

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Borna Miličić**

# **Rizik i prevencija predhipertenzije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Borna Miličić**

# **Rizik i prevencija predhipertenzije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Bojana Jelakovića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017/2018.

## POPIS KRATICA:

ACC	Američka udruga za kardiologiju, engl. <i>American College of Cardiology</i>
ACE	angiotenzin konvertaza
AH	arterijska hipertenzija
AHA	Američka udruga za srce, engl. <i>American Heart Association</i>
ARB	blokatori angiotenzin-reninskih receptora
AT	arterijski tlak
BMI	indeks tjelesne mase, engl. <i>Body Mass Index</i>
cIMT	debljina intime prema mediji karotidne arterije (engl. <i>carotid-intima-to-media thickness</i> )
CRAE	centralni retinalni arteriolarni ekvivalent
CRP	C-reaktivni protein
CVD	engl. <i>Cardiovascular Disease</i> , kardiovaskularna bolest
CRVE	centralni retinalni venularni ekvivalent
DASH	engl. <i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i> , prehrambeni pristup za sprječavanje hipertenzije
DAT	dijastolički arterijski tlak
ESH-ESC	engl. <i>European Society of Hypertension – European Society of Cardiology</i> , Europsko društvo za hipertenziju – Europsko kardiološko društvo
GUK	glukoza u krvi
GFR	glomerularna filtracija, engl. <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GHF	glomerularna hiperfiltracija
HDL	lipoprotein visoke gustoće, engl. <i>High Density Lipoprotein</i>
IMT	debljina intime prema mediji, engl. <i>Intima to Media Thickness</i>
JNC 7	7. skupni Nacionalni komitet za prevenciju, detekciju, evaluaciju i liječenje povišenog krvnog tlaka, engl. <i>Joint National Comitee for Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure</i>
KV	kardiovaskularni
KVB	kardiovaskularna bolest
LDL	lipoprotein niske gustoće, engl. <i>Low Density Lipoprotein</i>
LVM	masa lijeve klijetke, engl. <i>Left Ventricular Mass</i>
MA	mikroalbuminurija
MESA	Multi-Etnička Studija Ateroskleroze

NHBP	Nacionalni program edukacije o visokom tlaku, engl. <i>National High Blood Pressure Education Program</i>
NO	dušikov oksid
NT	normotenzivan
PHT	predhipertenzija
SAD	Sjedinjene Američke Države
SAT	sistolički arterijski tlak
SVRI	sistemska vaskularna indeks rezistencije
TNF	faktor tumorske nekroze, engl. <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TROPHY	engl. <i>Trial of Preventing Hypertension</i>
UZV	ultrazvuk
WHI	Inicijativa za zdravlje žena, engl. <i>Women's Health Initiative</i>

# SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK .....</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY .....</b>	<b>2</b>
<b>3. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>4. DEFINICIJA PREDHIPERTENZIJE.....</b>	<b>2</b>
<b>5. EPIDEMIOLOGIJA PREDHIPERTENZIJE .....</b>	<b>3</b>
5.1. EPIDEMIOLOGIJA U ODRASLIH .....	3
5.2. PREVALENCIJA PREDHIPERTENZIJE U DJECE I ADOLESCENATA .....	4
5.3. PREVALENCIJA PREDHIPERTENZIJE U HRVATSKOJ .....	5
<b>6. RIZIK OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI .....</b>	<b>7</b>
6.1. RIZIČNI ČIMBENICI POVEZANI S NASTANKOM PREDHIPERTENZIJE .....	7
6.2. PROGRESIJA PREDHIPERTENZIJE U HIPERTENZIJU .....	8
6.3. INCIDENCIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI U PREDHIPERTONICARA .....	10
<b>7. PROMJENE NA ORGANSKIM SUSTAVIMA POVEZANE S PREDHIPERTENZIJOM .....</b>	<b>13</b>
7.1. PROMJENE U SISTEMSKOJ HEMODINAMICI, KRUTOSTI VELIKIH ARTERIJA, ZADEBLJANJE INTIME NA KAROTIDNIM ARTERIJAMA .....	14
7.2. PROMJENE NA SRCU POVEZANE S PREDHIPERTENZIJOM .....	15
7.3. PROMJENE NA MREŽNICI POVEZANE S PREDHIPERTENZIJOM .....	17
7.4. MIKROALBUMINURIJA U PREDHIPERTENZIVNIH OSOBA .....	18
<b>8. MOGUĆNOSTI PREVENCIJE PREDHIPERTENZIJE.....</b>	<b>19</b>
8.1. NEFARMAKOLOŠKI PRISTUP U PREVENCIJI .....	19
8.2. FARMAKOLOŠKI PRISTUP U PREVENCIJI PREDHIPERTENZIJE .....	20
<b>9. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>22</b>
<b>10. ZAHVALE.....</b>	<b>23</b>
<b>11. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>24</b>
<b>12. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>31</b>

# 1. SAŽETAK

## Rizik i prevencija predhipertenzije

Borna Miličić

Predhipertenzija je definirana kao arterijski tlak od 120-139/80-89 mmHg. Pojavljuje se u svim dobnim skupinama, i zahvaća oko 25 – 50 % odraslih u svijetu. Rizični čimbenici povezani s nastankom predhipertenzije su pretilost, pušenje, prevelik opseg struka, diabetes melitus, dislipidemija, konzumacija alkohola. Predhipertenzija (PHT) povećava rizik od incidentne hipertenzije i incidenciju kardiovaskularnih bolesti (KVB), pogotovo u 2. stupnju (130-139/85-89 mmHg), u kojem je i povećana smrtnost. Za pojedince srednje dobi bez dijabetesa melitusa i KVB rizik iznosi oko 10%, a za one s navedenim komplikacijama i starije je oko 40%.

Praćenje pojedinaca s predhipertenzijom pokazalo je da imaju uvećanje atrijske i ventrikularne, zadebljanje intime karotidnih arterija, povećanu krutost velikih arterija, promjene na krvnim žilama očne pozadine te znakove generalizirane endotelne disfunkcije vidljive kao mikroalbuminurija. Nejasno ostaje jesu li te promjene isključivo posljedica ili neke od njih djelomično mogu biti i uzrokom predhipertenzije. Promjenama životnih navika može se postići oko 20% manji rizik za incidentnu hipertenziju, a primjenom antihipertenzivne monoterapije on se može sniziti za 34 – 66%. Za sada su pozitivne rezultate u prevenciji dali blokatori angiotenzinskih receptora i ACE – inhibitori. Podatci o uspješnosti u primarnoj prevenciji za sada su nedostadni.

Nužno je identificirati pojedince pod povišenim rizikom od komplikacija PHT. Dosadašnja saznanja upućuju kako je potrebno provesti dodatna istraživanja mogućnosti primjene antihipertenzivne terapije u predhipertoničara na velikim populacijama. Edukacija populacije o rizicima predhipertenzije važan je izazov za primarnu zdravstvenu skrb, a potrebno je razviti i učinkovitu javnozdravstvenu strategiju u suočavanju s ovim problemom.

Ključne riječi: predhipertenzija, kardiovaskularne bolesti, oštećenje ciljnih organa, antihipertenzivna terapija

## **2. SUMMARY**

### **Risks and prevention of prehypertension**

Borna Miličić

Prehypertension is defined as blood pressure between 120-139/80-89 mmHg. It is present in all age groups and affects 25 – 50% of adults globally. Risk factors associated with prehypertension (PHT) are obesity, higher waist circumference, diabetes mellitus, smoking, dyslipidemia, alcohol consumption. It increases the relative risk of incident hypertension as well as incidence of cardiovascular disease, especially in its stage 2 (130-139/85-89 mmHg) which accounts also for increase in mortality. For middle-aged individuals without diabetes mellitus and CVD, risk is 10% while it rises to 40% for those affected with diseases mentioned earlier.

Follow up of individuals with prehypertension revealed that they have atrial and ventricular enlargement, increased carotid intima-to-media thickness, increased stiffness of large arteries, changes of retinal blood vessels, as well as signs of global endothelial dysfunction, presented as microalbuminuria. It is however unclear whether some of those changes are solely the consequence or they can be partially the cause of prehypertension. With lifestyle changes it is possible to decrease the risk for incident hypertension by 20%, while antihypertensive monotherapy lowers it by 34 – 66%. For now, positive results have been obtained with angiotensin receptor blockers and ACE-inhibitors. Data on primary prevention effectiveness are still insufficient.

It is important to identify PHT individuals with increased risk for developing CVD disease. Current knowledge on prehypertension shows that it is of utter importance to conduct further large population studies on possibilities to treat prehypertension with antihypertensive therapy. Furthermore, educating population about prehypertension risks is a significant challenge for primary care in the future. It is also necessary to create an effective public health strategy for coping with this problem.

Keywords: prehypertension, cardiovascular disease, target organ damage, antihypertensive therapy



### 3. UVOD

U današnje vrijeme dobro je poznata povezanost arterijske hipertenzije sa znatno povišenim rizikom od razvoja raznih kardiovaskularnih bolesti. Optimalan arterijski krvni tlak, prema definiciji Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva, je onaj do 120/80 mmHg, a granica arterijske hipertenzije (AH) je 140/90 mmHg. Uvriježeno je razmišljanje kako nema opasnosti sve dok su vrijednosti tlaka ispod definiranih granica hipertenzije, kao da nema razlike između tlaka od primjerice 117/70 i tlaka od 135/85 mmHg. Međutim, taj relativno uzak raspon vrijednosti tlaka između optimalnog i visoko normalnog, definiranog kao predhipertenzija, sve je samo ne beznačajan, te je on zadnjih dvadesetak godina sve više proučavan u znanstvenim istraživanjima. Definicija i koncept predhipertenzije su razvijeni nakon opsežnih rasprava i debata 7. Skupnog Nacionalnog komiteta za prevenciju, detekciju, evaluaciju i liječenje visokog tlaka (JNC 7) 2003. godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Namjera je bila odrediti raspon sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka od 120–139 mmHg odnosno 80–89 mmHg kao rizičan za razvoj AH. Tada je, između ostaloga, zamišljeno da takve vrijednosti tlaka budu unutar kategorije predhipertenzije koja će biti analogna definicijama stanja kao što su predijabetes (poremećena tolerancija glukoze) ili prekanceroza (1).

Sam pojam predhipertenzije se u znanstvenoj literaturi pojavljuje još u prošlom stoljeću, 1939. godine su Robinson i Brucer izvijestili znanstvenu javnost o povećanom riziku od razvoja hipertenzije i smrti u osoba s gore navedenim vrijednostima arterijskog tlaka (2). Od tada pa do 2003. godine objavljen je manji broj članaka, od kojih treba spomenuti rad iz 1974. godine o hemodinamici predhipertenzije (3) i rad na prijelazu stoljeća o mogućoj farmakoterapiji predhipertenzije (4). Tek nakon 2003. godine provedena su velika prospektivna i retrospektivna kohortna istraživanja koja su obuhvatila znatan broj ljudi sa predhipertenzijom iz različitih dobnih skupina (5–7). Rezultati tih istraživanja su dali podatke ne samo o ukupnoj incidenciji predhipertenzije, već i podatke o razlikama incidencije u pojedinim skupinama ispitanika s obzirom na određene pridružene čimbenike rizika. Provedena istraživanja su otvorila mnoga nova pitanja o predhipertenziji, rizicima koje ona donosi te mogućim terapijskim intervencijama koje bi se moglo poduzeti u pojedinim skupinama s predhipertenzijom. Naime, uočeno je kako iznenađujuće velik broj djece i adolescenata ima vrijednosti arterijskog tlaka koje su unutar razina predhipertenzije. Praćenjem ispitanika u tim dobnim skupinama je

uočavana relativno brza progresija u vrijednosti prvog stupnja hipertenzije pa i dalje u više stupnjeve ili pojava komplikacija vezanih za hipertenziju (8).

Cilj je ovog rada dati cjelovit prikaz dosadašnjih saznanja o predhipertenziji, mogućim razlozima njenog pojavljivanja, prikazati mehanizme djelovanja na pojedine organske sustave te tako pokazati koji su i koliki rizici predhipertenzije. Osim toga, bit će raspravljani učinci životnih navika i moguća uporaba farmakoloških sredstava u svrhu prevencije njene progresije i eventualnog vraćanja na optimalne vrijednosti arterijskog tlaka (AT).

#### **4. DEFINICIJA PREDHIPERTENZIJE**

Definicija predhipertenzije se mijenjala tijekom godina, a i razlikuje se između stručnih društava Europe i SAD-a. U Europi je trenutno važeća smjernica iz 2013 godine, optimalan tlak s vrijednostima tlaka do 120/80 mmHg, normalan tlak je 120–130 mmHg za sistolički arterijski tlak (SAT) i 80–85 mmHg za dijastolički arterijski tlak (DAT), a vrijednosti tlaka iznad toga do granice hipertenzije (140/90 mmHg) su “visoko normalne“ (9). U SAD-u je 2003. godine na 7. Skupnom Nacionalnom komitetu za prevenciju, detekciju, evaluaciju i liječenje visokog tlaka odlučeno da vrijednosti tlaka 120-140 mmHg budu klasificirane kao “predhipertenzija“ što implicira da one nisu normalne te označava određeni stupanj patologije. Prema tim smjernicama iz 2003. vrijednost SAT 120-130 mmHg je stadij 1, a 130–140 mmHg je stadij 2 predhipertenzije, a za vrijednosti DAT 80–85 mmHg je stadij 1, a 85–90 mmHg je stadij 2 (1). Do te godine je u SAD-u vrijedila klasifikacija arterijske hipertenzije kao i u ESH smjernicama, međutim nova klasifikacija je donešena na temelju objavljenih rezultata znanstveno i kliničko značajnih metaanaliza i istraživanja. Jedna od njih je opsežna metaanaliza koja je obuhvatila oko jedan milijun ispitanika iz ukupno 61 prospektivnog istraživanja. Rezultati navedene metaanalize su pokazali da se mortaliteti zbog ishemijske bolesti srca i moždanog udara u osoba starosti 40-89 godina linearno povisuju u odnosu sa SAT i DAT. Za svakih 20 mmHg višu vrijednost SAT i 10 mmHg višu vrijednost DAT iznad 115/75 mmHg nađena je dvostruko veća smrtnost zbog ove dvije bolesti (10). Takvo saznanje je dodatno potkrijepljeno rezultatima Framinghamske studije u kojoj su ispitanici s tlakom od 130-139/85-90 mmHg imali dvostruko veći relativni rizik od razvoja kardiovaskularne bolesti u usporedbi s ispitanicima čije su vrijednosti tlaka bile ispod 120/80 mmHg (11). Još jedno obrazloženje u korist uvođenja pojma predhipertenzije je premisa da bi taj pojam potaknuo zahvaćenog pojedinca u smislu većeg pridržavanja liječničkih preporuka za zdravlje, jer se izraz “visok“ često ignorira, dok je izraz “normalan“ precijenjen (12). U svakodnevnom radu kliničara bitan je još pojam maskirane

hipertenzije koji označava vrijednosti AT ispod 140/90 mmHg kod mjerenja u ambulanti, ali kod mjerenja izvan ambulante preko dana vrijednosti AT su povišene (13).

Krajem 2017. prema novim smjernicama Američkog kardiološkog zbora i Američke udruge za srce (engl. *American Heart Association (AHA)* i *American College of Cardiology (ACC)*) AH je definirana već od vrijednosti AT iznad 130/80 mmHg (1. stupanj AH), vrijednosti SAT 120-129 mmHg te DAT do 80 mmHg su svrstane pod "povišeni AT", a vrijednosti niže od 120/80 mmHg su tek normalan AT (14). Službena definicija predhipertenzije je time promijenjena, te je zbog očitih rizika utvrđenih u rasponu AT koji odgovara PHT 2. stupnja on promijenjen u hipertenziju. U Europi i ostatku svijeta granica za AH od 140/90 mmHg i dalje vrijedi, a zbog dokazanih rizika povezanih s PHT rasponom tlaka, pojam predhipertenzija je vrlo praktično i korisno koristiti u opisivanju problematike povezane s tim graničnim razinama AT. Pojam predhipertenzija se osim toga koristio i puno prije nego je službeno definiran te će se, uzevši sve ovo u obzir, u ovom radu pojam predhipertenzija koristiti u istom značenju kao i u svojoj službenoj definiciji prema JNC 7.

## **5. EPIDEMIOLOGIJA PREDHIPERTENZIJE**

### **5.1. Epidemiologija u odraslih**

Predhipertenzija je učestalo stanje u svim dobnim, spolnim i etničkim skupinama, također i u razvijenim zemljama i onima u razvoju. Prema istraživanjima, prevalencija u općoj populaciji je procjenjena na od najmanje 22 % do najviše 38 %. Iznimka je jedino istraživanje provedeno u Iranu na 69.772 ispitanika gdje je nađena prevalencija od 52,1 % (11, 12). U istraživanjima kojima su dobivene ove vrijednosti o prevalenciji predhipertenzije u obzir su uzete vrijednosti AT izmjerene u liječničkoj ordinaciji.

U reprezentativnom uzorku kineske populacije starije od 15 godina, 34,5 % ispitanika je imalo predhipertenziju, a primijećena je viša prevalencija kod muškaraca (17). U Nacionalnoj zdravstvenoj i prehrambenoj anketi provedenoj u Koreji, 31,6 % ispitanika je imalo predhipertenziju, s većom prevalencijom kod muškaraca (18). U SAD-u predhipertenzija je znatno učestalija u muškaraca, odraslih mlađe i srednje dobi, pojedinaca sa višim BMI, kao i

kod pojedinaca hispanskog i afroameričkog podrijetla (19). Prevalencija predhipertenzije bila je viša ili jednaka 30% u svim istraživanjima koja su uključila ispitanike s BMI iznad 25 kg/m<sup>2</sup>(16).

Prema Women's Health Initiative studiji od 60.785 žena u postmenopauzi (od kojih su 81,2 % bijele-kavkaske rase) njih 38,8 % imalo je predhipertenziju (5). Prema detaljnoj metaanalizi Guo-a i suradnika temeljenu na 20 uključenih istraživanja, ukupna prevalencija predhipertenzije je bila 36% (20). U analizi podataka za 11 istočnoazijskih zemalja, prevalencija je bila 35%, ukazujući na minimalan utjecaj zemljopisne distribucije ispitanika. Rezultati su pokazali znatno višu ukupnu prevalenciju PHT u muškaraca (40%) nego žena (33%). Ipak, u jednoj metaanalizi podataka iz Irana nađen je drugačiji rezultat, gdje je prevalencija u muškaraca bila 1,3 % manja nego u žena (21). Takva statistika nađena je i u još nekim istraživanjima (22), što upućuje kako razlike u distribuciji predhipertenzije s obzirom na spol zaista postoje. Čini se da one ipak variraju u različitim kulturama, što bi moglo ukazivati na moguću interakciju između socijalnih, bioloških i nekih drugih mehanizama. Kod takvih razlika među spolovima ključno je promatrati prevalenciju u pojedinim dobnim skupinama, zbog toga što rizik od razvoja hipertenzije u žena raste s dobi, te prevalencija hipertenzije u žena nakon 59. godine premašuje onu u muškaraca (23). Takav porast prevalencije je vjerojatno rezultat fizioloških promjena u menopauzi, čiji su mehanizmi prilično kompleksni – neki od njih su aktivacija reninsko-angiotenzinskog sustava, utjecaj progesterona i aldosterona, regulacija estrogena (20,21). Zbog svih tih učinaka mogao bi se očekivati i porast prevalencije PHT u postmenopauzalnih žena te da bude veća nego u muškaraca iste dobi. Prema još jednoj metaanalizi Guoa i suradnika, prevalencija u muškaraca starije dobi je ipak veća, 41 % naspram 34 %, te je donesen zaključak kako muškarci općenito imaju povišen rizik od razvoja predhipertenzije (26).

## **5.2. Prevalencija predhipertenzije u djece i adolescenata**

Američka Radna skupina „National High Blood Pressure Education Program“ (NHB) je 2004. godine obnovila klasifikaciju AT u djece i adolescenata kako bi bila u skladu sa klasifikacijom AT za odrasle. Učinili su to promjenom izraza “visok normalan tlak“ u “predhipedtenzija“ za vrijednosti AT između 90-te percentile (120/80 mmHg) i 95-te percentile. Slično obrazloženju 7. Izvješća Skupnog Nacionalnog Komiteta, pojam “predhipertenzija” smišljen je s namjerom upozorenja liječnika i poticanje promjene načina života u onih pojedinaca koji su pod većim

rizikom od razvoja hipertenzije u ovoj ranoj životnoj dobi (27). Naime, postoje znanstveni dokazi koji upućuju na povišen rizik za razvoj hipertenzije u odrasloj dobi kod nehipertenzivne djeca s blago povišenim AT (28). Procjenjena prevalencija predhipertenzije u dječjoj dobi varira od 9,4 do čak 24,0 %. Problem kod mnogih provedenih istraživanja na kojima se temelji navedena procjena je taj što su mjerenja AT provedena u samo jednom posjetu liječničkoj ordinaciji, a ne u više posjeta. U presječnom istraživanju McNiecea i sur. na populaciji adolescenata u srednjim školama, mjerenja AT učinjena su u više odvojenih posjeta. Istraživanje je obuhvatilo 6.970 učenika dobi 11-17 godina te je prevalencija predhipertenzije bila 9,5 % nakon inicijalnog mjerenja AT. Nakon iduća dva mjerenja AT, u dvije odvojene posjete, prevalencija predhipertenzije je iznosila 15,7 %. Broj onih s urednim vrijednostima AT nije se promijenio nego je povećanje prevalencije nastalo na račun pojedinaca koji su imali vrijednosti AT koje odgovaraju AH na prvom mjerenju AT (29). Takav rezultat upućuje i na važnost mjerenja AT u više različitih posjeta prilikom postavljanja dijagnoze AH, jer često puta inicijalne visoke vrijednosti tlaka nisu stvarne. S druge strane, u istraživanju Acoste i sur. , inicijalno mjerenje je pokazalo prevalenciju PHT od čak 20 %, a nakon mjerenja AT u iduće dvije odvojene posjete prevalencija se smanjila te je identificirano 4 % ispitanika s perzistentnom predhipertenzijom, te 7,5 % ispitanika s vrijednostima AT koje su varirale između PHT i AH (30). Ti podatci poklapaju se s većinom drugih istraživanja o PHT u adolescenata, ali ipak daju točniju sliku o prevalenciji nego istraživanja s jednokratnim mjerenjima.

Još jedan dokaz važnosti identificiranja PHT u dječjoj dobi je činjenica da mnogi od pojedinaca s PHT imaju sklonost brzom progresiji vrijednosti AT. Istraživanje Falkner i Giddinga i suradnika pokazalo je da djeca s predhipertenzijom mogu razviti AH i prije nego uđu u odraslu dob. Nakon dvogodišnjeg praćenja ispitanika s predhipertenzijom, 14 % dječaka i 12 % djevojaka razvilo je AH (8).

### **5.3. Prevalencija predhipertenzije u Hrvatskoj**

U Hrvatskoj su istraživanja o prevalenciji AH među djecom i adolescentima razvrstavala ispitanike po smjernicama ESH za vrijednosti AT, pa su se vrijednosti klasificirala kao normotenzivne, visoko normalan tlak i hipertenzija. U CroKop istraživanju provedenom na 756 učenika iz 4. srednje škole u gradu Koprivnici, visoko normalne vrijednosti AT koje su analogne 2. stupnju predhipertenzije, izmjerene su u 8,4 % svih ispitanika (u 9,9 % dječaka i u 6,8 % djevojaka). Ovi rezultati su u skladu s prethodno opisanim rezultatima u svijetu, međutim

ne pokazuju stvarnu sliku, jer je jedan dio ispitanika sadržan u normotenzivnoj skupini, koja u ovom slučaju obuhvaća i one s optimalnim AT i prvim stupnjem predhipertenzije (120/80 mmHg do 130/85 mmHg). Svakako je potrebno istaknuti i utjecaj tjelesne mase na prevalenciju predhipertenzije u ovom istraživanju: visoko normalan AT imalo je 15,8 % ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom, a 24 % ispitanika s pretilošću. Zanimljiv je podatak da je visoko normalan AT bio češći (8,8 %) kod ispitanika s nižim BMI od normale, nego kod ispitanika s normalnim BMI (6,3 %) (31).

Podatci o prevalenciji predhipertenzije u odrasloj populaciji Hrvatske variraju. U istraživanju povezanosti predhipertenzije s predijabetesom i hiperuricemijom 2012., u populaciji od 2485 ispitanika iz obalne Hrvatske predhipertenziju je imalo njih 26,6%. Prosječna je dob te populacije bila 59 godina, a udio žena je bio 69,1%. Među muškarcima je učestalost PHT bila 27,2% dok je među ženama ona bila 26,2% (32). Takav se podatak uklapa u podatke o prevalenciji PHT u svijetu i pokazuje kako je prevalencija u toj populaciji bila među nižima. Drugačije pokazuju rezultati dobiveni na populaciji kontinentalne Hrvatske. 2011. na jednom manjem ali također značajnom uzorku od 695 ispitanika, prevalencija je bila 29,9 % sa sličnom raspodjelom među spolovima, ali je prosječna dob ispitanika bila 47 godina (33). 2010. na uzorku od 495 ispitanika, predhipertenzija je nađena među njih 35%, također s podjednakom spolnom i dobnom raspodjelom (34). Iz toga se može zaključiti kako se u različitim dijelovima Hrvatske udio ljudi s graničnim vrijednostima AT razlikuje, što može ovisiti o razlikama u klimi, načinu života, prehrambenim navikama, udjelu stanovništva u gradskim sredinama itd.

## 6. RIZIK OD KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

### 6.1. Rizični čimbenici povezani s nastankom predhipertenzije

Predhipertenzija je etiološki povezana sa istim uobičajenim kardiovaskularnim (KV) rizičnim čimbenicima kao i AH (pretilost, diabetes melitus i dislipidemija). Rezultati iz NHANES istraživanja provedenog 1999.-2000. godine pokazali su da 64 % pojedinaca sa PHT ima prisutan barem još jedan KV rizični čimbenik, a u onih starijih od 60 godina taj je postotak bio 94 % (35). U kohorti ispitanika koja se sastojala od 60.785 žena u istraživanju WHI (Women's Health Initiative), prisutnost važnih KV rizičnih čimbenika kao što su dob, BMI, prevalencija dijabetes melitusa i hiperkolesterolemije se povisivala sukladno višim kategorijama AT (5). Dobar prikaz učestalosti rizičnih čimbenika u predhipertoničara daje i istraživanje provedeno na 36.424 odrasloj populaciji Izraelaca među kojima je 51 % muškaraca i 36 % žena imalo predhipertenziju. Pokazano je da, u usporedbi s normotenzivnim pojedincima, predhipertoničari imaju više vrijednosti GUK, ukupnog i LDL kolesterola, triglicerida, viši BMI i snižen HDL kolesterol. Od navedenih čimbenika, BMI je bio najjače povezan s predhipertenzijom (36). S predhipertenzijom su povezani i neki "ne-tradicionalni" rizični čimbenici kao npr. biljezi upale. Presječno istraživanje provedeno u Grčkoj na 3.042 ispitanika bez KV bolesti, pokazalo je da u usporedbi s normotoničarima, predhipertoničari imaju značajno više razine C-reaktivnog proteina (CRP), faktora tumorske nekroze (TNF), alfa amiloida, homocisteina, kao i veći broj leukocita (37). Sličan je rezultat dobiven i u istraživanju NHANES III, gdje su ispitanici s predhipertenzijom imali veću prevalenciju povišenog CRP-a nego normotenzivni ispitanici, čak i nakon korekcije rezultata prema dobi, spolu, rasi, pušenju, BMI, tjelesnoj aktivnosti, dijabetesu i uzimanju lijekova (38). Konzumacija alkohola je jedan od poznatih rizičnih čimbenika za povišene vrijednosti AT, međutim nije sasvim jasno postoji li razlika među spolovima u povezanosti konzumacije alkohola i AT. Razlike u osjetljivosti ovisno o spolu mogu se objasniti učinkom estrogena na smanjenje simpatičke aktivnosti, koja je jedan od uzroka viših vrijednosti AT kod učestale konzumacije većih količina alkohola. Istraživanje Shimomure i Wakabayashija pronašlo je pozitivnu korelaciju između predhipertenzije i konzumacije kako manjih tako i većih količina alkohola u žena (39).

## 6.2. Progresija predhipertenzije u hipertenziju

Rezultati mnogobrojnih prospektivnih longitudinalnih istraživanja u kojima su se kroz određeno vrijeme pratili pojedinci sa predhipertenzijom su pokazali prisutnost dva do tri puta većeg rizika za razvoj AH kod pojedinaca s predhipertenzijom nego kod pojedinaca s optimalnim vrijednostima AT što se vidi u tablici 1 (40–43). Ipak, nekoliko čimbenika utječe na postotak progresije u hipertenziju, a to su trajanje praćenja ispitanika i stupanj predhipertenzije. Dobiveni su različiti podatci ovisno o tome je li istraživanjima obuhvaćen puni opseg predhipertenzije (121/81 mmHg do 139/89 mmHg) ili samo stupanj 2 PHT. Apsolutni postotci progresije hipertenzije su uglavnom viši kod dužih razdoblja praćenja kada se usporede slične početne vrijednosti AT. S druge strane godišnje stope progresije hipertenzije su više kod kraćih razdoblja praćenja. Takvo opažanje upućuje na to da u populaciji s predhipertenzijom postoji određena osjetljiva skupina koja ubrzano progredira u AH, dok je druga skupina relativno otporna na razvoj hipertenzije. Identifikacija takvih osjetljivih podskupina prema sklonosti za progresiju u hipertenziju može unaprijediti prediktivnu točnost u određivanju kod kojih pojedinaca će se razviti hipertenzija u određenom razdoblju. Takav podatak može pomoći u usmjeravanju resursa i intervencija za sprječavanje hipertenzije (16).

U nekoliko istraživanja identificirane su pojedine kliničke varijable kojima je moguće predvidjeti kod kojih pojedinaca postoji najveća vjerojatnost za razvoj hipertenzije u promatranom razdoblju te su korisne za stratificiranje rizika u podskupini pojedinaca sa predhipertenzijom. Na primjer, promatrajući odraslu populaciju bijelaca i afroamerikanaca, više vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji (u nehipertenzivnom rasponu), crna rasa, starija dob, viši BMI te prisutnost dijabetesa ili kronične bubrežne bolesti su svi neovisno i pozitivno povezani sa razvojem hipertenzije. Osim toga, niska razina tjelesne aktivnosti također je u neovisnoj povezanosti sa rizikom od razvoja hipertenzije u predhipertenzivnih muškaraca. U istraživanju TROPHY rezultati su pokazali kako pojedinci sa predhipertenzijom stupnja 2 koji imaju više vrijednosti AT izmjerene kod kuće te kojih većina ima kriterije maskirane hipertenzije, imaju također povišen rizik od progresije u hipertenziju (40).

U Framinghamskoj studiji progresija PHT u hipertenziju je opažena u 30,3 % odraslih ispitanika sa vrijednostima AT u punom rasponu predhipertenzije, u razdoblju od 4 godine (44). Kada je istraživanje bilo ograničeno samo na pojedince sa predhipertenzijom 2. stupnja, 37 % ispitanika mlađih od 65 godina i 50 % starijih od 65 godina razvilo je hipertenziju. U usporedbi s tim, hipertenziju je razvilo 5 % odnosno 16 % ispitanika u istim dobnim skupinama, sa



optimalnim vrijednostima AT (44). U istraživanjima prevencije hipertenzije, 44 % predhipertenzivnih ispitanika na početku istraživanja razvilo je AH tijekom 4-godišnjeg praćenja. Kao suprotnost tome stoji podatak da je u tri skupine u kojima su provedene intervencije (prva - smanjenje tjelesne težine, druga - ograničenje unosa natrija, treća - obje intervencije zajedno) relativni rizik za razvoj hipertenzije bio značajno smanjen (0,78-0,72) nakon četiri godine praćenja (45). U istraživanju TROPHY, u kojoj je ispitivan utjecaj antihipertenzivne terapije na prevenciju nastanka AH u ispitanika sa predhipertenzijom, 63 % ispitanika s predhipertenzijom 2. stupnja liječenih placeboom razvilo je AH tijekom 4-godišnjeg praćenja, a više od 40 % nakon samo 2 godine. Ipak, brojka od 63 % je smanjena na 52 % kada je uzet u obzir konvencionalniji način mjerenja AT – vrijednost iznad 140/90 mmHg u dva od tri uzastopna mjerenja (na razdvojenim vizitama) za razliku od samo jednog od tri (40). U PHARAO studiji, u odraslih sa predhipertenzijom 2. stupnja 43 % ispitanika liječenih placeboom razvilo je hipertenziju nakon 3 godine (41). Stope incidencije progresije PHT u AH su u Framinghamskoj, TROPHY i PHARAO studijama slične kada su ispitivane skupine imale predhipertenziju 2. stupnja na početku istraživanja.

U suprotnosti sa godišnjim stopama incidencije od ~8–20 % iz istraživanja u trajanju 2 – 4 godine, godišnje stope incidencije su 4-9 % u istraživanjima sa 7 - 8 godišnjim praćenjem. U jednom od istraživanja, 57,3 % ispitanika iz početne predhipertenzivne kohorte razvili su AH za 3,5 godina, a 60,3 % ih je AH razvilo za 7 godina (42). Iz toga se može zaključiti kako početna skupina ima barem 2 podskupine pojedinaca: jedna je skupina pod visokim rizikom za progresiju u AH u razdoblju od 3 godine, a druga ima manji rizik čak i nakon 7 godina praćenja. Etničke razlike u stopama incidencije AH u predhipertoničara mogu imati značajne implikacije za smanjenje različitosti u učestalosti AH i pridruženih KV i renalnih komplikacija. Naime, predhipertenzija je imala neznatno nižu prevalenciju u Afroamerikanaca (30,4 %) nego u bijelaca (31,2 %) dok je AH 40 % učestalija u Afroamerikanaca nego u bijelaca. Takvi podatci upućuju na mogućnost da je brzina progresije predhipertenzije u hipertenziju brža u Afroamerikanaca nego u bijelaca. U tom slučaju intervencijama kojima bi se smanjila takva nejednakost u progresiji iz predhipertenzije u AH među rasama, u osjetljivih Afroamerikanaca bi mogla smanjiti prevalenciju AH i bolesti povezanih s njom.

**Tablica 1.** Prikaz učestalosti predhipertenzije i njene progresije u raznim skupinama ispitanika. Preuzeto i prilagođeno iz: Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies (16)

Istraživanje	Populacija	Veličina uzorka	Srednja dob	Spol (% žena)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Prevalencija PHT(%)	Praćenje (godine)	Incidentna AH (%)	Incidentna AH (%/godini)
Gu <i>et al.</i> (2007)	Kina	10.525	51,1	49,8	22,1	45,0	8,1	37,1	4,6
Sun <i>et al.</i> (2010)	Kina	24.360	48,0	49,5	23,0	70,6	2,3	30,0	13,0
Lüders <i>et al.</i> (2008)	Njemačka	1.008	62,2	51,6	26,9	100	3,0	42,9	14,3
Vasan <i>et al.</i> (2001)	Framingham MA, SAD	5.347	52,0	57,3	26,7	54,3	4,0	30,3	7,6
Julius <i>et al.</i> (2006)	SAD	772	48,5	40,1	29,9	100	2,0 4,0	40,4 63,0	20,0 15,8
Conen <i>et al.</i> (2007)	US Women's Health Study	39.332	54,7	100	26,0	41,5	2,0	14,7	7,4
Faselis <i>et al.</i> (2012)	SAD veterani	2.303	54,0	0	27,2	100	7,8	31,6	4,1
Selassie <i>et al.</i> (2011)	Jugoistok SAD	18.865	48,5	38,3	30,9	72,4	3,5 7,0	57,3 60,3	16,4 8,6

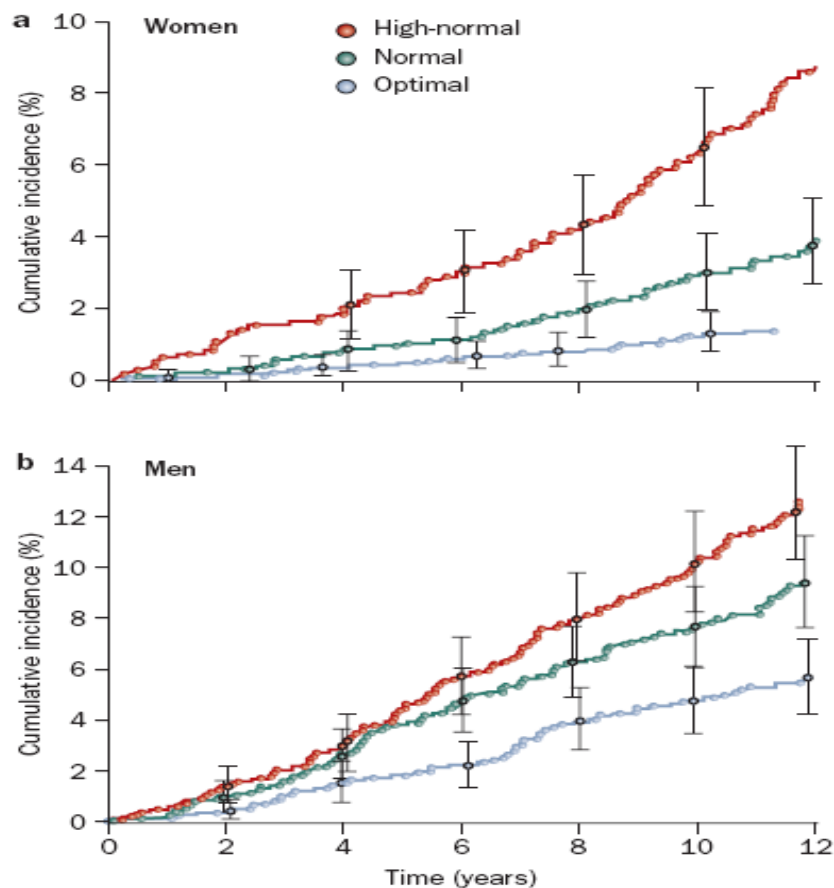
N – broj ispitanika, BMI – indeks tjelesne mase, PHT – predhipertoničari, AH – arterijska hipertenzija

### 6.3. Incidencija kardiovaskularnih bolesti u predhipertoničara

Zbog svoje velike učestalosti, svaka povezanost predhipertenzije s povećanom incidencijom kardiovaskularnih bolesti u općoj populaciji znači njen ozbiljan doprinos ukupnom morbiditetu opće populacije od tih bolesti. Procjenjuje se da otprilike jedna trećina svih KV događaja u globalnoj populaciji otpada na pojedince s predhipertenzijom, a da su povezani samo s povišenim AT a ne i nekim drugim čimbenicima (40,41,43,46).

Rezultati velikih prospektivnih istraživanja pokazuju vrlo jasnu povezanost. U istraživanju Vasana i sur. 6.859 ispitanika koji inicijalno nisu imali niti AH niti neku kardiovaskularnu bolest praćeno je kroz 12 godina. Kao kardiovaskularni događaji promatrani su infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca i moždani udar. Najznačajnije promjene su zabilježene u skupini s visoko normalnim AT (135/85 – 140/90 mmHg) gdje su muški ispitanici (35-64 godine starosti) imali 8 %-tnu kumulativnu incidenciju KV bolesti, dok je u žena ona bila 4 %. Kod muškaraca u svim dobnim skupinama, kumulativna incidencija je nakon 12 godina bila viša od 12 % kod visoko normalnog AT, dok je kod onih s optimalnim AT bila oko 5 %. Kod žena je razlika bila i veća, kod visoko normalnog AT incidencija je bila oko 9 %, dok je kod optimalnog AT ona bila tek 1 % (46). Rezultati tog istraživanja bili su jedni od odlučujućih kod donošenja nove JNC 7 klasifikacije AT 2003. godine.

U jednom sličnom prospektivnom istraživanju ispitanici su bili praćeni 18 godina, a rezultati su bili sukladni prethodnim istraživanjima: u skupinama s AT od 130–139/85-89 mmHg zabilježen je veći morbiditet, ali i smrtnost od KV bolesti. Ovdje su rezultati bili prikazani kao postotak ispitanika bez KV incidenata kroz 18-godišnje razdoblje. Jasno su bile vidljive razlike između skupina: hipertoničari, predhipertoničari, visoko normalan AT i normalan AT (47). U skupini čiji je AT bio unutar vrijednosti 1. stupnja predhipertenzije (120/80 – 130/85 mmHg) nije pronađen veći rizik za KV bolesti. U ovim je istraživanjima ipak trebalo uzeti u obzir kako je velik broj ispitanika predhipertoničara imalo barem jedan rizičan čimbenik, za razliku od normotenzivnih skupina.



**Slika 1.** Kumulativna incidencija KV bolesti u pojedinaca s optimalnim, normalnim i visoko normalnim AT kroz 12 godina praćenja, a – u žena, b – u muškaraca

Preuzeto iz: Vasan et al., Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease (46)

S druge strane, postoje saznanja kako rizik za KV oboljenja raste već od vrlo niskih vrijednosti AT, čak od 115/75 mmHg. U Kolaboraciji prospektivnih istraživanja pronađeno je kako snižavanje SAT za 20 mmHg i dijastoličkog za 10 mmHg u sredovječnoj populaciji bez KV bolesti u anamnezi može za 50 % sniziti KV smrtnost, a poveznost je vrijedila za AT 115/75 mmHg (10).

Ukupno, kada se uzmu u obzir rezultati meta-analiza, pojedinci s predhipertenzijom imaju godišnje otprilike 0,39 – 0,61 % veći rizik za razvoj KV bolesti. To ne djeluje kao velik postotak, ali ako se promatra na ukupnoj populaciji taj broj je značajan. Primjerice, ako prema procjenama prevalencije u SAD-u ima 30 milijuna pojedinaca sa stupnjem 2 predhipertenzije, takva populacije godišnje doživi oko 150.000 KV incidenata više nego normotenzivni

pojedinci. Pojedinaca sa predhipertenzijom 1. stupnja ima više, otprilike 40 milijuna, oni imaju manji rizik za KV bolest, ali svejedno se dobiva brojka od nekih 140.000 KV događaja više u odnosu na one s optimalnim vrijednostima AT (16).

## **7. PROMJENE NA ORGANSKIM SUSTAVIMA POVEZANE S PREDHIPERTENZIJOM**

Arterijska hipertenzija uzrokuje promjene u organizmu, kao npr. hipertrofija miokarda, zadebljanje stijenke arterija, mikrovaskularne promjene, ubrzana ateroskleroza itd (48). U jednom manjem opsegu i nešto polaganijeg napredovanja slične subkliničke promjene se bilježe i u predhipertenziji te se one mogu promatrati kao početna točka u takozvanom kardiovaskularnom kontinuumu. Kao što je ranije opisano, PHT je povezana s povišenim morbiditetom i mortalitetom od KV bolesti, ali to je heterogen entitet te se pojedinci s PHT međusobno razlikuju s obzirom na mehanizme i putove nastanka, prisustvo KV poremećaja i stupanj rizika. Osim identificiranja rizičnih čimbenika za progresiju PHT, za stupnjevanje rizika važno je odrediti prisutnost oštećenja ciljnih organa i rane znakove KV disfunkcije. Do sada je pronađen određen stupanj povezanosti PHT s promjenama u sistemskoj hemodinamici i krutosti arterija, zadebljanju intime karotidnih arterija, promjenama na mrežnici, albuminurijom, promjenama strukture i funkcije lijeve klijetke. U ovom poglavlju bit će opisane promjene u sistemskoj hemodinamici, promjene na velikim arterijama, promjene na srcu te promjene na mrežničnim arterijama jer su one zasada najznačajnije povezane s PHT.

## **7.1. Promjene u sistemske hemodinamici, krutosti velikih arterija, zadebljanje intime na karotidnim arterijama**

Za PHT je karakterističan povišen tonus simpatikusa, koji se očituje tzv. "hiperkinetskim statusom", tj. povišenom srčanom frekvencijom, srčanim minutnim volumenom, srčanim indeksom i povišenim ukupnim perifernim otporom (49). Na takav povišen tonus najosjetljivija je srčana frekvencija, koja je zabilježena kod većine istraživanja. Još jedan dobar pokazatelj je tlak pulsa, koji je također bio povišen u PHT ispitanika u usporedbi s NT u većini istraživanja. Abdelhammed i sur. su koristeći impendancijsku kardiografiju mjerili sistemski vaskularni indeks rezistencije (SVRI), a njihov je nalaz pokazao da je 50 % PHT ispitanika imalo vazokonstrikciju naspram 22,2 % u NT skupini (50).

Povećana krutost arterija zabilježena je i u djece i adolescenata. Adolescenti s HT i PHT imaju kruće krvne žile i veću brzinu pulsog vala u usporedbi s NT (51–54). Stabouli i sur. su u istraživanju koje je uključilo ukupno 124-ero djece i adolescenata u dobi 5 – 18 godina zabilježili da su tlakovi pulsa bili značajno viši, u kontinuiranom mjerenju AT i noću i danju. Pretpostavljeno objašnjenje autora je da je povećana krutost aorte rezultat pasivnog rastezanja uzrokovanog povišenim AT, a ne promjenama u njoj strukturi (54). Neki su autori pretpostavili kako bi se skupina s povišenim tlakom pulsa mogla izdvojiti kao podložnija oštećenju arterija i aterosklerozi (55). Sve ovo upućuje na definitivno postupno povećanje arterijske krutosti od NT u PHT i dalje, ali ostaje pitanje je li povećana krutost arterija rizični čimbenik za PHT ili je PHT neovisni čimbenik njenog porasta. Za siguran odgovor na to pitanje su potrebna daljnja istraživanja.

Poznato je kako u djetinjstvu i adolescenciji debljina intime u usporedbi s medijom (carotid-intima-to-media thickness – cIMT) korelira s dobi i porastom AT (56). Povezanost PHT u djece i adolescenata s povećanom cIMT primijećena je u nekoliko istraživanja. Urbina i sur. prikazali su povećanu cIMT u djece i adolescenata s PHT u usporedbi s NT kao neovisni čimbenik oštećenja ciljnih organa (53). Jourdan i sur. izvijestili su o debljoj karotidnoj i femoralnoj IMT u mladih pojedinaca koji su imali SAT u desetoj percentili distribucije (57). Prema istraživanju Alpadyna i sur. muški spol, povećan prosječan broj trombocita i jutarnji skok vrijednosti AT bili su neovisni prediktori većeg cIMT u PHT skupini (58). Rezultati Honga i sur. PHT ukazuju da PHT korelira s debljim cIMT nakon prilagodbe za mnoge rizične faktore, te da u PHT postoji trend debljeg cIMT, ali i značajno češće pojavnosti aterosklerotskog plaka na karotidama nego u NT skupinama. Osim toga, intenzitet formiranja plaka je u PHT ispitanika bio jednak kao i u

AH ispitanika, a uz to nisu pronašli razlike između ispitanika s HT i visoko normalnim tlakom. Pronađena je i poveznica između debljeg cIMT i veće mase lijeve klijetke u PHT ispitanika, sugerirajući da PHT povisuje rizik za nastanak ateroskleroze i ukupan KV rizik (59).

Multi-etnička istraživanje ateroskleroze na 6.814 ispitanika bez klinički dokazane KV bolesti pokazala je da je u grupi sa visoko normalnim tlakom cIMT izravno povezana sa SAT i obrnuto povezana s DAT, dok je masa lijeve klijetke bila izravno povezana i sa SAT i sa DAT (60). U analizi dislipidemijskog statusa u PHT ispitanika pronađeno je da je prevalencija PHT najviša u osoba s hipertrigliceridemijom. U tom istraživanju PHT ispitanici su imali deblji cIMT nego NT ispitanici u svim dislipidemijskim fenotipima (prema apolipoproteinu B i trigliceridima) (61). To je upućivalo kako dislipidemija i povišeni AT imaju kumulativni učinak na debljinu IMT u PHT pojedinaca. U istraživanju Femije i sur. potvrđeno je kako je u PHT deblji cIMT u usporedbi s NT skupinom te kako povezanost između cIMT i PHT postoji i nakon prilagodbe za sve poznate prediktore. Ipak, u 3,5-godišnjem razdoblju praćenja nisu uspjeli primijetiti razliku u progresiji cIMT kod PHT i kod NT. Autori su ovdje zaključili da prvotno izmjerena cIMT odražava dugoročnu izloženost rizičnim čimbenicima u prošlosti, dok na progresiju cIMT mogu utjecati kratkoročne promjene u izloženosti rizičnim čimbenicima (62).

## **7.2. Promjene na srcu povezane s predhipertenzijom**

Masa lijevog ventrikula (LVM) je povećana u PHT, s početkom još u dječjoj dobi i adolescenciji. To je utvrđeno raznim pretragama, od onih jednostavnih kao EKG do kompleksnijih ultrazvučnih i doppler pretraga. DiBello i sur. su analizirali promjene lijeve klijetke u PHT 2D ultrazvukom te ustanovili da je LVM u PHT pojedinaca statistički značajno povećana (63). U usporedbi s NT pojedincima, oni s PHT imaju promjene vidljive i u EKG-u. U istraživanju Ahn i sur., PHT ispitanici imaju značajnije izražene Sokolow-Lyon i Cornell voltažne kriterije za hipertrofiju. PHT pojedinci su imali višu prevalenciju hipertrofije lijeve klijetke na EKG-u: u muškaraca 16,9% naspram 2% u NT, kod žena 2% naspram 1% (64). U većoj skupini ispitanika Jung i sur. koristeći 2D UZV prikaz pronašli su da je udio LVH u NT, PHT, kontroliranoj AH i novootkrivenoj AH 0,9%, 1,6%, 4,9% i 3,4%. U tom istraživanju je osim toga ustanovljen i progresivni porast debljine zida lijeve klijetke s obzirom na kategoriju AT (NT, PHT, AH) (65).

Promjene strukture i geometrije lijeve klijetke primijećene su već i u djece i adolescenata. Pokazuje to i istraživanje Staboulja i sur. gdje je u djece ustanovljena učestalost LVH od 20% i u HT i u PHT skupini (54). Ispitivan je i način hipertrofije miokarda, prema udjelu asimetrične i koncentrične hipertrofije. Asimetrična hipertrofija se smatra zdravom prilagodbom srčanog mišića na povećane zahtjeve izazvane treningom i fizičkim naporom, dok je koncentrična hipertrofija patološka prilagodba na povećane zahtjeve zbog npr. AH (iako se u tom slučaju može naći i asimetrična hipertrofija u manjem opsegu). U PHT skupini su u jednom istraživanju pronađene promjene geometrije, asimetrična hipertrofija je bila prisutna u 3,44 % muškaraca i u 3,22 % žena dok je koncentrična bila vidljiva u 13,79 % muškaraca i u 6,4 % žena (66). Neki su autori razmatrali nisu li te promjene na srcu izazvane nekim drugim prisutnim rizičnim čimbenicima (pretilost, pušenje i sl.), ali među provedenim istraživanjima prevladava mišljenje o njihovoj neovisnoj povezanosti s PHT. To potvrđuje i jedno značajno istraživanje Drukteinisa i sur. u kojem je zaključeno kako i PHT i AH skupina imaju izražene strukturne promjene na srcu povezane s povećanim KV rizikom, kao zadebljani interventrikularni septum, stražnji zid te stijenku lijeve i desne klijetke. Sve to su dokazali u adolescenata i mlađoj odrasloj populaciji (67).

Osim strukturnih promjena, na PHT populacijama su zabilježene i funkcionalne promjene srca. To se ponajprije odnosi na rane znakove dijastoličke disfunkcije, dok promjene sistoličke funkcije nisu bile značajne. Dijastolička disfunkcija lijevog srca leži u podlozi većine slučajeva zatajenja srca kao posljedice hipertenzije, ali i zatajenja srca općenito. Nadalje, čini se da je ona vrlo rana manifestacija u PHT ispitanika te prethodi razvoju hipertrofije lijeve klijetke (68).

Podatci o dijastoličkoj disfunkciji su ipak relativno rijetki, te postoji tek nekoliko populacijskih studija o ranim promjenama KV funkcije u predhipertoničara. Jedna od njih je provedena na populaciji od 52.000 ljudi gdje je ustanovljena smanjena dijastolička funkcija u PHT, prema normalnim vrijednostima, ali i u usporedbi s NT skupinom. Između ostaloga, u PHT skupini je nađen i povećan promjer lijevog atrija. U skupini od 4.261 ispitanika, Jang i sur. primijetili su kako je dijastolička disfunkcija 1. ili 2. stupnja značajno viša u PHT (31 %) i AH (38 %) u usporedbi s NT skupinom (19,1 %) (69), te su autori zaključili kako se čini da je dijastolička disfunkcija značajno povezana s PHT u zdrave sredovječne populacije. Još jedno važno saznanje dobiveno iz ovih i sličnih studija jest da se pokazalo kako je u ispitanika s PHT dijastolička disfunkcija deteriorirala brže nego u NT ispitanika. Ponovno, neki su autori razmatrali mogućnost da su navedene funkcionalne promjene posljedica prisutnih čimbenika rizika, ali prilagodbom rezultata u većini istraživanja se pokazalo kako su one neovisno povezane s PHT.



### 7.3. Promjene na mrežnici povezane s predhipertenzijom

Mikrocirkulacija je najosjetljiviji pokazatelj promjena na krvnim žilama, ali i organizmu općenito kod povišenog AT. Promjene u strukturi i funkciji mikrocirkulacije su jedna od najranijih promjena u patogenezi AH uz vazokonstrikciju, smanjen odgovor na vazodilatatore, anatomske promjene i smanjivanje broja arteriola i kapilara (70,71). Razvitkom tehnologije, nove tehnike fotografije mrežnice omogućuju istraživanje mikrovaskularne strukture i funkcije mrežnice. Promjer mrežničnih krvnih žila može se odrediti fotografijom i kompjuterskim prikazom. Za ovo pitanje posebno korisne pretrage širine mrežničnih krvnih žila su centralni retinalni arteriolarni ekvivalent (CRAE) i centralni retinalni venularni ekvivalent (CRVE), koji pokazuju prosječne promjene promjera arteriola i venula u oku. Suženje mrežničnih arterija je snažno povezano s povišenim AT, ali i venularni promjer može biti kvalitetan pokazatelj, u smislu njegova povećanja kod povišenog AT. Prema nekim studijama NT ispitanici sa suženim mrežničnim arteriolama su imali veću šansu za razvoj AH (72). Sve je veći broj istraživanja koja pokazuju da je generalizirano i fokalno suženje mrežničnih arterija moguć biljeg PHT zato što predstavljaju rizik od razvoja AH u NT ispitanika.

Murgan i sur. su u svom istraživanju pokazali da je CRAE u PHT skupini bio ekvivalentan onom u HT skupini, te da je bio znatno niži nego u NT skupini (73). Grassi i sur. su uporabom kvalitativnih i kvantitativnih pretraga mrežnične mikrocirkulacije otkrili da je arteriolarno-venularni omjer u PHT pojedinaca ispod normalnih vrijednosti, pokazujući početni proces sužavanja arteriola u populaciji s visoko normalnim AT. Osim toga su došli do zaključka da sistolički AT i tlak pulsa predstavljaju bitnu hemodinamsku odrednicu mrežničnih abnormalnosti u PHT populaciji (74). Promjene su zabilježene ponovno i u mlađoj populaciji. Spomenuto istraživanje pokazalo je negativnu povezanost između CRAE i centralnog i perifernog SAT (73). Zanimljiv je podatak dobiven praćenjem promjena AT u jednoj populaciji, gdje je suženje promjera arteriola od 20  $\mu\text{m}$  bio povezan s povećanjem od 1,12 mmHg SAT tijekom 5 godina (75).

#### 7.4. Mikroalbuminurija u predhipertenzivnih osoba

Pravilna funkcija bubrega je jedna je od ključnih sastavnica mehanizma regulacije AT. Čak i blagi poremećaj njihove funkcije može rezultirati promjenama AT, a biljezi subkliničkih promjena u njihovoj funkciji, ponajprije mikroalbuminurija, jedan su od najranijih znakova oštećenja zbog povišenog AT. Mikroalbuminurija je manifestacija generalizirane endotelne disfunkcije specifična za bubrege. Ona je koristan test za identifikaciju pojedinaca koji su pod povišenim rizikom za KV bolesti. Za nju je karakteristično da se pojavljuje u početnim stadijima hipertenzije, ali ustanovljeno je da je češće prisutna i u PHT pojedinaca.

Da je generalizirana endotelna disfunkcija prisutna u PHT demonstrirano je u istraživanju u kojem su PHT pojedinci imali značajno smanjen odgovor krvnog protoka na acetilkolin u podlaktici u usporedbi s NT skupinom (oko 30%), te su autori zaključili kako je PHT povezana s poremećenom NO-posredovanom vazodilatacijom ovisnom o endotelu (76). Vrdoljak, Jelaković i sur. su u skupini bez kronične bolesti bubrega, diabetesa i KV bolesti pronašli kako je hepatocitni faktor rasta znatno povišen u osoba s visoko normalnim AT nego optimalnim AT. Hepatocitni faktor rasta ima antiapoptotične, antiinflamatorne i antifibrotične učinke, te je kompenzatorno povišen u odgovoru na endotelno oštećenje prouzročeno hipertenzijom, kroničnom bubrežnom bolešću i dijabetesom. Držeći u vidu kako je prevalencija PHT visoka, može biti važno odrediti može li mikroalbuminurija, kao znak i ranog oštećenja bubrega i endotelne disfunkcije, biti korištena kao probir kod pojedinaca s PHT, kako bi se izdvojili oni s višim rizikom za KV bolest ili pogoršanje bubrežne funkcije (77).

U jednom od istraživanja, zapaženo je kako PHT ispitanici s mikroalbuminurijom (MA) imaju više razine mokraćne kiseline u serumu od onih s normoalbuminurijom, što nije bio slučaj u NT skupini. U tom je ispitivanju stoga mokraćna kiselina postavljena kao neovisni rizični čimbenik za MA kod PHT pojedinaca. Autori su osim toga pronašli kako PHT pojedinci imaju više razine glomerularne filtracije (GFR) od onih s normoalbuminurijom sugerirajući kako je PHT mogući uzrok endotelne disfunkcije i glomerularne hipertenzije koja inducira glomerularnu hiperfiltraciju. Važno je napomenuti kako je u tom istraživanju koje je bilo provdano na 6771 pojedinaca, MA bila prisutna u 4% NT i 7,9% PHT ispitanika (78).

U istraživanju Vrdoljak, Jelakovića i sur., među zdravim ispitanicima s GFR iznad 60 ml/min glomerularna hiperfiltracija (GHF) je bila češća među PHT pojedincima nego onima s optimalnim AT, a oni s GHF su općenito bili mlađi, s visceralnom pretilošću imali su znakove prekomjerne simpatičke aktivnosti. GHF može biti posljedica raznih uzroka, između ostalog i vazokonstrukcije eferentne arteriole zbog aktivacije susrava renin-angiotenzin aldosteron, što vodi u glomerularnu hipertenziju (79). Kroz 100 - mjesečno praćenje GFR se

znatno više smanjila u ispitanika s GHF nego u onih s normalnom GFR (77). Kao još jedan dobar pokazatelj i dokaz promjena uzrokovanih PHT treba spomenuti i omjer albumina prema kreatininu (ACR, eng. *albumine to creatinine ratio*), koji je bio povišen u PHT pojedinaца, ali je i zabilježen progresivni porast vrijednosti s obzirom na rastuće kategorije AT (79,80).

## 8. MOGUĆNOSTI PREVENCIJE PREDHIPERTENZIJE

Dvije su glavne strategije prevencije kardiovaskularnih bolesti. Jedna je populacijski pristup, a druga je medicinski pristup usmjeren na pojedince s visokim rizikom. Populacijskim pristupom se uglavnom smatra promoviranje zdravije prehrane i tjelovježbe, održavanje normalne tjelesne težine, izbjegavanje pušenja i pretjerane konzumacije alkohola i ilegalnih supstanci, redoviti posjeti liječniku i sl. Medicinski pristup se s druge strane fokusira na pronalaženje pojedinaца sa jasnim rizikom i interveniranju terapijskom promjenom životnog stila i propisivanju “*evidence-based*” lijekova. Uspješne populacijske strategije u pravilu imaju značajan benefit za populaciju, ali ograničen pozitivan utjecaj na pojedinca. Medicinski pristup primijenjen na manjem broju pojedinaца s povišenim rizikom uglavnom donosi znatnu dobrobit pojedincu, dok su dobrobiti promatrajući cjelokupnu populaciju skromniji (16).

### 8.1. Nefarmakološki pristup u prevenciji

U prethodnim poglavljima navedeni su rizični čimbenici povezani s razvojem predhipertenzije u AH. Njihovim izbjegavanjem u većini slučajeva AT se može vratiti u optimalne granice, ali i održavanjem razine AT u granicama 1. stupnja rizik od KV bolesti ostaje nizak, a smrtnost nije povišena u tim vrijednostima. U randomiziranim, kontroliranim istraživanjima promjene životnih navika kao što su smanjenje tjelesne mase, promjena prehrane i tjelovježba pokazale su se kao učinkovite u smanjenju AT te su preporučene u osoba s PHT (1,79,80). DASH istraživanje analiziralo je učinke prehrane bogate voćem, povrćem i proizvodima s niskim udjelom masti u osoba s PHT i 1. stupnjem hipertenzije. Srednji je AT ispitanika bio 131,3/84,7 mmHg, a nakon 11 tjedana navedene prehrane AT se smanjio za 5,5/3,0 mmHg (84). Na tu se studiju nadovezalo istraživanje usmjereno na učinak unosa natrija, gdje su ispitanici iz

prethodne DASH studije nakon 11-tjedne ispitivane dijete i kontrolne dijete 30 dana unosili različite količine natrija (150, 100 ili 50 mmol dnevno). DASH dijeta u kombinaciji s niskim unosom natrija snizila je SAT za 7,1 mmHg u osoba s PHT, u usporedbi s kontrolnom dijetom i visokim unosom natrija (85).

Promjena životnih navika smanjuje i rizik od KVB bolesti u osoba s PHT. Smanjen unos natrija je snizio rizik od KVB (infarkt miokarda, moždani udar, smrt povezana s KVB čimbenicima) za 25 % u ispitivanoj skupini, nakon 15 godina praćenja (86). Kao primjer se može uzeti i rezultat jednog istraživanja u sklopu Framinghamske studije: u tri intervencijske skupine (smanjenje tjelesne mase, smanjen unos natrija, obje intervencije zajedno) relativni rizik za incidentnu hipertenziju je bio znatno smanjen (0,78-0,82) nakon 4 godine praćenja (45). Do nove klasifikacije ACC/AHA krajem 2017., za predhipertenziju su u SAD bile preporučene samo nefarmakološke mjere, iako su bila provedena brojna istraživanja u učinku i dugoročnim koristima farmakološke terapije. U Europi su nefarmakološke mjere i dalje jedine propisane u primarnoj prevenciji AH.

## **8.2. Farmakološki pristup u prevenciji predhipertenzije**

Osim promjenama životnog stila, tzv. "higijensko-dijetetskim mjerama", klinička su istraživanja pokazala kako se rizik od progresije PHT u AH može smanjiti i farmakoterapijom. Naime, treba uzeti u obzir činjenicu da se neke osobe jednostavno ne drže preporuka liječnika o promjeni životnih navika. Kada je jasno da se kod njih ne bi mogao postići željeni učinak, samo je pitanje vremena kada će oni razviti neku od komplikacija ili posljedica, u ovom slučaju pravu AH koja će se onda morati liječiti farmakoterapijskim pristupom. U takvim slučajevima bi se i uz njihove loše životne navike AT mogao držati u poželjnim granicama primjenom nekog antihipertenzivnog lijeka.

Za sada su dokazano uspješni blokatori angiotenzin-reninskih receptora (ARB). Nekoliko kliničkih istraživanja čiji su rezultati analizirani u dvije meta-analize, zabilježili su kako različite skupine antihipertenzivnih lijekova smanjuju KV incidente među pojedincima s predhipertenzijom koji imaju kliničku KV bolest s dijabetesom ili bez njega (87,88). Za odrasle pojedince sa 2. stupnjem PHT koji imaju visok rizik za nastanak AH, ali su i pod značajnim rizikom za aterosklerotske vaskularne incidente, razuman je pokušaj terapije niskom do umjerenom dozom ARB-a, nakon pokušaja promjene životnog stila. U pravilu, takav je pristup

blokade angiotenzin-reninskih receptora u odsutnosti smanjenja unosa natrija povezan sa umjerenim i dobro podnosivim sniženjem AT u predhipertenzivnih odraslih (40),(41).

Da bi se uvidjele moguće dobrobiti farmakološke intervencije, korisno je sagledati rezultate istraživanja koncepta tzv. poli-pilule koji su 2003. godine predstavili Wald i Law (89). Originalna poli-pilula sadržavala je statin, acetil salicilnu kiselinu, folnu kiselinu i tri antihipertenziva u niskim dozama. Prema njihovoj procjeni u odraslih starijih od 55 godina, primjena poli-pilula smanjila bi rizik od srčane bolesti i moždanog udara za oko 80 % te bi rezultirala s oko 11 dodatnih godina života bez KV bolesti (89). Naknadno su autori predlagali razne modifikacije poli-pilula za primarnu i sekundarnu prevenciju. U jednom od istraživanja, za poli-pilulu namijenjenu primarnoj prevenciji procijenjeno je da bi bila od koristi za jednu trećinu ispitanika starijih od 50 godina, te da bi im pridodala 8 godina života bez bolesti srca ili moždanog udara (90).

Od istraživanja koja su se bavila učinkom antihipertenzivne terapije u osoba s graničnim vrijednostima AT svakako treba ponovno spomenuti PHARAO te TROPHY studije koje su pružile i vrijedne informacije o epidemiologiji i riziku od progresije predhipertenzije u AH. U TROPHY studiji umjerena doza ARB-a smanjila je relativni rizik progresije u AH za 66% kroz 2 godine u usporedbi s placebo, te za oko 15 % nakon 4 godine (još 2 godine nakon ukidanja lijeka) (41). U PHARAO istraživanju monoterapija niskom dozom ACE inhibitora ramiprila smanjila je relativni rizik od progresije u AH za 34 % u usporedbi s placebo (40). U velikoj meta-analizi brojnih istraživanja predhipertenzije, između ostalih i onih o terapijskim mogućnostima, objavljeno je da se antihipertenzivima može smanjiti relativni rizik KVB i smrti za oko 15 % u sekundarnoj prevenciji PHT (16). Podatci za primarnu prevenciju KV bolesti farmakoterapijom u pojedinaca sa predhipertenzijom bez ikakvih kliničkih komplikacija su za sada nedostatni.

Učinak antihipertenzivne terapije u PHT populaciji može se i ovako opisati: da bi se spriječio jedan slučaj incidentne hipertenzije u pojedinaca s PHT i 50 %-tnim 5-godišnjim rizikom za hipertenziju, 10 pojedinaca bi trebalo značajno promijeniti životne navike i 4 – 6 ispitanika bi trebalo biti liječeno antihipertenzivnom terapijom (16).

## 9. ZAKLJUČAK

Predhipertenzija je danas sveprisutno stanje koja sa sobom nosi značajne rizike za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti. Sve do relativno nedavno njen značaj je bio praktički neprepoznat, a i danas je uvelike podcijenjen. Veliki je problem to što se ona pojavljuje već i u mlađoj životnoj dobi, a da takve granične vrijednosti arterijskog tlaka nizu bezazlene pokazuju i nalazi promjena na srcu te velikim i malim arterijama te bubrežima. Uz predhipertenziju se u većini slučajeva veže prisutnost uobičajenih KV rizičnih čimbenika kao npr. pretilost, pušenje, dislipidemija, prevelik opseg struka, nedovoljno kretanje, a njihova odsutnost ili uklanjanje može značajno pridonijeti smanjenju rizika za progresiju u AH i razvoj KV bolesti. Dosadašnja istraživanja učinkovitosti primjene antihipertenzivne terapije u pojedinaca s predhipertenzijom dala su obećavajuće rezultate te upućuju na nužnost dodatnih istraživanja njihove učinkovitosti kako u osoba s većim rizikom za obolijevanje od KVB ili s već prisutnom KVB, tako i u onih bez poznatog oboljenja.

Ključno je identificirati pojedince s predhipertenzijom koji imaju povišen rizik za KV bolesti, i kod kojih postoji značajna mogućnost progresije u hipertenziju. Oni bi imali najveću korist od pravovremene intervencije. Da bi se mogao odrediti stupanj rizika u PHT osoba, potrebno je prepoznati čimbenike rizika te uz to tražiti znakove subkliničkog oštećenja ciljnih organa i rane znakove disfunkcije KV sustava.

Osim toga, potrebno je stvoriti učinkovitu javnozdravstvenu strategiju kojom bi se u općoj populaciji osvijestila važnost tih graničnih vrijednosti AT i potaknula promjena životnih navika i prije nastanka prave hipertenzije.

## **10. ZAHVALE**

Zahvalio bih se svom mentoru prof. dr. sc. Bojanu Jelakoviću na usmjeravanju, vođenju i pomoći u pisanju ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem i Liviji Šimičević, mag.med.biochem., na pomoći, podršci i savjetima za pisanje kako ovog tako i znanstvenih radova općenito.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima, sestri i prijateljima koji su uvijek bili potpora i ohrabrenje, zahvaljujem se i svojoj dragoj Dunji na ljubavi i podršci koju mi daje.

## 11. POPIS LITERATURE

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560–72.
2. Robinson SC. RANGE OF NORMAL BLOOD PRESSURE: A STATISTICAL AND CLINICAL STUDY OF 11,383 PERSONS. *Arch Intern Med*. 1939 Sep 1;64(3):409.
3. Julius S, Hansson LM. Hemodynamics of prehypertension and hypertension. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1974;80:49–58.
4. Nesbitt SD, Julius S. Prehypertension: a possible target for antihypertensive medication. *Curr Hypertens Rep*. 2000 Aug;2(4):356–61.
5. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB, Wenger NK, Allison M, Wu L, et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women’s Health Initiative. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):855–60.
6. Mainous AG, Everett CJ, Liszka H, King DE, Egan BM. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort. *Am J Cardiol*. 2004 Dec 15;94(12):1496–500.
7. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz RR, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2006 Mar;47(3):410–4.
8. Falkner B, Gidding SS, Portman R, Rosner B. Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):238–42.
9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2018 Mar 13]. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/28/2159/451304>
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. 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 Lond Engl*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
11. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999–1008.
12. Elliott WJ, Black HR. Prehypertension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 Oct;4(10):538–48.
13. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2007 Jun;30(6):479–88.



14. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017 Nov 13;
15. Janghorbani M, Amini M, Gouya MM, Delavari A, Alikhani S, Mahdavi A. Nationwide survey of prevalence and risk factors of prehypertension and hypertension in Iranian adults. *J Hypertens*. 2008 Mar;26(3):419–26.
16. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol*. 2015 May;12(5):289–300.
17. Gu D, Chen J, Wu X, Duan X, Jones DW, Huang J, et al. Prehypertension and risk of cardiovascular disease in Chinese adults. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):721–9.
18. Choi KM, Park HS, Han JH, Lee JS, Lee J, Ryu OH, et al. Prevalence of prehypertension and hypertension in a Korean population: Korean National Health and Nutrition Survey 2001. *J Hypertens*. 2006 Aug;24(8):1515–21.
19. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2006 Feb;119(2):133–41.
20. Guo X, Zhang X, Guo L, Li Z, Zheng L, Yu S, et al. Association between prehypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec;15(6):703–16.
21. Haghdoost A-A, Sadeghirad B, Rezazadehkermani M. Epidemiology and heterogeneity of hypertension in Iran: a systematic review. *Arch Iran Med*. 2008 Jul;11(4):444–52.
22. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratsistas FA, Kirlas D-EP, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study. *Am J Hypertens*. 2006 Jan;19(1):53–60.
23. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):672–93.
24. Yanes LL, Romero DG, Iliescu R, Zhang H, Davis D, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension: Role of the Renin Angiotensin System. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):359–63.
25. Boschitsch E, Mayerhofer S, Magometschnigg D. Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2010 Aug;13(4):307–13.
26. Guo X, Zou L, Zhang X, Li J, Zheng L, Sun Z, et al. Prehypertension: a meta-analysis of the epidemiology, risk factors, and predictors of progression. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(6):643–52.
27. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and

- treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555–76.
28. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995 Jul;8(7):657–65.
  29. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr*. 2007 Jun;150(6):640–4, 644.e1.
  30. Acosta AA, Samuels JA, Portman RJ, Redwine KM. Prevalence of persistent prehypertension in adolescents. *J Pediatr*. 2012 May;160(5):757–61.
  31. Pećin I, Samovojska R, Heinrich B, Zeljković-Vrkić T, Laganović M, Jelaković B. Hypertension, overweight and obesity in adolescents: the CRO-KOP study. *Coll Antropol*. 2013 Sep;37(3):761–4.
  32. Vučak J, Katić M, Bielen I, Vrdoljak D, Lalić DI, Kranjčević K, et al. Association between hyperuricemia, prediabetes, and prehypertension in the Croatian adult population - a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Dec 4;12:117.
  33. Karanović S, Jurić D, Lela IV, Fištrek M, Premužić V, Cvitković A, et al. HEART SCORE IN RURAL PREHYPERTENSIVES. In 2011 [cited 2018 May 18]. Available from: <http://bib.irb.hr/prikazi-rad?rad=557275>
  34. Karanović S, Lela IV, Premužić V, Fištrek M, Čapkun V, Laganović M, et al. GLOBAL CARDIOVASCULAR RISK IN NEWLY DIAGNOSED HYPERTENSION AND PREHYPERTENSION. In 2010 [cited 2018 May 18]. Available from: <https://bib.irb.hr/prikazi-rad?rad=673035>
  35. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 25;164(19):2113–8.
  36. Grotto I, Grossman E, Huerta M, Sharabi Y. Prevalence of prehypertension and associated cardiovascular risk profiles among young Israeli adults. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2006 Aug;48(2):254–9.
  37. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004 Jul;17(7):568–73.
  38. King DE, Egan BM, Mainous AG, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2004 Oct;6(10):562–8.
  39. Shimomura T, Wakabayashi I. Associations of cardiovascular risk factors with prehypertension and hypertension in women. *Blood Press*. 2012 Dec;21(6):345–51.
  40. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1685–97.

41. Lüders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Böhm M, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1487–96.
42. Selassie A, Wagner CS, Laken ML, Ferguson ML, Ferdinand KC, Egan BM. Progression is Accelerated from Pre-Hypertension to Hypertension in African Americans. *Hypertension*. 2011 Oct;58(4):579–87.
43. Gu D, Wildman RP, Wu X, Reynolds K, Huang J, Chen C-S, et al. Incidence and predictors of hypertension over 8 years among Chinese men and women. *J Hypertens*. 2007 Mar;25(3):517–23.
44. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Nov 17;358(9294):1682–6.
45. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1997 Mar 24;157(6):657–67.
46. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1291–7.
47. Liszka HA, Mainous AG, King DE, Everett CJ, Egan BM. Prehypertension and cardiovascular morbidity. *Ann Fam Med*. 2005 Aug;3(4):294–9.
48. Schmieder RE. End Organ Damage In Hypertension. *Dtsch Ärztebl Int*. 2010 Dec;107(49):866–73.
49. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens*. 1996 Nov;9(11):113S-120S.
50. Abdelhammed AI, Smith RD, Levy P, Smits GJ, Ferrario CM. Noninvasive hemodynamic profiles in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2005 Feb;18(2 Pt 2):51S-59S.
51. Phillips AA, Chirico D, Coverdale NS, Fitzgibbon LK, Shoemaker JK, Wade TJ, et al. The association between arterial properties and blood pressure in children. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. 2015 Jan;40(1):72–8.
52. García-Espinosa V, Curcio S, Marotta M, Castro JM, Arana M, Peluso G, et al. Changes in Central Aortic Pressure Levels, Wave Components and Determinants Associated with High Peripheral Blood Pressure States in Childhood: Analysis of Hypertensive Phenotype. *Pediatr Cardiol*. 2016 Oct;37(7):1340–50.
53. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2011 May;13(5):332–42.

54. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A, et al. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2009 Aug;24(8):1545–51.
55. Lorenzo C, Aung K, Stern MP, Haffner SM. Pulse pressure, prehypertension, and mortality: the San Antonio heart study. *Am J Hypertens*. 2009 Nov;22(11):1219–26.
56. Day TG, Park M, Kinra S. The association between blood pressure and carotid intima-media thickness in children: a systematic review. *Cardiol Young*. 2017 Sep;27(7):1295–305.
57. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005 Sep;23(9):1707–15.
58. Alpaydin S, Turan Y, Caliskan M, Caliskan Z, Aksu F, Ozyildirim S, et al. Morning blood pressure surge is associated with carotid intima-media thickness in prehypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2017 Jun;22(3):131–6.
59. Hong H, Wang H, Liao H. Prehypertension is associated with increased carotid atherosclerotic plaque in the community population of Southern China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Mar 19;13:20.
60. Psaty BM, Arnold AM, Olson J, Saad MF, Shea S, Post W, et al. Association between levels of blood pressure and measures of subclinical disease multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 2006 Nov;19(11):1110–7.
61. Karasek D, Vaverkova H, Halenka M, Jackuliakova D, Frysak Z, Orsag J, et al. Prehypertension in dyslipidemic individuals; relationship to metabolic parameters and intima-media thickness. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. 2013 Mar;157(1):41–9.
62. Femia R, Kozakova M, Nannipieri M, Gonzales-Villalpando C, Stern MP, Haffner SM, et al. Carotid intima-media thickness in confirmed prehypertensive subjects: predictors and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Oct;27(10):2244–9.
63. Bello VD, Talini E, Dell’Omo G, Giannini C, Donne D, Grazia M, et al. Early Left Ventricular Mechanics Abnormalities in Prehypertension: A Two-Dimensional Strain Echocardiography Study. *Am J Hypertens*. 2010 Apr 1;23(4):405–12.
64. Ahn HS, Kim SJ, Kim MK, Choue CW, Kim KS, Song JS, et al. The Difference of Left Ventricular Hypertrophy and the Diastolic Function between Prehypertensives and Normotensives. *Korean Circ J*. 2006;36(6):437.
65. Jung JY, Park SK, Oh C-M, Kang JG, Choi J-M, Ryoo J-H, et al. The influence of prehypertension, controlled and uncontrolled hypertension on left ventricular diastolic function and structure in the general Korean population. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2017 Jun;40(6):606–12.
66. Bajpai JK, A.P. S, A.K. A, A.K. D, Garg B, Goel A. Impact of Prehypertension on Left Ventricular Structure, Function and Geometry. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2014 Apr;8(4):BC07-BC10.

67. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, Lee ET, Best LG, Russell M, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):221–7.
68. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Vilela EM, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic Function Is Impaired in Patients With Prehypertension: Data From the EPIPorto Study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2017 Dec 16;
69. Jang SY, Kim S, Lee CK, Cho EJ, Cho SJ, Lee S-C. Prehypertension and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Middle-Aged Koreans. *Korean Circ J*. 2016 Jul;46(4):536–41.
70. Panza JA, García CE, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Cannon RO. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation in Patients With Essential Hypertension: Evidence That Nitric Oxide Abnormality Is Not Localized to a Single Signal Transduction Pathway. *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1732–8.
71. Antonios TF. Microvascular Rarefaction in Hypertension—Reversal or Over-Correction by Treatment? *Am J Hypertens*. 2006 May 1;19(5):484–5.
72. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR, et al. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2004 Oct;44(4):442–7.
73. Murgan I, Beyer S, Kotliar KE, Weber L, Bechtold-Dalla Pozza S, Dalla Pozza R, et al. Arterial and retinal vascular changes in hypertensive and prehypertensive adolescents. *Am J Hypertens*. 2013 Mar;26(3):400–8.
74. Grassi G, Buzzi S, Dell’Oro R, Mineo C, Dimitriadis K, Seravalle G, et al. Structural alterations of the retinal microcirculation in the “prehypertensive” high-normal blood pressure state. *Curr Pharm Des*. 2013;19(13):2375–81.
75. Ding J, Wai KL, McGeechan K, Ikram MK, Kawasaki R, Xie J, et al. Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens*. 2014 Feb;32(2):207–15.
76. Weil BR, Stauffer BL, Greiner JJ, DeSouza CA. Prehypertension is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in sedentary adults. *Am J Hypertens*. 2011 Sep;24(9):976–81.
77. Vrdoljak A, Ivkovic V, Karanovic S, Dika Ž, Vukovic I, Kos J, et al. OS 01-09 MARKERS OF EARLY RENAL IMPAIRMENT IN PREHYPERTENSION. *J Hypertens*. 2016 Sep;34:e47.
78. Lee JE, Kim Y-G, Choi Y-H, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2006 May;47(5):962–7.
79. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012 21;8(5):293–300.
80. Kim BJ, Lee HJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Lee MH, et al. Comparison of microalbuminuria in 2 blood pressure categories of prehypertensive subjects. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2007 Aug;71(8):1283–7.

81. Ding J, Peng H, Peng Y, Zhang Q, Xu Y, Chao X, et al. Urinary albumin-to-creatinine ratio in a first-morning void urine and prehypertension among Chinese Han women. *Blood Press*. 2012 Apr;21(2):128–33.
82. Márquez-Celedonio FG, Téxon-Fernández O, Chávez-Negrete A, Hernández-López S, Marín-Rendón S, Berlín-Lascurain S. [Clinical effect of lifestyle modification on cardiovascular risk in prehypertensives: PREHIPER I study]. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Jan;62(1):86–90.
83. Svetkey LP. Management of Prehypertension. *Hypertension*. 2005 Jun 1;45(6):1056–61.
84. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997 Apr 17;336(16):1117–24.
85. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. 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 Jan 4;344(1):3–10.
86. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007 Apr 28;334(7599):885–8.
87. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Mar 2;305(9):913–22.
88. Reed C, Kwatra SG, Brown K, Kwatra MM. Revisiting the prehypertension debate: increasing evidence for treatment yet randomized clinical trials are lacking. *Blood Press*. 2013 Dec;22(6):340–3.
89. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1419.
90. Wald NJ, Morris JK. Quantifying the health benefits of chronic disease prevention: a fresh approach using cardiovascular disease as an example. *Eur J Epidemiol*. 2014 Sep;29(9):605–12.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 6. 4. 1994. Završio sam zagrebačku Klasičnu Gimnaziju 2012. te sam iste godine upisao Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Bio sam demonstrator iz Anatomije od 2013.- 2015. i demonstrator iz Kliničke propedeutike od 2016. – 2017. 2014. dobio sam Dekanovu nagradu za izvrsnost. Imao sam istaknutu ulogu u obnovi muzeja i kosturnice Zavoda za anatomiju “Drago Perović” za što sam dobio zahvalnicu “za velik doprinos očuvanju tradicije Zavoda”. Od 2016. do 2017. bio sam dio vodstva Studentske sekcije za kardiologiju gdje sam organizirao i vodio tečajeve EKG-te organizirao tečajeve ultrazvuka za studente. Tijekom studija položio sam tečajeve hitne medicine “European Resuscitation Council”: BLS i ILS (Basic i Intermediate life support).

Završio sam osnovnu glazbenu školu “Elly Bašić”, sviram klarinet.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom iz kojeg sam 2015. položio stupanj B2.

Pasivno se služim talijanskim jezikom.