

# Učinak naglašenog upozoravanja na smanjenje unosa kuhinjske soli

---

**Pinjuh Markota, Nina**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2015**

*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:171:577922>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-27**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



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

**Nina Pinjuh Markota**

**Učinak naglašenog upozoravanja na smanjenje  
unosa kuhinjske soli**

**Doktorski rad**

**Akadska godina: 2014/2015.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Mirjana Rumboldt**

**U Splitu, ožujka 2015.**

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Mirjani Rumboldt, bez koje ovaj rad vjerojatno nikada ne bi bio završen. Hvala na pomoći i bezgraničnom strpljenju tijekom izrade ovog rada.

Također zahvaljujem medicinskim sestrama, članovima tima Obiteljske medicine ambulante Centar II, Mostar, i djelatnicama kućne njege DZ Mostar, mojim vrijednim suradnicima na ovom radu. Hvala djelatnicima laboratorija SKB Mostar, posebno laborantici Jasni Zovko, na velikoj pomoći i suradnji.

Posebno hvala članovima moje obitelji koji su, kao i uvijek bili velika potpora.

Rad je urađen u Ambulanti obiteljske medicine Centar II, Doma zdravlja u Mostaru, Bosna i Hercegovina.

Laboratorijska mjerenja su rađena u laboratoriju Sveučilišne kliničke bolnice Mostar.

Voditeljica ovog rada bila je prof. dr. sc. Mirjana Rumboldt.

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b> .....	1
1.1.	Kardiovaskulne bolesti i hipertenzija.....	1
1.2.	Arterijska hipertenzija i sol.....	4
1.3.	Unos soli .....	7
<b>2.</b>	<b>CILJ RADA I HIPOTEZE</b> .....	16
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I POSTUPCI</b> .....	17
3.1.	Ispitanici .....	17
3.2.	Postupci .....	18
3.2.1.	Statistička raščlamba .....	19
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b> .....	20
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b> .....	29
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	35
<b>7.</b>	<b>LITERATURA</b> .....	36
<b>8.</b>	<b>SAŽETAK</b> .....	43
<b>9.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	44
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b> .....	45
<b>11.</b>	<b>POPIS OZNAKA I KRATICA</b> .....	47
<b>12.</b>	<b>DODATAK</b> .....	48



# 1. UVOD

## 1.1. Kardiovaskulne bolesti i hipertenzija

Kardiovaskulne (KV, kardiovaskularne, srčanožilne) bolesti danas predstavljaju jedan od glavnih uzroka smrti u svijetu i odgovorne su za oko 30% globalne godišnje smrtnosti<sup>1</sup>. S razvojem tehnologije, boljih uvjeta življenja, produženjem životnog vijeka, novih trendova, društva su sve više izložena rizicima za razvoj KV bolesti: starenje populacije, porast učestalosti pušenja, porast tjelesne težine, povećan unos soli i masnoća, smanjena tjelesna aktivnost, pa je učestalost ovih bolesti u stalnom porastu. Procjenjuje se je da je 2008 g. oko 17 milijuna ljudi umrlo od KV bolesti od čega oko 7 milijuna od koronarne bolesti a oko 6 milijuna od posljedica moždanog udara. Projekcije pokazuju i očekivani porast smrtnosti od KV bolesti, te će do 2030 g. od ovih bolesti godišnje umirati oko 23 milijuna ljudi<sup>2,3</sup>. Brojni čimbenici rizika su odgovorni za visoku prevalenciju tih bolesti. Dijelimo ih na one koji se ne mogu korigirati, npr. dob, spol, genetska predispozicija, te oni koji se mogu korigirati, npr. pušenje, tjelesna težina, arterijska hipertenzija. Arterijska hipertenzija je jedan od najvažnijih čimbenika rizika KV bolesti, a uz to spada u one na koje se može utjecati.

Primarna (esencijalna) hipertenzija je najučestaliji oblik povišenog arterijskog tlaka i čini više od 95% svih slučajeva. Ona se definira kao stanje povišenog arterijskog tlaka gdje su isključeni sekundarni uzroci hipertenzije, kao što su renovaskularna bolest, feokromocitom, bubrežno zatajenje, aldosteronizam ili drugi, kao i nasljedni monogenetski uzroci.

Hipertenzija nastaje uslijed složenog međudjelovanja brojnih genskih i okolišnih čimbenika. Otkriveni su brojni geni s manjim ili većim učinkom na arterijski tlak<sup>4</sup>, no točna genska osnova hipertenzije nije još razjašnjena. Osim genetskih, na razinu arterijskog tlaka utječe i nekoliko okolišnih čimbenika. Tako npr. na sniženje arterijskog tlaka povoljno utječe smanjen unos soli, prehrana bogatija voćem i povrćem, tjelovježba, smanjenje tjelesne težine kod pretilih, smanjeno uzimanje alkohola i vjerojatno prestanak pušenja<sup>5-9</sup>. Poznata je uloga i čimbenika kao što su starenje, inzulinska rezistencija i nizak unos kalcija, a moguća uloga i mehanizmi djelovanja drugih čimbenika, poput manjka vitamina D, stresa i uživanja kofeina ipak, još uvijek nisu dovoljno jasni<sup>10-14</sup>.

Vrijednosti arterijskog tlaka u konačnici određuju genetski čimbenici koji su vjerojatno odgovorni za početne vrijednosti arterijskog tlaka i brojni prohipertenzivni čimbenici koji doprinose daljnjem porastu tlaka, ovisno o njihovom broju i osjetljivosti bolesnika. Po visini arterijskog tlaka hipertenzija se dijeli u nekoliko stupnjeva<sup>15</sup>, kao što prikazuje tablica 1.

**Tablica 1.** Vrijednosti normalnog arterijskog tlaka i stupnjevi hipertenzije

<b>Arterijski tlak</b>	<b>Sistolički (mm Hg)</b>	<b>Dijastolički (mm Hg)</b>
Optimalan	<120	<80
Normalan	120 – 129	80 – 90
Visoko normalan	<140	<90
	<b>Hipertenzija</b>	
I. stupanj (blaga)	140-159	90-99
II. stupanj (umjerena)	160-179	100-109
III. stupanj (teška)	≥180	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	>140	<90

\*Stupanj se određuje po višem tlaku, sistoličkom ili dijastoličkom, osim izolirane sistoličke hipertenzije, koju određuje samo visina sistoličkog tlaka.

Iako se vrijednosti arterijskog tlaka ispod 140/90 mm Hg smatraju normalnim, već su razine iznad 115/75 mm Hg povezane s povećanim rizikom KV bolesti<sup>16</sup>. Svakim daljnjim porastom tlaka ovaj rizik razmjerno raste. Arterijska hipertenzija izravno utječe na razvoj koronarne bolesti, periferne arterijske bolesti, cerebrovaskularnog infarkta, srčanog zatajenja te kronične bubrežne bolesti.

Dostupni podaci pokazuju da hipertoničari imaju 2-3 puta veći rizik za razvoj koronarne bolesti u odnosu na normotenzivne osobe. Procjenjuje se da je koronarna bolest odgovorna za oko 7 milijuna smrti godišnje. Arterijska hipertenzija je uz hiperkolesterolemiju i pušenje, jedan od najvažnijih čimbenika rizika i odgovorna je za 49% smrti uzrokovane koronarnom bolešću<sup>17</sup>.

Moždani udar također spada u češće uzroke smrti u svijetu, i uzrokuje oko 6 milijuna smrti godišnje. Glavni čimbenik rizika za razvoj cerebrovaskularnog infarkta je arterijska hipertenzija i procjena je da ona povećava rizik moždanog udara za prosječno čak 7 puta, ovisno o visini arterijskog tlaka<sup>18</sup>.

Osim KV bolesti, arterijska hipertenzija značajno potiče oštećenje bubrega, te je prema podacima „US Renal Data System“ iza šećerne bolesti drugi vodeći uzrok uremije. Odgovorna je za 23% slučajeva uremije kod bijelaca i čak 43 % kod crnaca<sup>19</sup>. Također je jedan od vodećih čimbenika rizika za razvoj hipertrofije lijeve klijetke, srčane slabosti i periferne aterosklerotske



bolesti<sup>20,21</sup>. Globalno, arterijska hipertenzija je najvažniji čimbenik rizika prijevremene smrti koji se može prevenirati.

Ono što hipertenziju čini vodećim čimbenikom rizika za razvoj KV bolesti je njena vrlo visoka prevalencija. Danas više od 26% odraslih u svijetu ima arterijsku hipertenziju, a predviđanja su da će se taj postotak povećati 2025. godine na oko 29%. Procjenjuje se da je ukupan broj odraslih s arterijskom hipertenzijom danas u svijetu oko jedne milijarde (po podacima iz 2000. godine 333 milijuna u ekonomski razvijenim zemljama, a 639 milijuna u ekonomski nerazvijenim i zemljama u razvoju)<sup>22</sup>. Dostupni podaci za Bosnu i Hercegovinu (BiH) govore o visokoj prevalenciji hipertenzije od oko 41 %, a u Hrvatskoj čak do 44% odrasle populacije<sup>23-25</sup>. Predviđa se da će u 2025. ukupan broj hipertoničara porasti na čak 1,5 milijardu<sup>22</sup>. Ovaj porast prevalencije arterijske hipertenzije u prvom je redu posljedica starenja populacije i neprimjerenog unosa soli i nutrijenata.

Regije s najvećim udjelom hipertoničara su ekonomski razvijene zemlje i bivše socijalističke zemlje (oko 40%). Očekivani porast hipertenzije u razvijenim zemljama biti će oko 24% do 2025. godine, ali većina porasta se ipak očekuje u zemljama u razvoju, sa 639 milijuna na 1,15 milijardi (porast za čak 80%), što dodatno opterećuje ove ekonomije u razvoju. Procjenjuje se da će 2025. godine gotovo tri četvrtine hipertoničara u svijetu potjecati iz zemalja s nerazvijenim ekonomijama ili onima u razvoju<sup>22</sup>. Uz porast prevalencije arterijske hipertenzije, u slabije razvijenim zemljama dolazi i do ranijeg nastanka KV bolesti. Udio smrti od srčanožilnih uzroka prije 70. godine života iznosio je 47% za ekonomski manje razvijene zemlje za razliku od oko 27% u ekonomski razvijenim zemljama. Zemlje s niskim i srednjim stupnjem razvoja imaju i neproporcionalno visoku smrtnost od srčanožilnih bolesti, oko 80% svih KV smrti nastupa baš u ovim zemljama. Rizik KV smrti uzrokovane arterijskom hipertenzijom je za svaku životnu dob oko dvostruko veći u ekonomski nerazvijenim zemljama<sup>1</sup>. Ove zemlje, pored velikog tereta zaraznih bolesti, očito nose i većinu tereta nezaraznih bolesti.

Zbog visoke prevalencije i njenog značaja, arterijska hipertenzija se danas smatra jednim od vodećih pojedinačnih uzroka smrti. Odgovorna je za oko 14% ukupne smrtnosti te je drugi vodeći uzrok invalidnosti (6%) u svijetu<sup>26</sup>.

## **1.2. Arterijska hipertenzija i sol**

Arterijska hipertenzija je kronična nezarazna bolest koja ima genetsku predispoziciju, ali postoje i jasni okolišni čimbenici koji utječu na nju. Jedan od važnih čimbenika koji utječe na vrijednosti arterijskog tlaka je prekomjerni unos soli u prehrani.

Kuhinjska sol (NaCl) je glavni izvor iona  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$ , koji imaju ključnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima. Natrij je osnovni kation izvanstanične tekućine i neophodan je u održanju ravnoteže vode, membranskog potencijala stanica i brojnih drugih fizioloških procesa. Većina unesenog natrija se izlučuje putem bubrega, a samo manji dio drugim putovima (npr. znojenje, stolica, suze). Iako je natrij neophodan u ljudskoj prehrani, fiziološke potrebe za njim su vrlo male i procjenjuju se na oko 500 mg dnevno<sup>5</sup>. Naravno, ove potrebe izravno ovise o dnevnim gubitcima soli te su značajno veće u slučaju povećanog gubitka soli (npr. proljev, povraćanje, pojačano znojenje).

### 1.2.1. Povijesne natuknice

Drži se da je tijekom evolucije čovjek unosio natrij samo u onim količinama koje se prirodno nalaze u hrani i vodi. Nema znanstvenih dokaza da je čovjek u doba paleolitika dodavao sol prehrani. Pretpostavlja se da je dnevni unos soli iznosio do 2 g/dan (slično kao današnje čimpanze)<sup>27</sup>. Tek prije 6-8 tisuća godina čovjek uvodi kuhinjsku sol u prehranu, primarno kao konzervans, od kada i počinje veći, suprafiziološki unos NaCl-a. Smatra se da je pojava soli kao konzervansa jedan od ključnih događaja u razvoju civilizacije. Time su se smanjile sezonske oscilacije vezane za dostupnost hrane i omogućila putovanja na veće udaljenosti. Važnost soli postaje iznimna, kao poticaj za razvoj društava, gradova, civilizacija, ali i vođenje ratova (neki povjesničari smatraju da je prvi rat uopće, uz rijeku Jordan, vođen upravo zbog soli). Stari Kinezi su koristili sol kao sredstvo plaćanja, Marko Polo bilježi kako su u kolačiće od soli utiskivali lik Velikog Kana i koristili ih kao novčiće, a i rimski su legionari također plaćani u soli (*salarium*). Važnost soli u razvoju civilizacije se vidi i u svjetskim religijama, npr. Grci su posvećivali sol u svojim ritualima, u Židovskim hramovima se koristila sol, a Isus je svojim učenicima metaforički govorio „Vi ste sol zemlje“. Na čuvenoj Posljednjoj večeri (*Il Cenacolo*; Leonardo da Vinci, 1452.-1519.) je ispred apostola Jude prikazana prevrnutu posudu sa solju, što se smatralo znakom velike nesreće. Stoljećima je sol smatrana zdravom, pa i latinski izraz za zdravlje *salus* potječe od riječi *sal* (sol). Ipak, već su stari Kinezi uočili da sol može imati i neželjene posljedice. Već 3000 godina pr. Kr. jedan je kineski car pisao da od viška soli u prehrani može doći do „otvrdnuća pulsa“, što vjerojatno predstavlja prvi zapis o moguće štetnom djelovanju prekomjerne soli<sup>28</sup>. Pored jasne uloge soli u ljudskoj prehrani ipak su poznate i populacije koje ju nisu koristile. Upotreba soli u Americi počinje tek dolaskom Europljana, a slično je bilo i u nekim dijelovima Indije. Uz nesumnjivu vrijednost i ulogu soli kao konzervansa u razvoju ljudske civilizacije, s njezinim uvođenjem poboljšava se ukus hrane te počinje i njen suprafiziološki unos. Razvojem industrije i tehnologije uloga soli kao konzervansa gubi na značenju (prerada i konzerviranje hrane, uporaba

hladnjaka), međutim i dalje se upotrebljava u prehrambenoj industriji kao konzervans, te kao jeftin pojačivač okusa. Iako je kuhinjska sol nesumnjivo iznimno vrijedna i važna namirnica, njezina prekomjerna uporaba danas izaziva brojne štetne učinke.

### 1.2.2. Utjecaj soli na arterijski tlak

Istraživanja provedena na životinjama (čimpanze) su pokazala značajan porast arterijskog tlaka nakon povećanja unosa soli sa 0,5 g na 10-15 g dnevno. U životinja koje su bile na dijeti s visokim udjelom soli, nakon smanjenja tog unosa došlo je do značajnog sniženja arterijskog tlaka<sup>29,30</sup>.

Epidemiološka istraživanja na ljudima su također pokazala izravnu povezanost arterijske hipertenzije s dnevnim unosom soli te ukazala na povećan unos soli kao vodeći čimbenik povišenja arterijskog tlaka. Intersalt studija, rađena u 52 zemlje, je pokazala izravnu povezanost arterijskog tlaka s dnevnim unosom soli<sup>31</sup>. Populacijske studije su također pokazale da smanjenjem unosa soli dolazi do značajnog sniženja arterijskog tlaka<sup>32,33</sup>. Ilustrativni su portugalski podaci<sup>32</sup>, gdje su uspoređivana dva sela. Nakon intervencije u ispitivanom selu je smanjen unos soli za oko 50%, što je dovelo do prosječnog sniženja tlaka za 13/6 mm Hg.

Migracijske studije također potvrđuju pretpostavku o značaju soli u patogenezi arterijske hipertenzije. Ispitivanje na kenijским migrantima je pokazalo značajno veći unos soli te posljedično i značajno više vrijednosti tlaka u odnosu na pripadnike iste skupine koji nisu migrirali i ostali su na starim prehrambenim navikama s nižim unosom soli<sup>34</sup>. U jednoj od intervencijskih studija istraživani su hipertoničari kod kojih je unos soli s početnih 11,2 g/dan smanjen na 6,4 g/dan a potom i na 2,9 g/dan. Arterijski tlak je prosječno iznosio 163/100 mm Hg (na dijeti s 11,2 g/dan), nakon smanjenja unosa soli na 6,4 g/d arterijski tlak se spustio na 155/95 mm Hg. Kada je unos soli dodatno smanjen na 2,9 g/d arterijski tlak se još snizio na 147/91 mm Hg. Ispitanici koji su nastavili prehranu s malim unosom soli (3,2 g/d) su i nakon godinu dana imali niže vrijednosti arterijskog tlaka bez potrebe za antihipertenzivima<sup>35</sup>. DASH studija također jasno ukazuje na važnost unosa soli na arterijski tlak. Ispitanici na dijeti s nižim unosom soli imali su veće sniženje arterijskog tlaka u odnosu na ispitanike s većim unosom soli<sup>36</sup>.

Naposljetku, metaanaliza više intervencijskih pokusa je pokazala da i malo smanjenje dnevnog unosa soli može značajno utjecati na razinu arterijskog tlaka; sniženje tlaka uzrokovano smanjenim unosom soli bilo je znatno izdašnije u hipertoničara nego u normotoničara (4,9/2,74 mm

Hg prema 2,03/0,99 mm Hg). Ova metaanaliza je također pokazala da veće smanjenje unosa soli izaziva izrazitije sniženje tlaka u svih ispitanika<sup>37</sup>.

### 1.2.3. Mehanizam prohipertenzivne uloge kuhinjske soli

Centralno mjesto u regulaciji arterijskog tlaka i homeostazi Na i vode u ljudskom organizmu zauzima bubreg. Smatra se da nakon povećanog unosa soli dolazi do aktivacije centra za žeđ i povećanog unosa vode, do porasta izvanstanične tekućine i volumena plazme, minutnog volumena te povećanja perfuzije tkiva. Autoregulacijom dolazi do vazokonstrukcije i porasta perifernog otpora koji u konačnici dovodi do porasta arterijskog tlaka.

Porast tlaka nakon opterećenja solju je fiziološki odgovor koji ima za cilj održati ravnotežu natrija i vode. Ova ravnoteža se kod hipertoničara osjetljivih na sol održava na račun povišenog arterijskog tlaka. Svejedno nalazi li se razlog poremećene ravnoteže u samim tubulima bubrega (genetičke varijacije, razlike u transportu Na u kanalićima bubrega, defekti transportnih mehanizama staničnih membrana), ili na nju utječu ekstra renalni sustavi, svojstvo bubrega da održava ravnotežu vode i natrija pri povećanom arterijskom tlaku se smatra temeljnim poremećajem i razlogom za nastanak hipertenzije<sup>38,39</sup>. Da je bubreg centralno mjesto u kontroli arterijskog tlaka dokazuju i brojne transplantacijske studije na životinjama i ljudima. Hipertoničari koji su dobili bubreg transplantacijom obično imaju tlak sličan donatoru<sup>40,41</sup>.

Valja napomenuti da je većina, najmanje 60% hipertoničara, iz navedenih, a vjerojatno i stanovitih genetičkih razloga, npr. Liddleov sindrom, osobito osjetljiva na sol (engl. *salt sensitive*). Antihipertenzivna učinkovitost diuretika (saluretika) kao i ograničenog unosa soli su osim toga čvrsto dokazani, kao što je već spomenuto<sup>42</sup>.

Na povišenje arterijskog tlaka utječu i brojni drugi mehanizmi, od kojih su neki nezaobilazni.

**Porast simpatikotonusa** – autonomni sustav ima izravan utjecaj na arterijski tlak preko tonusa krvnih žila te učincima na miokard. Utjecaj autonomnog sustava na razvoj hipertenzije je ipak neizravan, djeluje skupa s drugim hormonskim sustavima<sup>43,44</sup>.

**Endotelna disfunkcija** – endotel krvnih žila preko različitih hormona i čimbenika rasta značajno utječe na etiopatogenezu arterijske hipertenzije. Preko vazodilatatora poput dušikovog oksida, prostaglandina ili atrijskog natriuretskog čimbenika, te vazokonstriktora, poput angiotenzina ili endotelina značajno utječe na razinu arterijskog tlaka<sup>43,44</sup>.

**Rezistencija na inzulin i hiperinzulinemija** (navlastito u sklopu metaboličkog sindroma) – mehanizmi kojima inzulinska rezistencija i pretilost dovode do arterijske hipertenzije nisu u potpunosti jasni. Poznato je da porast tjelesne mase za 10% povezan s porastom sistoličkog tlaka za 6,5mmHg<sup>45</sup>. Smatra se da inzulinska rezistencija dovodi do zadržavanja soli, poticanja simpatičkog sustava i promjene promjene staničnog transporta iona<sup>43,44</sup>.

**Neprijereno visoka inkrecija renina**, ključnog čimbenika u regulaciji arterijskog tlaka. Ovaj enzim iz angiotenzinogena oslobađa dekaeptid angiotenzin I, kojega konvertaza angiotenzina pretvara u oktapeptid angiotenzin II, snažan vazokonstriktor s nizom dodatnih funkcija. Polimorfizam gena odgovornih za renin – angiotenzinski sustav je jedna od bitnih značajki velikog broja bolesnika s esencijalnom arterijskom hipertenzijom. U regulaciji tlaka je osobito značajan lokalni, tkivni dio renin – angiotenzinskog sustava<sup>43,44</sup>.

Uloga kuhinjske soli u nastanku i održavanju arterijske hipertenzije je neosporna radi čega sve vodeće smjernice za prevenciju i liječenje ove bolesti kao jednu od temeljnih mjera preporučuju smanjenje dnevnog unosa soli<sup>15</sup>. Smatra se da je smanjenje unosa soli, uz druge promjene životnog stila, kamen temeljac prevencije i liječenja arterijske hipertenzije. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, WHO) je kao jedan od svojih ciljeva postavila smanjenje unosa soli za 30% do 2025. godine<sup>46</sup>.

Osim arterijske hipertenzije i KV bolesti, prekomjeren unos soli se također povezuje s razvojem drugih stanja, poput osteoporoze, raka želuca, albuminurije pa i pretilosti<sup>47-52</sup>. Prema tome, smanjenje unosa soli, osim što pogoduje sniženju arterijskog tlaka, odlikuje se još i nizom drugih zdravstvenih probitaka.

### **1.3. Unos soli**

Zbog ključnog mjesta soli u etiopatogenezi hipertenzije mjerenje njezinog dnevnog unosa postaje iznimno važno. Nemoguće je precizno izravno mjeriti masu unesene soli jer se nalazi u gotovo svim namirnicama. Budući da se preko 90% unesenog Na izlučuje mokraćom, natriurija je daleko najpouzdaniji pokazatelj dnevnog unosa soli. Najbolje je određivanje natrija u dnevnom, 24 satnom uzorku mokraće (Na24), što se smatra referentnom metodom<sup>53</sup>. Iako najprecizniji način, Na24 se teško može provoditi na velikim uzorcima zbog kompliciranosti postupka. Ispitanici često nisu motivirani ili usredotočeni na točno, cjelodnevno prikupljanje uzorka, uz visoku vjerojatnost nekompletnog uzorkovanja što može značajno utjecati na rezultate. Tome se pribjegava na više načina, osobito određivanjem gornje i donje granice uzorka cjelodnevnog mokraće (npr. >500 ml <2000 ml), odnosno provjeravanjem količine kreatinina (obično više od 1000 mg)<sup>53-56</sup>. Ovisno o

unosu i drugim inačicama poput znojenja, Na<sup>24</sup> dosta široko varira, većinom između 75 i 250 mmol. Radi složenosti sakupljanja 24 satnog uzorka urina, razvijeno je više jednadžbi za procjenu dnevne natriurije iz jediničnog uzorka urina. Njihova osnovna prednost je jednostavnije korištenje, ispitanici prilažu samo jedan uzorak urina što značajno olakšava provođenje studija (vjerojatno je i bolja suradljivost) i smanjuje cijenu istraživanja. Glavni nedostatak ovih metoda je manja pouzdanost pa se uglavnom koriste za međunarodna znanstvena istraživanja na tisućama ispitanika.

Neke od češće primjenjenih jednadžbi za procjenu dnevne natriurije su tzv. jednadžba po Kawasakiju i suradnika<sup>54</sup>. Pri korištenju ove jednadžbe uzorkuje se drugi jutarnji urin, određuje omjer natrija i kreatinina u tom uzorku uz faktore korekcije za dob, spol, tjelesnu masu i visinu.

$$\text{Procijenjena vrijednost } 24\text{Na} = 16,3 \times X\text{Na}^{-0,5}$$

*Objašnjenja:*  $X\text{Na} = S\text{Na}/S\text{Cr} \times \text{Pr}24\text{hCr}$ ;  $S\text{Na}$  = natrij u jediničnom uzorku urina;  $S\text{Cr}$  = kreatinin u jediničnom uzorku urina;  $\text{Pr}24\text{hCr}$  = procijenjena dnevna ekskrecija kreatinina, tj.  $\text{Pr}24\text{hCr}$  (mg/d) =  $[15,12 \times \text{težina (kg)}] + [7,39 \times \text{visina (cm)}] - [12,4 \times \text{starost (godine)}] - 79,9$  (muškarci), odnosno  $[8,58 \times \text{težina (kg)}] + [5,09 \times \text{visina (cm)}] - [4,72 \times \text{starost (godine)}] - 74,5$  (žene).

Dosta je slična i jednadžba po Tanaki i sur<sup>55</sup>:

$$\text{Procijenjena vrijednost } 24\text{Na} = 21,98 \times X\text{Na}^{0,392}$$

*Objašnjenja:*  $X\text{Na} = S\text{Na}/S\text{Cr} \times \text{Pr}24\text{hCr}$ ;  $S\text{Na}$  = natrij u jediničnom uzorku urina;  $S\text{Cr}$  = kreatinin u jediničnom uzorku urina;  $\text{Pr}24\text{hCr}$  = procijenjena dnevna ekskrecija kreatinina;  $\text{Pr}24\text{hCr}$  (mg/d) =  $-2,04 \times \text{starost (godine)} + 14,89 \times \text{težina (kg)} + 16,14 \times \text{visina (cm)} - 2244,45$ .

Slične jednadžbe za procjenu Na<sup>24</sup> su također razvili i koristili Kamata i sur. te istraživači u INTERSALT studiji.<sup>56,30</sup>

Treći način procjene dnevnog unosa soli je dnevnik prehrane. Bolesnik navodi svu hranu koju je unosi i na osnovu količine i poznatog sadržaja soli u namirnicama procjenjuje se dnevni unos soli. Ova metoda je najlakša, ne zahtjeva bilo kakva mjerenja, ali i daje najnepouzdanije rezultate<sup>57</sup>.

### 1.3.1. Unos soli - preporuke

Prosječan dnevni unos soli u svijetu široko varira, od 0,06 g soli dnevno kod Yanomamo Indianaca u Brazilu<sup>58</sup> do 22,5 g soli dnevno u Koreji<sup>59</sup>. Većina svjetske populacije ipak unosi više od 10 g soli dnevno pa višestruko premašuje preporučene dnevne količine<sup>30</sup>. SZO i brojne države

izdale su različite preporuke vezane za dnevni unos soli, koje se donekle razlikuju. SZO preporuča zdravim osobama dnevni unos soli manji od 5 g.

Uobičajeno je iskazivanje količine soli u različitim jedinicama (g soli, g natrija, mmol natrija) što povremeno unosi zabunu. Atomska masa natrija (Na) iznosi oko 23, a klora (Cl) oko 35,4; Molarna masa molekule NaCl iznosi 58,4g/mol; u jednom gramu kuhinjske soli (NaCl) ima dakle oko 17 mmol Na (tab. 2).

**Tablica 2.** Odnosi soli i natrija u različitim mjernim jedinicama

NaCl (g)	Na (g)	Na (mmol)
1	0,4	17
2,5	1	42,5
0,059	0,023	1

### 1.3.2. Smanjenje soli u prehrani – ekonomski učinci

Eventualno smanjenje unosa soli u populaciji imalo bi iznimne učinke na poboljšanje zdravlja ali i vrlo značajne ekonomske posljedice. Više ispitivanja je pokazalo da je smanjenje dnevnog unosa soli jedna od najučinkovitijih metoda uštede zdravstvenih fondova<sup>60,61,62</sup>. Pretpostavlja se da bi se smanjenjem unosa soli za 3 g dnevno u SAD smanjio broj moždanih udara za 32.000 - 66.000, srčanih udara za 54.000 - 99.000, uz pad ukupne smrtnosti za 44.000 – 92.000 te godišnju uštedu od 10-24 milijarde US\$<sup>63</sup>. Daljnje smanjenje za još 3 g, tj. za ukupno 6 g dnevno smanjilo bi broj moždanih udara za 24% i broj srčanih udara za 18%. Samo u Velikoj Britaniji ovakvo smanjenje unosa soli bi spriječilo 35.000 smrti godišnje, a u svijetu čak 2,5 milijuna smrti godišnje<sup>64</sup>. Smatra se da je kampanja provedena u Velikoj Britaniji, koja je dovela do smanjenja dnevnog unosa soli sa 9,5 g/d na 8,1 g/d, godišnje uštedjela britanskoj ekonomiji preko 1,5 milijardi funti. Njena cijena je bila 100 puta niža od godišnje uštede, odnosno iznosila je oko 15 milijuna funti. Procjenjuje se da je na taj način smanjen broj KV smrti za 9.000 godišnje, a sve uz veliku uštedu<sup>65</sup>.

### 1.3.3. Akcije usmjerene na smanjenje unosa soli

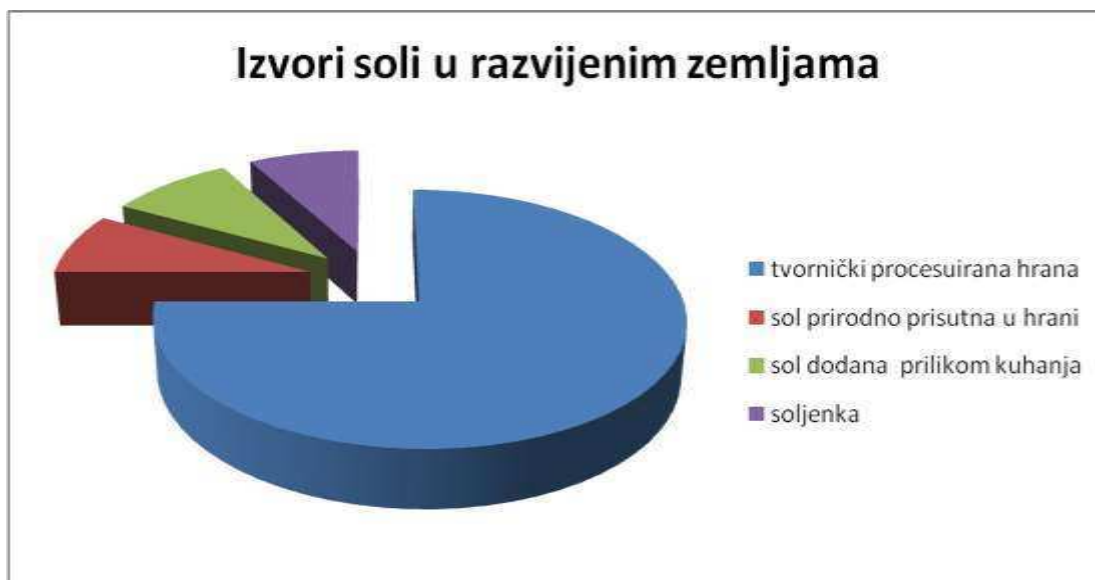
Štetni učinci prekomjernog unosa soli su u zadnje vrijeme široko prepoznati pa su pokrenute brojne akcije za smanjenje dnevnog unosa soli. Finska je u zadnja 4 desetljeća provela sustavne

mjere za smanjenje unosa soli. U suradnji s prehrambenom industrijom i etiketiranjem prehrambenih proizvoda (kvantificiranje sadržaja soli u proizvodu) Finci su uspjeli smanjiti dnevni unos soli sa oko 14 g/d (1972.) na manje od 9 g/d (2002.)<sup>66</sup>. Ovo smanjenje unosa soli za oko 30% je, uz druge mjere, dovelo do sniženja sistoličkog i dijastoličkog tlaka prosječno za više od 10 mm Hg. U istom razdoblju (vjerojatno ne samo zbog ovih mjera, ali primarno radi njih) došlo je do smanjenja smrtnosti od infarkta miokarda i moždanog udara za više od 70%. Velika Britanija je 1996. pokrenula program za smanjenje unosa soli (CASH - *Consensus Action on Salt and Health*), kojim je uz pomoć medijskih kampanja i dogovora s prehrambenom industrijom smanjen prosječan dnevni unos soli s 9,5 g na 8,1 g<sup>67</sup>. Sličan program kasnije se širi u više zemalja (WASH - *World Action on Salt and Health*), s ciljem razvoja strategija za postupno smanjivanje dnevnog unosa soli. Republika Hrvatska je 2009. također pristupila ovoj inicijativi kroz program CRASH (*Croatian Action on Salt and Health*)<sup>68</sup>. Brojne zemlje su razvile vlastite programe i javnim kampanjama i u dogovoru s prehrambenom industrijom rade na smanjenju dnevnog unosa soli, te imaju različite uspjehe. U Bosni i Hercegovini za sada nema poznatih inicijativa niti programa za smanjenje unosa soli u prehrani.

#### **1.3.4. Izvori soli u hrani**

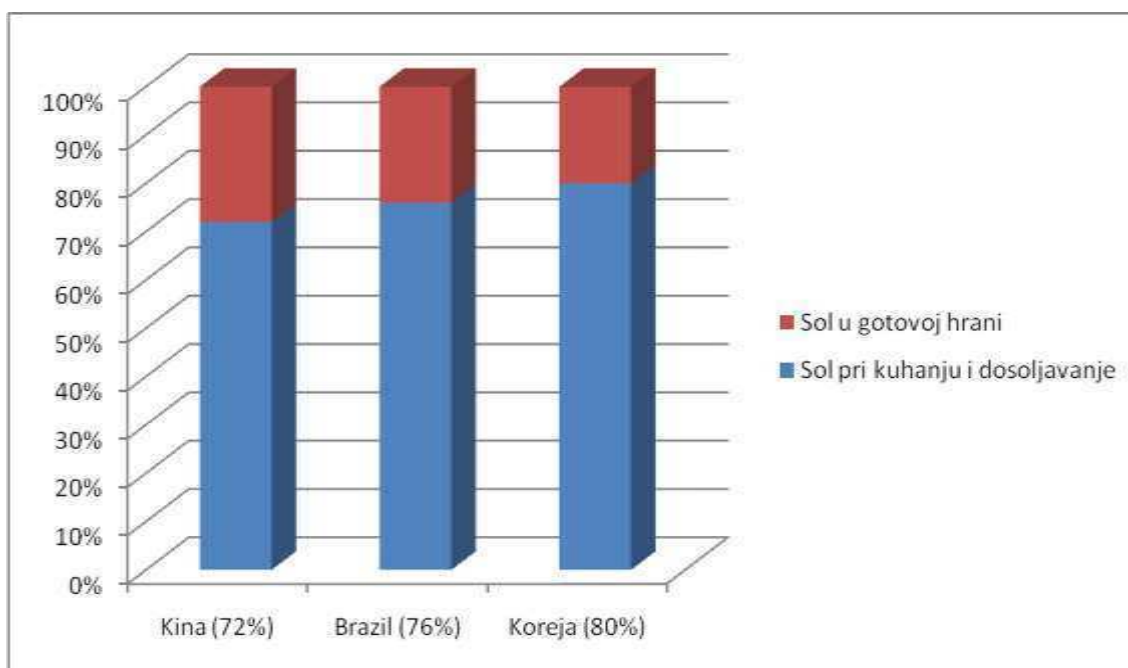
Prvi korak u smanjenju unosa soli u prehrani je prepoznavanje izvora soli. Oko 95% natrija u današnjoj prehrani potječe od kuhinjske soli u različitim oblicima. Osim soli u njezinom izvornom obliku postoje i tzv. skriveni izvori soli, odnosno sol u gotovim prehrambenim proizvodima i poluproizvodima. Zahvaljujući činjenici da je sol vrlo dobar i jeftin konzervans, te da je izvrstan pojačivač okusa, danas se ona široko koristi u prehrambenoj industriji. Posljedično, u razvijenim zemljama glavni izvor soli u dnevnoj prehrani je tvornički prerađena hrana, koja je odgovorna za oko 75% dnevnog unosa soli (sl.1)<sup>69</sup>.





**Slika 1.** Glavni izvori soli u prehrani u ekonomski razvijenim zemljama (prema<sup>69</sup>).

U manje razvijenim zemljama glavnina obroka se još pripravlja kući, pa glavni izvor soli nije industrijski prerađena hrana nego sol dodana prilikom kuhanja i dosoljavanja za stolom. Osim ovih, vrlo značajni izvori su i različiti dodatci hrani koji imaju visoki sadržaj soli, npr. soja umak ili Miso umak (Azija). U našoj sredini vjerojatno značajan izvor soli predstavljaju i miješani začini (npr. Vegeta ima udio soli oko 60%). Dostupni podaci pokazuju da su izvori soli u ekonomski nerazvijenim zemljama uglavnom, preko 75%, dodavanje prilikom kuhanja i dosoljavanje za vrijeme jela<sup>70,71,72</sup> (sl. 2).



**Slika 2.** Glavni izvori soli u prehrani u ekonomski manje razvijenim zemljama (prema<sup>70, 71, 72</sup>).

Dostupni podaci za Hrvatsku slični su ovim potonjima: najviše soli se uzima prilikom kuhanja i dosoljavanja hrane - 56,4%, s kruhom 29,8% te s drugim proizvodima 12,8%<sup>27</sup>, uz prosječan dnevni unos 10 do 13 g (sl. 3)<sup>73,74</sup>.



**Slika 3.** Glavni izvori soli u prehrani u Republici Hrvatskoj (prema<sup>73,74</sup>)

### 1.3.5. Vrste mjera/postupaka usmjerenih na smanjenje unosa soli

Brojne države su do sada pokrenule kampanje za smanjenje unosa soli u populaciji. Glavni, do sada primjenjivani načini borbe protiv viška soli u prehrani su:

1. oglašavanje i upozoravanje putem javnih glasila (TV, novine, radio, internet)
2. utjecaj na prehrambenu industriju (preporuke, propisi)
3. etiketiranje hrane (*labeling*), tj. označavanje količine soli u hrani u proizvodima

Informiranje putem javnih glasila nesumnjivo je važan i značajan način za smanjenje unosa soli. Primarni cilj ovakve kampanje je podizanje svijesti populacije o štetnosti prekomjernog uzimanja soli, te o njezinim izvorima u svakodnevnoj prehrani. Ovakav pristup je neophodan u provođenju bilo kakve organizirane akcije koja ima za cilj smanjenje unosa soli u prehrani. Međutim, ovakve inicijative zahtjevaju znatna financijska sredstva i značajne organizacijske mogućnosti.

Dogovor s prehrambenom industrijom je druga i u većini razvijenih država vrlo važna mjera, čiji je cilj postupno smanjenje udjela soli u prehrambenim proizvodima. Ovakvi postupci se danas

primjenjuju ili planiraju u šezdesetak država i zasnivaju se na dragovoljnom smanjenju količine soli u određenim proizvodima, odnosno na uvođenju zakonske legislative koja zahtijeva smanjenje sadržaja i točno navođenje količine soli u pojedinim artiklima. Tako bi se postupno smanjio dnevni unos soli uz neznatan utjecaj na okus hrane (sol je značajan pojačivač okusa!). Izvješća iz 17 država koja su provodila takve programe ukazuju na bitno smanjenje količine soli u određenim proizvodima (npr. za kruh raspon smanjenja od 6% u Belgiji do 38% u Čileu, u većini zemalja smanjenje 20-30%)<sup>75</sup>. Navedeni pristup donosi značajne učinke u sredinama gdje je tvornički prerađena hrana dominantan izvor soli.

Učinci ovakve inicijative u BiH (slično i u drugim, manje razvijenim sredinama) vjerojatno ne mogu dati očekivane rezultate jer glavni izvor soli nije tvornički prerađena hrana nego dosoljavanje tijekom pripreme obroka ili za stolom. Druga značajna prepreka ovakvim inicijativama u tranzicijskim i slabije razvijenim zemljama je činjenica da industrija ne mari za javno mnijenje i rukovodi se isključivo profitom, a ne postoji djelotvoran način koji bi prisilio proizvođače i trgovce na poštivanje takvih zakonskih odredbi. U državama gdje se ne provode ni suštinski daleko važniji propisi, od ovakve se legislative, čak da je i donesena, u dogledno vrijeme ne može očekivati zadovoljavajuća učinkovitost.

Etiketiranje namirnica se dijelom ipak provodi u BiH (i u susjednim zemljama) jer je većina gotovih proizvoda uvezena. Označavanje količine soli na proizvodu je obveza proizvođača, međutim podaci su u pravilu nerazumljivi za prosječnog potrošača (često i na stranom jeziku), što je vidljivo na sl. 4. U 100 g prikazanog proizvoda ima 60 mg natrija [60 mg = 0,06 g Na, odnosno 0,15 g NaCl (faktor korekcije 2,5); usp. tab. 2]. Prosječni potrošač u pravilu ne može izračunati koliko soli ima u određenom proizvodu unatoč podacima na etiketi.

NUTRITION INFORMATION		
Servings per package: 3		
Serving size: 150 g		
	Quantity per serving	Quantity per 100 g
Energy	608 kJ	405 kJ
Protein	4.2 g	2.8 g
Fat, total	7.4 g	4.9 g
– saturated	4.5 g	3.0 g
Carbohydrate, total	18.6 g	12.4 g
– sugars	18.6 g	12.4 g
Sodium	90 mg	60 mg
Calcium	300 mg (38%)*	200 mg
* Percentage of recommended dietary intake		
Ingredients: Whole milk, concentrated skim milk sugar, strawberries (9%), gelatine, culture, thickener (1442).		

Slika 4. Primjer etikete s prikazanom količinom soli u stanovitom proizvodu (mliječni napitak - jagoda).

### 1.3.6. Smanjenje unosa soli – važna mjera

Unatoč činjenici da je mijenjanje ljudskih navika vrlo teško, treba se što više potruditi na smanjivanju dnevnog unosa soli u populaciji. Ukoliko se to želi postići u tranzicijskim i zemljama u razvoju, primarno treba djelovati na glavni izvor - sol dodana prilikom kuhanja i dosoljavanje hrane na stolu.

U donekle sličnim okolnostima, kad se nastojalo smanjiti učestalost pušenja, jedna od mjera bila je i stavljanje etiketa upozorenja na kutije cigareta. U većini država na tim su kutijama danas obvezna upozorenja različita sadržaja koja ukazuju na opasnosti pušenja. Primjena takvih etiketa prisiljava pušače da prilikom svakog posezanja za cigaretom uoče i jasno upozorenje o štetnosti pušenja (sl. 5).



*Slika 5. Primjer naljepnice upozorenja na kutiji cigareta.(Ronhill white; Tvornica duhana Rovinj)*

Takva strategija je povećala svijest o štetnosti pušenja i dodatno potaknula na razmišljanje o prestanku pušenja<sup>76</sup>. Budući da je takav pristup pokazao stanovite učinke na smanjenje pušenja, mada je tu ovisnost izrazito teško suzbijati, pretpostavili smo da bi sličan pristup mogao utjecati i na smanjenje dnevnog unosa soli.

Na tragu tog razmišljanja rodila se ideja da bi se slično upozorenje, putem posebno oblikovanih naljepnica/etiketa o štetnosti prekomjerne uporabe soli, postavljenih na kućne spremnike soli (soljenka, kućna posuda za sol, začinski dodatci prehrani koji sadrže visok udio soli), moglo upotrijebiti radi smanjenja unosa soli u našim uvjetima. U dostupnoj literaturi nismo

naišli na istraživanja utjecaja naljepnica upozorenja na kućnim spremnicima soli, pa je eventualna učinkovitost ove metode do sada nepoznata. To je bio dodatni izazov za ovo istraživanje.

Pretpostavka ovog pokusa je da prilikom soljenja hrane tijekom kuhanja, ali i kod dosoljavanja pri jelu, korisnici vide jasan znak upozorenja o štetnom učinku prekomjernog unosa soli (sl. 6). Upozorenje je kratko, jasno i nedvosmisleno, zaobilaze se mjerne jedinice, preporučene količine i sl., koje su prosječnom potrošaču najčešće nejasne. Ovakvim pristupom oni su izloženi trajnom i ponavljanom upozoravanju o štetnom djelovanju prekomjerne uporabe soli.



*Slika 6. Izgled naše naljepnice.*

Potencijalne prednosti ovakvog pristupa su:

- Jasna poruka o štetnosti prekomjernog unosa soli, koja se daje u pravom trenutku, pri posezanja za solju prilikom kuhanja ili dosoljavanja za stolom. Upozorenja koja se prenose putem medija daju dobru poruku velikom broju ljudi, ali traju kratkotrajno (npr. trajanje TV emisije). Za razliku od upozorenja koja se prenose putem medija, etiketa korištena u ovom istraživanju ponavlja informaciju kod svakog korištenja soli.
- Poruka traje dugo (trajnost etikete iznosi više mjeseci, ovisno o kvaliteti izrade).
- Cijela obitelj se izlaže utjecaju upozorenja (svi članovi kućanstva su pasivno ili aktivno izloženi djelovanju poruke).
- Niska cijena intervencije (tiskanje naljepnica korištenih u ovom istraživanju koštalo je do 0,35 kuna (0,05 €) po primjerku).

## **2. CILJ RADA I HIPOTEZE**

### **2.1. Cilj istraživanja**

Smanjenje dnevnog unosa soli predstavlja korisnu zdravstvenu intervenciju. Prvi cilj istraživanja je ustanoviti prosječan dnevni unos soli u liječenih hipertoničara mjerenjem Na<sub>24</sub>. Drugi cilj istraživanja je ustanoviti dodatni utjecaj naljepnica/etiketa s upozorenjima o štetnosti prekomjernog unosa soli na soljenkama i spremnicima soli na dnevni unos soli procijenjen mjerenjem Na<sub>24</sub> i arterijskog tlaka.

### **2.2. Hipoteza istraživanja**

Upotreba naljepnica s upozorenjima o štetnosti prekomjernog unosa soli na soljenkama i spremnicima soli će, naglašavanjem informacije, u liječenih hipertoničara značajno smanjiti dnevni unos soli/natriuriju za najmanje 10% ili 25 mmol/dan i dodatno sniziti srednji arterijski tlak za bar 3 mm Hg ili 2,5%.

### 3. ISPITANICI I POSTUPCI

#### 3.1. Ispitanici

Ispitanici u ovom pokusu bili su liječeni, punoljetni hipertoničari oba spola, registrirani u ambulanti obiteljske medicine. Svim ispitanicima na početku istraživanja su uzeti opći podaci: dob, spol, stručna sprema, tjelesna masa, te podaci o uzimanju lijekova (vrste i doze lijekova).

Veličina uzorka određena je uz pomoć „Sample size and power calculation“ - version 1.02 programa. Na osnovi provedene pilot studije srednja vrijednost 24 satne natriurije (Na<sub>24</sub>) iznosila je 200±60 mmol. Za pretpostavljeno smanjenje natriurije u ispitivanoj skupini za >25 mmol dnevno, uz snagu od 80% i graničnu P vrijednost od 5% u svakoj je skupini trebalo biti najmanje 60 osoba.

U razdoblju od rujna 2012. do srpnja 2013. godine u ovaj su pokus uključeni svi konsekutivni hipertoničari koji su pristali (potpisali obrazac „Informirani pristanak“ uz usmeno obrazloženje akcije – prilog 1.) na sudjelovanje (171 od 182 ili 93,9%). Nisu uključivane akutno bolesne i osobe s malignom bolešću, nesuradljivi ispitanici te hipertoničari koji su stjecajem okolnosti morali znatno mijenjati antihipertenzivnu terapiju.

Nakon pristanka na sudjelovanje u pokusu ispitanici su randomizirani pomoću uputa u zatvorenim omotnicama u dvije skupine:

1. kontrolna skupina, koja je dobila informativni letak o štetnosti prekomjernog unosa soli (prilog 2),
2. interventna skupina, koja je uz informativni letak dobila i naljepnice za posude za sol (soljenka i druge vrste spremnika) s odgovarajućim upozorenjem (sl. 6)

Ispitanici su skupa sa samoljepljivim naljepnicama dobili i upute za njihovo postavljanje na soljenku, kućni spremnik soli i na pakiranje začinskih dodataka koji su bogati solju (u našem istraživanju uglavnom Vegeta ili slični proizvodi), kao što je prikazano na sl. 7. Patronažne sestre su provjeravale jesu li naljepnice primjereno postavljene.



*Slika 7. Izgled naše naljepnice već postavljene na druge izvore soli u domaćinstvu.*

### 3.2. Postupci

Svim ispitanicima su po uključivanju u istraživanje uzeti opći demografski i antropometrijski podaci te izmjeren arterijski tlak i 24-satna natriurija (Na24).

Antropometrijski podaci uzimani su na standardni način, a indeks tjelesne mase (BMI) izračunat je po jednadžbi:  $BMI = \text{tjelesna masa (kg)} / \text{tjelesna visina (m)}^2$ .<sup>(77)</sup>

Mjerenje arterijskog tlaka vršeno je u Domu zdravlja Mostar na propisani način, prema ESH/ESC smjernicama, pomoću sfigmomanometra na živu, u sjedećem položaju ispitanika<sup>45</sup>. Srednji arterijski tlak (SAT) je izračunat po jednadžbi:  $SAT = 1/3 (\text{sistolčki} - \text{dijastolički}) + \text{dijastolički tlak}$ .



Postupak za uzimanje 24 satnog uzorka urina (Na<sup>24</sup>) bio je sljedeći: na dan uzorkovanja, ujutro u 8 sati ispitanik bi mokrio u nužnik, tj. bacio prvu mokraću. Sav urin u sljedeća 24 sata skupljan je u dvije posude kapaciteta 1500 ml. Sutradan ujutro u 8 sati ispitanik bi posljednji puta mokrio u bocu (ovaj urin je dakle pridodan sakupljenom uzorku, čime je završeno prikupljanje). Prihvaćani su samo uzorci urina ukupnog volumena većeg od 750 ml (ili manji ako je sadržaj kreatinina bio >1000 mg). Koncentracija natrija i ukupna količina Na<sup>24</sup> u svakom uzorku određivana je u laboratoriju SKB Mostar pomoću selektivne ionske elektrode na uređaju Beckman Coulter AU 680 i izražavana u mmol/24 h.

Svim ispitanicima je ponovno, na isti način određen Na<sup>24</sup> i razina arterijskog tlaka 1 i 2 mjeseca nakon početka istraživanja, uz najveće dozvoljeno odstupanje od ±10 dana.

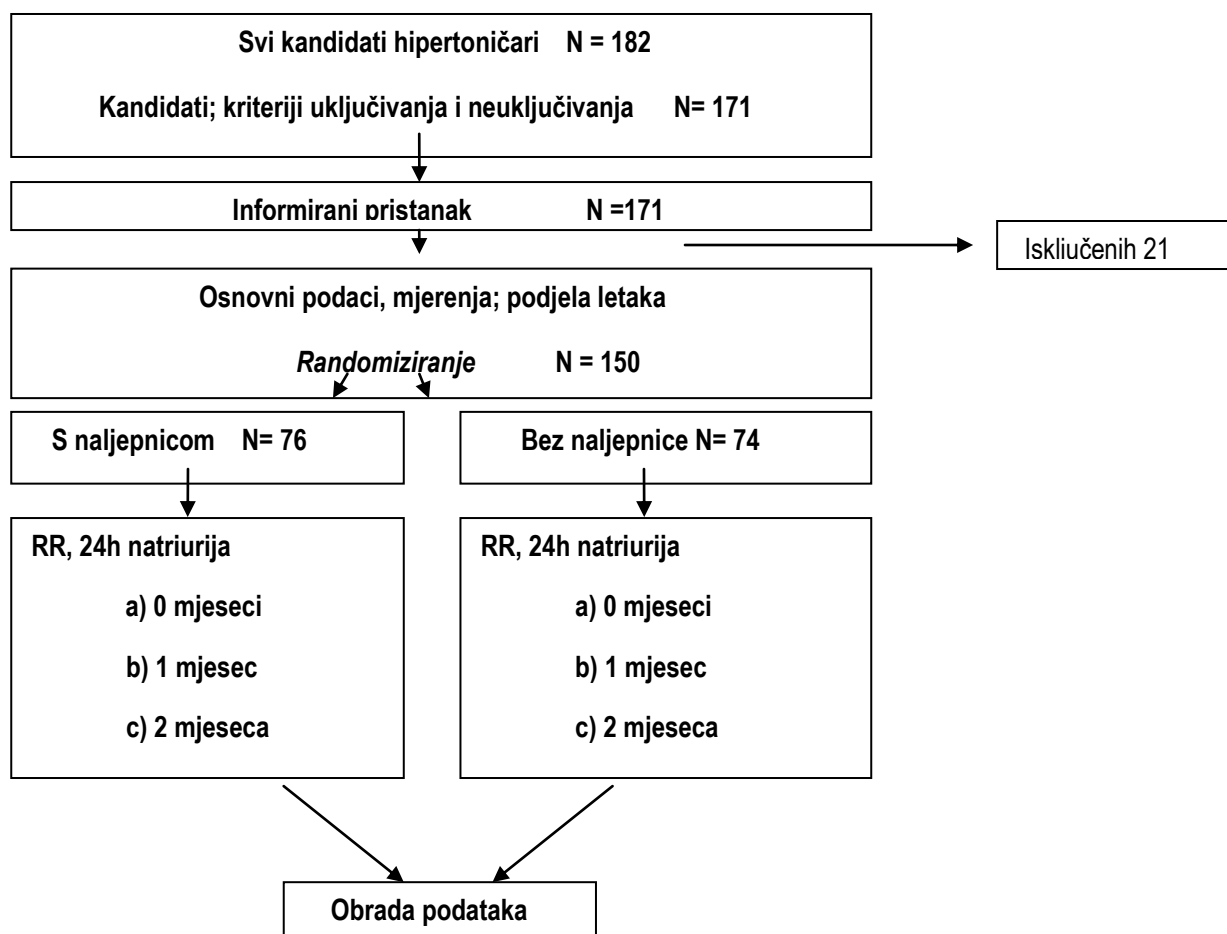
### **3. 2.1. Statistička raščlamba**

U statističkoj obradi korišteni su programi GrafPad Prism, Version 4.03; 2005 i SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za kontinuirane varijable analizirana je simetričnost raspodjele koristeći Kolmogorov-Smirnov test. Za prikaz srednje vrijednosti, rasapa podataka i procjene njihove preciznosti, u slučaju simetrične raspodjele korišteni su aritmetička sredina ( $\bar{X}$ ) standardna devijacija (SD, u tekstu i u tablicama), standardna pogreška aritmetičke sredine (SEM, u grafikonima) i 95% interval pouzdanosti (95% CI), a u slučaju nesimetrične raspodjele raspon i medijan. Za usporedbu varijabli korišteni su parametrijski testovi (Student t-test i ANOVA test), neparametrijski Mann-Whitney U test, te  $\chi^2$  test za usporedbu frekvencija. Pri svim višestrukim usporedbama korištena je Bonferronijeva korekcija, kako bi se izbjegli lažno pozitivni zaključci (greška I. tipa). Odnos natriurije i arterijskog tlaka provjeravan je analizom linearne regresije. Značajnim je smatran  $P < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

### A. Opći podaci

Od 171 uključenog ispitanika, pokus je završilo njih 150 (87,7%): 74 u kontrolnoj skupini i 76 u interventnoj skupini; 10 je odustalo od studije radi nesuradljivosti, 11 ih je isključeno iz studije: 5 zbog neophodne promjene antihipertenzivne terapije i 6 zbog nepotpunih podataka. Tijek pokusa prikazan je na sl. 8, a usporedbu osnovnih podataka o ispitanicima donosi tab. 1.



Slika 8. Protočni dijagram istraživanja

Svim ispitanicima na početku istraživanja uzeti su osnovni podaci: dob, spol, tjelesna masa i visina, stupanj obrazovanja, te broj i vrsta antihipertenzivnih lijekova koje ispitanici već koriste. U navedenim parametrima nisu opažene statistički značajne razlike između ispitivanih skupina (tab. 3).

**Tablica 3. Osnovni podaci ispitanika**

Skupina Varijabla	Kontrolna skupina (N= 74)	Ispitivana skupina (N=76)	$\chi^2$ / t-test	P
Starost (godine)	59,3 ± 12,0	59,4 ± 13,0	t=0,037	P=0,405
Spol ž/m	37/37	40/36	$\chi^2=0,104$	P=0,747
Tjelesna masa (kg)	83,0 ± 11,9	81,6 ± 12,3	t=0,868	P=0,959
Tjelesna visina (cm)	177,6 ± 9,5	175,2 ± 11,1	t=0,344	P=0,879
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 2,5	26,1 ± 3,0	t=0,493	P=0,898
Stupanj obrazovanja (SSS/VSS)*	61/13	60/16	$\chi^2=0,292$	P=0,589
Broj antihipertenziva (raspon 1-4)	2,1 ± 0,9	2,2 ± 1,0	Z**=0,712	P=0,487

\*SSS= osnovna i srednja škola, VSS= viša i visoka škola; \*\*Z = Z skor u Mann-Witney U testu

## B. Natriurija

Odnose Na24 između kontrolne i interventne skupine provjerili smo i t – testom za neparne uzorke s Bonferronijevom korekcijom. Na početku istraživanja nije bilo značajne razlike između skupina. Na kontrolnim mjerenjima nakon mjesec i dva mjeseca pokusa ispitanici u interventnoj skupini imali su značajno nižu natriuriju od onih u kontrolnoj (tab. 4).

U kontrolnoj skupini je nakon 1 i 2 mjeseca zabilježeno blago smanjenje Na24 u odnosu na početne vrijednosti koje nije bilo statistički značajno. U interventnoj skupini opaženo je sniženje Na24 nakon mjesec dana kao i nakon 2 mjeseca za oko 35 mmol u odnosu na početne vrijednosti. Ovo je sniženje bilo statistički značajno (tab. 4).

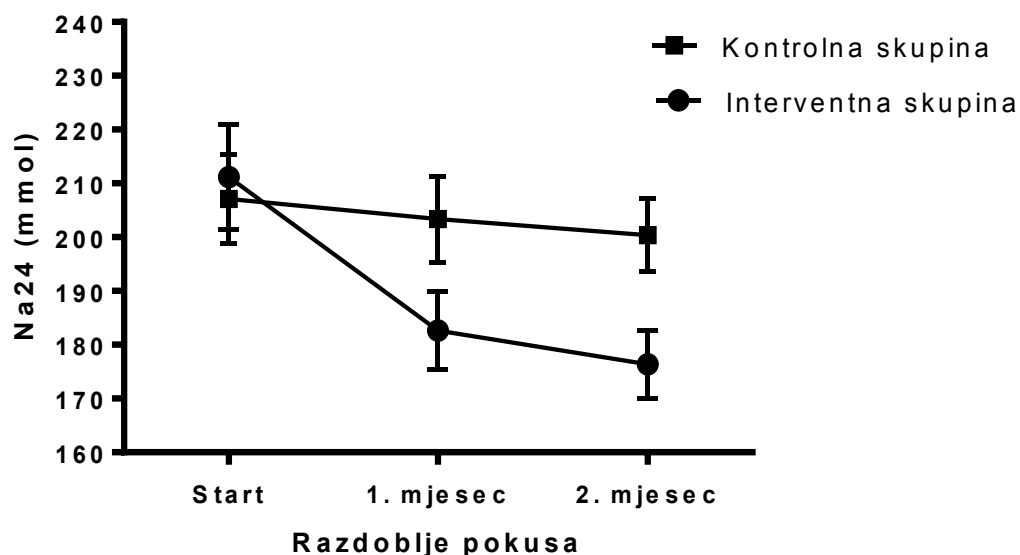
**Tablica 4.** Vrijednosti 24 satne natriurije (Na24) u kontrolnoj i interventnoj skupini bolesnika

<b>Na24*</b>	<b>Skupine</b>	<b>Kontrolna</b> (N= 74)	<b>Interventna</b> (N= 76)	<b>P</b> (t-test)
0 mjeseci		207,1±71,0	211,2±85,2	0,745 <sup>#</sup>
1 mjesec		203,4±59,9	182,6±62,6	0,040 <sup>##</sup>
2 mjeseca		200,4±58,5	176,4±54,5	0,011 <sup>###</sup>
ANOVA**		F= 1,95; P= 0,147	F= 27,22; P <0,001	

\*Prosjeak ± SD (mm Hg); \*\*Jednosmjerna ANOVA se odnosi na stupce, t-test na redove; s Bonferroni korekcijom P vrijednosti rastu na <sup>#</sup>0,90; <sup>##</sup>0,06 i <sup>###</sup>0,04.

Dinamika kretanja Na24 u interventnoj i kontrolnoj skupini je grafički prikazana na sl. 9. Miješana analiza varijance također ukazuje na statistički značajno smanjenje Na24 kroz vrijeme u interventnoj skupini bolesnika. Statistički značajno sniženje Na24 je nađeno između prvog i drugog mjerenja (Bonferroni post hoc test; P<0,001) te između prvog i trećeg mjerenja (Bonferroni post hoc test; P<0,001), te između prvog i trećeg mjerenja (Bonferroni post hoc test; P<0,001) dok u kontrolnoj skupini nije uočen statistički značajan pad dnevne natriurije.

Ukupno sniženje natriurije je u kontrolnoj skupini iznosilo prosječno 6,7 mmol, a u interventnoj 34,8 mmol. Ova, statistički značajna razlika od preko 28 mmol ( 95% CI 12,8 - 43,4 mmol; P<0,001) je i klinički je relevantna.



**Slika 9.** Kretanje i razlike 24 satne natriurije ( $Na_{24}$  u mmol/24 h) u kontrolnoj i interventnoj skupini tijekom istraživanja. Simboli predstavljaju aritmetičke sredine dobivenih podataka, a okomiti stupići standardne pogreške tih sredina (SEM).

### C. Arterijski tlak

Na početku istraživanja među skupinama nije bilo značajne razlike u sistoličkom, dijastoličkom i srednjem tlaku (t-test) što prikazuje tablica 5.

**Tablica 5.** Vrijednosti arterijskog tlaka u pacijenata obje skupine na početku istraživanja.

Skupina	Kontrolna skupina (N= 74)	Interventna skupina (N= 76)	P (t-test)
Arterijski tlak*			
Sistolički	143,7 ±18,1	142,9±20,6	0,796
Dijastolički	84,1±8,9	84,7±10,3	0,667
Srednji	103,9±11,3	104,1±13,2	0,899

\*Prosjek (aritmetička sredina) ± SD, u mm Hg

U interventnoj skupini je tijekom pokusa (mjesec dana i dva mjeseca nakon uvođenja intervencije) došlo do značajnog sniženja sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg tlaka (ANOVA test), prikazano na tablici 6.

**Tablica 6.** Kretanje arterijskog tlaka u interventnoj skupini (N= 76)

Razdoblje / Arterijski tlak*	0 mjeseci	1 mjesec	2 mjeseca	Razlika tlaka# (mmHg)	ANOVA (F)	P
Sistolički	142,9±20,6	138,5±17,2	137,6±16,1	- 5,3	21,02	<0,001
Dijastolički	84,7±10,3	81,4±8,5	81,8±8,5	- 2,9	15,10	<0,001
Srednji**	104,1±13,2	100,4±10,5	100,5±10,3	- 3,6	17,14	<0,001

\*Prosjeak ± SD, u mm Hg; #razlika prosječnih tlakova između prvog i zadnjeg mjerenja; \*\*dijastolički tlak + 1/3 tlaka pulsa.

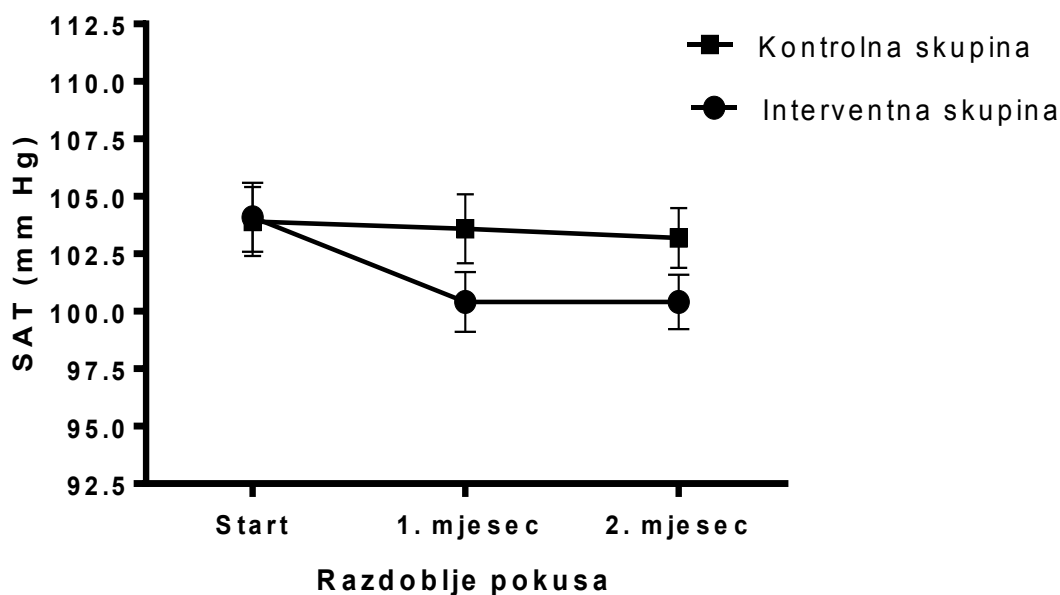
U kontrolnoj skupini tijekom pokusa (mjesec i dva mjeseca nakon uvođenja intervencije) nije bilo statistički značajnog sniženja sistoličkog, dijastoličkog, i srednjeg tlaka (ANOVA test; tab. 7).

**Tablica 7.** Kretanje arterijskog tlaka u kontrolnoj skupini (N= 74)

Razdoblje / Arterijski tlak	0 mjeseci	1 mjesec	2 mjeseca	Razlika tlaka# (mmHg)	ANOVA	P
Sistolički	143,7 ±18,1	142,2 ±18,4	143,3±18,5	- 0,4	0,55	0,580
Dijastolički	84,1±8,9	84,3±9,8	83,2 ± 8,9	- 0,9	0,99	0,372
Srednji	103,9±11,3	103,6±11,8	103,2±11,5	- 0,7	0,22	0,799

Kratice i simboli kao i u tablici 6.

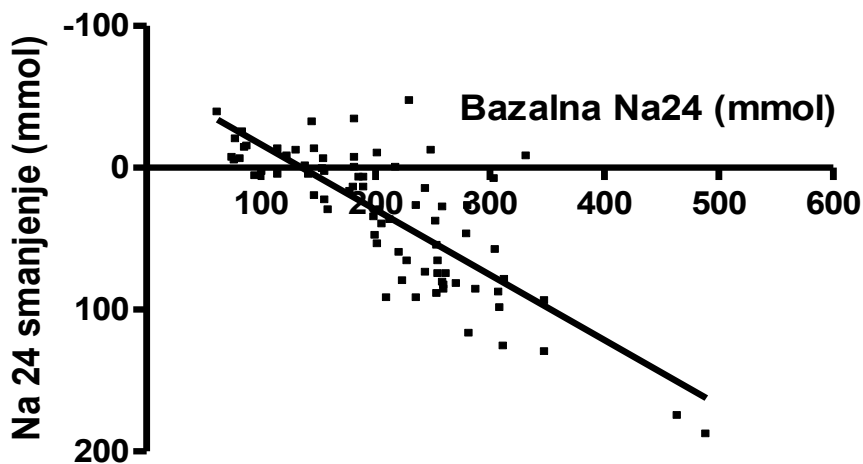
Opažene razlike u srednjem arterijskom tlaku su grafički prikazane i na sl. 10. Miješanom analizom varijance utvrđeno je statistički značajno sniženje srednjeg tlaka u interventnoj skupini ( $F= 7,80$ ;  $P= 0,001$ ); značajna je razlika uočena kako između prvog i drugog mjerenja (Bonferroni post hoc test;  $P<0,001$ ), tako i između prvog i trećeg mjerenja (Bonferroni post hoc test;  $P<0,001$ ). U kontrolnoj skupini tijekom istraživanja nije uočeno statistički značajno sniženje srednjeg arterijskog tlaka ( $F = 0,22$ ;  $P=0,778$ ).



**Slika 10.** Kretanje srednjeg arterijskog tlaka (SAT, u mm Hg) u kontrolnoj i interventnoj skupini tijekom istraživanja ( $N=150$ ). Simboli predstavljaju aritmetičke sredine dobivenih podataka, a okomiti stupići standardne pogreške tih sredina (SEM).

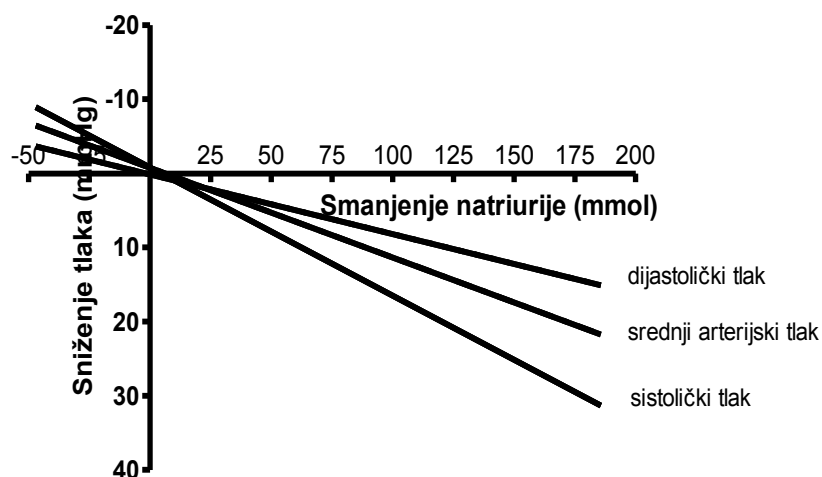
Ukupno sniženje srednjeg arterijskog tlaka je u kontrolnoj skupini iznosilo prosječno 0,7 mm Hg, a u interventnoj 3,6 mm Hg. Ova razlika od nekih 2,9 mm Hg ( 95% CI od 15,8 do + 11,6 mm Hg) pokazala se statistički neznačajnom ( $P= 0,375$ ).

U interventnoj skupini je linearnom regresijskom analizom uočena značajna povezanost između početnih vrijednosti Na24 i njihovog sniženja tijekom pokusa. Ispitanici koji su imali više vrijednosti natriurije na početku istraživanja, izdašnije su ih snižavali nakon primijenjene intervencije ( $r^2 = 0,632$ ; 95% CI 0,378 – 0,541,  $F = 127$ ;  $P<0,001$ ; sl. 11).



**Slika 11.** Grafički prikaz odnosa početne 24 satne natriurije (Bazalna Na24) i njezinog smanjenja tijekom istraživanja u interventnoj skupini (N= 76).

Linearnom regresijskom analizom također je ustanovljena povezanost između smanjenja natriurije i sniženja arterijskog tlaka u interventnoj skupini. U ispitanika koji su više smanjili dnevni unos soli zabilježeno je i izrazitije sniženje arterijskog tlaka. Ovi podaci vrijede za sistolički arterijski tlak ( $r^2 = 0,652$ ; 95% CI 0,144 – 0,202,  $F = 138,6$ ;  $P < 0,001$ ), dijastolički arterijski tlak ( $r^2 = 0,399$ ; 95% CI 0,057 – 0,104,  $F = 49,07$ ;  $P < 0,001$ ), i za srednji arterijski tlak ( $r^2 = 0,599$ ; 95% CI 0,099 – 0,144,  $F = 110,5$ ;  $P < 0,001$ ). Grafički su navedeni podaci prikazani na slici 12.



**Slika 12.** Grafički prikaz smanjenja arterijskog tlaka u odnosu na smanjenje dnevnog unosa soli u interventnoj skupini (N= 76)



Usporedba ispitanika po spolu na početku istraživanja pokazuje da su muškarci imali statistički značajno veću dnevnu natriuriju u odnosu na žene (tab. 8). Ostali mjereni parametri, sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak se nisu značajno razlikovali po spolu.

**Tablica 8.** *Spolne razlike u 24 satnoj natriuriji i arterijskom tlaku u obim skupinama (N=150).*

<b>Spol</b> <b>Varijabla*</b>	<b>Muški</b> <b>(N= 72)</b>	<b>Ženski</b> <b>(N= 78)</b>	<b>P</b> <b>(t-test)</b>
Na24 (mmol)	222,4± 85,40	197,0±69,38	0,047
Sistolički tlak (mm Hg)	144,4±18,68	142,2± 19,9	0,488
Dijastolički tlak (mm Hg)	85,1± 9,7	83,8± 9,6	0,417
Srednji tlak** (mm Hg)	104,8± 12,2	103,3± 12,3	0,452

\*Prosjeak (aritmetičke sredine) ± SD; \*\* Dijastolički tlak + 1/3 pulsog tlaka

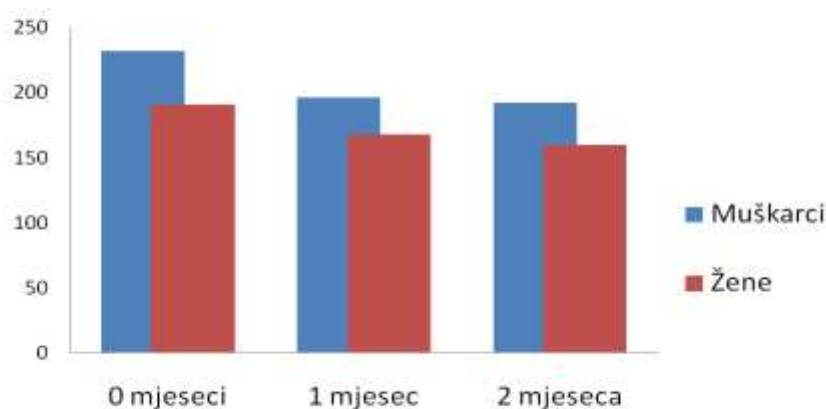
Na početku istraživanja u interventnoj skupini muškarci su imali statistički značajno veći Na24 u odnosu na žene (tab. 9). Na kontrolnim mjerenjima nakon mjesec i dva mjeseca pokusa došlo je do statistički značajnog sniženja Na24 kako kod muškaraca tako i kod žena. Tijekom cijelog istraživanja u interventnoj skupini muškarci su imali značajno veću natriuriju od žena.

**Tablica 9.** *Kretanje 24 satne natriurije (Na24) po spolu u interventnoj skupini (N = 76)*

<b>Spol</b> <b>Na 24*</b>	<b>Muški</b> <b>(N= 36)</b>	<b>Ženski</b> <b>(N= 40)</b>	<b>P</b> <b>(t-test)</b>
0 mjeseci	232,3 ± 99,3	191,3 ± 66,3	0,037
1 mjesec	195,9 ± 65,3	167,7 ± 56,1	0,048
2 mjeseca	191,8 ± 59,4	159,6 ± 42,9	0,009
ANOVA test*	F= 12,79; P<0,001	F= 15,70; P <0,001	

\*Prosjeak ± SD (u mmol/24 h); \*\*Jednosmjerna ANOVA se odnosi na stupce, t-test na redove.

Na grafičkom prikazu (sl. 13) su ove razlike još plastičnije.



**Slika 13.** Grafički prikaz promjena natriurije (Na<sub>24</sub>) u interventnoj skupini po spolu (N= 76)

Na početku istraživanja u kontrolnoj skupini muškarci su imali neznajno veći Na<sub>24</sub> u odnosu na žene (tab. 10). Na kontrolnim mjerenjima nakon mjesec i dva mjeseca pokusa nije došlo do statistički značajne promjene Na<sub>24</sub> kako u muškaraca tako i u žena. Tijekom cijelog istraživanja muškarci su u kontrolnoj skupini imali nešto veću dnevnu natriuriju u odnosu na žene, ali ta razlika nije dosegla konvencionalnu razinu statističke značajnosti.

**Tablica 10.** Kretanje 24 satne natriurije po spolu u kontrolnoj skupini (N = 74).

Spol	Muški (N= 37)	Ženski (N= 37)	P (t-test)
Na <sub>24</sub>			
0 mjeseci	212,4 ± 68,7	202,0 ± 73,6	0,530
1 mjesec	214,0 ± 62,7	193,4 ± 56,0	0,140
2 mjeseca	208,7 ± 61,9	192,4 ± 54,6	0,233
ANOVA test	F= 1,17; P=0,316	F= 1,70; P = 0,189	

\*Prosjeak ± SD (u mmol/24 h); \*\*Jednosmjerna ANOVA se odnosi na stupce, t-test s na redove.

## 5. RASPRAVA

Srčanožilne bolesti uzrokuju oko 30% smrti u svijetu te su jedan od glavnih uzroka globalnog mortaliteta<sup>1</sup>. Osim visoke prevalencije ove su bolesti u stalnom porastu, pa će, pretpostavlja se, do 2020. godine uzrokovati oko 35% svih smrti u svijetu<sup>78</sup>. Osim zdravstvenog značaja ove bolesti imaju i vrlo veliki ekonomski značaj, procjene su da samo cijena liječenja arterijske hipertenzije i njezinih posljedica iznosi oko 10% sredstva zdravstvenih fondova razvijenih zemalja<sup>79</sup>. Primarno radi svoje vrlo visoke prevalencije, arterijska hipertenzija predstavlja najvažniji čimbenik rizika KV bolesti na koji se može utjecati<sup>2,3</sup>. Procjenjuje se da danas u svijetu oko 1 milijarda ljudi boluju od arterijske hipertenzije, a da će do 2025. godine ta brojka iznositi čak 1,5 milijardi, što je čini i vodećim pojedinačnim uzrokom smrti u svijetu. Na razvoj arterijske hipertenzije utječu brojni genetski ali i brojni okolišni čimbenici rizika.

Jedan od najvažnijih okolišnih čimbenika rizika je prekomjeren unos kuhinjske soli. Smanjenjem prehrambenog unosa soli može se prevenirati razvoj hipertenzije, bitno sniziti vrijednosti arterijskog tlaka i prevalencija hipertenzije u populaciji<sup>1,3,6,7</sup>. Budući da je kuhinjska sol važan sastojak većine svakodnevnih namirnica, a služi i kao konzervans te pojačivač okusa, njezin unos je vrlo teško ograničiti. Glavni izvor soli u dijeti razvijenih zemalja predstavlja tvornički priređena hrana, na što otpada preko 70% dnevnog unosa soli. Većina inicijativa za smanjenje unosa soli u tim zemljama usmjerena je na kontrolu njenog sadržaja u tim namirnicama. Velika Britanija je pokrenula program za smanjenje unosa soli (CASH) kojim su uz pomoć medijskih kampanja i dogovora s prehrambenom industrijom smanjili prosječan dnevni unos soli s 9,5 g na 8,1 g<sup>67</sup>. Finska je u suradnji s prehrambenom industrijom uspjela smanjiti količinu soli u najčešće kupovanim prehrambenim proizvodima za 20-25%<sup>66</sup>. U brojnim su državama svijeta pokrenuti nacionalni programi za smanjenje unosa soli, 2005g. se osniva i globalna inicijativa (WASH) s ciljem poboljšanja zdravlja populacije kroz postupno smanjenje dnevnog unosa soli. Svrha ove inicijative je da se dogovorima s lokalnim i nacionalnim vlastima, medijima, a osobito s prehrambenom industrijom smanjuje dnevni unos soli. Konačan cilj je smanjenje dnevnog unosa soli ispod preporučenih 5 g/dnevno. Ubrzo i Republika Hrvatska postaje dijelom te inicijative kroz program CRASH. Više država u kojima su se provodili ovi ili slični programi je do danas uspjelo smanjiti količinu soli u određenim gotovim proizvodima (npr. u više zemalja smanjenje soli u kruhu za 20-30%)<sup>75</sup>.

Osim utjecaja soli na arterijski tlak ne treba zanemariti niti utjecaj drugih prehrambenih artikala. Rezultati DASH studije jasno pokazuju značajno smanjenje arterijskog tlaka nakon smanjenja unosa soli ali i dodatnu korist dijete bogate voćem i povrćem, te niskim udjelom masnoća (DASH dijeta). Ovakva intervencija u hipertoničara ima utjecaj na sniženje tlaka kao i terapija jednim lijekom, pa bi primjena ovakvih mjera mogla odgoditi uvođenje terapije, ili čak biti alternativa medikamentoznom liječenju hipertenzije prvog stupnja<sup>35</sup>.

Poseban problem predstavljaju ekonomski nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju. Većina bolesti povezanih s hipertenzijom (oko 70%) otpada na tranzicijske, nerazvijene i zemlje u razvoju. Ove zemlje u pravilu imaju slabiju zdravstvenu zaštitu, manju dostupnost lijekova te shodno tome i neproporcionalno visoku smrtnost od srčanožilnih bolesti. Oko 80% svih KV smrti nastupa baš u ovim zemljama<sup>1</sup>. Rizik KV smrti uzrokovane arterijskom hipertenzijom je za svaku životnu dob dvostruko veći u ekonomski nerazvijenim zemljama u odnosu na ekonomski razvijene<sup>80</sup>. Većina hipertoničara u svijetu danas živi u ovim zemljama (po podacima iz 2000. godine 333 milijuna u ekonomski razvijenim zemljama, a 639 milijuna u ekonomski nerazvijenim i zemljama u razvoju). Te razlike će se povećavati s porastom broja osoba s hipertenzijom u svijetu do 2025. predviđa se da će ih biti preko dvije trećine, 1,15 milijardi, u zemljama s nerazvijenim ekonomijama ili onima u razvoju<sup>21</sup>.

Za razliku od razvijenih, u ekonomski manje razvijenim zemljama glavni izvor nutritivne soli ne predstavlja tvornički prerađena hrana nego dodavanje soli pri kuhanju ili posluživanju<sup>70,71,72</sup>. Potreban je individualizirani pristup rješavanju ovog problema, s posebnim osvrtom na glavni izvor soli. Izravan utjecaj na prehrambenu industriju ne može dostatno sniziti unos soli i pojavnost arterijske hipertenzije u takvim populacijama jer ne utječe na glavni izvor soli. Podizanje svijesti o prekomjernom unosu soli u kampanjama putem javnih glasila (TV, novine, radio i sl.) je sigurno korisna mjera i neophodan dio inicijative za smanjenje unosa soli u svakoj sredini. Međutim i ovakve mjere, ma kako intenzivne su same nedovoljne da dostatno smanje unos soli.

U donekle sličnim okolnostima, kad se nastojalo smanjiti učestalost pušenja, jedna od mjera bila je i stavljanje etiketa upozorenja na kutije cigareta. U većini država na tim su kutijama danas obvezna upozorenja različita sadržaja koja ukazuju na opasnosti pušenja. Ipak, očekivani učinak nije postignut jer pušenje nije samo rizični čimbenik raznih KV bolesti, već je to i ovisnost, koju je teško svladavati<sup>76</sup>. Na temelju ovih, pogotovo potonjeg obilježja pušenja (vjerojatnost ovisnosti o soli je zanemarivo niska), naša je pretpostavka bila da bi sličan pristup mogao imati izdašniji utjecaj na smanjenje dnevnog unosa soli. Premda je u pripremi ovog istraživanja bilo određenih skepsi oko učinkovitosti našeg pothvata, sukladno nedovoljnom uspjehu u pušača, ispitivanje smo uspješno

priveli kraju, zahvaljujući poletu i suradljivosti svih sudionika. Budući da u dostupnoj literaturi nismo naišli na slično ispitivanje, ne možemo se uspoređivati, pa će se rasprava usredotočiti na povoljne učinke ovog pokusa.

### **5.1. Prednosti provedenog istraživanja**

Konzistencija i izvanjska valjanost ovog pokusa vrlo su visoki. Naime, između 182 konsektivna hipertoničara u skrbi jedne ordinacije obiteljske medicine u Mostaru (ciljna populacija) kriterije uključivanja zadovoljavalo je njih 171 (94,0%). U razdoblju između potpisivanja informiranog pristanka i randomiziranja isključen je još 21 potencijalni ispitanik (12,1%) zbog nemogućnosti surađivanja, preseljenja i drugih razloga. Uključeno je dakle 150 ispitanika od mogućih 182 (82,4%), čime je osigurana reprezentativnost uzorka. Nadalje, zahvaljujući pažljivom odabiru, motivaciji ispitanika i redovitom praćenju, ni jedan od 150 uključenih nije ispao iz pokusa nakon randomiziranja, što se doista rijetko postiže. Na taj su način rezultati račlambe „po protokolu“ identični onoj po namjeri intervencije (engl. intention to treat)<sup>81</sup>. Drugim riječima, podaci ovog pokusa primjenjivi su ne samo u eksplanacijskom smislu (objašnjenje mehanizma djelovanja intervencije), već i u pragmatičnom (učinkovitost poduzetih mjera u okruženju dnevne prakse).

Ciljna populacija su bili odrasli, liječeni hipertoničari, registrirani u ordinaciji obiteljske medicine. Prosječan ishodni dnevni unos soli iznosio je oko 209 mmol (12,3 g NaCl). Sama upozorenja putem informativnog letka koja smo primijenili u kontrolnoj skupini nisu postigla značajno smanjenje unosa soli [za oko 7 mmol (0,5g NaCl), ili 3,3%; statistički neznačajno]. Neuspjeh samog letka o štetnosti prekomjernog unosa soli u organizam, vjerojatno leži u činjenici da je u našem istraživanju riječ o već liječenim hipertoničarima, koji su i ranije, višekratno usmeno upozoravani o štetnosti prekomjernog unosa soli. Ponavljanje iste informacije na sličan način nije dovelo do željenog smanjenja. Drugi je mogući razlog da upozorenje u vidu letka ili usmene informacije ima kratkotrajan učinak, a bolesnici su tijekom liječničkih pregleda već bili izloženi brojnim savjetima, preporukama i informacijama, koje se nerijetko ubrzo zanemare. Stoga je ispitivana skupina usto dobila i posebno pripremljene naljepnice s jasnom porukom o potrebi smanjenja unosa soli (sl. 6,7). Te naljepnice su ispitanici, prema savjetu suradnika ovog pokusa, zalijepili na kućna spremišta soli. Prilikom svakog uzimanja soljenke oni su bili izloženi jasnoj poruci o štetnosti prekomjernog unošenja soli. Za razliku od pušenja, gdje pušači upozorenja na kutiji cigareta često ignoriraju, nerijetko poticani ovisnošću i niskom percepcijom odgođenog rizika, naši ispitanici su očito smanjili uporabu soli prilikom pripravljanja hrane ili dosoljavanja obroka. Valja ponovno naglasiti: iako je ideja s naljepnicama i cilj koji se time htio postići gotovo

identičan za pušenje i za pretjerano soljenje (oba su KV rizici, ali pušenje je i ovisnost), znatno smanjenje pušenja nije postignuto upravo zato što se njegova komponenta psihofizičke ovisnosti vrlo teško suzbija, dok je dodavanje soli pri kuhanju i dosoljavanju za stolom lakše smanjiti.

Osobe koje su dobile naljepnice upozorenja značajno su smanjile dnevni unos soli, za oko 35 mmol (2,1g NaCl), tj. za nekih 16% (peterostruko više nego one bez naljepnica). Posljedično je došlo do značajnog sniženja arterijskog tlaka za prosječno 5,3/2,9 mm Hg. Budući da je bila riječ o medikamentno dosta dobro kontroliranim hipertoničarima (početni tlak oko 143/84 mm Hg), izrazitiji pad arterijskog tlaka nije ni očekivan niti opažen. Međutim, sniženje dnevnog unosa soli i arterijskog tlaka je u našem istraživanju usko koreliralo s prirodom intervencije (slika 9 i 10).

Ispitanici koji su na početku ovog istraživanja uzimali više soli, taj su unos znatnije smanjili, za razliku od ispitanika koji su na početku istraživanja uzimali manje soli. To se može objasniti vjerojatnošću da ovaj poduhvat utječe samo na dodanu sol, a ne sol koja je već prisutna u hrani. Ispitanici koji su na početku studije imali manji unos soli očito manje dosoljavaju hranu, a njihova sol potječe iz soli skrivene u prehrambenim proizvodima (kruh, gotovi proizvodi) i time se ne može utjecati na sol koja je već prisutna u hrani. Ispitanici koji su na početku istraživanja unosili više soli su nakon intervencije ovaj unos smanjili, vjerojatno na račun smanjenog dosoljavanja.

Smatramo da su glavne prednosti ispitivane intervencije jednostavnost primjene i poruke, jasnoća i pravovremenost. Ispitanik, slično kao kod cigareta, vidi upozorenje svaki put kad poseže za posudom sa solju, soljenkom ili začinskim dodacima na bazi soli. Druga prednost ovakve vrste poruke je njezina jasnoća, tj. poruka ističe da je potrebno smanjiti sol, ne govori o uteznim ili molarnim vrijednostima, o dnevnoj potrebi i sličnim veličinama koje su prosječnom korisniku strane i nepoznate. Nije zanemariva ni ekonomska strana ove preporuke (cijena jedne naljepnice je do 0,35 Kn ili 0,05 €) kao što je i ranije navedeno.

Povoljan učinak naljepnica ne treba međutim ograničiti samo na ispitanike uključene u istraživanje. Članovi obitelji koji sudjeluju bilo u pripremi obroka ili su samo potrošači jela, za pretpostaviti je da će i oni ili jedan dio njih smanjiti dodavanje soli, jer su indirektno tome izloženi.

Zanimljivo je da su muškarci u ovom istraživanju pokazali značajnu veću natriuriju od žena, što je bilo još izrazitije u interventnoj skupini. Opažene razlike su dijelom izgleda posljedica veće tjelesne mase muškaraca pa i većeg unosa svih nutrijenata, a dijelom i unosa slanijih namirnica pri radu izvan kuće (žene su većinom domaćice, a muškarci zaposlenici).

Sniženje natriurije i arterijskog tlaka, navlastito u interventnoj skupini, bilo je mnogo izdašnije u prvom razdoblju (prvih mjesec dana) nego u drugom (drugi mjesec pokusa), što je donekle razumljivo jer se ne može očekivati trajno linearan pad, ali ukazuje i na mogućnost slabljenja učinka takvog upozoravanja i na važnost višestrukog, upornog pristupa ograničenju unosa soli. Slično je pokazano i s nikotinskom supstitucijom u prestanku pušenja<sup>82</sup>. Učinak je bio najizdašniji nakon prvog tjedna postavljanja nikotinskih naljepaka (50% prestanaka pušenja), a potom je opadao u vremenu (45% nakon 2 tjedna, 39% nakon 3 tjedna, 23% nakon godine dana i 18% apstinencija nakon 5 godina)!

Ovakva, kratkoročna intervencija očito ne može potpuno korigirati prehrambene navike ispitanika, ali na duži rok i uz druge mjere mogla bi bitno doprinijeti smanjenju unosa soli i sniženju arterijskog tlaka u ciljnoj populaciji, navlastito u sredinama gdje industrijski prerađena hrana nije glavni izvor soli u prehrani, kao što je to slučaj u Bosni i Hercegovini.

Posebno valja ukazati na činjenicu da je postignuto, prosječno sniženje arterijskog tlaka za 5,5/2,9 mm Hg, ne samo statistički značajno, već i bitno u kliničkom smislu. Naime, nedavno objavljena metaanaliza<sup>83</sup> je pokazala da u blagih hipertoničara prosječno sniženje arterijskog tlaka za svega 3,6/2,4 mm Hg tijekom 5 godina snižava vjerojatnost moždanog udara za 28%, vjerojatnost zatajivanja srca za 20%, te da smanjuje ukupnu smrtnost za 22%, a srčanožilnu za 25%.

## **5.2. Ograničenja provedenog istraživanja**

Ovaj pokus ima i stanovite nedostatke. Praćen je utjecaj upozorenja kroz razmjerno kratko razdoblje od dva mjeseca pa nije jasno hoće li opaženi trend potrajati. Naime, samo dugotrajno smanjenje unosa soli donosi značajnu zdravstvenu korist. U ovom pokusu nije istraživana moguća utjecaj naljepnica na članove obitelji ispitanika, što je potencijalno vrlo važno i potiče na daljnja ispitivanja. Primjenom naljepnica upozorenja na spremnicima soli postignuto je značajno (za >16,5%, sa 211 na 176 mmol, za razliku od <3,5%, sa 207 na 200 mmol bez naljepnica), ali još uvijek nedovoljno smanjenje unosa soli, jer je dnevni unos i dalje značajno iznad preporučenih vrijednosti. Daljnja istraživanja na ovom području treba svakako usmjeriti na dugoročne učinke opisane intervencije, na čemu već radimo.

Izrazito kolebanje natriurije, između i unutar ispitanika, s koeficijentom varijacije oko 30% (tab. 8), opaženo je i u drugim pokusima<sup>52-57</sup>. Za usporedbu, koeficijent varijacije arterijskog tlaka kretao se u ovom pokusu oko 12%. I pored pažljivog uzorkovanja, uvijek su moguća znatna

odstupanja, kako zbog dnevnih razlika u unosu kuhinjske soli, tako i zbog netočnog prikupljanja mokraće. Stoga bi svako zaključivanje na uzorcima manjim od pedesetak ispitanika bilo vrlo nepouzdana, na što je ukazao i naš izračun veličine pokusnih skupina.

Dobiveni rezultati mogli bi se, doduše manjim dijelom, pripisati i fenomenu regresije prema aritmetičkoj sredini. Ipak, smanjenje Na<sub>24</sub> za oko 35 mmol i posljedično sniženje arterijskog tlaka (5,3/2,9 mm Hg), je primijećeno samo u ispitivanoj skupini. U kontrolnoj skupini gotovo da nije bilo smanjenja Na<sub>24</sub> (prosječno za manje od 7 mmol) niti arterijskog tlaka (0,4/0,9 mm Hg), premda je trend bio sličan. Ispitanici koji su više smanjili dnevni unos soli, imali su izdašnije sniženje arterijskog tlaka, što je sukladno i ranijim spoznajama da veća redukcija soli u prehrani donosi veće antihipertenzivne učinke<sup>34</sup>.

Dio opaženih rezultata mogao bi biti i posljedica tzv. Hawthorne efekta, tj. činjenice da ispitanici u kliničkom pokusu mijenjaju svoje ponašanje samim saznanjem da sudjeluju u znanstvenom istraživanju<sup>84</sup>. Premda se ni ta mogućnost ne može isključiti, njen je udio, kao i regresije prema aritmetičkoj sredini manje važan: u obje skupine zamijećeno je stanovito sniženje kako natriurije, tako i arterijskog tlaka, ali je ta pojava bila daleko izrazitija u interventnoj skupini. Može se dakle zaključiti da je postavljanje naljepnica ipak predstavljalo jedinu relevantnu inačicu.

Konačno, stanovit dio opaženih promjena mogao bi se pripisati placebo učinku, koji doduše uključuje i dvije prethodno razmatrane pojave, ali u osnovi počiva na očekivanjima, na anticipaciji ispitanika. Ipak, sniženje natriurije je u kontrolnoj skupini iznosilo ispod 7, a u interventnoj gotovo 35 mmol Na<sub>24</sub>. Ovi učinci, od prosječnih točno 6,7 i 34,8 mmol Na<sub>24</sub> obično se nazivaju „odgovorima na pokus“. Učinak intervencije, tj. razlika između placebo učinka i stvarnog učinka naljepnica, iznosi značajnih od 28,1 mmol (34,8 – 6,7), uz 95% CI između 12,8 i 43,4 mmol. Opaženo je i izdašnije sniženje arterijskog tlaka u interventnoj skupini, za oko 2,9 mm Hg, ali uz široki 95% CI, između -5,8 i + 11,6 mm Hg, što u naših, već dosta dobro liječenih hipertoničara nije doseglo konvencionalnu razinu statističke značajnosti. Može se zaključiti da je stanoviti učinak placebo i ostalih remetilackih inačica sigurno postojao u ovom istraživanju, ali da su zabilježene, velike razlike potisnule navedene mogućnosti u drugi red.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Prosječan dnevni unos natrija, procijenjeno mjerenjem 24 satne natriurije (Na<sub>24</sub>), kod ispitivanih liječenih hipertoničara iznosi u prosjeku vrlo visokih 209,2 mmol, što odgovara dnevnom unosu 12,3 g soli.
2. Razgovor s pacijentima i davanje informativnih letaka o štetnosti prekomjerne soli smanjuje unos natrija za svega oko 7 mmol, što je statistički neznčajna i klinički irelevantna razlika.
3. Primjenom prikazanih, jeftinih naljepnica upozorenja o štetnosti prekomjernog unosa soli moguće je dodatno, značajno smanjiti dnevni unos kuhinjske soli. Prosječno sniženje dnevnog unosa soli (procijenjeno putem Na<sub>24</sub>) u našem istraživanju iznosilo je oko 35 mmol (>2 g NaCl), što je statistički i klinički relevantno te premašuje postavke iz hipoteze ovog pokusa.
4. Smanjenje dnevnog unosa natrija za 35 mmol dovelo je i do dodatnog sniženja arterijskog tlaka za prosječno 5,5/2,9 mm Hg, odnosno do pada srednjeg arterijskog tlaka za daljnjih 3,6 mm Hg, što može biti presudno za prognozu takvih pacijenata.
5. Primjena ovakvih ili sličnih naljepnica, može značajno doprinijeti smanjenju dnevnog unosa soli, sniženju arterijskog tlaka i poboljšanju prognoze ciljne populacije uz vrlo nisku cijenu.

## 7. LITERATURA

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO, 2011.
2. WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO, 2011.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
4. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM i sur. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103–9.
5. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009;23:363-84.
6. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials: implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761-70.
7. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ i sur. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-33.
8. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
9. Whelton PK, He J, Appel LJ i sur. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882-8.
10. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension* 2010;56:774-9.
11. Ospina MB, Bond K, Karkhaneh M i sur. Meditation practices for health: state of the research. *Evid Rep Technol Assess* 2007;155:1-263.
12. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1113-26.
13. INTERSALT Co-operative Research Group. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *J Hypertens* 1988;6:S584-6.
14. Sever PS, Poulter NR. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors. *J Hypertens* 1989;7:S9–12.

15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. i sur. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014;23:3-16.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N i sur. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
17. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO, 2002.
18. MacMahon S, Rodgers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. *Hypertens Res* 1994;17:S23-32.
19. US Renal Data System. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. U: *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, Md: NIH; 2011.
20. Grossman E. Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996;125:304-10.
21. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738–43.
22. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K i sur. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23.
23. Istraživanje faktora rizika nezaraznih bolesti i zdravstvenog stanja, korištenje usluga i istraživanje zdravstvenih potreba u FBiH. Zavod za javno zdravstvo FBiH. Sarajevo 2003.
24. Jelaković B, Zeljković-Vrkić T, Pećin I i sur. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. *Acta Med Croatica* 2007;61:287-92.
25. Erceg M, Kern J, Babić-Erceg A i sur. Regional differences in the prevalence of arterial hypertension in Croatia. *Coll Antropol* 2009;33:19-23.
26. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513–8.

27. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A i sur. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341-54.
28. The history of salt - aspects of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11: 969-75.
29. Denton D, Weisinger R, Mundy NI i sur. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med* 1995;1:1009-16.
30. Elliott P, Walker LL, Little MP i sur. Change in salt intake affects blood pressure of chimpanzees: implications for human populations. *Circulation* 2007;116:1563-8.
31. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319-28.
32. Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ i sur. Salt and blood pressure: a community trial. *J Hum Hypertens* 1989;3:179-84.
33. Tian HG, Guo ZY, Hu G i sur. Changes in sodium intake and blood pressure in a community-based intervention project in China. *J Hum Hypertens* 1995;9:959-68.
34. Poulter NR, Khaw KT, Hopwood BE i sur. The Kenyan Luo migration study: observations on the initiation of a rise in blood pressure. *BMJ* 1990;300:967-72.
35. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA i sur. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989;2:1244-7.
36. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM 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.
37. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
38. Blaustein M. How salt causes hypertension: the natriuretic hormone - Na/Ca exchange - hypertension hypothesis. *Klin Wochenschr* 1985;63:82-5.
39. Blaustein M, Hamlyn J, Pallone T. Sodium pumps: ouabain, ion transport, and signaling in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F438.
40. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP i sur. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309:1009-15.

41. Patschan O, Kuttler B, Heeman U i sur. Kidneys from normotensive donors lower blood pressure in young transplanted spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997;273:175-80.
42. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (Diuril): its use alone and combined with other antihypertensive agents. *JAMA* 1958;166:137-40.
43. Rumboldt Z. Arterijska hipertenzija i hipotenzija. U: Vrhovac B. i sur. *Interna medicina* - 2. izd. Zagreb: Naprijed, 1997:701-17.
44. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension Part I: Definition and etiology. *Circulation* 2000;101:329-35.
45. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. Prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
46. World Health Organization. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the general assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. Dostupno na: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_R10-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf)
47. Kupari M, Koskinen P, Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36 to 37 years. Focus on lifestyle and salt intake. *Circulation* 1994;89:1041-50.
48. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG i sur. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 2004;256:324-30.
49. Antonios T, MacGregor GA. Salt intake: potential deleterious effects excluding blood pressure. *J Hum Hypertens* 1995;9:511-5.
50. Martini LA, Cuppari L, Colugati FAB. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stoneforming patients. *Clin Nephrol* 2000;54:85-9.
51. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci* 2005;95:1-6.
52. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008;51:629-34.
53. Campbell N. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single-morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *J Hypertens* 2014;32:2499-503.

54. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:7-14.
55. Tanaka T, Okamura T, Miura K i sur. A simple method to estimate population 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens* 2002;16:97-103.
56. Kamata K, Tochikubo O. Estimation of 24-h urinary sodium excretion using lean body mass and overnight urima collection by a pipe-sample method. *J Hypertens* 2002;20:2191-7.
57. McLean RM. Measuring population sodium intake: a review of methods. *Nutrients* 2014;6:4651-62.
58. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a “no-salt” culture. *Circulation* 1975;52:146–51.
59. Kesteloot H, Song CS, Song JS i sur. An epidemiological survey of arterial blood pressure in Korea using home reading. U: Rorive G, Van Cauwenberge H, ur. *The arterial hypertensive disease; a symposium*. Paris: Masson, 1978:141-8.
60. Smith-Spangler CM, Juusola JL, Enns EA i sur. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2010;152:481-7.
61. Asaria P, Chisholm D, Mathers C i sur. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet* 2007;370:2044-53.
62. Barton P, Andronis L, Briggs A i sur. Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations: modelling study. *BMJ* 2011;343:d4044.
63. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxon PG i sur. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010;362:590-9.
64. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093–9.
65. He FJ, Brindsen HC, MacGregor GA. Salt reduction in the United Kingdom: a successful experiment in public health. *J Hum Hypertens* 2014;28:345-52.
66. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:59–75.

67. He FJ, Brinsden HC, MacGregor GA. Salt reduction in the United Kingdom: a successful experiment in public health. *J Hum Hypertens* 2014;28:345-52.
68. Jelaković B, Kaić-Rak A, Miličić D i sur. Manje soli - više zdravlja. Hrvatska inicijativa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (CRASH). *Liječ Vjesn* 2009;131:87-92.
69. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991;10:383-93.
70. Zhai FY, Yang XG. Report of National Nutrition and Health Survey of China Residents in 2002. Part 2: diet and nutrition intake. Beijing: People's Health Press, 2006.
71. Sarno F, Claro RM, Levy RB i sur. Estimated sodium intake by the Brazilian population, 2002-2003. *Rev Saude Publica* 2009;43:219-25.
72. Lee HS, Duffey KJ, Popkin BM. Sodium and potassium intake patterns and trends in South Korea. *J Hum Hypertens* 2013;27:298-303.
73. Rumboldt Z. Manje soli – više zdravlja. *Liječ Vjesn* 2009;131:166-7.
74. Premužić V, Erceg I, Jovanović A i sur. Salt intake in adults. Second International Symposium on Hypertension. Osijek: Translational Medicine in Hypertension, 2010.
75. Webster J, Trieu K, Dunford E, Hawkes C. Target salt 2025: a global overview of national programs to encourage the food industry to reduce salt in foods. *Nutrients* 2014;6:3274-87.
76. Hammond D. Health warning messages on tobacco products: a review. *Tob Control* 2011;20:327-37.
77. Rumboldt M, Petric D, ur. OSCE/OSKI (Objective Structured Clinical Examination/Objektivno strukturirani klinički ispit). Praktikum vještina za studente i specijalizante/specijaliste obiteljske medicine. 2. izd. Split: Redak, 2014:83-90.
78. WHO. The world health report 1998. Life in the 21st century: a vision for all. Geneva: WHO, 1998.
79. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Weinstein MC. The global cost of nonoptimal blood pressure. *J Hypertens* 2009;27:1472-7.
80. Murray CJL, Lopez AD. Global comparative assessments in the health sector. Geneva: WHO; 1994.
81. Sedgwick P. Intention to treat analysis versus per protocol analysis of trial data. *BMJ* 2015;350:h681.

82. Glavaš D, Rumboldt M, Rumboldt Z. Smoking cessation with nicotine replacement therapy among health care workers: randomized double-blind study. *CMJ* 2003;44:219-24.
83. Sundström J, Arima H, Jackson R i sur. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:184-91.
84. Sedgwich P. The Hawthorne effect. *BMJ* 2012;344:d8262.



## 8. SAŽETAK

**UVOD.** Prekomjerni unos kuhinjske soli je jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj KV bolesti. Oko 70% bolesti vezane za hipertenziju odnosi se na nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju. Za razliku od razvijenih zemalja glavni izvor kuhinjske soli u ovim zemljama je sol dodana prilikom kuhanja i dosoljavanje hrane. S obzirom na različite izvore kuhinjske soli u hrani, strategije za smanjenje njezinog unosa se također moraju razlikovati. Cilj istraživanja je bio ispitati utjecaj naljepnica upozorenja postavljenih na soljenke i kućne spremnike soli, na dnevni unos soli.

**ISPITANICI I METODE.** Stotinu i pedeset odraslih hipertoničara je podijeljeno u dvije skupine. Kontrolna skupina ispitanika je dobila samo letak sa upozorenjem o štetnosti prekomjernog unosa soli. Istraživana skupina je osim letka dobila i naljepnice upozorenja koje su postavili na kućne spremnike soli. Svim ispitanicima je mjerena 24 satna natriurija i arterijski tlak pred početak istraživanja, te mjesec i dva mjeseca nakon intervencije.

### REZULTATI

Prosječna 24 satna natriurija je iznosila  $207 \pm 71$  mmol/24 h u kontrolnoj skupini te  $211 \pm 85$  mmol/24 h u istraživanoj skupini ( $P= 0,745$ ). Mjesec dana i dva mjeseca nakon intervencije je došlo do statistički značajnog sniženja 24 satne natriurije u istraživanoj skupini  $183 \pm 63$  i  $176 \pm 55$  ( $P < 0,001$ ), za razliku od kontrolne skupine  $203 \pm 60$  i  $200 \pm 58$  ( $P= 0,147$ ). Prosječne vrijednosti arterijskog tlaka na početku istraživanja iznosile su  $143,7/84,1$  mm Hg, u kontrolnoj skupini te  $142,9/84,7$  mm Hg u istraživanoj skupini ( $P= 0,667$ ). Mjesec dana i dva mjeseca nakon intervencije je došlo do statistički značajnog sniženja arterijskog tlaka za  $5,3/2,9$  mm Hg u istraživanoj skupini, za razliku od kontrolne skupine  $0,4/0,9$  mm Hg. Ispitanici koji su izdašnije smanjili dnevni unos soli imali su i značajnije sniženje arterijskog tlaka ( $r^2 = 0,599$ ;  $P < 0,001$ ).

**ZAKLJUČAK:** primjenom naljepnica upozorenja o štetnosti prekomjernog unosa soli moguće je značajno smanjiti dnevni unos kuhinjske soli. Smanjenje dnevnog unosa soli za 35 mmol rezultiralo je prosječnim sniženjem arterijskog tlaka za  $5-6/2-3$  mm Hg. Primjena ovakvih naljepnica, može značajno doprinijeti smanjenju dnevnog unosa soli u populaciji uz vrlo nisku cijenu.

**Ključne riječi:** sol, natrij, natriurija, hipertenzija, naljepnice upozorenja

## 9. SUMMARY

**Background.** Excessive salt intake is a major cardiovascular risk factor. At variance to the developed countries, the main source of sodium in transitional and developing countries is salt added while cooking and/or at the table. The objective of this trial was to examine the impact of warning labels placed on home salt containers on daily salt intake.

**Subjects and methods.** A sample of treated hypertensives (n= 150) was randomised in two subgroups, one receiving just a leaflet about the harmful effects of excessive salt intake (control, n= 74), and the other one receiving in addition warning stickers for household salt containers (intervention, n= 76). Arterial blood pressure (BP) and 24 h urinary sodium excretion (Na<sub>24</sub>) were measured in all the subjects at the start of the trial, and one month and two months later.

**Results.** The average starting Na<sub>24</sub> was 207 ± 71 mmol in the control group and 211 ± 85 mmol in the intervention group (P= 0.745). One month and two months later a significant decrease was observed in the intervention group (to 183 ± 63 and 176 ± 55 mmol; P<0.001), as opposed to the control group (203 ± 60 and 200 ± 58 mmol; P= 0.147). Initial BP was 143.7/84.1 mm Hg in the control, and 142.9/84.7 mm Hg in the intervention group (P= 0.667). One month and two months later a significant drop in BP, by 5.3/2.9 mm Hg was observed in the intervention group as opposed to the control group (0.4/0.9 mm Hg). Decrease in Na<sub>24</sub> positively correlated to BP lowering (r<sup>2</sup> = 0.599; P<0.001).

**Conclusions.** A significant reduction in Na<sub>24</sub> and BP is achieved with warning labels on harmful effects of excessive salt intake. Decreasing daily salt input by 35 mmol may result in an extra BP lowering by some 5-6/2-3 mm Hg.

**Key words:** salt, sodium, urine sodium, blood pressure, warning labels

## **10. ŽIVOTOPIS**

### **OSOBNI PODACI**

**Ime i prezime:** Nina Pinjuh Markota

**Adresa:** Ul. K. Tomislava 71, Čitluk

**Telefon:** 00387 63 328 432

**Elektronička pošta:** nina.pinjuh.markota@gmail.com

**Državljanstvo:** Hrvatsko i BiH

**Datum i mjesto rođenja:** 27. 08. 1973.

### **IZOBRAZBA**

- osnovna škola, 1980.-1988. godina, Mostar, Bosna i Hercegovina,
- srednja škola, 1988.-1991.godina, Kemijsko tehnološka škola, Mostar,
- Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, Studij u Splitu, 1994. - 2000. godina,
- poslijediplomski studij od 2001. godine, Medicinski fakultet sveučilišta u Splitu,
- specijalizacija iz obiteljske medicine, 2005. – 2008. godine u DZ Mostar.

### **MATERINSKI JEZIK**

- Hrvatski

### **OSTALI JEZICI**

- Engleski

### **NASTAVNA DJELATNOST**

- Suradnik na katedri „ Obiteljska medicina“ Medicinski fakultet u Mostaru

## ZNANSTVENI RADOVI

1. Markota NP, Markota I, Tomić M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. *J Nephrol.* 2009;22:497-501
2. Tomić M, Galešić K, Markota I, Markota NP, Zelenika A. The influence of erythropoetin on levels of endothelin-1 and nitric oxide in patients on hemodialysis. *Dialysis Transplant.* 2009;11:456-60

## 11. POPIS OZNAKA I KRATICA

BDP	_____	bruto državni proizvod
BiH	_____	Bosna i Hercegovina
BMI(ITM)	_____	Body Mass Index (indeks tjelesne mase)
CASH	_____	Consensus Action on Salt and Health
CRASH	_____	Croatian Action on Salt and Health
DASH	_____	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ESH/ESC	_____	European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
€	_____	Euro
KV	_____	kardiovaskulni, srčanožilni
Na24	_____	24 satna natiurija
SAD	_____	Sjedinjene američke države
SAT	_____	Srednji arterijski tlak
SEM	_____	Standard Error of the Mean (standardna pogreška aritmetičke sredine)
SD	_____	standardna devijacija
SZO/WHO	_____	Svjetska zdravstvena organizacija/World Health Organization
US\$	_____	američki dolar
WASH	_____	World Action on Salt and Health

## 12. DODATAK

### Prilog 1.

#### Informirani pristanak pacijenta

**Naslov studije:** Učinak naglašenog upozoravanja na smanjenje unosa kuhinjske soli

Cilj ove studije je ustanoviti utjecaj naglašenog upozoravanja uporabom naljepnica/etiketa upozorenja na kućnim spremištima soli na natriuriju i arterijski tlak. Ako pristanete na sudjelovanje u ovoj studiji bit ćete svrstani u jednu od sljedećih skupina:

- skupina 1 (skupina koja dobiva informativni letak o štetnom utjecaju soli ) te će kontrolirati arterijski tlak i mjeriti natriuriju u tri navrata tijekom tri mjeseca.
- skupina 2 (skupina koja uz informativni letak dobiva i naljepnice upozorenja koje će zalijepiti na kućne spremnike soli, soljenku) te će kontrolirati arterijski tlak i mjeriti natriuriju u tri navrata tijekom tri mjeseca.

Bolesnici koji učestvuju u studiji trebaju u tri navrata sakupiti 24-satni urin i u tri navrata će im biti izmjeren krvni tlak, tako da ne postoje objektivni zdravstveni rizici učešća u ovoj studiji.

Koristi ove studije: ako se potvrde hipoteze ove studije uporabom naljepnica upozorenja će se moći smanjiti dnevni unos soli u prehrani se može smanjiti i rizik od moždanog i srčanog udara te povišenog krvnog tlaka.

Nema nikakvih direktnih materijalnih koristi za učesnike ove studije, osim doprinosa eventualnom unapređenju medicinske znanosti.

Osobni podaci pacijenata u ovoj studiji su povjerljivi. Podaci o pacijentima sadrže dob, spol, tjelesnu težinu, laboratorijske podatke... te je nemoguće identificirati pacijenta po imenu.

Formulari „Informirani pristanak pacijenta“ će biti čuvani zajedno s rezultatima studije 5 godina po završetku studije.

Vaš doktor ili sestra će vam na vaš zahtjev odgovoriti na sva pitanja vezana za studiju. Ako dragovoljno pristanete na učestvovanje u studiji bit ćete zamoljeni da potpišete ovaj formular u dva primjerka. Jedan primjerak ostaje Vama, a drugi istraživaču koji provodi studiju. Najvažnija stvar koju trebate shvatiti je da vas nitko ne može prisiliti na sudjelovanje u studiji. Slobodni ste u bilo kojem trenutku odustati od daljnjeg sudjelovanja u studiji i ako pristanete na sudjelovanje. Također ukoliko dođe do bilo kakvih promjena u studiji koje mogu utjecati na vas ili vaše zdravlje imate pravo tražiti novi pisani pristanak.

Vaš pristanak ili nepristanak na učestvovanje u studiji ni na koji način neće utjecati na odnos osoblja i ove ustanove prema vama.

Istraživač koji provodi ovu studiju je dr. Nina Pinjuh Markota. Ukoliko imate bilo kakvih pitanja ista možete postaviti sada ili naknadno osobno ili na broj telefona 036/347-881.

Izjava o pristanku:

Pročitao/la sam gore navedene informacije. Na pitanja koja sam postavio/la dobio/la sam odgovore koje razumijem. Pristajem učestvovati u studiji.

Potpis \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Potpis istraživača:

Potpis \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

## Prilog 2.

### Letak upozorenja korišten u istraživanju

#### O SVRSISHODNOM UNOSU SOLI

Višak kuhinjske soli (natrijev klorid, NaCl) važan je uzrok povišenog arterijskog tlaka, te značajno povećava rizik za razvoj moždanog i srčanog udara. Iako je preporučeni dnevni unos soli za odraslog čovjeka do 6 grama (g) dnevno, prosječan dnevni unos soli u Hrvatskoj iznosi 10 do 13 g dnevno.

Smanjenjem dnevnog unosa soli može se smanjiti rizik od bolesti srca i krvnih žila.

#### Važniji izvori soli u hrani:

1. sol dodavana prilikom pripremanja hrane
2. dosoljavanje hrane
3. tvornički pripremljena i konzervirana hrana ( u tablicama su navedeni primjeri hrane s visokim i niskim sadržajem soli)

#### HRANA S VISOKIM SADRŽAJEM SOLI

Namirnica	Natrij, g/100 g namirnice	Kuhinjska sol, g/100 g namirnice
Slane srdele	4-6	10-15
Suho meso, pršut	3-4	8-10
Pečena piletina	2-4	5-10
Slani štapići, krekeri	0,5-1	0,6-2,5
Kobasice, mesne konzerve	0,9-2,3	2,3-5,7
Kruh	0,4-0,8	1-2

#### HRANA S NISKIM SADRŽAJEM SOLI

Namirnica	Natrij, g/100 g namirnice
Breskve, dinje, lubenice, naranče	ispod 0,001
Svježe jabuke, banane	0,001
Grožđe, grapefruit, kruške, smokve	0,02
Jogurt, mlijeko	0,05

*Višak soli u prehrani šteti vašem zdravlju.  
Smanjite dnevni unos soli!*

---