

Adherencija mediteranskoj prehrani i tjelesna aktivnost u bolesnika s arterijskom hipertenzijom

Cvitković, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:171:107519>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Cvitković

**ADHERENCIJA MEDITERANSKOJ PREHRANI I TJELESNA AKTIVNOST U
BOLESNIKA S ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

**SVUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Cvitković

**ADHERENCIJA MEDITERANSKOJ PREHRANI I TJELESNA AKTIVNOST U
BOLESNIKA S ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Arterijska hipertenzija	2
1.1.1. Definicija	2
1.1.2. Etiologija	3
1.1.3. Patofiziologija	4
1.1.3.1. Intravaskularni volumen	5
1.1.3.2. Autonomni živčani sustav	6
1.1.3.3. Renin – angiotenzin – aldosteron	8
1.1.3.4. Natriuretski peptidi	10
1.1.3.5. Endotel krvnih žila	11
1.1.3.6. Imunosni mehanizmi, upala i oksidativni stres	13
1.1.4. Dijagnostika i probir	15
1.1.5. Prevencija	22
1.1.6. Liječenje	23
1.1.6.1. Promjena životnih navika	23
1.1.6.2. Farmakološka terapija	26
1.2. Mediteranska prehrana	28
1.3. Tjelesna aktivnost	32
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	34
3. ISPITANICI I POSTUPCI	36
4. REZULTATI	39
5. RASPRAVA	44
6. ZAKLJUČCI	48
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	50
8. SAŽETAK	63
9. SUMMARY	65
10. ŽIVOTOPIS	67

Zahvale

Zahvaljujem se svojoj obitelji i prijateljima na neizmjernoj podršci, strpljenju i ljubavi tijekom cijelog mog školovanja.

Posebne zahvale i mom mentoru i prijatelju Jošku Božiću na svim savjetima, posvećenosti i pruženoj pomoći prilikom stvaranja ovog rada te ostalim životnim lekcijama i podršci.

„Kad makneš pogled s cilja vidiš samo prepreke.“

1. UVOD

1.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija jedna je od najčešćih bolesti današnjice. Smatra se da od iste boluje više od 1 milijarde osoba u svijetu te da je uzrok oko 9,4 milijuna smrti godišnje. Visoki arterijski tlak udvostručava rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti uključujući koronarnu srčanu bolest, kongestivno srčano zatajenje, ishemijski i hemoragijski moždani udar, bubrežno zatajenje te ostale periferne arterijske bolesti (1).

1.1.1. Definicija

S kliničkog stajališta, arterijsku hipertenziju definiramo kao vrijednost tlaka pri kojoj korištenje lijekova za snižavanje istog dovodi do redukcije morbiditeta i mortaliteta, a kriterij koji definira ima li osoba hipertenziju ili ne jest prosjek koji dobijemo prilikom mjerenja tlaka u dva ili više posjeta bolesnika (1).

Klasifikacija definira normalni tlak, predhipertenziju, hipertenziju stadij I i II te izoliranu sistoličku hipertenziju koju češće nalazimo u starijih osoba. Vrijednostima normalnog tlaka smatramo sistoličke tlakove manje od 120 mmHg za sistolički te dijastoličke manje od 80 mmHg. Zatim, daljnje stupnjevanje temelji se na rastu tih vrijednosti za 20 mmHg (sistolički) i 10 mmHg (dijastolički tlak). Predhipertenzija obuhvaća vrijednosti od 120 do 139 mmHg te 80 do 89 mmHg, stupanj I hipertenzije od 140 do 159 mmHg i 90 do 100 mmHg, stupanj II bi označavale vrijednosti veće od 160 mmHg i veće od 100 mmHg, stupanj III vrijednost veće od 180 odnosno 110 mmHg te izolirana hipertenzija kao poseban entitet s vrijednostima sistoličkog tlaka većima od 140 mmHg i dijastoličkog manjeg od 90 mmHg. U djece i adolescenata hipertenzija je definirana percentilama za dob, odnosno smatra se da netko iz te dobne skupine ima povećan arterijski tlak ako vrijednosti prelaze 95. percentilu tlaka osoba te iste dobi (1,2).

Vrijedno bi bilo još napomenuti kako vrijednosti tlaka variraju i tijekom dana tako da su ujutro one više, pa je i učestalost infarkta miokarda i moždanog udara također veća u jutarnjim satima. Noćne vrijednosti krvnog tlaka su za 10 – 20 % niže nego po danu pa se izostanak ove pojave, ali i prenaplašenost ove pojave, često povezuje uz povećan kardiovaskularni morbiditet (1).

Postoje još dva pojma koje bi bilo dobro naglasiti, a mogu nam otežati dijagnozu ove bolesti, a to su – hipertenzija bijele kute i maskirana hipertenzija. Prva navedena odnosi se na pacijente koji prilikom kućnih mjerenja imaju normalan tlak, a za posjeta svom liječniku imaju povišene vrijednosti. Drugi entitet je suprotan ovom i govori o tom da osoba prilikom mjerenja

u izabranog liječnika ima normalan tlak, a u kućnim mjerenjima ima povišene vrijednosti (1,2). Dilemu u ove dvije skupine bolesnika rješavamo koristeći uređaj za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT).

1.1.2. Etiologija

Uzroke povišenog arterijskog tlaka možemo podijeliti na dvije velike skupine: primarna ili esencijalna te sekundarna arterijska hipertenzija.

Pod pojmom esencijalna svrstavamo sve dijagnosticirane hipertenzije za koje nismo sigurni u uzrok, a ona je u okviru te skupini često povezana s prehranom i pretilošću te pozitivnom obiteljskom anamnezom. Smatra se da su prekomjerna tjelesna težina i dobitak na kilaži snažno povezani s arterijskom hipertenzijom. Sekundarna hipertenzija se pak javlja u sklopu raznih bolesti kao što su: stenoza renalne arterije, bolest bubrežnog parenhima, koarktacija aorte, feokromocitom, hiperaldosteronizam, primjena oralnih kontraceptiva, OSA, Cushingov i adrenogenitalni sindrom, bolest štitnjače, hiperparatireoza te akromegalija. Za esencijalnu hipertenziju, dakle, možemo kazati da joj je uzrok višefaktoran i nerazjašnjen te da pretilost, nedostatak tjelovježbe i starenje krvnih žila djeluju pozitivno na nastanak iste. Pozitivna obiteljska anamneza česta je u ljudi s dijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom odnosno procjenjuje se da je ona pozitivna u oko 35 do 50% pacijenata u većini studija (3,4).

GWAS (engl. *genome wide association studies*) su otkrile do 120 genskih lokusa koji su povezani s regulacijom krvnog tlaka te objašnjavaju do 3,5% razlika u karakteristikama ove bolesti (5,6,7). U pretilih osoba nekoliko mehanizama može dovesti do porasta tlaka, kao što su rezistencija na inzulin i leptin, disfunkcija perivaskularnog masnog tkiva, oštećenje bubrega, disfunkcija renin – angiotenzin – aldosteron sustava (RAAS) i aktivnost simpatičkog sustava. Uz to, čini se kako gubitak tjelesne težine ima pozitivne učinke na vrijednosti tlaka. Gubitak težine u ljudi rezultira smanjenjem cirkulirajućeg angiotenzinogena, aktivnosti renina u plazmi i koncentracije aldosterona (8,9). Prevalencija hipertenzije u pretilih pacijenata kreće se od 60 do 77%, povećavajući se s indeksom tjelesne mase (ITM), u svim dobnim skupinama te je značajno viša u usporedbi s 34% pronađenih ispitanika normalne tjelesne mase (10).

Dijeta s niskim udjelom kalija izaziva zadržavanje natrija i povećava krvni tlak (11). Naprotiv, dodatak kalija potiče natriurezu i smanjuje krvni tlak. Epidemiološke studije diljem svijeta sugeriraju da je optimalan dnevni unos soli 5-6 g i nekih 3,5 g kalija, što je otprilike polovica, odnosno dvaput od trenutnog prosječnog unosa natrija i kalija (12-15). Ova otkrića polako postaju sve vrijednija u potrazi za novim putevima kako liječenja tako i dijagnosticiranja

ove bolesti u novoj eri precizne medicine (16). Posredovanje krvnog tlaka je ravnoteža minutnog volumena srca i perifernog vaskularnog otpora. U idiopatskoj hipertenziji većina bolesnika imat će skoro normalan minutni volumen srca, ali je njihov periferni otpor povišen. Posredovanje otpora je na razini arteriole te kao i u drugim tkivima u tijelu, ako postoji dugotrajno stezanje glatkih mišića unutar njih, to dovodi do hipertrofije i zadebljanja žile. Postoji nekoliko mehanizama kojima se može promijeniti sistemski vaskularni otpor (RAAS, autonomni živčani sustav, endotelna NO sintetaza, atrijski natriuretski peptid) (17).

Bolesti bubrežnog parenhima najčešći je bubrežni uzrok sekundarne hipertenzije i čini do 5% slučajeva svih slučajeva sistemske hipertenzije. Bubrežna parenhimska hipertenzija javlja se kao komplikacija širokog spektra glomerularnih i tubulointersticijskih bolesti i može pogoršati pad funkcije bubrega (18). Hipertenzija je glavni uzrok kronične bubrežne bolesti (KBZ), a sama KBZ može pogoršati komplikacije povezane s hipertenzijom (19). Međutim, kako je bubrežni jedan od glavnih centara za regulaciju krvnog tlaka ponekad je jako teško odrediti što je tu uzrok, a što posljedica arterijske hipertenzije. U ovaj okvir bubrežnih uzročnika možemo svrstati i renovaskularnu hipertenziju kao jedan od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije, ali i potencijalno reverzibilnih uzroka sekundarne hipertenzije. Prevladavajući uzroci stenoze bubrežne arterije su aterosklerotična renovaskularna arterijska stenoza (ARAS) i bubrežna fibromuskularna displazija. Ovo stanje može dovesti do progresivne bubrežne ozljede, kardiovaskularnih komplikacija i „bljeskavog plućnog edema“ (20). Definira se kao sistemska hipertenzija koja se manifestira sekundarno zbog kompromitirane opskrbe bubrežima krvlju, obično zbog okluzivne lezije u glavnoj bubrežnoj arteriji (21). Primarni aldosteronizam, danas poznat kao najčešći uzrok sekundarne hipertenzije, s prevalencijom od približno 20% među pacijentima s rezistentnom hipertenzijom te 10% u onih s teškom hipertenzijom (sistolčki krvni tlak [SBP] ≥ 180 , dijastolički krvni tlak [DBP] ≥ 110 mm Hg) i 6% u onih s inače nekomplikiranom hipertenzijom (22).

1.1.3. Patofiziologija

Među brojnim čimbenicima za nastanak povećanog arterijskog tlaka možemo izdvojiti srčani minutni volumen (SMV) i periferni otpor (PO). SMV određujemo preko udarnog volumena (UV) te srčane frekvencije (SF). PO je pak određen funkcionalnim i anatomskim promjenama u malim arterijama i arteriolama. Ove dvije stavke mjenjaju se pod utjecajem čimbenika navedenima u daljnjem tekstu koji svojim dugoročnim djelovanjem dovode do nastanka arterijske hipertenzije (23).

Arterijski tlak je dakle određen s nekoliko parametara kardiovaskularnog sustava, uključujući SMV i volumen krvi kao i ravnotežu arterijskog tonusa na koji utječe intravaskularni volumen i neurohumoralni mehanizmi. Održavanje normalne razine krvnog tlaka uključuje složenu interakciju navedenog neurohumoralnog sustava koji uključuje RAAS, natriuretske peptide i endotel, simpatički živčani sustav i imunološki sustav. Neispravnost ili poremećaj ovih čimbenika kontrole krvnog tlaka može izravno ili neizravno dovesti do povećanja srednjeg tlaka, njegove varijabilnosti ili oboje, što s vremenom rezultira oštećenjem ciljnih organa (na primjer, hipertrofija lijeve klijetke i kronično bubrežno zatajenje) i ishodima kardiovaskularne bolesti (24).

1.1.3.1. Intravaskularni volumen

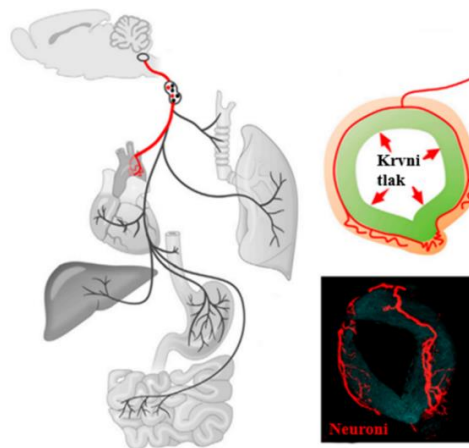
Natrij (Na^+) je ključni regulator volumena krvi. Visoka koncentracija Na^+ u serumu potiče zadržavanje vode, čime se povećava volumen krvi i krvni tlak. Kada se količina Na^+ u hrani poveća u normotenzivnih osoba, dolazi do kompenzacijskih hemodinamskih promjena kako bi se održao konstantan tlak. U to ubrajamo smanjenje bubrežnog i perifernog vaskularnog otpora i povećanu proizvodnju NO (dušikov oksid - vazodilatator) iz endotela. Međutim, ako je njegov učinak oslabljen ili odsutan, dolazi do povećanja tlaka. Disfunkcija endotela je čimbenik rizika za razvoj osjetljivosti na sol i naknadnu hipertenziju. Osjetljivost na sol definira se kao izrazito povišenje krvnog tlaka nakon opterećenja Na^+ od ≥ 5 g i karakterizirano je povećanjem sistoličkog tlaka od najmanje 10 mmHg unutar nekoliko sati nakon uzimanja. Osobe osjetljive na sol imaju osnovnu endotelnu disfunkciju zbog genetskih ili okolišnih utjecaja. Kao odgovor na veliko opterećenje soli, ove osobe općenito pokazuju prekomjernu proizvodnju transformirajućeg faktora rasta β (TGF- β), što povećava rizik od fibroze i oksidativnog stresa, te imaju ograničenu biorasploživost dušikovog oksida (2,25).

Dugoročni unos velike količine soli može rezultirati disfunkcijom endotela, čak i u osoba otpornih na sol, a uz to utječe na crijevnu mikrobiotu s posljedičnim promjenama povećanja osjetljivosti na sol i razvoju hipertenzije (26,27). Čini se da visok unos soli također potiče autoimunost inducirajući $\text{T}_\text{H}17$ stanice te se pokazalo da visok unos soli u miševa iscrpljuje *Lactobacillus murinus* u crijevnoj mikrobioti. Liječenje miševa s *L. murinus* spriječilo je pogoršanje hipertenzije osjetljive na sol modulacijom $\text{T}_\text{H}17$ stanica. U skladu s ovim, primjena dijeta s visokim udjelom soli u pilot studijima na ljudima smanjio je crijevno preživljavanje *Lactobacillus spp.*, što je uzrokovalo povećanu aktivnost $\text{T}_\text{H}17$ stanica i povećan

tlak. Stoga se čini da mikrobiota crijeva doprinosi osjetljivosti krvnog tlaka na sol i patogenezi hipertenzije (27).

1.1.3.2. Autonomni živčani sustav

Senzorni neuroni smješteni su unutar stijenki velikih krvnih žila te putem povratne sprege vrše stalni nadzor srčane frekvencije, krvnog tlaka i respiracije. Jedan od glavnih mehanizama odnosno kardiovaskularnih refleksa koji djeluju putem ovakvog mehanizma jest refleks baroreceptora. Oni djeluju na način da na povišenje arterijskog tlaka okidaju kompenzatorne mehanizme u smislu smanjenja SMV kako bi se normalizirao efektivni cirkulirajući volumen. Nadzor se odvija na nekoliko točaka unutar krvožilnog sustava, a najvažniji su *sinus caroticus* i apeks luka aorte. Točnije, oni se unutar tih struktura nalaze u specijaliziranim područjima koji su dovoljno elastični da njihovim širenjem dovode do aktivacije navedenih mehanosenzitivnih neurona. Informiraju nas o rastegnutosti krvnih žila, frekvenciji pulsa te srednjem arterijskom tlaku (MAP) i mogu bidirekcijski modulirati njihove vrijednosti, dakle, povećavati i smanjivati njihove vrijednosti. Baroreceptori su veliki senzorni neuroni koje odvođe informacije u produljenu moždinu gdje onda oblikuju odgovor autonomnog živčanog sustava (28).



Slika 1. Baroreceptorski neuroni u luku aorte.

Preuzeto i prilagođeno prema: Min S, Chang RB, Prescott SL, Beeler B, Joshi NR, Strohlic DE i sur. Arterial baroreceptors sense blood pressure through decorated aortic claws. *Cell Rep.* 2019;29(8):2192-2201.e3.

U obrnutoj situaciji i pri nižem tlaku dolazi do aktivacije karotidnih tijela hipoksijom, što dovodi do ekscitacije u medularnim presimpatičkim putevima, što onda uzrokuje simpatički posredovano povećanje tlaka usmjereno na poboljšanje cerebralne perfuzije (29).

Kronična djelomična okluzija obiju karotidnih arterija rezultira smanjenjem protoka krvi u karotidnom tijelešću, povećanjem aktivnosti bubrežnog simpatičkog živca u mirovanju i preosjetljivošću simpatičkog odgovora posredovanog kemorefleksom na hipoksiju (30). Nedavno objavljeni rad identificirao je moguću ulogu karotidnog tijela u drugim oblicima neurogene hipertenzije, kao što su renovaskularna hipertenzija i hipertenzija inducirana kroničnom intermitentnom hipoksijom (30). Kao osvrt na ovo sve rečeno možemo reći kako se čini da simpatička hiperaktivnost ima jednu od temeljnih uloga u pogodovanju i održavanju povećanja vrijednosti krvnog tlaka (31).

Aktivnost simpatičkog živčanog sustava također je veća u pojedincima s pretilošću, u muškaraca nego u žena, u mlađih nego u starijih osoba te u onih s uznapredovalom bubrežnom bolešću (32). Važnost ovog sustava u patogenezi hipertenzije definirana je različitim eksperimentalnim modelima, a jedan od njih je i model povezan s pretilošću. On nam pokazuje da su povećana aktivnost bubrežnog simpatičkog živca i prateće povećanje bubrežne reapsorpcije natrija ključni čimbenici u održavanju trajne hipertenzije (33). U drugom životinjskom modelu, štakori koji su primali dnevne infuzije fenilefrina tijekom 8 tjedana razvili su hipertenziju za vrijeme trajanja infuzije, a njihov se tlak normalizirao prekidom infuzije i nastavkom prehrane s niskim udjelom soli. Međutim, kada su životinje iza toga bile podvrgnute dijeti s visokim udjelom soli, ponovno su postale hipertenzivne (34).

Stupanj povišenja krvnog tlaka na prehrani s visokim udjelom soli bio je izravno povezan sa stupnjem bubrežne tubulo-intersticijske fibroze i smanjenjem brzine glomerularne filtracije, što sugerira da hipertenzija uzrokovana kateholaminima uzrokuje intersticijsku ozljedu bubrega i fenotip osjetljiv na sol koji perzistira čak i nakon simpatikusa. prekomjerna aktivnost više nije prisutna. Osim toga, pojačana aktivnost simpatičkog živčanog sustava rezultira endotelnom disfunkcijom posredovanom alfa-1 adrenergičnim receptorom, vazokonstrikcijom, proliferacijom glatkih mišića krvnih žila i povećanom ukočenošću arterija, što doprinosi razvoju i održavanju hipertenzije (35). Konačno, postoje dokazi da simpatička prekomjerna aktivnost povećava osjetljivost na sol zbog smanjenja aktivnosti protein kinaze 4 s manjkom lizina WNK (WNK4) gen, koji kodira serin/treonin kinazu koja pak inhibira kotransporter Na-Cl osjetljiv na tiazid, što onda rezultira povećanom distalnom tubularnom retencijom natrija (36).

1.1.3.3. Renin – angiotenzin – aldosteron

RAAS igra ključnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka i homeostaze volumena, promičući kritične strukturne promjene u svakoj komponenti kardiovaskularnog sustava, uključujući srce i krvne žile. Posljedično, RAAS je ključna terapijska meta za nekoliko kroničnih bolesti kardiovaskularnog sustava, od arterijske hipertenzije do zatajenja srca (engl. *heart failure*, HF). Hipertenzija predstavlja vodeći čimbenik rizika za razvoj simptomatske HF, osobito sa očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF) lijeve klijetke (LV). Dijastolička disfunkcija LV i remodeliranje srca prve su vidljive manifestacije bolesti srca u bolesnika s hipertenzijom (37).

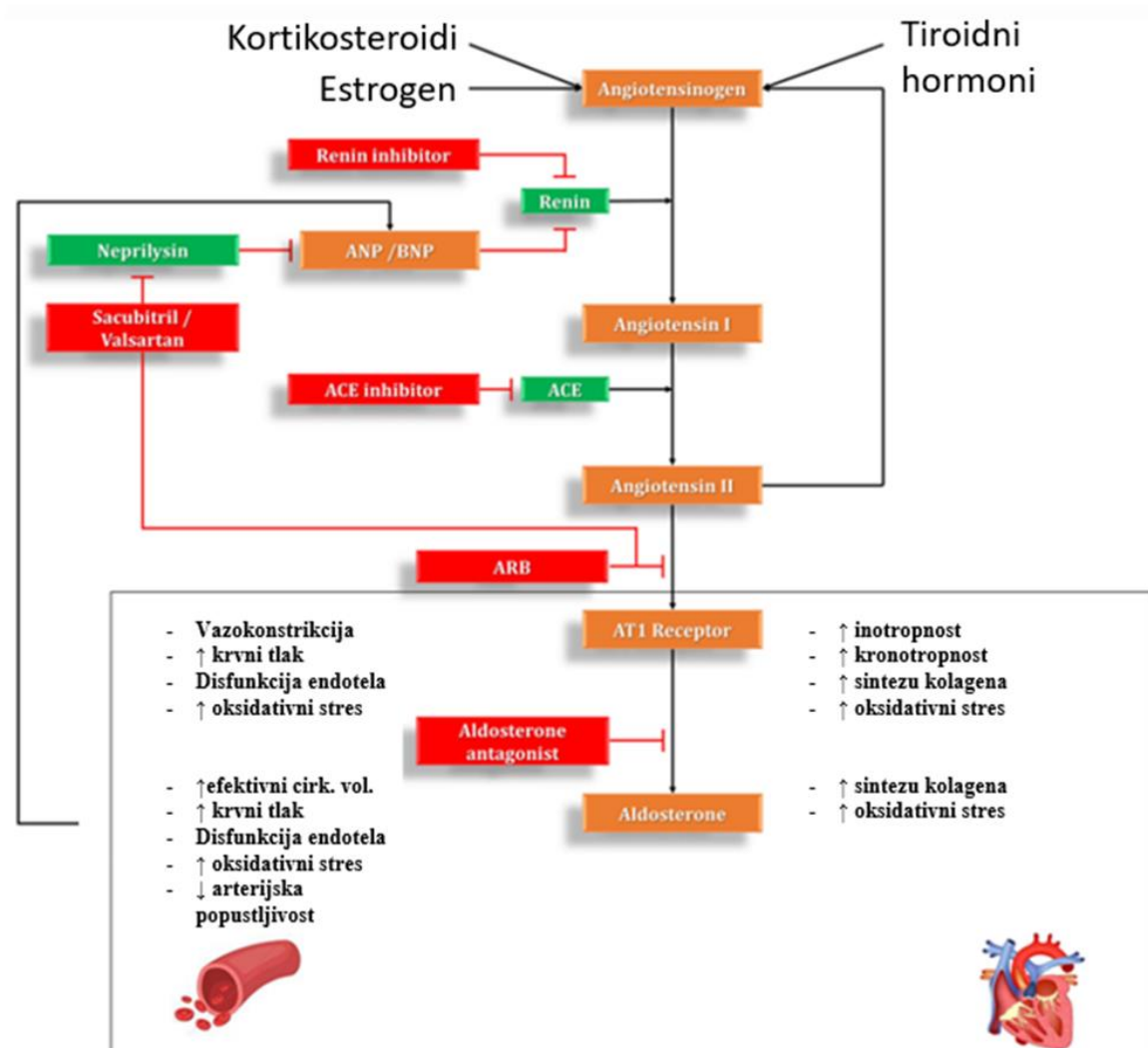
Dakle, RAAS ima brojne učinke na regulaciju krvnog tlaka od posredovanja u zadržavanju Na, natriurezu tlaka tj. mehanizam kojim povećanje bubrežnog perfuzijskog tlaka (gradijent između bubrežnog arterijskog i venskog krvnog tlaka) što dovodi do smanjene reapsorpcije Na i povećanja izlučivanja Na, osjetljivost na sol, vazokonstrikcija pa sve do endotelne disfunkcije i vaskularne ozljede što u konačnici dokazuje kako taj sustav igra važnu ulogu u patogenezi hipertenzije (38).

RAAS je prisutan na staničnoj razini u mnogim organima, ali je njegova najvažnija uloga regulacija homeostaze tlak odnosno volumena intravaskularne tekućine u bubrezima, gdje održava perfuziju u stanjima smanjenog volumena i biva potisnut u stanjima preopterećenja volumenom. Renin i njegov prekursor pro-renin sintetiziraju se i pohranjuju u jukstaglomerularnim stanicama bubrega i oslobađaju se kao odgovor na različite podražaje. Glavna funkcija renina je cijepanje angiotenzinogena pri čemu nastaje angiotenzin I. Enzim koji pretvara angiotenzin – ACE, cijepa angiotenzin I da nastane angiotenzin II, koji je u središtu patogenetske uloge RAAS-a u hipertenziji (39).

Angiotenzin II, nekoć smatran samo kao potentni aktivator aldosterona u zoni glomerulosi nadbubrežne žlijezde, danas se smatra jednim od najvažnijih aktivnih produkata RAAS. On djeluje kao vazokonstriktor u kardiovaskularnom sustavu te regulira produkciju oksidativnog stresa i metabolizma u organima, uključujući živčani sustav, probavu, kožu, reproduktivni trakt, senzorne organe, limfno i masno tkivo, nadbubreg i bubreg (40).

Angiotenzin II u vidu svog utjecaja na regulaciju tlaka pojačava reapsorpciju Na u proksimalnom tubulu povećanjem aktivnosti izmjenjivača natrij-vodik (NHE3), natrij-bikarbonatnog izmjenjivača i natrij-kalijeve ATPaze, te induciranjem sinteze aldosterona i oslobađanja iz nadbubrežne glomeruloze. Angiotenzin II također je povezan s endotelnom disfunkcijom i ima pro-fibrotske i proupalne učinke, velikim dijelom posredovanim povećanim

oksidativnim stresom, što rezultira oštećenjem bubrega, srca i krvnih žila. Usljed navedenih mehanizama vidimo kako je angiotenzin II usko povezan s oštećenjem ciljnih organa u hipertenziji (38).



Slika 2. Renin – angiotenzin – aldosteron sustav

Preuzeto i prilagođeno iz: Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev.* 2020;25(1):31–42.

Enzim koji pretvara angiotenzin (ACE2) pojavio se kao važan modulator u patofiziologiji hipertenzije, kardiovaskularne bolesti i bubrežne bolesti, zahvaljujući svojoj ulozi u metaboliziranju angiotenzina II u angiotenzin. Angiotenzin inducira sistemsku i regionalnu vazodilataciju, diurezu i natriurezu, te ima antiproliferativne učinke na vaskularne glatke mišićne stanice, srčane miocite i fibroblaste kao i na glomerularne i proksimalne tubularne stanice (41). Angiotenzin također ima kardiorenalne zaštitne učinke koji posredovane

protoonkogenskim Mas receptorom putem signalnih puteva koji uključuju protein kinaze aktivirani mitogenom (MAPK), PI3K-AKT, NADPH oksidazu, TGF- β 1, aktivnost EGF receptora i NF- κ B (41-43). Aldosteron, kao zadnja komponenta ovog sustava koja pridonosi regulaciji arterijskog tlaka i homeostazi Na i K u plazmi čini to na način da djeluje primarno na mineralokortikoidne receptore u distalnim tubulima i sabirnim kanalčićima nefrona. Potičući ove receptore, vrši reapsorpciju Na i sekreciju K te time utječe na retenciju ili gubitak vode time posljedično na krvni tlak i volumen krvi (44). U kroničnom povećanju sekrecije aldosterona dolazi do prominentnog kardiovaskularnog rizika, poticanja bubrežne i srčanožilne upale, fibroze i remodeliranja istih te nam to prikazuje kako ima upravo suprotne učinke od učinka ANP-a (45,46).

1.1.3.4. Natriuretski peptidi

Natriuretski peptidi smatraju se kardiovaskularnim i bubrežnim hormonima koji sudjeluju u regulaciji krvnog tlaka i intravaskularnog volumena. Genetičkom delecijom ovih gena postići će se nastanak arterijske hipertenzije i posljedična oštećenja vitalnih organa. Suprotno ovom, farmakološkim nadomještanjem istih može se postići sniženje arterijskog tlaka, kao i manje poznatiji utjecaj na metabolizam lipida i ugljikohidrata (47,48). Postoji nekoliko vrsta ovih peptida, od kojih su nam najvažnije dvije – atrijski natrijuretski peptid (ANP) i „brain“ tj. moždani natrijuretski peptid (BNP), a služe nam da se u tijelu potakne natrijureza putem bubrega, odnosno da se smanji volumno opterećenje kardiovaskularnog sustava (47,48).

Oba peptida proizvode se kao preprohormoni te skladište kao prohormoni u intracelularnim granulama. Otpuštaju se iz njih preko gvanil ciklaza receptora (NPR-A) u ekvimolarnim količinama i na sebi imaju N terminalni završetak što ih čini stabilnijima u plazmi, a nama ti završeci služe kao markeri mjerenja količine otpuštanja. Rastezanjem atrijskih odnosno ventrikularnih kardiomiocita zbog povećanog intravaskularnog volumena, bilo zbog povećanog unosa soli ili nekog drugog povećanja volumena potiče se otpuštanje ovih tvari. Jednom kad su otpušteni, potiču bubrežno secerniranje Na, vazodilataciju i djeluju kao fiziološki antagonisti RAAS-a te prigušuju aktivnost simpatičkog živčanog sustava odnosno njegovo vazokonstriktorno djelovanje (47,49,50).

Nakon opterećenja Na – odnosno povećanja intravaskularnog volumena, time i posljedično rastezanja atrijskih i ventrikularnih i navedenog oslobađanja ANP-a, odnosno BNP-a dolazi do sistemske vazodilatacije i smanjenja volumena plazme (zbog pomaka tekućine iz

intravaskularnog u intersticijski odjeljak) što rezultira snižavanjem krvnog tlaka (51). Navedeni peptidi ostvaruju svoj učinak povećanjem brzine glomerularne filtracije, povećanjem tonusa eferentnih arteriola u stanjima proširenog volumena i inhibicijom bubrežne reapsorpcije Na putem izravnih i neizravnih učinaka. Izravni učinci uključuju smanjenu aktivnost Na/K ATPaze i kotransportera natrij-glukoze u proksimalnom tubulu i inhibiciju epitelnog natrijevog kanala u distalnom nefronu. Neizravni učinci uključuju inhibiciju oslobađanja renina i aldosterona (52).

1.1.3.5. Endotel krvnih žila

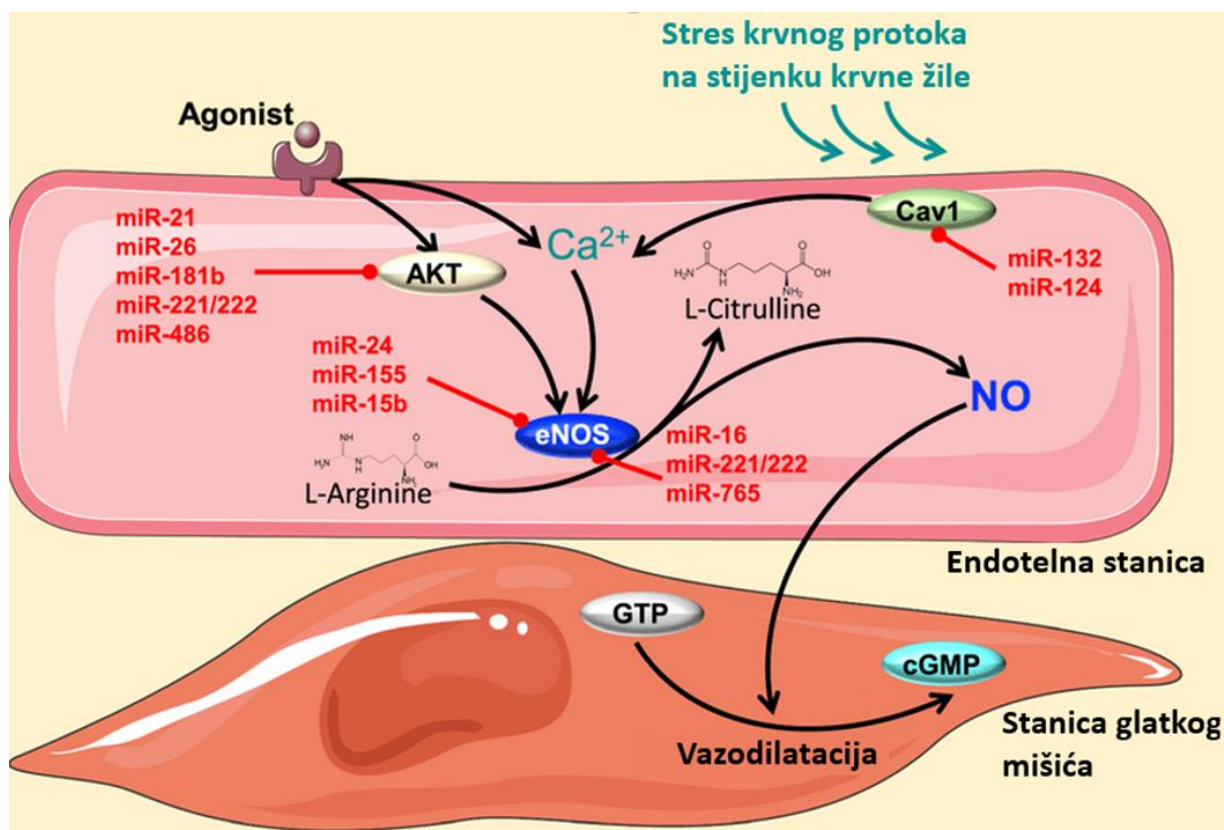
Endotel igra temeljnu ulogu u bazalnoj i dinamičkoj regulaciji cirkulacije. Stoga ima jednu od važnijih uloga u patogenezi hipertenzije. U endotelu se sintetizira spektar vazoaktivnih tvari; od njih, dušikov oksid (NO), prostaciklin (PGI₂) i endotelin-1 (ET) su najvažniji. Postoji kontinuirano bazalno oslobađanje NO koji određuje tonus perifernih krvnih žila. Sustavna inhibicija sinteze NO ili uklanjanje NO kroz oksidativni stres uzrokuje porast arterijskog krvnog tlaka (53). NO kontinuirano otpuštaju endotelne stanice kao odgovor na strujanje izazvano stresom, što dovodi do opuštanja glatkih mišića krvnih žila aktivacijom gvanilat ciklaze i stvaranjem intracelularnog cikličkog gvanozin monofosfata (53,54).

Prekid proizvodnje NO inhibicijom konstitutivno izražene endotelne NO sintaze (eNOS) uzrokuje povišenje krvnog tlaka i razvoj hipertenzije u životinja i ljudi (54,55). Studije za procjenu aktivnosti NO u ljudi pokazale su smanjenu proizvodnju te tvari u cijelom tijelu u bolesnika s hipertenzijom u usporedbi s normotenzivnim kontrolama (55,56). Prostaciklin, za razliku od NO, ne pridonosi održavanju bazalnog vaskularnog tonusa arterija provodnika, ali je njegov učinak na trombocite najvažniji. ET djeluje kao prirodni pandan NO iz endotela i ima učinak podizanja arterijskog krvnog tlaka u čovjeka (53). ET je snažan vazokonstriktor koji aktivira ET-A receptore u glatkim mišićima krvnih žila (57).

Druge vazodilatacijske tvari, koje luče različite vrste stanica, kao što je peptid srodan genu kalcitonina, adrenomedulin i tvar P djeluju prvenstveno kroz povećanje oslobađanja NO iz endotelnih stanica (58,59). Hormon crijeva koji regulira glukozu glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) također ima vazodilatirajuća svojstva (60). Ravnoteža između ovih čimbenika, zajedno s NO i ET-1, određuje konačni učinak endotela na vaskularni tonus (60-62). Cirkulirajuće razine ET-1 nisu posljednje povećane u hipertenziji, ali postoji trend povećane osjetljivosti na vazokonstriktorne i hipertenzivne učinke ET-1 u osoba s hipertenzijom (62).

Za vaskularni endotel možemo reći da djeluje kao barijera između protoka krvi i unutarnje obloge stijenke žile, odnosno da funkcionira kao sustav za filtriranje bilo kakvog neželjenog prijenosa materijala s obje strane (krvi i okolnih tkiva). Očito je da bolesti poput dijabetesa, pretilosti i hipertenzije remete normalne endotelne funkcije u ljudi i dovode do disfunkcije, što može prethoditi razvoju ateroskleroze. Duge nekodirajuće RNA i mikro RNA su vrste nekodirajućih RNA koje se posljednjih godina sve više proučavaju u patofiziologiji mnogih bolesti uključujući dijabetes, pretilost, kardiovaskularne bolesti, neurološke bolesti i druge. Najnovija otkrića istaknula su neke aspekte njihove važnosti za endotelnu funkciju, kao i disfunkciju sustava koja može nastati zbog prisutnosti bolesti kao što su dijabetes i arterijska hipertenzija (63).

U patofiziologiji esencijalne hipertenzije uočava se poremećaj endotelne funkcije mijenja oslobađanje endotelnih vazoaktivnih čimbenika i rezultira povećanim vaskularnim tonusom. Iako se oslobađanje vazodilatatora izvedenih iz endotela događa na način ovisan o Ca^{2+} , malo se zna o tome kako se Ca^{2+} signalizacija mijenja u hipertenziji. Ključni element za endotelnu kontrolu vaskularnog tonusa su Ca^{2+} signali u specijaliziranim regijama (mioendotelne projekcije) koje povezuju endotelne stanice i stanice glatkih mišića. Bazalna endotelna aktivnost Ca^{2+} ograničava vaskularnu kontrakciju, ali ta kontrola ovisna o Ca^{2+} je poremećena u hipertenziji. Lokalni endotelni IP₃ (inozitol trisfosfat) posredovani Ca^{2+} signali su manje amplitude, kraćeg trajanja, javljaju se rjeđe i nastaju na manjem broju mjesta u hipertenziji. Prostorna kontrola endotelne Ca^{2+} signalizacije također je poremećena u hipertenziji: lokalni Ca^{2+} signali se javljaju dalje od mioendotelnih projekcija u hipertenziji. Rezultati pokazuju da je organizacija lokalnih Ca^{2+} signalnih krugova koji se javljaju na mioendotelnim projekcijama poremećena u hipertenziji, što dovodi do pojačanih kontraktilnih odgovor (64).



Slika 3. Utjecaj pretilosti, dušikovih spojeva i miRNA na endotel

Preuzeto i prilagođeno iz:

Ait-Aissa K, Nguyen QM, Gabani M, Kassan A, Kumar S, Choi S-K i sur. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):136.

1.1.3.6. Imunosni mehanizmi, upala i oksidativni stres

Poveznica između imunološkog sustava i kliničke hipertenzije pretpostavljena je prije više od 50 godina kada su pronađena autoantitijela u krvi kadavera s dijagnosticiranom hipertenzijom (65). Desetak godina kasnije otkriveno je da pacijenti s visokim krvnim tlakom imaju povišene vrijednosti cirkulirajućih IgG u odnosu na normotenzivne osobe što je potvrđeno u kliničkim studijama (66,67). Dokaz za ovu uzročnu posljedičnu vezu omogućili su eksperimentalni modeli BOX2 kada su u hipertenzivnih miševa pronašli prisutstvo autoantitijela u tkivu bubrega i krvnih žila te je bilo dokazano da se hipertenzija može smanjiti primjenom imunosupresiva. Nadalje navedeno je u istoj studiji kako čak i prebacivanje limfnih čvorova ili stanica slezene koje su prethodno bile tretirane soli i deoksikortikosteron acetatom iz jednog miša u drugog, mogu inducirati hipertenziju u organizmu primatelja (68,69).

Daljnijim razvojem medicine i ostvarivanjem modernijih tehnika 90-ih i 00-ih ovi pionirski pokusi su iznova dokazani te su bacili svjetlo na imunosni sustav kao jednu od potencijalnih meta u borbi protiv hipertenzije (65).

Snažna interakcija između autonomnog i imunološkog sustava ima istaknutu ulogu u započinjanju i održavanju hipertenzije te značajno doprinosi kardiovaskularnoj patologiji, oštećenju krajnjih organa i smrtnosti (70,71). Studije su pokazale dosljednu povezanost između hipertenzije, proupalnih citokina i stanica urođenog i adaptivnog imunološkog sustava. Simpatički živčani sustav, glavna determinanta hipertenzije, inervira koštanu srž, slezenu i periferni limfni sustav te je proupalni, dok aktivnost parasimpatičkog živca prigušuje upalni odgovor putem $\alpha 7$ -nikotinskih acetilkolinških receptora. Neuro-imuna sinapsa je dvosmjerna jer citokini mogu pojačati simpatičku aktivnost svojim djelovanjem na središnji živčani sustav koji zauzvrat povećava mobilizaciju, migraciju i infiltraciju imunoloških stanica u krajnjim organima (70,71).

Bubrezi mogu biti infiltrirani imunološkim stanicama i mezangijalnim stanicama koje mogu potjecati iz koštane srži i otpuštati upalne citokine koji uzrokuju oštećenje bubrega. Hipertenzija je također popraćena infiltracijom adventicije i perivaskularnog masnog tkiva upalnim imunološkim stanicama uključujući makrofage. Povećana proizvodnja citokina izaziva miogene i strukturne promjene u otpornim žilama, uzrokujući povišeni krvni tlak (70,71). Hipertrofija srca u hipertenziji može biti posljedica mehaničkog naknadnog opterećenja i upalnog odgovora na rezidentne ili migratorne imunološke stanice. Toll-like receptori na urođenim imunološkim stanicama funkcioniraju kao sterilni detektori ozljeda i pokreću upalni put (71).

1.1.4. Dijagnostika i probir

Arterijska hipertenzija u većini slučajeva asimptomatska je bolest, pa bi se za pravovremenu dijagnostiku trebalo pacijentima redovito mjeriti tlak prilikom posjeta liječnicima obiteljske medicine. Točno mjerenje i praćenje vrijednosti tlaka ključno je za kategoriziranje i utvrđivanje bolesti, predviđanje rizika od kardiovaskularnih bolesti i upravljanje bolesti. Osim ambulantnih mjerenja tlaka, od 2010. godine se potiče i kućno mjerenje arterijskog tlaka kako bi se izbjegle lažne vrijednosti odnosno već prije navedena maskirna hipertenzija i hipertenzija bijele kute (72-75).

Prije svega potrebno je uzeti dobru anamnezu kako obiteljsku tako i osobnu. Osobna anamneza treba se sastojati od nekoliko dijelova kao što su: osnovna pitanja, prisutni komorbiditeti, tegobe, funkcije i navike te uzimanje lijekova. Osnovna pitanja trebaju nam dati odgovor o tome kada je prvi put izmjerena povišena vrijednost, a kada posljednji put. Koje su bile najviše izmjerene vrijednosti i je li to s nečim bilo povezano. Jesu li te vrijednosti konstantne ili se mijenjaju u ovisnosti o nekom čimbeniku. Kojim su uređajem mjerili vrijednosti tlaka, koje je zanimanje pacijenta, bračni status, mjesečna primanja i slično. Komorbiditeti su vezani za kardiovaskularni sustav i bubrežna oboljenja te šećernu bolest i hiperlipidemiju. Tegobe su vjerojatno bile uzrok posezanja za tlakomjerom i dolaska u primarnu zdravstvenu zaštitu pa trebamo ispitati njihovu prirodu, jačinu i način pojave. Osnovni dio svake anamneze trebaju biti i pitanja o funkcijama i navikama te korištenje lijekova kojima ćemo dobiti dodatnu proširenu sliku o našem pacijentu i možebitno nas dovesti na pravi trag uzroka i mogućeg liječenja ove bolesti (76).

Prilikom mjerenja tlaka u ambulantnim uvjetima prvo što moramo napraviti jest objasniti pacijentu postupak kako bi ga opustili, otklonili strah i nelagodu te ga ostaviti da mirno sjedi bez razgovora najmanje 5 minuta. Najčešće tlak mjerimo tako da pacijent sjedi na stolici naslonjen na naslon stolca, a ruka postavljena u razini srca. Prilikom prvog pregleda nužno je izmjeriti tlak na obje ruke te utvrditi postoje li kakva odstupanja od vrijednosti na lijevoj i desnoj strani. Ako se pronađe razlika u sistoličkom tlaku veća od 20mmHg ili u dijastoličkom za 10mmHg potrebno je ispitanika detaljnije pratiti te po potrebi uputiti u specijalističku ambulantu za hipertenziju. Ukoliko je razlika manja od navedenih vrijednosti, kao referentnu vrijednost uzimamo onu veću i ubuduće mjerimo tlak na toj ruci (76). Najčešće pogreške navedene su u Tablici 1. , a upute za pravilno mjerenje arterijskog tlaka u Tablici 2.

Tablica 1. Pogreške položaja ispitanika i njihov utjecaj na arterijski tlak.

(Preuzeto i prilagođeno iz: Jelakovic B, Baretic M, Cikes M, Dika Z, Fistrek Prlic M, Jelakovic A i sur. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian Society of Hypertension of Croatian Medical Association and the Working Group on Hypertension of the Croatian Cardiac Society. *Cardiol Croat.* 2017;12:413-51.)

Dodatna pretraga	Preporuke
Položaj ispitanika	Promjena arterijskoga tlaka
Sjedenje bez naslanjanja leđa	↑dijastolički za 6 mm Hg
Prekrižene noge	↑sistolički za 8 – 10 mm Hg
Nepoduprta ruka	↑tlaka za 8 – 10 mm Hg
Ruka iznad razine desnog atrija	↓lažno
Ruka ispod razine desnog atrija	↑lažno
Prebrzo ispuhivanje balona	↓sistolički lažno, dijastolički lažno ↑

Posebnu pozornost trebalo bi dati i pri odabiru odgovarajuće manžete što pogotovo vrijedi za pretilo osobe. Uz ovo sve trebali bi mjeriti krvni tlak i u stojećem i u sjedećem položaju kako bi se isključila ortostatska hipotenzija što je osobito važno u starijih osoba (25). Nakon dobro uzete anamneze potrebno je napraviti i klinički pregled koji bi se osim mjerenja arterijskog tlaka sastojao od auskultacije srca, karotidnih i bubrežnih arterija, a mogućim pronalaskom nepravilnosti usmjeriti pacijenta na obavljanje daljnjih pretraga. Osim ovog potrebno je napipati puls koji nam može dati informacije o mogućoj fibrilaciji atrija, zatim napraviti EKG kako bi to potvrdili ili isključili (25).

Tablica 2. Mjerenje arterijskog tlaka u ordinaciji

(Preuzeto i prilagođeno prema: Jelakovic B, Baretic M, Cikes M, Dika Z, Fistrek Prlic M, Jelakovic A i sur. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian Society of Hypertension of Croatian Medical Association and the Working Group on Hypertension of the Croatian Cardiac Society. *Cardiol Croat.* 2017;12:413–51.)

Postupak mjerenja arterijskog tlaka

prije početka mjerenja omogućiti ispitaniku da sjedi u miru oko 3 do 5 minuta u prostoriji na sobnoj temperaturi

ispitanik mora sjediti s oba stopala na podu (ne s prekriženim nogama), naslonjen leđima na stolac i rukom oslonjenom na podlogu stola

nadlaktica mora biti oslobođena od odjeće – rukav ne smije biti samo povučen prema gore, nego skinut

učiniti 2 mjerenja u sjedećem položaju s razmakom do 2 minute, pristupiti i trećem mjerenju ako se prva dva znatno razlikuju (>20/10 mmHg)

Izračunati srednju vrijednost zadnjih dvaju mjerenja.

u bolesnika s fibrilacijom atriya ili drugim nepravilnostima srčanog ritma učiniti više mjerenja, po mogućnosti koristiti se hibridnim uređajima uz auskultacijsku metodu

koristiti se standardnom orukvicom (12 cm širokom i 35 cm dugom), ali imati u ordinaciji orukvicu za nadlaktice opsega većeg od 32 cm, kao i manje orukvice za mršavije osobe

pripremiti orukvicu na razini desnog atriya, bez obzira na položaj ispitanika

pri primjeni auskultacijske metode koristiti se I. fazom Korotkoffljevih šumova za sistolički tlak i V. fazom za dijastolički tlak

pri prvom pregledu izmjeriti arterijski tlak nad objema rukama, a u slučaju razlike ubuduće mjeriti arterijski tlak na ruci s izmjerenim većim vrijednostima

mjeriti arterijski tlak nakon 1 i 3 minute stajanja u starijih ispitanika, bolesnika sa šećernom bolesti i u drugih stanja pri kojima postoji sumnja ili mogu biti praćeni ortostatskom hipotenzijom

mjeriti frekvenciju srca palpacijom radijalne arterije u trajanju od 30 sekundi ako se ne rabi uređaj koji automatski mjeri i frekvenciju

Laboratorijske pretrage nam također mogu biti od velike važnosti i koriste nam za otkrivanje čimbenika rizika koje možda nismo saznali prilikom uzimanja anamneze, a koji pak mogu razjasniti radi li se o primarnoj ili sekundarnoj hipertenziji te omogućit procjenu rizika za kardiovaskularne bolesti. Najvažnije nalaze i pretrage koje naručujemo u laboratoriju su navedene u Tablici 3, a dodatne pretrage koje nam mogu pomoći su navedene u Tablici 4 (25,76).

Tablica 3. Rutinski nalazi i pretrage (Preuzeto i prilagođeno prema: Jelakovic B, Baretic M, Cikes M, Dika Z, Fistrek Prlic M, Jelakovic A i sur. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian Society of Hypertension of Croatian Medical Association and the Working Group on Hypertension of the Croatian Cardiac Society. *Cardiol Croat.* 2017;12:413–51)

Rutinski nalazi i pretrage

hemoglobin i/ili hematokrit

glukoza u krvi natašte

kolesterol: ukupni, LDL, HDL

trigliceridi

kalij i natrij u serumu

urati

serumski kreatinin

analiza urina test trakom

sediment urina

albuminurija

12-kanalni elektrokardiogram

Kratice: LDL – Lipoprotein niske gustoće (*engl. Low-density lipoprotein, LDL*), HDL – Lipoprotein visoke gustoće (*engl. high-density lipoprotein, HDL*).

Tablica 4. Dodatne pretrage ovisno o rezultatima rutinskih testova, anamnezi i statusu (Preuzeto i prilagođeno prema: Jelakovic B, Baretic M, Cikes M, Dika Z, Fistrek Prlic M, Jelakovic A i sur. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian Society of Hypertension of Croatian Medical Association and the Working Group on Hypertension of the Croatian Cardiac Society. *Cardiol Croat.* 2017;12:413–51)

Dodatna pretraga	Preporuke
Hemoglobin A1c	ako je glukoza u krvi natašte > 5,6 mmol/l ili postoji anamneza šećerne bolesti
Proteinurija kvantitativno	ako je pozitivna proteinurija na testnoj traci
Natrij i kalij u 24-satnoj mokraći	
Ehokardiografija	ovisno o anamnezi, snimljenom EKG, kliničkom nalazu i vrijednosti NT-proBNP
24-satno snimanje elektrokardiograma	ovisno o anamnezi, snimljenom EKG, kliničkom nalazu i vrijednosti NT-proBNP
Doppler karotida	ovisno o anamnezi i kliničkom nalazu
Doppler renalnih arterija ili krvnih žila nogu	ovisno o anamnezi i kliničkom nalazu
Mjerenje brzine pulsnoaga vala	ako je tehnički moguće
Određivanje indeksa gležanj / nadlaktica	ovisno o anamnezi i kliničkom nalazu
Pregled fundusa	nije rutinska pretraga

Kratice: EKG – elektrokardiogram, NT-proBNP (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*)

Procjena bolesnika s arterijskom hipertenzijom zahtijeva više od samo izmjerenog povišenog arterijskog tlaka ponavljanim mjerenjima. Također treba uraditi procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti i prepoznavanje značajki koje mogu biti uzrok sekundarnog tipa ove bolesti. Neke od ovih pretraga su navedeni rutinski testovi ili pak dodatne pretrage kao što smo naveli, međutim za neke pacijente ni to nam neće biti od pomoći jer je moguće da se radi o rijetkim nasljednim oblicima hipertenzije povezanim s mutacijom jednog gena (77-79).

U novije vrijeme sve češće se pribjegava i preciznijim te dugoročnijim mjerenjima vrijednosti arterijskog tlaka pa „zlatni standard“ u dijagnostici arterijske hipertenzije postaje KMAT. U prilog ovoj metodi idu desetljeća istraživanja koja su potvrdila kako KMAT bolje korelira s (ne)smrtonosnim kardiovaskularnim (KV) događajima, bolji je u predviđanju

asimptomatskih oštećenja ciljnih organa te bolje procjenjuje KV rizik kako u hipertoničara, tako i u normotoničara. Uređaji za KMAT teški su manje od 0,5 kg, postavljaju se namještanjem orukvice na nedominantnu ruku, djeluju kao potpuno automatski oscilometrijski uređaji i registriraju vrijednosti AT-a kroz 24 sata ili dulje. Uređaj mjeri tlak svakih 15 – 20 min tijekom dana i svakih 30 minuta tijekom noći. Njegova je korist višestruka. Omogućuje snimanje i prikaz kretanja arterijskog tlaka u 24 sata, što je daleko značajnije od jednokratnog povremenog ambulantnog mjerenja tlaka. Omogućuje identifikaciju pacijenata sa “sindromom bijele kute”, pacijente s maskiranom hipertenzijom. Pomaže u otkrivanju hipotenzivne krize u pacijenata na antihipertenzivnoj terapiji. Pokazuje kakav je odgovor na liječenje antihipertenzivima (80).

Novije metode mjerenja arterijskog tlaka trenutno su na razmatranju, a jedna od njih je i neizravno mjerenje krvnog tlaka iz fotopletizmograma (PPG) koji se istovremeno snimaju sa zapešća i vrha prsta. Signali su zabilježeni od 111 sudionika, a različite morfološke značajke dobivene su iz PPG-a i njegove druge izvedenice, pletizmograma ubrzanja (APG). Štoviše, iz snimljenih PPG-ova dobivene su različite mjere prolaznog vremena pulsa (PTT) i brzine pulsog vala (PWV). Srednje apsolutne pogreške od 6,77 i 4,82 mmHg postignuti su u usporedbi s mjerenjima s validiranog komercijalnog oscilometrijskog sfigmomanometra. Analiza značajki pružila je uvid u važnost značajki za procjenu BP i pokazala da te značajke nisu iste za SBP i DBP. Koristeći najviše rangirane značajke 15 i 13 dobivene algoritmom pomicanja unatrag, srednje apsolutne pogreške smanjene su na 5,31 i 4,62 mmHg za SBP i DBP. Međutim, optimalni optimalni skupovi značajki koje osigurava genetski algoritam za procjenu SBP/DBP doveli su do najnižih srednjih apsolutnih pogrešaka od 4,94/4,03. Ovi rezultati u usporedbi s prethodnim studijama i dostupnim standardima sugeriraju da je metoda obećavajuća zamjena za oscilometrijske tlakomjere koji se mogu praktično koristiti za kontinuirano praćenje krvnog tlaka (81).

Procjena kardiovaskularnog rizika je sljedeće što moramo procijeniti nakon postavljanja dijagnoze arterijske hipertenzije. Apsolutna vrijednost krvnog tlaka u kombinaciji s rizičnim čimbenicima, oštećenjima ciljnih organa ili pridruženim bolestima odlučit će hoćemo li i koju ćemo terapiju uvesti našem bolesniku. Kardiovaskularni rizik podijeljen je u šest kategorija po ESH/ESC smjernicama iz 2018. godine: nizak, nizak do umjeren, umjeren, umjeren do visok, visok i vrlo visok rizik (Slika 4.) (82).

Stupanj bolesti arterijske hipertenzije	Drugi rizični faktori (RF) ili bolesti	Arterijski tlak (BP) izražen u mmHg			
		Visoki normalni SBP 130-139 DBP 85-89	Stupanj 1 P 140-159 DBP 90-99	Stupanj 2 SBP 160-179 DBP 100-109	Stupanj 3 SBP \geq 180 or DBP \geq 110
Stupanj 1 (ne kompliciran)	Bez rizičnih faktora	Nizak rizik	Nizak rizik	Umjeren rizik	Visok rizik
	1-2 RF	Nizak rizik	Umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik
	\geq 3 RF	Nizak do umjeren rizik	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik
Stupanj 2 (asimptomatska bolest)	Multipla organska bolest, 3 stupanj KBZ ili diabetes mellitus bez oštećenja organa	Umjeren do visok rizik	Visok rizik	Visok rizik	Vrlo visok rizik
Stupanj 3 (ustaljena bolest)	Utemeljena kardiovaskularna bolest, KBZ \geq 4 st. ili diabetes mellitus sa oštećenjem organa	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik

Slika 4. Stratifikacija kardiovaskularnog rizika po ESH/ESC smjernicama iz 2018.godine (Preuzeto i prilagođeno iz: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.)

Klinički pokazatelji koje koristimo u procjeni ukupnog kardiovaskularnog rizika sastoje se od anamnestičkih i laboratorijskih podataka, markeri oštećenja ciljnih organa (EKG, UZV srca, kreatinin klirens, mikroalbuminurija i doppler karotida), dijagnoza dijabetesa te metaboličkog sindroma i prisustvo kardiovaskularne i/ili bubrežne bolesti. Uz ovo rutinski bi bilo ovakvim pacijentima odrediti i neke druge parametre kao što su hemoglobin i hematokrit, GUK natašte, lipidogram, K+, mokraćna kiselina, kreatinin te mikroskopski pregled mokraće (82).

1.1.5. Prevencija

Redovita konzumacija prehrane s visokim udjelom natrija, energetski bogate hrane, hrane s visokim udjelom masti, rafiniranih ugljikohidrata, šećera i malo voća i povrća doprinosi povećanom riziku od razvoja hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (84). Nedavne preporuke o prehrani naglašavaju sveukupne obrasce prehrane i njihov odnos između hrane i krvnog tlaka. DASH dijeta (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) i modifikacije DASH prehrane, zajedno sa smanjenjem unosa natrija, pokazuju smanjenje krvnog tlaka ovisno o dozi. Provedba digitalnih intervencija u načinu života temeljenih na DASH dijeti bila je učinkovita i pokazuje potencijal za kliničku primjenu (84). DASH dijeta posebno je uspješna kada se kombinira s drugim učinkovitim intervencijama za snižavanje krvnog tlaka kao što je smanjen unos natrija u prehrani (86).

Usvajanje prehrane bogate biljnom hranom, cjelovitim žitaricama, nemasnim mliječnim proizvodima i unosom natrija u normalnim granicama može biti učinkovito u prevenciji i liječenju hipertenzije. Utvrđeno je da su ove dijete učinkovitije u starijih osoba i osoba s hipertenzijom, osobito u studijama koje su davale obroke ili često savjetovala o prehrani (84). Epidemiološka istraživanja podupiru činjenicu da i preventivne životne intervencije (redovita tjelesna tjelovježba, upravljanje tjelesnom težinom i zdravi obrasci prehrane) i druge manje tradicionalne preporuke kao što su smanjivanje stresa i promicanje adekvatnih obrazaca spavanja u kombinaciji s cirkadijalnim ritmom dovode do smanjenja učestalosti oboljevanja od arterijske hipertenzije. Slikoviti prikaz utjecaja zdravog životnog stila na fiziologiju i utjecaj na arterijsku hipertenziju možemo vidjeti i na Slici 5 (85).

Snažni dokazi pokazuju da izvođenje umjerene do snažne tjelesne aktivnosti, osobito aerobne vježbe, i poboljšanje kardiorespiratorne kondicije smanjuju razinu krvnog tlaka i smanjuju incidenciju hipertenzije. Iako su dokazi ograničeni, čini se da je izvođenje vježbi otpora ili poboljšanje mišićne snage povezano s manjom incidencijom ove bolesti. Uz to navodi se kako i smanjenje vremena sjedenja ili zamjena vremena sjedenja tjelesnom aktivnošću može sniziti krvni tlak (87). Studije modeliranja sugeriraju da bi pomak prema dolje od samo 2 mmHg u populacijskoj distribuciji dijastoličkog krvnog tlaka rezultirao 17% smanjenja incidencije hipertenzije, 14% smanjenja rizika od moždanog udara i prolaznih ishemijskih napada i 6% smanjenja rizika od koronarne bolesti srca (88).

1.1.6. Liječenje

ACC/AHA smjernice za liječenje hipertenzije temelje se na dokazima i sveobuhvatne su, pokrivajući gotovo sve aspekte hipertenzije, uključujući dijagnozu, evaluaciju i praćenje bolesnika, sekundarne uzroke kao i liječenje lijekovima i ne-lijekovima. Smjernica stavlja značajan (i odgovarajući) naglasak na strategije potrebne za točno mjerenje krvnog tlak (89).

Navedene smjernice odvojile su prag arterijskog tlaka za dijagnozu hipertenzije od praga za započinjanje farmakološke terapije. Bolesnici visokog rizika, oni sa dijabetesom, kronični bubrežni bolesnici (eGFR <60 ml/min/1,73 m² i/ili omjer albumina u urinu: kreatinin \geq 300 mg/g), pacijenti s transplantiranim bubregom, zatajenje srca sa smanjenom ili očuvanom frakcijom izbacivanja, poznati kardiovaskularni bolesnici, periferna arterijska bolest i/ili \geq 10% desetogodišnji rizik od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD) kvalificiraju se za terapiju antihipertenzivnim lijekovima kada je krvni tlak stalno \geq 130 sistolički i/ili \geq 80 mm Hg; ciljni tlak tijekom liječenja je <130/80 mm Hg. 10-godišnjem kalkulatoru rizika od ASCVD-a možete pristupiti na www.cvriskcalculator.com.

Sekundarna (nelakunarna) prevencija moždanog udara u bolesnika koji nisu uzimali antihipertenzivne lijekove jedini je visokorizični komorbiditet za koji se preporučuje prag početka liječenja od 140/90 mm Hg. Međutim, ciljni krvni tlak tijekom liječenja je <130/80 mm Hg (90).

Bolesnici s nižim rizikom (ispod 65 godina), definirani kao oni bez gore navedenih visokorizičnih komorbiditeta i 10-godišnjeg rizika od ASCVD-a <10%, preporučuju se za terapiju antihipertenzivnim lijekovima kada je krvni tlak \geq 140/90 mm Hg. Slično većini visokorizičnih hipertoničara, njihov ciljni tlak je <130/80 mm Hg (90).

Samo promjene u prehrani i načinu života trebaju se propisati osobama s hipertenzijom bijelog mantila, povišenim krvnim tlakom i hipertenzijom prvog stupnja koji ne ispunjavaju uvjete za početnu terapiju antihipertenzivnim lijekovima (90).

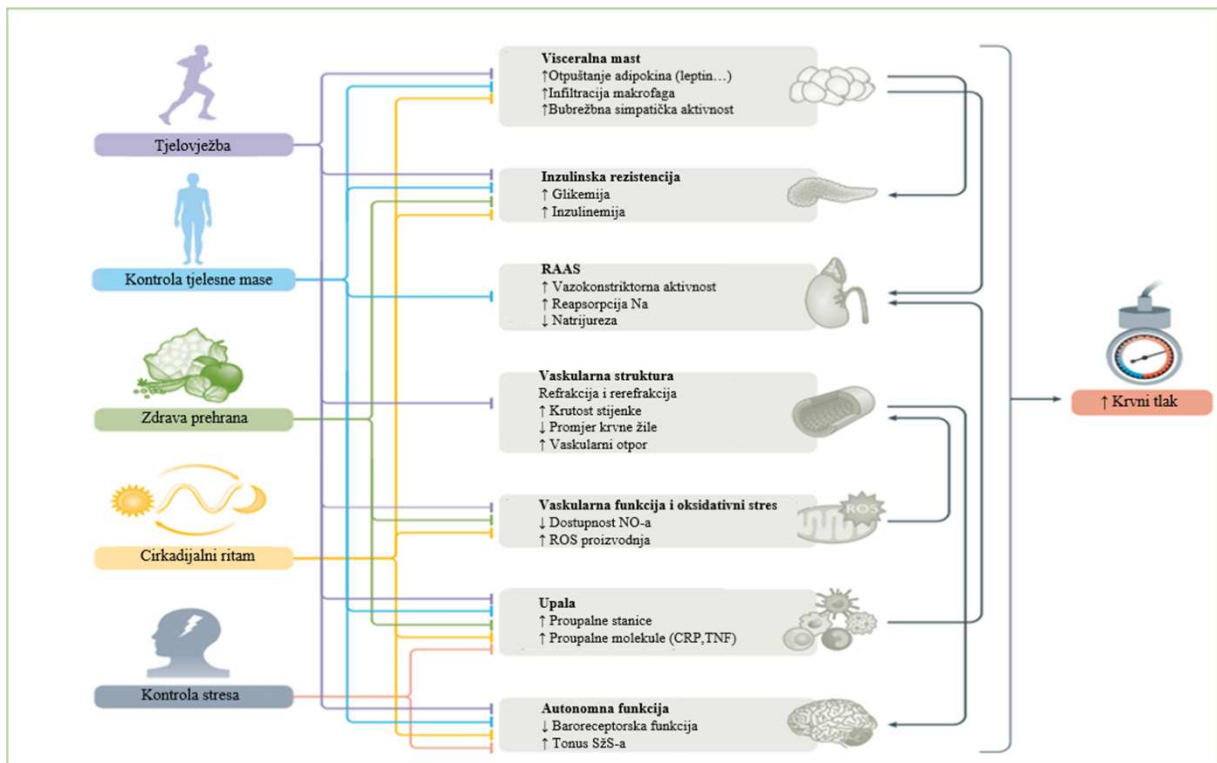
1.1.6.1. Promjena životnih navika

Odabir zdravog načina života može spriječiti ili odgoditi pojavu hipertenzije i može smanjiti kardiovaskularni rizik (91,92). Učinkovite promjene načina života mogu biti dovoljne da se odgodi ili spriječi potreba za terapijom lijekovima u bolesnika s hipertenzijom 1. stupnja. Oni također mogu pojačati učinke terapije za snižavanje krvnog tlaka, ali nikada ne smiju odgađati početak terapije lijekovima u bolesnika s oštećenjem organa posredovano

hipertenzijom ili s visokom razinom kardiovaskularnog rizika. Glavni nedostatak promjene načina života je loša postojanost tijekom vremena (93,94).

Preporučene mjere načina života za koje se pokazalo da smanjuju krvni tlak su ograničenje soli, umjerena konzumacija alkohola, velika konzumacija povrća i voća, smanjenje tjelesne težine i održavanje idealne tjelesne težine te redovita tjelesna aktivnost (91).

Osim toga, pušenje duhana ima akutni produljeni presorski učinak koji može povisiti dnevni ambulantni krvni tlak (92).



Slika 5. Utjecaj zdravog životnog stila na vrijednosti arterijskog tlaka

(Preuzeto i prilagođeno iz: Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordoñas JM, Ruilope LM i sur. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:251-75.)

Postoje dokazi o uzročnoj vezi između unosa natrija i krvnog tlaka, a pokazalo se da prekomjerna konzumacija natrija (>5 g natrija dnevno, npr. jedna mala čajna žličica soli dnevno) ima presorski učinak i povezana je s povećanom prevalencijom hipertenzije i porastom sistoličkog tlaka s godinama (95). Suprotno tome, pokazalo se da ograničenje natrija ima učinak na snižavanje krvnog tlaka u mnogim ispitivanjima. Nedavna meta-analiza ovih ispitivanja pokazala je da je smanjenje od 1,75 g natrija dnevno (4,4 g soli na dan) povezano s prosječnim smanjenjem sistolički/dijastolički tlak od 4,2/2,1 mmHg, s izraženijim učinkom (-5,4/- 2,8

mmHg) u osoba s hipertenzijom (96). Povećani unos kalija povezan je sa smanjenjem krvnog tlaka i može imati zaštitni učinak, modificirajući time povezanost između unosa natrija, krvnog tlaka i KVB -a (97).

Hipertenzivne bolesnike treba savjetovati da jedu zdravu uravnoteženu prehranu koja sadrži povrće, mahunarke, svježe voće, nemasne mliječne proizvode, cjelovite žitarice, ribu i nezasićene masne kiseline (osobito maslinovo ulje), te da imaju nisku konzumaciju crvenog mesa i zasićene masne kiseline (98-100). Mediteranska prehrana uključuje mnoge od ovih hranjivih tvari i namirnica, uz umjerenu konzumaciju alkohola (uglavnom vina uz obroke). Brojne studije i meta-analize (98-101). su pokazale da je mediteranska prehrana povezana sa smanjenjem kardiovaskularnih događaja i smrtnosti od svih uzroka.

RCT u visokorizičnih osoba na mediteranskoj prehrani tijekom 5 godina pokazao je 29% smanjenje kardiovaskularnog rizika u usporedbi s kontrolnom prehranom s niskim udjelom masti i 39% smanjenje moždanog udara (101). Mediteranska prehrana također je značajno smanjila ambulantni krvni tlak, razinu glukoze u krvi i lipida (102). Prehranu bi trebale pratiti druge promjene načina života kao što su tjelesna vježba i gubitak težine (92).

Tjelesna aktivnost izaziva akutni porast krvnog tlaka, posebno SBP, nakon čega slijedi kratkotrajni pad tlaka ispod početne vrijednosti. Epidemiološke studije sugeriraju da redovita aerobna tjelesna aktivnost može biti korisna i za prevenciju i liječenje hipertenzije, te za smanjenje kardiovaskularnog rizika i smrtnosti. Meta-analiza RCT-ova, koji se oslanjaju na samoprocjenu vježbe i nužno su nezaslijepjeni, pokazala je da aerobni trening izdržljivosti, dinamički trening otpora i izometrijski trening smanjuju SBP i DBP u mirovanju za 3,5/2,5, 1,8/3,2 i 10,9/6,2 mmHg, odnosno u općoj populaciji (103).

Trening izdržljivosti, ali ne i druge vrste treninga, više snižava krvni tlak u hipertenzivnih sudionika (8,3/5,2 mmHg). Redovita tjelesna aktivnost nižeg intenziteta i trajanja snižava krvni tlak manje od treninga umjerenog ili visokog intenziteta, ali je povezana s najmanje 15% smanjenjem smrtnosti u kohortnim studijama (104,105).

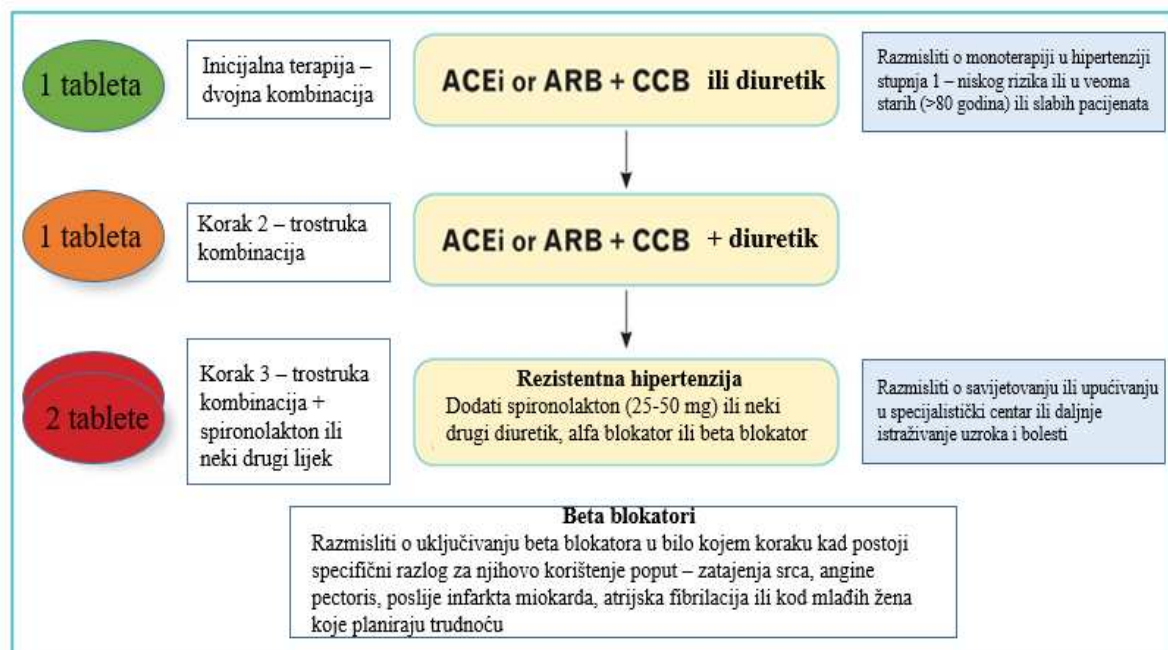
Navedeni dokazi sugeriraju da hipertenzivne bolesnike treba savjetovati da sudjeluju u najmanje 30 minuta dinamičke aerobne vježbe umjerenog intenziteta (hodanje, trčanje, vožnja bicikla ili plivanje) 5-7 dana tjedno. Također se može savjetovati izvođenje vježbi otpora 2-3 dana tjedno. Za dodatnu korist u zdravih odraslih osoba, preporučuje se postupno povećanje aerobne tjelesne aktivnosti na 300 minuta tjedno umjerenog intenziteta ili 150 minuta tjedno aerobne tjelesne aktivnosti snažnog intenziteta ili na njihovu kombinaciju (92).

1.1.6.2. Farmakološka terapija

Većina bolesnika trebat će terapiju lijekovima uz mjere životnog stila kako bi se postigla optimalna kontrola krvnog tlaka. U prethodnim Smjernicama preporučeno je pet glavnih klasa lijekova za liječenje hipertenzije: ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora (ARB), beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala (CCB) i diuretici (tiazidi i diuretici slični tiazidima kao što su klortalidon i indapamid), na temelju: dokazane sposobnosti smanjiti krvni tlak; dokazi iz placebom kontroliranih studija da smanjuju kardiovaskularne događaje i dokazi o širokoj ekvivalenciji ukupnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, uz zaključak da korist od njihove uporabe pretežno proizlazi iz snižavanja krvnog tlaka. Ovi zaključci su u međuvremenu potvrđeni nedavnim meta-analizama (106-109).

Ove meta-analize su izvijestile o razlikama specifičnim za uzroke u ishodima između nekih lijekova (npr. manje prevencije moždanog udara s beta-blokatorima i manje prevencije zatajenja srca s CCB-ima); međutim, sveukupno, glavni kardiovaskularni ishodi i smrtnost bili su slični s liječenjem temeljenim na početnoj terapiji sa svih pet glavnih klasa liječenja. Ove Smjernice stoga preporučuju da istih pet glavnih klasa lijekova treba činiti osnovu antihipertenzivne terapije. Postoje uvjerljive ili moguće kontraindikacije za svaku klasu lijekova i preferencijalna upotreba nekih lijekova za neka stanja, kao što je objašnjeno u nastavku. Također postoje dokazi da postoje razlike u postojanju i stopama prekida uzimanja glavnih klasa lijekova (110,111).

Liječenje hipertenzije prvenstveno se temelji na kombinacijama ACE inhibitora ili ARB-a s CCB-om i/ili diureticima sličnim tiazidima/tiazidima. Ove su kombinacije sada široko dostupne u jednoj tableti i u nizu doza, olakšavajući pojednostavljenje liječenja, fleksibilno propisivanje i povećanje od nižih do viših doza. Kombinirana terapija koja uključuje ACE inhibitor ili ARB s CCB-om ili tiazidnim/tiazidima sličnim diureticima komplementarna je jer i CCB ili diuretici aktiviraju RAS, na što će se suprotstaviti njihova kombinacija s ACE inhibitorom ili ARB-om. Kombinacija ovih lijekova također će ograničiti potencijalne nuspojave povezane s monoterapijom diureticima ili CCB-om, smanjujući rizik od hipokalemije zbog diuretika i smanjujući prevalenciju perifernih edema zbog CCB-a (112).



Slika 6. Osnovna strategija liječenja nekomplikirane hipertenzije lijekovima

(Preuzeto i prilagođeno iz: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.)

1.2. Mediteranska prehrana

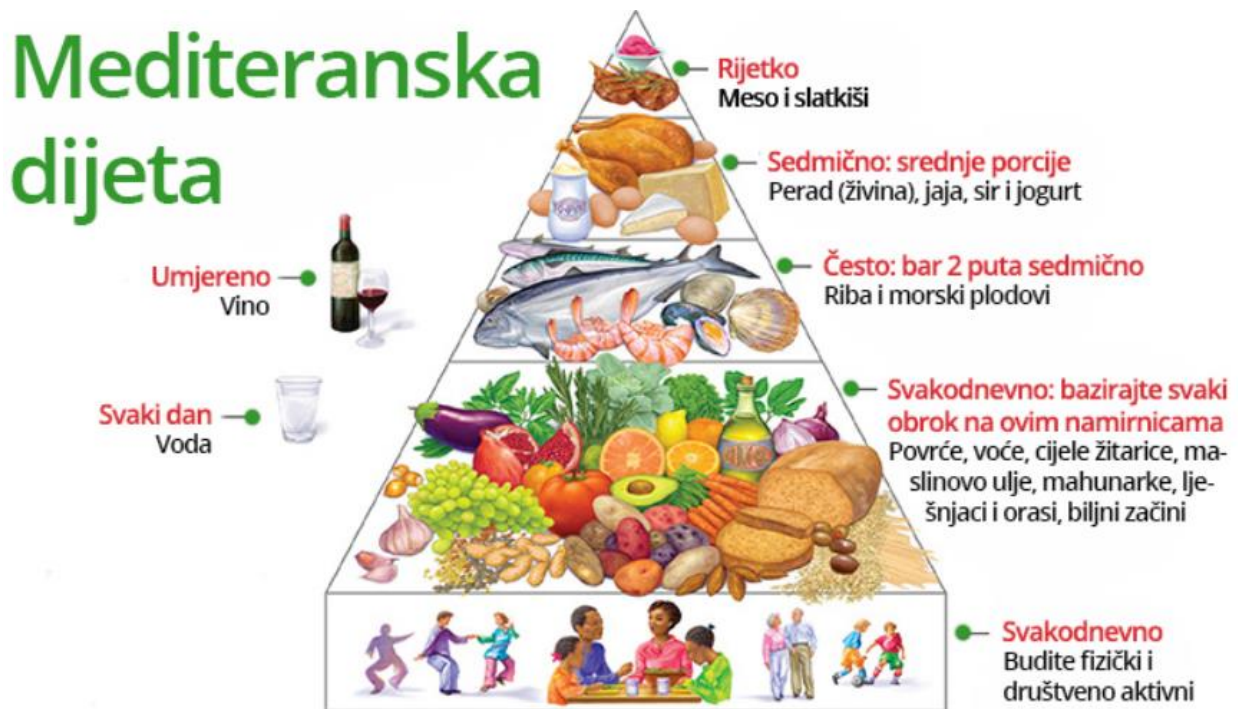
Tradicionalne prehrambene navike na zemljopisnim područjima koja okružuju Sredozemno more, razlikuju se nekim izborom hrane i načinima kuhanja specifičnim za svaku zemlju i kulturu, ali dijele zajednički skup osnovnih kvaliteta (113). Specifična dijetalna dimenzija mediteranskog načina života sastoji se od biljne kuhinje koja koristi povrće, voće, žitarice, orašaste plodove i mahunarke, od kojih se većina kuha uz dodavanje značajnih količina maslinovog ulja, uz umjerenu upotrebu ribe, morskih ili mliječnih proizvoda, te ograničen unos mesa i alkohola (uglavnom crnog vina) (114). Ovaj jedinstveni obrazac prehrane, rezultat je složene i tisućljetne interakcije između prirodnih prehrambenih resursa dostupnih u mediteranskom okolišu i ljudskog elementa koji je nastanjivao mediteranski bazen kroz povijest, a postao je dragocjen medicinski alat u suvremenom svijetu (115).

Kovanje pojma “Mediteranska prehrana” i njegov prodor u svijet medicinske javnosti omogućio je rad Ancela Keysa, američkog znanstvenika koji je prvi uočio vezu između niske incidencije kardiovaskularnih bolesti u nekim tradicionalnim mediteranskim zemljama (116). Istraživanja koja su uslijedila potvrdila su prednosti koje donose mediteranske dijetalne intervencije ne samo u primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, već i u terapijskom pristupu pretilosti, dijabetesa tipa 2, metaboličkog sindroma, raka ili neurodegenerativnih bolesti (117,118).

U trenutku kada je prepoznavanje zdravstvenih dobrobiti mediteranske prehrane postalo univerzalno, njezina je paradoksalna sudbina da je u opasnosti da nestane na svojim domovinskim područjima. Globalizacija, uvoz zapadnjačkih navika, promjene u načinu života i okolišu specifičnom za modernu civilizaciju donijeli su težak danak tradicionalnoj mediteranskoj prehrani (119). U isto vrijeme, kada ga međunarodne smjernice uključuju među preporučene obrasce zdrave prehrane, Organizacija Ujedinjenih naroda za obrazovanje, znanost i kulturu (UNESCO) smatra mediteransku prehranu “nematerijalnom kulturnom baštinom hitne zaštite” (120,121). Opći opisi mediteranske prehrane slični su među publikacijama, odnosno naglašavaju iste ključne komponente.

Smjernice ukazuju na visok unos ekstra djevičanskog (hladno prešanog) maslinovog ulja, povrća - uključujući lisnato zeleno povrće, voće, žitarice, orašaste plodove i mahunarke, umjereni unos ribe i drugog mesa, mliječnih proizvoda i crnog vina, te niske unose jaja i slatkiša. Svaki opis daje naznaku učestalosti konzumiranja te hrane, na primjer često, dnevno, dva tjedna i količine u prehrani, opisane subjektivnim pojmovima kao što su obilje, visoka, umjerena, niska, neka i velika. Većini nedostaju konkretni prijedlozi za broj porcija ili veličinu

serviranja i ne navode količine aditiva u prehrani, kao što su umaci, začini, čaj, kava, sol, šećer ili med.



Slika 7. Mediteranska dijeta

(Preuzeto i prilagođeno iz: Mediteranska prehrana. Hipokrat - kako živjeti zdravo | Neka hrana bude tvoj lijek, a tvoj lijek neka bude tvoja hrana. Hipokrat; 2020.)

Najčešće se preporučeni brojevi porcija za ove skupine hrane predstavljaju kao piramida prehrane. Dijetalne piramide smatraju se korisnim načinom za prikaz općih načela prehrane uključujući približne preporuke za količine grupa hrane (tj. one koje se konzumiraju u najvećim količinama pojavljuju se u najvećem dijelu piramide) (122).

Tri piramide odabrane su kao reprezentativni uzorak za ovaj pregled, iako postoji nekoliko drugih. Godine 1993. prvu takozvanu MedDiet piramidu proizveo je Oldway's Preservation and Exchange Trust koja je ažurirana 2009. Smjernice o grčkoj prehrani iz 1999. temelje se na tradicionalnoj mediteranskoj prehrani i također su izražene u obliku piramide. Treći piramidalni model prehrane objavio je 2010. godine Mediterranean Diet Foundation (MDF), zamišljen kao fleksibilan, opći prikaz mediteranske prehrane (122-126).

U tradicionalnim mediteranskim populacijama svakodnevni fizički zadaci (tj. učinak radnika) umjesto planirane tjelovježbe pridonijeli su trošenju energije i prevenciji prekomjerne tjelesne težine i pretilosti. Stoga usvajanje mediteranskog obrasca prehrane od strane sjedećih

populacija koje žive u industrijaliziranim zemljama možda neće imati iste koristi osim ako nije spojeno s redovitom tjelesnom aktivnošću. Poboľšana osjetljivost na inzulin kao odgovor na povećanje tjelesne aktivnosti naglašava važnost tjelovježbe uz prehranu za prevenciju kardiovaskularnih komplikacija. Dnevna umjerena tjelesna aktivnost ekvivalentna brzom hodanju u trajanju od 30-60 minuta sigurna je i učinkovita preporuka za smanjenje rizika. Slika 8. sažima ključne preporuke USDA za tjelesnu aktivnost na temelju dobi. To uključuje prijedloge da djeca i adolescenti (6 do 17 godina) trebaju raditi 1 sat ili više tjelesne aktivnosti dnevno; sve odrasle osobe (18 do 64 godine) trebaju izbjegavati neaktivnost; a starije odrasle osobe (65 godina i starije) trebaju slijediti smjernice za odrasle (122).

Usporedba prehrambenih preporuka za tri piramide mediteranske prehrane.

Hrana	Oldway's Preservation and Trust (2009) [21]	Zaklada mediteranske prehrane (2011.) [5]	1999. grčke dijetetske smjernice (1999.) [22] ¹
Maslinovo ulje	Svaki obrok	Svaki obrok	Glavni dodani lipid
Povrće	Svaki obrok	≥2 poslužuje svaki obrok	6 serviranja dnevno
Voće	Svaki obrok	1-2 služi svaki obrok	3 serviranja dnevno
Kruhovi i žitarice	Svaki obrok	1-2 služi svaki obrok	8 serviranja dnevno
Mahunarke	Svaki obrok	≥2 posluživanja tjedno	3-4 posluživanja tjedno
Orašasti plodovi	Svaki obrok	1-2 serviranja dnevno	3-4 posluživanja tjedno
Riba / Plodovi mora	Često, barem dva puta tjedno	≥2 posluživanja tjedno	5-6 porcija tjedno
Jaja	Umjerene porcije, dnevno do tjedno	2-4 posluživanja tjedno	3 porcije tjedno
Perad	Umjerene porcije, dnevno do tjedno	2 posluživanja tjedno	4 porcije tjedno
Mliječni proizvodi	Umjerene porcije, dnevno do tjedno	2 serviranja dnevno	2 serviranja dnevno
crveno meso	Rjeđe	<2 serviranja tjedno	4 porcije mjesečno
Slatkiši	Rjeđe	<2 serviranja tjedno	3 porcije tjedno
crno vino	U umjerenosti	Umjereno i poštujući društvena uvjerenja	Svakodnevno u umjerenim količinama

[Otvorite u zasebnom prozoru](#)

¹ Veličine porcije navedene kao: 25 g kruha, 100 g krumpira, 50-60 g kuhane tjestenine, 100 g povrća, 80 g jabuke, 60 g banane, 100 g naranče, 200 g dinje, 30 g grožđa, 1 šalica mlijeka ili jogurta, 1 jaje, 60 g mesa, 100 g kuhanog suhog graha.

Slika 7. Usporedba MedDiet piramida

(Preuzeto i prilagođeno iz: Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean diet; A literature review. *Nutrients*. 2015;7:9139-53.)

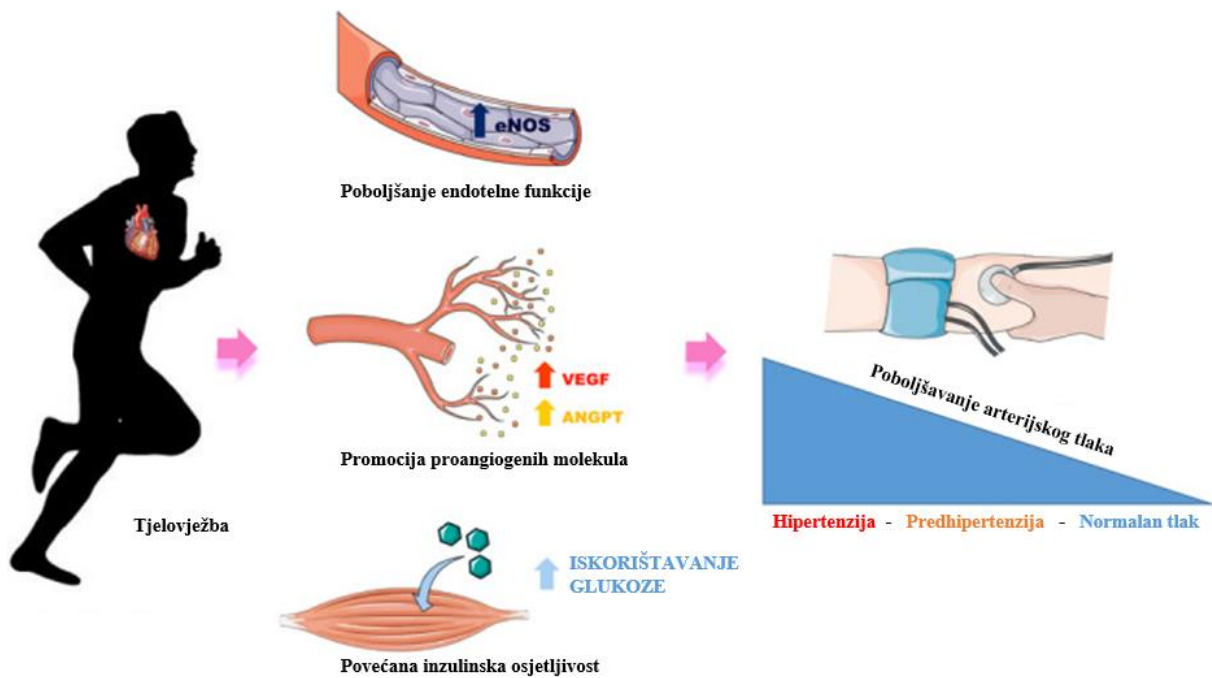
Tablica 5. Preporuke tjeleovježbe

(Preuzeto i prilagođeno prema: 2015-2020 Dietary Guidelines Health.gov. [citirano 10. srpnja 2022].)

Broj godina	Preporuke
6 do 17 godina	<p>Djeca i adolescenti trebaju imati 60 ili više minuta fizičke aktivnosti dnevno</p> <p>Aerobno: većina od tih 60 minuta u danu bi trebala biti umjerena ili teža aerobna tjeleovježba najmanje 3 dana u tjednu</p> <p>Trening snage: uključuje jačanje muskuloskeletnog sustava najmanje 3 dana u tjednu</p> <p>Svi odrasli bi trebali izbjegavat neaktivnost</p>
18 do 64 godine	<p>Odrasli koji sudjeluju u bilo kakvoj fizičkoj aktivnosti imaju zdravstveni benefit, a pr tom se misli na najmanje 150 minuta tjedno umjerene fizičke aktivnosti ili 75 minuta tjedno teže fizičke aktivnosti</p> <p>Za popravak zdravstvenog stanja i povećanje benefita tjeleovježbe odrasli bi trebali povećati svoju fizičku aktivnost na 300 minuta tjedno umjerene ili 150 minuta tjedno teže fizičke aktivnosti te ujedno uvesti i vježne snage</p> <p>Starije osobe trebali bi sljediti navedene upute</p>
65 i više	<p>Biti fizički aktivan u skladu sa svojim mogućnostima i kondicijom kako bi održali odnosno popravili svoje zdravstveno stanje</p>

1.3. Tjelesna aktivnost

Posljednjih desetljeća, nekoliko studija je otkrilo da tjelovježba i fitness imaju blagotvorne učinke na opću populaciju, smanjujući relativni rizik od smrti za 20%-35% posebno smrt uzrokovanu kardiovaskularnim bolestima (128). Definicija “vježbe” koju je dao Američki koledž sportske medicine glasi “Svaka aktivnost koja uključuje stvaranje sile od strane aktiviranog mišića koja rezultira poremećajem homeostatskog stanja.” Iza ove opće definicije prepoznaju se različite kategorije vježbanja koje se razlikuju po vrsti, intenzitetu i trajanju. Kako je uspjeh farmakoloških terapija povezan s optimalnom dozom, tako i za “vježbanje” potencijalni terapijski učinak snažno ovisi o “dozi”, koja proizlazi iz optimalnog intenziteta i trajanja. Ova kritična točka otvorila je opsežno istraživanje s ciljem razmatranja treninga vježbanja u terapijskim planovima za liječenje sistemskih poremećaja poput dijabetesa i hipertenzije. Značajni dokazi u literaturi podupiru učinkovitost fitnessa na hipertenziju (128).



Slika 8. Učinak tjelesne aktivnosti na organizam

(Preuzeto i prilagođeno prema: Gambardella J, Morelli MB, Wang X-J, Santulli G. Pathophysiological mechanisms underlying the beneficial effects of physical activity in hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2020;22:291-5.)

Pokazalo se da tjelesna tjeleovježba ima povoljan učinak na krvni tlak, putem mehanizama prilagodbe koji kulminiraju i hemodinamskim i metaboličkim promjenama. Nekoliko studija pokazuje da učinci tjelesnog vježbanja na krvni tlak ovise o dozi (129,130,131). Štoviše, korisni učinci ovise o vrsti vježbanja (132-138) . Važno je da je trening s otporom kontraindiciran u prisutnosti nestabilnih kardiovaskularnih stanja, uključujući nekontroliranu tešku hipertenziju (139,140).

Stoga je imperativ naglasiti da se za svakog pojedinca mora izraditi poseban plan treninga koji uključuje specifičnu vrstu i dozu vježbanja. U skladu s tim, prije početka vježbi potrebno je provesti stresno testiranje. Tjelesna aktivnost ostaje potencijalno terapijsko i preventivno sredstvo, koje zahtijeva daljnja istraživanja kako bi se podržao potpuno personalizirani terapijski program (128).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je usporediti adherenciju mediteranskom tipu prehrane između dvije skupine bolesnika s hipertenzijom (liječeni i neliječeni). Uz to, cilj je utvrditi postoji li povezanost između adherencije mediteranskoj prehrani i tjelesne aktivnosti u bolesnika s hipertenzijom.

Hipoteze:

1. Bolesnici koji se liječe od hipertenzije imaju veću adherenciju sastavnicama mediteranske prehrane nego neliječeni bolesnici s hipertenzijom.
2. Postotak bolesnika s hipertenzijom koji su adherentni mediteranskoj dijeti veći je u skupini liječenih bolesnika u odnosu na neliječene.
3. Bolesnici koji se liječe od hipertenzije tjelesno su aktivniji od bolesnika koji se ne liječe od hipertenzije.
4. Bolesnici s hipertenzijom koji su tjelesni aktivniji ujedno i više adheriraju mediteranskoj prehrani u odnosu na manje aktivne bolesnike.
5. Adherencija mediteranskoj prehrani biti će niska u bolesnika s hipertenzijom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Dizajn studije i etička načela

Ovo presječno istraživanje provedeno je na Katedri za patofiziologiju pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu u periodu od veljače do lipnja 2022.

Svi ispitanici su obaviješteni o svrsi istraživanja i procedurama koje će se provesti te su svi potpisali informirani pristanak prije uključanja u studiju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu te je provedeno u skladu s važećim smjericama Deklaracije iz Helsinkija (Klasa: 003-08/21-03/0003, Ur. broj: 2181-198-03-04-21-0091).

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 50 bolesnika s esencijalnom hipertenzijom, od čega 27 neliječenih, a 23 liječenih ACE inhibitorima u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala i/ili tiazidnim diureticima. Uključeni ispitanici bili su dobi od 40-70 godina starosti i bolovali su od hipertenzije blagog (140-159 mmHg) ili umjerenog (160-179 mmHg) stupnja. Kriteriji isključenja bili su sekundarne hipertenzije (uključujući OSA-u), teški stupanj hipertenzije (>180 mmHg), prisutnost kroničnih srčanih, renalnih ili gastrointestinalnih bolesti, aktivna maligna bolest i akutna infekcija.

3.3. Antropometrijska mjerenja i anamneza

Svim ispitanicima utvrđena je tjelesna masa koristeći kalibriranu medicinsku vagu (Tanita, Tokio, Japan). Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je prema standardnoj formuli ($ITM = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{tjelesna visina}^2 \text{ (m}^2\text{)}$). Opseg struka i bokova određen je centimetarskom trakom, na standardnim pozicijama. Iz navedenih podataka izračunat je omjer struka i bokova. Istim uređajem mjeren je i opseg vrata.

Ispitanici su podvrgnuti ispunjavanju medicinskog upitnika kojim je utvrđena prisutnost hipertenzije, godina dijagnoze, terapija, prisutnost drugih kroničnih bolesti, životne navike i funkcije te obiteljska anamneza.

Konačno, svim ispitanicima postavljen je uređaj za KMAT (Schiller, Baar, Švicarska). Raspored mjerenja je postavljen na svako 30 minuta u periodu od 8.00 do 23.00 te svako sat vremena u periodu od 23.00 do 8.00. Ispitanici su instruirani da tijekom mjerenja tlaka budu mirni i otpuste ruku. Analizu KMAT-a je proveo iskusni kliničar.

3.4.Laboratorijska evaluacija

Svim ispitanicima uzet je uzorak periferne krvi na tašte nakon 12 satnog posta. Po ekstrakciji, svi uzorci su obrađeni isti dan prema standardnim laboratorijskim procedurama. Sve procedure obavljene su od strane istog iskusnog medicinskog biokemičara koji je bio zaslijepljen prema pripadnosti ispitanika određenoj grupi. Glavni parametri od interesa bili su markeri bubrežne i jetrene funkcije, C-reaktivni protein, hemoglobin A1c te lipidogram.

3.5.Anketni upitnici

U okviru ovog istraživanja ispitanici su popunili dva različita upitnika. Prvi upitnik bio je Rezultat posluživanja mediteranske prehrane (engl. *Mediterranean diet serving score*, MDSS), validirani upitnik za procjenu adhezencije sastavnica mediteranske prehrane (141). Upitnik se sastoji od 14 sastavnica od kojih svaka predstavlja različitu skupinu namirnica. Osim adhezencije pojedinačnoj namirnici mediteranske prehrane, koristeći MDSS procijenili smo i ukupnu adhezenciju mediteranskoj prehrani. Naime, osobe sa zbirom većim od 13,5 smatraju se adherentnima.

Drugi upitnik bio je validirani upitnik za procjenu globalne fizičke aktivnosti (engl. *global physical activity questionnaire*, GPAQ) koji se sastoji od 16 pitanja podijeljenih u četiri kategorije (142). Rezultat navedenog upitnika prikazan je kao MET (engl. *mean equivalent time*) u minutama u tjednu.

3.6.Statistička analiza

Statističku analizu podataka provedeli smo koristeći statistički program MedCalc (verzija 17.4.1; Medcalc Software, Ostend, Belgija). Kvalitativni podatci prikazani su kao cijeli brojevi i postotci, a kvantitativni podatci kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon). Za procjenu normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilkov test. Usporedba između kvantitativnih varijabli je provedena koristeći Studentov t-test, dok je usporedba između kvalitativnih varijabli provedena koristeći hi-kvadrat test. Značajnost je postavljena na $P < 0.05$ za sve analize.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 50 ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o tom jesu li liječeni (N=23) ili ne liječeni (N=27) od arterijske hipertenzije. Bolesnici koji nisu bili liječeni imali su srednji arterijski tlak značajno veći ($P=0,004$) i veće razine ukupnog kolesterola ($P=0,040$). U ostalim bazalnim karakteristikama kao što su dob ($P=0,854$), muški spol ($P=0,652$), tjelesna visina ($P=0,757$), tjelesna masa ($P=0,223$), WHR ($P=0,458$), ITM ($P=0,323$), LDL ($P=0,083$), HDL ($P=0,099$), trigliceridi ($P=0,072$), HbA1c ($P=0,457$), CRP ($P=0,364$) te kreatinin ($P=0,553$) se ove dvije skupine nisu razlikovale (Tablica 6).

Tablica 6. Osnovne karakteristike ispitanika

Parametar	Neliječeni (N=27)	Liječeni (N=23)	P
Dob (godine)	54,0 ± 8,7	52,2 ± 6,5	0,854*
Muški spol	13 (48%)	10 (43%)	0,652†
Tjelesna visina (cm)	1,77 ± 0,09	1,76 ± 0,10	0,757*
Tjelesna masa (kg)	91,8 ± 15,6	91,5 ± 14,7	0,223*
WHR (%)	0,98 ± 0,35	0,92 ± 0,28	0,458*
indeks tjelesne mase (kg/m ²)	29,3 ± 4,9	28,9 ± 4,7	0,323*
Srednji arterijski tlak (mmHg)	109,5 ± 9,5	104,5 ± 10,8	0,004*
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,6 ± 1,0	5,2 ± 1,2	0,040*
LDL (mmol/L)	3,4 ± 0,9	3,3 ± 1,1	0,083*
HDL (mmol/L)	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3	0,099*
Trigliceridi (mmol/L)	1,5 ± 0,9	1,2 ± 0,6	0,072*
Hemoglobin A1c (%)	5,5 ± 0,2	5,4 ± 0,1	0,457*
C-reaktivni protein (mmol/L)	10,6 ± 1,6	9,9 ± 1,9	0,364*
Kreatinin (mmol/L)	74,7 ± 15,6	76,9 ± 14,9	0,553*

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina ± standardna devijacija ili n (%). Kratice: LDL – Lipoprotein niske gustoće (engl. *Low-density lipoprotein, LDL*), HDL – Lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein, HDL*).

* Studentov t-test za neovisne uzorke

† hi-kvadrat test

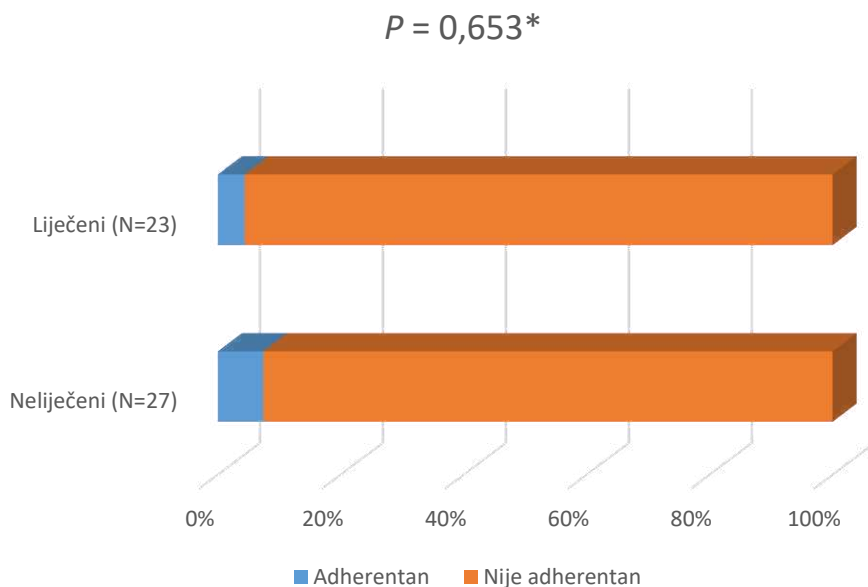
Bolesnici iz obje skupine podjednako ne adheriraju mediteranskoj prehrani, odnosno nije pronađena statistički značajna razlika u adherenciji prema namirnicama u okviru MDSS-a ni za žitarice ($P=0,726$), ni za krumpir ($P=0,653$), maslinovo ulje ($P=0,501$), orašaste plodove ($P=0,405$), svježe voće ($P=0,330$), povrće ($P=0,968$), mlijeko i mliječne proizvode ($P=0,284$), mahunarke ($P=0,187$), te tako ni za jaja ($P=0,619$), ribu ($P=0,080$), bijelo meso ($P=0,910$), crveno meso ($P=0,707$), slastice ($P=0,103$) i vino ($P=0,068$) (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba adherencije različitim sastavnicama mediteranske prehrane između liječenih i neliječenih bolesnika s hipertenzijom

Namirnica	Neliječeni (N=27)	Liječeni (N=23)	Ukupno (N=50)	P*
Žitarice	7 (26%)	7 (30%)	14 (28%)	0,726
Krumpir	25 (93%)	22 (96%)	29 (58%)	0,653
Maslinovo ulje	9 (33%)	6 (26%)	15 (30%)	0,581
Orašasti plodovi	6 (22%)	3 (13%)	9 (18%)	0,405
Svježe voće	5 (19%)	7 (30%)	12 (24%)	0,330
Povrće	6 (22%)	5 (22%)	11 (22%)	0,968
Mlijeko i mliječni proizvodi	2 (7%)	4 (17%)	6 (12%)	0,284
Mahunarke	2 (7%)	0 (0%)	2 (4%)	0,187
Jaja	11 (41%)	11 (48%)	22 (44%)	0,619
Riba	16 (59%)	19 (83%)	37 (74%)	0,080
Bijelo meso	11 (41%)	9 (39%)	20 (40%)	0,910
Crveno meso	12 (44%)	9 (39%)	21 (42%)	0,707
Slastice	18 (66%)	10 (43%)	28 (56%)	0,103
Vino	8 (30%)	2 (9%)	10 (20%)	0,068
Ukupni MDSS zbir	7,4 ± 3,6	7,4 ± 3,4	7,4 ± 3,5	0,978†

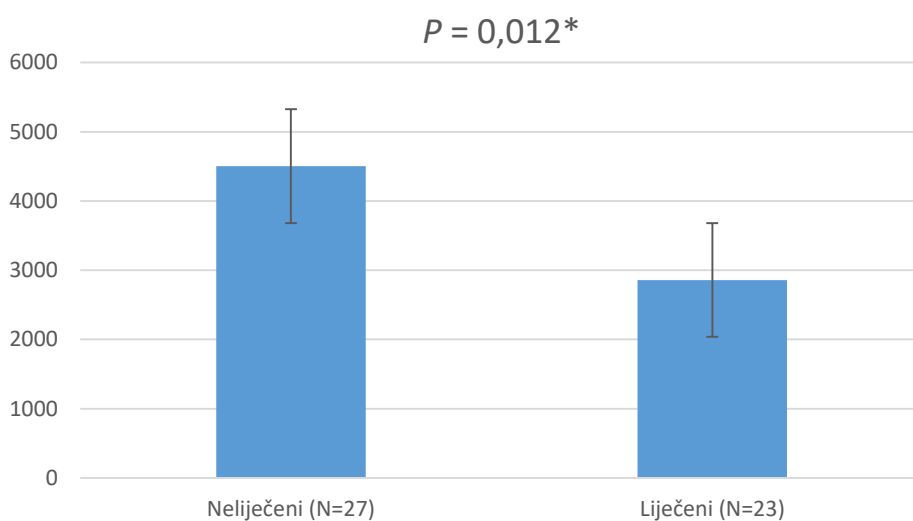
Podaci su prikazani kao n (%) ili aritmetička sredina ± standardna devijacija. Kratice: MDSS – engl. *Mediterranean diet serving score* * hi-kvadrat test † Studentov t-test za neovisne uzorke

Nije bilo statistički značajne razlike između postotka bolesnika s hipertenzijom koji su adherentni na mediteransku prehranu među liječenima u odnosu na neliječene (1/23 vs. 2/27, $P=0,653$) (Slika 9).



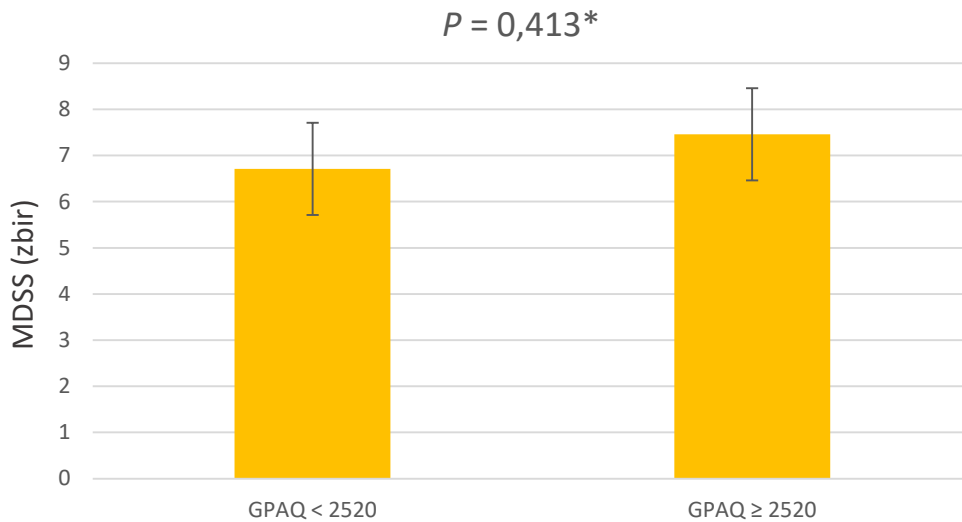
Slika 9. Usporedba adherencije mediteranskoj prehrani između liječenih i neliječenih bolesnika s hipertenzijom
* hi-kvadrat test

Neliječeni bolesnici s arterijskom hipertenzijom imali su značajno veću tjelesnu aktivnost od liječenih ($4502,9 \pm 789,5$ MET-minuta/tjedan vs. $2859 \pm 765,2$ MET-minuta/tjedan, $P=0,012$) (Slika 10).



Slika 10. Usporedba tjelesne aktivnosti (MET) između liječenih i neliječenih bolesnika s hipertenzijom
*Studentov t-test

Nije bilo statistički značajna razlike u MDSS zbiru između manje tjelesno aktivnih (GPAQ < 2520 MET-minuta/tjedan) i tjelesni aktivnijih bolesnika s hipertenzijom (GPAQ ≥ 2520 MET-minuta/tjedan) ($6,7 \pm 1,2$ vs $7,5 \pm 1,1$, $P=0,413$) (Slika 11).



Slika 11. Usporedba MDSS-a prema fizičkoj aktivnosti procijenjenoj GPAQ-om. Kratice:

*Studentov t-test za neovisne uzorke

Kratice: GPAQ – engl. *global physical activity questionnaire*, MDSS – engl. *mediterranean diet serving score*, MET – engl. *mean equivalent time*

5. RASPRAVA

Rezultati naše studije u koju je bilo uključeno 50 bolesnika s arterijskom hipertenzijom pokazuju da se liječeni bolesnici hipertenzijom razlikuju od neliječenih u vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka te ukupnog kolesterola, dok se u ostalim karakteristikama statistički značajno ne razlikuju. Sve je više dokaza da je loše pridržavanje liječenja, uz inertnost liječnika (tj. nedostatak terapijskog djelovanja kada je krvni tlak bolesnika nekontroliran), najvažniji uzrok loše kontrole krvnog tlaka. Uz to, nepridržavanje antihipertenzivnoj terapiji korelira s većim rizikom od posljedičnih neželjenih kardiovaskularnih događaja (143).

Možemo istaknuti kako u našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike između dviju navedenih skupina u ITM i u WHR, a Schröder i suradnici pokazali da postoji negativna korelacija između ITM i pridržavanja mediteranskoj prehrani, na studiji reprezentativnoj za španjolsku populaciju, a uz to su vidjeli da postoji i niži rizik od pretilosti ako se osobe pridržavaju mediteranskog tipa prehrane (144). Suprotno od toga, Trichopoulou i suradnici, na uzorku unutar grčke populacije nisu pronašli povezanost s mediteranskim tipom prehrane i ITM, ni sa omjernom struka i bokova (145). Ove nalaze smatramo važnima jer su ITM i WHR u pozitivnoj korelaciji s povišenim kardiovaskularnim rizikom (146).

Rezultati velike većine studija, pa tako i studije Margriplisa i sur. naglašavaju potrebu za personaliziranim intervencijama u načinu života s ciljem smanjenja rizika od hipertenzije u svih pojedinaca, osobito u onih s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću. Nadalje, komorbiditeti poput hiperlipidemije i šećerne bolesti tipa 2 povezuju se s hipertenzijom, a uz to povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB). Ovaj rad posebno se bavi i jednim od glavnih faktora koji se može mijenjati, tj. prehrambenim navikama, promičući pridržavanje mediteranske prehrane, što može imati blagotvoran učinak na sve čimbenike rizika za KVB te značajno smanjiti vjerojatnost hipertenzije u svih sudionika, uključujući osobe s prekomjernom težinom/pretilost (147).

Međutim, u okviru ove studiji utvrdili smo poražavajuće rezultate u adherenciji mediteranskoj prehrani, budući da pacijenti iz obje skupine, dakle bilo liječeni ili ne, ne adheriraju preporukama unosa namirnica prema pravilima Mediteranske prehrane. Također, pokazano je da nema statistički značajne razlike ni u postotku ljudi koji adheriraju mediteranskoj prehrani između ove dvije skupine.

Mediteranska dijeta je nedavno pokazala trend pada, osobito u mlađih i manje imućnih ljudi što možemo vidjeti i po rezultatima studije Pribisalić i sur. iz 2021.godine. Ova studija istraživala je povezanost socioekonomskih pokazatelja i pridržavanja mediteranskoj dijeti u 4671 odraslog ispitanika iz Dalmacije, Hrvatska (dobni raspon 18–98 godina; 61,9% bile su žene). U praćenju je ispitana i promjena u pridržavanju mediteranskoj prehrani i ITM. Veći

izgledi za pridržavanje MD-a zabilježeni su u žena, starijih ispitanika, i oni s višom razinom objektivnog materijalnog statusa, dok je to bilo manje vjerojatno u razdoblju nakon ekonomske krize 2007.–2008. Dodatno, nije otkrivena nikakva promjena u pridržavanju MD-a u poduzorku praćenja (–8,5%), ali je došlo do povećanja ITM (+6,5%). Zabilježeno je povećanje privrženosti orašastim plodovima (+127,5%), slatkišima (+112,6%), crvenom mesu (+56,4%) i vinu (+50,0%), za razliku od smanjenja privrženosti povrću (–35,1%), riba (–23,4%), bijelo meso (–11,6%), žitarice (–10,9%) i mliječni proizvodi (–9,6%). Slični rezultati dobiveni su u svim kvartilima objektivnog materijalnog statusa. Tijekom vremena, apsolutna promjena u MD rezultatu bila je pozitivno povezana sa ženskim spolom, dobi, visokim obrazovanjem i umjerenom tjelesnom aktivnošću, ali je bila negativno povezana s pridržavanjem MD-a na početku. Promjena ITM-a bila je pozitivno povezana sa ženskim spolom, a negativno s početnim ITM-om, početnim pridržavanjem MD-a i promjenom MD-a. Nalazi ove studije ukazuju na manje od idealnog pridržavanja MD-a u općoj populaciji južne Hrvatske (148).

Studija koju smo proveli pokazala je kako bolesnici s arterijskom hipertenzijom koji se od iste ne liječe antihipertenzivnom terapijom imaju statistički značajno veću tjelesnu aktivnost od pacijenata koji su na farmakološkoj terapiji. Ovaj rezultat protivi se našoj prvotnoj hipotezi u kojoj smo smatrali da će osobe koje se liječe biti tjelesno aktivniji od osoba koje se ne liječe jer se prepostavlja kako će te osobe generalno zdravije živjeti, odnosno, da predaju više važnosti svom zdravlju. Naime, s obzirom da je hipertenzija većinski asimptomatska bolest, utvrđivanje dijagnoze i susljedna preporuka terapije obično se temelji na slučajnom otkrivanju u okviru preventivnih pregleda.

Studija Forechia i sur. iz 2018.godine pokazala da su muškarci s hipertenzijom i dislipidemijom bili aktivniji od žena te da se 17,8%, 15,1% i 13,9% ispitanika koji su prijavili dislipidemiju, hipertenziju i dijabetes pridržavalo preporuka za tjelesnu aktivnost. Unutar ove studije važno bi bilo uočiti da su dokazali da čimbenici koji su pozitivno povezani s pridržavanjem bili visoko obrazovanje i prihodi. Stariji pojedinci koji su imali lošije zdravlje, imali su prekomjernu tjelesnu težinu, redovito pušili i imali manje prilika za vježbanje u susjedstvu pa su pokazali i slabiju privrženost preporukama za tjelesnu aktivnost (149). Pretpostavka našeg istraživanja bila je da će tjelesno aktivniji bolesnici više adherirati mediteranskoj prehrani od bolesnika koji su manje tjelesni aktivni, međutim, u provedenoj studiji smo pronašli kako nije bilo statistički značajne razlike u MDSS zbiru između navedenih skupina bolesnika. Ovakav rezultat teško je objašnjiv bez uvida u stvarnu metaboličku potrošnju ispitanika, ali možemo pretpostaviti da je neliječena skupina ispitanika bila aktivnija

jer je ta skupina većinski probrana iz populacije fizičkih radnika. Dodatno objašnjenje možda se krije u činjenici da su neliječeni bolesnici bili skloniji precijeniti vlastitu tjelesnu aktivnost.

Ograničenje studije koju smo proveli jest anketni tip istraživanja koji u velikom dijelu ovisi o objektivnosti i iskrenosti ispitanika, socijalno prihvatljivim odgovorima te nemogućnosti boljeg prisjećanja vezano za pitanja o prehrani i tjelesnoj aktivnosti. Samo ograničenje jest i presječni tip istraživanja pa nemamo mogućnost utvrditi uzročno posljedične veze. Osim navedenog, imamo i relativno malen uzorak ispitanika (N=50) koji nam ne dozvoljava donošenje zaključaka o cijeloj populaciji. Kako bi upotpunili sliku o adherenciji na mediteransku prehranu bolesnika s hipertenzijom potrebna su daljnja prospektivna istraživanja na većem broju ispitanika.

Ispitanici, bilo liječeni ili ne od arterijske hipertenzije, su pokazali lošu adherenciju na mediteransku prehranu. Nadalje, osobe koje nisu liječene imaju veću razinu tjelesne aktivnosti od liječenih te nije pronađena povezanost između stupnja tjelesne aktivnosti i adherencije mediteranskoj prehrani.

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici koji se liječe od hipertenzije ne razlikuju se u adherenciji sastavnicama mediteranske prehrane od neliječenih bolesnika s hipertenzijom.
2. Postotak bolesnika s hipertenzijom koji su adherentni mediteranskoj dijeti ne razlikuje se među skupinama liječenih i neliječenih bolesnika.
3. Bolesnici koji se liječe od hipertenzije tjelesno su manje aktivniji od bolesnika koji se ne liječe od hipertenzije.
4. Bolesnici s hipertenzijom koji su tjelesni aktivniji podjednako adheriraju mediteranskoj prehrani u odnosu na manje aktivne bolesnike.
5. Adherencija mediteranskoj prehrani vrlo je niska (6%) u bolesnika s hipertenzijom.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Harrison TR, Isselbacher K., Wilson JD. Harrison's principles of Internal Medicine. 19. izdanje. London: McGraw-Hill; 2015. 247. str.
2. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF i sur. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;26:919–4.
3. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*. 2001;37:350–6.
4. 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.
5. Surendran P, CHARGE-Heart Failure Consortium, Drenos F, Young 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;48:1151–61.
6. Ehret GB, CHARGE-EchoGen Consortium, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM 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.
7. Liu C, CHD Exome+ Consortium, Kraja AT, Smith JA, Brody JA, Franceschini N i sur. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat Genet*. 2016;48:1162–70.
8. Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight loss and hypertension in obese subjects. *Nutrients*. 2019;11:1667.
9. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE i sur. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system beyond blood pressure regulation: Molecular and cellular mechanisms involved in end-organ damage during arterial hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17:797.
10. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen H, Kirch W, Boehler S, Lehnert H i sur. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens*. 2004;17:904–10.
11. Krishna GG. Effect of potassium intake on blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1:43–52.
12. Smith SR, Klotman PE, Svetkey LP. Potassium chloride lowers blood pressure and causes natriuresis in older patients with hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2:1302–9.
13. Cohen DL, Townsend RR. The salt controversy and hypertension: Common questions and answers in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:265–6.
14. Houston MC. The importance of potassium in managing hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13:309–17.

15. Bolívar JJ. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. *Int J Hypertens*. 2013;2013:547809.
16. Dominiczak A, Delles C, Padmanabhan S. Genomics and precision medicine for clinicians and scientists in hypertension. *Hypertension*. 2017;69:e10–3.
17. DeLong C, Sharma S. Physiology, peripheral vascular resistance. *StatPearls* [Internet]. 2022. [citirano 27.srpnja 2022] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538308/>
18. Vachek J, Zakiyanov O, Oulehle K, Ciferská H, Tesař V. Renal parenchymal hypertension: relevant new aspects. *Vnitr Lek*. 2021;67:479–84.
19. Cha R-H, Lee H, Lee JP, Kim YS, Kim SG. The influence of blood pressure patterns on renal outcomes in patients with chronic kidney disease: The long-term follow up result of the APrODiTe-2 study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19209.
20. Boutari C, Georgianou E, Sachinidis A, Katsimardou A, Christou K, Piperidou A i sur. Renovascular hypertension: Novel insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16:24–9.
21. Nair R, Vaqar S. Renovascular Hypertension. *StatPearls* [Internet]. 2022. [citirano 27.7.2022] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551587/>
22. Byrd JB, Turcu AF, Auchus RJ. Primary aldosteronism: Practical approach to diagnosis and management. *Circulation*. 2018;138:823–35.
23. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:557-68.
24. Hall ME, Hall JE. Pathogenesis of Hypertension. In: *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Amsterdam: Elsevier; 2018. 33–51.
25. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. 2003;89:1104–9.
26. Feng W, Dell'Italia LJ, Sanders PW. Novel paradigms of salt and hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1362–9.
27. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H i sur. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551:585–9.
28. Min S, Chang RB, Prescott SL, Beeler B, Joshi NR, Strohlic DE i sur. Arterial baroreceptors sense blood pressure through decorated aortic claws. *Cell Rep*. 2019;29:2192-2201.e3.
29. Wallbach M, Koziolok MJ. Baroreceptors in the carotid and hypertension-systematic review and meta-analysis of the effects of baroreflex activation therapy on blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1485–93.

30. McBryde FD, Hart EC, Ramchandra R, Paton JFR. Evaluating the carotid bodies and renal nerves as therapeutic targets for hypertension. *Auton Neurosci*. 2017;204:126–30.
31. Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Sympathetic nervous system, sleep, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:74.
32. Augustyniak RA, Picken MM, Leonard D, Zhou XJ, Zhang W, Victor RG. Sympathetic nerves and the progression of chronic kidney disease during 5/6 nephrectomy: Studies in sympathectomized rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:12–8.
33. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:556–60.
34. Feng W, Dell'Italia LJ, Sanders PW. Novel paradigms of salt and hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1362–9.
35. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1148–55.
36. Mu S, Shimosawa T, Ogura S, Wang H, Uetake Y, Kawakami-Mori F i sur. Epigenetic modulation of the renal β -adrenergic-WNK4 pathway in salt-sensitive hypertension. *Nat Med*. 2011;17:573–80.
37. Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25:31–42.
38. Morris DL, Sanghavi D, Kahwaji CI. Angiotensin II. *StatPearls* [Internet]. 2022. [citirano 27.7.2022] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499912/>
39. Singh AK, Williams GH. *Textbook of nephro-endocrinology*. San Diego, CA: Academic Press; 2008. str. 45-52.
40. Jaisser F, Farman N. Emerging roles of the mineralocorticoid receptor in pathology: Toward new paradigms in clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2016;68:49–75.
41. Varagic J, Ahmad S, Nagata S, Ferrario CM. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16:420.
42. Ferrario CM. ACE2: more of Ang-(1-7) or less Ang II? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20:1–6.
43. Zimmerman D, Burns KD. Angiotensin-(1-7) in kidney disease: a review of the controversies. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123:333–46.
44. Luther JM. Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:16–21.

45. Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy: CHF as a state of reduced effectiveness of the NP system. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:167–76.
46. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain natriuretic peptide and its biochemical, analytical, and clinical issues in heart failure: A narrative review. *Front Physiol.* 2018;9:692.
47. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, Moro C. Natriuretic peptides in cardiovascular and metabolic crosstalk: Implications for hypertension management: Implications for hypertension management. *Hypertension.* 2018;72:270–6.
48. Holditch SJ, Schreiber CA, Nini R, Tonne JM, Peng K-W, Geurts A i sur. B-type natriuretic peptide deletion leads to progressive hypertension, associated organ damage, and reduced survival: Novel model for human hypertension. *Hypertension.* 2015;66:199–210.
49. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol Rev.* 2016;96:751–804.
50. Yusof APM, Yusoff NHM, Suhaimi FW, Coote JH. Role of supraspinal vasopressin neurones in the effects of atrial natriuretic peptide on sympathetic nerve activity. *Auton Neurosci.* 2009;148:50–4.
51. Woodard GE, Rosado JA. Chapter 3 natriuretic peptides in vascular physiology and pathology. In: *International Review of Cell and Molecular Biology.* Amsterdam: Elsevier; 2008. str. 59–93.
52. Curry F-RE. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *J Clin Invest.* 2005;115:1458–61.
53. Spieker LE, Flammer AJ, Lüscher TF. The vascular endothelium in hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;176:249–83.
54. Ait-Aissa K, Nguyen QM, Gabani M, Kassan A, Kumar S, Choi S-K i sur. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:136.
55. Shiekh GA, Ayub T, Khan SN, Dar R, Andrabi KI. Reduced nitrate level in individuals with hypertension and diabetes. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2:172–6.
56. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993;87:1475–81.
57. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86:896–904.

58. Serrano-Ponz M, Rodrigo-Gasqué C, Siles E, Martínez-Lara E, Ochoa-Callejero L, Martínez A. Temporal profiles of blood pressure, circulating nitric oxide, and adrenomedullin as predictors of clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *Mol Med Rep.* 2016;13:3724–34.
59. Vendéghe Z, Melly A, Tóth B, Wolf K, Farkas T, Kádas I i sur. Calcitonin gene-related peptide, substance P, nitric oxide and epinephrine modulate bone marrow micro circulation of the rabbit tibia and femur. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010;45:9–17.
60. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M i sur. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2003;21:1125–35.
61. Popolo A, Autore G, Pinto A, Marzocco S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radic Res.* 2013;47:346–56.
62. Lazich I, Bakris GL. Endothelin antagonism in patients with resistant hypertension and hypertension nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2011;172:223–34.
63. Zhang H-N, Xu Q-Q, Thakur A, Alfred MO, Chakraborty M, Ghosh A i sur. Endothelial dysfunction in diabetes and hypertension: Role of microRNAs and long non-coding RNAs. *Life Sci.* 2018;213:258–68.
64. Wilson C, Zhang X, Buckley C, Heathcote HR, Lee MD, McCarron JG. Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling. *Hypertension.* 2019;74:1200–14.
65. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol .* 2019;19:517–32.
66. Suryaprabha P, Padma T, Rao UB. Increased serum IgG levels in essential hypertension. *Immunol Lett.* 1984;8:143–5.
67. Hilme E, Herlitz H, Söderström T, Hansson L. Increased secretion of immunoglobulins in malignant hypertension. *J Hypertens.* 1989;7:91–5.
68. Okuda T, Grollman A. Passive transfer of autoimmune induced hypertension in the rat by lymph node cells. *Tex Rep Biol Med.* 1967 Summer;25:257–64.
69. Olsen F. Transfer of arterial hypertension by splenic cells from DOCA-salt hypertensive and renal hypertensive rats to normotensive recipients. *Acta Pathol Microbiol Scand C.* 1980;88:1–5.
70. Leibowitz A, Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13:465–72.
71. Singh MV, Chapleau MW, Harwani SC, Abboud FM. The immune system and hypertension. *Immunol Res.* 2014;59:243–53.

72. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G i sur. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332–40; discussion 2340.
73. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R i sur. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens*. 2016;34:1665–77.
74. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y i sur. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24:779–85.
75. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G i sur. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731–68.
76. Jelakovic B, Baretic M, Cikes M, Dika Z, Fistrek Prlic M, Jelakovic A i sur. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian Society of Hypertension of Croatian Medical Association and the Working Group on Hypertension of the Croatian Cardiac Society. *Cardiol Croat*. 2017;12:413–51.
77. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545–56.
78. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:951–61.
79. Maass PG, Aydin A, Luft FC, Schächterle C, Weise A, Stricker S i sur. PDE3A mutations cause autosomal dominant hypertension with brachydactyly. *Nat Genet*. 2015;47:647–53.
80. Kožljan M, Cerovečki V, Ivančić A, Tiljak H. KMAT – Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka u ordinaciji obiteljskog liječnika. *Medicina familiaris Croatica*. 2017;25:56-62.
81. Attarpour A, Mahnam A, Amintabar A, Samani H. Cuff-less continuous measurement of blood pressure using wrist and fingertip photo-plethysmograms: Evaluation and feature analysis. *Biomed Signal Process Control*. 2019;49:212–20.
82. Pavletić Peršić M, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Arterijska hipertenzija. *Medicina Fluminensis* 2010;46:376-389.
83. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.

84. Ozemek C, Laddu DR, Arena R, Lavie CJ. The role of diet for prevention and management of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33:388–93.
85. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, Ruiz-Hurtado G, Ordovas JM, Ruilope LM i sur. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:251–75.
86. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D i sur. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
87. Bakker EA, Sui X, Brellenthin AG, Lee D-C. Physical activity and fitness for the prevention of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33:394–401.
88. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med*. 1995;155:701–9.
89. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127–248.
90. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:160–4.
91. 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): 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.
92. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–81.
93. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D i sur. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134:1–11.

94. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB i sur. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998;279:839–46.
95. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H i sur. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312:1249–53.
96. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;:CD004937.
97. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L i sur. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:612–23.
98. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV i sur. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006;24:215–33.
99. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659–69.
100. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189–96.
101. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F i sur. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
102. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R i sur. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial: One-year randomized, clinical trial. *Hypertension*. 2014;64:69–76.
103. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e004473.
104. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR i sur. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 2007;167:2453–60.

105. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review: A systematic review. *J Hypertens*. 2012;30:1277–88.
106. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–15.
107. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–67.
108. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150–60.
109. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321–41.
110. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L i sur. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819–24.
111. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:1921–32.
112. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.
113. Preedy VR, Watson R, editors. *The Mediterranean diet the Mediterranean diet: An evidence-based approach*. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2020.
114. Vrdoljak J, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Tomic IJ, Krnic M i sur. Effects of Olive oil and its components on intestinal inflammation and inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2022;14:757.
115. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev*. 1997;55:383–9.
116. Wright CM. Biographical notes on Ancel Keys and Salim Yusuf: origins and significance of the seven countries study and the INTERHEART study. *J Clin Lipidol*. 2011;5:434–40.

117. Vrdoljak J, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Rogosic V, Borovac JA i sur. Can fasting curb the metabolic syndrome epidemic? *Nutrients*. 2022;14:456.
118. Martinovic D, Tokic D, Martinovic L, Vilovic M, Vrdoljak J, Kumric M i sur. Adherence to Mediterranean diet and tendency to orthorexia nervosa in professional athletes. *Nutrients*. 2022;14:237.
119. Francesco Bottalico, Xavier Medina, Roberto Capone, Hamid El Bilali, and Philipp Debs, “Erosion of the Mediterranean Diet in Apulia Region, South-eastern Italy: Exploring Socio-cultural and Economic Dynamics.” *Journal of Food and Nutrition Research*, vol. 4, no. 4 (2016): 258-266.
120. 2015-2020 Dietary Guidelines . Health.gov.
121. Lăcătușu C-M, Grigorescu E-D, Floria M, Onofriescu A, Mihai B-M. The Mediterranean diet: From an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:942.
122. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr*. 2001;131:3065S-73S.
123. Martinovic D, Tokic D, Martinovic L, Kumric M, Vilovic M, Rusic D i sur. Adherence to the Mediterranean diet and its association with the level of physical activity in fitness center users: Croatian-based study. *Nutrients*. 2021;13:4038.
124. Simunovic M, Supe-Domic D, Karin Z, Degoricija M, Paradzik M, Skrabic R i sur. The relationship of vitamin D status, adherence to the Mediterranean diet, and physical activity in obese children and adolescents. *J Med Food*. 2021;24:385–93.
125. Grahovac M, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Kreso A, Ticinovic Kurir T i sur. Adherence to Mediterranean diet and advanced glycation endproducts in patients with diabetes. *World J Diabetes*. 2021;12:1942–56.
126. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S i sur. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274–84.
127. Mediteranska prehrana. Hipokrat - kako živjeti zdravo. Neka hrana bude tvoj lijek, a tvoj lijek neka bude tvoja hrana. Hipokrat; 2020.
128. Gambardella J, Morelli MB, Wang X-J, Santulli G. Pathophysiological mechanisms underlying the beneficial effects of physical activity in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22:291–5.

129. Warburton DE, Charlesworth S, Ivey A, Nettlefold L, Bredin SS. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010;7:39.
130. Pavey TG, Peeters G, Bauman AE, Brown WJ. Does vigorous physical activity provide additional benefits beyond those of moderate? *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45:1948–55.
131. Boutcher YN, Boutcher SH. Exercise intensity and hypertension: what's new? *J Hum Hypertens*. 2017;31:157–64.
132. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ i sur. Dynamic resistance training as stand-alone antihypertensive lifestyle therapy: A meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
133. Pagonas N, Vlatsas S, Bauer F, Seibert FS, Zidek W, Babel N i sur. Aerobic versus isometric handgrip exercise in hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2017;35:2199–206.
134. Pagonas N, Dimeo F, Bauer F, Seibert F, Kiziler F, Zidek W i sur. The impact of aerobic exercise on blood pressure variability. *J Hum Hypertens*. 2014;28:367–71.
135. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60:653–8.
136. Pescatello LS, MacDonald HV, Ash GI, Lamberti LM, Farquhar WB, Arena R i sur. Assessing the existing professional exercise recommendations for hypertension: A review and recommendations for future research priorities. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:801–12.
137. Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:327–34.
138. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, McFarlane JR, Hess NC, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens Res*. 2016;39:88–94.
139. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31:639–48.
140. Pescatello LS, MacDonald HV, Lamberti L, Johnson BT. Exercise for hypertension: A prescription update integrating existing recommendations with emerging research. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:87.
141. Montegudo C, Mariscal-Arcas M, Rivas A, Lorenzo-Tovar ML, Tur JA, Olea-Serrano F. Proposal of a Mediterranean Diet serving score. *PLoS One*. 2015;10:e0128594.

142. Keating XD, Zhou K, Liu X, Hodges M, Liu J, Guan J i sur. Reliability and concurrent validity of Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:4128.
143. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27:314–40.
144. Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the Traditional Mediterranean Diet Is Inversely Associated with Body Mass Index and Obesity in a Spanish Population. *J Nutr*. 2004;134:3355-61.
145. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:935-40.
146. Zhu S, Heshka S, Wang Z, Shen W, Allison DB, Ross R, i sur. Combination of BMI and Waist Circumference for Identifying Cardiovascular Risk Factors in Whites. *Obes Res Clin Pract*. 2004;12:633-45.
147. Magriplis E, Panagiotakos D, Kyrou I, Tsioufis C, Mitsopoulou A-V, Karageorgou D i sur. Presence of hypertension is reduced by Mediterranean diet adherence in all individuals with a more pronounced effect in the obese: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutrients*. 2020;12:853.
148. Pribisalić A, Popović R, Salvatore FP, Vataavuk M, Mašanović M, Hayward C i sur. The role of socioeconomic status in adherence to the Mediterranean diet and body mass index change: A follow-up study in the general population of southern Croatia. *Nutrients*. 2021;13:3802.
149. Forechi L, Mill JG, Griep RH, Santos I, Pitanga F, Molina MDCB. Adherence to physical activity in adults with chronic diseases: ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2018;52:31.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je saznati razlikuju li se bolesnici oboljeli od arterijske hipertenzije koji se od iste liječe u adherenciji sastavnicama mediteranske prehrane od onih koji se ne liječe. Uz to, dodatni je cilj bio usporediti te dvije skupine u količini tjelesne aktivnosti te vidjeti adheriraju li bolesnici koji su tjelesno aktivniji više navedenoj prehrani u odnosu na one manje aktivne.

Materijali i metode: U ovo presječno istraživanje uključeno je 50 ispitanika dobi od 40 do 70 godina s esencijalnom arterijskom hipertenzijom, od čega je 27 bilo neliječeno, a 23 liječeno ACE inhibitorima. Antropometrijska mjerenja ispitanika izmjerena su kalibriranim medicinskim vagama, centimetarskom trakom te su iz navedenih podataka izračunati indeks tjelesne mase i omjer struka i bokova. Uz to, ispitanici su popunjavali medicinske upitnike vezane uz arterijski tlak i nosili uređaj za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) te su bili podvrgnuti uzimanju uzoraka periferne krvi na tašte. Također, pacijenti su popunjavali dva različita upitnika od kojih je prvi MDSS (*eng. Mediterranean diet serving score*), a drugi GPAQ (*eng. Global physical activity questionnaire*).

Rezultati: Nije utvrđena statistički značajna razlika u adherenciji mediteranskoj prehrani između skupine liječenih i ne liječenih (1/23 vs. 2/27, $P=0,653$). Bolesnici koji se liječe, manje su aktivni od bolesnika koji se ne liječe od arterijske hipertenzije ($4502,9 \pm 789,5$ MET-minuta/tjedan vs. $2859 \pm 765,2$ MET-minuta/tjedan, $P=0,012$). Konačno, bolesnici s hipertenzijom koji su tjelesno aktivniji podjednako adheriraju sastavnicama mediteranske prehrane u odnosu na one koji su manje aktivni ($6,7 \pm 1,2$ vs $7,5 \pm 1,1$, $P=0,413$).

Zaključak: U bolesnika s arterijskom hipertenzijom pronađena je loša adherencija na mediteransku prehranu. Nadalje, pokazano je da osobe koje nisu liječene imaju veći stupanj tjelesne aktivnosti od liječenih te nije pronađena korelacija između stupnja tjelesne aktivnosti i adherencije mediteranskoj prehrani.

9. SUMMARY

Title: Mediterranean diet adherence and physical activity levels in patients with arterial hypertension

Aim of the study: The aim of the research was to find out whether patients suffering from arterial hypertension who are treated for it differ in their adherence to the components of the Mediterranean diet from those who are not treated. An additional goal was to compare the two groups in the amount of physical activity and to see if patients who are more physically active adhere more to the mentioned diet compared to those who are less active.

Methods: 50 subjects aged 40 to 70 with essential arterial hypertension were included in this cross-sectional study, of which 27 were untreated and 23 were treated with ACE inhibitors. The anthropometric measurements of the subjects were measured with calibrated medical scales, a centimeter tape, and the body mass index and waist-to-hip ratio were calculated from the above data. In addition, subjects filled out medical questionnaires related to arterial pressure and wore a device for continuous measurement of arterial pressure (CMAT) and underwent sampling of peripheral blood. Also, the patients filled out two different questionnaires, the first of which was the MDSS (Mediterranean diet serving score), and the second was the GPAQ (Global physical activity questionnaire).

Results: There was no statistically significant difference in adherence to the Mediterranean diet between the treated and untreated groups (1/23 vs. 2/27, $P=0.653$). Patients who are treated are less active than patients who are not treated for arterial hypertension (4502.9 ± 789.5 MET-minutes/week vs. 2859 ± 765.2 MET-minutes/week, $P=0.012$). Finally, patients with hypertension who are more physically active adhere equally to the components of the Mediterranean diet compared to those who are less active (6.7 ± 1.2 vs 7.5 ± 1.1 , $P=0.413$).

Conclusion: Both groups (treated and untreated) have similar, low adherence to the Mediterranean diet. Untreated patients showed a higher level of physical activity than treated patients. Additionally, there is no correlation between physical activity levels and Mediterranean diet adherence.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ivan Cvitković

Datum i mjesto rođenja: 16. kolovoza 1993.godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Kninska 2, Split

Telefon: +385989020533

E-mail adresa: ivan.cvitkovic93@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000. – 2008. Osnovna škola Dobri, Split

2008. – 2012. V. opća gimnazija „Vladimir Nazor“

2012. – 2016. Odjel zdravstvenih studija, studij fizioterapija

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij medicine

OSOBNNA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom

Završen 2.stupanj znakovnog jezika

Dobro služenje računalom i MS Office programom

Član futsal ekipe MEFST-a od 2016.-2022. g.

PUBLIKACIJE:

Mikacic M, Kumric M, Baricevic M, Tokic D, Stojanovic Stipic S, Cvitkovic I i sur. Dynamic of serum TWEAK levels in critically ill COVID-19 male patients. J Clin Med. 2022;11:3699.