promjenama u odnosu na smjernice iz 2013. godine. Za ljude ispod 65 godina gornja granica SAT bi sada bila 130 mmHg, a ako je moguće i niže, ali ne niže od 120 mmHg (7). Za ljude iznad 65 godina preporučene ciljne vrijednosti su SAT manji od 140 mmHg. Za sve ljude na antihipertenzivnoj terapiji preporučene ciljne vrijednosti DAT su manje od 80 mmHg (7).

1.1.3. Epidemiologija arterijske hipertenzije

AH je jedan od vodećih faktora globalnog mortaliteta i procjenjuje se da je odgovorna za 9,4 milijuna smrti i 7% tereta bolesti - mjereno u izgubljenim godinama zdravog života zbog tjelesnog oštećenja (engl. *Disability-adjusted life year*, DALY) - u 2010. godini (44). Prema Globalnom izvješću o statusu neinfektivnih bolesti iz 2014. godine, globalna prevalencija povišenog arterijskog tlaka (SAT \geq 140 mmHg i/ili DAT \geq 90 mmHg) u osoba starijih od 18 godina je iznosila 22% (45). Za Hrvatsku je taj postotak iznosio 35% (45).

Ishodi studije objavljene u Lancetu 2011. godine dali su uvid u kretanje vrijednosti arterijskog tlaka kroz zadnjih dvadesetak godina (u razdoblju od 1980. do 2008. godine) (46). Ukupna prevalencija povišenog arterijskog tlaka u svijetu u odraslih s 25 i više godina u 2008. godini iznosila je 40% (46). Udio svjetske populacije s visokim arterijskim tlakom ili nekontroliranom AH je skromno pao između 1980. i 2008. godine (46). Ipak, broj ljudi s AH je narastao od 600 milijuna iz 1980. godine na približno 1 milijardu u 2008. godini (46). Porast prevalencije AH pripisuje se trendovima kao što su porast broja stanovništva, starenje populacije i rizična ponašanja poput nezdravih dijeta, zlouporabe alkohole, manjka fizičke aktivnosti, prekomjerne tjelesne težine i izloženosti kontinuiranom stresu (47).

Nadalje, ishodi nedavno objavljenog istraživanja upozoravaju kako je broj odraslih osoba s povišenim arterijskim tlakom narastao s 594 milijuna iz 1975. godine na 1,13 milijardi u 2015. godini, što je rast od 90%, s najvećim porastom u zemljama niskog i srednjeg dohotka (48). Zaključak je sljedeći: AH danas više nije čimbenik rizika koji pogađa samo ili većinom zemlje visokog dohotka nego se događa obrat gdje je najviši porast u korist zemalja niskoga dohotka u južnoj Aziji i subsaharskoj Africi (48). U isto vrijeme povišen arterijski tlak ostaje trajan zdravstveni problem u središnjoj i istočnoj Europi (48).

Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2016. godini koje izdaje Hrvatski zavod za javno zdravstvo navodi AH kao sedmi uzrok smrti (1 497) (49). Razdvajajući podatke prema spolu nalazimo male razlike. U muškaraca, AH je na sedmom (515), a u žena na petom mjestu (982 slučaja) (49). Hipertenzivne bolesti (I10-15) su ujedno na četvrtom mjestu (13 633) najčešćih MKB dijagnoza uzroka invaliditeta u osoba koja svoja invalidska prava ostvaruju preko Hrvatskog zavoda za mirovinsko osiguranje (50). Također, zanimljiv je podatak iz Hrvatskog registra o osobama s invaliditetom (podatci do 01.04.2017.) gdje se navodi da je AH (I10), uz dorzopatije (M54), najčešća MKB (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema) dijagnoza u dostavljenim nalazima (50).

Prevalencija AH je još uvijek veća u muškaraca nego u žena (51-54). Međutim, i ta se razlika sve više smanjuje jer su u suvremenom društvu i žene sve izloženije raznim čimbenicima rizika kojima su prije bili izloženi pretežno muškarci. Najbolji primjer je udio ženskih pušača nekad i danas (55).

1.1.4. Etiologija arterijske hipertenzije

AH može biti primarna ili sekundarna. Znatno veći postotak bolesnika otpada na esencijalnu ili primarnu AH, a taj postotak u raznim centrima varira između 89 i 94% (56).

Točan uzrok **primarne AH** još nije poznat, ali su poznati mnogi čimbenici rizika koji su povezani s njezinim nastankom (57,58). To su između ostaloga: pretilost, inzulinska rezistencija, zlouporaba alkohola, veliki unos soli (u 60% hipertoničara osjetljivih na sol) (56), starenje, sjedeći način života, stres, niski unos kalija i kalcija (59,60). Unos soli, kao jedan od važnijih faktora rizika, prepoznat je još 1904. godine kada su Ambard i Beaujard u Francuskoj prijavili da liječenjem hipertenzivnih pacijenata redukcijom soli u prehrani dolazi do smanjenja krvnog tlaka (61). Međutim, tek na temelju rezultata INTERSALT studije možemo dokazano tvrditi da su unos soli i vrijednosti arterijskog tlaka povezane (62). Navedenom studijom je procijenjeno da se uskraćivanjem 100 mmol soli na dan SAT smanji za 2,2 mmHg, a DAT za 0,1 mmHg (62). Što se tiče patogeneze same bolesti (AH), pretpostavlja se da nastaje kao posljedica međudjelovanja čimbenika okoliša i genetskih čimbenika međutim cjelovit mehanizam do sada nije objašnjen. U prilog genetičkoj strani priče, u velikog broja pacijenata s AH čest je podatak pozitivne obiteljske anamneze. Pitanje je samo koliki dio otpada na nasljeđe. Studije kažu da se radi o 30-35% (63,64). Studije povezanosti gena (engl. *Genome-wide association studies*, GWAS) su identificirale oko 120 lokusa koji su se ispostavili povezanima s regulacijom krvnog tlaka i zajedno objašnjavaju 3,5% varijacije bolesti (65-67).

Sekundarna AH definirana je kao povišen arterijski tlak kojemu je uzrok poznat (68). Na ovaj tip AH otpada samo 5-10% pacijenata s AH (68). Bolesti koje uzrokuju sekundarnu AH možemo podijeliti na bubrežne (akutni glomerulonefritis, kronična bubrežna bolest, stenoza bubrežne arterije, tumori koji stvaraju renin), endokrinološke (hiperfunkcija kore nadbubrežne žlijezde, primjena egzogenih hormona, feokromocitom, akromegalija, hipo- i hipertireoidizam te trudnoća), kardiovaskularne (koarktacija aorte, bolesti koje povećavaju intravaskularni volumen, bolesti koje povećavaju minutni volumen, bolesti koje odlikuje rigidnost aorte, nodozni poliarteritis), te neurološke bolesti (psihogeni uzroci, bolesti s

povišenim intrakranijalnim tlakom, akutni stres uključujući kirurški zahvat, apneja u snu) (68). Najčešći uzroci sekundarne AH su opstruktivna apneja u spavanju, renalna parenhimna bolest, stenoza renalne arterije, primarni aldosteronizam, bolest štitnjače, Cushingov sindrom, feokromocitom, koarktacija aorte (69). Primarni aldosteronizam je čest sekundarni uzrok hipertenzije s prevalencijom između 20-23% u pacijenata s rezistentnom AH (22,23). Visoki tlak, u slučaju sekundarne AH, može biti samo jedan od simptoma koji su posljedica zajedničkog uzroka. Zato ukoliko se uoče iznimno visoke vrijednosti arterijskog tlaka, farmakološki rezistentna AH, iznenadni nastanak AH, povećani arterijski tlak u pacijenata s AH koji su prethodno bili kontrolirani terapijom lijekovima, pojava dijastoličke AH u starijih odraslih osoba i oštećenje ciljnih organa neproporcionalno trajanju ili jačini AH moramo posumnjati na sekundarnu AH i poduzeti odgovarajuću obradu (9). Sekundarna AH je češća u mlađih pacijenata (<30 godina) s visokim tlakom, ali postoje iznimke poput renovaskularne bolesti, koja se češće javlja u starijim dobnim skupinama (9).

1.1.5. Klinička slika arterijske hipertenzije

Bolesnici s AH najčešće su asimptomatični, a AH se često otkrije slučajno prilikom sistematskog pregleda (70). Ukoliko postoje simptomi, oni su uglavnom nespecifični (70). U nespecifične simptome ubrajamo zatiljnu ili generaliziranu glavobolju, vrtoglavicu, osjećaj zaduhe ili palpitacija (70). Do „velikih“ simptoma, na koje bolesnici obrate pažnju, dođe tek kasnije progresijom AH kada je već došlo do oštećenja ciljnih organa (srce, bubrezi, oči, mozak) što može rezultirati neurološkim simptomima, smetnjama vida, simptomima koji prate zatajenje bubrežne funkcije (pogoršanje AH, edemi donjih ekstremiteta, oligurija, normocitna normokromna anemija, renalna osteodistrofija) te zatajenjem srca sve do razvoja plućnog edema (70).

Ovisno o uzroku **sekundarne** AH, mogu biti prisutni i drugi simptomi i znakovi koji upućuju na dijagnozu (70). Šum nad projekcijom renalne arterije (lumbalne regije) govori za renovaskularno podrijetlo AH (71). Grčevi u nogama, slabost, poliurija, hipokalijemija i rezistentna hipertenzija s povoljnim odgovorom na primjenu antagonista aldosterona (spironolaktona) će govoriti za primarni hiperaldosteronizam (71). Facies lunata (lice poput mjeseca), središnja pretilost i strije su klinički znakovi Cushingova sindroma (71). Skokovi tlaka praćeni znojenjem, palpitacijama, bljedilom, glavoboljom i ortostatskom hipotenzijom ukazuju na feokromocitom (71), a oslabljene femoralne pulsacije uz razlike tlakova na rukama u odnosu na noge mogu biti posljedica koarktacije aorte (70).

Još jedno stanje na koje treba misliti je **hipertenzivna kriza** koja se definira kao akutno i žestoko povišenje SAT ≥ 180 mmHg ili DAT ≥ 120 mmHg (72). Dijeli se na urgencije i emergencije, a razlika između njih je ta da je emergencija teže stanje, praćeno novim ili progresivnim zatajenjem organa (72), kod kojega je potrebno žurno (parenteralno) snižavati arterijski tlak u jedinicama intenzivne skrbi (56). Za procjenu težine hipertenzivne krize važnija je brzina porasta tlaka od njegove apsolutne vrijednosti. Naime, ako tlak naglo, velikom brzinom skoči na više vrijednosti nema vremena za aktivaciju i prilagodbu autoregulacijskih mehanizama koji obično reagiraju kako bi zaštitili organe, osobito one bitne (mozak, srce, bubreg), od oštećenja. Krize su praćene mučninom, nerijetko i povraćanjem, poremećajima vida, intenzivnom glavoboljom, žarišnim neurološkim ispadima (prolazne slabosti, smetnje govora, grčevi tipa grand-mal, progresivno suženje svijesti sve do kome) i fundoskopskim nalazom edema optičkog diska i papile optičkog živca (hipertenzivna retinopatija 3. i 4. stupnja) (73).

1.1.6. Etiologija komplikacija arterijske hipertenzije

Povišeni arterijski tlak iznad granica normale za SAT i DAT djeluje štetno na krvne žile s posljedičnim ishemijskim ili hemoragijskim oštećenjima u brojnim organima, od kojih su najznačajnije pogođeni srce, bubrezi, mozak i oči (68).

AH uzrokuje hipertrofiju lijeve klijetke, koja je kompenzacijske naravi (68). Hipertrofično srce zahtijeva više kisika nego srce normalne veličine, a kako je kapacitet koronarnih krvnih žila relativno ograničen, hipertrofično će često biti ishemično (68). Ishemija pojedinačnih miocita može dovesti do njihova iscrpljenja i smrti, a odumrle miocite u tom slučaju nadomjesti vezivno tkivo (68). Drugim riječima, dolazi do fibroze miokarda. To novonastalo tkivo ne može obavljati funkciju koju je nekoć obavljalo tkivo glatkog mišića, koje je tu prije njega bilo, pa dolazi do insuficijencije. Insuficijencija lijeve klijetke dovodi do zastoja krvi u plućima i sekundarnog plućnog srca, s hipertrofijom desne klijetke (68).

Oštećenje bubrega može biti posljedica primarne, ali i uzrok sekundarne AH. U prvom slučaju, esencijalna AH ošteti krvožilni sustav bubrega što vodi kroničnom zatajenju bubrega (68). S druge strane, KBB mogu uzrokovati sekundarnu AH putem renin-angiotenzin-aldosteron puta i smanjenja glomerularne filtracije (GF) (68).

Koliki je učinak AH na mozak govori i činjenica da je AH jedan od najznačajnijih uzroka moždanog krvarenja i posljedičnog moždanog udara (68). Ishemija oštećuje i manje krvne žile mozga te doprinosi nastanku takozvane vaskularne demencije. AH može pospješiti

i rupturu bobičastih aneurizmi arterija na bazi mozga i na taj način dovesti do subarahnoidalnog krvarenja (68).

Naposljetku, ali nipošto najmanje važno - oko. Bitno je napomenuti da u ljudi s visokim tlakom koliko god je važno mjerenje arterijskog tlaka toliko je važan oftalmološki pregled očne pozadine jer je to jedino mjesto na tijelu gdje se krvne žile vide izravno, pod kontrolom oka (73). AH u oku pogađa mrežnicu uzrokujući hipertenzivnu retinopatiju. Taj oblik retinopatije se dijeli na 4 stupnja od kojih se oštećenje vida javlja samo u III. i IV. stupnju (73).

1.1.7. Arterijska hipertenzija i kronična bubrežna bolest

AH i KBB predstavljaju velike svjetske probleme javnog zdravstva zahvaljujući njihovim rastućim prevalencijama širom svijeta (74-76). Glavni razlog je taj što su oba stanja povezana s višim rizikom od smrtnih i ne-smrtnih kardiovaskularnih (KV) događaja (77,78).

Postoji više dokaza za postojeću vezu između ovih dviju bolesti. Na primjer, 2012. godine AH je bila drugi vodeći uzrok završnog stadija KBB, iza šećerne bolesti, i bila je odgovorna za 29% slučajeva završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije u populaciji Sjedinjenih Američkih Država (79). Također, postoje dokazi za tvrdnju da je pad GF povezan s višom prevalencijom i slabijom kontrolom AH (80,81). Inače, **KBB** definira se kao klinički sindrom obilježen progresivnim i trajnim oštećenjem svih funkcija bubrega: 1) ekskrecijske, 2) endokrine i 3) metaboličke funkcije (82). Razlikujemo 5 stadija KBB. Da bi se zadovoljili kriteriji zadnjeg, 5. stadija, vrijednosti glomerularne filtracije (GF) moraju biti manje od 15 mL/min/1,73 m² ili bolesnik već treba biti na dijalizi (83).

Rezultati meta-analize objavljene 2016. godine ukazuju na sljedeće podatke: u općoj populaciji u medijanu od 6 godina praćenja, prilagođeni rizik za smanjenu eGFR (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*, procjena brzine glomerularne filtracije) je 76% viši u hipertenzivnih od normotenzivnih pojedinaca (84). U slučaju prehipertenzije rizik je viši za 25% (84). Rizik za smanjenu eGFR povećavao se za otprilike 10% za svaki rast od 10 mmHg bilo koje od komponenti tlaka (sistoličke ili dijastoličke) (84). Podatci su uzimani iz velikih kohorta u općoj populaciji diljem svijeta i označeni su kao podatci niskog rizika od pristranosti (nije bilo posebnih komorbiditeta i većinom se radilo o neliječenim pojedincima) (84). Dakle, zaključak je da bi se trebalo raditi na prevenciji kako AH, tako i prehipertenzije da bi se spriječio pad eGFR (84). Ovo posebno vrijedi za ljude starije životne dobi, ali rizik, iako ne tako velik, postoji i za mlađe pojedince (84). Međutim, problem je što rezultati meta-

analize govore za mogućnost početka bubrežne bolesti i pri nižim tlakovima (vrijednosti koje upadaju u nekadašnju kategoriju prehipertenzije) (84). Drugim riječima, ciljne vrijednosti tlaka za prevenciju KV bolesti bi mogle biti previsoke za prevenciju smanjenja eGFR (84).

1.1.8. Arterijska hipertenzija i kardiovaskularne bolesti

Povišen arterijski tlak je veliki KV čimbenik rizika. Ukoliko se ne kontrolira, AH može dovesti do razvoja moždanog udara, infarkta miokarda, zatajenja srca, demencije, bubrežnog zatajenja i sljepoće, koji ugrožavaju kvalitetu bolesnikovog života ili mu čak prijete smrtnim ishodom, a u isto vrijeme predstavljaju ozbiljan financijski teret za zdravstveni sustav (47,85). Povišen arterijski tlak se popeo s 4. mjesta rizičnih faktora u 1990. godini za Globalno opterećenje bolesti na 1. mjesto u 2010. godini (86). Taj podatak ne čudi imajući u vidu činjenicu da su KV bolesti vodeći uzrok smrti u svijetu (45). KV bolesti su bile odgovorne za 17,4 milijuna smrtnih slučajeva u 2012. godini, odnosno 46% smrti zbog nezaraznih bolesti (45). Od ukupnih 17,4 milijuna, 7,4 milijuna je bilo posljedica akutnog koronarnog sindroma (ishemijska bolest srca), a 6,7 milijuna posljedica moždanog udara (45). Studije su pokazale da rast SAT za 20 mmHg približno odgovara porastu dijastoličkog tlaka od 11 mmHg (87). Rast SAT je pokazao jaču povezanost sa stabilnom anginom, subarahnoidnim krvarenjem i intracerebralnim krvarenjem, dok je rast DAT snažnije povezan sa nastankom aneurizmi abdominalne aorte (87). Inače, cjeloživotni rizik od KV bolesti u dobi od 30 godina se kreće oko 63,3% u ljudi s AH, a 46,1% u ljudi s normalnim arterijskim tlakom (87). Isto tako, vrijedi podatak da se prosjek godina slobodnih od KV bolesti povezanih s AH smanjuje s dobi pa iznosi 5 godina za dob od 30 godina, 3,4 godine za 60 godina i 1,6 za 80 godina (87).

1.1.9. Liječenje arterijske hipertenzije

Problemu arterijske hipertenzije možemo pristupiti na dva načina: nefarmakološki i farmakološki. Nefarmakološki pristup liječenju AH uključuje promjenu životnih navika. Između ostaloga to uključuje postupno smanjivanje prekomjerne tjelesne mase (preporuka je ne više od oko 1 kg tjedno odnosno ne više od 3 kg mjesečno), povećanje tjelesne aktivnosti (najmanje 3 puta tjedno po 30-ak minuta), promjena prehrambenih navika (danas se najviše zagovara mediteranska dijeta), umjereni unos alkoholnog pića (prekomjerni unos povisuje arterijski tlak, a umjereni smanjuje KV opasnost u populaciji), ograničenje unosa kuhinjske

soli (ne više od 6 g NaCl-a dnevno; izbjegavanje slanih i konzerviranih jela, sušenog mesa, kiselog kupusa, kisele repe, tvrdih sireva, mineralne vode i sličnog; izbjegavanje dosoljavanja hrane ili dodavanja hrani sastojaka koji sadržavaju kuhinjsku sol) i naposljetku prestanak pušenja (56).

Farmakološko liječenje hipertoničara se prema ESH-ESC smjernicama temelji na pet skupina antihipertenzivnih lijekova (4). To su redom diuretici (tiazid, klortalidon, indapamid), beta-blokatori, blokatori kalcijских kanala, inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) (4). Prema smjernicama, svih pet skupina antihipertenziva je jednako učinkovito i može biti prvi lijek izbora, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima (4). Jedina kombinacija koja se ne preporučuje je ona dvaju antagonista renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (ACEI i ARB) (88-90). U terapiji AH koriste se i inhibitori renina (aliskiren), antagonisti aldosteronskog receptora (spironolakton, eplerenon), simpatolitici sa središnjim djelovanjem (moksolinidin, klonidin, metildopa), blokatori α 1-adrenergičkih receptora (prazosin, terazosin) i ostali lijekovi koji djeluju vazodilatacijski na glatke mišiće stijenke krvnih žila (peroralni pripravci hidralazin i minoksidil te natrijev nitroprusid koji se daje parenteralno u hipertenzivnim krizama) (91). Ovi lijekovi se mogu koristiti u kombinaciji s lijekovima prvog izbora (prvih pet skupina), ali ne i kao monoterapija. Neki lijekovi ipak prednjače pred drugima u određenim stanjima ili nekim pridruženim bolestima jer su češće korišteni u istraživanjima istih ili su pokazali bolji učinak u tim stanjima (**Tablica 3**) (4).

ESC-ESH smjernice iz 2018. godine donose nove radikalne preporuke za liječenje arterijske hipertenzije (7). Kao početna terapija se preporučuje upotreba dvaju lijekova u fiksnoj kombinaciji (dva lijeka u jednoj tableti) (7). Preporučena početna kombinacija za liječenje nekomplikirane arterijske hipertenzije uključuje ACEI ili ARB uz CA ili diuretik u fiksnoj kombinaciji (7). Pojačani tretman bi uključivao ACEI ili ARB uz CA i diuretik, također u fiksnoj kombinaciji (7). 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 (7). β -blokatori se mogu razmatrati kao opcija u bilo kojem stadiju hipertenzije u bolesnika s prihvaćenim indikacijama za njih (β -blokatore) kao što su koronarna srčana bolest ili atrijska fibrilacija (7).

Tablica 3. Preporučeni antihipertenzivni lijekovi u određenim stanjima

Oštećenje organa bez simptoma	Preporučeni antihipertenzivi
Hipertrofija lijeve klijetke	ACEI, CA, ARB
Asimptomatska ateroskleroza	CA, ACEI
Mikroalbuminurija	ACEI, ARB
Bubrežno oštećenje	ACEI, ARB
KV događaj popraćen kliničkim simptomima	Preporučeni antihipertenzivi
Prethodni moždani udar	bilo koji od prvih pet preporučenih skupina antihipertenziva *
Prethodni infarkt miokarda	BB, ACEI, ARB
Angina pektoris	BB, CA
Zatajenje srca	diuretik, BB, ACEI, ARB, antagonisti aldosteronskog receptora
Atrijska fibrilacija, prevencija	razmotriti ARB; ACEI, BB ili antagonist aldosteronskog receptora
Atrijska fibrilacija, ventrikulski ritam	kontrolni BB, ne-dihidropirinski CA (verapamil, diltiazem)
Završni stadij KBB/proteinurija	ACEI, ARB
Bolest perifernih arterija	ACEI, CA
Ostalo	Preporučeni antihipertenzivi
IST (stariji)	diuretik, CA
Metabolički sindrom	ACEI, ARB, CA
Šećerna bolest	ACEI, ARB
Trudnoća	metildopa, BB, CA
Crna rasa	diuretik, CA

*diuretici, BB, CA, ACEI, ARB

ACEI = inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima, CA = blokatori kalcijevih kanala, ARB = blokatori angiotenzinskih receptora, BB = beta-blokator, KBB = kronična bubrežna bolest, IST = izolirana sistolička hipertenzija

1.2. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2

1.2.1. Definicija šećerne bolesti tipa 2

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) je stanje kronične hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti (92). Bolest karakteriziraju akutne metaboličke te kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva (92). Tip 2 šećerne bolesti je najčešći tip šećerne bolesti na kojega otpada oko 90% svih slučajeva šećerne bolesti (93-95). Ovi podatci su izvedeni na temelju izdvojenih studija s većim brojem ispitanika obično na nacionalnoj razini. Uz najčešće dijagnosticirane tipove šećerne bolesti (tip 1 i tip 2), postoje gestacijska šećerna bolest te ostali posebni tipovi šećerne bolesti (96). U ostale posebne tipove spadaju monogeniski dijabetes (kao što su neonatalni dijabetes i adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba [engl. *Maturity onset diabetes of the young*, MODY]), bolesti egzokrinog dijela gušterače (primjerice cistična fibroza i pankreatitis) i lijekovima ili kemijski potaknuta šećerna bolest (kod upotrebe glukokortikoida, u liječenju HIV/AIDS-a ili nakon transplantacije organa) (97). Dijagnoza šećerne bolesti se postavlja ukoliko je ispunjen jedan ili više od sljedećih kriterija: glikemija (glukoza u krvi) natašte $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), koncentracija glukoze u krvi 2 sata nakon provedenog stimulacijskog testa tolerancije glukoze (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*, OGTT) $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) kojim je dano 75 g glukoze per os i naposljetku slučajna glikemija $> 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) ili HbA1c ≥ 48 mmol/mol (odgovara vrijednosti od 6,5%) (98,99). Dijagnozi šećerne bolesti prethodi stadij predijabetesa. **Predijabetes** ili poremećeno podnošenje glukoze je termin koji se koristi za pojedince čije koncentracije glukoze ne zadovoljavaju kriterije za šećernu bolest, ali su previsoke da bi se smatrale normalnima (100). Prema preporukama Američke asocijacije za šećernu bolest kriteriji za predijabetes su sljedeći: glukoza natašte između 5,6 i 6,9 mmol/L, rezultati OGTT-a (2 sata nakon peroralno dane standardne doze glukoze) 7,8-11,0 mmol/L i HbA1c u rasponu od 5,7-6,4% (100). Ova kategorija se ne bi trebala vidjeti kao zasebni klinički entitet nego više kao povećani rizik za razvoj šećerne bolesti i KV bolesti (100).

1.2.2. Epidemiologija šećerne bolesti tipa 2

Prevalencija šećerne bolesti tipa 2 u svijetu je visoka i nastavlja rasti u svim dijelovima svijeta (101). U **svijetu** više od 425 milijuna ljudi boluje od šećerne bolesti.

Trećina tih bolesnika su stariji od 65 godina (101). Ukoliko se ne provedu određene mjere koje bi smanjile rastuću epidemiju, brojka oboljelih od šećerne bolesti će narasti na 629 milijuna do 2045. godine (101). U isto vrijeme, 325 milijuna ljudi s poremećenim podnošenjem glukoze je već sada pod većim rizikom za razvoj šećerne bolesti (101). Prema prikupljenim podacima procjenjuje se da će do kraja 2017. godine 4 milijuna ljudi umrijeti od šećerne bolesti i njezinih komplikacija (101). Šećerna bolest je već sada jedan od prvih 10 uzroka smrti u svijetu pa na nju zajedno s ostale tri nezarazne bolesti (KV bolestima, neoplazmama i respiratornim bolestima) otpada više od 80% preuranjenih smrti zbog nezaraznih bolesti (101). Jedan od glavnih razloga zašto šećerna bolest predstavlja toliki izazov je činjenica da 30-80% ljudi sa šećernom bolesti ostaje nedijagnosticirano (102).

Samo u **Europi** 2017. godine 58 milijuna ljudi ima dijagnozu šećerne bolesti, a vjeruje se da će ta brojka narasti na 67 milijuna do 2045. godine što je rast od 16% (101). Također, važno je napomenuti da je samo 16 država u Europi uključenih u statistiku provelo istraživanja na nacionalnoj razini na temelju oralnog testa za toleranciju na glukozu (OGTT), a samo su Bugarska i Rumunjska svoja istraživanja provela u zadnjih pet godina (101). Izvodi se zaključak da bi prevalencija šećerne bolesti za ostale zemlje mogla biti podcijenjena odnosno da su brojke manje nego što su u stvarnosti (101). Problem je tim veći što postoji velik broj ljudi koji boluju od šećerne bolesti, ali još uvijek nisu dijagnosticirani. Za Europu taj postotak doseže brojku od 37,9% (oko 22 milijuna ljudi) (101). Postotak ljudi u Europi koji je umro od posljedica šećerne bolesti prije 60. godine života iznosi 32,9%, oko 0,16 milijuna ljudi (101). Što se tiče potrošnje, europska regija je druga regija s najvećom potrošnjom za potrebe šećerne bolesti (166 milijardi USD) (101). Pretekla ju je samo Sjevernoamerička i Karipska regija (377 milijardi USD) (101). U Europi više od 477 000 smrti u dobnoj skupini 20-79 godina je posljedica šećerne bolesti (9% ukupnog mortaliteta) (101). Veći je broj smrtnih slučajeva zbog šećerne bolesti u žena nego li u muškaraca (413 807 (303 276 - 535 657) naspram 279 543 (223 720 - 409 631)) (101). Razlozi takvoj podijeljenosti su veći broj slučajeva šećerne bolesti u žena (30,8 milijuna), ali i veći broj žena u ukupnoj populaciji (350,1 milijun) (101). U muškaraca broj slučajeva šećerne bolesti iznosi 28,8 milijuna, a njihov broj u populaciji doseže 321,4 milijuna (101).

U **Hrvatskoj** 2016. godine šećerna bolest je držala peto mjesto među uzrocima smrti s 1 889 smrtnih slučajeva. Podjelom po spolu dospjela je na šesto mjesto u muškaraca (770), a u žena je zauzimala treće mjesto s ukupnim brojem od 1 119 smrtnih slučajeva (49). Šećerna bolest ujedno zauzima deseto mjesto (6 127 slučajeva) među najčešćim MKB dijagnozama uzroka invaliditeta u osoba koja svoja invalidska prava ostvaruju preko Hrvatskog zavoda za

mirovinsko osiguranje (50). Na ljestvici bolničkih pobola osoba starije životne dobi u stacionarnom dijelu bolnica u Hrvatskoj 2016. šećerna bolest neovisna o inzulinu (tip 2) drži visoko trinaesto mjesto s 3 306 pobola (4,08 izraženo u stopama na 1000 stanovnika). Navedeni podatci vrijede za bolesnike dobnih skupina 65 i više godina (50). Za muškarce ta brojka iznosi 1 550 (stopa na 1000 stanovnika - 4,79), a za žene 1 756 (stopa na 1000 stanovnika iznosi 3,61) (50). IDF Diabetes Atlas 2017 donosi okvirni postotak nedijagnosticiranih osoba oboljelih od šećerne bolesti dijeleći zemlje na one visokog, srednjeg i niskog dohotka prema klasifikaciji prihoda Svjetske banke (101). Postotak raste u zemljama s nižim dohotkom. Svjetska banka svrstava Hrvatsku u kategoriju zemalja višeg srednjeg dohotka (BDP po glavi stanovnika u 2016. godini - 12 130 US) (103). Prema tome, u Hrvatskoj je najvjerojatnije još 52,5% osoba koje još nemaju dijagnozu, ali već boluju od šećerne bolesti (101). Izvješće globalnog stanja o nezaraznim bolestima (engl. *Global status report on noncommunicable diseases*) iz 2014. godine donosi podatak da u Hrvatskoj prevalencija šećerne bolesti u ljudi s 18 i više godina iznosi 7,8% (45). Ova brojka uključuje ljude s koncentracijom glukoze $\geq 7,0$ mmol L, ljude koji u terapiji uzimaju lijekove za snižavanje glukoze ili u osobnoj anamnezi već imaju dijagnozu šećerne bolesti (45). Isto izvješće donosi podatke o postotku ljudi s 18 i više godina s povišenom koncentracijom glukoze u Hrvatskoj za 2010. i 2014. godinu (45). Brojke su sljedeće: 2010. godine u Hrvatskoj 8,3% muškaraca, 6,4% žena i 7,4% gledajući oba spola je imalo povišenu koncentraciju glukoze u krvi (45). U 2014. godini vrijednosti su narasle na 9,1% za muškarce, 6,5% za žene i 7,8% za oba spola (45).

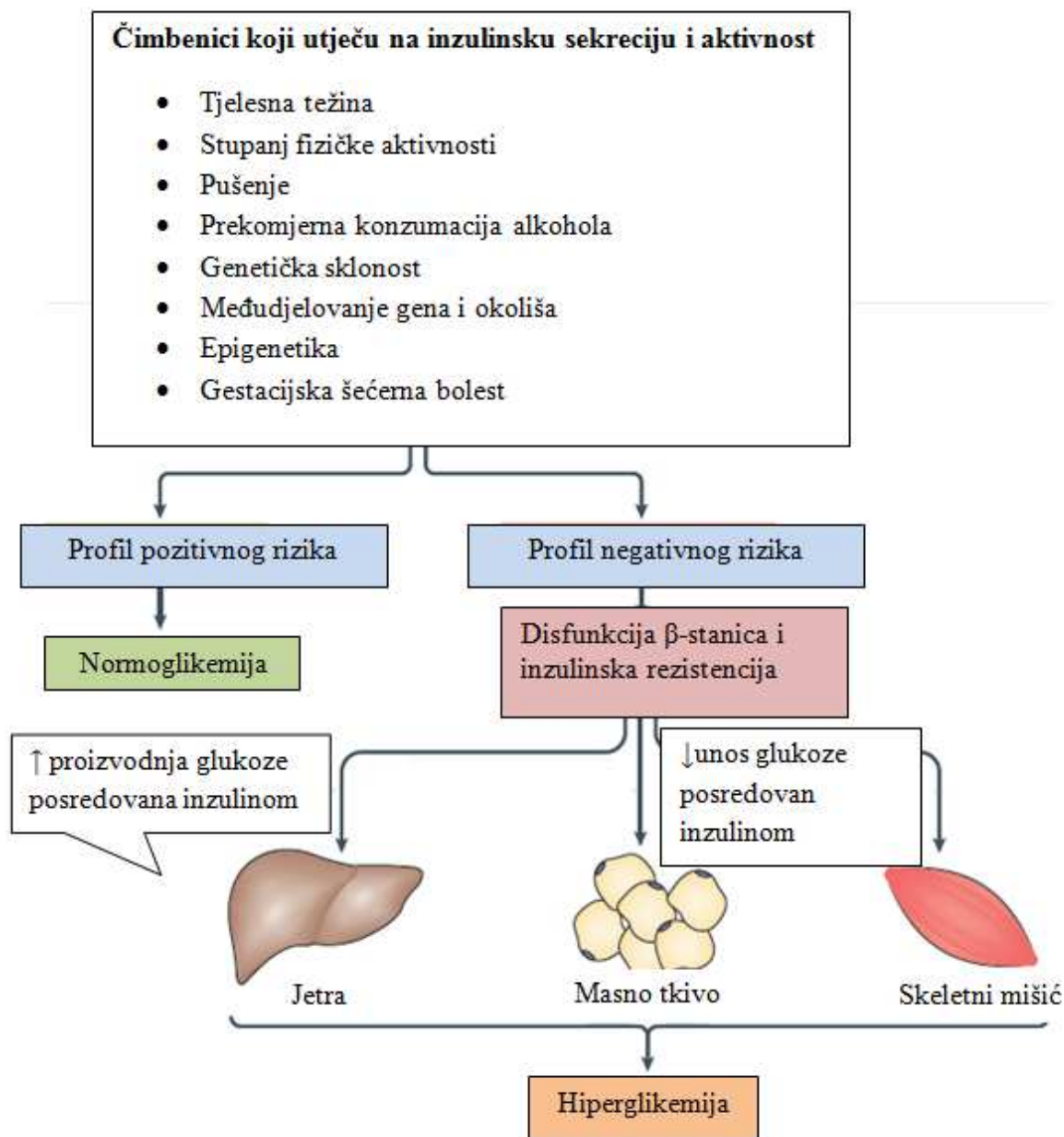
Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću u Hrvatskoj je osnovan 2000. godine, a od 2004. godine je prijava obavezna za sve liječnike primarne i sekundarne zdravstvene zaštite koji u svojoj skrbi imaju osobe sa šećernom bolešću (104). U Republici Hrvatskoj, prema ukupno pristiglim podacima s 2015. godinom registrirano je 260 092 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti (E10-E14) (104). U 2015. godini pristigle su BIS (engl. *Basic Information Sheet*) prijave za 34 070 osoba sa šećernom bolešću (104). Od prijavljenih bolesnika njih 76% liječeno je oralnim hipoglikemicima, 13% oralnim hipoglikemicima u kombinaciji s inzulinom, 11% samo inzulinom, dok je <1% bolesnika liječeno samo osnovnim dijetetskim mjerama (104). Regulacija glikemije bila je dobra ($HbA1c < 6,5\%$) u 26,78%, granično zadovoljavajuća ($6,5 < HbA1c < 7,5\%$) u 33,26%, a slaba ($HbA1c > 7,5\%$) u 39,96% bolesnika uz prosječne vrijednosti (aritmetička sredina \pm standardna devijacija) $HbA1c 7,46 \pm 1,51$, glikemije natašte $8,61 \pm 3,02$ te postprandijalne glikemije $9,37 \pm 3,35$ (104). Prosječne vrijednosti (aritmetička sredina \pm standardna devijacija) ostalih

najznačajnijih rizičnih faktora za razvoj kroničnih komplikacija bolesti bile su: ITM (indeks tjelesne mase) $29,36 \pm 5,12 \text{ kg/m}^2$, SAT $135,79 \pm 15,36 \text{ mmHg}$, DAT $80,85 \pm 8,29 \text{ mmHg}$, ukupni kolesterol $5,61 \pm 4,28 \text{ mmol/l}$, HDL (engl. *high-density lipoproteins*, lipoproteini velike gustoće) - kolesterol $1,30 \pm 0,36 \text{ mmol/l}$, LDL (engl. *low-density lipoproteins*, lipoproteini male gustoće) - kolesterol $3,07 \pm 1,54 \text{ mmol/l}$, trigliceridi $2,15 \pm 2,36 \text{ mmol/l}$, a 15,21% bolesnika bili su pušači (104). Udio bolesnika testiranih u posljednjih 12 mjeseci na mikroalbuminuriju iznosio je 2,46% (104). Od testiranih, njih 14,47% je imalo mikroalbuminuriju (104). Vrijednosti krvnog tlaka u posljednjih 12 mjeseci su zabilježene za 74,67% bolesnika, a među njima 51,22% je imalo vrijednosti tlaka više od 130/80 mmHg (104). Udio pušača osoba oboljelih od šećerne bolesti je iznosio 15,21% (104). Udio bolesnika s ITM većim od 25 kg/m^2 iznosio je 80,89%, a njih 41,39% je imalo ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (104).

1.2.3. Etiologija šećerne bolesti tipa 2

U zdravom organizmu inzulin je zadužen za ubacivanje glukoze u stanicu (105). Koliko je važna ta uloga govori činjenica da je glukoza glavno metaboličko gorivo u sisavaca (106). U šećernoj bolesti tipa 2 dolazi do inzulinske rezistencije što se očituje nemogućnošću djelovanja inzulina na inzulinsko-osjetljiva tkiva kao što su jetra, mišić i masno tkivo. Pošto inzulin ne može ostvariti svoj učinak na ciljna tkiva dolazi do nenormalnog porasta koncentracija glukoze u krvi (107). U normalnim uvjetima inzulin djeluje na jetru smanjujući njenu proizvodnju glukoze pa se nedostatkom inzulina povećava ta proizvodnja (108). Tako su uzroci više ili manje izražene hiperglikemije ponajprije smanjena oksidacija glukoze u mišićnom i masnom tkivu kao izravna posljedica nedostatka inzulina, zatim pojačana produkcija glukoze iz aminokiselina aktivacijom glukoneogeneze u jetri, a treći je uzrok, naravno, i kontinuirani unos glukoze hranom (**Slika 1**) (109).

Smanjeno djelovanje inzulina organizam obično kompenzira povećanom aktivnošću β -stanica. Koncentracija glukoze u krvi, natašte i 2 sata poslije peroralnog uzimanja standardizirane koncentracije glukoze, će u početku zato samo blago narasti (110). Ovo povećanje može biti malo, ali tijekom vremena postaje štetno zbog toksičnosti glukoze, a tada i samo uzrokuje disfunkciju β -stanica. Tako da, čak i s (teoretski) neograničenom rezervom β -stanica, inzulinska rezistencija vodi napredovanju hiperglikemije i šećerne bolesti tipa 2 (109).



Slika 1. Etiologija šećerne bolesti tipa 2

Prilagođeno na temelju izvorne slike: Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;14(2):88-98.

Isto vrijedi, da čak i prije pojave toksičnog efekta hiperglikemije na beta-stanice, mogu postojati oštećenja tih istih (β) stanica u pojedina s poremećenom podnošljivošću glukoze i poremećenom glukozom natašte (111). Zanimljiv je podatak da potomci s normalnim koncentracijama glukoze u krvi roditelja oboljelih od šećerne bolesti i blizanci koji nemaju šećernu bolest, ali su njihovi roditelji oboljeli od šećerne bolesti imaju smanjenu

inzulinsku sekreciju (112). To je samo jedan od dokaza kako u predisponiranih pojedinaca, poremećaj inzulinske sekrecije može biti prisutan na genetskoj bazi (113). Pretilost, akutna bolest ili samo starenje mogu izložiti ili pogoršati taj već postojeći defekt što dovodi do pojave šećerne bolesti (112).

Glavni čimbenici rizika za šećernu bolest tipa 2 su starija životna dob, ne-bjelačko porijeklo, šećerna bolest tipa 2 u obiteljskoj anamnezi, niski socioekonomski status, genetički faktori (npr. nošenje rizičnog alela u TCF7L2 genu), sastavnice metaboličkog sindroma (povećan opseg struka, povišen krvni tlak, povišene razine triglicerida u krvi, niske razine HDL kolesterola u krvi i povišene koncentracije LDL kolesterola u krvi), prekomjerna težina i pretilost ($ITM \geq 25\text{kg/m}^2$), abdominalna ili centralna pretilost (neovisno o ITM), nezdrava prehrana (dnevna konzumacija zaslađenih napitaka i crvenog mesa te niska konzumacija cjelovitih žitarica i ostale hrane bogate vlaknima), pušenje cigareta, sjedeći način života, povijest gestacijske šećerne bolesti ili rađanje djeteta čija je porođajna težina bila viša od 4 kg, neki lijekovi poput statina, tiazida i beta-blokatora, psihološki stres i depresija (114).

Inzulinska rezistencija se smatra stanjem uzrokovanim različitim čimbenicima u kojem prekomjerna uhranjenost aktivira povećanu upalu (115), promjene u metabolizmu masti (116) i promjene u gastrointestinalnoj mikrobioti (disbioza) (117,118). Sva navedena stanja se isprepliću do određenog stupnja vodeći naposljetku razvoju inzulinske rezistencije (119).

1.2.4. Klinička slika šećerne bolesti tipa 2

Klinička slika šećerne bolesti tipa 2 je vrlo različita i ovisi o tipu bolesti, dobi te drugim bolestima koje dovode do nastanka šećerne bolesti (92). Bolesnik sa šećernom bolesti tipa 2 klinički se prezentira jednom od 4 kliničke slike: klasičnim simptomima, slučajnom dijagnozom, krvožilnim komplikacijama šećerne bolesti i hiperosmolarnim hiperglikemičkim stanjem (120). U prvu skupinu klasičnih simptoma spadaju žeđ, poliurija, nesvjestica i slabost te infekcije (osobito genitalna kandidijaza) i zamagljen vid (**Slika 2**) (120). Ovi simptomi se obično vide u starijih pojedinaca i nisu teške prirode ili naglog nastanka kao u slučaju šećerne bolesti tipa 1 (ovisne o inzulinu) (120). Može se raditi o slučajnom nalazu i to je najčešće slučaj (101). U sklopu sistematskih pregleda u starijih osoba traže se uzorci urina i krvi s ciljem dijagnosticiranja šećerne bolesti što onda najčešće i dovede do postavljanja dijagnoze šećerne bolesti. Krvožilne komplikacije i hiperosmolarno hiperglikemičko stanje kao

komplikacije šećerne bolesti tipa 2 su obrađene dalje u tekstu pod naslovom Komplikacije šećerne bolesti tipa 2.

Nakon što koncentracija glukoze u krvi prijeđe renalni prag izlučivanja, uz hiperglikemiju se javlja glukozurija pa dolazi do jake osmotske diureze, odnosno navlačenja vode zbog osmotski aktivne tvari (glukoza), koja rezultira poliurijom (prekomjernim mokrenjem) (109). Poliurija rezultira velikim gubitkom tekućine što dovodi do polidipsije (pojačane žeđi) koja pokušava zaštititi organizam od dehidracije povećavajući potrebu za nadoknadom tekućine. Zbog glukozurije dolazi i do gubitka kalorija koji se pokušava kompenzirati pojavom polifagije (prejedanja).



Slika 2. Simptomi šećerne bolesti tipa 2. Prilagođeno na temelju izvorne slike: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Dostupno na <http://www.diabetesatlas.org>

Početak tipa 2 šećerne bolesti je obično spor i njegova prezentacija, bez akutnog metaboličkog poremećaja viđenog u tipu 1 šećerne bolesti, znači da je točno vrijeme njegova pravog početka teško utvrditi (101). Samo za usporedbu, šećerna bolest tipa 1 otkriva se u prosjeku petnaest dana nakon pojave subjektivnih smetnji, dok od početka do dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 u prosjeku treba 6-10 godina (92).

Upravo, zbog navedenih razloga postoji dug period u kojem se šećerna bolest može dijagnosticirati laboratorijskim parametrima, ali sama ne daje nikakvih simptoma. Zato čak trećina do polovina slučajeva šećerne bolesti tipa 2 u populaciji može ostati nedijagnosticirana dugi niz godina (101). Problem nastaje nakon dužeg vremenskog razdoblja kada se razvijaju komplikacije zbog kronične hiperglikemije (101). Neki bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 se

dijagnosticiraju tek kada se pojave neke od tih komplikacija kao što su ulkus stopala, promjene vida, KBB ili infekcije (101).

1.2.5. Komplikacije šećerne bolesti tipa 2

Komplikacije šećerne bolesti se mogu podijeliti na akutne i kronične komplikacije.

Akutne komplikacije obuhvaćaju: dijabetičku ketoacidozu i komu (vezuje se uz tip 1 šećerne bolesti), hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje i komu, acidozu mliječnom kiselinom (prestankom primjene fenformina gotovo je iščezla iz kliničke svakodnevnice) te hipoglikemijsku krizu i komu (92). Od akutnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa 2 su najvažnije hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (HHS) i koma te hipoglikemijska kriza i koma (92). HHS se, za razliku od dijabetičke ketoacidoze, razvija nekoliko dana i puno je opasnije stanje sa smrtnošću i do 20%, često praćeno promjenom mentalnog stanja (121). Hipoglikemijske krize nastaju kao posljedica liječenja šećerne bolesti (neprilagođena doza inzulina, nepridržavanje uputa o dijabetičkoj dijeti, pretjerana tjelesna aktivnost) (92). Karakteriziraju je neuroglukopenični (poremećaji vida, smetenost, zamućenje svijesti, motorički deficiti, vrtoglavica, umor, smetnje govora, glavobolja) i adrenergički simptomi (znojenje, drhtavica, nemir, glad, mučnina, palpitacije, bljedilo, tahikardija) (92).

Kronične komplikacije šećerne bolesti se mogu podijeliti na vaskularne i nevaskularne komplikacije, a vaskularne se mogu podijeliti na mikrovaskularne i makrovaskularne (92). U mikrovaskularne komplikacije ili mikroangiopatije (zahvaćaju male arterije i kapilare) spadaju retinopatija i nefropatija (92).

Makrovaskularna (ili kardiovaskularna) bolest velikih provodnih arterija je kompleksan upalan proces koji vodi razvoju koronarne arterijske bolesti, cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti (122). Primarni patološki proces koji se vezuje uz makrovaskularne bolesti je ateroskleroza, koja se, uz šećernu bolest tipa 2, ubrzava (122). Patognomonične promjene u dijabetičkoj mikroangiopatiji uključuju zadebljanje kapilarne bazalne membrane, povećanu permeabilnost endotela i disfunkciju stanica glatkog mišića krvnih žila (123). Hiperglikemija je ključni poticaj za navedene procese jer stimulira signalne puteve uslijed ozljeda krvnih žila, povećava oksidativni stres, stimulira proupalne transkripcijske faktore i aktivira imunološke odgovore (123). Slične procese potiče i AH (123).

Nevaskularne kronične komplikacije čine neuropatije koje se dijele na senzorne i motoričke (mononeuropatije i polineuropatije) te autonomne neuropatije (kardiovaskularna,

gastrointestinalna, genitourinarna) (92). One se isto tako mogu ubrajati u mikrovaskularne komplikacije ako nastanu uslijed ishemije neurona zbog mikrovaskularnih promjena (92).

Kombinacija vaskularnih i nevaskularnih komplikacija može dovesti do progresije jedne te iste boljke. Primjer je ulkus na stopalu. Naime, oboljeli zbog šećerne bolesti zbog oštećenja živčanih završetaka uslijed neuropatije imaju oslabljen osjet u okrajinama pa ukoliko i dožive kakvu ozljedu stopala ne moraju biti toga svjesni. Pretrpljena ozljeda bez odgovarajućeg tretmana može progredirati u ozbiljnije stanje tim više ako postoji bolest perifernih arterija zbog koje je protok krvi sporiji i ciljenje usporeno. Neuropatija može popratiti i koronarnu srčanu bolest rezultirajući infarktom miokarda bez popratne boli. To se stanje se još naziva „tiha“ ishemija.

1.2.6. Šećerna bolest i kronična bubrežna bolest - dijabetička bolest bubrega i nedijabetička bolest bubrega

Incidencija KBB u šećernoj bolesti tipa 2

Prema podacima iz UK-a (Ujedinjeno Kraljevstvo) jedna petina ljudi sa šećernom bolesti (124) i u SAD-u (Sjedinjene Američke Države) 40% ljudi sa šećernom bolesti će razviti KBB, dok će 19% pokazivati znakove uznapredovale KBB stadija 3 ili više (125).

Mikrovaskularne promjene u bubregu često dovedu do KBB, entiteta koji još nazivamo dijabetička bolest bubrega (DBB) ili dijabetička nefropatija (126). DBB je glavni uzrok zatajenja bubrežne funkcije širom svijeta (127). Radi se o mikrovaskularnoj komplikaciji šećerne bolesti, koja je pored KV komplikacija i dijabetičke retinopatije, jedna od glavnih komplikacija šećerne bolesti (127).

Oko polovica bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 će razviti DBB koja se klinički definira kao oštećena funkcija bubrega (stopa glomerularne filtracije, eGFR < 60 mL/min/1,73m²) ili povećano izlučivanje albumina u urinu ili oboje (128,129). Ne zna se točan postotak bolesnika čija je KBB posljedica šećerne bolesti (130). Razlog tomu je činjenica da uz šećernu bolest postoje drugi i čimbenici koji doprinose oštećenju bubrežne funkcije (130). Neki od njih su: AH, dislipidemija, pretilost, bubrežna vaskularna bolest, akutna ozljeda bubrega, glomerularna ateroskleroza, ishemija bubrega i gubitak nefrona vezan uz starenje (130). Prema tome, nemoguće je precizno definirati 'DBB' ili 'dijabetičku nefropatiju' epidemiološki ili u kliničkoj praksi, osobito u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (130). Drugim riječima, bolje je prepoznati bolesnike sa šećernom bolesti i KBB te primijeniti korake holističke zaštite bubrega u bolesnika sa šećernom bolesti (130).

Početna DBB očituje se mikroalbuminurijom, koja se za kliničke potrebe definira kao izlučivanje albumina u urinu u količini od 30 do 300 mg/dan (127). Budući da oštećenje glomerula napreduje, nastupa proteinurija, zatim nefrotični sindrom i na kraju kronično bubrežno zatajenje (127). Međutim, veliki broj bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i većina s tipom 2 šećerne bolesti u kliničkoj praksi ne slijedi taj klasičan tijek (130). Na primjer, velik broj bolesnika sa šećernom bolesti i oštećenjem bubrega nije pokazao značajan gubitak albumina mokraćom (131,132). To potvrđuju i rezultati Prospektivne dijabetičke studije Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS), gdje od 29% bolesnika sa šećernom bolesti koji su razvili, $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, njih pola nije imalo prethodnu albuminuriju (133). Slično, većina bolesnika s mikroalbuminurijom nije razvila progresivno povećanje u izlučivanju albumina mokraćom, a ujedno je uočena albuminurija nastala kao posljedica liječenja, kao i spontana remisija albuminurije (132,134).

Incidencija KBB u šećernoj bolesti tipa 1

Incidencija KBB u šećernoj bolesti tipa 1 (1/3 svih bolesnika ovog tipa) (135-138) manja je od one u tipu 2 (polovica bolesnika tipa 2) (128,129). Razlog za to leži i u činjenici da su bolesnici sa šećernom bolesti tipa 1 općenito mlađi i zdraviji u trenutku dijagnoze te nose manje komorbiditetnih stanja nego što je to slučaj u šećernoj bolesti tipa 2 (130). Posljedično, bubrežna manifestacija šećerne bolesti tipa 1 vjerojatno bolje reflektira karakteristike 'čiste' dijabetičke nefropatija, za razliku od miješane slike KBB u tipu 2 šećerne bolesti (130).

Iako su sve stanice kronično izložene visokim koncentracijama glukoze u krvi, samo neke pokazuju progresivno opadanje funkcije (130). Najbolji primjer su endotelne stanice koje oblažu krvne žile (130). Nemogućnost endotelnih stanica da smanje prijenos glukoze (139), kao odgovor na visoke razine glukoze, dovodi do ogromnog protjecanja unutarstanične glukoze koja potiče lučenje generacija patogenetskih medijatora koji doprinose razvoju komplikacija šećerne bolesti, uključujući DBB (130).

Za usporedbu, samo jedna trećina bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 će razviti nefropatiju (135-138), dok će gotovo svi bolesnici tog tipa razviti neki stupanj retinopatije. Izvodi se zaključak da, uz hiperglikemiju, postoje dodatni čimbenici rizika koji su uključeni u razvoj DBB (130).

Hiperglikemija jest najvažniji preduvjet za razvoj DBB, ali ona nije jedini čimbenik koji dovodi do nje (130). Patogenetski putovi u bubregu mogu biti započeti i održavani djelovanjem visokih koncentracija glukoza, ali isto tako mogu biti i ubrzani djelovanjem

drugih različitih čimbenika (130). Te čimbenike čini raspon metaboličkih faktora (višak masnih kiselina, karbonilni i oksidativni stres) i hemodinamskih čimbenika (preneseni stres uzrokovan sistemskom AH, oštećenom autoregulacijom, hiperperfuzijom i hipoperfuzijom, te aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) (140). Ovi faktori, sami za sebe, ne uzrokuju DBB, ali u prisutnosti šećerne bolesti ubrzavaju i potiču zajedničke patogenetske mehanizme koji uključuju povišene razine faktora rasta, vazoaktivnih hormona, citokina i kemokina u bubregu (130). Dislipidemija (141,142) i inzulinska rezistencija (143-145) također doprinose razvoju KBB u šećernoj bolesti.

Intenzivan pristup rješavanju šećerne bolesti, uključujući istovremenu kontrolu glukoze, lipida i krvnog tlaka, kao i regulacija dijete te promjena životnih navika, može smanjiti napredovanje već postojeće DBB (130). Ipak, potrebno je najmanje 10 godina da bi došlo do kakve regresije (146). Isto tako, čak i intenzivnim pristupom u kontroliranim uvjetima kliničkih istraživanja, mnogi bolesnici sa šećernom bolesti doživljavaju progresivno propadanje bubrežne funkcije (130). Ovi rezultati dovode do zaključka kako, u najboljem slučaju, trenutna terapije jednostavno odgađa neizbježno (130). Ipak, treba naglasiti da svako odgađanje KBB ima smislene učinke na zdravlje bolesnika (130).

U sklopu DCCT (engl. *The Diabetes Control and Complications Trial*) studije provedeno je 6,5 godina intenzivne kontrole šećerne bolesti ovisne o inzulinu (147). EDIC studija (engl. *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) se nadovezala na DCCT studiju gledajući ishode koje je ta (DCCT) studija polučila. Ishodi su bili sljedeći: 6,5 godina intenzivne kontrole šećerne bolesti rezultiralo je smanjenjem rizika od bubrežnog oštećenja za 50% te je usporilo napredovanje opadanja bubrežne funkcije (148). Učinak se pripisivao isključivo poboljšanoj kontroli glikemije (148). Rezultati ADVANCE (engl. *Action in Diabetes and Vascular disease*) studija s ukupno 11 140 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ukazuju kako je manje bolesnika imalo potrebu za nadomještanjem bubrežne funkcije dijalizom nakon intenzivne kontrole glikemije u usporedbi s kontrolnom skupinom (149). Studija koja se nadovezala na nju nakon 5 godina je potvrdila iste dobrobiti za bubreg (150).

Produljen životni vijek, promjene načina prehrane i životnih navika te povećana incidencija epizoda akutnog bubrežnog zatajenja (ishemijskog i toksičnog) je povisila globalnu prevalenciju KBB neovisne o šećernoj bolesti (131,132,151,152). Podatci govore kako se visoka prevalencija KBB u odraslih osoba sa šećernom bolesti može pripisati i postojanju **nedijabetičke bolesti bubrega** (NDBB, engl. *nondiabetic kidney disease*, NDKD) (130). Dodatno komplicirajući stvar, sama šećerna bolest može izmijeniti tijekom NDBB (130). Posljedica toga je da nađena KBB u pacijenata sa šećernom bolesti biti prava DBB (posljedica

šećerne bolesti), NDBB i kombinacija jedne i druge bolesti (130). Ova tri entiteta se mogu razlikovati samo na temelju rezultata dobivenih biopsijom bubrega (133,134). Međutim, dijagnostička biopsija bubrega se rijetko izvodi u bolesnika sa šećernom bolesti (133,134), što rezultira preuveličavanjem prave prevalencije DBB čineći je učestalijom nego što to ona uistinu jest.

Iako se puno radilo na smanjivanju KV komplikacija u šećernoj bolesti tipa 2, stopa progresije KBB u završni stadij KBB u bolesnika sa šećernom bolesti je ostala nepromijenjena kroz zadnja dva desetljeća tako da godišnje oko 25 od 10 000 odraslih s šećernom bolesti razvije završni stadij KBB (153). Brojne komplikacije šećerne bolesti, pridruženi komorbiditeti te korištenje brojnih lijekova kao i nadomještanje bubrežne funkcije u završnom stadiju KBB predstavljaju ogroman ekonomski problem za zdravstveni sustav (154). To samo naglašava važnost usporavanja progresije KBB u bolesnika sa šećernom bolesti kako bi se smanjio morbiditet bolesnika te trošak koji se veže uz KBB i zatajenje bubrežne funkcije (154).

1.2.7. Šećerna bolest tipa 2 i kardiovaskularne bolesti

Pojedinci sa šećernom bolesti tipa 2 imaju 2 puta veći rizik za razvoj KV bolesti (što odgovara riziku koji imaju ljudi koji su prethodno preboljeli infarkt miokarda) (155,156) od ljudi bez šećerne bolesti, neovisno o dobi, pušačkom statusu, ITM i SAT (157). KV bolesti se u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 javljaju 14,6 godina ranije (158) i u težem obliku nego u osoba bez šećerne bolesti (159). Šećerna bolest tipa 2 povećava rizik od razvoja KV bolesti (omjer opasnosti za žene je iznosio 2,2%, a za muškarce 2,4%) (160). Ovaj rast rizika neproporcionalno pogađa žene tako da šećerna bolest eliminira ili umanjuje smanjeni rizik od KV bolesti koji se obično viđa u žena prije menopauze (161). Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 imaju slabije ishode nakon akutnog koronarnog sindroma, kao i češće epizode ponovljenog infarkta miokarda i srčanog zatajenja (162). Isto tako, važno je naglasiti da rizik ne čeka dijagnozu šećerne bolesti. Početak rasta rizika za kardiovaskularne bolesti postoji već u fazi predijabetesa (163). Muškarci ≥ 50 godina sa šećernom bolesti tipa 2 žive prosječno 7,5 godina kraće od njihovih vršnjaka bez šećerne bolesti tipa 2 (161). Žene oboljele od šećerne bolesti iste dobne skupine žive prosječno 8,2 godina kraće (161). Razlika u životu bez KV bolesti između tih dviju skupina (oboljeli od šećerne bolesti i osobe bez šećerne bolesti) se kreće između 7,8 za muškarce i 8,4 godine za žene (161).

Glavna odrednica mikrovaskularnih komplikacija u šećernoj bolesti tipa 2 je hiperglikemija koja igra važnu ulogu u patogenezi KV bolesti (164). Ipak, u uznapredovaloj šećernoj bolesti tipa 2, ona je relativno slab promjenjivi čimbenik rizika u usporedbi s AH, dislipidemijom i pušenjem (165,166).

Što se tiče pacijenata s KBB i šećernom bolesti, važno je naglasiti da su vodeći uzrok smrti u toj populaciji upravo KV bolesti (167). Činjenica je i da većina pacijenata s KBB i šećernom bolesti tipa 2 umire od KV događaja prije dosezanja zadnjeg stadija KBB (167). Zbog velikog rizika od KV bolesti u ovih pacijenata, kontrola tih bolesti i smanjivanje rizika od njihovog nastanka bi trebala biti prioritet (168). Progresija KBB je usko povezana s KV rizikom pa bi liječenje progresije KBB trebalo smanjiti KV smrtnost uz sprječavanje razvoja završnog stadija zatajenja bubrežne funkcije (168).

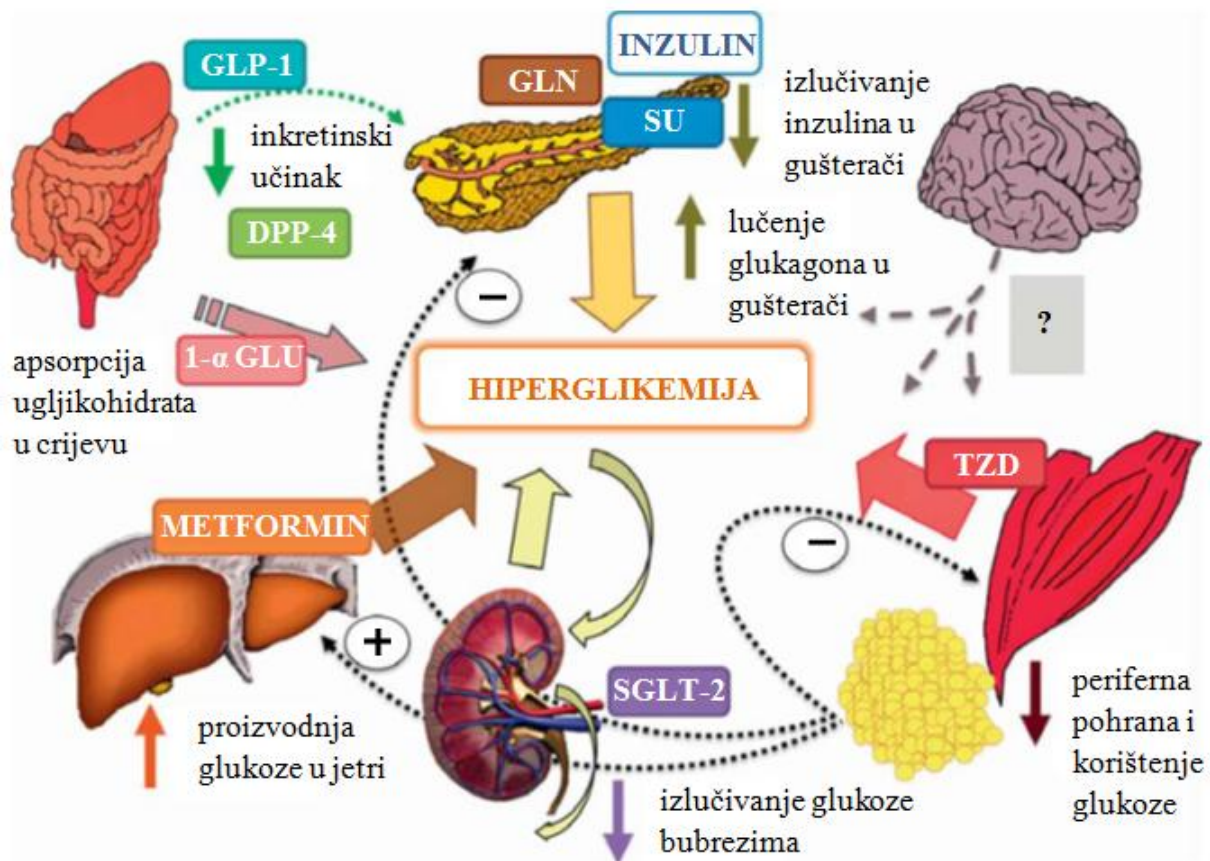
1.2.8. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Kamen temeljac terapije šećerne bolesti tipa 2 je zdrav način života koji uključuje usvajanje zdrave dijete, povećane tjelesne aktivnosti, prestanak pušenja i održavanje zdrave tjelesne težine (101). Čak oko 50% pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 može inicijalno normalizirati glikemiju smanjenjem unosa hrane i sniženjem tjelesne težine (101).

Ukoliko pokušaji promjene životnih navika nisu dovoljni za kontrolu vrijednosti glukoze u krvi počinje se s primjenom peroralnih lijekova (101). Metformin se koristi kao lijek prvog izbora širom svijeta (101). Ako liječenje jednim lijekom ne poluči rezultate, moguće su razne kombinirane terapijske mogućnosti uključujući: sulfonilureju, tiazolidinedione, DPP-4 inhibitore (inkretinski lijekovi), SGLT2 inhibitore, GLP-1 agoniste i akarbozu (inhibitor α -glukozidaze) (100). Njihov način djelovanja je prikazan na slici (**Slika 3**).

Kada ni kombinacija oralnih hipoglikemika nije dovoljna za kontrolu hiperglikemije na ciljne vrijednosti, propisuju se nadomjesno liječenje inzulinom (101). Farmakološki inzulin se primjenjuje supkutano pomoću ručnih uređaja za injiciranje ili inzulinske pumpe koja potkožno kontinuirano otpušta inzulin (169). Dostupna su četiri osnovna tipa inzulinskih pripravaka: brzodjelujući inzulini s izrazito brzim nastupom učinka i kratkim djelovanjem, kratkodjelujući inzulini s brzim pojavom učinaka, inzulin srednjedugoga djelovanja i dugodjelujući inzulini sa sporim nastupom učinaka (169). Cilj supkutane inzulinske terapije jest oponašanje normalne fiziološke sekrecije inzulina i nadomještanje njegove bazalne sekrecije tijekom noći, natašte i između obroka, kao i porast (bolus) inzulina za vrijeme

obroka (prandijalno) (169). Osim kontrole glukoze u krvi, važno je redovno kontrolirati i po potrebi liječiti krvni tlak (101). Treba stalno biti na oprezu i zbog mogućih krvožilnih komplikacija kao što su bubrežne komplikacije, retinopatija i ulkus stopala (101). Kontrole glikemije se provode glukometrijom na dnevnoj bazi, više puta na dan prije svake primjene inzulina u bolesnika na inzulinskoj terapiji (92) (navedeni posjeduju trakice, lancetar, uređaj za mjerenje glukoze u krvi koji u Hrvatskoj idu na teret HZZO-a). Moguće su i kontrole vađenjem krvi iz koje se odrede koncentracije glukoze, ali one ne bi trebale biti preučestale tim više što bi se svakih 3-6 mjeseci (170) trebao provjeravati HbA1c (glikozilirani hemoglobin) koji je pokazatelj dugoročne kontrole glikemije (171).



Slika 3. Shematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova (farmakoterapijskih skupina).

SU = sulfonilureja; GLN = glinidi; TZD = tiazolidindioni; DPP-4 = inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; 1- α -GLU = inhibitori α -glukozidaze; GLP-1= agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2 = inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2. Prilagođeno na temelju izvorne slike: Inzucchi SE, Sherwin RS. Type 2 Diabetes Mellitus. Cecil Medicine 2011. U: La Fayette Cecil R, Lee Goldman L, Schafer AI, ur. str. 95-108.

1.3. ŠEĆERNA BOLEST I ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Šećerna bolest i AH su uobičajeni komorbiditeti i vezuju se uz slične faktore rizika poput endotelne disfunkcije, upale, arterijskog remodeliranja, ateroskleroze, dislipidemije i pretilosti (164). Određeno poklapanje postoji i u KV komplikacijama jedne i druge bolesti (164).

AH je učestalija od šećerne bolesti, s rastućom prevalencijom u istim državama kao i šećerna bolest (172). Globalna procjena broja slučajeva AH se kreće oko 1,39 milijarde (172), a šećerne bolesti oko 425 milijuna (101). Većina novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (bez proteinurije) već ima AH s prevalencijom u rasponu od 58% do visokih 70% (173,174).

Inzulinska rezistencija je vrlo bitna sastavnica u razvoju oba entiteta što je vidljivo iz činjenice da 50% hipertenzivnih pacijenata manifestira sistemsku inzulinsku rezistenciju (175,176). Inzulinska rezistencija je povezana s povećanom ekspresijom vaskularnih adhezijskih molekula, oksidativnim stresom, upalom i smanjenim koncentracijama vaskularnog dušikovog oksida koji promoviraju krutost krvnih žila rezultirajući trajnom AH (177,178).

Jedna od pretpostavki kojima se htjelo objasniti kako inzulin djeluje na povišenje krvnog tlaka je bila ta da inzulin prebacuje Na^+/K^+ -ATPazu iz citoplazme na staničnu membranu kako bi otvorio Na^+/H^+ kanale koji pasivno prenose vodikove ione izvan stanice i ione natrija u stanicu (179). Djelovanjem Na^+/K^+ -ATPaze dolazi do transporta natrija u krvne žile kroz tubularne bubrežne stanice (180). Kada inzulinska rezistencija rezultira hiperinzulinemijom, reapsorpcija natrija iz bubrežnih tubula je povećana i dovodi do višeg arterijskog tlaka (181).

Cirkulirajući tekući volumen se može povećati i zbog hiperglikemije odnosno hiperosmolarnosti (182). Naime, uslijed hiperglikemije koja traje duže vrijeme (slučaj u bolesnika sa šećernom bolesti) dolazi do promjene izvanstaničnog osmotskog tlaka na stranu s višim koncentracijama glukoze što znači da je sada izvanstanični tlak viši od tlaka unutar stanica (183). Voda zato izlazi iz tkiva (u krvne žile) kako bi smanjila razliku između tlakova (183). Posljedično, imamo dotok tekućine koji povećava volumen izvanstanične tekućine (183). Odnosno imamo povećanje volumena krvi, točnije cirkulirajućeg krvnog volumena jer se tekućina ne zadržava previše u međustaničnom prostoru. Navedene promjene dovode do porasta sistemskog arterijskog tlaka (183). Uz to, inzulin pridonosi pretilosti nakupljanjem masti što onda opet vodi AH, ali ovaj put potaknutoj pretilošću (184).

Jedna od karakteristika AH u osoba oboljelih od šećerne bolesti je i povećana aktivnost simpatičkog živčanog sustava s posljedičnim poticajem na stvaranje renina. Ljudi sa šećernom bolesti tipa 2 u sklopu autonomne neuropatije (nevaskularna komplikacija) razvijaju autonomnu disfunkciju (185) koja doprinosi razvoju hipertenzije povećanim simpatičkim tonusom (185) i stimulacijom stvaranja renina u jukstaglomerularnom aparatu (186). Također, oboljeli od šećerne bolesti često pokazuju abnormalnosti u cirkadijanom obrascu arterijskog tlaka (više vrijednosti SAT noću) (187) zbog kojih je uvedena preporuka uzimanja antihipertenzivne terapije pred spavanje (188).

Prema zadnjim ESH-ESC smjernicama ciljne vrijednosti tlaka bi trebale biti <140/85 mmHg (4). Međutim, noviji rezultati iz različitih studija (randomiziranih studija, meta-analiza, opservacijskih studija) daju jake dokaze kako u osoba oboljelih od šećerne bolesti s AH smanjenje SAT na vrijednosti između 130 i 139 mmHg učinkovito štiti od KV komplikacija i bubrežnih komplikacija vezanih uz tlak i da su, u ovom rasponu, vrijednosti bliže 130 mmHg poželjnije (189). Također, postoje i čvrsti dokazi kako se u bolesnika sa šećernom bolešću DAT može spustiti na 70-79 mmHg bez dodatnih neželjenih događaja. Ne postoje sigurni dokazi da spuštanje SAT na vrijednosti <130 mmHg povećava KV i bubrežnu zaštitu (189). Nadalje, dokazi snažno preporučuju da se izbjegavaju vrijednosti SAT niže od 120 mmHg (189). Imajući u vidu sadašnji stupanj znanja, bilo bi preporučljivo da se za pojedince sa šećernom bolesti tipa 2 preporuča ciljne vrijednosti SAT blizu, ali ne manje od 130 mmHg, a za DAT vrijednosti <80 mmHg i >70 mmHg (189). Međutim, treba spomenuti činjenicu da je u praksi postizanje kontrole arterijskog tlaka teže u pojedinaca sa šećernom bolesti nego u bolesnika bez te bolesti (189). U mnogim istraživanjima AH-e u bolesnika sa šećernom bolesti nisu dostignute ni standardne ciljne vrijednosti SAT <140 mmHg (190). Također, kao što je pokazala ACCORD (engl. *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) studija (42), spuštanje tlaka na niže vrijednosti SAT zahtijeva veći broj antihipertenzivnih lijekova i značajno povećanje ozbiljnih nuspojava. U istraživanjima, kao i u stvarnom životu, ovo predstavlja glavni uzrok nesuradljivosti u liječenju (191,192) koje vodi povećanju rizika od smrtnih i ne-smrtnih događaja pa se postavlja pitanje je li korist takvog liječenja veća od njezine potencijalne štete. Ovo je iznimno važno u šećernoj bolesti jer je ADVANCE istraživanje pokazalo da je isprekidano liječenje povezano s 10 puta većim rizikom od smrti svih uzroka u usporedbi s kontinuiranim liječenjem (193).

1.4. PREKOMJERNA TEŽINA I PRETILOST

1.4.1. Definicija prekomjerne težine i pretilosti

Pretilost se definira kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva i to za više od 20% normalne tjelesne težine (194).

Postoji mnogo parametara koji bi mogli poslužiti u definiciji pretilosti. To su povećan opseg struka (engl. *waist circumference*, WC), povišen ITM, povećan omjer struka i bokova (engl. *waist-hip ratio*, WHR) te povećan omjer struka i tjelesne visine (engl. *waist-to-height ratio*, WHtR) (195,196). Istraživanja su potvrdila štetan učinak abdominalne pretilosti u odnosu na zaštićen učinak potkožnog (supkutanog) masnog tkiva (197). ITM ipak ostaje najčešće korišten u probiru na pretilost u velikim studijama zbog jednostavnog izračuna i uzimanja mjera (198).

Queteletov indeks ili ITM ukazuje na odstupanje od standarda tjelesne težine s obzirom na njezinu visinu i dob. Izračunava se tako da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s kvadratom tjelesne visine u metrima (194). Uredne vrijednosti ITM su od 18,5 do 25, prekomjerno teški su pojedinci s vrijednostima od 25 do 30, a pretili imaju ITM jednak ili veći od 30 kg/m² (**Tablica 4**) (199).

Tablica 4. Klasifikacija tjelesne težine prema indeksu tjelesne mase (ITM)

ITM (kg/m ²)	Klasifikacija
< 18.5	mršavost
18.5-24.9	normalna težina
25.0-29.9	prekomjerna težina
≥30	pretilost

Kao što je prije spomenuto, ITM nije najbolja mjera za mjerenje pretilosti. On ne može razlikovati tjelesnu masu bez masnih naslaga (lean mass) od masnih naslaga (fat mass) pa je ograničen u razlikama između tjelesne debljine za ITM različitih dobi, spola i narodnosti (200). Isto tako, ITM ne uzima u obzir distribuciju masti u tijelu što je važno ograničenje tim

više što postoje prijedlozi da su metaboličke komplikacije pretilosti uže povezane s visceralnom debljinom nego s ukupnom debljinom (201). Zbog navedenih nedostataka ITM uvedene su nove mjere debljine koje uzimaju u obzir distribuciju tjelesne masti. To su redom opseg struka, omjer struka i bokova te omjer struka i visine. **Opseg struka** je predložen kao najbolja među tim mjerama zbog odlične povezanosti s abdominalnom slikom i visoke povezanosti s KV čimbenicima rizika, osobito šećernom bolesti (201-203). Ipak, opseg struka ne uzima u obzir visinu što može dovesti do potencijalnog uvećanja ili umanjenja rizika za visoke odnosno niske pojedince (204). Kako bi se doskočilo tome, predložen je **omjer struka i visine** kao alternativa opsegu struka. Ovaj omjer se pokazao dobrim pokazateljem abdominalne debljine, sličan opsegu struka (205), a dodatni sustavni pregledi i meta-analize su podržali upotrebu omjera kao boljeg pokazatelja KV čimbenika rizika (204,206-208).

1.4.2. Epidemiologija prekomjerne težine i pretilosti

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost ($ITM \geq 25 \text{ kg/m}^2$ i $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) su odgovorne za otprilike 3,4 milijuna smrti godišnje i 93,6 milijuna izgubljenih godina zdravog života zbog tjelesnog oštećenja (engl. *Disability-adjusted life years*, DALY) **u svijetu**, u 2010. godini (44). Rizik komorbiditeta se povećava s rasponom ITM 25,0-29,9 kg/m^2 , a rizik je srednji do teški s ITM većim od 30 kg/m^2 (209). Pretilost raste u svim zemljama (45). 2014. godine 39% osoba starih 18 godina i više (38% žena i 40% muškaraca) su bili pretili (45). Svjetska prevalencija pretilosti se gotovo udvostručila u periodu od 1980. do 2014. godine (45). 2014. godine u svijetu je 11% muškaraca i 15% žena bilo pretilo što znači da više od pola milijarde odraslih osoba u svijetu ima dijagnozu pretilosti (45). U europskom i istočno mediteranskom predjelu više od 50% žena je prekomjerne težine, a oko pola tih žena je i pretilo (25% u europskom predjelu, 24% u istočno mediteranskom predjelu) (45). U svim predjelima obuhvaćenim Svjetskom zdravstvenom organizacijom, žene su češće pretile od muškaraca (45). Prevalencija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti raste s razinom **dohotka zemlje**. Tako je prevalencija pretilosti u zemljama visokog i srednje visokog dohotka dvaput viša od one u zemljama niskog dohotka (45). Sustavni pregled objavljen 2011. godine donosi podatke o svjetskim trendovima **kretanja ITM-a** u periodu **od 1980. do 2008.** godine (210). U svijetu, prevalencija pretilosti standardizirana prema dobi je iznosila 9,8% u muškaraca i 14,8% u žena u 2008. godini što je dvaput više od prevalencija iz 1980. godine 4,8% za muškarce i 7,9% za žene (210). U svijetu je 2008. godine oko 205 milijuna muškaraca i 297 milijuna žena dobi iznad 20 godina bilo pretilo; 1,47 milijardi odraslih muškaraca i žena je

imao ITM ≥ 25 kg/m² (210). Rezultati iste studije upućuju kako je, između 1980. i 2008. godine, srednji svjetski ITM standardiziran po dobi rastao za 0,4-0,5 kg/m²/po desetljeću za muškarce i žene (210). Drugi sustavni pregled objavljen 2016. godine donosi podatke iz perioda između 1975. i 2005. godine (211). Prevalencija pretilosti u svijetu (definirana kao ITM ≥ 30 kg/m²) narasla je **od 1975. do 2014.** godine s 3,2% na 10,8% u muškaraca i sa 6,4% na 14,9% u žena (211). Ako se ovi trendovi nastave, procjene su da će do 2025. godine svjetska prevalencija pretilosti doseći vrijednosti od 18% u muškaraca i 21% u žena (211). Posebni razlog za zabrinutost predstavlja kontinuirani rast prevalencije prekomjerne težine i pretilosti **u djece**. Prejedanje hranom bogatom kalorijama te odmor i zabava u zatvorenom prostoru (npr. gledanje televizije, rad na računalu te kompjutorske igrice) samo ili u kombinaciji s čimbenicima koji ograničavaju šetanje i aktivnost na otvorenom, doprinose pretilosti u djece (45). Kao posljedica navedenih trendova, 2017. godine je procijenjeno da 40,6 milijuna djece (6,3%) mlađe od 5 godina ima prekomjernu tjelesnu težinu (212). Ta brojka predstavlja rast od 10 milijuna s obzirom na podatke iz 2000. godine (30,4 milijuna) (212).

Za Hrvatsku vrijede sljedeći podatci: prema Izvješću globalnog stanja o nezaraznim bolestima (engl. *Global status report on noncommunicable diseases*) iz 2014. godine u Hrvatskoj 2010. godine u dobnoj skupini 18 i više godina ITM >25 kg/m² je imalo 61,7% muškaraca, 52,4% žena, a postotak u oba spola je iznosio 56,9% (procjene prilagođene standardizacijom dobi) (45). Ti podatci su 2014. godine iznosili 64,4% za muškarce, 53,6% za žene i 62,9% za oba spola (45). Što se tiče podataka za ITM >30 kg/m², u 2010. godini za istu dobnu skupinu su vrijedili sljedeći podatci: 20,1% muškaraca, 22,7% žena i 21,4% za oba spola. 2014. godine su se brojke kretale oko 22,5% za muškarce, 24,1% za žene i u oba spola 23,3% (45). Iz istog izvješća izvučeni su podatci za srednji ITM u hrvatskoj populaciji za 2010. i 2014. godinu. Tako je 2010. godine srednji ITM za muškarce iznosio 26,2 kg/m², za žene 24,5 kg/m² i uključujući oba spola 25,3 kg/m² (45). 2014. godine te su brojke blago narasle pa su iznosile 26,5 kg/m² za muškarce, 24,6 kg/m² za žene i 25,5 kg/m² za oba spola (45). Primjećuje se trend rasta i iako polagan ipak se radi o rastu. Imajući u vidu da se početne vrijednosti ITM vrte oko gornje granice normale nažalost izvodimo zaključak da populacija RH (Republika Hrvatska) polako, ali sigurno slijedi svjetske trendove debljanja.

1.5. PREKOMJERNA TEŽINA I PRETILOST, ARTERIJSKA HIPERTENZIJA I ŠEĆERNA BOLEST TIP 2

1.5.1. Prekomjerna težina, pretilost i arterijska hipertenzija

Pretilost i povećana visceralna debljina su važni patogenetski faktori (213) koji vode kroničnoj upali niskog stupnja koja s oksidativnim stresom u masnom tkivu uzrokuje proizvodnju angiotenzinogena i angiotenzina II (214,215). Angiotenzin II je jedan od najjačih stimulatora lučenja aldosterona iz nadbubrežnih žlijezda (24). Aldosteron znatno povećava reapsorpciju natrija u bubrežnim kanalicima, čime se povećava količina natrija u izvanstaničnoj tekućini u cijelom tijelu (24). Natrij za sobom povlači vodu pa se povećava volumen izvanstanične tekućine i sekundarno nastaje povišenje tlaka (24).

AH usko je povezana s prekomjernom tjelesnom težinom na način da smanjivanje tjelesne mase prati pad arterijskog tlaka (216). U meta-analizi, srednji gubitak tjelesne težine od 5,1 kg je pratio pad SAT za 4,4 i DAT za 3,6 mmHg (217). U prekomjerno teških i pretilih hipertenzivnih pacijenata preporučuje se smanjivanje tjelesne težine (4). Međutim, za veliki broj pacijenata je bolja stabilizacija tjelesne težine. U bolesnika s već prisutnim simptomima KV bolesti podaci govore za goru prognozu uslijed gubitka težine (4). Održavanje zdrave tjelesne težine (ITM do oko 25 kg/m²) i opsega struka (102 cm za muškarce i 88 cm za žene) se preporučuje nehipertenzivnim pojedincima kako bi se spriječio nastanak AH, dok bi kod hipertenzivnih pacijenata ta mjera dovela do smanjenja krvnog tlaka (4).

1.5.2. Prekomjerna težina, pretilost i šećerna bolest tipa 2

Višak količine tjelesne masti koji se procjenjuje visokim ITM jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za šećernu bolest tipa 2 (218,219) i povezan je s mnogim metaboličkim abnormalnostima koje rezultiraju inzulinskom rezistencijom (220). Abdominalna pretilost procijenjena opsegom struka ili opsegom bokova također predviđa rizik za šećernu bolest tipa 2 i to neovisno o ITM (221). Isto se pretpostavlja za visceralno masno tkivo (222).

U pacijenata s **predijabetesom** kombinirane intervencije prehrane i fizičke aktivnosti su dovele do gubitka 2,8 kg tjelesne težine nakon godinu dana i dodatni gubitak od 2,6 kg nakon 2 godine (223). Iako se ne radi o impresivnim rezultatima, oni su dovoljni za dokaz protektivnog učinka protiv incidencije šećerne bolesti tipa 2 (223).

U prekomjerno teških i pretilih odraslih osoba koji su **pod rizikom od razvoja šećerne bolesti tipa 2**, prosječni gubitak težine od 2,5 do 5,5 kg \geq 2 godine postignut promjenama životnih navika (s ili bez orlistata) smanjuje rizik od razvoja šećerne bolesti tipa 2 za 30 do 60% (224). **Ukoliko te osobe već imaju šećernu bolest tipa 2**, gubitak težine za 2% do 5% tijekom 1 do 4 godine promjenom životnih navika (s ili bez orlistata) rezultira skromnim smanjenjem koncentracija glukoze natašte i smanjenjem HbA1c (glukozilirani hemoglobin, hemoglobin eritrocita koji se glukozilira proporcionalno razini glukoze u krvi) (92) za 0,2% do 0,3% (224). Ako je postignut veći gubitak težine unutar godine dana promjenama životnih navika (s ili bez orlistata), te osobe imaju veći popravak vrijednosti HbA1c (224). Naime, gubitak težine od 5% do 10% je vezan uz pad vrijednosti HbA1c za 0,6% do 1,0% i smanjenu potrebu za lijekovima za šećernu bolest (224). Ukoliko su prekomjerno teški i pretili bolesnici oboljeli od šećerne bolesti liječeni godinu dana promjenama životnih navika (s ili bez orlistata), oni koji izgube više kilograma postignu veći pad koncentracija glukoze natašte (224). Gubitak tjelesne težine od 2% do 5% će vjerojatnije dovesti do klinički značajnijeg ($>20\text{mg/dL}$) smanjenja glukoze natašte nego u slučaju kad je težina ostala stabilna (definira se kao povećanje $\leq 2\%$ ili gubitak $< 2\%$) (224). Isto vrijedi, ako prekomjerno teške i pretile osobe oboljele od šećerne bolesti uzimaju orlistat i korigiraju životne navike to će rezultirati većim gubitkom težine od 2 do 3 kg u 1 i 2 godine nego li promjenama životnih navika uz placebo (224). Dodatak orlistata je povezan s većim smanjenjem glukoze natašte, prosječno 11 mg/dL i 4 mg/dL u 1 i 2 godine, kao i srednjim većim padom vrijednosti HbA1c od 0,4% u 1 godini (224).

U pojedinaca, liječenje pretilosti operacijama mršavljenja (na primjer, barijatrijska kirurgija) dalo je dobre rezultate u prevenciji i kontroli šećerne bolesti tipa 2 (224). Ipak, ovaj pristup je skup i ne bi mogao utjecati na smanjenje trenutne epidemije šećerne bolesti (114). Potrebne su strategije na razini cijele populacije za prevenciju pretilosti (114). Da bi se na pravi način suočili s dvostrukom epidemijom pretilosti i šećerne bolesti, treba promisliti i o uzrocima ovih bolesti, osobito o nezdravoj prehrani i izborima životnog stila (114).

KBB je češća i brže se razvija u pretilih ljudi sa šećernom bolesti u usporedbi s njihovim vršnjacima (225). Ovo je jedan od glavnih razloga zašto je ukupna incidencija KBB veća u šećernoj bolesti tipa 2 negoli u tipu 1 šećerne bolesti (226). Pretilost negativno utječe na druge velike čimbenike rizika koji se vežu uz KBB, uključujući lipide, arterijski tlak i glikemiju (128). U isto vrijeme potiče i inzulinsku rezistenciju (128). Pretilost ima i direktan utjecaj na bubrege, uključujući promjene u intraglomerularnoj hemodinamici, povećava simpatičku aktivnost, doprinosi razvoju AH, potiče proizvodnju proupalnih faktora, endotelnu

disfunkciju, mijenja ekspresiju faktora rasta, a u isto vrijeme doprinosi pritisku na bubrege zbog visceralne debljine (128). Uzimajući u obzir sve ove faktore, može se zaključiti da čak i u odsutnosti šećerne bolesti, pretilost može biti povezana s češćom albuminurijom koja može biti višeg stupnja (227), a glomerulonefropatija povezana s pretilosti je već opisana (228).

1.5.3. Prekomjerna težina, pretilost, arterijska hipertenzija i šećerna bolest tipa 2

Postoji opće slaganje da je svjetska raširenost šećerne bolesti pokrenuta epidemijom pretilosti, a komplikacije vezane uz šećernu bolest (npr. bolest bubrega) su naglašene metaboličkim komplikacijama pretilosti koje čini i AH (229).

Ujedno, postoje dokazi koji vezuju inzulinsku rezistenciju i pretilost (175). Upravo se zbog te veze inzulinska rezistencija zna javiti nekoliko godina prije početka šećerne bolesti. Osim što se vezuje se uz pretilost, osobito centralni oblik pretilosti, inzulinska rezistencija može biti prisutna i u mršavih osoba s AH (175).

Slijedi jedno od patofizioloških objašnjenja djelovanja pretilosti na organizam. Tijekom prekomjernog gomilanja kalorija koje se događa u pretilosti, adipociti (stanice masnog tkiva) u pretilih ljudi - u subkutanom ili visceralnom tkivu - podliježu hipertrofiji (164). **Visceralni adipociti** su skloniji staničnoj smrti što je posljedica njihova povećanja i infiltracije makrofagima (230). Maloprije spomenuti makrofagi stvaraju „strukture nalik kruni“ oko mrtvih adipocita (231). Navedena histološka struktura se povezuje s ekspresijom različitih citokina uključujući tumor nekrotizirajući faktor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) i inducibilnu sintetazu dušikovog oksida (iNOS) (231). Pojava ovih promjena se poklapa s vremenom početka inzulinske rezistencije i time pruža patofiziološku vezu između metaboličkih i krvožilnih bolesti (232).

Uz proupalne promjene, hipertrofija stanica masnog tkiva se veže uz veća skladišta triglicerida, višu stopu lipolize i **aterogenički lipidni profil**: povišene koncentracije kolesterola lipoproteina male gustoće (LDL), visoke koncentracije triglicerida, obično u kombinaciji s niskim lipoproteinskim kolesterolom visoke gustoće (HDL) (233). Ovaj profil se vezuje uz povišenu proizvodnju leptina, povišenu proizvodnju adiponektina, više koncentracije cirkulirajućih ne-esterificiranih masnih kiselina i aktivaciju puteva mitohondrijskog oksidativnog stresa u endotelnim stanicama krvnih žila (233).

Gore navedene proupalne i metaboličke posljedice pretilosti i inzulinske rezistencije rezultiraju **disfunkcijom endotela**, ključnim prethodnikom i modulatorom ateroskleroze koja se javlja ne samo kao karakteristika AH, nego se može naći i u predijabetesu (234) te kod

rodbine prvog koljena ljudi sa šećernom bolesti (235,236). Disfunkcija endotela vodi neravnoteži vazokonstriktornih (endotelin, angiotenzin II) i vazodilatacijskih (NO, prostaciklin), čimbenika promotora i inhibitora rasta, proaterogenih i antiaterogenih čimbenika, kao i pro- i antikoagulantnih faktora (237,238). Dodatni dokazi govore u prilog tvrdnje da poremećena endotel-ovisna vazodilatacija može doprinijeti razvoju ili pogoršanju inzulinske rezistencije ograničenjem dostave supstrata (glukoze) ciljnim tkivima (239).

Uz ove **funkcionalne** promjene, dolazi i do upale niskog stupnja u stanicama endotela i glatkih mišića koje čine stijenku krvnih žila (240). Upala vodi proliferaciji stanica, njihovoj hipertrofiji, remodeliranju i apoptozi odnosno **strukturnim** promjenama krvnih žila (240). Cijeli taj proces ubrzava poremećaj ravnoteže između elastina i kolagena, proteina koji svojim preslagivanjem u stijenci arterija određuju prilagodljivost arterije na različite čimbenike (241-244). Preslagivanjem, u kojem kolagen zamjenjuje elastin, dolazi do zadebljanja intime (najdubljeg sloja krvne žile koji je u kontaktu s krvi) te posljedičnog otvrdnuća krvnih žila i njihove dilatacije. Taj proces, karakterističan za starenje, je navedenim upalnim procesima uranjen i ubrzan (245). Krv iz srca takvim (tvrdim, dilatiranim) krvnim žilama prođe cijelom dužinom aorte mnogo brže nego što je to obično slučaj. Aorta ispunjena krvlju prije nego što završi sistola predstavlja povećani afterload (arterijski sustav svojim otporom radi tlačno opterećenje na srce koje izbacuje krv u taj isti sustav) protiv kojega srce sada treba više snage da bi izbacilo preostali volumen. Tako opterećen srčani mišić zahtijeva više kisika za pojačan rad. Time češće dolazi do ishemije srčanog mišića koja se klinički očituje anginom.

Vrijeme koje je potrebno pulsnom valu da prijeđe put između dva različita mjesta u arterijskom stablu je poznato kao **brzina pulsno vala** (engl. *Pulse Wave Velocity*, PWV) (245). Pošto pulsni val putuje brže kroz otvrdnute arterije, PWV se smatra najboljom mjerom arterijskog otvrdnuća, kao i jakim i neovisnim prediktorom kardiovaskularnog rizika, osobito u starijih osoba (246,247).

Uzimajući u obzir sve navedene opasnosti koje nosi kombinacija AH, šećerne bolesti tipa 2 i pretilosti, cilj ovoga istraživanja je istražiti učestalost AH u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji se liječe u Kliničkom bolničkom centru Split te utvrditi postoji li povezanost između pokazatelja nutritivnog statusa sa vrijednostima arterijskog tlaka u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj je istražiti učestalost i osobitosti AH u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti pri Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split te postoji li povezanost sa parametrima nutritivnog statusa.

2.2. Hipoteze

1. Učestalost AH u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
2. Učestalost RAH u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
3. Učestalost KBB u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
4. Učestalost kardiovaskularnih događaja viša je u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju i KBB.
5. Učestalost uzimanja fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka.
6. Postoje razlike u antropometrijskim parametrima te parametrima arterijskog tlaka između muškaraca i žena sa šećernom bolesti tipa 2 i AH.
7. Postoji povezanost između parametara arterijskog tlaka i pokazatelja nutritivnog statusa (ITM, parametara sastava tijela) u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH.
8. Postoje razlike u parametrima sastava tijela te parametrima arterijskog tlaka s obzirom na ITM u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH.
9. Postoji povezanost između duljine liječenja AH i šećerne bolesti tipa 2 sa razinom albuminurije i eGFR.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj i protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno među bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u Nefrološkoj ambulanti Zavoda za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split.

Glavni ulazni podatci sa svakog ispitanika bili su: dob, spol i antropometrijska mjerenja - tjelesna visina (cm), tjelesna težina (kg), opseg nadlaktice (cm) i opseg struka (cm). U istraživanju su zabilježeni podatak o pušenju te podatci o postojanju KBB, AH, koronarne bolesti. Zabilježen je i podatak o duljini liječenja AH i šećerne bolesti. Također, za svakog ispitanika zabilježen je podatak o uzimanju antihipertenzivne terapije, vrsti antihipertenzivne terapije, broju antihipertenzivnih lijekova, uzimanju statina te podatak o uzimanju i vrsti terapije za šećernu bolest (peroralni antidijetici, inzulin).

Glavne mjere ishoda bile su: ITM (kg/m^2), eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), vrijednosti centralnog sistoličkog arterijskog tlaka (CSAT), vrijednosti centralnog dijastoličkog arterijskog tlaka (CDAT), vrijednosti perifernog sistoličkog arterijskog tlaka (PSAT), vrijednosti perifernog dijastoličkog arterijskog tlaka (PDAT), vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka (engl. *Mean Arterial Pressure*, MAP) (mmHg) te pulsog tlaka (engl. *Pulse Pressure*, PP) za centralni i periferni krvni tlak, vrijednosti brzine pulsog vala (engl. *Pulse Wave Velocity*, PWV), serumske vrijednosti hemoglobina (g/L), prosječnog volumena eritrocita (engl. *Mean Corpuscular Volume*, MCV) (fL), kreatinina ($\mu\text{mol}/\text{L}$), ureje, glukoze u plazmi (mmol/L), albumina (g/L), kolesterola - ukupnog, LDL-a, triglicerida, kalija, kalcija, fosfora (mmol/L) i urata ($\mu\text{mol}/\text{L}$). Svakom ispitaniku su uzete i vrijednosti albuminurije (mg/dan). Ujedno, svim ispitanicima je određen i sastav tijela te im je izmjerena tjelesna masnoća (%), tjelesna masnoća (kg), mišićna masa (%), mišićna masa (kg), skeletna mišićna masa (%), skeletna mišićna masa (kg), masa bez masnog tkiva (kg) te koštana masa (kg).

3.2. Subjekti istraživanja

Ispitanici uključeni u istraživanje bili su svi bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 koji su se liječili u Nefrološkoj ambulanti Zavoda za nefrologiju i dijalizu u razdoblju od 6 mjeseci (od početka kolovoza 2017. godine do kraja veljače 2018. godine).

Ispitanici koji su dobrovoljno pristali na sudjelovanje u ovom istraživanju su obaviješteni o tome da će njihovi podatci biti korišteni samo u svrhu navedenog istraživanja te

se neće upotrijebiti u nikakvu drugu svrhu. U istraživanje je uključeno ukupno 106 ispitanika, 66 (62,3%) muškaraca i 40 (47,5%) žena.

3.3. Intervencije, mjerenja i druga opažanja

Svakom ispitaniku zabilježeni su podatci o: dobi, spolu, tjelesnoj težini (kg), tjelesnoj visini (cm), opsegu struka (cm), opsegu nadlaktice (cm). Za mjerenje obujma nadlaktice i obujma struka korištena je plastična, savitljiva centimetarska traka (vrpca). Opseg nadlaktice određen je na opuštenoj, uz tijelo pruženoj ruci, mjernom vrpcom postavljenom vodoravno, 1 cm iznad sredine nadlaktice, a iskazan je u centimetrima, bez decimala. Opseg 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 i duljini liječenja AH i šećerne bolesti tipa 2, podatak o postojanju KBB, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, kao i podatak o statusu pušenja. Za svakog ispitanika zabilježeni su podatci o uzimanju antihipertenzivne terapije, vrsti antihipertenzivne terapije, broju antihipertenzivnih lijekova, vrsti terapije za šećernu bolest te podatak o uzimanju statina.

Nadalje, za svakog ispitanika izmjereno je CSAT (mmHg), CDAT (mmHg), PSAT (mmHg), PDAT (mmHg) te MAP (mmHg) i PP (mmHg) za centralni i periferni krvni tlak. Vrijednosti SAT i DAT tlaka zabilježene u ovom istraživanju izmjerene su tijekom redovitog pregleda u Nefrološkoj ambulanti posebnim uređajem koji je umrežen s tabletom te daje navedene vrijednosti (**Slika 4**). Za mjerenja arterijskog tlaka u ovom istraživanju korišten je uređaj „**Agedio B900**“ (Hibernia Medical, Dublin, Ireland), koji na neinvazivan način mjeri periferni i centralni arterijski tlak (**Slika 5**). Uz navedeno, uređaj mjeri i različite odrednice centralne hemodinamike. Uređaj je dimenzija oko 130 x 75 x 30 mm. U radu koristi oscilometrijsku tehnologiju i omogućuje istovremeno mjerenje perifernog arterijskog tlaka kao i brzine pulsog vala. Baždaren je da 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 bolesnika. Ukoliko nije bilo moguće mjerenje ranije navedenim načinom (nemogućnost očitovanja vrijednosti uz pomoć

uređaja „Agedio B900“ zbog nemira bolesnika ili postojeće aritmije), izmjerene vrijednosti perifernog tlaka su uzete mjerenjem živinim tlakomjerom.



Slika 4. Uređaj „Agedio B900“ za mjerenje tlaka umrežen s tabletom



Slika 5. Mjerenje tlaka uz pomoć uređaja „Agedio B900“ uz prikaz izvješća za liječnika na tabletu

Uz ranije navedeno, za svakog ispitanika su zabilježene serumske vrijednosti hemoglobina (g/L), MCV-a (fL), ureje, kreatinina, glukoze u plazmi, albumina (g/L),

kolesterola - ukupnog, LDL-a, triglicerida, kalija, kalcija, fosfora (mmol/L) i urata ($\mu\text{mol/L}$). Također, zabilježene su vrijednosti albuminurije (mg/dan).

Nadalje, za svakog ispitanika uključenog u istraživanje izračunat je ITM (kg/m^2), WHtR, razina eGFR (ml/min/1,73m^2) i ACR.

Vaganjem uz pomoć **Tanita MC780 Multi Frequency segmentnog analizatora sastava tijela** (Tanita Corporation of America, Illinois, SAD) ispitanicima je izmjerena tjelesna masnoća, mišićna masa, skeletna mišićna masa (podatci za sve navedene parametre su izraženi u postocima i kilogramima) te masa bez masnog tkiva (kg) i koštana masa (kg).

Tanita MC780 Multi Frequency segmentni analizator sastava tijela u kombinaciji s interaktivnom konzolom zaslona i ugrađenom SD karticom omogućuje trenutnu analizu stanja zdravlja i fizičke spremne bolesnika i praćenja njihovog napretka tijekom vremena (**Slika 6**).



Slika 6. Tanita MC780 Multi Frequency segmentni analizator sastava tijela

Puna segmentna analiza sastava tijela izvodi se u manje od 20 sekundi. Veliki LED dualni zaslone prikazuju mjerne podatke o sastavu tijela i detaljnu segmentnu analizu u laganom čitanju ilustrativnog formata. Rezultati mjerenja automatski se pohranjuju na SD karticu, šalju se na računalo ili prenesu na pisač kako bi generirali puni savjetodavni list za

daljnju raspravu. Podatci se također mogu slati bežično na računalo ili Windows Tablet pomoću Bluetooth adaptera. Ciljevi težine i tjelesne masnoće mogu se postaviti pomoću načina "postavljača ciljeva" kako bi se povećala motivacija i pokazao pravi napredak bilo kojeg gubitka težine ili fitness programa. Testovi na vazi uključuju mjerenje težine (kg), ITM (kg/m^2), tjelesne masnoće, mišićne mase, skeletne mišićne mase (% , kg), mase bez masnog tkiva te koštane mase (kg).

3.4. Statistička analiza

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitney U testom. Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $P < 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

4. RESULTATI

U istraživanje je uključeno 106 ispitanika, 66 (62,3 %) muškaraca i 40 (37,7 %) muškaraca.

Prosječna dob ispitanika bila je 69,5 (u rasponu od 36-75) godina. Osnovna obilježja ispitanika prikazana su u **Tablici 5**.

Od ukupnog broja svi ispitanika (N=106), 19 (17,9%) ispitanika su bili pušači, 62 (58,5%) ispitanika su imali postavljenu dijagnozu KBB, dok je uvidom u laboratorijske nalaze 70 (66%) ispitanika imalo razinu eGFR < 60 mL/min/1,73m². Među onim ispitanicima koji nisu imali postavljenu dijagnozu KBB (N=44), 17 (41,5%) ispitanika je imalo razinu eGFR <60 ml/min/1,73m² iako nisu imali ranije postavljenu dijagnozu KBB. Analizirajući razlike u biokemijskim parametrima i izmjerenim vrijednostima perifernog i centralnog arterijskog tlaka, rezultati su ukazali kako su oni ispitanici koji su imali eGFR < 60 mL/min/1,73m² imali statistički značajno više vrijednosti urata (467 (406 - 547) vs. 420 (361,5 - 439,5), p=0,007) te niže vrijednosti CDAT (91 (74 - 105) vs. 98,5 (89 - 109,8), p=0,020) i MAP (104,7 (89 - 121,3) vs. 112,3 (103,3 - 126,8), p=0,030) za centralni arterijski tlak kao što je prikazano u **Tablici 6**. Rezultati su pokazali kako su oni ispitanici s eGFR < 60 mL/min/1,73m² imali više vrijednosti PWV, ali ta razlika nije dosegla statističku značajnost. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti KBB između muškaraca i žena (43 (65,2%) vs. 19 (47,5%), P=0,100).

Također, rezultati su pokazali kako je od ukupnog broja svih ispitanika (N=106), 78 (73,6%) ispitanika uzimalo samo peroralne hipoglikemike, 17 (16%) samo inzulinsku terapiju, a 11 (10,4%) ispitanika kombinaciju inzulinske terapije i peroralnih hipoglikemika.

Nadalje, 45 (42,5%) ispitanika je uzimalo statin u terapiji, dok su 103 (97,2%) ispitanika uzimala antihipertenzivnu terapiju. Od onih ispitanika koji su uzimali antihipertenzivnu terapiju (N=103), 61 (58,2%) ispitanik je uzimao tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik, dok je fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova uzimalo 40 (38,3%) ispitanika. Među ispitanicima koji su uzimali fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova 28 (70%) ispitanika uzimalo je tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik. Ispitanici koji su uzimali fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova imali su statistički značajno niže vrijednosti serumskog kreatinina (110 (84 - 152) vs. 143 (108 - 231,5), p=0,010) te značajno više vrijednosti eGFR (58,7 (39,7 - 81,9) vs. 37 (21,4 - 56,1), p=<0,001). Međutim, rezultati nisu pokazali statistički značajne razlike u izmjerenim vrijednostima perifernog i centralnog tlaka te ostalim biokemijskim parametrima koji su određivani u ovom istraživanju.

Udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među onim ispitanicima koji su imali postavljenu dijagnozu AH (N= 103) prikazan je u **Tablici 7**.

Od 104 ispitanika su prikupljeni anamnestički podatci o postojanju koronarne bolesti (dvoje bolesnika nije znalo sa sigurnošću odgovoriti na pitanje), 14 (13,2%) ispitanika je navelo postojanje koronarne bolesti u anamnezi. Nadalje, statistički značajno veća učestalost koronarne bolesti je bila među onim ispitanicima koji su imali postavljenu dijagnozu KBB ($p=0,030$), a nađene su i statistički značajne razlike u vrijednostima DAT s obzirom na postojanje koronarne bolesti kao što je prikazano u **Tablici 8**. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u raspodjeli po spolu, vrijednostima eGFR te SAT u odnosu na postojanje koronarne bolesti kao što je prikazano u **Tablici 8**.

Analizirajući razlike između muškaraca i žena sa dijagnozom AH (N=103) nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti RAH ($p>0,990$) između muškaraca i žena kao što je prikazano u **Tablici 9**. Također, rezultati raspodjele među ispitanicima s AH (N=103) u odnosu na spol te vrijednosti perifernog arterijskog tlaka prikazani su u **Tablici 9**.

Rezultati istraživanja su pokazali kako postoje statistički značajne razlike u parametrima sastava tijela između muškaraca i žena s AH (N=103) kao što je prikazano u **Tablici 10**. Iako su muškarci imali statistički značajno više vrijednosti serumskog kreatinina nije nađena statistički značajna razlika u razinama eGFR između muškaraca i žena kao što je prikazano u **Tablici 11**. Nadalje, nisu nađene statistički značajne razlike u duljini liječenja šećerne bolesti, arterijskog tlaka, drugim biokemijskom parametrima kao ni u parametrima arterijskog tlaka između muškaraca i žena kao što je prikazano u **Tablici 11**.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako je među ispitanicima s AH 14 (13,6%) ispitanika imalo normalnu tjelesnu težinu ($18,5 \leq \text{ITM} < 25$), 43 (41,7%) ispitanika su imala prekomjernu tjelesnu težinu ($25 \leq \text{ITM} < 30$), dok je 46 (44,7%) ispitanika bilo pretilo ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Analizirajući razlike u vrijednostima arterijskog tlaka i parametara sastava tijela u odnosu na ITM, nađene su statistički značajne razlike u parametrima sastava tijela, ali nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na vrijednosti arterijskog tlaka između tri skupine ispitanika (bolesnici s normalnom težinom, bolesnici s prekomjernom težinom i pretili bolesnici) kao što je prikazano u **Tablici 12**.

Rezultati su ukazali na statistički značajnu pozitivnu povezanost ITM te CDAT ($\rho=0,279$, $p=0,010$) i PDAT ($\rho=0,261$, $p=0,010$). Također, statistički značajna povezanost nađena je između ITM te MAP za CAT ($\rho=0,271$, $p=0,010$) i PAT ($\rho=0,206$, $p=0,040$) kao što je prikazano u **Tablici 13**. Međutim, nije nađena statistički značajna povezanost između

parametara sastava tijela i izmjerenih parametara centralnog i perifernog arterijskog tlaka među bolesnicima s arterijskom hipertenzijom kao što je i prikazano u **Tablici 14**.

Nadalje, rezultati u pokazali kako postoji statistički značajna negativna povezanost između duljine liječenja arterijske hipertenzije i razine albuminurije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ($p=-0,508$, $p=0,007$). koji se liječe u nefrološkoj ambulanti kao što je prikazano u **Tablici 15**.

Tablica 5. Osnovna obilježja ispitanika (N=106)

Svi ispitanici (N=106)	
Medijan (interkvartilni raspon)	
Dob bolesnika (godine)	69,5 (62 - 75)
Tjelesna visina (cm)	173,5 (165 - 182,3)
Tjelesna masa (kg)	87,5 (78,1 - 102,5)
Indeks tjelesne mase (kg/m²)	29,5 (27,1 - 32,6)
Opseg nadlaktice (cm)	29 (27 - 33)
Opseg struka (cm)	108 (100 - 116)
Duljina liječenja art. hipertenzije (godine)	10 (6 - 20)
Duljina liječenja šećerne bolesti (godine)	10 (3 - 20)

Tablica 6. Biokemijski pokazatelji te vrijednosti tlaka u odnosu na procijenjenu brzinu glomerularne filtracije

	Medijan (IQR) u odnosu na razinu eGFR			p*
	<60 (N=70)	≥60 (N=32)	Ukupno	
Duljina liječenja AH (godine)	10 (6 - 20)	10 (6 - 27,5)	10 (6 - 20)	0,880
Duljina liječenja ŠBT2 (godine)	10 (5 - 20)	8,5 (1 - 14,3)	10 (3 - 20)	0,180
Kolesterol (mmol/L)	4,8 (4,3 - 5,3)	4,5 (3,9 - 5,4)	4,7 (4,2 - 5,3)	0,390
LDL kolesterol (mmol/L)	2,7 (2,2 - 3,2)	2,4 (2 - 3,9)	2,7 (2 - 3,4)	0,720
Trigliceridi (mmol/L)	2 (1,2 - 2,6)	2 (1,1 - 3,4)	2 (1,2 - 2,8)	0,700
Urati (mmol/L)	467 (406 - 547)	420 (361,5 - 439,5)	439 (386 - 496,5)	0,007*
eGFR (mL/min/1,73m ²)	35,1 (21,6 - 44,5)	74,7 (65,3 - 100,1)	44,1 (28,1 - 64,9)	<0,001*
Kreatinin (μmol/L)	153 (129,5 - 228,5)	80 (67,8 - 102,3)	131 (99 - 186)	<0,001*
Glukoza (mmol/L)	7,8 (6,68 - 9,33)	7,3 (6,4 - 8,5)	7,65 (6,58 - 9,2)	0,240
Albumini (g/L)	41 (36 - 44)	42 (40 - 43)	41,5 (39 - 43,25)	0,880
Albuminurija (mg/dan)	80 (23,5 - 830)	355,5 (101,3 - 1048,3)	140 (36 - 849,5)	0,110
CSAT (mmHg)	130 (117 - 153)	136 (126,3 - 154,5)	134 (123 - 153)	0,200
CDAT (mmHg)	91 (74 - 105)	98,5 (89 - 109,8)	94 (84,3 - 105)	0,020*
PSAT (mmHg)	145 (132 - 167)	149 (136,8 - 170)	146 (134 - 167)	0,580
PDAT (mmHg)	90 (80 - 105)	95 (86,3 - 106)	91 (80 - 105)	0,080
PWV (m/s)	10,9 (9,9 - 12,2)	9,9 (8,3 - 12,1)	10,6 (9,4 - 12,2)	0,090
MAP CAT (mmHg)	104,7 (89 - 121,3)	112,3 (103,3 - 126,8)	106 (97 - 121,9)	0,030
PP CAT (mmHg)	43 (34 - 51)	39,5 (27 - 54,8)	41,5 (30 - 51,3)	0,510
MAP PAT (mmHg)	108 (98,3 - 123,7)	113 (104,3 - 125,3)	110 (100 - 123,7)	0,150
PP PAT (mmHg)	60 (48 - 69)	53 (38,8 - 70)	58 (47 - 69)	0,280

*Mann Whitney U test; **eGFR**: procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **AH**: arterijska hipertenzija; **ŠBT2**: šećerna bolest tipa 2; **LDL**: lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*); **CSAT**: centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT**: centralni dijastolički arterijski tlak; **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički arterijski tlak; **PWV**: brzina pulsog vala (engl. *Pulse Wave Velocity*); **MAP**: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT**: centralni arterijski tlak; **PP**: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PAT**: periferni arterijski tlak.

Tablica 7. Udio bolesnika koji su uzimali određeni antihipertenzivni lijek među svim onim ispitanicima koji su se liječili pod dijagnozom arterijske hipertenzije (N= 103)

Antihipertenzivna terapija	Broj bolesnika (N)	Postotak (%)
Lijekovi sa djelovanjem na RAAS	69	66,9
a) Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	53	51,4
b) Blokatori angiotenzinskih receptora	16	15,5
Blokatori kalcijevih kanala	70	67,9
Diuretici	75	72,8
Beta blokatori	53	67,9
Antihipertenzivi s centralnim djelovanjem	35	33,9
a) Moksonidin	27	26,2
b) Urapidil	8	7,7

RAAS: renin-angiotenzin-aldosteron sustav

Tablica 8. Raspodjela u odnosu na kardiovaskularne bolesti (KV)

	Broj (%) ispitanika u odnosu na kardiovaskularne bolesti			
	NE (n=90)	DA (n=14)	Ukupno	P*
Kronična bubrežna bolest	48 (53,3)	12 (85,7)	60 (57,7)	0,030
Uzimaju tri ili više antihipertenzivnih lijekova, a jedan je diuretik	52 (57,8)	8 (57,1)	60 (57,7)	> 0,990
eGFR				
< 60	58 (66,7)	10 (76,9)	68 (68)	0,540
60 i više	29 (33,3)	3 (23,1)	32 (32)	
Spol				
Muškarci	58 (66,7)	10 (76,9)	68 (68)	0,540
Žene	29 (33,3)	3 (23,1)	32 (32)	
PSAT				
≤ 140 mmHg	34 (38,6)	5 (38,5)	39 (38,6)	> 0,990
> 140 mmHg	54 (61,4)	8 (61,5)	62 (61,4)	
PSAT				
≤ 135 mmHg	23 (26,1)	5 (38,5)	28 (27,7)	0,340
> 135 mmHg	65 (73,9)	8 (61,5)	73 (72,3)	
PDAT				
≤ 85 mmHg	22 (25)	7 (53,8)	29 (28,7)	0,040
> 85 mmHg	66 (75)	6 (46,2)	72 (71,3)	

*Fisherov egzaktni test; **eGFR**: procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički arterijski tlak

Tablica 9. Raspodjela među ispitanicima sa arterijskom hipertenzijom (N=103) u odnosu na spol

	Broj (%) ispitanika u odnosu na spol			P*
	Muškarci (N=65)	Žene (N=38)	Ukupno	
Uzimaju tri ili više antihipertenzivnih lijekova, a jedan je diuretik	38 (57,6)	23 (57,5)	61 (57,5)	0,990
PSAT				
≤ 140 mmHg	22 (33,8)	18 (47,4)	40 (38,8)	0,210
> 140 mmHg	43 (66,2)	20 (52,6)	63 (61,2)	
PSAT				
≤ 135 mmHg	16 (24,6)	12 (31,6)	28 (27,2)	0,500
> 135 mmHg	49 (75,4)	26 (68,4)	75 (72,8)	
PDAT				
≤ 85 mmHg	14 (21,5)	15 (39,5)	29 (28,2)	0,070
> 85 mmHg	51 (78,5)	23 (60,5)	74 (71,8)	

*Fisherov egzakti test; **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički arterijski tlak

Tablica 10. Parametri sastava tijela u odnosu na spol među ispitanicima s arterijskom hipertenzijom (N=103)

	Medijan (IQR) u odnosu na spol			p*
	Muškarci (N=65)	Žene (N=38)	Ukupno (N=103)	
Masno tkivo (%)	22,3 (19,1 - 27,2)	35,8 (30,75 - 39,58)	27,2 (20,9 - 35,1)	<0,001*
Masno tkivo (kg)	22,2 (15,7 - 28)	29,35 (24 - 37,68)	23,7 (18,1 - 31)	<0,001*
Masa bez masnog tkiva (kg)	74,7 (65,9 - 79,9)	55,55 (49,4 - 62,18)	66,1 (58,4 - 75,9)	<0,001*
Mišićna masa (%)	73,9 (69,3 - 76,9)	60,9 (57,43 - 65,75)	69,2 (61,6 - 75,3)	<0,001*
Mišićna masa (kg)	71 (62,6 - 76)	52,7 (46,9 - 59,1)	62,8 (55,5 - 72,1)	<0,001*
Skeletna mišićna masa (%)	42 (40,1 - 45,3)	33,3 (28,9 - 36,1)	39 (33,8 - 43,3)	<0,001*
Skeletna mišićna masa (kg)	40,1 (33,7 - 44)	28 (24,4 - 31,5)	33,8 (29,7 - 42)	<0,001*
Koštana masa (kg)	3,7 (3,3 - 3,9)	2,9 (2,5 - 3,1)	3,3 (2,9 - 3,8)	<0,001*

*Mann Whitney U test

Tablica 11. Biokemijski pokazatelji te vrijednosti tlaka u odnosu na spol

	Medijan (IQR) u odnosu na spol			p*
	Muškarci (n=66)	Žene (n=40)	Ukupno	
Duljina liječenja AH (godine)	10 (6 - 20)	18,5 (6 - 30)	10 (6 - 20)	0,270
Duljina liječenja ŠBT2 (godine)	10 (3 - 20)	10 (3,5 - 22)	10 (3 - 20)	0,500
Kolesterol (mmol/L)	4,7 (4,1 - 5,2)	4,7 (4,2 - 5,3)	4,7 (4,2 - 5,3)	0,480
LDL kolesterol (mmol/L)	2,7 (2 - 3,4)	2,6 (2 - 4,3)	2,7 (2 - 3,4)	0,830
Trigliceridi (mmol/L)	2,1 (1,3 - 2,9)	1,7 (1,1 - 2,4)	2 (1,2 - 2,8)	0,290
Urati (mmol/L)	439 (387 - 498)	440,5 (370,5 - 495,8)	439 (386 - 496,5)	0,810
eGFR (mL/min/1,73m ²)	41,6 (23,4 - 61,8)	48,6 (29,5 - 69,4)	44,1 (28,1 - 64,9)	0,240
Kreatinin (μmol/L)	148 (110 - 226,3)	107 (76 - 142)	131 (99 - 186)	<0,001 *
Glukoza (mmol/L)	7,4 (6,63 - 9,1)	8,4 (6,5 - 9,2)	7,65 (6,58 - 9,2)	0,640
Albumini (g/L)	41 (36 - 43)	43 (42 - 45)	41,5 (39 - 43,25)	0,120
Albuminurija (mg/dan)	296,5 (50,25 - 1351,75)	67 (15 - 402,8)	140 (36 - 849,5)	0,080
CSAT (mmHg)	135 (124,25 - 152,75)	131,5 (116,3 - 153,3)	134 (123 - 153)	0,530
CDAT (mmHg)	94,5 (87,3 - 105)	90 (80,8 - 104,5)	94 (84,3 - 105)	0,370
PSAT (mmHg)	150 (135,5 - 169)	144,5 (127,5 - 162,8)	146 (134 - 167)	0,230
PDAT (mmHg)	91 (85 - 105)	88,5 (79,8 - 101,3)	91 (80 - 105)	0,280
PWV (m/s)	10,4 (9,3 - 12,2)	10,9 (9,6 - 12,2)	10,6 (9,4 - 12,2)	0,600
MAP CAT (mmHg)	108,3 (99,3 - 121,6)	104,7 (93,9 - 123,6)	106 (97 - 121,9)	0,370
PP CAT (mmHg)	43 (34 - 50)	40 (29 - 53,3)	41,5 (30 - 51,3)	0,590
MAP PAT (mmHg)	111,3 (101,3 - 124,5)	108,5 (94,1 - 122,6)	110 (100 - 123,7)	0,240
PP PAT (mmHg)	60 (47,5 - 68)	54 (44,5 - 72)	58 (47 - 69)	0,480

*Mann Whitney U test; **AH**: arterijska hipertenzija; **ŠBT2**: šećerna bolest tipa 2; **LDL** (engl. *low-density lipoprotein*); **eGFR**: procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*); **CSAT**: centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT**: centralni dijastolički arterijski tlak; **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; **PWV**: brzina pulsno vala (engl. *Pulse Wave Velocity*); **MAP**: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT**: centralni arterijski tlak; **PP**: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PAT**: periferni arterijski tlak

Tablica 12. Vrijednosti tlaka i parametara sastava tijela u odnosu na ITM u bolesnika s arterijskom hipertenzijom (N=103)

	Medijan (IQR) u odnosu na ITM			P*
	18,5 do 25 (n=14)	25 do 30 (n=43)	30 i više (n=46)	
CSAT (mmHg)	121,5 (107,8 - 148,8)	134 (126 - 155)	133,5 (124,3 - 153,8)	0,190
CDAT (mmHg)	74 (69 - 105)	92 (88 - 102)	99,5 (87,5 - 110)	0,130
PSAT (mmHg)	136,5 (117,5 - 167,3)	147 (139,3 - 172,3)	147 (133,5 - 165,5)	0,160
PDAT (mmHg)	72,5 (67,8 - 105)	90 (85,3 - 97,8)	98 (85,5 - 106)	0,150
PWV (m/s)	10,6 (10,1 - 11,7)	11,4 (9,8 - 12,7)	9,8 (8,5 - 11,6)	0,620
MAP CAT (mmHg)	88,7 (83,2 - 119,9)	105,7 (100 - 123)	110,7 (102,5 - 123,8)	0,120
PP CAT (mmHg)	43 (35,5 - 49,3)	43 (32 - 53)	38 (26,5 - 51,5)	0,970
MAP PAT (mmHg)	98 (87,3 - 126,5)	109,2 (101,6 - 118,8)	113,7 (102,7 - 124,5)	0,230
PP PAT (mmHg)	59 (48,25 - 64)	60 (49 - 70,8)	54 (40,5 - 67)	0,510
Masno tkivo (%)	18 (14,68 - 26,7)	22,5 (19,5 - 28,2)	31,8 (26,2 - 39,6)	0,050
Masno tkivo (kg)	13,75 (10,68 - 17,35)	20,7 (17 - 23,4)	31 (26,4 - 39,2)	0,002*
Masa bez masnog tkiva (kg)	59 (47,5 - 65,43)	66,5 (54,8 - 73,1)	72,7 (60,7 - 80,6)	0,070
Mišićna masa (%)	78 (69,6 - 81,1)	73,7 (68,2 - 76,6)	64,8 (57,4 - 70,2)	0,050
Mišićna masa (kg)	56,1 (45,1 - 62,2)	63,2 (52 - 69,5)	69,1 (57,6 - 76,7)	0,080
Skeletna mišićna masa (%)	41,6 (37,5 - 46,7)	41,9 (37 - 44,1)	35,1 (30 - 41,6)	0,580
Skeletna mišićna masa (kg)	30 (24,4 - 33,7)	35,2 (28,6 - 40,6)	36,7 (30,7 - 43)	0,050
Koštana masa (kg)	3 (2,4 - 3,2)	3,3 (2,8 - 3,7)	3,6 (3,1 - 3,9)	0,050

ITM: indeks tjelesne mase; **CSAT:** centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT:** centralni dijastolički arterijski tlak; **PSAT:** periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT:** periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; **PWV:** brzina pulsog vala (engl. *Pulse Wave Velocity*); **MAP:** srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT:** centralni arterijski tlak; **PP:** tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PAT:** periferni arterijski tlak.

Tablica 13. Povezanost između parametara arterijskog tlaka te lipidograma i ITM u ispitanika s arterijskom hipertenzijom (N=103). Ocjena povezanosti je dana Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho)

	Spearman	LDL			
		Kolesterol (mmol/L)	kolesterol (mmol/L)	Trigliceridi (mmol/L)	ITM (kg/m ²)
CSAT (mmHg)	Rho	0,016	<0,0013	-0,176	0,177
	P	0,920	0,990	0,300	0,100
CDAT (mmHg)	Rho	0,047	0,076	-0,085	0,279
	P	0,760	0,660	0,620	0,010*
PSAT (mmHg)	Rho	-0,03	-0,061	-0,043	0,098
	P	0,830	0,690	0,770	0,340
PDAT (mmHg)	Rho	-0,013	-0,015	0,105	0,261
	P	0,920	0,970	0,480	0,010*
PWV (m/s)	Rho	-0,167	-0,138	-0,027	-0,229
	P	0,400	0,540	0,900	0,110
MAP CAT (mmHg)	Rho	0,027	0,033	-0,174	0,271
	P	0,860	0,850	0,300	0,010*
PP CAT (mmHg)	Rho	-0,033	-0,094	-0,023	-0,068
	P	0,830	0,590	0,890	0,540
MAP PAT (mmHg)	Rho	-0,079	-0,058	0,038	0,206
	P	0,560	0,700	0,800	0,040*
PP PAT (mmHg)	Rho	-0,033	-0,111	-0,021	-0,107
	P	0,810	0,460	0,890	0,290

LDL (engl. *low-density lipoprotein*); **ITM**: indeks tjelesne mase; **CSAT**: centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT**: centralni dijastolički arterijski tlak; **PSAT**: periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT**: periferni dijastolički sistolički arterijski tlak; **PWV**: brzina pulsno vala (engl. *Pulse Wave Velocity*); **MAP**: srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT**: centralni arterijski tlak; **PP**: tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PAT**: periferni arterijski tlak.

Tablica 14. Povezanost između parametara sastava tijela i parametara arterijskog tlaka među bolesnicima s arterijskom hipertenzijom (N=103). Ocjena povezanosti je dana Spearmanovim koeficijentom korelacije (Rho)

Spearman		CSAT (mm Hg)	CDAT (mm Hg)	PSAT (mm Hg)	PDAT (mm Hg)	PWV (m/s)	MAP CAT (mm Hg)	PP CAT (mm Hg)	MAP PAT (mm Hg)	PP PAT (mm Hg)
Masno tkivo (%)	Rho	0,1	0,142	-0,052	0,071	-0,108	0,156	-0,057	0,02	-0,165
	P	0,450	0,280	0,670	0,550	0,520	0,240	0,670	0,870	0,170
Masno tkivo (kg)	Rho	0,164	0,238	0,004	0,179	-0,227	0,243	-0,063	0,114	-0,182
	P	0,220	0,070	0,970	0,130	0,180	0,060	0,630	0,340	0,130
Masa bez masnog tkiva (kg)	Rho	0,092	0,167	0,135	0,205	-0,208	0,157	0,005	0,176	0,033
	P	0,490	0,210	0,260	0,080	0,220	0,240	0,970	0,140	0,780
Mišićna masa (%)	Rho	-0,096	-0,142	0,053	-0,072	0,111	-0,153	0,063	-0,021	0,167
	P	0,470	0,280	0,660	0,550	0,510	0,250	0,640	0,860	0,160
Mišićna masa (kg)	Rho	0,092	0,167	0,135	0,205	-0,212	0,157	0,005	0,176	0,033
	P	0,490	0,210	0,260	0,080	0,210	0,230	0,970	0,140	0,780
Skeletna mišićna masa (%)	Rho	-0,115	-0,085	0,039	-0,006	0,035	-0,127	-0,04	0,018	0,111
	P	0,390	0,520	0,740	0,960	0,840	0,340	0,760	0,880	0,350
Skeletna mišićna masa (kg)	Rho	0,076	0,16	0,131	0,2	-0,221	0,139	-0,02	0,178	0,041
	P	0,570	0,230	0,270	0,090	0,190	0,290	0,880	0,140	0,730
Koštana masa (kg)	Rho	0,093	0,169	0,133	0,208	-0,204	0,158	-0,003	0,177	0,026
	P	0,480	0,200	0,270	0,080	0,230	0,230	0,980	0,140	0,830

CSAT: centralni sistolički arterijski tlak; **CDAT:** centralni dijastolički arterijski tlak; **PSAT:** periferni sistolički arterijski tlak; **PDAT:** periferni dijastolički arterijski tlak; **PWV:** brzina pulsno vala (engl. *Pulse Wave Velocity*); **MAP:** srednji arterijski tlak (engl. *Mean Arterial Pressure*); **CAT:** centralni arterijski tlak; **PP:** tlak pulsa (engl. *Pulse Pressure*); **PAT:** periferni arterijski tlak.

Tablica 15. Povezanost između duljine liječenja arterijske hipertenzije i razine albuminurije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

	Spearman	duljina liječenja AH	duljina liječenja ŠBT2
eGFR	Rho	0,084	-0,186
	P	0,500	0,100
Albuminurija	Rho	-0,508	-0,298
	P	0,007	0,110

AH: arterijska hipertenzija; **ŠBT2:** šećerna bolest tipa 2; **eGFR:** procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*)

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na činjenicu da je prevalencija **AH** u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u nefrološkoj ambulanti visoka. Različite studije donose podatke gdje se prevalencija hipertenzije u većine novodijagnosticiranih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (bez proteinurije) kreće u rasponu od 58% do visokih 70% (74,75). U ovoj studiji 93,4% ispitanika je imalo postavljenu dijagnozu AH. Razlog za visoku prevalenciju je izbor ispitanika. Naime, radi se o filtriranoj populaciji bolesnika koja dolazi na pregled u nefrološku ambulantu zbog slabo regulirane AH ili zbog oštećenja bubrežne funkcije različitog stupnja. Također, većina ispitanika su bolesnici sa dugogodišnjom šećernom bolesti tipa 2 (medijan duljine liječenja je 10 godina, a interkvartilni raspon 3-20).

Prevalencija **KBB** (prema anamnestičkim podacima i dokumentaciji) među ispitanicima u ovom istraživanju je bila 58,5%, a 66% ispitanika je imalo razinu eGFR < 60 ml/min. Drugim riječima, u 41,5% ispitanika, koji nisu imali ranije postavljenu dijagnozu KBB, nađena je razina eGFR < 60 ml/min/1,73m² koja bi govorila za oslabljenu bubrežnu funkciju. Ovi rezultati su slični rezultatima postojećih studija kojima je utvrđeno da će polovica bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 razviti KBB (31,32). Razlog nešto većoj prevalenciji KBB u ovom istraživanju je opet izbor ispitanika unutar izdvojene populacije (bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2) koja dolazi na nefrološku ambulantu i koju već odlikuje postojanje većeg broja faktora rizika koji svi pridonose razvoju KBB (pretilost, proteinurija, AH) (36,248-250).

Također, ispitanici s eGFR < 60 mL/min/1,73 m² su imali statistički značajno niže vrijednosti CDAT i MAP za centralni arterijski tlak. Postojeći dokazi su sljedeći: kako se povećava krutost arterijskih žila, vrijednosti centralnog SAT rastu, a vrijednosti DAT padaju (178). 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 (251). Najveći učinak na razvoj krutosti arterija ima dob (252-254). Naime, starenjem se povećava krutost arterijskih žila (252-254). Također, studije pokazuju da krutost arterija napreduje s propadanjem bubrežne funkcije (255-257). Zaključak je da niži CDAT ispitanika u ovom istraživanju može biti posljedica dvaju razloga. Prvo, može biti posljedica KBB koja dovodi do veće krutosti arterija. KBB je pak vezana uz nižu razinu GF što potvrđuje početnu hipotezu (ispitanici s eGFR < 60 mL/min/1,73 m² imaju statistički značajno niže vrijednosti CDAT). Drugo, krutost arterija može biti posljedica starije dobi ispitanika jer, kao što je maloprije spomenuto, dob je jedan od glavnih faktora rizika za razvoj krutosti arterija.

Rezultati su pokazali kako su ispitanici s $eGFR < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ imali više vrijednosti PWV, ali ta razlika nije dosegla statističku značajnost. PWV se smatra najboljom mjerom arterijskog otvrdnuća, kao i jakim i neovisnim prediktorom kardiovaskularnog rizika, osobito u starijih osoba (246,247). Iako nije postignuta statistička značajnost, rezultati istraživanja se slažu s postojećim dokazima gdje je procijenjena funkcija bubrega proglašena neovisnim čimbenikom povezanim s aortalnim vrijednostima PWV (258). Naime, utvrđeno je da je razina bubrežne funkcije negativno povezana s aortalnim PWV (258).

Usprkos varijacijama, u većini geografskih područja (iznimke su Japan i Singapur), prevalencija KBB je viša u žena nego u muškaraca što se pripisivalo dužem životnom vijeku žena (259). Naravno, duži životni vijek znači i veće opadanje bubrežne funkcije (260). Ipak, ovim istraživanjem nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti KBB između muškaraca i žena. Razlog tomu je vjerojatno viši postotak muškaraca (62,3%), s obzirom na postotak žena (37,7%), uključenih u ovo istraživanje.

Prevalencija **koronarne bolesti** je bila 13,2%. Sustavnim pregledom literature, objavljene od 2007. do 2017. godine, nađeno je da 21,2% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ima koronarnu bolest (261). Niža prevalencija u našem istraživanju je opet posljedica izbora ispitanika. Naime, uključeni su samo bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 koji su pregledani na nefrološkoj ambulanti. Naravno, svi bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 ne moraju ujedno biti i nefrološki bolesnici. Također, nađena je statistički značajno veća učestalost koronarne bolesti među onim ispitanicima koji su imali postavljenu dijagnozu **KBB**. Poznato je kako KBB ubrzava KV rizik, kao i da je neovisni faktor rizika za KV događaje (78,262). Nađene su i statistički značajne razlike u vrijednostima **DAT** s obzirom na postojanje koronarne bolesti. Nisu nađene statistički značajne razlike u vrijednostima **SAT** u odnosu na postojanje koronarne bolesti. Navedeni rezultati se ne podudaraju s rezultatima iz literature koji govore za **SAT** kao bolji prediktor rizika od **DAT** (3).

Nisu nađene statistički značajne razlike u raspodjeli po **spolu** i vrijednostima **eGFR** u odnosu na postojanje koronarne bolesti. Iako postojeći dokazi govore za veći rizik od koronarne bolesti u muškaraca (45% u muškaraca, 37% u žena) (263) zbog zaštitnog učinka estrogena, treba napomenuti da je rast rizika od KV bolesti veći u žena sa šećernom bolesti nego u muškaraca (s obzirom na njihove vršnjake koji nemaju dijagnozu šećerne bolesti) (161). Ovo istraživanje nije potvrdilo te dokaze. Smanjene vrijednosti **eGFR** ukazuju na oštećenu bubrežnu funkciju koja je također vezana uz veći KV rizik (264). Naime, progresijom KBB raste rizik od razvoja neželjenih KV događaja (262). Zašto navedeni rezultati ovim istraživanjem nisu potvrđeni, opet možemo tražiti u odabiru ispitanika.

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje dolaze u nefrološku ambulantu prvobitno zbog bubrežne bolesti, a koronarna bolest je samo komorbiditet koji pojedini bolesnici imaju. Za utvrđivanje prave prevalencije KV rizika u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 potrebna su dodatna istraživanja koja bi se provela na većem broju ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 koji bi bili izabrani nasumičnim odabirom unutar opće populacije ovih bolesnika.

Od onih ispitanika koji su uzimali antihipertenzivnu terapiju, 58,2% ispitanika je uzimalo tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik. Prevalencija **RAH** među bolesnicima koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, izvedena na temelju zaključaka 20 opservacijskih studija (presječnih istraživanja), iznosi 13,72% (95% CI = 11,19%-16,24%) (265). S druge strane, zaključci 4 randomizirana kontrolirana klinička pokusa govore za prevalenciju RAH od 16,32% (95% CI = 10,68%-21,95%) (267). Prevalencija RAH u ovom istraživanju je viša zbog karakteristika ispitanika uključenih u istraživanje (bubrežni bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 od kojih većina ima više vrijednostima ITM). Veza RAH i **KBB** je prepoznata već duže vrijeme. Priroda tog odnosa je obostrana: RAH utječe na bubrežnu funkciju (266), a KBB smanjuje odgovor na antihipertenzivnu terapiju što je posljedica retencije natrija i povećane aktivnosti renin-angiotenzin i simpatičkog živčanog sustava (267). Istraživanjima je dokazano da klinički čimbenici koji su dosljedno i neovisno povezani s RAH uključuju pretilost, KBB i 10-godišnji rizik od KV bolesti > 20% (268). Što se tiče **šećerne bolesti**, na temelju postojećih istraživanja, bolesnici sa šećernom bolesti čine 18 do 35% pojedinaca s RAH (20,269-272). Također, dokazana povezanost RAH i **opsega struka** je u skladu s hipotezom da adipociti proizvode još neprepoznat čimbenik oslobađanja mineralokortikoida, koji potiče adrenalnu produkciju aldosterona, što je pak povezano s inzulinskom rezistencijom, metaboličkim sindromom, tipom 2 šećerne bolesti, RAH i povezanim KV rizikom i rizikom od KBB (273).

Fiksnu kombinaciju antihipertenzivnih lijekova je uzimalo 38,3% ispitanika. Ranijim istraživanjima došlo se do zaključka da propisivanje većeg broja lijekova povećava rizik od nesuradljivosti i nedovoljne ustrajnosti u liječenju (274). Uvođenje fiksne kombinacije lijekova je donekle riješilo taj problem. Drugim riječima, upotreba fiksne kombinacije lijekova se pokazala učinkovitijom od monoterapije što je potvrđeno opsežnim dokazima (275). Razlog je značajno bolja suradljivost u uzimanju antihipertenzivne terapije u fiksnoj kombinaciji nego što je to bio slučaj kod uzimanja odvojenih kombinacija antihipertenzivnih lijekova (276). Rezultati velikih intervencijskih kliničkih studija i meta-analiza pokazuju da je upotreba fiksne kombinacije lijekova nužna u postizanju bolje kontrole arterijskog tlaka u AH

(277-280). Sve navedeno je moguće objašnjenje za visoku učestalost uzimanja fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova. Također, ranije spomenuta visoka učestalost RAH među ovom populacijom ispitanika je mogući razlog za propisivanje fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova, a sa ciljem bolje regulacije AH. Također, rezultati ovog istraživanja su pokazali kako su oni ispitanici koji su uzimali fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova imali statistički značajno niže serumske vrijednosti kreatinina te više vrijednosti eGFR. 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 mogućih kontraindikacija za propisivanje lijekova sa djelovanjem na RAAS poput uznapredovale KBB i/ili hiperkalijemije.

Ovim istraživanjem nisu nađene statistički značajne razlike između muškaraca i žena u duljini liječenja AH, šećerne bolesti, drugim biokemijskim parametrima, kao ni vrijednostima arterijskog tlaka.

Rezultati su pokazali kako je 42,5% ispitanika uzimalo **statin** u terapiji. Postoje dokazi da su neki statini potencijalno dijabetogeni (nose povećan rizik za razvoj šećerne bolesti) i taj se rizik veže uz više doze statina (281). Ipak, bolesnici sa šećernom bolesti spadaju u grupu koja ima najviše koristi od liječenja statinima kad se uzme u obzir KV rizik (282). Također, ne postoje uvjerljivi dokazi koji bi potvrdili tvrdnju da terapija statinima u bolesnika sa šećernom bolesti doprinosi pogoršanju kontrole glikemije (282). Sve u svemu, KV zaštitni učinci statina nadmašuju nedostatke koji se vezuju uz rizik od šećerne bolesti (283). Naravno, važno je da su bolesnici informirani o postojećem riziku prije započinjanja terapije, kao i da se vodi redovito praćenje razine glukoze u krvi (282). Ipak, unatoč prednostima koje nosi terapija statinima, relativno mali postotak ispitanika u ovom istraživanju uzima statin u terapiji. Postoji više razloga za taj podatak. Kao što je već prije navedeno, propisivanje većeg broja lijekova povećava rizik od nesuradljivosti i nedovoljne ustrajnosti u liječenju (274). Također, konkretno za terapiju statinima, bolesnici koji redovito uzimaju više lijekova imaju veći rizik od nuspojava, uključujući mišićne simptome vezane uz statine te hepatotoksičnost (284-288). Naime, inhibicijom enzima u jetri koji su zaduženi za razgradnju lijeka ili natjecanjem više lijekova na vezno mjesto za iste enzime (koji su zaduženi za njihovu razgradnju) dolazi do nakupljanja farmakološki aktivne supstance lijeka koja nastavlja svoje djelovanje u organizmu izazivajući određeni učinak. Drugim riječima, zbog ometenog procesa inaktivacije lijeka dolazi do povećane izloženosti učinku statina. Nastavak učinka statina znači produženi vremenski okvir u kojem je veća vjerojatnost pojave nuspojava. Veći broj

nuspojava će neizbježno dovesti do nepridržavanja i/ili isprekidanog uzimanja terapije kao što je dokazano za populaciju Danske u razdoblju od 1995. do 2010. godine (289,290).

Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako su najčešće propisivani antihipertenzivni lijekovi su bili diuretici (72,8%) i blokatori kalcijevih kanala (67,9%), a potom lijekovi s djelovanjem na RAAS sustav (66,9%). Lijekovi s djelovanjem na RAAS sustav su obično terapija izbora u liječenju AH u bolesnika sa šećernom bolesti (291). Međutim, u ovom istraživanju oni nisu najpropisivani antihipertenzivni lijekovi zbog odabira ispitanika (bubrežni bolesnici sa šećernom bolešću). Naime, kontraindikacije za propisivanje lijekova s djelovanjem na RAAS uključuju hiperkalemiju (292) koja kao nuspojava preteže nad prednostima koje ovi lijekovi imaju na bubrežnu funkciju (niži intraglomerularni tlak zbog smanjenja tlaka u aferentnoj arterioli) (293-296). Rizik od hiperkalemije je veći kod starijih osoba (297), osoba koje boluju od šećerne bolesti (295,298-301) i osoba s uznapredovalom KBB (295). 33,9% ispitanika je u antihipertenzivnoj terapiji imalo antihipertenzivne lijekove s centralnim djelovanjem. Osim antihipertenzivnog djelovanja, ovi lijekovi imaju pozitivan učinak na inzulinsku rezistenciju. Naime, inzulin aktivira simpatički živčani sustav (300). Simpatički živčani sustav pak smanjuje inzulinom-posredovan unos glukoze u stanicu (303), inhibira lučenje inzulina uz povećanje sekrecije glukagona što sve pogoduje inzulinskoj rezistenciji (304).

Analizirajući razlike između muškaraca i žena sa dijagnozom AH nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti RAH između muškaraca i žena. U Španjolskoj je 2014. godine provedeno istraživanje koje je uključivalo 6 292 bolesnika u skrbi primarne zdravstvene zaštite. Istraživanjem su dobiveni rezultati koji govore za veću učestalost RAH u muškaraca do 50. godine, a veću učestalost u žena nakon 80. godine (305). Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su imali između 36 i 75 godina. Ako bi se promatrali rezultati bolesnika samo do 50. godine, radilo bi se o premalom uzorku iz kojeg se ne bi mogao izvesti statistički značajan zaključak.

Kada smo ispitanike podijelili u dvije skupine s obzirom na vrijednosti PSAT (≤ 140 mmHg ili > 140 mmHg) i ≤ 135 mmHg ili > 135 mmHg) te s obzirom na vrijednosti PDAT (≤ 85 mmHg ili > 85 mmHg), rezultati su pokazali kako je 61,2% ispitanika imalo vrijednosti PSAT > 140 mmHg, 72,8% ispitanika je imalo vrijednosti PSAT > 135 mmHg, a 71,8% ispitanika je imalo vrijednosti PDAT > 90 mmHg. Iz navedenih rezultata donosi se zaključak da se većinom radi o bolesnicima s loše reguliranom AH. Pošto mnogi bolesnici sa šećernom bolešću imaju dijagnozu RAH, kombinacija dvaju ili više lijekova je obično neizbježna (306). Kao što je prije spomenuto, bolesnik s više lijekova u terapiji će češće biti nesuradljiv te je

veća vjerojatnost da neće ustrajati u pravilnom uzimanju terapije. Naravno, neuzimanje ili neodgovarajuće uzimanje antihipertenzivne terapije će dovesti do loše regulirane AH.

Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako je među ispitanicima s AH i šećernom bolesti tipa 2 veliki postotak bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretiilošću što potvrđuje već poznatu činjenicu da je višak količine tjelesne masti, koji se procjenjuje visokim ITM, jedan od najvažnijih čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (218,219).

Analizirajući razlike u vrijednostima arterijskog tlaka i parametara sastava tijela u odnosu na ITM, nađene su statistički značajne razlike u parametrima sastava tijela između tri skupine ispitanika (bolesnici s normalnom težinom, bolesnici s prekomjernom težinom i pretili bolesnici). Debljina i dobijanje na težini su usko povezani s povećanim rizikom od AH u više studija (307-310). Drugim riječima, rast ITM, kao pokazatelja odstupanja od standarda tjelesne težine, bi trebao pratiti rast arterijskog tlaka. Međutim, to ovim istraživanjem nije dokazano vjerojatno zbog nepravilne raspodjele bolesnika među skupinama. Naime, samo 13,6% ispitanika je imalo normalnu tjelesnu težinu, dok je 41,7% ispitanika imalo prekomjernu tjelesnu težinu, a 44,7% ispitanika je bilo pretilo.

Rezultati su ukazali na statistički značajnu pozitivnu povezanost ITM te CDAT i PDAT. Također, statistički značajna povezanost nađena je između ITM te MAP za CAT i PAT. Val tlaka, koji putuje od srca prvo velikim, pa onda sve manjim arterijama prema ciljnim organima, postupno raste. Zato bi amplituda vala tlaka trebala biti viša u perifernim arterijama nego u centralnim arterijama. Odnosno, centralni tlak bi trebao biti niži od tlaka izmjenjenog u perifernim arterijama. Zbog tog fenomena se vjeruje da su KV događaji više povezani s centralnim nego s perifernim (brahijalnim) tlakom (311). Populacija bolesnika u ovom istraživanju je stoga pod visokim rizikom od razvoja KV događaja zbog visokih vrijednosti CDAT.

Nadalje, nije nađena statistički značajna povezanost između parametara sastava tijela i izmjerenih parametara centralnog i perifernog arterijskog tlaka. Parametri sastava tijela u ovom istraživanju su mjereni Tanita MC780 Multi Frequency segmentnim analizatorom sastava tijela. Pretragom dostupne literature nije pronađeno istraživanje koje bi se služilo istim analizatorom pa se stoga određeni parametri razlikuju. Istraživanje ruralne talijanske populacije iz 2014. godine je koristilo TANITA BC-418MA instrumentarij (312). Istraživanje je došlo do sljedećeg zaključka: 'metabolički teret' je povezan s povišenjem arterijskog tlaka s tim da postoji razlika među spolovima (312). 'Metabolički teret' predstavlja tjelesna veličina odrasle osobe (predstavljena s ITM), s dvije velike mase tkive (lean mass i fat mass), koja tjera kapacitet tijela da regulira arterijski tlak (313). Učinak metaboličkog tereta uključuje

nekoliko različitih mehanizama (313). Naime, kako tijelo raste u veličini, apsolutna veličina bubrega nekada zaostaje za volumenom krvi što predstavlja veliki teret za bubrege (313). Zdrav bubreg se može neko vrijeme boriti protiv velikog volumena. Ipak, ako takvo stanje traje duže vremena ili je bubreg već unaprijed oslabljene funkcije, regulacijski mehanizmi oslabe ili prestanu djelovati. Bubreg je organ s najvažnijom ulogom u kontroli tlaka pa njegova oslabljena funkcija, u situaciji s velikim volumenom krvi u tijelu, znači nužno povišenje tlaka. Drugi mehanizam bi mogao uključivati sekreciju hormona iz masnog tkiva koja bi imala učinak na renin-angiotenzin sustav (314).

Naposljetku, rezultati su pokazali kako postoji statistički značajna negativna povezanost između duljine liječenja AH i razine albuminurije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti. Oni bolesnici koji su dulje liječili AH imali su statistički značajno nižu razinu albuminurije. Moguće objašnjenje ovih rezultata da su oni bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 koji su dulje liječili AH postigli bolju regulaciju AH i/ili optimalniji učinak propisane antihipertenzivne terapije (posebno lijekova sa djelovanjem na RAAS). Poznato je kako je proteinurija neovisan i važan čimbenik rizika u progresiji KBB u završni stadij zatajenja bubrežne funkcije (315). Na sreću, proteinurija je promjenjivi čimbenik rizika (315). Naime, uzimanjem antihipertenzivne terapije koja uz spuštanje arterijskog tlaka ima učinak i na intraglomerularnu hemodinamiku (antihipertenzivni lijekovi sa djelovanjem na RAAS) moguće je smanjiti vrijednosti proteinurije (316).

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. Za dio ispitanika nismo imali uvid u kompletnu raniju medicinsku dokumentaciju te smo podatke o postojanju KBB i koronarne bolesti dobili isključivo anamnestičkim i/ili heteroanamnestičkim prikupljanjem podataka.

6. ZAKLJUČCI

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

1. Učestalost AH u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Postotak bolesnika koji uzima antihipertenzivnu terapiju je 93,4%.
2. Učestalost RAH u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Postotak bolesnika koji su uzimali tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik je 57,5%.
3. Učestalost KBB u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Postotak bolesnika s KBB je 58,5%.
4. Učestalost kardiovaskularnih događaja viša je u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju i KBB.
5. Učestalost uzimanja fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH koji se liječe u nefrološkoj ambulanti je visoka. Postotak bolesnika koji je uzimao fiksnu kombinaciju je 38,3%.
6. Postoje statistički značajne razlike u parametrima sastava tijela između muškaraca i žena sa šećernom bolesti tipa 2 i AH. Nisu nađene statistički značajne razlike u parametrima arterijskog tlaka između muškaraca i žena.
7. Postoji statistički značajna povezanost između parametara arterijskog tlaka i ITM u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH. Nije nađena statistički značajna povezanost između parametara sastava tijela i izmjerenih parametara centralnog i perifernog arterijskog tlaka.
8. Postoje statistički značajne razlike u parametrima sastava tijela s obzirom na ITM, ali nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na vrijednosti arterijskog tlaka između tri skupine ispitanika (normalne težine, prekomjerne težine i pretili).
9. Postoji značajna povezanost između duljine liječenja AH i razine albuminurije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH. Nije nađena značajna povezanost između duljine liječenja šećerne bolesti tipa 2 i razine albuminurije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Oparil S, Czarina Acelajado M, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, i sur. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(18014):1-21.
2. Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A, i sur. Praktične smjernice za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije Hrvatskog društva za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga liječničkog zbora i Radne skupine za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva. *Cardiol Croat*. 2017;12(11-12):413-51.
3. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, and Pulse Pressure as Predictors of Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003;138:10-6.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
5. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, i sur. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
7. New European HTN Guidelines Hit Hard With Initial Therapy, Keep 'High-Normal' Label [Internet]. Medscape; 2018 [Citirano 26.06.2018.]. Dostupno na: https://www.medscape.com/viewarticle/897895_print
8. 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.
9. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-248.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, i sur. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-71.

11. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, i sur. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287:1003-10.
12. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the FraminghamHeart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:1682-6.
13. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. U: Black HR, Elliott WJ, ur. *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. str. 571-5.
14. 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. *Circulation*. 2008;117(25):510-26.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes ih high-risk hypertensive patients randomized to angiotensinconverting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
16. Black HR, Elliot WJ, Grandits G, , Grambsch P, Lucente T, White WB, i sur. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073-82.
17. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt F, Ekman S, i sur. VALUE trial: Longterm blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2003;16:544-8.
18. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, Demicco DA, Deedwania P, Kostis JB, i sur.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Prevalence, predictors, and outcomes in treatment-resistant hypertension in patients with coronary disease. *Am J Med*. 2014;127:71-81.
19. Irvin MR, Booth JN III, Shimbo D, Lackland DT, Oparil S, Howard G, i sur. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:405-13.
20. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, i sur. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635-42.

21. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, i sur. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet*. 2015;386:1588-98.
22. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892-6.
23. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens*. 2004;22:2217-26.
24. Guyton AC, Hall JE. Hormoni kore nadbubrežnih žlijezda. U: Guyton AC, Hall JE, ur. *Medicinska fiziologija udžbenik (dvanaesto izdanje)*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 925. str.
25. Gradman AH. The Elusive Search for Optimal Blood Pressure Targets. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(8):63.
26. Medical Research Council Working Party. MRC trial on treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:97-104.
27. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005;23:2157-72.
28. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J*. 2011;32:1500-8.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet*. 2000;355:253-9.
30. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
31. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033-41.
32. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, i sur. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225-37.
33. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, i sur. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.

34. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal. *J Hypertens*. 2009;27:923-34.
35. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD004349.
36. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154:541-8.
37. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
38. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*. 1998;317:703-13.
39. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
40. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 2005;142:342-51.
41. Appel LJ, Wright JT Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363:918-29.
42. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
43. Shahi N, Tobe SW. Thresholds and Targets for Hypertension Management in Adults With Type 2 Diabetes Should Remain at 130/80 mmHg: What's the Evidence? *Can J Diabetes*. 2018;42:166-72.
44. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. 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(9859):2224-60.
45. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2014 [Citirano 30.05.2018.]. Dostupno na: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en>

46. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, i sur. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5,4 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765):568-77.
47. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013. Report, 1-39 [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2013 [Citirano 31.05.2018.]. Dostupno na: <http://www.who.int/iris/handle/10665/79059>
48. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
49. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2016. godini [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2016 [Citirano 22.05.2018.]. Dostupno na https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/08/Bilten__Umrli-_2016-3.pdf
50. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [Citirano 22.05.2018.]. Dostupno na https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/05/Ljetopis_2016_IX.pdf
51. Wang J, Zhang L, Wang F, Liu L, Wang H. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in China: Results From a National Survey. *Am J Hypertens*. 2014;27(11):1355-61.
52. Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, Diederichs C, Ellert U. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens*. 2015;29:247-53.
53. Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, Löer M, Tiller D, Greiser KH, i sur. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. *Medicine*. 2015;94(22):e952.
54. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015;(220):1-8.
55. World Health Organization. Gender, women, and the tobacco epidemic [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2010 [Citirano 31.05.2018.]. Dostupno na http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44342/9789241599511_eng.pdf?sequence=1
56. Jelaković B, Duraković Z. Arterijska hipertenzija i hipotenzija. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak; 2008. str. 551-64.
57. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591-603.

58. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
59. INTERSALT Co-operative Research Group. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *J Hypertens*. 1988;6(suppl. 4):584-6.
60. Sever PS, Poulter NR. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors. *J Hypertens*. 1989;7(suppl. 1):9-12.
61. Ambard L, Beaujard E. Causes of arterial hypertension. *Arch Gen Med*. 1904;1:520-33.
62. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297(6644):319-28.
63. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*. 2001;37:350-6.
64. Surendran P, Drenos F, Young R, Warren R, Warren H, Cook JP, i sur. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 2016;4:1151-61.
65. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T, i sur. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet*. 2016;48:1171-84.
66. Liu C, Kraja AT, Smith JA, Brody JA, Franceschini N, Bis JC, i sur. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet*. 2016;48:1162-70.
67. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, i sur. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures: a study in twins. *Hypertension*. 1995;26:919-24.
68. Čupić H, Galešić-Ljubanović D, Vučić M. Bolesti krvnih žila. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija, četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 236-9.
69. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen. *Eur Heart J*. 2014;35:1245-54.
70. Bergovec M, Samaržija M. Poremećaji kardiovaskularnog i dišnog sustava. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak; 2008. str. 106-7.
71. Fabijanić D. Propedeutika srčano-žilnog sustava. U: Hozo I, i sur, ur. *Internistička propedeutika: s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini: udžbenik za potrebe Medicinskog fakulteta u Splitu (nastava iz Internističke propedeutike)*. Split: Hrvatsko gastroenterološko društvo; 2013. str. 192-4.

72. Suneja M, Sanders ML. Hypertensive Emergency. *Med Clin North Am.* 2017;101(3):465-78.
73. Ivanišević M. Mrežnica (Retina). Ivanišević M, Bojić L, Karaman K, Bućan K, Galetović D, Utrobičić DK, i sur. *Oftalmologija udžbenik za studente medicine.* Split: Medicinski fakultet u Splitu; 2015. str. 163-4.
74. Yoon SS, Burt V, Louis T, Carroll MD. Hypertension among adults in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief.* 2012;(107):1-8.
75. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, i sur. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-47.
76. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379(9811):165-80.
77. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
78. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305.
79. Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet, 2017 [Internet]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2017 [Citirano 30.05.2018.]. Dostupno na https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/kidney_factsheet.pdf
80. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Zoccali C, Castellino P, Donadio C, i sur.; on behalf of the TArget Blood Pressure LEvels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int.* 2006;69(3):538-45.
81. 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.
82. Galešić K, Sabljarić Matovinović M. Kronična insuficijencija bubrega. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina.* Zagreb: Ljevak; 2008. str. 1087-8.
83. Ljutić D, Jeličić I. Nefrološka propedeutika. U: Hozo I, i sur, ur. *Internistička propedeutika: s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini: udžbenik za potrebe Medicinskog fakulteta u Splitu (nastava iz Internističke propedeutike).* Split: Hrvatsko gastroenterološko društvo; 2013. 255. str.
84. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, i sur. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the

- General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(1):89-97.
85. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk [Internet]. Geneva: WHO; 2007 [Citirano 31.05.2018.]. Dostupno na http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf
86. Bromfield S, Muntner P. High Blood Pressure: The Leading Global Burden of Disease Risk Factor and the Need for Worldwide Prevention Programs. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(3):134-6.
87. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, i sur. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1,25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899-911.
88. 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.
89. 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.
90. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
91. Benowitz NL. Lijekovi za liječenje hipertenzije. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. *Temeljna i klinička farmakologija jedanaesto izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 171-81.
92. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Ljevak; 2008. str. 1244-59.
93. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2000;17:478-80.
94. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, Merletti F, Rivetti M, Pinach S, i sur. Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults Aged 30-49 Years: The population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care*. 2005;28:2613-9.
95. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2015;32:1119-20.

96. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. Dostupno na <http://www.who.int/iris/handle/10665/204871>
97. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):13-27.
98. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006 [Citirano 31.05.2018.]. Dostupno na http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/
99. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement 1):11-24.
100. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):14-37.
101. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017 [Citirano 22.05.2018.]. Dostupno na <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>
102. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(2):150-60.
103. Croatia [Internet]. Washington, D.C.: The World Bank Group; 2018 [Citirano 31.05.2018.]. Dostupno na <https://data.worldbank.org/country/Croatia>
104. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015 [Citirano 03.06.2018.]. Dostupno na <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/04/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2015.-godinu.pdf>
105. Bender DA. Glukoneogeneza i kontrola koncentracije glukoze u krvi. U: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, ur. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 170-1.
106. Bender DA. Fiziološki značajni ugljikohidrati. U: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA, ur. Harperova ilustrirana biokemija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 113. str.
107. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333-46.
108. Guyton AC, Hall JE. Inzulin, glukagon i šećerna bolest. U: Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija udžbenik (dvanaesto izdanje). Zagreb: Medicinska naklada; 2012. 942. str.
109. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D i sur, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. 635. str.

110. Stumvoll M, Tataranni PA, Stefan N, Vozarova B, Bogardus C. Glucose allostasis. *Diabetes*. 2003;52:903-9.
111. Van Haeften TW, Pimenta W, Mitrakou A, Korytkowski M, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, i sur. Disturbances in beta-cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes*. 2002;51(suppl 1):S265-70.
112. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998;19:491-503.
113. Bonadonna RC, Stumvoll M, Fritsche A, Muggeo M, Häring H, Bonora E, i sur. Altered homeostatic adaptation of first- and second-phase beta-cell secretion in the offspring of patients with type 2 diabetes: studies with a minimal model to assess beta-cell function. *Diabetes*. 2003;52:470-80.
114. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;14:88-98.
115. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
116. Samuel VT, Shulman GI. Integrating Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*. 2012;148(5):852-71.
117. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome, and immune system: envisioning the future. *Nature*. 2011;474(7351):327-36.
118. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, i sur. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262-7.
119. Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*. 2013;152(4):673-84.
120. Somaratne JB, Whalley GA, Bagg W, Doughty RN. Early detection and significance of structural cardiovascular abnormalities in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(1):109-25.
121. Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Coma (HHNC, Hyperosmolar Hyperglycemic Nonketotic Syndrome) [Updated 2018 Jan 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan- [Citirano 04.05.2018.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482142/>
122. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42.
123. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:1-7.

124. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:643-8.
125. Dean J. Organising care for people with diabetes and renal disease. *J Ren Care.* 2012;38 Suppl 1:23-9.
126. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, i sur. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556-63.
127. Ćorić M, Galešić Ljubanović D, Damjanov I, Bulimbašić S. Bolesti bubrega i mokraćnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. *Patologija, četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 549-50.
128. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, Cooper ME, Mathew TH. The burden of chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the NEFRON study). *Med J Australia.* 2006;185:140-4.
129. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND study. *Cardiorenal Med.* 2012;2:1-10.
130. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, Rossing P, Groop PH, Cooper ME. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15018.
131. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, Weekes A, Moran J, Shaw JE, i sur. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care.* 2009;32:1497-502.
132. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2285-93.
133. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U. K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006;55:1832-9.
134. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225-32.
135. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, i sur. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1258-64.
136. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes.* 2006;55:1463-9.

137. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med.* 1985;78:785-94.
138. Rossing P, Rossing K, Jacobsen P, Parving HH. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes.* 1995;44:739-43.
139. Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, i sur. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes.* 1993;42:80-9.
140. Cooper ME. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet.* 1998;352:213-19.
141. Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, i sur. Lipid abnormalities predict progression of renal disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2522-30.
142. Thomas MC, Rosengård-Bärlund M, Mills V, Rönnback M, Thomas S, Forsblom C, i sur. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:317-22.
143. Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, Dimitrov BD, Vedovato M, Tiengo A, i sur. Insulin resistance and microalbuminuria: a cross-sectional, case-control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of urinary albumin excretion. *Diabetes.* 2006;55(5):1456-62.
144. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, i sur. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care.* 2005;28(8):2019-24.
145. Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widén E, Groop PH, Teppo AM, i sur. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993;36(7):642-7.
146. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med.* 1998;339:69-75.
147. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
148. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;365:2366-76.
149. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.

- 150.Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, i sur. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-406.
- 151.Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32(Suppl. 2):64-78.
- 152.de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2100-5.
- 153.Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, i sur. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514-23.
- 154.Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):361-77.
- 155.Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* Dec. 2005;28(12):2901-7.
- 156.Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
- 157.The 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.
- 158.Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368:29-36.
- 159.Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34(31):2444-52.
- 160.Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W. Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1145-51.
- 161.Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, i sur. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(25):2424-47.

162. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PWF. The Impact of Diabetes on Survival Following Myocardial Infarction in Men vs Women. The Framingham Study. *JAMA*. 1988;260(23):3456-60.
163. Balkau B, Eschwège E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Warnet JM, i sur. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. *BMJ*. 1993;307(6899):295-9.
164. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-84.
165. Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, Byington RP, Cushman WC, Ginsberg HN, i sur. Effects of Randomization to Intensive Glucose Control on Adverse Events, Cardiovascular Disease, and Mortality in Older Versus Younger Adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(3):634-43.
166. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, i sur. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298-307.
167. Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE, Arrigain S, Winkelmayr WC, Nally JV Jr. Diabetes control and the risks of ESRD and mortality in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):191-8.
168. Ingelfinger JR, Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes — is there hope? *N Engl J Med*. 2016;375(4):380-2.
169. Nolte MS. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. *Temeljna i klinička farmakologija jedanaesto izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 727-31.
170. Tomičić M, Zakarija-Grković I. Bolesnik s dijabetesom. U: Rumboldt M, Petric D, ur. *Obiteljska medicina*. Split: Redak; 2015. 347. str.
171. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2447-53.
172. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, i sur. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50.
173. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1999;55(1):1-28.

174. Keller C, Bergis K, Filser D, Ritz E. Renal Findings in Patients with Short-Term Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2627-35.
175. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317(6):350-7.
176. Bonora E, Capaldo B, Perin PC, Del Prato S, De Mattia G, Frittitta L, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and BP in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(9):624-31.
177. Muniyappa R, Quon MJ. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(4):523-30.
178. 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.
179. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JM. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25(3-4):175-84.
180. Young A. Renal effects. *Adv Pharmacol*. 2005;52:251-68.
181. Martínez FJ, Sancho-Rof JM. Epidemiology of high blood pressure and obesity. *Drugs*. 1993;46(Suppl 2):160-4.
182. Kawasoe S, Maruguchi Y, Kajiya S, Uenomachi H, Miyata M, Kawasoe M. Mechanism of the blood pressure-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):23.
183. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Clinical importance of assessment of type 2 diabetes mellitus with visceral obesity: a Japanese perspective. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(2):84-91.
184. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res*. 2018;41(6):389-93.
185. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2013;3(1):2-7.
186. Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, Bragat A, Marion R, Pecker MS, et al. β -adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 1999;12(5):451-9.
187. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17:578-84.
188. Wang C, Ye Y, Liu C, Zhou Y, Lv L, Cheng C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension in

- blood pressure patterns: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2017;47(8):900-6.
189. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia.* 2018;61(3):517-25.
190. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens.* 2002;20(8):1461-4.
191. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina A, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. *J Hypertens.* 2000;18(11):1691-9.
192. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs discontinuations because of adverse events-meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34(8):1451-63.
193. Hirakawa Y, Arima H, Webster R, Zoungas S, Li Q, Harrap S, i sur. Risk associated with permanent discontinuation of blood pressure lowering medications in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2016;34(4):781-7.
194. Radman M. Endokrinološka propedeutika. U: Hozo I, i sur, ur. *Internistička propedeutika : s vještinama komuniciranja u kliničkoj medicini : udžbenik za potrebe Medicinskog fakulteta u Splitu (nastava iz Internističke propedeutike).* Split: Hrvatsko gastroenterološko društvo; 2013. 278. str.
195. Hu D, Xie J, Fu P, Zhou J, Yu D, Whelton PK, i sur. Central rather than overall obesity is related to diabetes in the Chinese population: the InterASIA study. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(11):2809-16.
196. Lam BCC, Koh GCH, Chen C, Wong MTK, Fallows SJ. Comparison of Body Mass Index (BMI), Body Adiposity Index (BAI), Waist Circumference (WC), Waist-To-Hip Ratio (WHR) and Waist-To-Height Ratio (WHtR) as Predictors of Cardiovascular Disease Risk Factors in an Adult Population in Singapore. Tauler P, ed. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0122985.
197. Chaston TB, Dixon JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:619-28.
198. Rhee E-J. Being Metabolically Healthy, the Most Responsible Factor for Vascular Health Diabetes *Metab J.* 2018;42:19-25.
199. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.

200. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:789-96.
201. Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;124:1996-2019.
202. Nyamdorj R, Qiao Q, Lam TH, Tuomilehto J, Ho SY, Pitkaniemi J, et al. BMI compared with central obesity indicators in relation to diabetes and hypertension in Asians. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(7):1622-35.
203. InterAct C, Langenberg C, Sharp SJ, Schulze MB, Rolandsson O, Overvad K, et al. Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med.* 2012;9(6):e1001230.
204. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010;23:247-69.
205. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intraabdominal fat. *BMJ.* 1996;313(7056):559-60.
206. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646-53.
207. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012;13:275-86.
208. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:403-19.
209. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894.) [Citirano 31.05.2018.]. Dostupno na: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
210. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):557-67.

- 211.NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377-96.
- 212.World Health Organization. Joint Child Malnutrition Estimates - Levels and Trends (2017 edition) [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [Citirano 31.05.2018.]. Dostupno na <http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates2016/en/>
- 213.Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension*. 2013;61(5):943-7.
- 214.Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, i sur. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and BP regulation. *FASEB J*. 2001;15:2727-9.
- 215.Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R943-R949.
- 216.Romero R, Bonet J, de la Sierra A, Aguilera MT. Undiagnosed obesity in hypertension: clinical and therapeutic implications. *Blood Press*. 2007;16(6):347-53.
- 217.Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878-84.
- 218.Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, i sur. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790-7.
- 219.Hu FB. *Obesity Epidemiology*. New York: Oxford Univ Press; 2008. str. 149-73.
- 220.Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, i sur. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes*. 2002;51(4):1022-7.
- 221.Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, i sur. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(7):614-9.
- 222.Lebovitz HE, Banerji MA. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2322-5.
- 223.Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, i sur. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S102-S138.

224. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden Å, Bouchard C, Carlsson B, i sur. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012;367(8):695-704.
225. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2247-56.
226. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, i sur. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int.* 2000;58(1):302-11.
227. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int.* 2009;76(2):145-8.
228. Tsuboi N, Utsunomiya Y, Hosoya T. Obesity-related glomerulopathy and the nephron complement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 (Suppl. 4):iv108-iv113.
229. Zhang J, Bottiglieri T, McCullough PA. The central role of endothelial dysfunction in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med.* 2017;7(2):104-17.
230. Giordano A, Murano I, Mondini E, i sur. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2423-36.
231. Antoniades C. 'Dysfunctional' adipose tissue in cardiovascular disease: a reprogrammable target or an innocent bystander? *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):997-8.
232. Camastra S, Vitali A, Anselmino M, Gastaldelli A, Bellini R, Berta R, i sur. Muscle and adipose tissue morphology, insulin sensitivity and beta-cell function in diabetic and nondiabetic obese patients: effects of bariatric surgery. *Sci Rep.* 2017;7(1):9007.
233. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4):6184-223.
234. Su Y, Liu XM, Sun YM, Wang YY, Luan Y, Wu Y. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):497-8.
235. Scuteri A, Tesouro M, Rizza S, Iantorno M, Federici M, Lauro D, i sur. Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(5):349-56.
236. Petrie JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation.* 1996;93(7):1331-3.

237. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
238. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med*. 2002;7(3):227-39.
239. Meijer RI, De Boer MP, Groen MR, Eringa EC, Rattigan S, Barrett EJ, et al. Insulin-induced microvascular recruitment in skin and muscle are related and both are associated with whole-body glucose uptake. *Microcirculation*. 2012;19(6):494-500.
240. Savoia C, Sada L, Zezza L, Pucci L, Lauri FM, Befani A, et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *Int J Hypertens*. 2011;2011:281240.
241. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:112-21.
242. Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):660-7.
243. Barton M, Husmann M, Meyer MR. Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):680-6.
244. Yin H, Pickering JG. Cellular Senescence and Vascular Disease: Novel Routes to Better Understanding and Therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):612-23.
245. Raj L, Gonzalez-Ochoa AM. Vascular compliance in blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(5):457-64.
246. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21(12):2046-50.
247. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1111-7.
248. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1444-52.
249. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, Hair M, O'Reilly DS, Deighan CJ. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1):21-8.
250. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies.

- “Gruppo italiano di studi epidemiologici in nefrologia” (GISEN). *Kidney Int.* 1998;53:1209-16.
251. Nilsson PM, Khalili P, Franklin SS. Blood pressure and pulsewave velocity asymetrics for evaluating pathologic ageing of the cardiovascular system. *Blood Press.* 2014;23(1):17-30.
252. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1753-60.
253. Gerhard-Herman M, Smoot LB, Wake N, Kieran MW, Kleinman ME, Miller DT, i sur. Mechanisms of premature vascular aging in children with hutchinson-gilford progeria syndrome. *Hypertension.* 2012;59:92-7.
254. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, i sur. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2013;62:934-41.
255. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:494-501.
256. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, i sur. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):967-74.
257. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, i sur. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(2):350-7.
258. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, i sur. Aortic PWV in Chronic Kidney Disease: A CRIC Ancillary Study. *Am J Hypertens.* 2010;23(3):282-9.
259. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:151-64.
260. O’Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, i sur. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2758-65.
261. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. 2018;17:83.
262. 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.
263. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2014 [Citirano 04.06.2018.]. Dostupno na: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/

264. Charoen P, Nitsch D, Engmann J, Shah T, White J, Zabaneh D, et al. Mendelian Randomisation study of the influence of eGFR on coronary heart disease. *Sci Rep*. 2016;6:28514.
265. 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.
266. De Nicola L, Gabbai FB, Agarwal R, Chiodini P, Borrelli S, Bellizzi V, et al. Prevalence and prognostic role of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2461-7.
267. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int*. 2006;69:967-73.
268. 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.
269. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57:1076-80.
270. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57:898-902.
271. McAdam-Marx C, Ye X, Sung JC, Brixner DI, Kahler KH. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin Ther*. 2009;31:1116-23.
272. Solinia A, Zoppinib G, Orsic E, Fondellid C, Trevisane R, Vedovatof M, et al. for the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: clinical correlates and association with complications. *J Hypertens*. 2014;32:2401-10.
273. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med*. 2009;150:776-83.
274. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1147-52.

275. Tocci G, Volpe M. Modern Clinical Management of Arterial Hypertension. Fixed or Free Combination Therapies? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2011;18 Suppl 1:3-11.
276. 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.
277. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.
278. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28.
279. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ.* 2003;326(7404):1427.
280. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290-300.
281. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1123-30.
282. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32:631-9.
283. Castro MR, Simon G, Cha SS, Yawn BP, Melton LJ 3rd, Caraballo PJ. Statin use, diabetes incidence and overall mortality in normoglycemic and impaired fasting glucose patients. *J Gen Intern Med.* 2016;31(5):502-8.
284. Du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: mechanism of action. *Pharmacol Ther.* 2017;175:1-16.
285. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.

286. Benes LB, Bassi NS, Davidson MH. The risk of hepatotoxicity, new onset diabetes and rhabdomyolysis in the era of high-intensity statin therapy: does statin type matter? *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;59:145-152.
287. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:933-46.
288. Guengerich FP. Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol.* 2008;21:70-83.
289. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med.* 2012;367:1792-802.
290. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2014;2:894-900.
291. Bangalore S, Fakhri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2016;352:i438.
292. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(3):e156-66.
293. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med.* 2004;351:585-92.
294. Hebert LA. Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;354:189-91.
295. Parfrey PS. Inhibitors of the renin-angiotensin system: proven benefits, unproven safety. *Ann Intern Med.* 2008;148:76-7.
296. Weinberg JM, Appel LJ, Bakris G, Gassman JJ, Greene T, Kendrick CA, et al. Risk of hyperkalemia in nondiabetic patients with chronic kidney disease receiving antihypertensive therapy. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1587-94.
297. Palmer BF, Levi M. Effect of aging on renal function and disease. U: Brenner BM, et al. *Brenner & Rector's The Kidney. Vol. 2, 5th ed.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. str. 2274-96.
298. Ahuja TS, Freeman D Jr., Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M, Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol.* 2000;20:268-72.
299. Schaefer TJ, Wolford RW. Disorders of potassium. *Emerg Med Clin N Am.* 2005;23:723-47.
300. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int.* 1980;17:118-34.

301. Arruda J, Batlle D, Sehly J, Roseman M, Baronowski R, Kurtzman NA. Hyperkalemia and renal insufficiency: Role of selective aldosterone deficiency and tubular unresponsiveness to aldosterone. *Am J Nephrol*. 1981;1:160-7.
302. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(3):247-54.
303. Shah A, Shannon RP. Insulin resistance in dilated cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 6:S50-7.
304. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension*. 1997;29(3):700-5.
305. Gijón-Conde T, Graciani A, Banegas JR. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6,292 patients in a primary health care setting. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(4):270-6.
306. Pavlou DI, Paschou SA, Anagnostis P, Spartalis M, Spartalis E, Vryonidou A, *i sur*. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas*. 2018;112:71-7.
307. Czernichow S, Mennen L, Bertrais S, Preziosi P, Hercberg S, Oppert JM. Relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting. *Int J Obes*. 2002;26(8):1138-43.
308. Drøyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes*. 2005;29(6):650-5.
309. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P. Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension*. 2004;43(1):25-30.
310. Rankinen T, Church TS, Rice T, Bouchard C, Blair SN. Cardiorespiratory fitness, BMI, and risk of hypertension: the HYPGENE study. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(10):1687-92.
311. 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.
312. Montagnese C, Nutile T, Marphatia AA, Grijalva-Eternod CS, Siervo M, Ciullo M, *i sur*. Body composition, leg length and blood pressure in a rural Italian population: a test of the capacity-load model. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(11):1204-12.

313. Weder AB, Schork NJ. Adaptation, allometry, and hypertension. *Hypertension*. 1994;24(2):145-56.
314. Schütten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(3):197-209.
315. Collister D, Ferguson T, Komenda P, Tangri N. The Patterns, Risk Factors, and Prediction of Progression in Chronic Kidney Disease: A Narrative Review. *Semin Nephrol*. 2016;36(4):273-82.
316. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9502):2026-33.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je bio istražiti učestalost i osobitosti arterijske hipertenzije (AH) u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji se liječe u nefrološkoj ambulanti pri Zavodu za nefrologiju i dijalizu, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničkog bolničkog centra Split te postoji li povezanost s parametrima nutritivnog statusa

Materijali i metode: U istraživanje je uključeno 106 ispitanika, 66 (62,3 %) muškaraca i 40 (37,7 %) žena, prosječne dobi 69,5 (u rasponu od 36-75) godina. Za svakog ispitanika zabilježeni su podaci: dob, spol, tjelesna težina i visina, opseg struka i nadlaktice, postojanje AH, koronarne bolesti, kronične bubrežne bolesti (KBB), vrsta i broj antihipertenzivnih lijekova, vrsta terapije za šećernu bolest te podatak o uzimanju statina. Određene su serumske vrijednosti ureje, kreatinina i izračunata je procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) te indeks tjelesne mase (ITM). Također, zabilježene su i razine albuminurije. Uz ranije navedeno, za svakog ispitanika su zabilježene su serumske vrijednosti triglicerida, kolesterola-ukupnog, LDL (engl. *Low-density lipoprotein*) kolesterola, hemoglobina, urata, glukoze i kalija. Za mjerenje arterijskog tlaka korišten je uređaj „Agedio B900“. Izmjerena je brzina pulsno vala (PWV, engl. *Pulse Wave Velocity*), 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. Nadalje, vaganjem uz pomoć Tanita MC780 Multi Frequency segmentnog analizatora sastava tijela ispitanicima je izmjerena tjelesna masnoća, mišićna masa, skeletna mišićna masa (podatci za sve navedene parametre su izraženi u postocima i kilogramima) te masa bez masnoće i koštana masa.

Rezultati: Rezultati pokazuju kako 99 (93,4%) ispitanika ima dijagnozu AH. Od ukupnog broja ispitanika (N=106), 45 (42,5%) ispitanika je uzimalo statin u terapiji, dok su 103 (97,2%) ispitanika uzimala antihipertenzivnu terapiju. Fiksnu kombinaciju je uzimalo 40 (38,3%) ispitanika, dok je 61 (58,2%) ispitanik uzimao tri ili više antihipertenzivnih lijekova od kojih je jedan diuretik. Nadalje, istraživanjem je pronađeno da su 62 (58,5%) ispitanika imala postavljenu dijagnozu KBB, dok je 70 (66%) ispitanika imalo razinu eGFR < 60 mL/min/1,73m². Također, 14 (13,2%) ispitanika je navelo postojanje koronarne bolesti u anamnezi. Statistički značajno veća učestalost koronarne bolesti je bila među onim ispitanicima koji su imali postavljenu dijagnozu KBB (p=0,030). Rezultati ovog istraživanja su pokazali kako postoje statistički značajne razlike u parametrima sastava tijela između muškaraca i žena s AH, ali nisu nađene statistički značajne razlike u parametrima arterijskog

tlaka između muškaraca i žena. Također, rezultati su ukazali na statistički značajnu pozitivnu povezanost ITM te CDAT ($p=0,279$, $p=0,010$) i PDAT ($p=0,261$, $p=0,010$). Statistički značajna povezanost nađena je i između ITM te MAP za CAT ($p=0,271$, $p=0,010$) i PAT ($p=0,206$, $p=0,040$). Međutim, nije nađena statistički značajna povezanost između parametara sastava tijela i izmjerenih parametara centralnog i perifernog arterijskog tlaka među bolesnicima s AH. Nadalje, nađene su statistički značajne razlike u parametrima sastava tijela, ali nisu nađene statistički značajne razlike u odnosu na vrijednosti arterijskog tlaka između tri skupine ispitanika (bolesnici s normalnom težinom, bolesnici s prekomjernom težinom i pretili bolesnici). Rezultati su pokazali kako postoji statistički značajna negativna povezanost između duljine liječenja AH i razine albuminurije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 ($p=-0,508$, $p=0,007$) koji se liječe u nefrološkoj ambulanti. Međutim, nije nađena značajna povezanost između duljine liječenja šećerne bolesti tipa 2 i razine albuminurije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i AH.

Zaključak: Rezultati pokazuju kako je među bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2 prevalencija AH, RAH i KBB visoka. Nadalje, značajan broj bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 nije svjestan postojanja KBB, a to je populacija bolesnika koji imaju i veću učestalost koronarne bolesti. Svi ovi rezultati ukazuju na važnost pravovremene detekcije i adekvatnog liječenja AH u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 s ciljem prevencije nastanka i progresije neželjenih komplikacija (KBB, kardiovaskularnih događaja, pretilosti, pogoršanja albuminurije) koje povećavaju poboljevanje i smrtnost ove populacije bolesnika.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Particularities of arterial hypertension in patients with diabetes mellitus and correlation with nutritional status

Objectives: The aim was to investigate the frequency and the particularities of arterial hypertension (AH) in type 2 diabetes patients treated in the nephrological clinic at the Department of Nephrology and Dialysis, the Internal Medicine Clinic, Clinical Hospital Center Split, and whether there is any correlation with parameters of nutritional status.

Material and Methods: The study included 106 participants, 66 (62.3%) men and 40 (37.7%) women, average age 69.5 (range 36-75 years). For each patient following data were recorded: patient's age, gender, body weight and height, waist and hip circumference, existence of AH, cardiovascular disease, chronic kidney disease (CKD), type and number of antihypertensive drugs taken, type of therapy for type 2 diabetes and statin data. Urea and creatinine serum values were determined and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) and body mass index (BMI) were calculated. The level of albuminuria was also noted. Furthermore, serum values of triglycerides, cholesterol levels, LDL, haemoglobin, urate, glucose and potassium were determined for each participant. The "Agedio B900" device was used to measure arterial pressure. Values of pulse wave velocity (PWV), peripheral (PSAP) and central systolic arterial pressure (CSAP) as well as the values of peripheral (PDAP) and central diastolic (CDAP) arterial pressure were measured. Pulse pressure (PP) and mean arterial pressure (MAP) for peripheral and central arterial pressure were calculated. Also, weighing with the help of Tanita MC780 Multi Frequency segmental body composition analyser values of body fat, muscle mass, skeletal muscle mass (data for all the mentioned parameters were expressed in percentages and kilograms) as well as fat free mass (kg) and bone mass (kg) were determined.

Results: The results showed that 99 (93.4%) participants had the diagnosis of AH. Out of the total number of participants (N=106), 45 (42.5%) participants were taking statin therapy and 103 (97.2%) were taking antihypertensive therapy. The results showed that 40 (38.3%) participants were taking fixed-dose combination while 61 (58.2%) were taking three or more antihypertensive drugs one of which is diuretic. Furthermore, the study showed that 62 (58.5%) participants had diagnosis of chronic kidney disease (CKD) while 70 (66%) participants had eGFR < 60 mL/min/ 1.73m². Also, 14 (13.2%) participants had coronary disease mentioned in the history of disease. Statistically significant higher frequency of

coronary disease was found among the participants that had diagnosis of CKD ($p=0.030$). The results showed that statistically significant differences exist in the body composition parameters between men and women with AH, but no statistically significant differences were found in the arterial pressure parameters between men and women. Also, results showed statistically significant positive correlation of BMI and CDAP ($\rho=0,279$, $p=0.010$) and PDAP ($\rho=0.261$, $p=0.010$). Statistically significant correlation was also found between BMI and MAP for central arterial pressure (CAP) ($\rho=0.271$, $p=0.010$) as well as BMI and MAP for peripheral arterial pressure (PAP) ($\rho=0.206$, $p=0.040$). However, statistically significant correlation was not found for the body composition parameters and measured central and peripheral arterial pressure parameters among the patients with AH. Furthermore, statistically significant differences were found among the body composition parameters but statistically significant differences were not found between the values of the arterial pressure among the three groups of participants (patients with normal weight, overweight patients and obese patients). The results showed that statistically significant negative correlation exists between the duration of the antihypertensive therapy and level of albuminuria in the patients with type 2 diabetes ($\rho=-0.508$, $p=0.007$) who are being treated in the nephrological clinic. However, statistically significant correlation was not found between the duration of therapy for type 2 diabetes and the level of albuminuria among the patients with type 2 diabetes and AH.

Conclusions: The results show that prevalence of AH, resistant AH and CKD is high among the patients with type 2 diabetes. Furthermore, significant number of patients with type 2 diabetes are unaware of the existence of CKD and that is population of patients with a higher frequency of coronary heart disease. All these results indicate the importance of timely detection and adequate treatment of AH in the population of type 2 diabetes in order to prevent the occurrence and progression of unwanted complications (CKD, cardiovascular events, obesity, and worsening of albuminuria) that increase the morbidity and mortality of this patient population.

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Ivana Novak

Datum i mjesto rođenja: 27. rujna 1993. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Miljenka i Dobrile 6A, 21215 Kaštel Lukšić, Hrvatska

Telefon: +385913902517

E-adresa: ivana.i.novak@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000. - 2008. Osnovna škola „Ostrog“, Kaštel Lukšić

2008. - 2012. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

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

2006. - završena osnovna glazbena škola fra Bernardina Sokola u Kaštel Lukšiću (područna glazbena škola Josipa Hatzea)

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim (B2 razina) i talijanskim jezikom (A2 razina)

Poznavanje francuskog jezika (A1 razina)

Član HGD-a „Biranj“ (od 2008. godine)

ZNANSTVENI RADOVI I PUBLIKACIJE:

Markotic F, Jurisic D, Curkovic M, Puljiz M, Novinscak M, Bonassin M, Vrdoljak D, Vojvodic Z, Permozer Hajdarevic S, Pekez-Pavlisko T, Tomicic M, Diminic-Lisica I, Fabris Ivsic S, Nejasmic D, Miosic I, **Novak I**, Puljak L. Sharing of prescription analgesics among patients in family practice. Frequency and associated factors. European Journal of Pain. 2018;22(4):716-27.