

# Važnost serumske koncentracije čimbenika rasta hepatocita u predhipertenziji

---

**Fištrek Prlić, Margareta**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:984896>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Margareta Fištrek Prlić

**VAŽNOST SERUMSKE KONCENTRACIJE  
ČIMBENIKA RASTA HEPATOCITA U  
PREDHIPERTENZIJU**

DISERTACIJA



Zagreb, 2023. godina

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Margareta Fištrek Prlić

**VAŽNOST SERUMSKE KONCENTRACIJE  
ČIMBENIKA RASTA HEPATOCITA U  
PREDHIPERTENZIJI**

DISERTACIJA

Zagreb, 2023. godina

Disertacija je izrađena na temelju istraživanja koje je provedeno u sklopu kliničko-epidemiološke studije i projekta „Endemska nefropatija u Hrvatskoj – epidemiologija, etiologija i patofiziologija” br. 0329. Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta. Istraživanje je provedeno u suradnji sa Zavodom za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju KBC-a Zagreb i Kliničkim zavodom za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb.

Voditelj: akademik Bojan Jelaković

Zahvaljujem mentoru, akademiku Bojanu Jelakoviću, na pomoći tijekom provođenja istraživanja i pisanja disertacije. Također zahvaljujem svim kolegama sa Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju „KBC-a Zagreb” na podršci te prof. dr. Branku Kolariću i doc. dr. Vanji Ivkoviću na trudu i pomoći prilikom statističke obrade podataka.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji na potpori i razumijevanju.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD I SVRHA RADA .....</b>	<b>1</b>
1.1 Uvodne napomene o arterijskoj hipertenziji i klasifikaciji vrijednosti arterijskoga tlaka.	1
1.2 Karakteristike predhipertenzije .....	11
1.3 Napomene o upali i arterijskoj hipertenziji .....	16
1.4 Interleukin-6 (IL-6) .....	18
1.5 Leukociti i oštećenje ciljnih organa u arterijskoj hipertenziji .....	19
1.6 C-reaktivni protein .....	20
1.7 Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF alfa).....	23
1.8 Čimbenik rasta hepatocita (HGF) .....	25
1.9 Transformirajući čimbenik rasta beta (TGF beta).....	28
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>30</b>
2.1 Hipoteza .....	30
<b>3. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>31</b>
3.1 Opći cilj.....	31
3.2 Specifični ciljevi .....	31
3.3 Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos .....	31
<b>4. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>32</b>
4.1 Ispitanici.....	32
4.2 Metode .....	34
4.2.1 Anamneza i pregled.....	34
4.2.2 Laboratorijske metode .....	36
4.2.3 Statističke metode.....	38
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>39</b>
5.1 Deskripcija numeričkih, ordinalnih i nominalnih varijabli za skupine .....	39
5.2 Koncentracije čimbenika rasta hepatocita (HGF) .....	53
5.3 Praćenje ispitanika ( <i>follow-up</i> ) .....	75
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>77</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>83</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>84</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>85</b>
<b>10. LITERATURA.....</b>	<b>86</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>108</b>

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

**ABI** – gležanjski indeks (eng. *Ankle Brachial Indeks*)

**ACE** – angiotenzin-konvertirajući enzim (eng. *Angiotensin Converting Enzyme*)

**ACR** – omjer koncentracije albumina i kreatinina u urinu (eng. *Albumin-Creatinine Ratio*)

**AH** – arterijska hipertenzija

**ANOVA** – analiza varijance (eng. *Analysis of Variance*)

**AT** – arterijski tlak

**CD25** – eng. *Cluster of Differentiation 25*

**CRP** – C-reaktivni protein

**DASH** – plan prehrane za liječenje arterijske hipertenzije (eng. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

**DAT** – dijastolički arterijski tlak

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina (eng. *Deoxyribonucleic Acid*)

**eGFR** – procijenjena glomerularna filtracija (eng. *Estimated Glomerular Filtration Rate*)

**EKG** – elektrokardiogram

**ENaC** – epitelni kanalić za natrij (eng. *Epithelial Sodium Channel*)

**ESH** – Europsko društvo za arterijsku hipertenziju (eng. *European Society for Hypertension*)

**FGF** – čimbenik rasta fibroblasta (eng. *Fibroblast Growth Factor*)

**GAB1** – vezni protein za GRB2 (eng. *GRB2-Associated-Binding Protein 1*)

**GM-CSF** – čimbenik koji stimulira rast kolonija granulocita i makrofaga (eng. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*)

**GRB2** – protein 2 vezan na receptor čimbenika rasta (eng. *Growth Factor Receptor-Bound Protein 2*)

**GUK** – glukoza u krvi

**H** – vrijednost Kruskal-Wallisova testa

**HGF** – čimbenik rasta hepatocita (eng. *Hepatocyte Growth Factor*)

**HLA DR** – humani leukocitni antigen, DR-izotip (eng. *Human Leukocyte Antigen – DR Isotype*)

**IL-6** – Interleukin-6

**ITM** – indeks tjelesne mase

**JNC 7** – Američki nacionalni odbor za prevenciju, otkrivanje, evaluaciju i liječenje arterijske hipertenzije (eng. *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*)

**KDIGO** – Poboljšavanje globalnih ishoda bubrežnih bolesti (eng. *Kidney Disease Improving Global Outcome*)

**MAPK** – protein-kinaza aktivirana mitogenom (eng. *Mitogen-Activated Protein Kinases*)

**MS** – metabolički sindrom

**mTOR** – ciljno mjesto rapamicina kod sisavaca (eng. *Mammalian Target of Rapamycin*)

**OAT** – optimalni arterijski tlak

**OCO** – oštećenje ciljnih organa

**P** – statistička vjerojatnost (engl. *Probability*)

**PI3K** – fosfatidilinozitol 3-kinaze (eng. *Phosphatidylinositol 3-Kinases*)

**PWV** – brzina pulsno vala (eng. *Pulse Wave Velocity*)

**RAAS** – renin-angiotenzinski aldosteronski sustav

**rS** – Spearmanov koeficijent povezanosti

**SAT** – sistolički arterijski tlak

**SD** – standardna devijacija

**SZO** – Svjetska zdravstvena organizacija

**t** – vrijednost Studentova testa T

**STAT3** – pretvarač signala i aktivator transkripcije 3 (eng. *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*)

**TGF beta** – transformirajući čimbenik rasta beta (eng. *Transforming Growth Factor Beta*)

**TNF alfa** – čimbenik nekroze tumora alfa (eng. *Tumor Necrosis Factor Alpha*)

**Tyr** – aminokiselina tirozin

**U** – vrijednost Mann-Whitneyjevog testa

**VEGF** – vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

**$\chi^2$**  – vrijednost testa proporcija (engl. *Chi-Square Test*)



## 1. UVOD I SVRHA RADA

### 1.1 Uvodne napomene o arterijskoj hipertenziji i klasifikaciji vrijednosti arterijskoga tlaka

Povišen arterijski tlak (AT) nezavisni je kardiovaskularni rizični čimbenik, a epidemiološka povezanost između AT-a i kardiovaskularnoga rizika proteže se već od vrlo niskih vrijednosti AT-a (tj. već od sistoličkoga arterijskog tlaka od 115 mmHg). Postoji kontinuirana povezanost vrijednosti AT-a i bolesti srca i krvnih žila te bubrežnih bolesti, a granica između normotenzije i arterijske hipertenzije (AH) donekle je proizvoljna (1). No, u praktičnome se radu ipak određuju granične vrijednosti koje definiraju AH radi jednostavnijega postavljanja dijagnoze i donošenja odluka o liječenju.

Arterijska se hipertenzija (AH) opisuje kao vrijednost AT-a na kojoj prednosti liječenja (koje može biti farmakološko i nefarmakološko) nedvosmisleno nadmašuju rizike liječenja, a dobrobit liječenja dokazana je kliničkim ispitivanjima (1,2). Dokazi koji su prikupljeni u istraživanjima daju osnovu za definiciju i klasifikaciju AH-e te se ona definira kao vrijednost sistoličkoga arterijskog tlaka (SAT)  $\geq 140$  mmHg i dijastoličkoga arterijskog tlaka (DAT)  $\geq 90$  mmHg kada je AT mjeren u liječničkoj ordinaciji (1, 3). Navedene vrijednosti „odabrane” su kao granične (eng. *cut off*) jer je nedvojbeno dokazano kako je liječenje u osoba koje imaju ove vrijednosti AT-a korisno. Navedena klasifikacija vrijedi za mlađe odrasle osobe te sredovječne i starije osobe, dok se u djece i adolescenata koriste centili. Klasifikacije AH-e prema smjernicama JNC-a 7 i ESH-a prikazane su u tablicama 1 i 2 (1, 3).

**Tablica 1.** Klasifikacija arterijskoga tlaka prema smjernicama JNC-a 7 (3)

<b>Klasifikacija</b>	<b>Sistolički arterijski tlak (mmHg)</b>	<b>Dijastolički arterijski tlak (mmHg)</b>
<b>Optimalni arterijski tlak</b>	< 120	< 80
<b>Predhipertenzija</b>	120 - 139	80 - 89
<b>Hipertenzija I. stupnja</b>	140 - 150	90 - 99
<b>Hipertenzija II. stupnja</b>	> 160	> 100

**Tablica 2.** Klasifikacija arterijskoga tlaka prema smjernicama ESH-a (1)

<b>Klasifikacija</b>	<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>
<b>Optimalni AT</b>	< 120	< 80
<b>Normalni AT</b>	120 - 129	80 - 84
<b>Visoko normalni AT</b>	130 - 139	85 - 89
<b>Hipertenzija I. stupnja</b>	140 - 159	90 - 99
<b>Hipertenzija II. stupnja</b>	160 - 179	100 - 109
<b>Hipertenzija III. stupnja</b>	≥ 180	≥ 110
<b>Izolirana sistolička hipertenzija</b>	≥ 140	< 90

AT - arterijski tlak

Na temelju vrijednosti AT-a izmjerenoga u liječničkoj ordinaciji procjenjuje se da je AH u 2015. godini bila prisutna u 1,13 milijardi ljudi s preko 150 milijuna u srednjoj i istočnoj Europi (2). Ukupna prevalencija AH-e u odraslih osoba iznosi oko 30 – 45 %, s globalnom standardiziranom prevalencijom od 24 % u muškaraca i 20 % u žena. Ovako visoka prevalencija AH-e uočena je diljem svijeta, tj. u svim zemljama bez obzira na njihov gospodarski razvoj (2). AH se razvija tijekom života te je prevalencija u ljudi starijih od 60 godina veća od 60 % (2). Starenjem stanovništva, sjedilačkim načinom života i povećanjem tjelesne mase prevalencija AH-e u svijetu i dalje će rasti (1). Bez obzira na veliku količinu podataka, kliničkih istraživanja i znanja o AH-i, ona se i dalje diljem svijeta ne liječi adekvatno, tj. kod velikoga broja bolesnika ne postižu se ciljne vrijednosti AT-a (1). Posljedično, AH ostaje glavni preventabilni uzrok kardiovaskularnih bolesti i smrti u svijetu (1).

Povišen AT bio je vodeći globalni uzrok preranoj smrti u 2015. godini uzrokujući gotovo 10 milijuna smrti u svijetu (4). Najveći broj smrti povezanih s povišenim AT-om posljedica su ishemijske bolesti srca (4,9 milijuna), hemoragijskoga moždanog udara (2,0 milijuna) i ishemijskoga moždanog udara (1,5 milijuna) (4). AH usko je povezana i s povećanim rizikom od razvoja atrijske fibrilacije, a također se povezuje i s povećanim rizikom od kognitivnoga oštećenja i demencije (5-7). Kontinuirana povezanost AT-a i rizika od kardiovaskularnih bolesti uočena je u svim dobnim i u svim etničkim skupinama (8 - 10). Visok SAT bolji je prediktor kardiovaskularnih komplikacija nakon 50. godine života, dok je visok DAT bolji prediktor u mlađih od 50 godina (8, 11, 12). DAT pada tijekom starenja kao posljedica krutosti arterija, te stoga s dobi sistolički AT ima veću ulogu kao čimbenik rizika (11).

U sredovječnih i starijih ljudi povećan tlak pulsa, koji se definira kao razlika između vrijednosti SAT-a i DAT-a, ima dodatne nepovoljne učinke i negativan prognostički značaj (13). U tablici 3 navedeni su dodatni čimbenici koji utječu na kardiovaskularni rizik u bolesnika s AH-om (1).

**Tablica 3.** Čimbenici koji utječu na kardiovaskularni rizik u osoba s arterijskom hipertenzijom  
(1)

<b>Demografske karakteristike i laboratorijski parametri</b>
Spol (muški > ženski)
Dob
Pušenje
Ukupni i HDL kolesterol
Mokraćna kiselina u krvi
Šećerna bolest
Prekomjerna tjelesna masa
Obiteljska anamneza kardiovaskularne bolesti u ranijoj dobi (muškarci < 55 godina, žene < 65 godina)
Arterijska hipertenzija u obitelji
Rana menopauza
Sjedilački način života
Psihosocijalni i socioekonomski faktori
Puls > 80/min u mirovanju
<b>Asimptomatsko oštećenje ciljnih organa</b>
Krutost arterija
Tlak pulsa > 60 mmHg u starijih ljudi
Karotidno-fermoralni PWV > 10 m/s
Znakovi hipertrofije lijeve klijetke u EKG-u
Ehokardiografski znakovi hipertrofije lijeve klijetke
Albuminurija
Umjereno ili teško kronično bubrežno oštećenje
Uznapredovala retinopatija – hemoragije ili eksudati
Ankle Brachial Index < 0,9
<b>Utvrđena srčana, krvožilna ili bubrežna bolest</b>
Cerebrovaskularne promjene: ishemični moždani udar, moždano krvarenje, tranzitorna ishemična ataka
Infarkt miokarda, angina pectoris
Aterosklerotski promijenjene krvne žile
Srčano popuštanje
Periferna arterijska bolest
Fibrilacija atriya

PWV - eng. *Pulse Wave Velocity*, brzina pulsnoaga vala, EKG – elektrokardiogram

Uz fizikalni pregled, koji otkriva eventualne znakove postojanja sekundarnoga uzroka arterijske hipertenzije, znakove popratnih bolesti i oštećenja ciljnih organa (OCO), potrebno je u svakoga bolesnika učiniti osnovne rutinske pretrage kao što je navedeno u tablici 4 (1). Obilježja na koja je potrebno obratiti pažnju pri pregledu navedena su u tablici 5 (1). Za potvrdu dijagnoze AH-e potrebno je višekratno izmjeriti AT u liječničkoj ordinaciji ili je dijagnozu potrebno potvrditi kontinuiranim 24-satnim mjerenjem arterijskoga tlaka (1).

**Tablica 4.** Rutinske pretrage koje se provode u hipertenzivnih bolesnika (1)

Hemoglobin/hematokrit
Serumska glukoza
Lipidogram
Serumski natrij i kalij
Serumski kreatinin uz izračun glomerularne filtracije
Serumski urati
Jetreni enzimi
Analiza urina – mikroskopski pregled, proteini u urinu, omjer albumin/kreatinin
12-kanalni EKG

EKG - elektrokardiogram

**Tablica 5.** Obilježja na koja je potrebno obratiti pažnju pri pregledu bolesnika s arterijskom hipertenzijom (1)

<b>Tjelesna građa</b>
Tjelesna masa i visina, indeks tjelesne mase
Opseg struka
<b>Znakovi oštećenja ciljnih organa</b>
Neurološki pregled i kognitivni status
Pregled očne pozadine radi otkrivanja hipertenzivne retinopatije
Auskultacija srca, palpacija i auskultacija karotidnih arterija
Palpacija perifernih pulseva
Mjerenje arterijskoga tlaka na obje ruke radi otkrivanja ev. razlike u tlakovima – potrebno je učiniti barem jedanput
<b>Sekundarna hipertenzija</b>
Inspekcija kože – <i>cafe-au-lait</i> mrlje u neurofibromatozi (feokomocitom)
Palpacija bubrega – uvećanje kod policistične bolesti bubrega
Auskultacija srca i renalnih arterija – šum kod koarktacije aorte ili renovaskularne hipertenzije
Usporedba radijalnog i femoralnog pulsa – oslabljen femoralni puls kod koarktacije aorte
Klinički znakovi Cushingovoga sindroma ili akromegalije
Klinički znakovi bolesti štitne žlijezde

Poznato je da AH uzrokuje OCO, a to podrazumijeva strukturne ili funkcionalne promjene u arterijama ili organima: srcu, mozgu, očima i bubrezima. Navedena oštećenja ciljnih organa markeri su razvijene pretkliničke ili asimptomatske kardiovaskularne bolesti (1). Oštećenja ciljnih organa česta su kod teže ili dugotrajnije AH-e, no mogu se naći i u blažih kliničkih slika. Uz češću i dostupniju dijagnostiku oštećenje se dijagnosticira sve ranije u hipertenzivnih bolesnika (1). Ako u bolesnika postoji OCO, postoji i veći kardiovaskularni rizik koji postaje još veći ukoliko postoji oštećenje više organa. Ukoliko se otkrije rano, na OCO se može pozitivno utjecati antihipertenzivnom terapijom i promjenama loših životnih navika, no u dugotrajnoj AH-i OCO se ne može popraviti unatoč boljoj regulaciji AT-a (1).

**Tablica 6.** Evaluacija oštećenja ciljnih organa uzrokovanih arterijskom hipertenzijom (1)

Bazična evaluacija	Interpretacija
12-kanalni EKG	Otkrivanje hipertrofije lijeve klijetke, srčanoga ritma i frekvencije
Omjer albumina i kreatinina u urinu	Otkrivanje bubrežnoga oštećenja
Serumski kreatinin uz izračun glomerulske filtracije	Otkrivanje bubrežnoga oštećenja
Fundoskopija	Otkrivanje hipertenzivne retinopatije
Dodatna evaluacija	Interpretacija
Ehokardiografija	Evaluacija srčane strukture i funkcije
Ultrazvuk karotidnih arterija	Otkrivanje aterosklerotskih plakova, osobito u pacijenata s poznatom aterosklerozom ili anamnezom moždanoga udara
Ultrazvuk i doplerski pregled abdomena	Pregled bubrega – veličine i oblika, pregled kanalnoga sustava Pregled aorte – postojanje ev. aneurizme ili aterosklerotskih plakova Pregled nadbubrežnih žlijezda – moguće je vidjeti samo velike tvorbe, CT ili MR pretrage su izbora za nadbubrežne žlijezde Doplerski pregled – radi isključivanja renovaskularne hipertenzije, osobito ako postoji nesrazmjer u veličini bubrega
PWV	Indeks krutosti aorte
ABI	Otkrivanje ev. arterijske insuficijencije donjih udova
Ispitivanje kognitivnih funkcija	Pretraga bolesnika u kojih postoji sumnja na kognitivno oštećenje
Slikovni prikaz mozga	Prikaz ishemičnoga ili hemoragijskoga oštećenja mozga

PWV - engl. *Pulse Wave Velocity* - brzina pulsnoga vala, ABI - engl. *Ankle Brachial Index*, MR - magnetska rezonanca, CT - kompjutorska tomografija, EKG - elektrokardiogram



Liječenje AH-e može biti farmakološko i/ili nefarmakološko. Usvajanje zdravih životnih navika može spriječiti ili odgoditi pojavu AH-e te smanjiti rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti (1,14,15).

U hipertenzije 1. stupnja promjene životnih navika mogu biti dovoljno učinkovite u snižavanju AT-a te se farmakološka terapija može izostaviti ili odgoditi. Usvajanje zdravih navika savjetuje se i osobama s višim stupnjevima AH-e ili oštećenjem organa, no farmakološka terapija se u ovih bolesnika ipak ne smije izostaviti. Nedostatak nefarmakološkoga liječenja činjenica je da bolesnici teže ustraju u održavanju zdravoga načina života tijekom duljega vremenskog perioda (16).

Preporučene zdrave navike koje snižavaju AT su: ograničavanje unosa kuhinjske soli prehranom, umjerna konzumacija alkohola, unošenje većih količina voća i povrća prehranom, smanjenje tjelesne mase i redovita fizička aktivnost (1,14,15). Pušenje duhanskih proizvoda može povisiti AT te se svakako preporuča prestanak pušenja (1,14,15).

Većini bolesnika bit će potrebna i terapija lijekovima uz već spomenute nefarmakološke mjere kako bi se postigla optimalna kontrola AH-e. Lijekovi za liječenje AH-e mogu se svrstati u pet glavnih skupina: ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala i diuretici. Učinkovitost ovih skupina lijekova dokazana je meta-analizama te bi lijekovi koji pripadaju ovim skupinama trebali činiti temelj farmakološke terapije AH-e (17 - 20).

Druge „sporedne” skupine antihipertenzivnih lijekova manje su proučavane (npr. alfa-blokatori i lijekovi s centralnim djelovanjem). Lijekovi iz tih skupina mogu biti korisni kao dodatna terapija u bolesnika čiji se AT ne može adekvatno kontrolirati kombinacijama antihipertenziva iz glavnih skupina (1).

Smjernice za liječenje AH-e kreirale su dosad mnogo različitih strategija za početak i nadogradnju farmakoterapije (1, 3, 14). U ranijim smjernicama Europskoga društva za arterijsku hipertenziju naglasak je bio na uvođenju monoterapije uz korekciju doze ili zamjenu jednoga lijeka drugim (14). Međutim, povećanje doze istoga lijeka dovodi do maloga dodatnog sniženja AT-a, ali povećava rizik od razvoja nuspojava te se nove smjernice fokusiraju na stupnjevito uvođenje terapije i nadgradnju drugim lijekovima (1). Unatoč svim strategijama, regulacija AH-e u cijelome je svijetu nezadovoljavajuća. Bez obzira na regiju, gospodarstvo zemlje i njezino bogatstvo globalno se liječi samo 40 % bolesnika s AH-om, a 35 % njih postiže

AT < 140/90 mmHg (2). Aktualne smjernice Europskoga društva za arterijsku hipertenziju preporučaju strože ciljeve; AT bi trebao biti < 130/80 mmHg u općoj populaciji te  $\leq$  140/90 mmHg u starijih bolesnika, što će postizanje ciljnih vrijednosti AT-a učiniti još izazovnijim (1).

## 1.2 Karakteristike predhipertenzije

U posljednje vrijeme sve je više pažnje usmjereno na skupinu osoba koje imaju SAT 120 - 139 mmHg i/ili DAT 80 - 89 mmHg. Navedene vrijednosti klasificirane su kao predhipertenzija prema smjernicama JNC-a 7 (3), dok smjernice Europskoga društva za arterijsku hipertenziju smatraju da je AT „visoko normalan” ukoliko SAT iznosi 130 - 139 mmHg, a DAT 80 - 89 mmHg (1). Predhipertenzija se ne smatra bolešću i nije uvriježena dijagnoza u kliničkome radu, iako predhipertenzivne osobe imaju povećan kardiovaskularni rizik te je dvaput vjerojatnije da će razviti AH-u nego osobe s optimalnim AT-om, tj. nižim od 120/80 mmHg (21 - 23). Ime za raspon AT-a koji se nalazi između onoga što je očito normalno i onoga što je definitivno AH promijenilo se iz „prolazne hipertenzije” u 1940-ima, preko „granične hipertenzije” u 1970-ima u „visoko normalni arterijski tlak” u 1990-ima, a od 2003. godine u predhipertenziju (24). Naime, zbog novih podataka o riziku da se u pojedinaca tijekom života razvije AH, kao i podataka o povećanome riziku od kardiovaskularnih komplikacija koje su povezane s vrijednostima AT-a koji se prije smatrao normalnim, izvještaj JNC-a 7 uveo je novu klasifikaciju koja uključuje pojam predhipertenzije (3). Bez obzira na terminologiju, ne mijenja se činjenica da je to preteča AH-e i povezana je s većim morbiditetom i smrtnim slučajevima od kardiovaskularnih uzroka (24). Stoga je svrha ove nove „oznake” rano prepoznavanje osoba u kojih bi se promjenom životnih navika mogao sniziti AT te smanjiti rizik razvoja AH-e (3). Godišnja incidencija AH-e u predhipertenzivnih osoba kreće se oko 4 % u muškaraca i žena (23). Starije osobe te osobe s niskom razinom obrazovanja, abdominalnom debljinom, lošom prehranom u smislu nepridržavanja mediteranske dijete i povišenom upalnim markerima (CRP), predstavljaju model predhipertenzivnih osoba koje su sklone razvoju AH-e (23).

TROPHY studija pokazala je da se u gotovo dvije trećine neliječenih osoba s predhipertenzijom razvila AH u razdoblju od četiri godine, dok je u osoba koje su uzimale kandesartan rizik razvoja AH-e bio značajno snižen (24). Neka istraživanja pokazuju da predhipertenzivne osobe češće imaju dislipidemiju i inzulinsku rezistenciju od osoba s optimalnim AT-om (23, 25). Poznato je da debljina utječe na razvoj AH-e. No postoje i rezultati koji ukazuju da povišeni AT utječe na razvoj pretilosti, a uzrok navedenom povišeni je tonus simpatikusa u osoba s povišenim AT-om (26). Naime, pri povišenom tonusu simpatikusa dolazi do smanjenja broja  $\beta$  receptora na stanicama, što dovodi do smanjene mogućnosti potrošnje energije, zbog čega osobe s AH-om teže mogu smršaviti (26).

Faktori rasta posredovani stimulacijom simpatičkoga živčanog sustava i prekomjernom aktivnošću renin-angiotenzinskoga sustava potiču nastajanje vaskularne hipertrofije i izravnim i hemodinamskim učincima (26). Povišene koncentracije noradrenalina u krvi kao i reninske aktivnosti plazme nađene su u osoba koje imaju predhipertenziju (27, 28). Uočeno je da kod ljudi liječenje AH-e inhibitorima angiotenzin-konvertirajućega enzima (ACE) ili blokatorima angiotenzinskih receptora (ali ne i beta-blokatorima) može smanjiti gore navedenu vaskularnu hipertrofiju (29).

Rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti raste s porastom AT-a, uključujući i vrijednosti AT-a koje su ranije smatrane urednim (30). Rizik smrti od moždanoga i srčanoga udara dvostruko je veći u osoba koje imaju SAT 135 mmHg u odnosu na one koje imaju SAT 115 mmHg (31). U usporedbi s OAT-om osobe s predhipertenzijom imaju 66 % veći rizik mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (32). Budući da se radi o velikomu broju predhipertenzivnih osoba u općoj populaciji, morbiditet i mortalitet koji se veže uz ovu skupinu nije zanemariv (33). U modelu koji se temelji na pretpostavljenome dvadesetogodišnjem praćenju kohorte iz studije NHANES I, pretpostavlja se da se 9,4 % smrti može pripisati predhipertenziji (34).

U svjetlu navedenih činjenica postavlja se pitanje je li opravdano liječiti osobe s predhipertenzijom s pretpostavkom da se navedeni rizici mogu smanjiti ukoliko se snizi AT. Terapijski cilj je stoga sniziti AT, prevenirati porast AT-a u starijoj životnoj dobi te prevenirati razvoj kardiovaskularnih bolesti (34). Terapijske se opcije, za sada, temelje na nefarmakološkim mjerama kao što je prikazano u tablici 7, a farmakološko liječenje uvodi se ovisno o drugim faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (3).

**Tablica 7.** Nefarmakološko liječenje predhipertenzije (3)

Terapijska mjera	Preporuka	Učinak na sniženje AT-a	Učinak na incidenciju ili prevalenciju AH-a
DASH dijeta	Unos 4 - 5 obroka voća na dan	3,5 mmHg	Snižavanje prevalencije za 62 %
	Unos 4 - 5 obroka povrća na dan		
	Unos 2 - 3 nemasna mliječna obroka na dan		
	Unos < 25 % masti		
Gubitak tjelesne mase	Sniženje arterijskoga tlaka i bez postizanja idealnoga ITM-a	1 mmHg po kg izgubljene mase	Snižavanje incidencije za 42 %
Smanjeni unos natrija	< 2400 mg/dan	2 mmHg	Snižavanje incidencije za 38 %
Fizička aktivnost	Umjerena fizička aktivnost 30 minuta	3 - 4 mmHg	Nema podataka
Umjereni unos alkohola	< 60 ml za muškarce i < 30 ml za žene	3,5 mmHg	Nema podataka

DASH dijeta - engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, plan prehrane za liječenje AH-e, AT - arterijski tlak, AH – arterijska hipertenzija, ITM - indeks tjelesne mase

DASH dijeta (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) osmišljena je kako bi se iskoristio terapijski učinak mikro i makronutrijenata na sniženje AT-a (35). Stoga je DASH dijeta bogata kalijem, koji se nalazi u voću i povrću, te kalcijem iz mliječnih proizvoda, dok je unos masti (osobito zasićenih) smanjen. Ograničen je i unos mesa i slatkiša. DASH studija dizajnirana je kako bi se ispitala učinkovitost prehrane na sniženje AT-a, izuzev već poznatih učinaka smanjenog unosa natrija i gubitka na tjelesnoj masi (36). Studija je uključila i osobe s predhipertenzijom (36, 37).

U usporedbi s uobičajenom „zapadnjačkom” prehranom DASH dijeta reducirala je sistolički AT za 5,5 mmHg i dijastolički AT za 3,0 mmHg, dok je u predhipertenzivnih ispitanika redukcija AT-a iznosila 3,5 mmHg za sistolički i 2,1 mmHg za dijastolički AT. DASH dijeta pokazala se učinkovitom za široku populaciju, djelotvorno je snizila AT u oba spola, kod starijih i mlađih osoba te u osoba različitih rasa (38). Učinak DASH dijete u predhipertenzivnih bolesnika potvrđen je i studijom „DASH sodium” i „PREMIER” (39, 40), a predhipertenzivne vrijednosti AT-a reducirane su do optimalnih vrijednosti u 62 % ispitanika koji su se pridržavali DASH dijete (41).

Gubitak tjelesne mase ima značajan i dosljedan učinak na snižavanje AT-a, čak i ako se ne postigne normalni ITM. U metaanalizi 25 studija pokazano je da u predhipertenzivnih ispitanika gubitak na masi od jednoga kilograma snižava sistolički i dijastolički AT za 1 mmHg (42). Gubitak na masi povezan je sa smanjenjem incidencije AH-e za 42 % u prehipertenzivnih ispitanika čija je tjelesna masa bila 110 % do 165 % od idealne (43).

Razne epidemiološke studije pokazuju korelaciju između smanjena unosa kuhinjske soli prehranom i visine AT-a (44, 45). U predhipertenzivnih osoba smanjeni unos kuhinjske soli za 76 mmol u danu snižava sistolički AT za 1,9 mmHg, a dijastolički za 1,1 mmHg (46). Iako se učinak ne čini velik, smanjenje unosa kuhinjske soli za 44 mmol po danu može smanjiti incidenciju AH-e u predhipertenzivnih osoba za 38 % (47).

Brojne su studije pokazale negativnu korelaciju između fizičke aktivnosti i razvoja AH-e, a učinak nije nužno vezan uz gubitak tjelesne mase (48 - 51). Jedna je meta-analiza pokazala da fizička aktivnost snižava AT za 3 - 4 mmHg u predhipertenzivnoj populaciji te je za navedeni učinak dovoljna umjerena fizička aktivnost (51).

Umjerena konzumacija alkohola ima povoljni učinak na snižavanje AT-a, što je dokazano i u predhipertenzivnih ispitanika (52). Neovisno o drugim čimbenicima unos 60 ml alkohola u

muškaraca ili 30 ml u žena snižava sistolički AT u predhipertenzivnih za više od 3,5 mmHg (52).

Temeljem svega navedenog sve se spomenute nefarmakološke mjere preporučaju za sniženje AT-a u osoba s predhipertenzijom (3). Nijedna od ovih mjera nije se pokazala kao opasna ili štetna za zdravlje, a učinak je dokazan u oba spola te u svim dobnim skupinama i rasama. Istovremeno provođenje više navedenih nefarmakoloških mjera dovodi do jačega snižavanja AT-a i potencijalne redukcije incidencije AH-e za 50 % (37-41, 43, 53).

Prema smjernicama JNC-a 7 farmakološko se liječenje predhipertenzije preporuča ukoliko promjena životnih navika ne snizi AT na manje od 130/80 mmHg u osoba koje boluju od šećerne bolesti ili kronične bubrežne bolesti (3). Iako prednost farmakološke terapije u predhipertenzivnih bolesnika s ovim komorbiditetima u odnosu na nefarmakološku terapiju nije sasvim jasno dokazana, s obzirom na ukupni kardiovaskularni rizik, ona se ipak čini opravdana (3, 54).

Za osobe s predhipertenzijom koje nemaju navedene komorbiditete farmakološka terapija za sada nije opravdana. Preporučene promjene životnih navika utječu prije svega na stanja koja su često uzrok predhipertenziji, a to su debljina, nezdrava prehrana i nedostatak fizičke aktivnosti (34).

Prema smjernicama Europskoga društva za arterijsku hipertenziju u terapijskom smislu preporuča se promjena životnih navika u osoba s „visoko normalnim” AT-om (130 - 139/80 - 89 mmHg), osim u osoba u kojih su verificirane kardiovaskularne komplikacije ili koronarna bolest. U tih se bolesnika preporuča i farmakološko liječenje (1).

Smjernice Američkoga društva za arterijsku hipertenziju iz 2017. godine AT vrijednosti 130 - 139 ili 80 - 89 mm Hg klasificiraju kao arterijsku hipertenziju I. stupnja (prema istim smjernicama normalan AT definiran je kao < 120/< 80 mm Hg; povišen AT 120 - 129/< 80 mm Hg, a stupanj hipertenzije 2 je AT  $\geq$  140 ili  $\geq$  90 mm Hg). Slično smjernicama Europskoga društva za arterijsku hipertenziju već se i za ove vrijednosti AT preporuča farmakološka terapija ukoliko su prisutne kardiovaskularne komplikacije, no također i u sklopu primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti ukoliko je procijenjeni 10-godišnji rizik  $\geq$  10 % (55).

### 1.3 Napomene o upali i arterijskoj hipertenziji

Iako mehanizmi na kojima se temelji razvoj kardiovaskularnih bolesti u osoba s AH-om još uvijek nisu u potpunosti objašnjeni, sve više dokaza upućuje na to da važnu ulogu posrednika ima upala (56 - 58). To se očituje kroz povišene razine upalnih markera kao što je C-reaktivni protein (CRP). Povišena koncentracija CRP-a povezana je s nekoliko aterogenih čimbenika uključujući hiperglikemiju, inzulinsku rezistenciju i dijabetes.

Prethodne studije ukazale su na pozitivan odnos između koncentracije CRP-a i AT-a (59). U istraživanju *Helsinki Heart Study* potvrđeno je da istovremeno prisutan SAT  $\geq$  150 mm Hg i CRP > 2.7 mg/L povisuje značajnije rizik za infarkt miokarda i smrt od koronarne bolesti u usporedbi sa samo povišenim AT-om (60). Studije pokazuju da je povećanje prevalencije AH-e povezano sa svakim povećanjem koncentracije CRP-a (61). Od ostalih upalnih pokazatelja zabilježena je povišena vrijednost leukocita i fibrinogena u predhipertenzivnih osoba, kao i drugih faktora upale i promotora ateroskleroze (TNF alfa, IL-6, homocisteina) (61, 62). No rezultati studija o povezanosti interleukina-6 (IL-6) i AH-e bili su kontradiktorni (63, 64). Neke su studije pokazale pozitivnu povezanost između razine faktora tumorske nekroze alfa i AH-e (65-67), ali druge nisu (68).

Kao što je ranije napomenuto, studije su pokazale da su važni sustavi regulacije AT-a, npr. renin-angiotenzinski sustav i simpatikus povezani s proinflamatornim citokinima, npr. s IL-6 i TNF-om alfa. Simpatikus stimulira oslobađanje proinflamatornih citokina, a simpatički neuroni mogu također biti izvor citokina (61, 62). Postoje eksperimentalni dokazi i da proinflamatorni citokini mogu aktivirati simpatikus (62). Angiotenzin II pojačava sintezu TNF-a alfa i IL-6 (69). U tijeku su studije (Webb i sur., Medical College of Georgia - neobjavljeno) koje istražuju utjecaj IL-6 u povisivanju aktivnosti enzima Rho-kinaze, koji ima važnu ulogu u razvoju arterijske hipertenzije (70,71).

Budući da proizvodnju CRP-a u hepatocitima reguliraju citokini, uglavnom IL-6 i TNF- $\alpha$ , malo je vjerojatno da će bilo koji upalni biljeg u potpunosti odražavati složenost blage kronične upale koja je prisutna kod AH-e (72). Otkrivanje potencijalnog markera upale i težine AH-e dodatno komplicira činjenica da učinak jednoga citokina na AH-u ulazi u interakcije s učincima drugih citokina (73). Potrebno je svakako napomenuti da kod određivanja serumskih koncentracija citokina u ispitanika postoji mogućnost da izmjerene vrijednosti budu ispod donje granice



osjetljivosti testova. To se događa zbog njihove uobičajeno niske koncentracije u cirkulaciji (73).

Upala i proupalni citokini imaju ulogu i pri razvoju koronarne bolesti (74, 75). Mehanizam nastanka oštećenja krvnih žila u predhipertenziji vjerojatno je jednak onome u AH-i te se predhipertenzija povezuje sa subkličkom aterosklerozom. Albuminurija je češće prisutna u predhipertenzivnih osoba nego u normotenzivnih osoba (76). Također su češće promjene i na koronarnim arterijama u odnosu na osobe s optimalnim arterijskim tlakom te su povišene vrijednosti upalnih markera kao što su C-reaktivni protein, TNF alfa, oksidirani LDL (56, 57, 77, 78).

Povišene razine upalnih biljega u predhipertenzivnih ispitanika upućuju na zaključak da bi predhipertenzija mogla biti proupalno stanje koje doprinosi povećanju kardiovaskularnoga rizika (57).

#### 1.4 Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) proupalni je citokin koji se oslobađa iz brojnih vrsta stanica uključujući endotelne stanice, stanice glatkih mišića u krvnim žilama i makrofage (79 - 83). Simpatički živčani sustav potiče oslobađanje IL-6 i drugih proupalnih citokina, a simpatički živci također su izvor IL-6 (84, 85). Prethodne studije pokazuju da visoke razine IL-6 koreliraju s povišenim AT-om i mogu biti neovisni čimbenik rizika za AH, no nije jasno dokazana uzročno-posljedična veza (73, 86, 87).

IL-6 stimulira sintezu mnogih reakcijskih proteina akutne faze uključujući CRP, TNF alfa i interleukin-1  $\beta$  (74, 75). Razine CRP-a snažno koreliraju s razinama interleukina-6, sugerirajući da mjerenje CRP-a također neizravno mjeri razinu interleukina-6 (88, 89).

Serumska razina interleukina-6 korelira s razvojem kardiovaskularnih bolesti i viša je u bolesnika s nestabilnom anginom pektoris u odnosu na one sa stabilnom (88, 90). Interleukin-6 ima centralnu ulogu u sistemskom upalnom odgovoru te, uz već spomenuto poticanje sinteze drugih upalnih parametara, utječe na endotelne stanice i trombocite, što objašnjava korelaciju s razvojem ateroskleroze (74).

## 1.5 Leukociti i oštećenje ciljnih organa u arterijskoj hipertenziji

Jedno od važnih pitanja u istraživanjima AH-e jest koji je uzrok pojačanoga oštećenja organa koji prati ovu bolest (91 - 93). Mehanizmi koji uzrokuju disfunkciju endotela kod AH-e su, među ostalima, oksidativni stres i upala. Oksidativni stres može biti rezultat prekomjerne proizvodnje slobodnih radikala kisika ili smanjene razine antioksidansa. Dokazano je da hipertenzivni bolesnici imaju smanjene koncentracije antioksidansa poput vitamina E, vitamina C i superoksid dismutaze (94 – 96). Glutation je unutarstanični i izvanstanični antioksidans, a njegova razina u plazmi može biti koristan pokazatelj za stupanj oksidacijskoga oštećenja (97 – 99).

Dokazi koji su se posljednjih desetljeća akumulirali sugeriraju da funkcija leukocita nije samo u pomaganju imunološkom sustavu, već su izravno uključeni u etiologiju kardiovaskularnih bolesti. Periferni polimorfonuklearni leukociti važna su vrsta upalnih stanica. Jednom aktivirani, polimorfonukleari oslobađaju slobodne radikale kisika i medijatore proteolitičke razgradnje tkiva doprinoseći oksidacijskomu stresu, upali i oštećenju endotela (100). Aktivirani polimorfonukleari potom sami nekrotiziraju što dodatno pojačava upalu. Neke su studije pokazale da je povećani broj leukocita faktor rizika za bolest koronarnih arterija (101, 102). Nekoliko studija također je zabilježilo da je broj perifernih polimorfonukleara povišen u bolesnika s AH-om (95, 96, 103, 104), iako su rezultati oprečni (105).

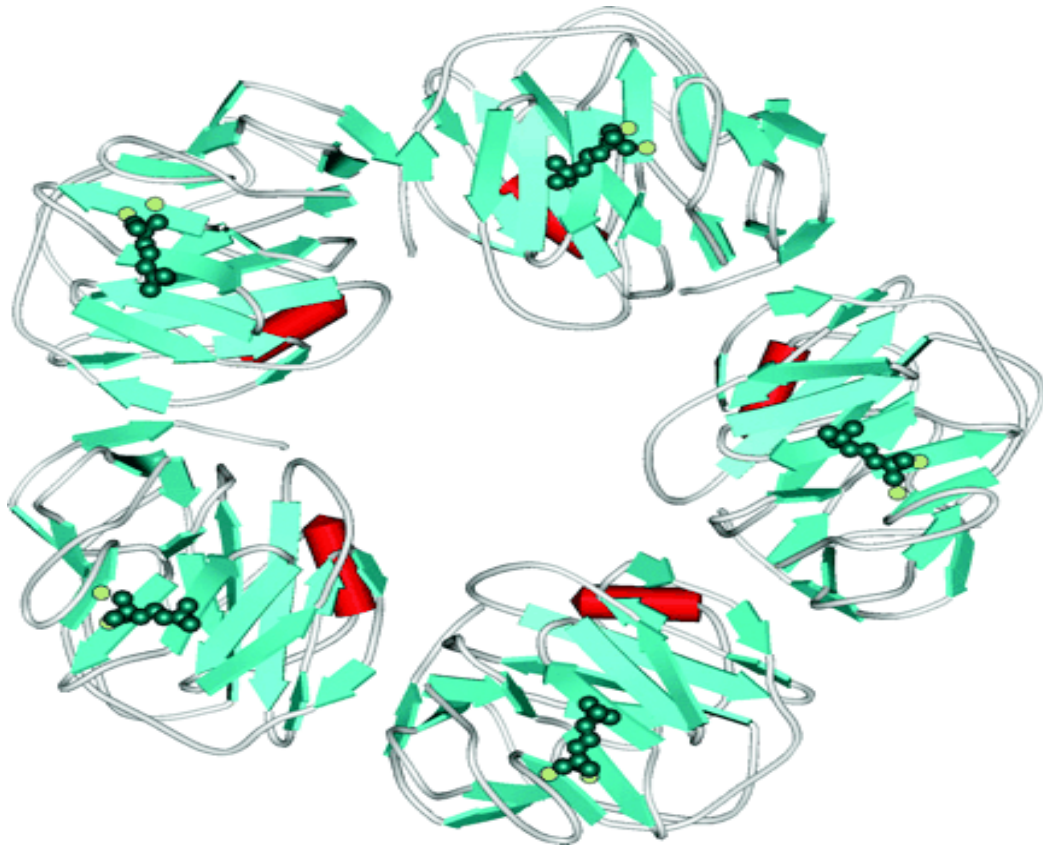
Nadalje, oštećenja tkiva koja nastaju djelovanjem leukocita dokazana su u ishemiji i reperfuzijskom oštećenju miokarda, skeleta, pluća, mišića i crijeva i kod ateroskleroze (106 - 114). Cirkulirajući leukociti, unatoč malom broju u usporedbi s eritrocitima, imaju značajan utjecaj na hemodinamiku mikrocirkulacije, a polimorfonukleari i monociti sposobni su proizvesti radikale kisika i medijatore proteolitičke razgradnje tkiva (115, 116).

Može se stoga zaključiti da je oštećenje ciljnih organa u bolesnika s AH-om barem djelomično povezano s aktivnošću leukocita u cirkulaciji. Na animalnim modelima dokazano je da spontano hipertenzivni štakori imaju značajno veći broj leukocita (granulocita, monocita i limfocita) u krvi, a broj leukocita se povećava s dobi životinje (117).

## 1.6 C-reaktivni protein

C reaktivni protein (CRP) protein je plazme koji sudjeluje u sistemskom odgovoru na upalu. Njegova se koncentracija u plazmi povećava tijekom upalnih stanja, što se već dugo koristi u kliničke svrhe. CRP je molekula koja prepoznaje stanično oštećenje te se veže za određene molekularne strukture koje su prisutne tijekom stanične smrti ili se nalaze na površinama patogena. Njegov brzi serumski rast u roku od nekoliko sati nakon oštećenja tkiva ili infekcije sugerira da doprinosi obrani domaćina i da je dio urođenoga imunološkog odgovora. Kao što je ranije navedeno, prepoznata je i povezanost između maloga povišenja CRP-a i kardiovaskularnih promjena (118).

CRP otkrio je Oswald Avery tijekom istraživanja bolesnika koji su imali infekciju uzrokovanu *Streptococcus pneumoniae* (119). On je dokazao da serumi dobiveni od ispitanika tijekom akutne faze bolesti sadrže protein koji može taložiti polisaharid „C” izveden iz stanične stijenke pneumokoka. Kasnije je identificiran fosfokolin, ligand za CRP u pneumokoknom polisaharidu „C”, a nakon njega je otkriven cijeli niz drugih liganada za CRP (120). Osim interakcije s različitim ligandima, CRP može aktivirati klasični put komplementa, stimulirati fagocitozu i vezati se za receptore imunoglobulina (FcγR) (118). Struktura C-reaktivnog proteina prikazana je na slici 1.



**Slika 1.** Kristalna struktura C-reaktivnoga proteina vezanoga za fosfokolin koji je prikazan tamnozelenom bojom (121). CRP je građen od pet identičnih protomera koji su nekovalentno vezani oko središnje pore. Svaki protomer ima vezno mjesto za fosfokolin - označen svijetlozelenom bojom (izvor: <http://www.jbc.org/content/279/47/48487/F1.expansion>).

U ljudi se razina CRP-a u plazmi može brzo i znatno povećati nakon akutnoga upalnog podražaja što uglavnom odražava povećanu sintezu u hepatocitima. Indukcija CRP-a dio je šire slike ekspresije gena u stanicama jetre tijekom upalnih stanja (tzv. reakcija akutne faze), kada se povećava sinteza mnogih proteina plazme. Najmanje 40 proteina plazme definirani su kao proteini akutne faze na temelju promjena u koncentraciji u cirkulaciji od najmanje 25 % nakon upalnoga podražaja. Ova skupina uključuje proteine zgrušavanja, faktore komplementa, anti-proteaze i transportne proteine, a njihove promjene u koncentraciji vjerojatno doprinose obrambenim sposobnostima (118).

Gen koji kodira CRP smješten je na kratkome kraku 1. kromosoma. Indukcija CRP-a u hepatocitima uglavnom se regulira na transkripcijskoj razini interleukinom-6 (IL-6), a učinak može pojačati i interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (118). I IL-6 i IL-1 $\beta$  kontroliraju ekspresiju mnogih proteinskih gena akutne faze aktivacijom transkripcijskih faktora STAT3, članova obitelji C/EBP i Rel proteina (NF- $\kappa$ B). Jedinstvena regulacija svakoga gena akutne faze posljedica je specifičnih interakcija ovih i drugih transkripcijskih čimbenika na njihovim promotorima induciranim citokinima (122). Izvanhepatička sinteza CRP-a također je uočena u neuronima, aterosklerotskim plakovima, monocitima i limfocitima (123, 124). Mehanizmi koji reguliraju sintezu na tim mjestima nisu sasvim poznati, a malo je vjerojatno da oni bitno utječu na razinu CRP-a u plazmi (118).

Donedavno se cirkulirajuća razina CRP-a ispod 10  $\mu$ g/ml smatrala klinički beznačajnom. Posljednjih je godina mnoštvo studija pokazalo povezanost između blago povišenih razina CRP-a u plazmi, između 3 i 10 mg/l, i rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti, metaboličkoga sindroma i raka debeloga crijeva (118). Smatra se da je u ovim stanjima prisutna niska razina kronične upale koja uzrokuje povišene koncentracije CRP-a. Postoje naznake da je i manji porast CRP-a povezan s nekoliko genskih polimorfizama CRP-a i drugih gena, etničkom pripadnošću, različitim prehrambenim obrascima i pretilošću (118).

Postoji mogućnost da sam CRP igra ulogu u patogenezi ateroskleroze (118). CRP veže fosfolipid oksidiranoga lipoproteina male gustoće, regulira ekspresiju adhezijskih molekula u endotelnim stanicama, povećava unos lipoproteina male gustoće u makrofage, inhibira ekspresiju sinteze dušikovoga oksida u endotelnim stanicama aorte i povećava ekspresiju i aktivnost inhibitora-1 aktivatora plazminogena (125 - 127). Unatoč ovim sugestivnim nalazima, uloga CRP-a u patogenezi ateroskleroze još uvijek nije sasvim utvrđena (118).

## 1.7 Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF alfa)

Čimbenik nekroze tumora alfa (TNF alfa) stanični je signalni protein (citokin) koji ima važnu ulogu u sistemske upali i jedan je od citokina akutne faze. TNF alfa ima učinak na više vrsta stanica i tkiva, a osim u akutnoj upali sudjeluje kao bitan čimbenik i u razvoju kroničnih upalnih procesa. Osim cirkulirajućega TNF alfa u razvoj upale uključen je i njegov prekursor transmembranski TNF alfa (128). Transmembranski TNF alfa pokazuje učinak pri međusobnom kontaktu stanica, dok cirkulirajući TNF alfa može utjecati na razvoj upale daleko od mjesta sinteze. TNF alfa sintetiziraju uglavnom aktivirani makrofagi, iako ga mogu proizvesti i neke druge vrste stanica, npr. pomoćne T-stanice, neutrofili, mastociti, eozinofili, endotelne stanice, adipociti, miociti i neuroni. TNF alfa može se vezati na dva receptora, TNFR1 i TNFR2. TNFR1 eksprimiran je u većini tkiva, dok se TNFR2 obično nalazi u stanicama imunološkoga sustava (128). Kao što je već spomenuto, TNF alfa ima mnogostruke učinke na više vrsta stanica te pridonosi fiziološkom i patofiziološkom odgovoru tkiva (128). Disregulacija proizvodnje TNF alfa povezana je s raznim bolestima uključujući Alzheimerovu bolest, rak, depresiju, psorijazu i upalne bolesti crijeva (129 - 133). Učinak TNF alfa na različite vrste stanica naveden je u tablici 8 (128).

**Tablica 8.** Biološka aktivnost TNF alfa (128)

Ciljna stanica	Učinak
Tumorske stanice (različiti tip)	Citotoksičnost
Limfociti inficirani HIV-om	Stanična smrt
Makrofagi inficirani unutarstaničnim mikroorganizmom	Inhibicija rasta intracelularnoga patogena
Infekcije uzrokovane mikobakterijama	Migracija T-stanica i makrofaga, stvaranje granuloma
Monociti	Sinteza interleukina 10
B stanice	Proliferacija, stvaranje imunoglobulina
T-stanice	Ekspresija HLA DR i CD 25, sinteza GM-CSF
NK stanice	Pojačavanje citotoksične aktivnosti
Endotelne stanice	Stanična smrt, stvaranje progoagulantnih čimbenika, adhezijskih molekula i proupalnih citokina
Masno tkivo	Inhibicija diferencijacije limfocita, lokalna inzulinska rezistencija
Srce	Koncentrična hipertrofija srca
Pluća	Intersticijska upala
Jetra	Hepatitis

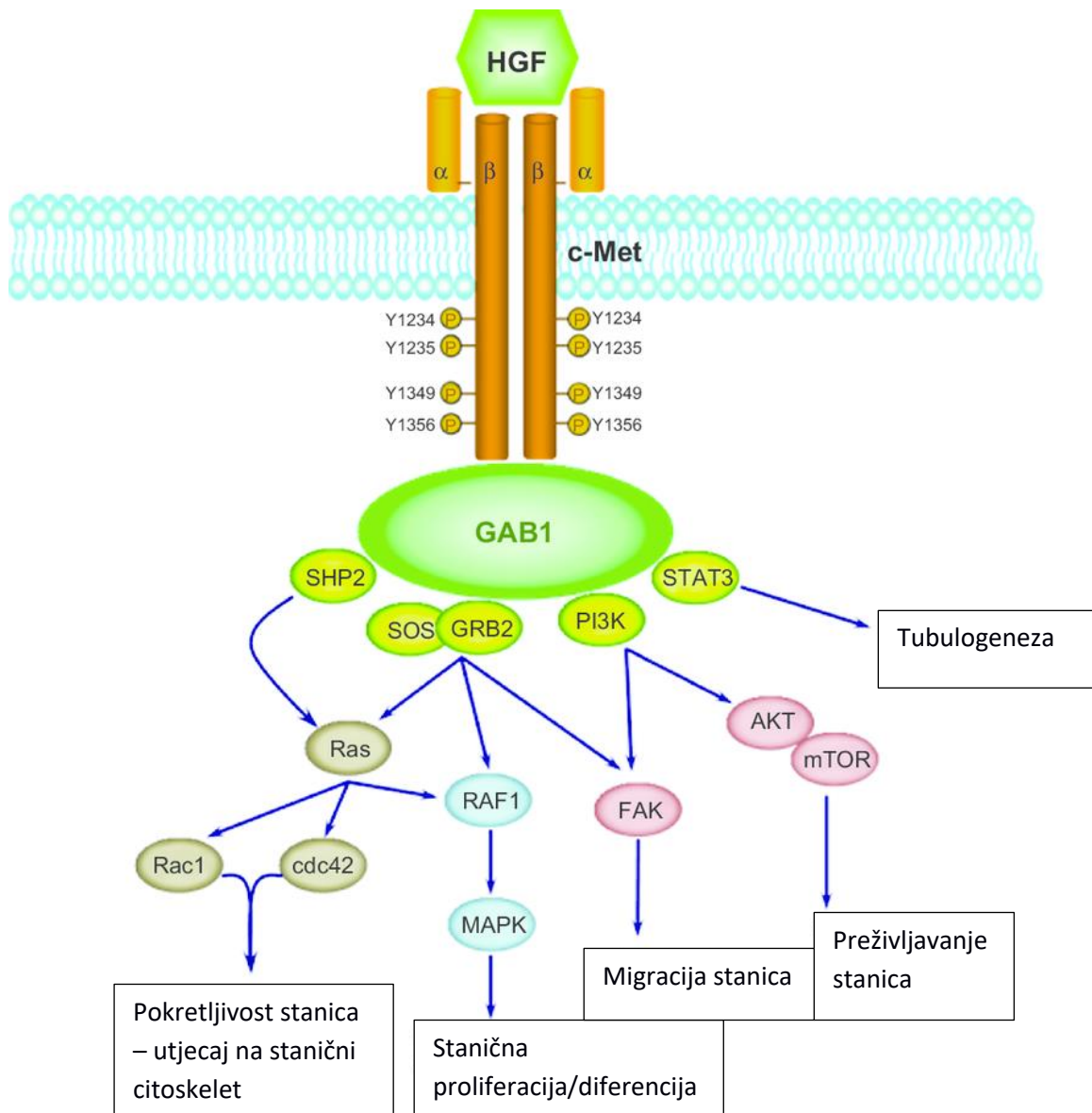
TNF alfa - eng. *Tumor Necrosis Factor Alpha*, čimbenik nekroze tumora alfa, GM-CSF – eng. *Granulocyte-Macrophage Colony - Stimulating Factor*, čimbenik koji stimulira rast kolonija granulocita i makrofaga, HLA DR – eng. *Human Leukocyte Antigen – DR Isotype*, humani leukocitni antigen, DR izotip, CD25 – eng. *Cluster of Differentiation 25*

Prije četrdeset godina otkriven je citotoksični učinak TNF alfa na tumorske stanice što je potvrđeno brojnim studijama. TNF alfa potiče razaranje tumorskih stanica preko aktiviranih limfocita i monocita (134 - 136). Ljudske NK-stanice također posjeduju citotoksični učinak koji je posredovan pomoću TNF alfa (137). Jedna je od glavnih uloga TNF alfa obrana od bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija (128).



## 1.8 Čimbenik rasta hepatocita (HGF)

Poznato je da endotelne stanice izlučuju različite antiproliferativne i vazodilatacijske čimbenike kao što su dušikov oksid i natriuretski peptidi. Prisutnost endotelne disfunkcije, koja je uočena u hipertenzivnih osoba, potencijalno rezultira razvojem ateroskleroze (138-140). Čimbenik rasta hepatocita pleiotropni je čimbenik porijeklom iz mezenhima koji regulira rast, pokretljivost i morfogenezu različitih tipova stanica te se stoga smatra humoralnim posrednikom u interakciji epitela i mezenhima (138). HGF je polipeptid, heterodimerni glikoprotein koji veže heparin i sastoji se od dva lanca (69 kDa i 34 kDa) koji su povezani disulfidnom vezom. HGF regulira raznolike stanične procese kao što su stanično preživljavanje, proliferacija, migracija i diferencijacija (141, 142). HGF stimulira i rast endotelnih stanica ovisno o koncentraciji, slično kao i čimbenik rasta fibroblasta (bFGF) i vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) (142 - 144). Stimulacija rasta koju potiče HGF jača je od one koju potiču bFGF i VEGF (142, 144, 145). U glatkim mišićnim stanicama krvnih žila ni HGF ni VEGF nisu stimulirali sintezu DNA, dok je dodavanje egzogenoga bFGF izazvalo značajni porast sinteze DNA. HGF i VEGF izlučeni iz glatkih mišićnih stanica krvnih žila pokazuju karakteristike endotel-specifičnih čimbenika rasta (146, 147). HGF zaustavlja apoptozu stanice, smanjuje staničnu smrt u endotelnim stanicama aorte koja je uzrokovana visokim dozama glukoze, smanjuje smrt epitelnih stanica koje su oštećene upalnim čimbenikom TNF alfa (148 - 150). Biološka djelovanja HGF-a posredovana su c-Met receptorom. Vežanje HGF-a pokreće aktivaciju c-met receptora autofosforilacijom tirozina. Ovo rezultira regrutiranjem intracelularnih signalnih molekula i inicijacijom kaskada prijenosa signala (slika 2). Način na koji HGF sprječava apoptozu stanica nije sasvim jasan, no HGF stimulira signalne puteve rho- i ras- što povećava broj aktinskih vlakana u stanici (151-153).



**Slika 2.** Prikaz vezanja čimbenika rasta hepatocita (HGF) na receptor (c-Met). Nakon vezanja HGF-a na njegov receptor c-Met on se aktivira fosforilacijom Tyr 1234 i Tyr 1235. Druga dva tirozina (Tyr 1349 i Tyr 1356) također su fosforilirana na C-terminalnome kraju te postaju mjesto vezanja više supstrata daljnjih kaskadnih signala kao što su GAB1 i GRB2. Aktivirani signalni put HGF/c-Met regulira različite stanične procese uključujući staničnu proliferaciju, diferencijaciju, migraciju i stanično preživljavanje. Kratice: GRB2, protein vezan na receptor faktora rasta 2; GAB1, GRB2 - vezni protein 1; HGF - čimbenik rasta hepatocita; mTOR - ciljno mjesto rapamicina kod sisavaca; MAPK - protein-kinaza aktivirana mitogenom; PI3K - fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaza; STAT3 - pretvarač signala i aktivator transkripcije 3 (153)

Koncentracija serumskoga HGF-a značajno korelira sa sistoličkim AT-om, a značajno je viša u hipertoničara nego u normotenzivnih osoba (143). Izlučivanje serumskoga HGF-a raste u hipertenzivnih osoba kao odgovor na visoki AT radi sprječavanja endotelne disfunkcije (143, 144). Nadalje, koncentracija HGF-a u serumu hipertoničnih bolesnika s komplikacijama znatno je veća nego u serumu hipertenzivnih bolesnika bez komplikacija (144). Koncentracija HGF-a u liječenih hipertoničara jednaka je kao u normotenzivnih osoba, tj. koncentracija HGF-a povišena je ovisno o težini hipertenzije, što upućuje na to da se HGF može smatrati indeksom težine hipertenzije (154).

Koncentracija HGF-a u serumu povezana je i s koncentracijom serumске glukoze. Bolesnici s dijabetesom tipa 1 imaju značajno više vrijednosti HGF-a, a osobito oni koji imaju razvijenu dijabetičku retinopatiju (155).

Također su zabilježene više koncentracije HGF-a u bolesnika koji imaju dijabetes tipa 2, a osobito u onih koji imaju i AH uz napomenu da je koncentracija serumskoga HGF-a u svih ispitanika bila u korelaciji sa sistoličkim, ali ne i s dijastoličkim AT-om (156). Koncentracija serumskoga HGF-a u ispitanika s dijabetesom tipa 2 bila je znatno veća od one u zdravih kontrolnih ispitanika čak i kada ispitanici s dijabetesom nisu imali AH (156). Također je dokazano da osobe s dijabetesom tipa 2 imaju osobito povišene vrijednosti HGF-a kada su u njih prisutne aterosklerotske promjene, neovisno o vrijednostima AT-a (157).

Također je i u bolesnika s dijabetesom tipa 2 dokazano da imaju više koncentracije HGF-a kada imaju razvijenu dijabetičku retinopatiju te bi mjerenje serumskoga HGF-a moglo biti korisno u predviđanju prisutnosti ove komplikacije dijabetesa (156).

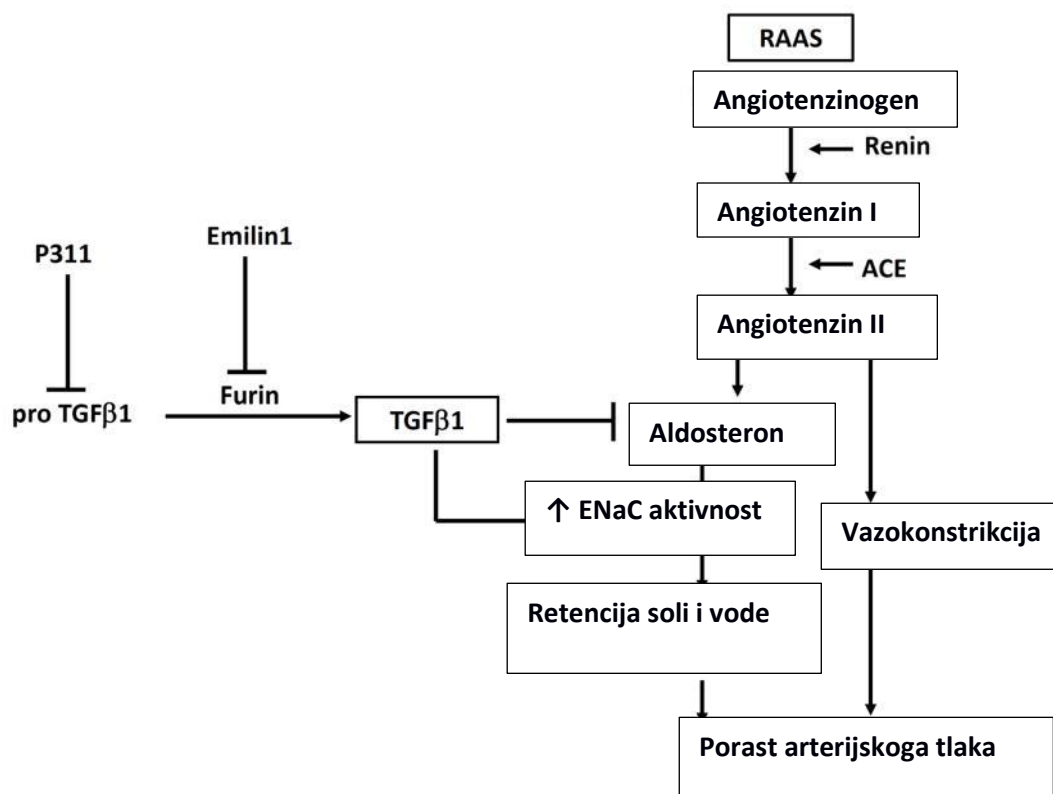
## 1.9 Transformirajući čimbenik rasta beta (TGF beta)

Transformirajući čimbenik rasta beta (TGF beta) također je pleiotropni citokin koji je prisutan u većini tkiva te ima ulogu u mnoštvu bioloških funkcija uključujući staničnu proliferaciju, apoptozu, supresiju rasta tumora, staničnu diferencijaciju i migraciju, osteogenezu, adipogenezu, cijeljenje rana te imunološki odgovor (158 - 166).

Članovi obitelji TGF-a bete imaju bitnu i specifičnu ulogu tijekom embriogeneze, a također i u održavanju homeostaze tkiva odraslih (167). *Knock-out* modeli miševa za komponente signalnoga puta obitelji TGF-a bete otkrili su njihovu važnost u pravilnoj angiogenezi tijekom embrionalnoga razvoja. Studije na ljudima povezale su mutacije signalnih komponenata TGF-a bete obitelji sa specifičnim kardiovaskularnim sindromima kao što su nasljedna hemoragična telangiektazija, primarna plućna hipertenzija i Marfanov sindrom (167).

Vezano uz homeostazu tkiva u odrasloj dobi, TGF beta ima ključnu ulogu u razvoju kardiovaskularnih i renalnih komplikacija u mnogim patološkim stanjima (168). Ranijim je studijama dokazano da TGF beta uzrokuje fibrozu, nakupljanje ekstracelularnoga matriksa i epitelno/endotelno-mezenhimalnu transformaciju, što pridonosi oštećenju organa (169 - 173). Pretpostavlja se da TGF beta igra ključnu ulogu u procesu nastanka fibroze u dijabetičkomu bubregu. Suprotno tome, faktor rasta hepatocita pokazao je terapijske učinke na oštećene bubrežne tubule na životinjskim modelima, a sličan učinak dokazan je i *in vitro* u kulturi bubrežnih fibroblasta (174). Dodavanje rekombinantnoga humanog HGF-a u kulturu, ovisno o dozi, inhibiralo je ekspresiju TGF- $\beta$ 1 mRNA i smanjilo lučenje kolagena III za 34 %. Ovi rezultati pokazuju da tijekom hiperglikemije HGF inhibira signaliziranje TGF- $\beta$ 1 i aktivaciju kolagena tipa III u fibroblastima. Promjene u ravnoteži između HGF-a i TGF- $\beta$ 1 mogle bi biti presudne u patogenezi kronične bubrežne fibroze (174).

Aktivnost TGF-a bete inducirana je renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom (RAAS) koji je ključan u regulaciji arterijskoga tlaka (slika 3). Indukcija TGF-a bete putem RAAS-a potiče fibrotske promjene u ciljnim organima i dovodi do kardiovaskularnih i renalnih komplikacija, no TGF beta možda utječe na regulaciju AT-a i neovisno o RAAS-u, što nije jasno dokazano (175).



**Slika 3.** Prikaz utjecaja transformirajućega čimbenika rasta bete (TGF beta) na arterijski tlak te konverzije proTGF-a bete u TGF betu (172)

ENaC – epitelni kanalčić za natrij (eng. *Epithelium Sodium Channel*), RAAS - renin–angiotenzinski-aldosteronski sustav, ACE - angiotenzin konvertirajući enzim (eng. *Angiotensin Converting Enzyme*), TGF beta – transformirajući čimbenik rasta beta (eng. *Transforming Growth Factor Beta*)

TGF beta snažno suprimira sintezu kortikosteroida u nadbubrežnim žlijezdama (176 - 178). Studija na miševima koji su imali različitu ekspresiju *Tgfb1* mRNA (10 %, 60 %, 100 %, 200 % i 300 % normalne ekspresije) pokazuje da je AT u negativnoj sprezi s ekspresijom TGF-a beta (178). Miševi koji su imali sniženu ekspresiju *Tgfb1* mRNA (10 %), razvili su hiperaldosteronizam, neadekvatnu natriurezu i AH-u. Navedno istraživanje pokazalo je da TGF beta suprimira sintezu mineralokortikoida u nadbubrežnim žlijezdama i utječe na njihov učinak u renalnim tubulima, tj. heomeostaza natrija i vode u tijelu pod značajnim je utjecajem TGF-a bete (179).

## **2. HIPOTEZA**

### 2.1 Hipoteza

Koncentracija čimbenika rasta hepatocita u serumu kompenzatorno je povišena u predhipertenzivnih osoba i viša je u onih ispitanika u kojih postoji metabolički sindrom i albuminurija.

### **3. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1 Opći cilj**

Odrediti koncentracije HGF-a u ispitanika s predhipertenzijom, optimalnim AT-om i neliječenom arterijskom hipertenzijom. U skupini predhipertoničara odrediti povezanost HGF-a s drugim biljezima upale (CRP, TNF alfa, TGF beta, leukociti).

#### **3.2 Specifični ciljevi**

1. Odrediti razlike u koncentracijama HGF-a između predhipertoničara s obilježjima metaboličkoga sindroma i onih bez metaboličkoga sindroma.
2. Analizirati povezanost HGF-a s oštećenjima ciljnih organa (albuminurija) u skupini predhipertoničara, osoba s optimalnim AT-om i neliječenih hipertoničara.
3. Odrediti prediktivnu vrijednost HGF-a za razvoj arterijske hipertenzije u osoba s optimalnim arterijskim tlakom i predhipertoničara na kraju sedmogodišnjega praćenja.

#### **3.3 Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos**

Znanstveni je doprinos rada u razumijevanju nastanka i tijeka arterijske hipertenzije i uloge čimbenika rasta hepatocita.

Osim za razumijevanje tijeka bolesti ovi podaci moći će biti od koristi u procjeni ukupnoga rizika bolesti i u terapijskomu pristupu osobama s predhipertenzijom.

## 4. ISPITANICI I METODE

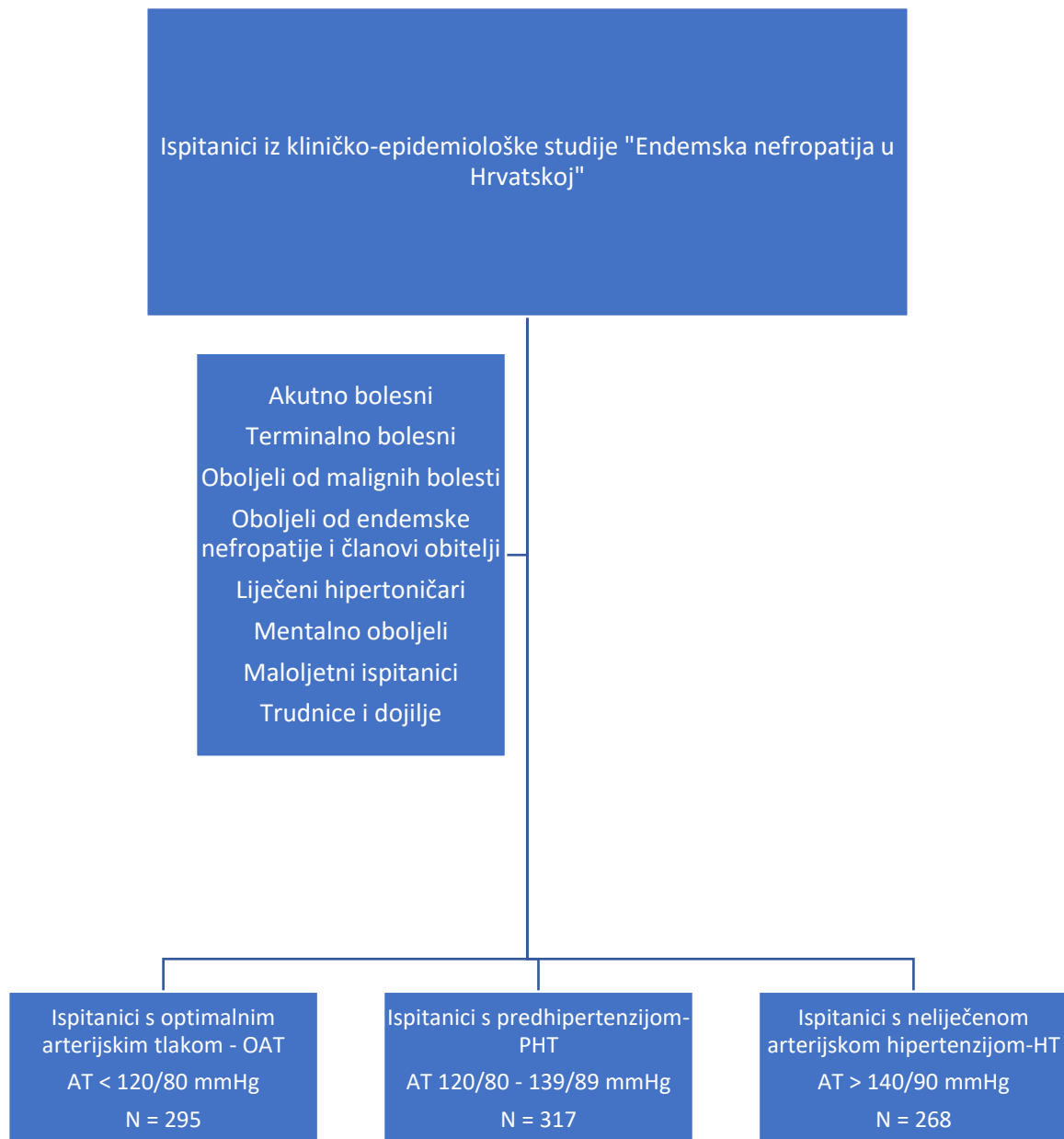
### 4.1 Ispitanici

U ovo istraživanje uključili smo odrasle ispitanike iz kliničko-epidemiološke studije u sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta RH „Endemska nefropatija u Hrvatskoj – epidemiologija, etiologija i patofiziologija”, br. 0329, voditelj akademik Bojan Jelaković. Navedena studija provodila se u selima u okolici Slavnskoga Broda u razdoblju od 7 godina. Ispitanici su praćeni 5 ili 7 godina, ovisno o godini uključivanja u studiju (2008. - 2015. ili 2010. - 2015. godine). U istraživanje smo uključili osobe iz tzv. skupine „ostali” koju prema postojećoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije čine stanovnici endemskih sela (Kaniža, Bebrina, Banovci, Slavnski Kobaš, Živike, Prićac, Šumeće, Zbjeg, Dubočac) koji nemaju znakova bubrežne bolesti i u čijim kućanstvima nije nikada bilo oboljelih članova od endemske nefropatije što znači da ova skupina odgovara uzorku odrasle seoske populacije Hrvatske. Osim njih uključeni su i stanovnici okolnih neendemskih sela (Donja Bebrina, Klakar, Rastušje). Kriteriji uključivanja su dob iznad 18 godina, neuzimanje antihipertenziva ili drugih lijekova (nesteroidni antireumatici, kortikosteroidi, COX2 inhibitori) koji mogu utjecati na razinu upalnih parametara te nepoznata ranija anamneza liječene arterijske hipertenzije. Isključujući kriteriji su trudnoća, dojenje, prisutna maligna bolest, a isključeni su i terminalni i nepokretni bolesnici, osobe s amputiranim ekstremitetima, akutno bolesne, mentalno bolesne ili dementne osobe te osobe s drugim stanjima i bolestima koja mogu utjecati na mjerene rezultate.

Nakon primjene isključujućih kriterija ispitanici su dalje podijeljeni u skupine ovisno o AT-u: 1. optimalan AT (OAT, AT < 120/80 mmHg); 2. predhipertenzija (PHT, AT 120/80 - 139/89 mmHg); 3. neliječena arterijska hipertenzija (HT, AT > 140/90 mmHg). Klasifikacija ispitanika po skupinama prikazana je na slici 4.

Svi su ispitanici obaviješteni o istraživanju, ciljevima, koristima i mogućim rizicima te su također potpisali informirani pristanak i suglasnost za sudjelovanje u studiji.





**Slika 4.** Klasifikacija ispitanika po skupinama

N - broj ispitanika

## 4.2 Metode

### 4.2.1 Anamneza i pregled

Nakon potpisivanja suglasnosti svim ispitanicima uzeta je iscrpna anamneza i proveden je upitnik na temelju kojega su dobiveni podaci o prehrambenim i drugim navikama ispitanika te pridruženim bolestima. Upitnikom su dobivene i informacije važne za postavljanje nefrološke dijagnoze, tj. daljnju klasifikaciju u svrhu isključivanja osoba s endemskom nefropatijom i onih koji žive u kućanstvima gdje je bilo oboljelih od endemske nefropatije. Upitnik je pridružen disertaciji kao dodatak 1.

Svi ispitanici bili su klinički pregledani, izmjerena im je tjelesna visina, tjelesna masa, opseg struka te je izračunat indeks tjelesne mase (ITM). AT je mjereno oscilometrijskim tlakomjerom (OMRON M6/M3) u sjedećem položaju nakon 5 minuta odmora. AT je mjereno odgovarajućom veličinom orukvice tri puta i izračunata je srednja vrijednost drugoga i trećega mjerenja. Istim uređajem tri puta je mjerena i srčana frekvencija u mirovanju te je također određena srednja vrijednost. AT i srčana frekvencija mjereni su u dva navrata kako bi se dodatno povećala preciznost postavljanja dijagnoze, tj. klasifikacije bolesnika – učinjeno je ukupno 6 mjerenja AT-a. U prvome navratu mjerenja su bila provedena u ambulanti gdje je napravljen i klinički pregled, uzeta anamneza, a nakon toga uzeti uzorci krvi i urina. U drugome navratu mjerenja su provedena u kući ispitanika. Nakon učinjenih mjerenja AT-a ispitanici su bili klasificirani u skupine kako je navedeno u prethodnome odlomku. ITM je određen po formuli  $TM (kg)/TV (m^2)$ . Pretilosti je smatran  $ITM > 30$ . Inzulinska rezistencija bila je procijenjena koristeći formulu HOMA;  $HOMA-IR = \text{inzulin u krvi natašte } (\mu IU/mL) \times \text{glukoza u krvi } (mmol/L)/22,5 (180)$ .

Metabolički sindrom (MS) definira se kao skup nekoliko metaboličkih i fizioloških abnormalnosti uključujući pretilost, poremećaj regulacije glukoze, dislipidemiju i arterijsku hipertenziju. U istraživanju su za dijagnosticiranje MS-a korišteni kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije koji su navedeni u tablici 9 (181). Kao kriterij za dijagnozu dijabetesa mellitusa smatrane su vrijednosti glukoze natašte u plazmi  $\geq 7,0$  mmol/l i/ili nasumce izmjerene vrijednosti glukoze u plazmi u bilo koje doba dana  $\geq 11,1$  mmol/l. Kriteriji za postavljanje dijagnoze intolerancije glukoze bili su glikemija u plazmi natašte  $< 6,1$  mmol/l, a dva sata nakon obroka između 7,8 – 11,1 mmol/l (181).

**Tablica 9.** Kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za dijagnosticiranje metaboličkoga sindroma (181)

<b>Osnovni uvjet</b>	<b><i>Diabetes mellitus</i> ili intolerancija glukoze ili inzulinska rezistencija uz još najmanje dva druga uvjeta</b>
<b>Drugi uvjeti</b>	
Pretilost	Indeks tjelesne mase > 30 kg/m <sup>2</sup>
Hipertrigliceridemija	≥ 1,7 mmol/L
Koncentracija HDL kolesterola	< 0,9 mmol/L u muškaraca i < 1,0 mmol/L u žena
Arterijski tlak	≥ 140/90 mmHg ili uzimanje lijekova za arterijsku hipertenziju
Albuminurija	Albumin kreatinin omjer ≥ 30mg/g

#### 4.2.2 Laboratorijske metode

Sve laboratorijske pretrage bile su provedene standardnim rutinskim laboratorijskim postupcima. Laboratorijska analiza provedena je u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Određivanje koncentracije HGF-a provedeno je u Zavodu za nefrologiju Brigham and Women's Hospital u Bostonu (SAD) u suradnji s profesorom Josephom V. Bonvetreom. Istraživanje je provedeno na sljedeći način: prvi dan ispitanicima su bile podijeljene bočice za prvi jutarnji urin, drugi su dan liječnici, medicinske sestre i tehničari u selima, nakon što su ispitanici potpisali suglasnost, uzeli detaljnu anamnezu kako bi ispunili opsežan upitnik te proveli klinički pregled ispitanika, kojima je nakon toga izvađena krv i uzet uzorak prvog jutarnjeg urina. Svakom je ispitaniku izvađeno ukupno 20 mL venske krvi (10 mL u epruvetu s EDTA-om za kompletnu krvnu sliku i 10 mL u epruvetu sa smolom za biokemijske pretrage). Preuzet je uzorak prvoga jutarnjeg urina. Uzorci krvi i urina isti su dan transportirani u Zavod za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb gdje je provedena laboratorijska obrada. Svim ispitanicima određeni su laboratorijski parametri – iz krvi kompletna krvna slika, serumski kreatinin, glukoza u krvi, ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi, CRP, fibrinogen, HGF, TNF alfa, TGF beta, a iz uzorka urina albuminurija i kreatinin.

Uzorci krvi za određivanje HGF-a bili su pohranjeni u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Zagreb do slanja u Boston. Transport do SAD-a proveden je odgovarajućim kurirskim službama uz osiguranje optimalnih uvjeta slanja uzoraka.

Kompletna krvna slika određena je prema načelu laserske tehnologije rasipanja svjetlosti (uređaj Sysmex XE 5000), a iz centrifugirane krvi (10 minuta na 3500 okretaja na sobnoj temperaturi) serumski kreatinin „kontinuiranom” fotometrijom s alkalnim pikratom – nekompenzirana Jaffeova metoda (uređaj Olympus AU 2700 analizator, reagens Beckman-Coulter), glukoza u serumu UV-fotometrijom s heksokinazom (uređaj Olympus AU 2700 analizator), trigliceridi fotometrijom s glicerolfosfat-oksidadom (GPOPAP), ukupni kolesterol fotometrijom s kolesterol-oksidadom (CHOD-PAP), HDL-kolesterol homogenom enzimo-34 imunoinhibicijskom metodom te LDL-kolesterol homogenom metodom s CHE i CHO (uređaj Olympus AU 2700 analizator). Iz uzorka drugoga jutarnjeg urina učinjena je kvalitativna analiza urina (glukoza, proteini, bilirubin, urobilinogen, pH, relativna volumna masa, krv, ketoni, nitriti, leukociti) test trakom (testna traka Aution Stick 10EA, uređaj Arkray Aution

Max AX 4280), kreatinin u urinu „kontinuiranom” fotometrijom s alkalnim pikratom (uređaj Olympus AU 2700 analizator, reagens Beckman-Coulter) te lateks-imunonefelometrijski albumin u urinu (uređaj Behring Nephelometer Analyzer II). Koncentracije TNF-a alfa određene su odgovarajućim imunoenzimskim ELISA metodama. TGFβ je određen biološkim testom TGFβ-osjetljivih BL41 stanica (stanice Burkitt limfoma) s luciferaznom aktivnosti. Luciferazna aktivnost određivala se luminometrom (Centro LB 960 Microplate Luminometer, Berthold Technologies GmbH&Co. KG) pomoću kita za luciferazu (Promega, Charbonnieres, Francuska) prema uputama proizvođača. Koncentracija TGFβ izračunavala se iz standardnih krivulja luciferazne aktivnosti dobivenih svakim izvođenjem postupka.

Analize za HGF provedene su uz pomoć komercijalno dostupnih testova (Bio-Rad Laboratories) u Brigham and Women’s Hospital u Bostonu, SAD.

Veličina glomerularne filtracije određena je na temelju Cockcroft-Gaultove formule  $[GFR = \{(140 - \text{dob u godinama}) \times \text{tjelesna masa u kg} / \text{kreatinin(s)} \times 72 \times (0.85 \text{ u žena})]$  te na temelju modificirane MDRD formule  $[GFR, \text{ u ml/min/1.73 m}^2 = 186.3 \times (\text{kreatinin(s)} - 1.154) \times (\text{dob} - 0,203) \times (0,742 \text{ u žena})]$  i CKD EPI formule  $[eGFR = 141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1) \alpha \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ Age} \times 1,018 \text{ (u žena)}]$  (182).

### 4.2.3 Statističke metode

Svi su podaci uneseni u elektronsku bazu podataka i statistički obrađeni. Distribucije podataka prikazane su grafički i tablično. Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Za testiranje razlika između skupina numeričkih i ordinalnih varijabli korišteni su neparametrijski testovi (Mann-Whitney U ili Kruskal-Wallis). Za testiranje razlike između grupa nominalnih kategorijskih varijabli korišteni su  $\chi^2$  ili Fisherov egzaktni test. Korelacija numeričkih varijabli testirana je testom Spearman Rho. Razina statističke značajnosti izabrana je na  $\alpha = 0,05$ .

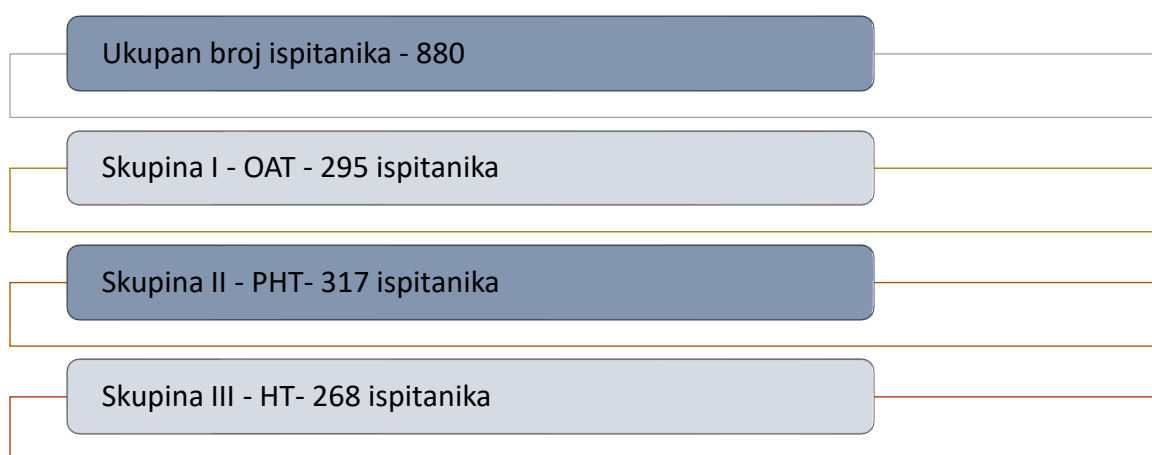
Za analizu povezanosti varijabli korištena je multivarijatna linearna regresijska analiza na uzroku svih ispitanika. U analizu su uključene varijable za koje je u literaturi već dokazano da su povezane, odnosno varijable za koje se smatra da mogu imati uzročno-posljedičnu vezu. Korištena je *forward stepwise* metoda. Kao zavisne varijable zadane su ACR i HGF (numeričke varijable), a analizirana je povezanost ACR s dobi, spolom, glomerularne filtracije, koncentracijom serumske glukoze, sistoličkim arterijskim tlakom i HGF-om, odnosno povezanost HGF-a s dobi, koncentracijom TGF-a bete, spolom, glomerularnom filtracijom, arterijskim tlakom, brojem leukocita u krvi, serumskom koncentracijom CRP-a i serumskom glukozom.

Za obradu podataka korišten je programski paket STATA/MP ver. 15.1, StataCorp LLC, Texas, USA.

## 5. REZULTATI

### 5.1 Deskripcija numeričkih, ordinalnih i nominalnih varijabli za skupine

U ispitivanje je uključeno 880 ispitanika od kojih je 57,8 % žena i 42,2 % muškaraca. Prosječna dob ispitanika je 46,6 godina. Ukupno je 295 ispitanika (33,5 %) klasificirano u skupinu OAT, 317 ispitanika (36 %) klasificirani su kao predhipertoničari, a 268 ispitanika (30,5 %) kao neliječeni hipertoničari (slika 5).



**Slika 5.** Klasifikacija bolesnika po skupinama i broj ispitanika po skupinama, OAT – skupina s optimalnim arterijskim tlakom, PHT- skupina ispitanika s predhipertenzijom, HT- skupina ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom

Prosječna dob svih ispitanika je 46,6 godina, dok je ITM za sve ispitanike  $26,8 \text{ kg/m}^2$ , a opseg struka 92 cm. Prosječan AT za sve ispitanike je 131,1/81,1 mmHg, a srčana frekvencija 77,9/min. U cijeloj skupini bilo je 32,2 % aktivnih pušača, a 10,1 % ih je ranije pušilo. Deskripcija numeričkih varijabli za sve ispitanike te nominalnih i ordinalnih varijabli prikazana je u tablicama 10 i 11.

**Tablica 10.** Deskripcija numeričkih varijabli za sve ispitanike

	Percentile				
	$\bar{x}$	SD	Med	25 %	75 %
<b>Dob</b>	46,6	16,8	45,0	33,0	58,0
<b>Visina (cm)</b>	169,1	10,2	168,5	162,0	176,8
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	76,9	16,4	76,0	65,0	87,0
<b>Opseg struka (cm)</b>	92,0	13,7	91,0	83,0	100,0
<b>ITM</b>	26,8	25,3	26,2	23,0	29,7
<b>Srčana frekvencija (/min)</b>	77,9	12,2	76,5	70,0	85,5
<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	131,2	121,4	127,0	116,0	143,5
<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>	81,1	12,1	80,0	73,0	89,0
<b>Leukociti u krvi (x 10E9/l)</b>	6,4	1,6	6,2	5,3	7,3
<b>Glukoza u serumu (mmol/l)</b>	5,2	1,2	5,1	4,7	5,5
<b>C reaktivni protein (mg/l)</b>	2,5	5,3	1,2	0,5	2,6
<b>Ukupni kolesterol (mmol/l)</b>	5,5	1,2	5,5	4,7	6,3
<b>HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	1,6	0,4	1,5	1,3	1,8
<b>LDL-kolesterol (mmol/l)</b>	3,3	1,0	3,3	2,6	4,0
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	1,4	1,1	1,2	0,8	1,7
<b>ACR mg/g</b>	16,1	86,3	4,7	3,3	7,9

ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, ITM - indeks tjelesne mase, SD – standardna devijacija,  $\bar{x}$  - aritmetička sredina, Med - medijan, AT - arterijski tlak



**Tablica 11.** Deskripcija nominalnih i ordinalnih varijabli za sve skupine

		N	%
<b>Spol</b>	Ž	509	57,8
	M	371	42,2
<b>Pušenje</b>	Da	283	32,2
	Ranije je pušio/la	89	10,1
	Ne	491	55,8
	Nema podataka	17	1,9
<b>Metabolički sindrom</b>	Nema	765	86,9
	Ima	115	13,1
<b>Klasifikacija na početku</b>	Optimalan arterijski tlak	295	33,5
	Predhipertenzija	317	36,0
	Neliječena hipertenzija	268	30,5

N – broj ispitanika

Ispitanici s OAT-om prosječno su stari 37,1 godinu, imaju normalnu tjelesnu masu (ITM 24,7 kg/m<sup>2</sup>) i prosječan AT 110,5/71,9 mmHg. Prosječne vrijednosti glukoze u krvi, ukupnoga kolesterola, triglicerida u krvi te albuminurije u ovoj su skupini unutar referentnih vrijednosti (tablica 12).

**Tablica 12.** Deskripcija numeričkih varijabli prema skupinama – ispitanici s optimalnim arterijskim tlakom

	Percentile				
	$\bar{x}$	SD	Med	25 %	75 %
<b>Dob</b>	37,1	13,6	35,0	26,3	45,0
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	168,9	9,7	168,0	162,0	175,0
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	70,5	13,8	69,0	61,0	79,0
<b>Opseg struka (cm)</b>	85,6	12,0	85,0	77,0	94,0
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,7	4,3	24,1	21,6	27,4
<b>Srčana frekvencija (/min)</b>	77,0	12,8	76,0	68,5	85,5
<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	110,5	6,8	111,0	106,5	116,5
<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>	71,9	7,1	72,5	67,5	77,0
<b>Leukociti u krvi (x 10E9/l)</b>	6,4	1,6	6,0	5,2	7,3
<b>Glukoza u krvi (mmol/l)</b>	4,8	0,5	4,8	4,5	5,1
<b>C-reaktivni protein (mg/l)</b>	2,1	4,4	0,9	0,4	2,3
<b>Ukupni kolesterol</b>	5,1	1,0	5,0	4,3	5,8
<b>HDL-kolesterol</b>	1,5	0,3	1,5	1,3	1,7
<b>LDL-kolesterol</b>	3,1	0,9	3,0	2,4	3,6
<b>Trigliceridi</b>	1,2	0,8	1,0	0,7	1,4
<b>Albumin u urinu mg/l - prvi jutarnji</b>	11,0	25,5	6,2	3,6	10,4
<b>ACR mg/g</b>	14,3	111,1	4,0	3,0	6,3

ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, ITM - indeks tjelesne mase, SD – standardna devijacija,  $\bar{x}$  - aritmetička sredina, Med - medijan, AT – arterijski tlak

Ispitanici s predhipertenzijom prosječno su stari 45,4 godine te imaju prekomjernu tjelesnu masu (ITM 27,3 kg/m<sup>2</sup>). Prosječan arterijski tlak u ovoj skupini iznosi 128,3/80,5 mmHg. Prosječna glukoza u krvi natašte iznosi 5,3 mmol/l, a ukupni kolesterol 5,5 mmol/l (LDL-kolesterol 3,1 mmol/l). Serumski trigliceridi i albuminurija unutar su referentnih vrijednosti (tablica 13).

**Tablica 13.** Deskripcija numeričkih varijabli prema skupinama – ispitanici s predhipertenzijom

	Percentile				
	$\bar{x}$	SD	Med	25 %	75 %
<b>Dob</b>	45,4	15,0	45,0	34,0	54,0
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	170,1	10,4	170,0	163,0	178,0
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	79,4	16,2	79,0	69,0	90,0
<b>Opseg struka (cm)</b>	92,9	12,9	93,0	85,0	100,0
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,3	4,8	26,9	23,9	30,1
<b>Srčana frekvencija (/min)</b>	77,5	12,2	76,0	69,5	85,0
<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	128,3	5,7	127,5	124,0	132,5
<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>	80,5	8,7	81,0	75,0	86,5
<b>Leukociti u krvi (x 10E9/ml)</b>	6,2	1,5	6,2	5,1	7,2
<b>Serumska glukoza (mmol/l)</b>	5,3	1,2	5,1	4,8	5,6
<b>C-reaktivni protein (mg/l)</b>	2,4	4,7	1,4	0,6	2,7
<b>Ukupni kolesterol (mmol/l)</b>	5,5	1,1	5,5	4,6	6,2
<b>HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	1,5	0,4	1,5	1,3	1,8
<b>LDL-kolesterol (mmol/l)</b>	3,3	1,0	3,3	2,6	3,9
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	1,4	0,8	1,2	0,9	1,7
<b>Albumin u urinu (mg/l) - prvi jutarnji</b>	10,5	17,4	6,1	3,4	10,2
<b>ACR mg/g</b>	8,5	16,2	4,6	3,3	6,9

ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, ITM - indeks tjelesne mase, SD – standardna devijacija,  $\bar{x}$  - aritmetička sredina, Med - medijan, AT – arterijski tlak

Ispitanici s neliječenom arterijskom hipertenzijom prosječno su stari 58,5 godina te imaju prekomjernu tjelesnu masu (ITM 28,7 kg/m<sup>2</sup>). Prosječan arterijski tlak u ovoj skupini iznosi 157,3/91,9 mmHg. Ukupni kolesterol u ovoj skupini iznosi 6,1 mmol/l, a LDL-kolesterol 3,8 mmol/l. Serumska glukoza iznosi 5,7 mmol/l. Vrijednosti za ovu skupinu navedene su u tablici 14.

**Tablica 14.** Deskripcija numeričkih varijabli prema skupinama – ispitanici s neliječenom arterijskom hipertenzijom

	Percentile				
	$\bar{x}$	SD	Med	25 %	75 %
<b>Dob</b>	58,5	14,6	59,0	47,8	70,0
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	168,2	11,0	168,0	160,0	176,0
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	81,1	17,1	80,0	70,0	91,0
<b>Opseg struka (cm)</b>	98,0	13,2	98,0	89,0	106,0
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,7	5,8	28,1	24,7	31,7
<b>Srčana frekvencija (/min)</b>	79,2	11,4	77,5	71,6	86,4
<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	157,3	15,6	154,0	145,5	166,0
<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>	91,9	11,2	92,5	84,5	99,0
<b>Leukociti u krvi (x 10E9/l)</b>	6,6	1,7	6,3	5,4	7,4
<b>Serumska glukoza (mmol/l)</b>	5,7	1,6	5,5	5,0	6,0
<b>C-reaktivni protein (mg/l)</b>	3,6	7,5	1,6	0,9	3,4
<b>Ukupni kolesterol (mmol/l)</b>	6,1	1,2	6,0	5,2	6,9
<b>HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	1,6	0,4	1,6	1,3	1,8
<b>LDL-kolesterol (mmol/l)</b>	3,8	1,1	3,7	3,0	4,4
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	1,7	1,5	1,4	1,0	2,0
<b>Albumin u urinu (mg/l) - prvi jutarnji</b>	34,5	206,9	6,7	3,8	16,0
<b>ACR mg/g</b>	27,5	102,1	5,8	3,5	13,9

ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, ITM - indeks tjelesne mase, SD – standardna devijacija,  $\bar{x}$  - aritmetička sredina, Med – medijan, AT – arterijski tlak

Pri usporedbi navedene tri skupine ispitanici s OAT-om očekivano su najmlađi, predhipertoničari su značajno stariji, dok su najstariji neliječeni hipertoničari. Ispitanici s predhipertenzijom također imaju značajno veću tjelesnu masu, opseg struka, ITM, serumsku glukozu, ukupni kolesterol i razinu triglicerida u odnosu na ispitanike s OAT-om. Sukladno navedenom, u skupini predhipertoničara uočeno je značajno više osoba s metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike s OAT-om ( $p < 0,001$ ).

Neliječeni hipertoničari značajno su stariji te imaju veći opseg struka, serumsku glukozu, ukupni i LDL-kolesterol te ACR omjer u odnosu na predhipertoničare. U usporedbi ispitanika s OAT-om i neliječenih hipertoničara, osim značajno starije dobi, veće tjelesne mase, opsega struka, ITM-a, serumske glukoze, ukupnoga i LDL-kolesterola, triglicerida i ACR omjera u skupini neliječenih hipertoničara, u istoj je skupini prisutna i značajno povišena koncentracija CRP-a.

U skupini neliječenih hipertoničara također je prisutno značajno više ispitanika s metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike s OAT-om i predhipertoničare ( $p < 0,001$ ). Podaci za sve tri skupine navedeni su u tablicama 15 - 18.

**Tablica 15.** Usporedba ispitanika s OAT-om u odnosu na predhipertoničare

	<b>Mann-Whitney U</b>	<b>P vrijednost</b>
<b>Dob</b>	30427	< 0,001
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	36538	0,084
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	27225	< 0,001
<b>Opseg struka (cm)</b>	24448	< 0,001
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27208	< 0,001
<b>Srčana frekvencija (/min)</b>	45522	0,665
<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	357	< 0,001
<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>	20782	< 0,001
<b>Leukociti u krvi (x 10E9/l)</b>	27610	0,449
<b>Serumska glukoza (mmol/l)</b>	19456	< 0,001
<b>C-reaktivni protein (mg/dl)</b>	14002	0,007
<b>Ukupni kolesterol (mmol/l)</b>	23350	< 0,001
<b>HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	28490	0,734
<b>LDL-kolesterol (mmol/l)</b>	24028	0,001
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	22735	< 0,001
<b>Albumin u urinu (mg/l) - prvi jutarnji</b>	37626	0,614
<b>ACR mg/g</b>	34229	0,066

ACR – eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, ITM - indeks tjelesne mase, AT - arterijski tlak, P – P vrijednost statističkoga testa

**Tablica 16.** Usporedba predhipertoničara i neliječenih hipertoničara

	<b>Mann-Whitney U</b>	<b>P vrijednost</b>
<b>Dob</b>	21757	< 0,001
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	32108	0,059
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	34586	0,309
<b>Opseg struka (cm)</b>	25634	< 0,001
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	30995	0,015
<b>Srčana frekvencija (/min)</b>	38735	0,086
<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	419	< 0,001
<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>	17666	< 0,001
<b>Leukociti u krvi (x 10E9/l)</b>	21471	0,081
<b>Serumska glukoza (mmol/l)</b>	17570	< 0,001
<b>C-reaktivni protein (mg/l)</b>	7963	0,059
<b>Ukupni kolesterol (mmol/l)</b>	18073	< 0,001
<b>HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	22120	0,090
<b>LDL-kolesterol (mmol/l)</b>	18645	< 0,001
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	20179	0,002
<b>Albumin u urinu (mg/l) - prvi jutarnji</b>	30598	0,072
<b>ACR mg/g</b>	26662	< 0,001

ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, ITM – indeks tjelesne mase, AT - arterijski tlak, P – P vrijednost statističkoga testa

**Tablica 17.** Usporedba ispitanika s OAT-om i neliječenih hipertoničara

	<b>Mann-Whitney U</b>	<b>P vrijednost</b>
<b>Dob</b>	11162	< 0,001
<b>Tjelesna visina (cm)</b>	33635	0,581
<b>Tjelesna masa (kg)</b>	21173	< 0,001
<b>Opseg struka (cm)</b>	15402	< 0,001
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	19425	< 0,001
<b>Srčana frekvencija (/min)</b>	35433	0,101
<b>Sistolički AT (mmHg)</b>	3234	< 0,001
<b>Dijastolički AT (mmHg)</b>	5219	< 0,001
<b>Leukociti u krvi (x 10E9/l)</b>	20790	0,308
<b>Serumska glukoza (mmol/l)</b>	9854	< 0,001
<b>C-reaktivni protein (mg/l)</b>	6638	< 0,001
<b>Ukupni kolesterol (mmol/l)</b>	12888	< 0,001
<b>HDL-kolesterol (mmol/l)</b>	20958	0,142
<b>LDL-kolesterol (mmol/l)</b>	13792	< 0,001
<b>Trigliceridi (mmol/l)</b>	14072	< 0,001
<b>Albumin u urinu (mg/l) - prvi jutarnji</b>	28913	0,068
<b>ACR mg/g</b>	22776	< 0,001

ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, ITM - indeks tjelesne mase, AT - arterijski tlak, P – P vrijednost statističkoga testa



**Tablica 18.** Usporedba kategorijskih podataka za sve tri skupine

		Normotenzivni N (%)	Predhipertenzivni N (%)	Hipertenzivni N (%)	P vrijednost
<b>Spol</b>	M	85 (28)	151 (48)	135 (51)	<0,001*
	Ž	210 (72)	166 (52)	133 (49)	
<b>Pušenje</b>	Da	122 (41,3)	94 (30)	67 (25)	<0,001**
	Ranije je pušio/la	25 (8,4)	30 (9,4)	34 (12,7)	
	Ne	142 (48,1)	184 (58)	165 (61,5)	
	Nema podataka	6 (2,2)	9 (2,6)	2 (0,8)	
<b>Metabolički sindrom</b>	Nema	290 (98,4)	282 (89)	193 (73)	<0,001 <sup>#</sup>
	Ima	5 (1,6)	35 (11)	75 (27)	
<b>ACR &gt; 30</b>	Ne	260 (88)	272 (86)	206 (77)	<0,001 <sup>##</sup>
	Da	6 (2)	11 (3,4)	29 (10)	
	Nema podataka	29 (10)	34 (10,6)	33 (13)	

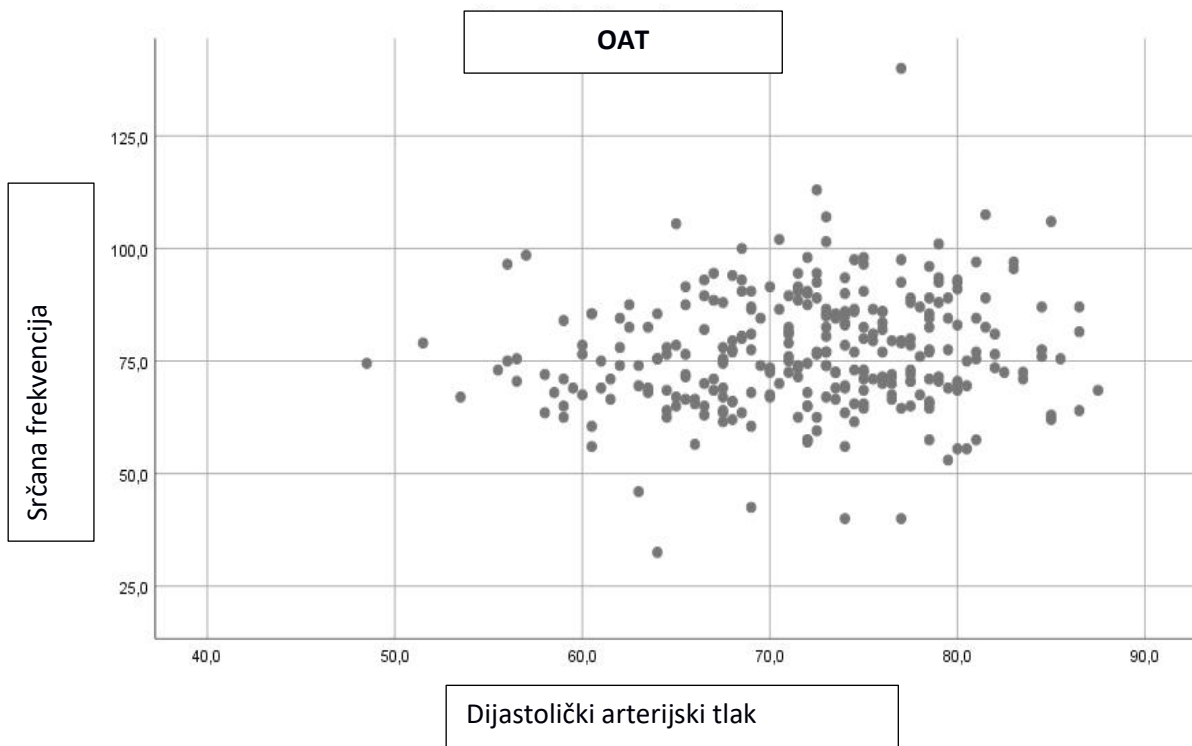
ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu, N - broj ispitanika, P – P vrijednost statističkoga testa, \*značajna razlika u usporedbi OAT i PHT, odnosno HT,\*\*značajna razlika u broju pušača u usporedbi OAT s PHT i HT, <sup>#</sup>značajna razlika u usporedbi OAT s PHT i OAT s HT, <sup>##</sup>značajna razlika u usporedbi OAT i HT te PHT i HT

Prosječna frekvencija srca je 77,9/min za sve ispitanike, tj. 77/min za skupinu s OAT-om, 77,5/min (28 - 110/min) u skupini predhipertoničara i 79,2/min u skupini neliječenih hipertoničara. Iako srčana frekvencija pokazuje trend porasta s vrijednostima arterijskoga tlaka, nije zabilježena statistički značajna razlika vrijednosti srčane frekvencije u skupinama. No zanimljivo je da postoji značajna pozitivna korelacija između srčane frekvencije i dijastoličkoga arterijskoga tlaka za sve skupine ispitanika (tablica 19, slike 6 - 8).

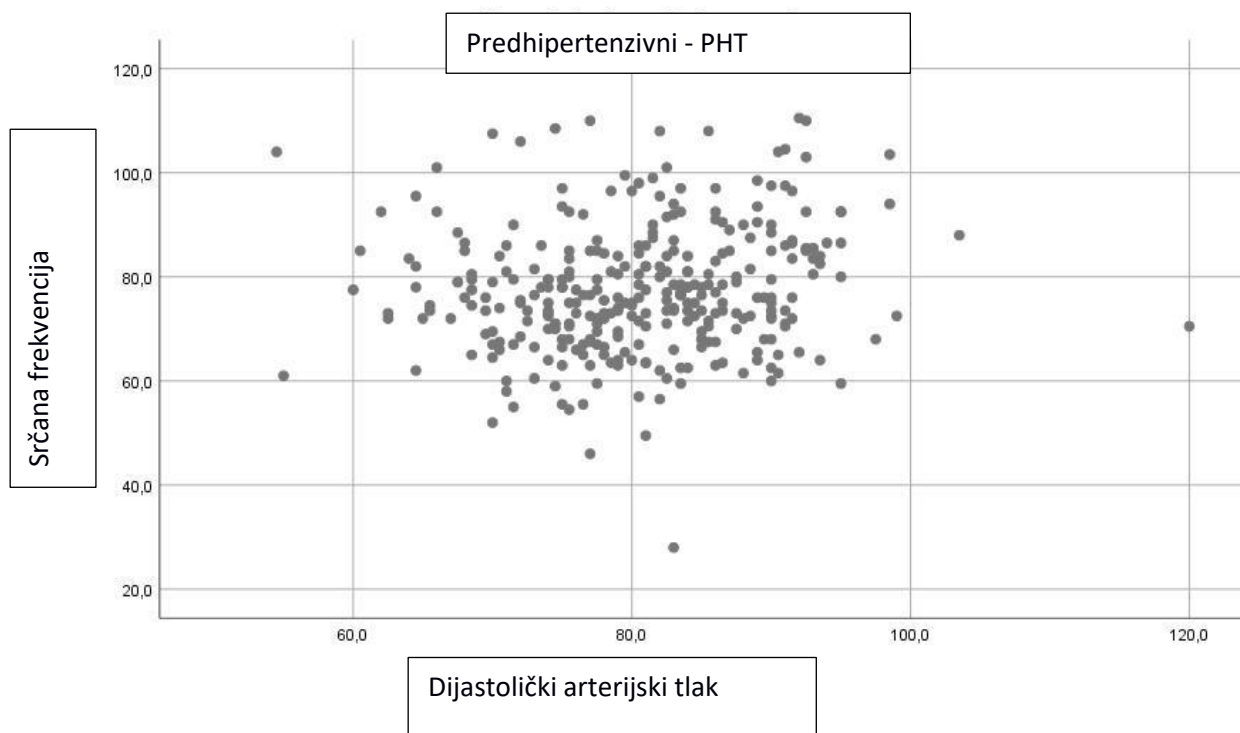
**Tablica 19.** Korelacija dijastoličkoga arterijskoga tlaka i srčane frekvencije po skupinama

<b>Dijastolički AT i srčana frekvencija</b>		
<b>Skupina s OAT-om</b>	<b>rS</b>	0,128
	<b>P</b>	0,028
<b>Predhipertenzivni</b>	<b>rS</b>	0,152
	<b>P</b>	0,007
<b>Neliječeni hipertoničari</b>	<b>rS</b>	0,156
	<b>P</b>	0,010

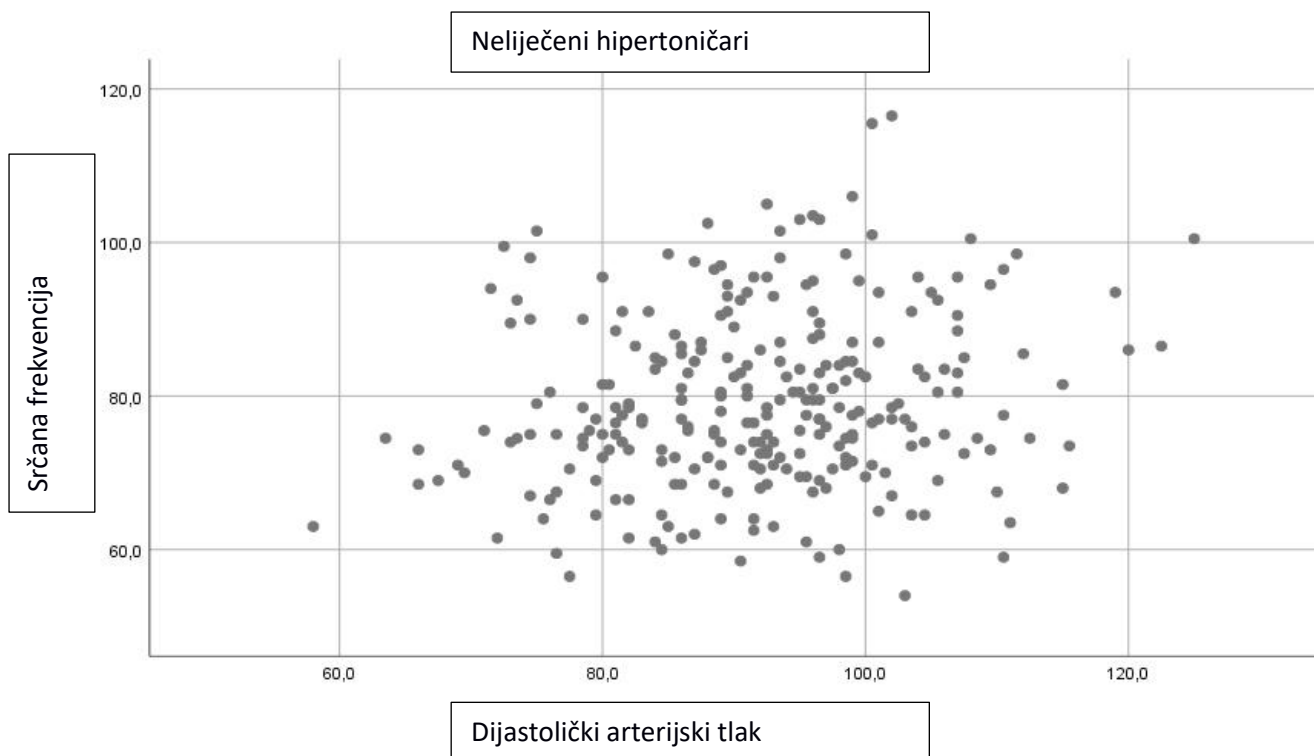
AT - arterijski tlak, OAT – optimalni arterijski tlak, rS - Spearman Rho koeficijent korelacije; P - P vrijednost statističkoga testa



**Slika 6.** Grafički prikaz korelacije srčane frekvencije i dijastoličkoga arterijskog tlaka u ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom (OAT)



**Slika 7.** Grafički prikaz korelacije srčane frekvencije i dijastoličkoga arterijskog tlaka u ispitanika s predhipertenzijom (PHT)



**Slika 8.** Grafički prikaz korelacije srčane frekvencije i dijastoličkoga arterijskog tlaka u neliječenih hipertoničara (HT)

## 5.2 Koncentracije čimbenika rasta hepatocita (HGF)

Izmjerena koncentracija HGF-a viša je u skupini predhipertoničara i ispitanika s neliječenim AH-om u odnosu na skupinu s OAT-om. Unatoč trendu porasta koncentracije HGF-a s porastom arterijskoga tlaka, usporedbom skupina prema MannWhitneyjevu U testu ne nalazi se značajna razlika u koncentracijama između skupina ispitanika. Vrijednosti su prikazane u tablici 20 i 21.

**Tablica 20.** Vrijednosti koncentracija HGF-a iskazane kao medijan s interkvartilnim rasponom

Skupina	Koncentracija HGF-a (pg/ml)	Percentile 25 – 75%
Optimalni arterijski tlak (OAT)	270,8	153,7 - 456,5
Predhipertenzija (PHT)	277,9	170,4 – 497,3
Neliječena arterijska hipertenzija (HT)	304,2	198,8 - 587,9

HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita

**Tablica 21.** Usporedba koncentracija HGF-a prema skupinama

		Mann-Whitney U	P vrijednost
Usporedba skupine OAT i PHT	HGF	7912	0,651
Usporedba skupina PHT i HT	HGF	6043	0,195
Usporedba skupina OAT i HT	HGF	7912	0,078

OAT – skupina s optimalnim arterijskim tlakom, PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom, HT - skupina ispitanika s neliječenom hipertenzijom, HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita, P - P vrijednost statističkoga testa

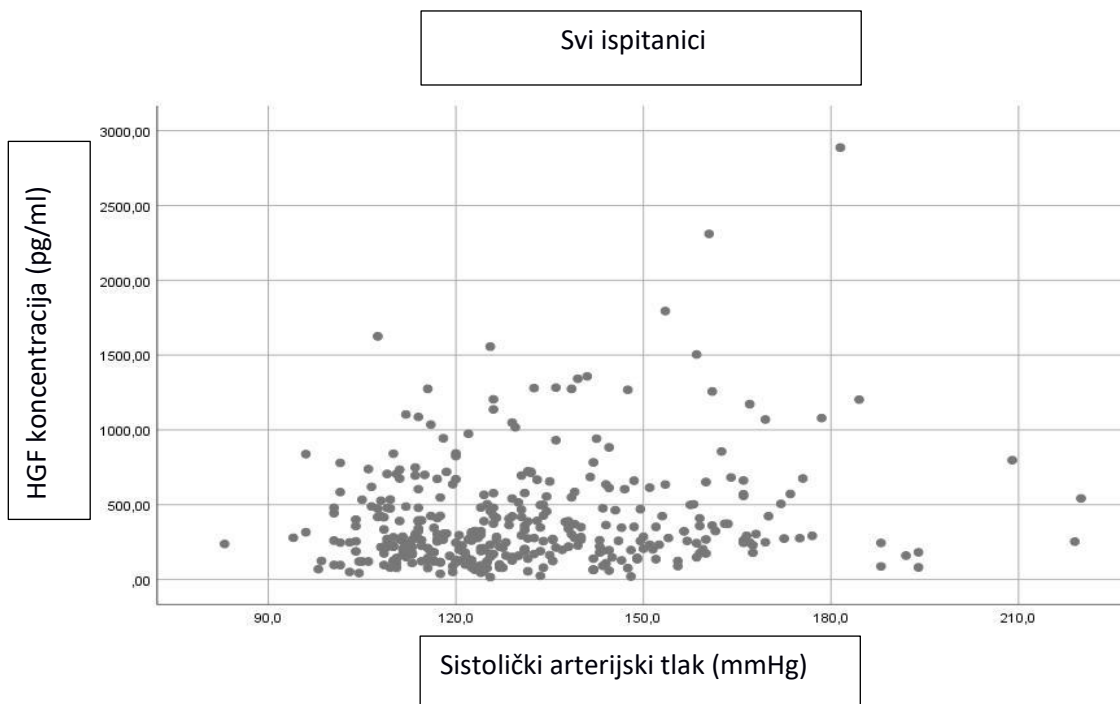
Prema Spearman Rho testu nađena je značajna pozitivna korelacija između vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskog tlaka i koncentracije HGF-a za sve ispitanike. U usporedbi s vrijednostima ostalih upalnih parametara ne postoji značajna korelacija između HGF-a i broja leukocita u krvi, odnosno CRP-a. Postoji značajna pozitivna korelacija između vrijednosti HGF-a i TGF-a bete (tablica 22, slike 9 - 13).

Od svih 880 ispitanika koncentracija TNF-a alfa određena je u samo 19 osoba, dok je u drugih vrijednost bila ispod granice osjetljivosti testa te daljnja statistička analiza nije rađena.

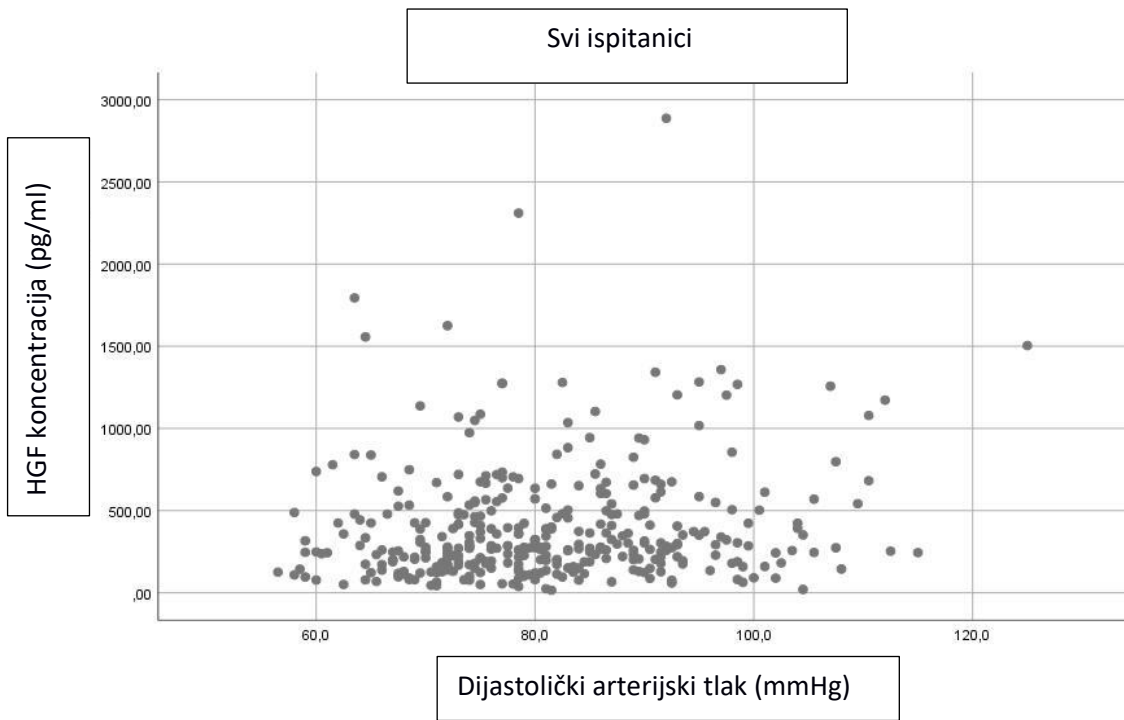
**Tablica 22.** Korelacije koncentracije HGF-a sa sistoličkim i dijastoličkim AT-om i upalnim parametrima za sve ispitanike

		Sistolički AT	Dijastolički AT	Leukociti u krvi	CRP	TGF beta
<b>HGF</b>	rS	0,116	0,146	0,009	0,013	0,170
	P	0,027	0,005	0,865	0,867	0,001

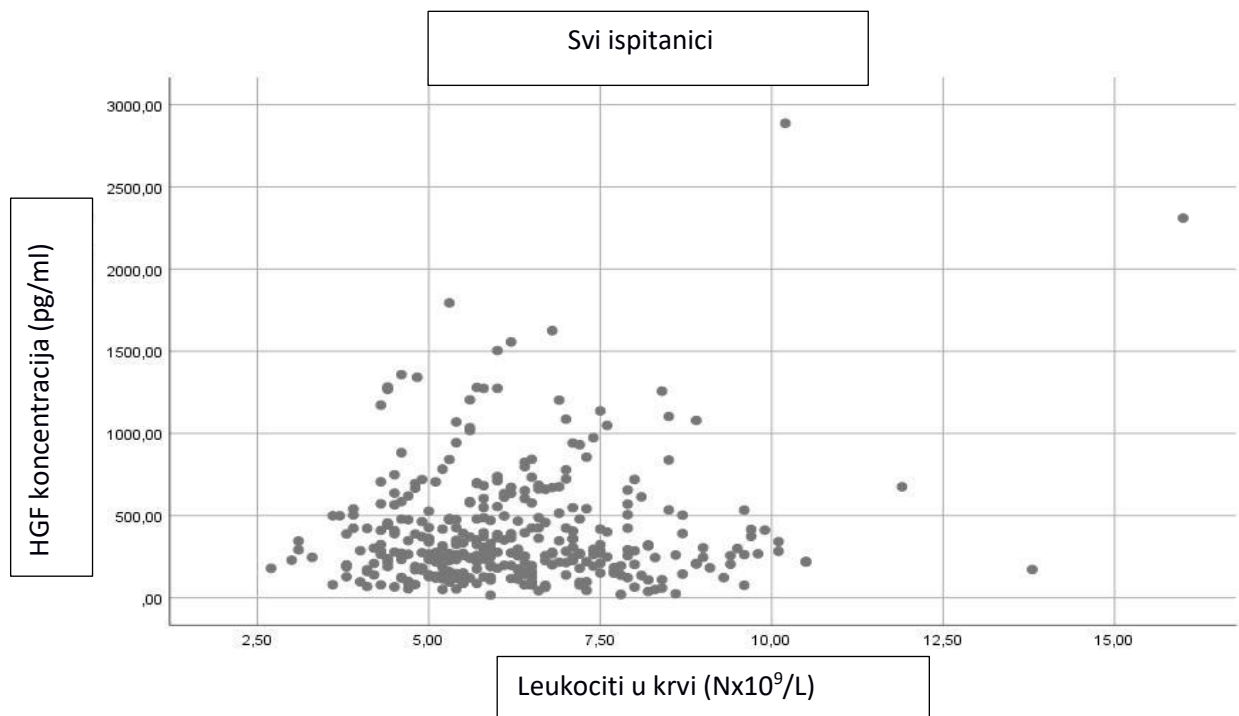
rS - Spearman Rho koeficijent korelacije; P - P vrijednost statističkoga testa, HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; AT - arterijski tlak, CRP – C-reaktivni protein, TGF beta – eng. *Transforming Growth Factor beta*, transformirajući čimbenik rasta beta



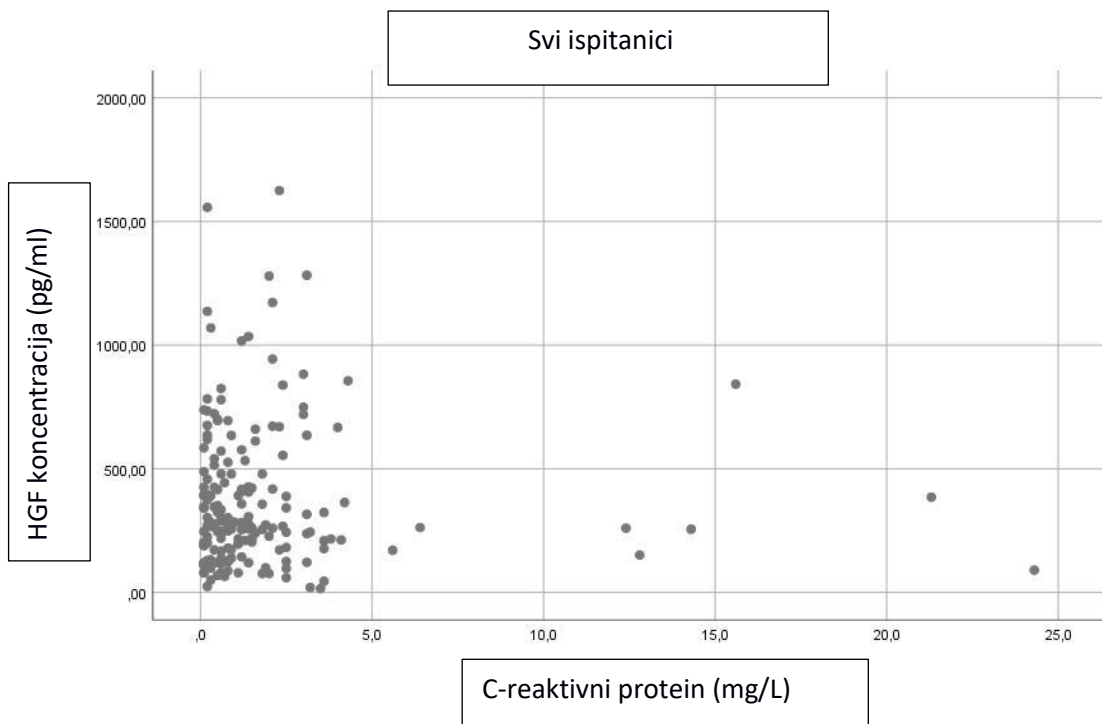
**Slika 9.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i sistoličkoga arterijskog tlaka za sve ispitanike



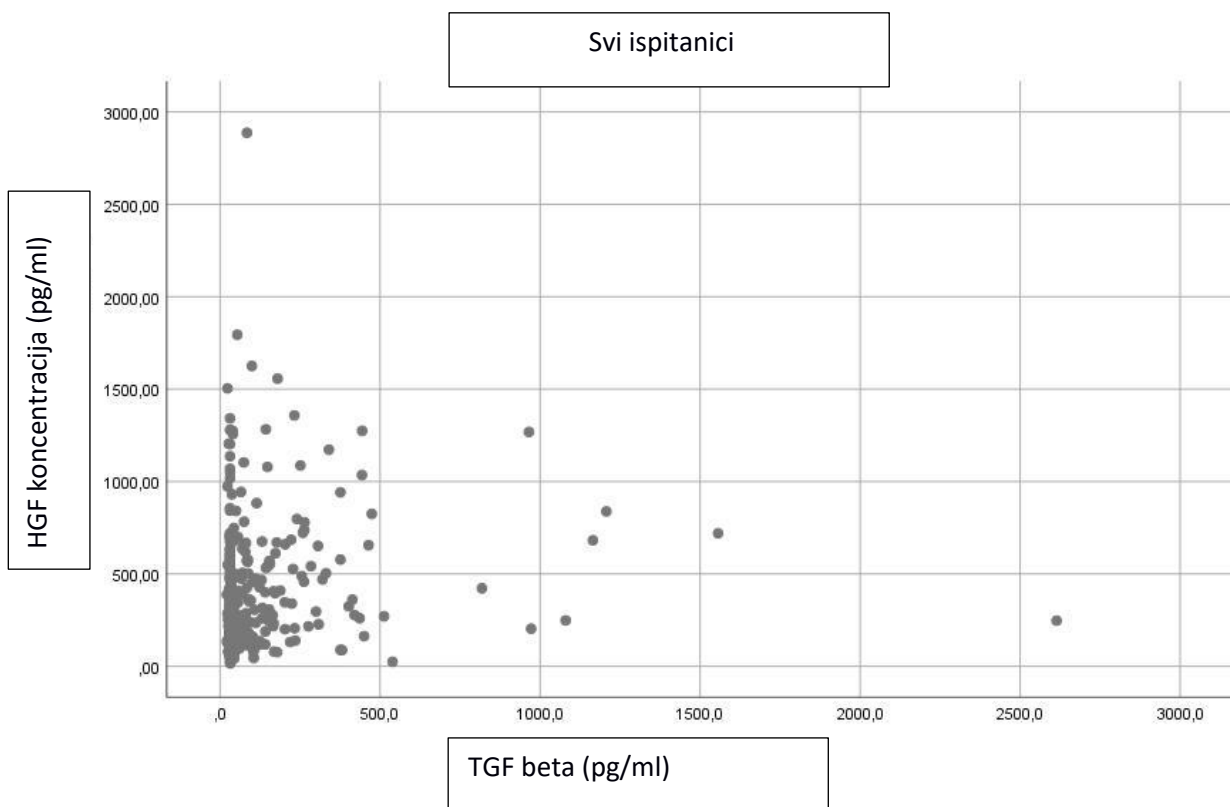
**Slika 10.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i dijastoličkoga arterijskog tlaka za sve ispitanike



**Slika 11.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i broja leukocita u krvi za sve ispitanike



**Slika 12.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i C-reaktivnoga proteina za sve ispitanike



**Slika 13.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i TGF-a bete za sve ispitanike

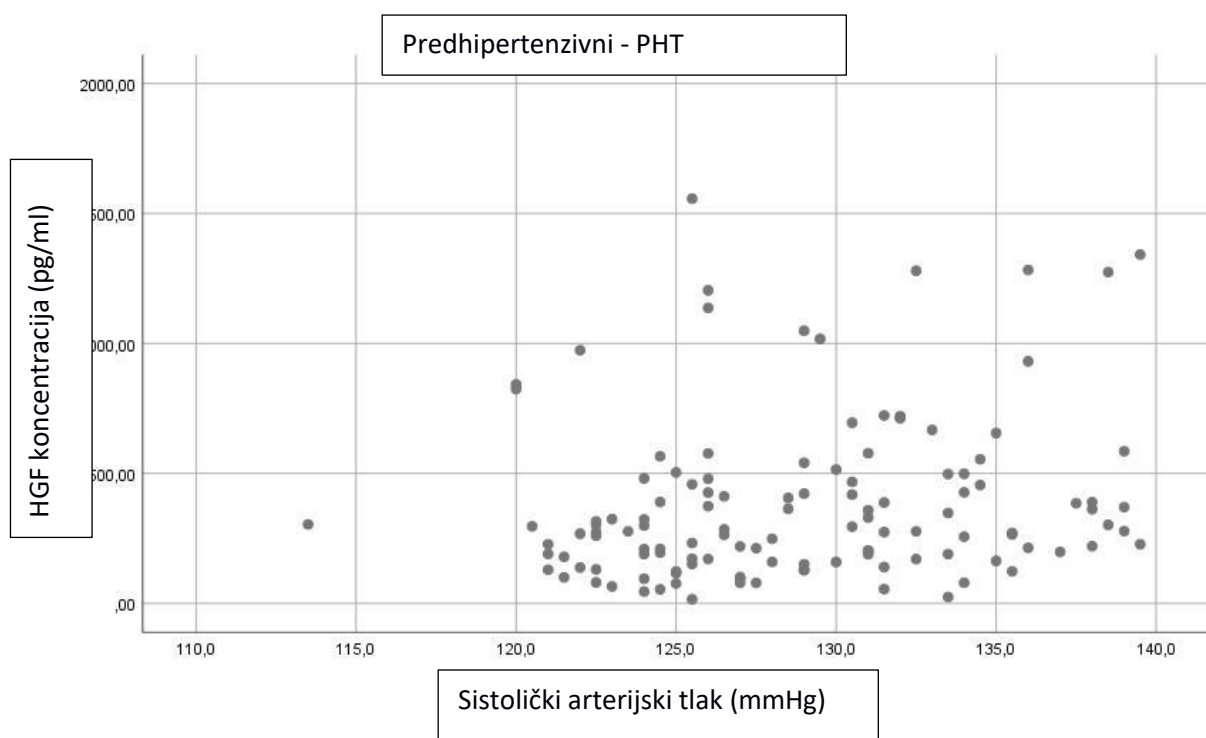


U daljnjoj analizi po skupinama prema Spearman Rho testu u skupini predhipertoničara također postoji značajna pozitivna korelacija između koncentracije HGF-a i sistoličkoga i dijastoličkoga arterijskog tlaka. U ovoj skupini ispitanika nije nađena korelacija između koncentracije HGF-a i ostalih upalnih parametara (leukociti u krvi, CRP, TGF beta). Podaci su navedeni u tablici 23 te prikazani na slikama 14 - 18.

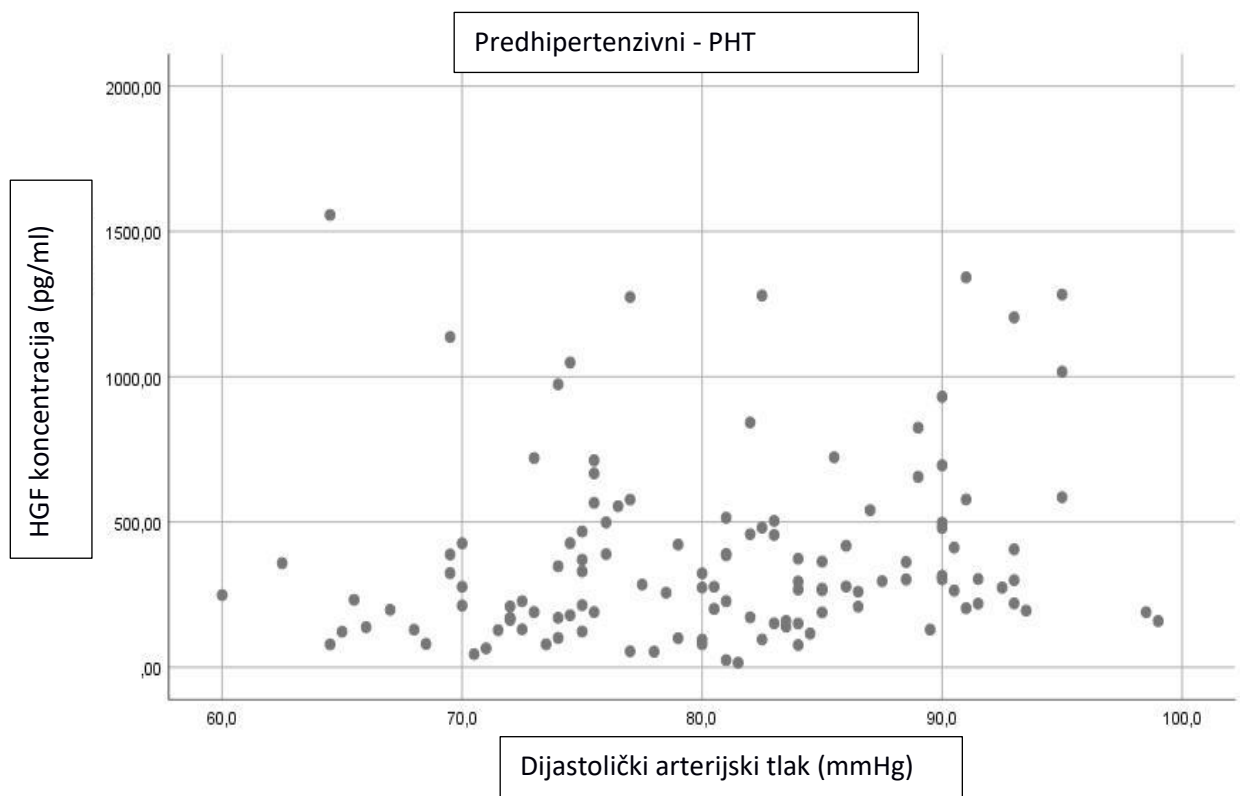
**Tablica 23.** Korelacije koncentracije HGF-a sa sistoličkim i dijastoličkim AT-om i upalnim parametrima za predhipertenzivne ispitanike

		Sistolički AT	Dijastolički AT	Leukociti u krvi	CRP	TGF beta
HGF	rS	0,226	0,232	- 0,012	0,053	0,046
	P	0,012	0,010	0,894	0,686	0,622

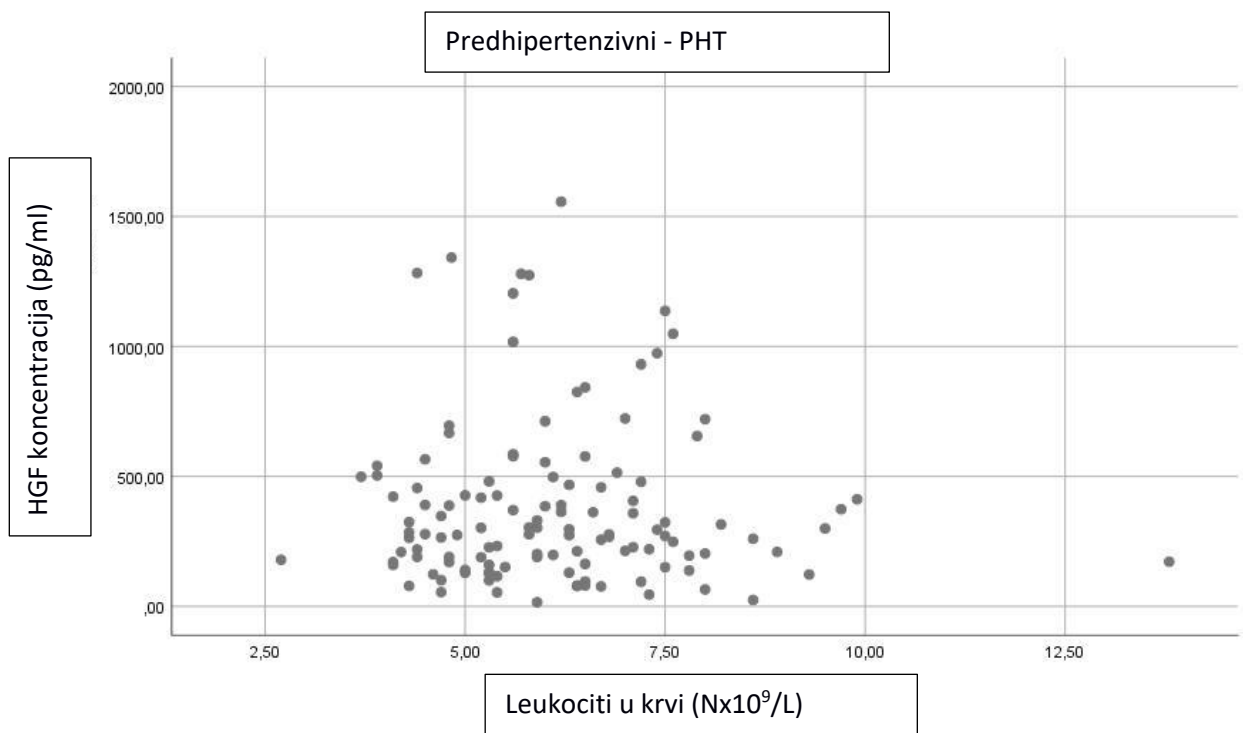
rS - Spearman Rho koeficijent korelacije; P - P vrijednost statističkoga testa, AT - arterijski tlak; HGF -eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; AT - arterijski tlak; CRP – C-reaktivni protein; TGF beta – eng. *Transforming Growth Factor beta*, transformirajući čimbenik rasta beta



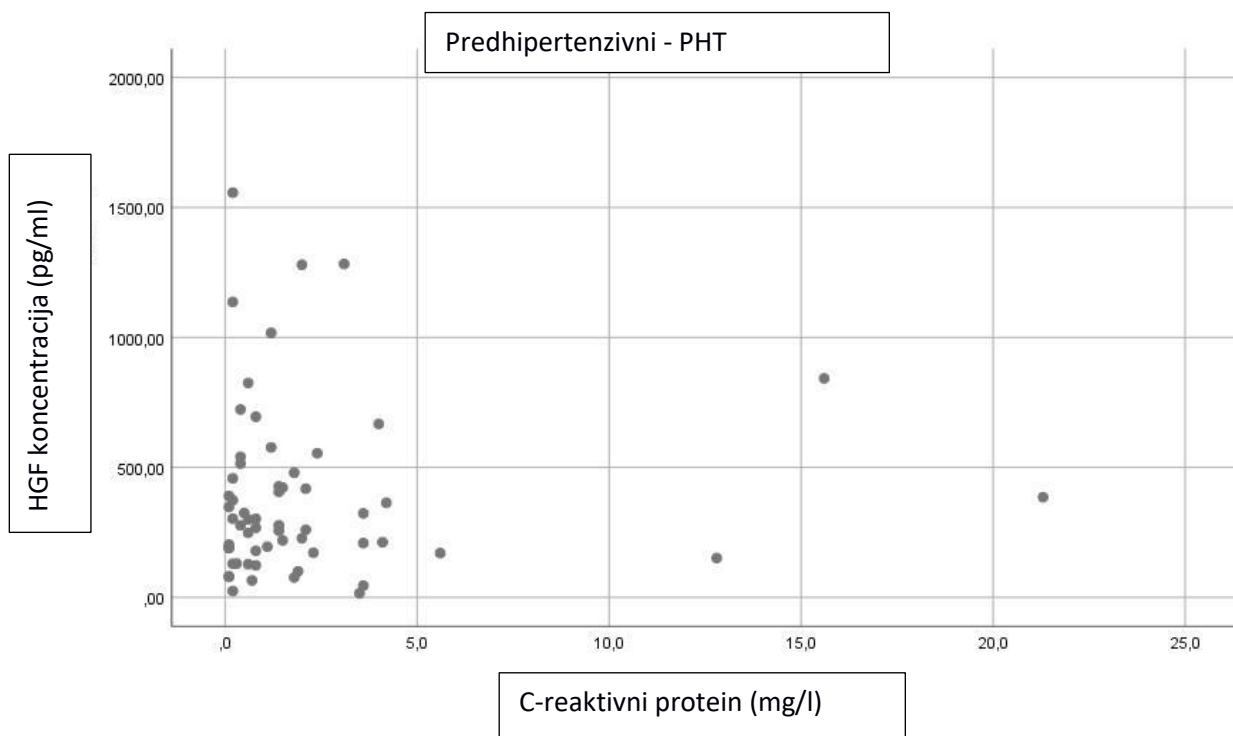
**Slika 14.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i sistoličkoga arterijskog tlaka za predhipertenzivne ispitanike



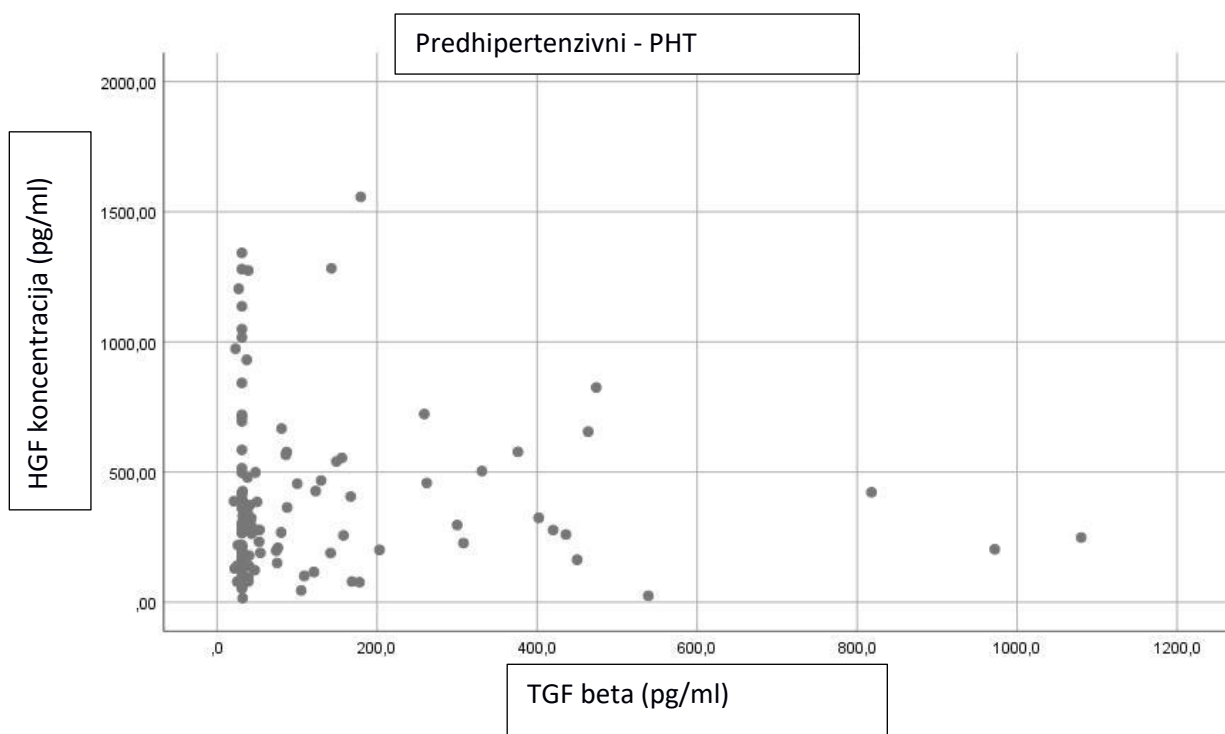
**Slika 15.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i dijastoličkoga arterijskog tlaka za predhipertenzivne ispitanike



**Slika 16.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i broja leukocita u krvi za predhipertenzivne ispitanike



**Slika 17.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i C-reaktivnoga proteina za predhipertenzivne ispitanike



**Slika 18.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i TGF-a bete za predhipertenzivne ispitanike

U skupinama ispitanika s OAH-om i neliječenom hipertenzijom nije nađena značajna korelacija između koncentracije HGF-a i vrijednosti sistoličkoga AT-a i dijastoličkoga AT-a. Također nije nađena korelacija vrijednosti koncentracije HGF-a i vrijednosti leukocita i CRP-a u ove dvije skupine, dok se u obje skupine nalazi pozitivna korelacija između vrijednosti HGF-a i TGF-a bete (tablice 24 i 25, slike 19 - 28).

**Tablica 24.** Korelacije koncentracije HGF-a sa sistoličkim i dijastoličkim AT-om i upalnim parametrima za ispitanike s optimalnim arterijskim tlakom

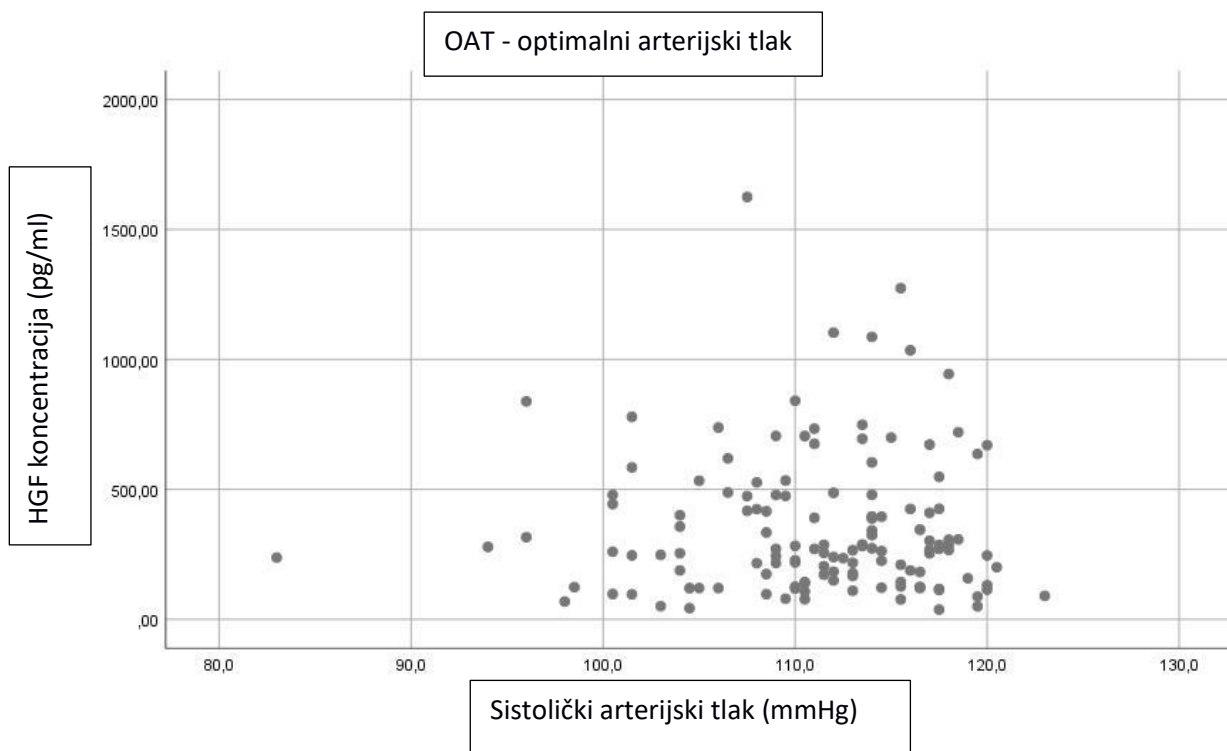
		Sistolički AT	Dijastolički AT	Leukociti u krvi	CRP	TGF beta
HGF	rS	- 0,037	0,072	- 0,003	- 0,022	0,226
	P	0,671	0,413	0,972	0,839	0,011

rS - Sperm Rho koeficijent korelacije; P - P vrijednost statističkoga testa, HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; CRP – C-reaktivni protein, TGF beta – eng. *Transforming Growth Factor beta*, transformirajući čimbenik rasta beta

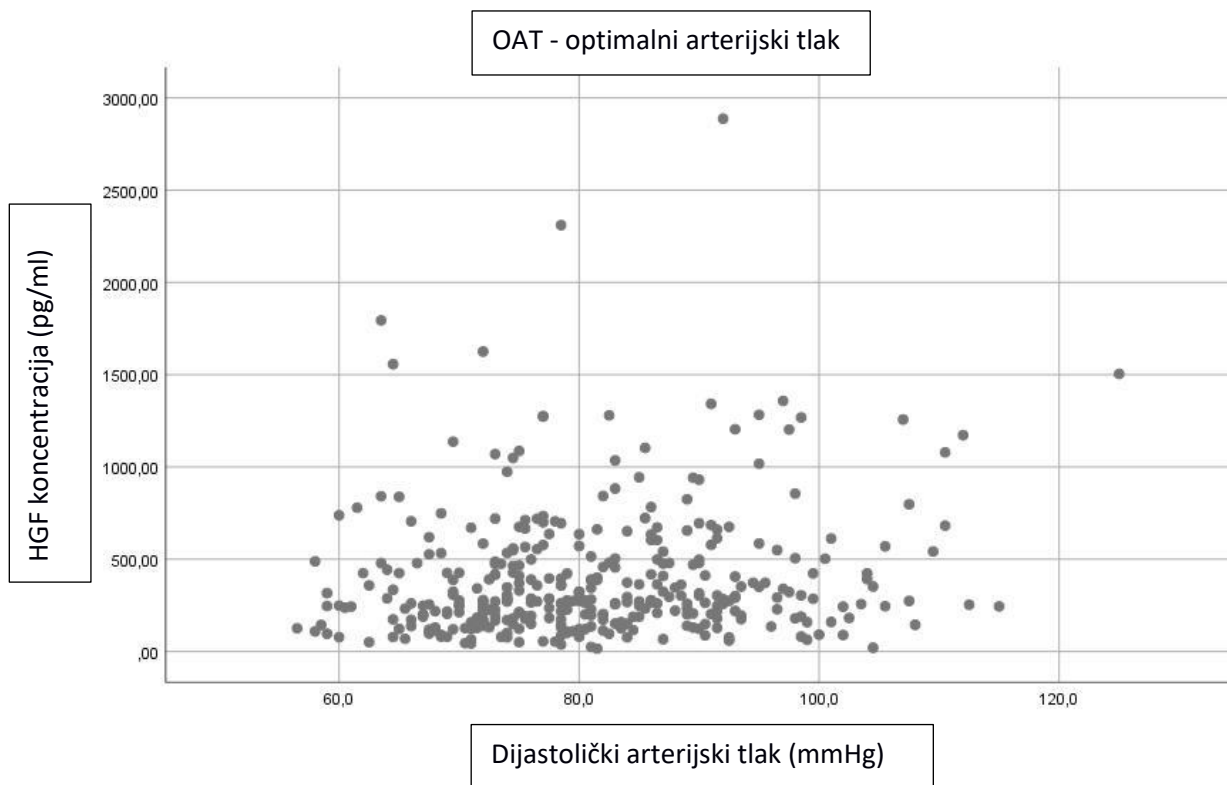
**Tablica 25.** Korelacije koncentracije HGF-a sa sistoličkim i dijastoličkim AT-om i upalnim parametrima za ispitanike s neliječenom hipertenzijom

		Sistolički AT	Dijastolički AT	Leukociti u krvi	CRP	TGF beta
HGF	rS	0,135	0,027	0,021	0,019	0,237
	P	0,163	0,778	0,833	0,920	0,015

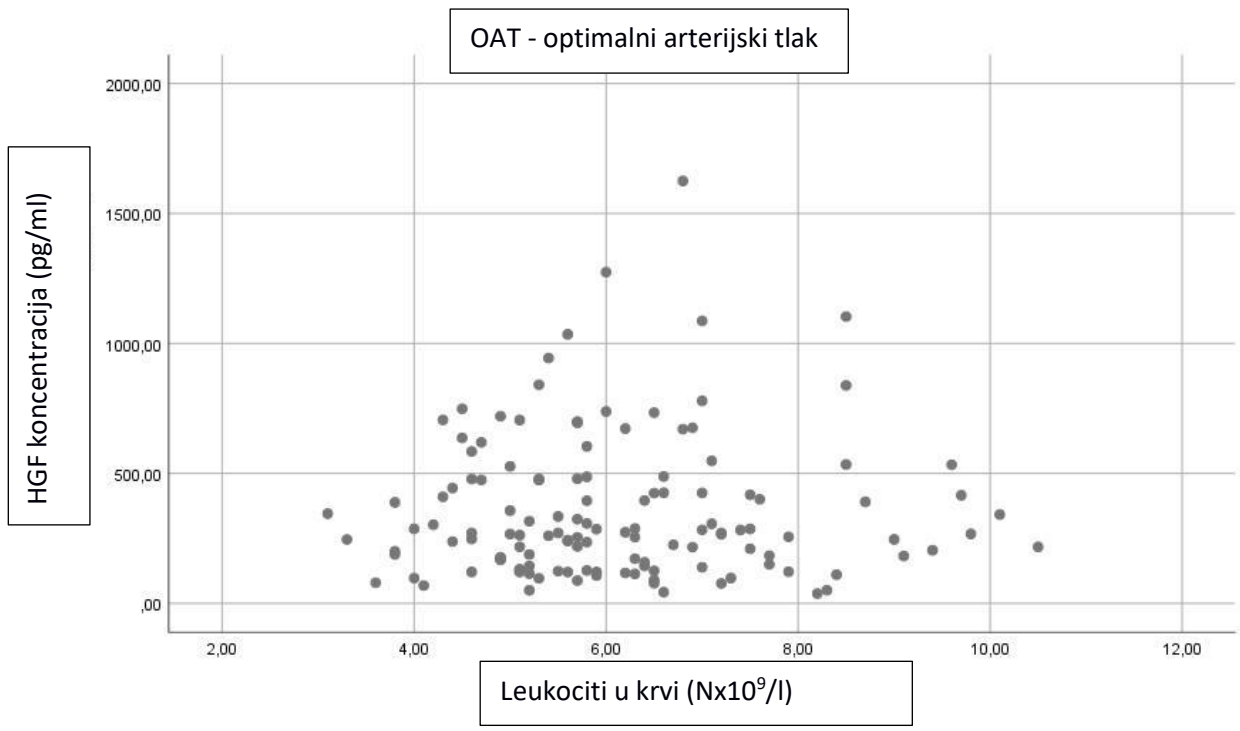
rS - Sperm Rho koeficijent korelacije; P - P vrijednost statističkoga testa, HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; CRP – C-reaktivni protein; TGF beta – eng. *Transforming Growth Factor beta*, čimbenik nekroze tumora beta



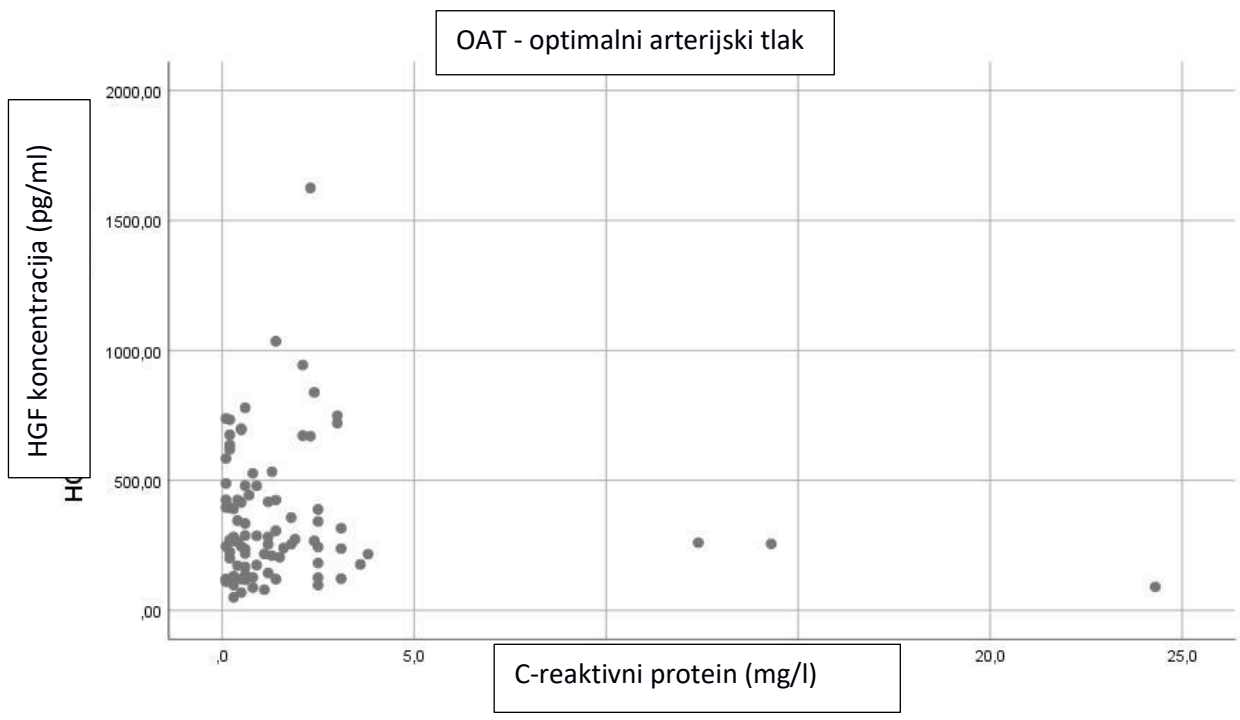
**Slika 19.** Grafički prikaz korelacije koncentracija HGF-a i sistoličkoga arterijskog tlaka za ispitanike s OAT-om



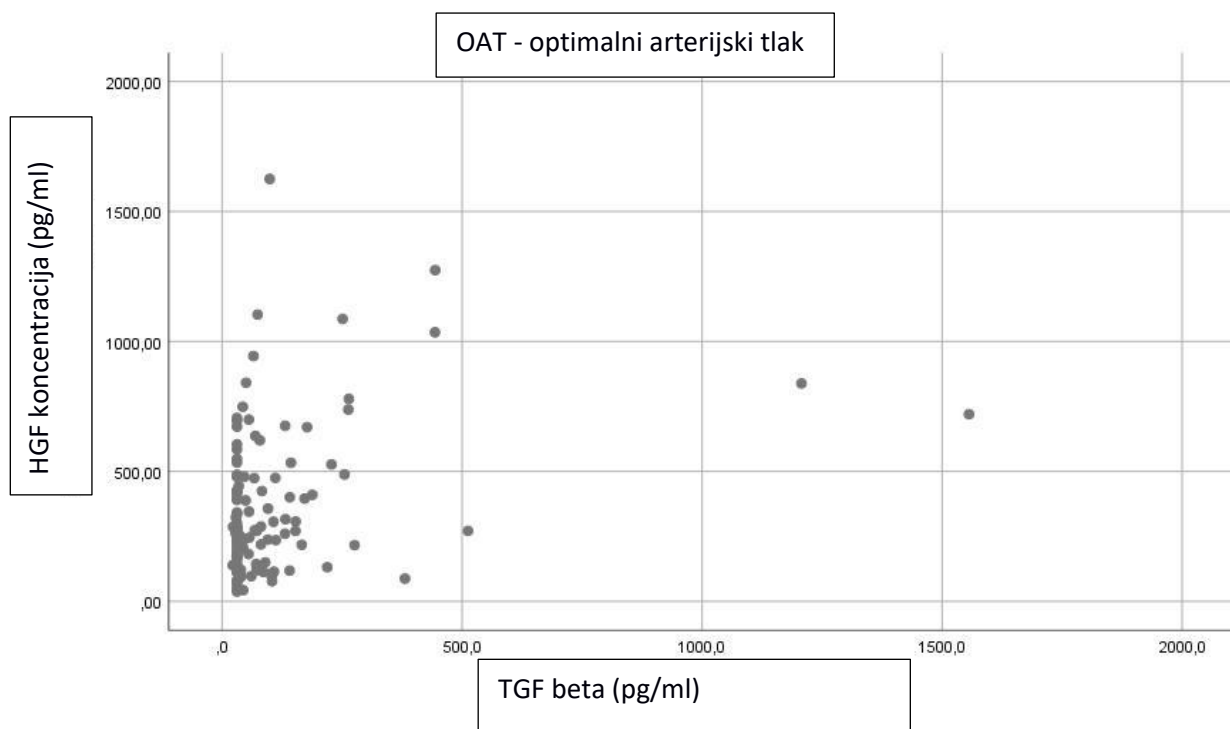
**Slika 20.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i dijastoličkoga arterijskog tlaka za ispitanike s OAT-om



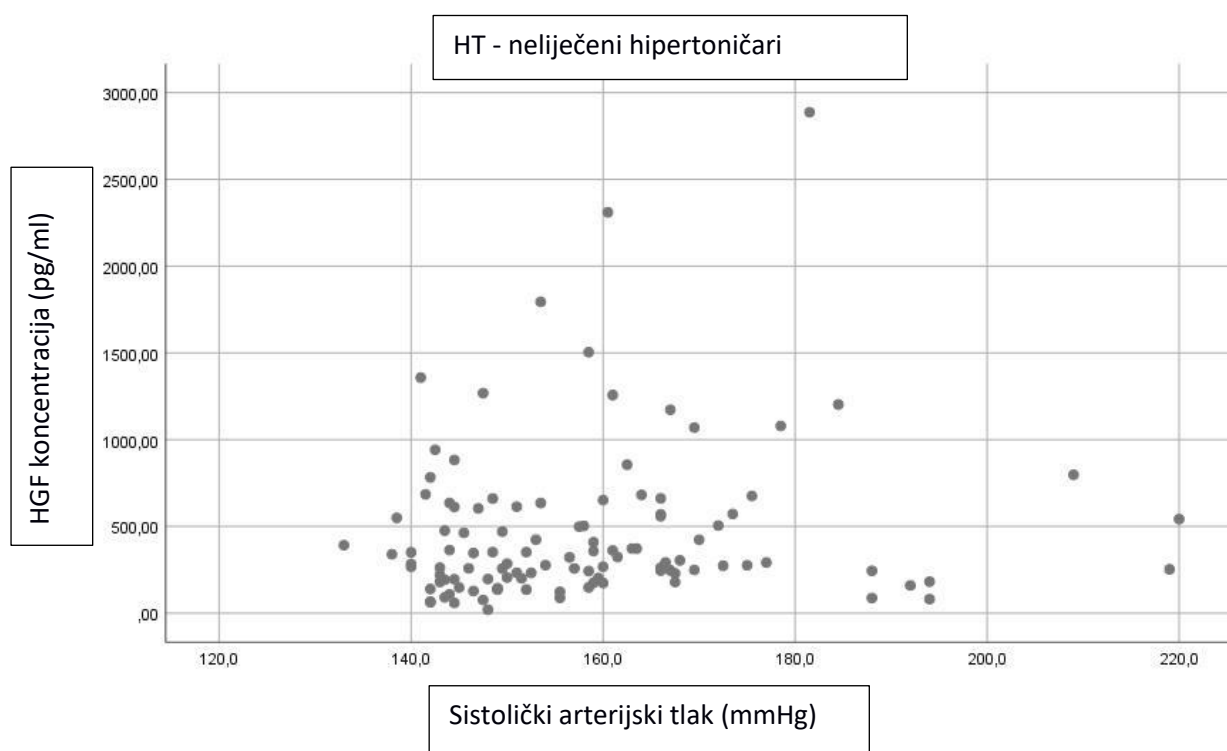
**Slika 21.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i broja leukocita u krvi u skupini s OAT-om



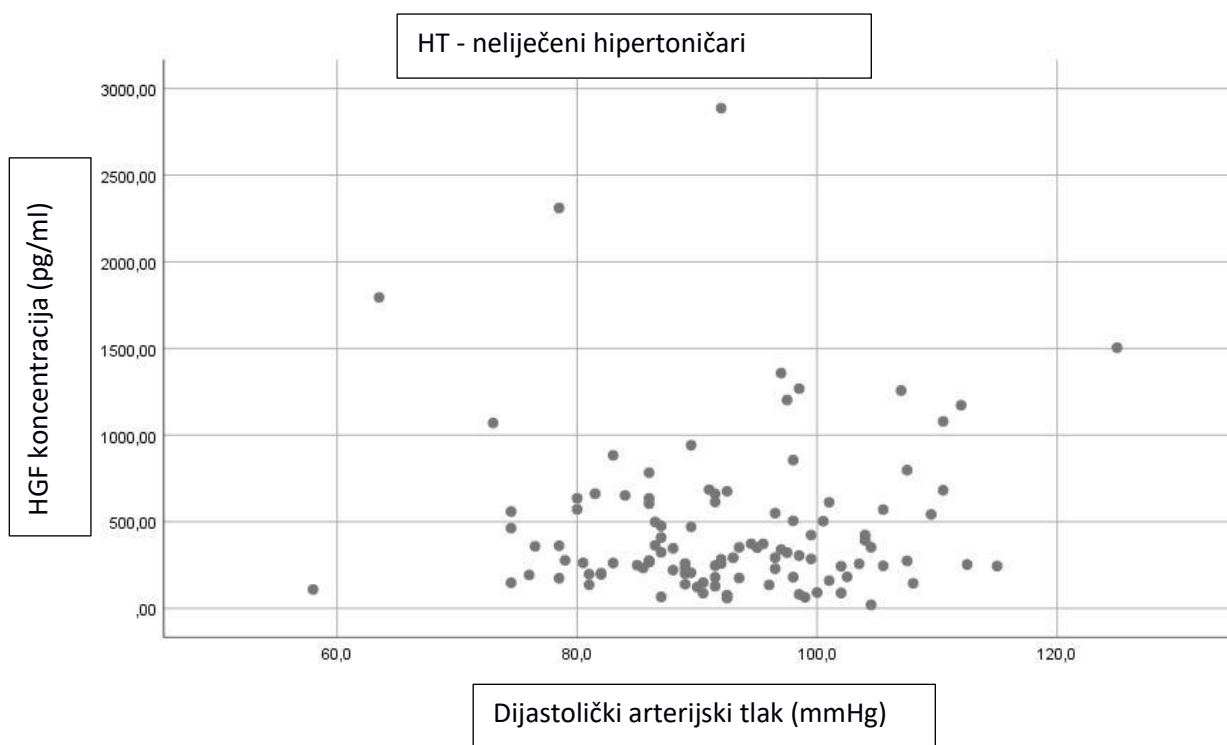
**Slika 22.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i C-reaktivnoga proteina za ispitanike s OAT-om



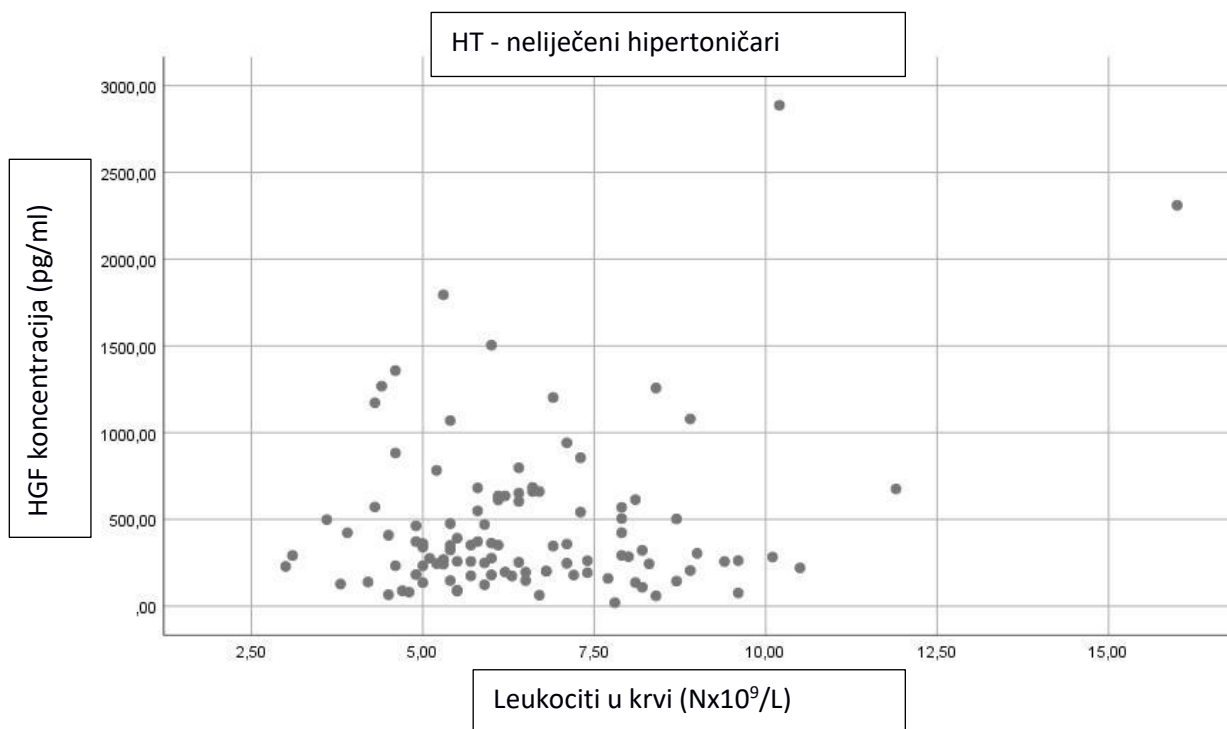
**Slika 23.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i TGF-a bete za ispitanike s OAT-om



**Slika 24.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i sistoličkoga arterijskog tlaka za ispitanike s neliječenom arterijskom hipertenzijom

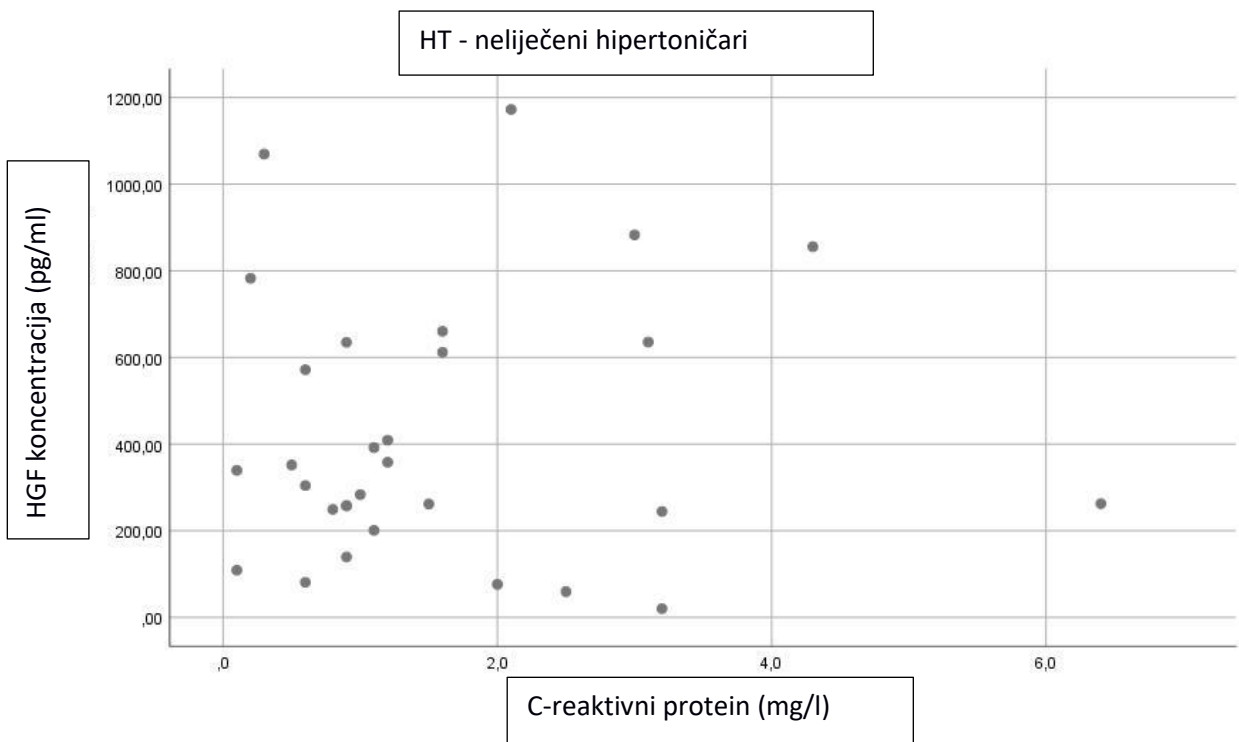


**Slika 25.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i dijastoličkoga arterijskog tlaka za ispitanike s neliječenom arterijskom hipertenzijom

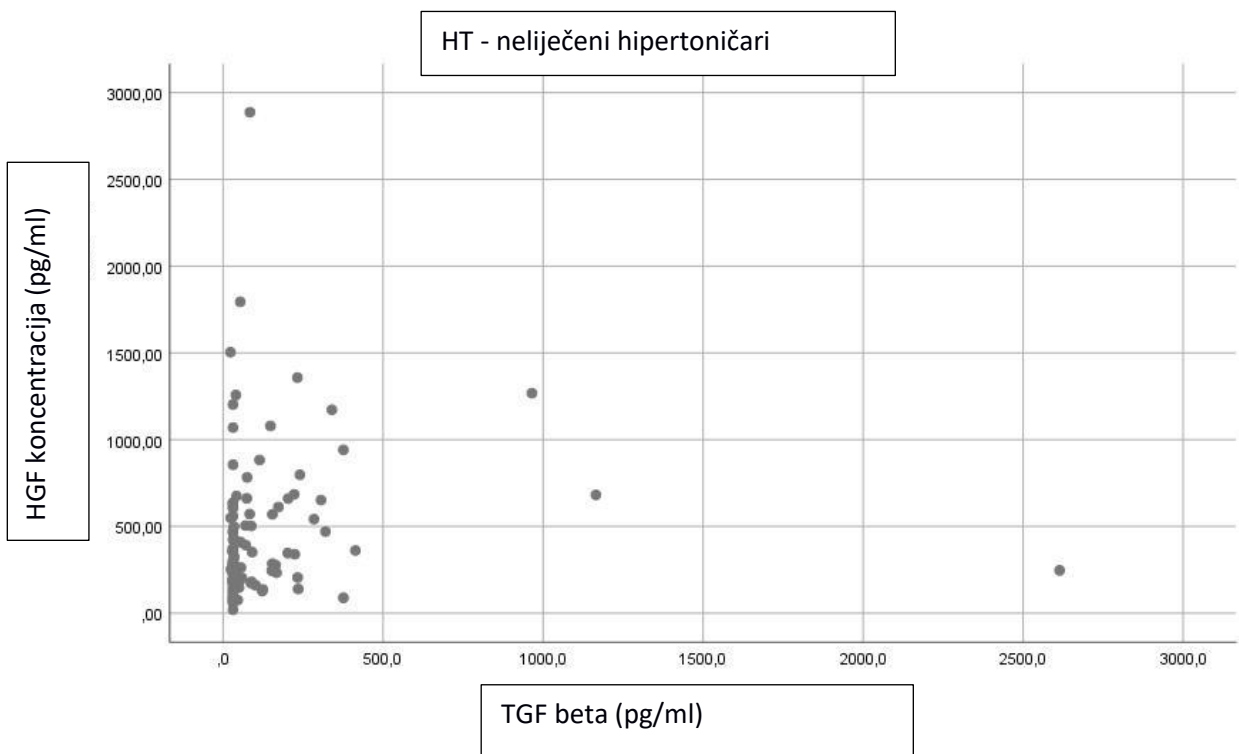


**Slika 26.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i broja leukocita u krvi za ispitanike s neliječenom arterijskom hipertenzijom





**Slika 27.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i C-reaktivnoga proteina za ispitanike s neliječenom arterijskom hipertenzijom



**Slika 28.** Grafički prikaz korelacije koncentracije HGF-a i TGF-a bete za ispitanike s neliječenom arterijskom hipertenzijom

Ranije je navedeno da nismo uočili značajno više vrijednosti albuminurije u skupini predhipertoničara u odnosu na ispitanike s OAT-om, a viša albuminurija (ACR omjer) u skupini ispitanika s neliječenim AH-om statistički je značajno veća u odnosu na ispitanike s PHT-om i OAT-om.

Prema Sberman Rho koeficijentu nađena je značajna pozitivna korelacija između koncentracije HGF-a te albuminurije u svih ispitanika te u skupinama ispitanika s OAT-om i neliječenom arterijskom hipertenzijom, dok za predhipertenzivne ispitanike navedena korelacija nije potvrđena (tablica 26).

**Tablica 26.** Korelacija koncentracije HGF-a s albuminurijom za sve ispitanike i za svaku od skupina

Svi ispitanici	ACR
HGF rS	0,194
P	0,000
Skupina OAT	
HGF rS	0,202
P	0,020
Skupina PHT	
HGF rS	0,116
P	0,204
Skupina HT	
HGF rS	0,230
P	0,019

ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, omjer albumina i kreatinina u urinu; HGF - engl. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom; PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom; HT – skupina ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom; rS - Spermman Rho koeficijent korelacije; P - P vrijednost statističkoga testa

Prema Mann-Whitneyjevu U testu nije nađena značajna razlika u koncentraciji HGF-a u predhipertenzivnih ispitanika koji imaju povišenu albuminuriju u odnosu na ispitanike koji nemaju albuminuriju. Iako su koncentracije HGF-a više u ispitanika koji imaju povišenu albuminuriju u skupinama OAT i HT, nije dokazana značajna razlika ni u ovih ispitanika (tablica 27).

**Tablica 27.** Usporedba koncentracije HGF-a u skupinama u odnosu na albuminuriju

Koncentracija HGF-a (pg/ml)		Percentile							
		$\bar{x}$	SD	min	max	Med	25 %	75 %	P
svi ispitanici	ACR < 30	374,3	277,1	15,7	1625,1	297,9	172,5	479,4	0,097
	ACR $\geq$ 30	649,0	372,1	53,7	2887,0	735,6	203,4	675,4	
Skupina OAT	ACR < 30	348,3	270,8	37,7	1625,1	262,1	153,7	476,6	0,747
	ACR $\geq$ 30	499,1	289,2	143,6	1274,2	527,8	154,7	1053,3	
Skupina PHT	ACR < 30	373,3	277,9	15,7	1556,7	309,4	170,3	462,6	0,514
	ACR $\geq$ 30	323,5	207,8	53,7	824,8	342,0	91,1	671,7	
Skupina HT	ACR < 30	412,9	284,4	20,0	1504,0	328,6	192,4	570,1	0,066
	ACR $\geq$ 30	775,8	423,2	179,2	2887,0	843,5	267,6	675,4	

HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom; PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom; HT – skupina ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom; ACR - eng. *Albumine-Creatinine Ratio*, albumin-kreatinin omjer u urinu (mg/g); SD – standardna devijacija;  $\bar{x}$  - aritmetička sredina; Med – medijan; P - P vrijednost statističkoga testa

Provedena je i multivarijatna linerana regresijska analiza (*forward stepwise* metoda) na uzorku svih ispitanika radi analize povezanosti zavisne varijable ACR i dobi, spola, eGFR, GUK-a, SAT-a i HGF-a (uključene su varijable za koje se smatra da mogu imati uzročno-posljedičnu vezu). Nađeno je da dob, spol, eGFR i GUK nisu prediktori porasta albuminurije (ACR), dok su SAT i HGF nezavisni prediktori porasta albuminurije (ACR). Podaci su prikazani u tablici 28.

**Tablica 28.** Multivarijatna linearna regresijska analiza – zavisna varijabla ACR

Zavisna varijabla – ACR mg/g	Beta	P
Dob	0,038	0,492
Spol	0,016	0,689
eGFR	- 0,077	0,144
GUK	0,035	0,400
SAT	0,134	0,028
HGF	0,376	0,000

ACR - eng. *Albumine Creatinine Ratio*, albumin-kreatinin omjer u urinu (mg/g); eGFR - eng. *Estimated Glomerular Filtration Rate*, procijenjena glomerularna filtracija; GUK - glukoza u krvi; SAT - sistolički arterijski tlak; HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; P - P vrijednost statističkoga testa

U cijeloj skupini ispitanika u 86,9 % (N = 765) nije dijagnosticiran metabolički sindrom, a u 13,1 % (N = 115) ispitanika jest. U skupini s OAT-om 4,3 % ispitanika ima metabolički sindrom, u skupini predhipertenzivnih kriterije ispunjava 30,4 % ispitanika, a u skupini neliječenih hipertoničara čak 65,2 % ispitanika ima metabolički sindrom. Razlike među skupinama statistički su značajne (tablica 29).

**Tablica 29.** Broj ispitanika s metaboličkim sindromom u skupinama

		Skupina OAT N (%)	Skupina PHT N (%)	Skupina HT N (%)	P vrijednost
<b>Metabolički sindrom</b>	Nema	290 (98,4)	282 (89)	193 (73)	< 0,001
	Ima	5 (1,6)	35 (11)	75 (27)	

OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom; PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom; HT – skupina ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom; N – broj ispitanika; P - P vrijednost statističkoga testa

Koncentracija HGF-a viša je u onih ispitanika koji imaju metabolički sindrom u usporedbi s ispitanicima koji ga nemaju, što je prisutno u sve tri skupine, no nije razlike nisu statistički značajne. Vrijednosti su navedene u tablici 30.

**Tablica 30.** Usporedba koncentracije HGF-a u skupinama u odnosu na metabolički sindrom

		Percentile					
Koncentracija HGF-a (pg/ml)		min	max	Med	25 %	75 %	P
Svi ispitanici	nema MS	15,7	320,8	2887,0	171,9	479,8	0,165
	ima MS	20,0	450,6	2310,2	205,5	634,8	
Skupina OAT	nema MS	37,7	265,6	1625,1	168,5	474,6	0,619
	ima MS	87,7	432,7	1103,1	103,9	795,0	
Skupina PHT	nema MS	15,7	288,2	1556,7	168,4	455,9	0,182
	ima MS	54,7	427,9	1341,9	223,7	817,0	
Skupina HT	nema MS	59,3	437,4	2887,0	196,1	566,8	0,769
	ima MS	20,0	470,3	2310,2	213,0	647,6	

HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom; PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom; HT – skupina ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom, Med – medijan; P - P vrijednost statističkoga testa

Ranije je navedeno da su vrijednosti serumske glukoze prosječno više u skupinama predhipertoničara i neliječenih hipertoničara u odnosu na ispitanike s OAT-om. Ispitanici s predhipertenzijom imaju značajno višu koncentraciju serumske glukoze od ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom ( $p < 0,001$ ). Neliječeni hipertoničari imaju također značajno višu serumsku glukozu u odnosu na predhipertoničare, a isto se bilježi u usporedbi ispitanika s OAT-om i neliječenih hipertoničara ( $p < 0,001$ ). Vrijednosti su navedene u tablici 31.

**Tablica 31.** Vrijednosti serumske glukoze po skupinama

Serumska glukoza (mmol/l)	x	SD	min	max	Med	Percentile	
						25 %	75 %
<b>Skupina OAT</b>	4,8	0,5	3,3	7,3	4,8	4,5	5,1
<b>Skupina PHT</b>	5,3	1,2	3,7	17,9	5,1	4,8	5,6
<b>Skupina HT</b>	5,7	1,6	4,0	20,5	5,5	5,0	6,0

OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom; PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom; HT – skupina ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom; SD – standardna devijacija; x ' - aritmetička sredina; Med – medijan; P - P vrijednost statističkoga testa



U skupini svih ispitanika te neliječenih hipertoničara nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između vrijednosti serumske glukoze i koncentracije HGF-a. Korelacija nije uočena u skupinama OAT i PHT (tablica 32).

**Tablica 32.** Korelacije koncentracije HGF-a i serumske glukoze za sve ispitanike i po skupinama

<b>HGF/Serumska glukoza</b>		
	rS	0,045
<b>Skupina OAT</b>	P	0,609
	rS	0,093
<b>Skupina PHT</b>	P	0,307
	rS	0,195
<b>Skupina HT</b>	P	0,044
	rS	0,138
<b>Svi ispitanici</b>	P	0,009

OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom; PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom; HT – skupina ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom; rS - Sberman Rho koeficijent korelacije; P - P vrijednost statističkoga testa

Provedena je i multivarijatna linerana regresijska analiza (*forward stepwise* metoda) na uzorku svih ispitanika radi analize povezanosti zavisne varijable HGF s varijablama dob, spol, eGFR, sistolički i dijastolički AT, GUK i TGF beta. Uključene su varijable za koje se smatra da mogu imati uzročno-posljedičnu vezu. Nađeno je da su dob i viša koncentracija TGF-a bete nezavisni prediktori porasta HGF-a, a spol, vrijednost glomerularne filtracije, sistoličkog i dijastoličkog arterijskoga tlaka, broj leukocita u krvi, serumska koncentracija CRP-a i serumska glukoza nisu prediktori porasta HGF-a (tablica 33).

**Tablica 33.** Multivarijatna linearna regresijska analiza – zavisna varijabla HGF

Zavisna varijabla – koncentracija HGF-a	Beta	P
Dob	0,258	0,001
Spol	- 0,055	0,305
eGFR	0,034	0,621
Sistolički AT	- 0,046	0,583
Dijastolički AT	0,098	0,178
GUK	- 0,002	0,975
TGF beta	0,153	0,050

HGF - eng. *Hepatocyte Growth Factor*, čimbenik rasta hepatocita; eGFR - eng. *Estimated Glomerular Filtration Rate*, procijenjena glomerularna filtracija; GUK - glukoza u krvi; AT - arterijski tlak; TGF beta – eng. *Transforming Growth Factor beta*, transformirajući čimbenik rasta beta; P - P vrijednost statističkoga testa

### 5.3 Praćenje ispitanika (*follow-up*)

Na kraju praćenja ispitanika, u kontroli je ostalo 276 ispitanika od 612 ispitanika koji su inicijalno klasificirani kao OAT i PHT (45 %). Od 276 ispitanika 176 ih je praćeno 7 godina (od 2008. do 2015. godine), a 100 ispitanika praćeno je 5 godina (od 2010. do 2015. godine). Ukupno 135 ispitanika u praćenju bilo je inicijalno klasificirano kao OAT (92 u sedmogodišnjemu praćenju i 43 u petogodišnjemu praćenju), a 141 ispitanik je inicijalno klasificiran kao PHT (84 u sedmogodišnjemu praćenju i 57 u petogodišnjemu praćenju). Ukupno je 17 ispitanika iz OAT skupine razvilo AH-u (12,6 %), a čak je 68 ispitanika iz skupine PHT razvilo AH-u (48,2 %). Statistički je značajno više ispitanika razvilo arterijsku hipertenziju u skupini PHT ( $p < 0,001$ ).

Prosječna godišnja incidencija AH-e za ispitanike s OAT-om koji su praćeni od 2008. do 2015. godine je 2 %, a za ispitanike s OAT-om koji su praćeni od 2010. do 2015. je 1.9 %. Prosječna godišnja incidencija AH-e za bolesnike s PHT-om koji su praćeni od 2008. do 2015. godine je 7,7 %, a za ispitanike iz iste skupine koji su praćeni od 2010. do 2015. je 8.1 %. Vrijednosti su navedene u tablicama 34 i 35.

**Tablica 34.** Praćenje ispitanika

		N	%
<b>Praćenje</b>	Odazvao se		
	2008. - 2015.	176	
	2010. - 2015.	100	
	Ukupno	276/612	45
<b>Novonastala arterijska hipertenzija</b>	2008. - 2015. OAT	13/92	14,1
	2008. - 2015. PHT	45/84	53,6
	2010. - 2015. OAT	4/43	9,3
	2010. - 2015. PHT	23/57	40,4
<b>Ukupno OAT</b>		17/135	12,6
<b>Ukupno PHT</b>		68/141	48,2

OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom; PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom; N - broj ispitanika

**Tablica 35.** Kumulativna i godišnja incidencija arterijske hipertenzije po skupinama

<b>Kumulativna incidencija AH-e</b>	<b>Incidencija AH-a – svi ispitanici u praćenju</b>	<b>Incidencija za one koji su praćeni sedam godina</b>	<b>Incidencija za one koji su praćeni pet godina</b>
Skupina OAT	12,6 %	14,1 %	9,3 %
Skupina PHT	48,2 %	53,6 %	40,4 %
<b>Prosječna godišnja incidencija AH-e</b>		<b>Incidencija za one koji su praćeni sedam godina</b>	<b>Incidencija za one koji su praćeni pet godina</b>
Skupina OAT		2 %	1,9 %
Skupina PHT		7,7 %	8,1 %

AH – arterijska hipertenzija, OAT – skupina ispitanika s optimalnim arterijskim tlakom, PHT - skupina ispitanika s predhipertenzijom

## 6. RASPRAVA

Epidemiološka povezanost između AT-a i kardiovaskularnoga rizika proteže se već od vrlo niskih vrijednosti AT-a (tj. već od SAT od 115 mmHg), a razlika između normotenzije i AH-e donekle je proizvoljna (1). AH se definira kao razina AT-a na kojoj prednosti liječenja nedvosmisleno nadmašuju rizike (1), a to su vrijednosti SAT  $\geq$  140 mmHg i DAT  $\geq$  90 mmHg, kada je AT mjeran u liječničkoj ordinaciji (1,3). Ime za raspon krvnoga tlaka koji se nalazi između onoga što je poželjno i onoga što je definitivno AH promijenilo se tijekom godina iz „prolazne hipertenzije” u „graničnu hipertenziju” te „visoko normalni krvni tlak” i od 2003. u predhipertenziju (24).

Liječenje AH-e može biti farmakološko i nefarmakološko; preporučene zdrave navike koje smanjuju AT su: ograničavanje unosa soli prehranom, umjerena konzumacija alkohola, unošenje većih količina voća i povrća prehranom, smanjenje tjelesne mase i redovita fizička aktivnost (1,14,15). Pušenje duhanskih proizvoda može povisiti AT te se svakako preporuča prestanak pušenja (1, 14, 15). Farmakološka terapija temelji se na pet glavnih skupina lijekova: ACE-inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora, beta-blokatorima, blokatorima kalcijevih kanala i diureticima (17 - 20). Kod AH-e I. stupnja promjene životnih navika mogu biti dovoljno učinkovite pri snižavanju AT-a te se farmakološka terapija može izostaviti ili odgoditi. Usvajanje zdravih navika savjetuje se i osobama s višim stupnjevima AH-e, no farmakološka terapija se u ovih bolesnika ipak ne smije izostaviti (1).

Predhipertenzija se prema smjernicama JNC-a 7 definira kao vrijednosti sistoličkoga AT-a 120 - 139 mmHg ili dijastoličkoga AT-a 80 - 89 mmHg (3). To se stanje još ne smatra bolešću i nije uvriježena dijagnoza u kliničkome radu. Svrha je ove „oznake” rano prepoznavanje osoba u kojih bi se promjenom životnih navika mogao sniziti AT te smanjiti rizik razvoja AH-e u budućnosti (3). Poznato je da predhipertenzivne osobe imaju dvostruko viši rizik da će razviti AH-u nego osobe s OAT-om, tj. nižim od 120/80 mmHg, a predhipertenzija je povezana i s većim morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti (21 - 24). Godišnja incidencija AH-e u predhipertenzivnih se prema podacima iz studija ATTICA kreće se oko 4 %, dok je u naših ispitanika oko 8 % (23). Razlika se može objasniti činjenicom da su naši ispitanici imali inicijalno viši prosječni AT od ispitanika koji su razvili AH u studiji ATTICA (128/81 mmHg vs 124/79 mmHg). Starije osobe s niskom razinom obrazovanja, abdominalnom debljinom, lošom prehranom u smislu nepridržavanja mediteranske prehrane i povišenim upalnim markerima predstavljaju model predhipertenzivnih osoba koje su sklone razvoju AH-e (23).

Liječenje predhipertenzije temelji se na usvajanju zdravih životnih navika, no nedostatak je nefarmakološkoga liječenja činjenica da bolesnici teže održavaju zdravi način života tijekom duljega vremenskog perioda (3, 16). Prema smjernicama Europskoga društva za arterijsku hipertenziju iz 2018. godine u terapijskomu smislu preporuča se također promjena životnih navika u osoba s „visoko normalnim” AT-om (130 - 139/80 - 89 mmHg) (1). Iznimno se preporuča i farmakološko liječenje ukoliko uz „visokonormalni” AT postoje i kardiovaskularne komplikacije ili koronarna bolest (1).

Smjernice Američkoga društva za arterijsku hipertenziju iz 2017. godine arterijski tlak vrijednosti 130 - 139 ili 80 - 89 mmHg klasificiraju kao arterijsku hipertenziju I. stupnja. Slično smjernicama Europskoga društva za hipertenziju već se i za ove vrijednosti arterijskoga tlaka preporuča farmakološka terapija ukoliko su prisutne kardiovaskularne komplikacije, no također i u sklopu primarne prevencije kardiovaskularnih bolesti ukoliko je procijenjeni 10-godišnji rizik  $\geq 10\%$  (55).

Naši rezultati također potvrđuju da značajno više predhipertenzivnih osoba razvija AH-u u usporedbi s osobama koje imaju OAT. U našem je istraživanju kumulativna incidencija AH-e u sedmogodišnjemu razdoblju 53,4 % u skupini predhipertoničara i 14,1 % u skupini ispitanika s OAT-om. U skupini ispitanika koji su praćeni pet godina kumulativne su incidencije AH-e 40,4 % u skupini PHT odnosno 9,3 % za OAT. Nadalje, naši predhipertenzivni ispitanici značajno su stariji od osoba s OAT-om, imaju značajno veću tjelesnu masu, opseg struka, ITM, serumsku glukozu, ukupni kolesterol u krvi i serumsku razinu triglicerida. Ranije studije također su pokazale da prehipertenzivni ispitanici često imaju druge čimbenike rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao što su dislipidemija i pretilost, a i da su starije predhipertenzivne osobe s višim ITM-om i abdominalnom debljinom osobito sklone razvoju AH-e (23, 32).

Sukladno ranije navedenim podacima, značajno više osoba s metaboličkim sindromom dijagnosticirano je u skupini predhipertoničara u odnosu na ispitanike s OAT-om (11 %, odnosno 1,6 %). Vezano uz pušenje duhanskih proizvoda, u skupini predhipertoničara 30 % ispitanika puši, a postotak pušača još je veći u skupini s OAT-om – 41,3 %. U skupini neliječenih hipertoničara puši 25 % ispitanika. U općoj populaciji u Hrvatskoj duhanske proizvode puši, prema podacima Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo, 36,3 % stanovnika te se može zaključiti kako korištenje duhanskih proizvoda u ispitanika u skupini predhipertoničara nije češće nego u općoj populaciji (183).

Mehanizmi na kojima se temelji razvoj kardiovaskularnih bolesti u osoba s AH-om još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni, no važnu ulogu ima upala (56 - 58). Studije ukazuju na pozitivan odnos između koncentracije CRP-a i AT-a (59). U istraživanju „Helsinki Heart Study” potvrđeno je da istovremeno prisutni SAT  $\geq$  150 mmHg i CRP  $>$  2,7 mg/l značajnije povećavaju rizik za infarkt miokarda i smrt od koronarne bolesti u usporedbi sa samo povišenim AT-om, a prevalencija AH-e povećava se s povećanjem koncentracije CRP-a (61). Od ostalih upalnih pokazatelja primijećena je povišena vrijednost leukocita i fibrinogena, kao i drugih čimbenika upale i promotora ateroskleroze (TNF alfa, IL-6, homocisteina) (61, 62). Rezultati studija o povezanosti interleukina-6 (IL-6) i AH-e bili su kontradiktorni (63, 64). Neke su studije pokazale pozitivnu povezanost između razine čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) i AH-e, ali druge nisu (65 - 68).

Renin-angiotenzinski sustav i simpatikus povezani su s proinflamatornim citokinima, npr. s IL-6 i TNF-om alfa. Simpatikus stimulira oslobađanje proinflamatornih citokina, a simpatički neuroni mogu također biti izvor citokina (61, 62).

Iako koncentracija CRP-a u našem istraživanju pokazuje trend porasta sukladno s vrijednostima AT-a, razlika nije statistički značajna između ispitanika s OAT-om i predhipertenzijom. Ispitanici s neliječenim AH-om imaju statistički značajno više vrijednosti CRP-a u odnosu na skupine OAT i PHT. Od ostalih upalnih parametara vrijednost leukocita u krvi ne pokazuje značajan porast u skupinama. Za TNF alfu mjerenja su dala rezultate za 19 od 880 ispitanika. Koncentracija TNF-a alfe bila je ispod razine osjetljivosti testa u 97,9 % ispitanika te vrijednosti nisu uključene u daljnju analizu.

Određivanje točne koncentracije citokina u krvi, uključujući i TNF alfu, može biti kompleksno budući da su njihove koncentracije u cirkulaciji kod većine zdravih osoba izrazito niske - često ispod granica osjetljivosti standardnih testova (73). Dostupni su različiti testovi za određivanje TNF-a alfe (ELISA; CBA; Luminex), a pri njihovoj usporedbi u serumu i plazmi istih zdravih ispitanika izmjerene su značajno različite referentne vrijednosti. Budući da protuupalni lijekovi utječu na razinu citokina, potrebno je terapiju navedenim lijekovima uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata. Nadalje, važna je i stabilnost uzoraka - uzorak seruma stabilan je do tjedan dana na 4 °C, dok je plazma stabilna dulje ukoliko je zamrznuta (184). Kako je ranije navedeno, u našem istraživanju korišten je test temeljen na ELISA metodi iz zamrznutih uzoraka seruma, a iz istraživanja su isključene osobe koje uzimaju protuupalne lijekove.

Studije su pokazale da koncentracija serumskoga HGF-a značajno korelira s AT-om i to izraženije sa SAT-om. Korelacija je značajnija u hipertoničara nego u normotenzivnih osoba (144). Inače je to pleiotropni čimbenik porijeklom iz mezenhima koji regulira rast, pokretljivost i morfogenezu različitih tipova stanica te se stoga smatra humoralnim posrednikom u interakciji epitela i mezenhima (141). Pretpostavlja se da serumski HGF raste u hipertenzivnih osoba kao odgovor na visoki AT radi sprječavanja endotelne disfunkcije (143, 144). Bussolino i suradnici također su ustanovili da je koncentracija HGF-a u serumu u hipertoničnih bolesnika s komplikacijama u smislu oštećenja ciljnih organa viša nego u hipertenzivnih bolesnika bez razvijenih komplikacija (144).

U naših ispitanika koncentracije HGF-a pokazuju trend rasta sukladno s porastom AT-a. Unatoč trendu porasta, usporedbom skupina prema Mann Whitneyjevu U testu ne nalazi se značajna razlika u koncentracijama između skupina ispitanika. No, iako usporedbom grupa nije nađena značajna razlika, Spearman Rho testom dokazana je značajna pozitivna korelacija između vrijednosti SAT-a i DAT-a i koncentracije HGF-a. Navedeno je dokazano u cijeloj skupini te u skupini predhipertoničara. Iako je u istraživanju Nakamure i suradnika korelacija bila izraženija za sistolički AT, kod naših je ispitanika korelacija izraženija za dijastolički AT (143). Prosječne vrijednosti arterijskog tlaka za skupine OAT i PHT bile bi kategorizirane kao normotenzivne (110,5/71,9±6,8/7,1 mmHg, odnosno 128,3/80,5±5,7/8,7 mmHg) u usporedbi s istraživanjima drugih autora koji su kao *cut off* odredili vrijednosti 140/90 mmHg (143). Međutim, navedeno ne može isključivo objasniti nepostojanje statistički značajne razlike koncentracije HGF-a među skupinama, budući da razlika nije nađena ni u usporedbi obje skupine s HT skupinom gdje je prosječni arterijski tlak 157,3/91,9±15,6/11,2 mmHg.

Multivarijatna linearna regresijska analiza pokazala je da su dob i viša koncentracija TGF-a bete nezavisni prediktori porasta HGF-a, a spol, vrijednost glomerularne filtracije, arterijskoga tlaka, broj leukocita u krvi, serumska koncentracija CRP-a i serumska glukoza nisu prediktori porasta HGF-a. Za napomenuti je da su u drugim istraživanjima povezanosti HGF-a i arterijskog tlaka ispitanici prosječno stariji od naših (64.7±1.7 godina u skupini normotenzivnih, odnosno 63.5±2.0 godina u skupini hipertenzivnih) (143). Prosječna dob u našem istraživanju bila je 46,6±16,8 godina u OAH skupini, 45,4±15,0 godina u skupini PHT i 58,5±14,6 godina u skupini HT.

U usporedbi koncentracije HGF-a s ostalim upalnim parametrima nije verificirana korelacija vrijednosti koncentracije HGF-a i vrijednosti leukocita u krvi i CRP-a. Neke su studije dokazale



pozitivnu korelaciju između serumske vrijednosti HGF-a i CRP-a u bolesnika s prisutnim drugim akutnim ili kroničnim stanjima - kroničnom bolešću jetre, kroničnim bubrežnim zatajenjem koje zahtijeva nadomještanje bubrežne funkcije i stanjem nakon akutnog infarkta miokarda (185-187). Kao što je već navedeno, vrijednosti TNF-a alfa dobivene su za samo 19 od 880 ispitanika te nisu uključene u daljnju analizu.

Međutim, u cijeloj skupini ispitanika verificirana je značajna pozitivna korelacija između vrijednosti HGF-a i TGF-a beta. TGF beta je citokin koji u *in vitro* pokusima suprimira ekspresiju HGF-a, no i u studijama koje su uključivale bolesnike s upalnim bolestima crijeva ili tumorskim bolestima (tumori paratireoideje) serumske koncentracije TGF-a i HGF-a pokazivale su pozitivnu korelaciju (188 - 190).

Koncentracija HGF-a u serumu povezana je i s koncentracijom serumske glukoze. Bolesnici s dijabetesom tipa 1 imaju značajno više vrijednosti HGF-a, a osobito oni koji imaju razvijenu dijabetičku retinopatiju (155). Više koncentracije HGF-a prisutne su i u bolesnika koji imaju dijabetes tipa 2, a osobito u onih koji imaju i AH-u te razvijenu dijabetičku retinopatiju ili aterosklerotske promjene (156, 157). Koncentracija serumskoga HGF-a u ispitanika s dijabetesom tipa 2 bila je znatno veća od one u zdravih kontrolnih ispitanika, čak i kada nisu imali AH-u (156).

Naši ispitanici s predhipertenzijom imaju značajno višu koncentraciju serumske glukoze od ispitanika s OAT-om ( $p < 0,001$ ). Neliječeni hipertoničari imaju značajno višu serumsku glukozu u odnosu na predhipertoničare, a jednak rezultat dobili smo u usporedbi ispitanika s OAT-om i neliječenih hipertoničara ( $p < 0,001$ ). U cijeloj skupini ispitanika nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između vrijednosti serumske glukoze i koncentracije HGF-a, a kao što je ranije navedeno, i druge su studije dokazale više koncentracije HGF-a u dijabetičara, osobito onih koji imaju izražene aterosklerotske promjene i retinopatiju (155 - 157).

Poznato je da AH uzrokuje oštećenje ciljnih organa (OCO), a to podrazumijeva strukturne ili funkcionalne promjene u arterijama ili organima; srcu, mozgu, očima i bubregu. Navedena oštećenja ciljnih organa markeri su razvijene prekliničke ili asimptomatske kardiovaskularne bolesti (1). Oštećenja ciljnih organa česta su u težoj ili dugotrajnijoj AH-i, no mogu biti prisutna i kod blažih kliničkih slika. Uz češću i dostupniju dijagnostiku oštećenja se dijagnosticiraju ranije i češće (1). Ako u bolesnika postoji OCO, postoji i veći kardiovaskularni rizik koji raste ukoliko postoji oštećenje više organa. Kada se otkrije rano, na OCO se može pozitivno utjecati

antihipertenzivnom terapijom, no kod dugotrajne arterijske hipertenzije OCO se ne može popraviti unatoč boljoj regulaciji arterijskoga tlaka (1).

Skupina predhipertoničara u našem istraživanju nema značajno veću albuminuriju u odnosu na ispitanike s OAT-om, dok je u neliječenih hipertoničara ACR značajno veći u odnosu na skupine OAT i PHT. Nismo uočili značajnu razliku u vrijednostima koncentracije HGF-a u predhipertenzivnih ispitanika koji imaju albuminuriju u odnosu na one koji je nemaju. Prema Sberman Rho koeficijentu nađena je značajna pozitivna korelacija između koncentracije HGF-a i albuminurije u skupini ispitanika s neliječenom arterijskom hipertenzijom, dok za predhipertenzivne ispitanike navedena korelacija nije potvrđena. Provedene studije na animalnim modelima pokazale su oprečne rezultate povezanosti HGF-a i albuminurije, intravenska primjena rekombinantnog HGF-a dovela je do pojave albuminurije u miševa, dok je druga studija pokazala zaštitnu ulogu HGF-a na funkciju podocita i posljedično smanjenje albuminurije (191-193).

Provedena je multivarijatna linearna regresijska analiza prema kojoj su sistolički arterijski tlak i HGF nezavisni prediktori porasta albuminurije (ACR). Dob, spol, vrijednost glomerularne filtracije i serumska glukoza nisu bili nezavisni prediktori porasta ACR. U naših ispitanika u skupini s OAT-om 1,6 % ispitanika ima metabolički sindrom, u skupini predhipertenzivnih ispitanika kriterije ispunjava 11 %, a u skupini neliječenih hipertoničara čak 27 % ispitanika ima metabolički sindrom. Kod naših ispitanika metabolički sindrom sukladan podacima drugih autora kod kojih je prevalencija metaboličkoga sindroma u predhipertenziji između 9 % i 19 % (194, 195). Razlike među skupinama naših ispitanika statistički su značajne. Nema statistički značajne razlike između koncentracija HGF-a u odnosu na postojanje metaboličkog sindroma.. Provedeno je prospektivno istraživanje te je uključen veliki broj ispitanika koji su dugotrajno praćeni (pet ili sedam godina). Pri uključivanju u istraživanje učinjeno je više mjerenja arterijskog tlaka u različitim uvjetima (u liječničkoj ambulanti i u kući ispitanika), što je omogućilo precizniju klasifikaciju ispitanika. Kod mjerenja koncentracije TNF alfa, rezultati su dobiveni za samo 19 od ukupno 880 ispitanika što je onemogućilo daljnje korištenje podataka u istraživanju. Ograničenje je velikog epidemiološkoga istraživanja kao što je naše jednokratna mogućnost uzimanja uzoraka i određivanja laboratorijskih parametara bazalno. Tijekom *follow-up-a* nisu određivani laboratorijski parametri, već je analizirana incidencija arterijske hipertenzije u skupinama. U praćenju je zadržano 45% ispitanika.

## 7. ZAKLJUČAK

Nema statistički značajne razlike među skupinama u izmjerenoj koncentraciji HGF-a iako postoji trend povećanja koncentracije HGF-a s porastom AT-a. Nađena je značajna pozitivna korelacija između vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga AT-a i koncentracije HGF-a u cijeloj skupini ispitanika i u skupini predhipertoničara.

U usporedbi s vrijednostima ostalih upalnih parametara ne postoji značajna korelacija između HGF-a i broja leukocita u krvi, odnosno CRP-a. Postoji značajna pozitivna korelacija između vrijednosti HGF-a i TGF-a bete za sve ispitanike.

Nema statistički značajne razlike u koncentracijama HGF-a između predhipertenzivnih ispitanika koji imaju metabolički sindrom u usporedbi s ispitanicima koji ga nemaju.

Nije dokazana statistički značajna razlika u koncentracijama HGF-a kod ispitanika koji imaju povišenu albuminuriju u odnosu na one koji je nemaju, no prema Spearman Rho testu postoji značajna pozitivna korelacija za vrijednosti koncentracije HGF-a i albuminurije za sve ispitanike.

U multivarijantnoj linearnoj regresijskoj analizi su sistolički tlak i koncentracija HGF-a bili nezavisni prediktori albuminurije, a dob i TGF-beta nezavisni prediktori porasta koncentracije HGF-a.

Na kraju sedmogodišnjega odnosno petogodišnjega praćenja značajno je više ispitanika razvilo arterijsku hipertenziju u skupini predhipertoničara u odnosu na skupinu s optimalnim arterijskim tlakom.

## 8. SAŽETAK

Istraživanje „Endemska nefropatija u Hrvatskoj – epidemiologija, etiologija i patofiziologija” provodila se u okolini Slavenskoga Broda tijekom 7 godina. Ispitanici su bili praćeni 5 ili 7 godina, ovisno o godini kada su uključeni u istraživanje. U ovo istraživanje uključene su osobe iz endemskih sela bez endemske nefropatije te stanovnici neendemskih sela. Ukupno 880 ispitanika (57,8 % žena i 42,2 % muškaraca) podijeljeno je prema arterijskomu tlaku (AT) u tri skupine. 295 ispitanika (33,5 %) klasificirano je u skupinu s optimalnim arterijskim tlakom (OAT), 317 ispitanika (36 %) kao predhipertoničari (PHT), a 268 ispitanika (30,5 %) kao neliječeni hipertoničari (HT). Učinjen je fizikalni pregled, uzeta opsežna anamneza te prikupljeni uzorci krvi i urina za laboratorijske pretrage. Arterijski tlak i srčana frekvencija mjereni su šest puta tlakomjerom OMRON. Ispitanici s OAT-om su najmlađi, PHT su značajno stariji, dok su najstariji HT. PHT ispitanici također imaju veću tjelesnu masu, opseg struka, indeks tjelesne mase (BMI), serumsku glukozu, ukupni kolesterol i razinu triglicerida u usporedbi s OAT-om. U skupini PHT uočeno je značajno više osoba s metaboličkim sindromom u odnosu na OAT. Nije nađena statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji čimbenika rasta hepatocita (HGF) među skupinama, iako postoji trend porasta koncentracije HGF-a s rastom AT-a. Nađena je značajna pozitivna korelacija između vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga AT-a s koncentracijom HGF-a za sve ispitanike te u skupini predhipertoničara. Postoji značajna pozitivna korelacija između vrijednosti HGF-a i TGF-a bete za sve ispitanike te značajna korelacija za HGF i albuminuriju za sve ispitanike. Nije nađena značajna razlika za koncentraciju HGF-a u odnosu na prisutnost metaboličkoga sindroma. U multivarijantnoj linearnoj regresijskoj analizi su sistolički tlak i koncentracija HGF-a bili nezavisni prediktori albuminurije, a dob i TGF-beta nezavisni prediktori porasta koncentracije HGF-a. Na kraju praćenja značajno je više ispitanika razvilo arterijsku hipertenziju u skupini PHT u odnosu na OAT.

## 9. SUMMARY

### **The Importance of Serum Hepatocyte Growth Factor Concentration in Prehypertension**

Margareta Fištrek Prlić, 2023

The study "Endemic Nephropathy in Croatia - Epidemiology, Etiology and Pathophysiology" was conducted in the villages near Slavonski Brod throughout a period of seven years. Subjects were divided into three groups according to the value of their blood pressure (BP): 295 subjects (33.5 %) were classified into the group with optimal blood pressure (OAT), 317 subjects (36 %) were classified as prehypertensive (PHT), and 268 subjects (30.5 %) as untreated hypertensives (HT). All subjects underwent a physical examination, and provided blood and urine samples for laboratory tests. Blood pressure and heart rate were measured six times with an OMRON device using appropriate cuff size. Mean values were used for analysis.

Subjects with the OAT were the youngest, the PHTs are significantly older, and the HTs were the oldest. Subjects with the PHT also had significantly higher body weight, waist circumference, BMI, fasting serum glucose, total cholesterol, and triglyceride levels compared to the OATs. There was significantly higher number of subjects with the metabolic syndrome in the PHT group than in the OAT group. There were no significant differences between the concentration of the HGF in the PHT and HT groups compared to the OAT group. A significantly positive correlation was found between systolic and diastolic blood pressure values and HGF concentration for all subjects. The correlation was higher for diastolic AT. There was a significantly positive correlation between HGF and TGF beta values for all subjects, while there was no significant difference between the HGF concentration and blood leukocyte count or CRP. There was also a significant correlation between HGF and albuminuria for all subjects. No significant difference was found in HGF concentration in relation to the presence of metabolic syndrome in all subjects. Multivariate linear regression showed that systolic BP and HGF concentration are independent predictors of albuminuria elevation, whereas age and TGF beta are independent predictors of HGF concentration elevation.

At the end of the seven- or five-year follow-up, significantly higher number of subjects developed arterial hypertension in the PHT group compared to the OAT group.

## 10. LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Pathak A, Grassi G, Esler M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
2. Chow C, Teo K, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A i sur. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968.
3. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J i sur. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;21:2560-2572.
4. Forouzanfar M, Liu P, Roth G, Ng M, Biryukov S, Marczak L i sur. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-182.
5. Lip G, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis A, Olsen M i sur. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:235–250.
6. Gottesman R, Albert M, Alonso A, Coker L, Coresh J, Davis S i sur. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol* 2017;74:1246–1254.
7. Rovio S, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M., Salo P, Kähönen M i sur. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279–2289.

8. Vishram J, Borglykke A, Andreassen A. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the Monica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012;60:1117–1123.
9. Brown D, Giles W, Greenlund K. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*. 2007;20:338–341.
10. Lawes C, Rodgers A, Bennett D, Parag V, Suh I, Ueshima H et al. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003;21:707–716.
11. Franklin S, Khan S, Wong N, Larson M, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;100:354–360.
12. Williams B, Lindholm L, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet*. 2008;371:2219–2221.
13. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton J, Norman J, Svendsen K i sur. MRFIT Research Group. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002;287:2677–2683.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz, Nilsson P, Burnier M, Viigimaa M i sur. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219.
15. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.

16. Whelton P, Appel L, Espeland M, Applegate W, Ettinger W, Kostis J i sur. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 1998;279:839–846.
17. Emdin C, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603–615.
18. Ettehad D, Emdin C, Kiran A, Anderson S, Callender T, Emberson J i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.
19. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:2150–2160.
20. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321–1341.
21. Nesbitt S, Julius S, Leonard D, Egan B, Grozinski M. Is Low-Risk Hypertension Fact or Fiction? Cardiovascular Risk Profile in the TROPHY Study. *Am J Hypertens*. 2005;18:980-985.
22. Lorenzo C, Aung K, Stern M, Haffner S. Pulse Pressure, Prehypertension and Mortality: The San Antonio Heart Study. *Am J Hypertens*. 2009;22:1219–1226.



23. Pitsavos C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanadis C. Abdominal Obesity and Inflammation Predicts Hypertension among Prehypertensive Men and Women – the ATTICA Study. *Heart Vessels*. 2008;23:96-103.
24. Julius S, Nesbitt S, Egan, Anderson S, Callender T, Emberson J i sur. For the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-receptor Blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-1697.
25. Onat A, Yazici M, Can G, Kaya Z, Bulur S, Hergenç G. Predictive Value of Preypertension for Metabolic Syndrome, Diabetes and Coronary Heart Disease among Turks. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1902-1903.
26. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and Hypertension A 2-Way Street?. *Hypertension*. 2000;35:807-813.
27. Esler M, Julius S, Zweifler A. Mild high-renin essential hypertension: neurogenic human hypertension? *N Engl J Med*. 1977;296:405-411.
28. Julius S, Krause L, Schork N. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;9:77-78.
29. Schiffrin E, Deng L, Larochelle P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor: comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens*. 1995;8:229-236.
30. MacMahon S, Peto R, Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–774.
31. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.

32. Mainous A, Everett C, Liszka H, King D, Egan B. Prehypertension and mortality in a nationally representative cohort. *Am J Cardiol.* 2004;94:1496–1500.
33. Russell L, Valiyeva E, Carson J. Effects of prehypertension on admissions and deaths: a simulation. *Arch Intern Med.* 2004;164:2119–2124.
34. Svetkey L. Management of Prehypertension. *Hypertension.* 2005;45:1056-1061.
35. Karanja N, Obarzanek E, Lin P, McCullough M, Phillips K, Swain J i sur. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99:19–27.
36. Sacks F, Obarzanek E, Windhauser M, Svetkey L, Vollmer W, McCullough M i sur. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). *Ann Epidemiol.* 1995;5:108–118.
37. Appel L, Moore T, Obarzanek E, Svetkey L, Vollmer W, Sacks F i sur. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997;336:1117–1124.
38. Svetkey L, Simons-Morton D, Vollmer W, Appel L, Conlin P, Ryan D i sur. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Internal Med.* 1999;159:285–293.
39. Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, Appel L, Bray G, Harsha D i sur. DASH-Sodium Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the DASH dietary pattern (The DASH-Sodium Trial). *N Engl J Med.* 2001;344:3–10.
40. Appel L, Champagne C, Harsha D, Cooper L, Obarzanek E, Elmer P i sur. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2003;289:2083–2093.
41. Svetkey L, Simons-Morton D, Proschan M, Sacks F, Conlin P, Harsha D i sur. Effect of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and reduced sodium intake on blood pressure control. *J Clin Hypertens.* 2004;6:373–381.

42. Neter E, Stam B, Kok F, Grobbee D, Geleijnse J. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003;42:878–884.
43. Stevens V, Obarzanek E, Cook N, Lee I, Appel L, Smith West D i sur. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134:1–11.
44. Group ICR: INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion, *BMJ*: 1988; 297:319-328.
45. Elliott P, Stamler J, Nichols P, Dyer A, Stamler R, Kesteloot H i sur. INTERSALT revised: further analyses of 24-hour sodium excretion and blood pressure variation within across populations. *BMJ*. 312:1249-1253.
46. Cutler J, Follman D, Allender P. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:643-651.
47. TOHP-1. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. *J Am Med Assoc*. 1992;267:1213–1220.
48. Braith R, Pollock M, Lownthal D, Graves J, Limacher M. Moderate and high-intensity exercise lowers blood pressure in normotensive subjects 60 to 79 years of age. *Am J Cardiol*. 1994;73:1124–1128.
49. Hagberg J, Montain S, Martin W, Ehsani A. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1989; 64: 348–353.
50. Roman O, Camuzzi A, Villalon E, Klenner C. Physical training program in arterial hypertension. A long-term prospective follow-up. *Cardiology*. 1981;67:230–243.
51. Kelley G, Kelley K. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35:838–843.
52. Xin X, He J, Frontini M, Ogden L, Motsamai O, Whelton P i sur. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38:1112.

53. Stamler R, Stamler J, Gosch F, Civinelli J, Fishman J, McKeever P. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. *J Am Med Assoc.* 1989;262:1801–1807.
54. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145–153.
55. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:127-248.
56. King D, Egan B, Mainous A, Geesey M. Elevation of CRP in People with Prehypertension. *J Clin Hypertens.* 2004;6:562-568.
57. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos D, Skoumas J, Stefanadis C. Association between Prehypertension Status and Inflammatory Markers Related to Atherosclerotic Disease. The ATTICA Study. *Am J Hypertens.* 2004;17:568-573.
58. Ridker P, Glynn R, Hennekens C. C-Reactive Protein Adds to the Predictive Value of Total and HDL Cholesterol in Determining Risk of First Myocardial Infarction. *Circulation.* 1998;97:2007-2011.
59. Sesso H, Buring J, Rifai N, Blake G, Gaziano J, Ridker P. C-Reactive Protein and the Risk of Developing Hypertension. *JAMA.* 2003;290:2945-2951.
60. Frick M, Elo O, Haapa K, Heinsalmi P, Helo J, Huttunen P *et al.* Helsinki Heart Study: Primary-prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-aged Men with Dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317:1223-1240.

61. Granger J. An Emerging Role for Inflammatory Cytokines in Hypertension. *Am Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:923-924.
62. Zhang Z, Wei S, Francis J, Felder R. Cardiovascular and Renal Sympathetic Activation by Blood-borne TNF in Rat: the Role of Central Prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:916–927.
63. Rifai N. Inflammatory markers in men with angiographically documented coronary heart disease. *Clin Chem*. 1999;45:1967–1973.
64. Chae C. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38:399–403.
65. Ito H. Association of serum tumour necrosis factor-alpha with serum low-density lipoprotein-cholesterol and blood pressure in apparently healthy Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28:188–192.
66. Furumoto T. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis. *Hypertens Res*. 2002;25:475–480.
67. Mendall M. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78:273–277.
68. Sheu W. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2000;22:595–606.
69. Han Y, Runge M, Braiser A. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-KB transcription factors. *Circ Res*. 1999;84:695–703.

70. Uehata M, Ishizaki T, Satoh H, Ono T, Kawahara T, Morishita T i sur. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature*. 1997;389:990-994.
71. Mukai Y, Shimokawa H, Matoba T, Kandabashi T, Satoh S, Hiroki J i sur. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. *FASEB J*. 2001;15:1062-1064.
72. Baumann H, Gauldie J . The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15:74–80.
73. Bautista, L, Vera, L, Arenas I, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- $\alpha$ ) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19:149–154.
74. Woods A. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000;21:1574–1583.
75. Tilg H, Dinarello C, Mier J. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today*. 1997;18:428–432.
76. Lee J, Kim Y, Choi Y, Huh W, Kim D, Oh H. Serum Uric Acid is Associated with Microalbuminuria in Prehypertension. *Hypertension*. 2006;47:962–967.
77. Washio M, Tokunaga S, Yoshimasu K, Kodama H, Liu Y, Sasazuki S i sur. Role of prehypertension in the development of coronary atherosclerosis in Japan. *J Epidemiol*. 2004;14:57–62.
78. Toikka J, Laine H, Ahotupa M, Haapanen A, Viikari J, Hartiala J i sur. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension*. 2000;36:929–933.

79. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1–10.
80. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol.* 1993;54:1–78.
81. Kishimoto T. Interleukin-6: From basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005;23:1–21.
82. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: A paradigm for cytokines. *Science* 1992;258:593–597.
83. Heinrich P, Castell J, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265:621–636.
84. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci.* 2012;8:1254-1266.
85. Gadiant R, Otten U. Postnatal expression of interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor (IL-6R) mRNAs in rat sympathetic and sensory ganglia. *Brain Res.* 1996;724:41–6.
86. Chamarthi B, Williams G, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins P, Luther J i sur. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *Am J Hypertens.* 2011;24:1143-1148.
87. Ridker P, Rifai N, Stampfer M, Hennekens C. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation,* 2000;101:1767-1772.
88. Biasucci L, Vitelli A, Liuzzo G. Elevated levels of IL-6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94:874–877.

89. Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum.* 1992;35:982–983.
90. Harris T, Ferrucci L, Tracy R, Corti M, Wacholder S, Ettinger W i sur. Mortality risk associated with elevated interleukin-6 and C-reactive protein in old age. *Am J Med.* 1999;06:506–512.
91. Suzuki T, Motoyama T, Sato R. Periarteritis nodosa in spontaneously hypertensive rats. *Acta Pathol.* 1980;30:907-912.
92. Weksler B, McMurty J, Iams S. Histopathologic changes in aging male vs female spontaneously hypertensive rats. *Gerontol.* 1981;36:524-529.
93. Hadjiisky P, Peyri N. Hypertensive arterial disease and atherosclerosis: Part 1. Intimal changes in the old, spontaneously hypertensive rat (SHR). *Atherosclerosis.* 1982;44:181-199.
94. Tse W, Maxwell S, Thomason H, Blann A, Thorpe G, Waite M i sur. Antioxidant status in controlled and uncontrolled hypertension and its relationship to endothelial damage. *J Hum Hypertens.* 1994;8:843–849.
95. Sagar S, Kallo I, Kaul N, Ganguly N, Sharma B i sur. Oxygen free radicals in essential hypertension. *Mol Cell Biochem.* 1992;111:103–108.
96. Kumar K, Das U. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension?. *Free Radical Res Commun.* 1993;19:59–66.
97. Ross D, Cotgreave I, Moldeus P. The interaction of reduced glutathione with active oxygen species generated by xanthine oxidase catalyzed metabolism of xanthine. *Biochim Biophys Acta.* 1985;841:278–282.
98. Thomas E, Learn D, Jefferson M, Weatherred W. Superoxide dependent oxidation of extracellular reducing agents by isolated neutrophils. *J Biol Chem.* 1988;263:2178–2186.



99. Ikegami K, Lalonde C, Youn Y, Picard L, Demling R. Comparison of plasma reduced glutathione and oxidized glutathione with lung and liver tissue oxidant and antioxidant activity during acute inflammation. *Shock*. 1994;1:307–312.
100. Smedly L, Tonnesen M, Sandhaus R, Haslett C, Guthrie L, Johnston R i sur.: Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1986;77:1233–1243.
101. Jackson M, Collier A, Nicoll J, Muir A, Dawes J, Clarke B i sur. Neutrophil count and activation in vascular disease. *Scot Med J*. 1992;37:41–43.
102. Phillips A, Neaton J, Cook D, Grimm R, Shaper A. Leukocyte count and risk of major coronary heart disease event. *Am J Epidemiol*. 1992;136:59–70.
103. Pontremoli S, Salamino F, Sparatore B, De Tullio R, Patrone M, Tizianello A i sur. Enhanced activation of the respiratory burst oxidase in neutrophils from hypertensive patients. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;158:966–972.
104. Prabha P, Das U, Koratkar R, Sagar P, Ramesh G. Free radical generation, lipid peroxidation and essential fatty acids in uncontrolled essential hypertension. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 1990;41:27–33.
105. Kopprasch S, Graessler J, Seibt R, Naumann H, Scheuch K, Henssge R i sur. Leukocyte responsiveness to substances that activate the respiratory burst is not altered in borderline and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1996;10:69–76.
106. Romson J, Jolly S, Lucchesi B. Protection of ischemic myocardium by pharmacological manipulation of leukocyte function. *Cardiovasc Rev Reports*. 1984;5:690-709.
107. Engler R, Dahlgren M, Morris D, Peterson M, Schmid-Schonbein G. Role of leukocytes in the response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. *Am J Physiol*. 1986;75:318-323.

108. Mullane K, Salomon J, Kraemer K. Leukocyte-derived metabolites of arachidonic acid in ischemia-induced myocardial injury. *Fed Proc.* 1987;46:2422-2433.
109. Korthius R, Grisham M, Granger D. Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1988;254:823-827.
110. Hernandez L, Grisham M, Twohig G, Arfors K, Harlan J, Granger G. Role of neutrophils in ischemia reperfusion-induced microvascular injury. *Am J Physiol.* 1987;253:699-703.
111. Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein G. Transformation of neutrophils as indicator of irreversibility in hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1989;257:846-852.
112. Barroso-Aranda J, Schmid-Schonbein G, Zweifach B, Engler R. Granulocytes and the no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock. *Ore Res.* 1988;63:437-447.
113. Hogg J. Neutrophil kinetics and lung injury. *Physiol Rev.* 1987;67:1249-1295.
114. Gerrity R. The role of the monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions. *Am J Pathol.* 1981;103:181-190.
115. Schmid-Schonbein G, Engler R. Granulocytes as active participants in acute myocardial ischemia and infarction. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1986;1:15-30.
116. Weiss S. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320:365-376.
117. Schmid-Schönbein G, Seiffge D, De Lano D, Shen K, Zweifach D. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension.* 1991;7(3):323-330.
118. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem.* 2004;279:487-490.
119. Tillett W, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med.* 1930;52:561-571.

120. Volanakis J, Kaplan M. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Exp Biol Med.* 1971;136:612-614.
121. Thompson D, Pepys M, Wood S. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure.* 1999;72:169-177.
122. Agrawal A, Samols D, Kushner I. Transcription factor c-Rel enhances C-reactive protein expression by facilitating the binding of C/EBPbeta to the promoter. *Mol Immunol.* 2003;40(6):373-80.
123. Jialal I, Devaraj S, Venugopal S. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension.* 2004;44:6-11.
124. Kuta A, Baum L. C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med.* 1986;164:321–326.
125. Chang M, Binder C, Torzewski M, Witztum J. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:13043-13048.
126. Zwaka T, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein–mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001;103:1194-1197.
127. Venugopal S. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2002;106:1439-1441.
128. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- $\alpha$ : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology.* 2010;49:1215–1228.
129. Swardfager W, Lanctot K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease". *Biol Psych.* 2010;68:930–941.

130. Locksley R, Killeen N, Lenardo M. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001;104:487–501.
131. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim E i sur. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67:446–457.
132. Victor FC, Gottlieb AB. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis *J Drugs Dermatol*. 2002;1:264–75.
133. Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, Ellervik C, Kirkegaard T, Bingham A i sur. Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2002;51:37–43.
134. Decker T, Lohmann-Matthes M, Gifford G. Cell-associated tumor necrosis factor (TNF) as a killing mechanism of activated cytotoxic macrophages. *J Immunol*. 1987;138:957–962.
135. Peck R, Brockhaus M, Frey J. Cell surface tumor necrosis factor (TNF) accounts for monocyte- and lymphocyte-mediated killing of TNF-resistant target cells. *Cell Immunol*. 1989;122:1–10.
136. Fishman M. Cytolytic activities of activated macrophages versus paraformaldehyde-fixed macrophages; soluble versus membrane-associated TNF. *Cell Immunol*. 1991;137:164–174.
137. Caron G, Delneste Y, Aubry J, Magistrelli G, Herbault N, Blaecke A i sur. Human NK cells constitutively express membrane TNF-alpha (mTNFalpha) and present mTNFalpha-dependent cytotoxic activity. *Eur J Immunol*. 1999;29:3588–3595.
138. Tare M, Parkington H, Coleman H, Neild T, Dusting G. Hyperpolarization and relaxation of atrial smooth muscle caused by nitric oxide derived from the endothelium. *Nature*. 1990;346:69-71.

139. Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N i sur. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor- $\beta$ : possible existence of 'vascular natriuretic peptide system. *J Clin Invest.* 1992;90:1145-1149.
140. Itoh H, Pratt R, Dzau V. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1990;86:1690-1697.
141. Nakano N, Moriguchi A, Morishita N, Kida I, Tomita N, Matsumoto K i sur. Role of Angiotensin II in the Regulation of a Novel Vascular Modulator, Hepatocyte Growth Factor (HGF) in Experimental Hypertensive Rats. *Hypertension.* 1997;30:1448-1454.
142. Nakamura Y, Morishita R, Higaki J, Kida I, Aoki M, Moriguchi A i sur. Hepatocyte growth factor (HGF) is a novel member of endothelium-specific growth factors: additive stimulatory effect of HGF with basic fibroblast growth factor, but not vascular endothelial growth factor. *J Hypertens.* 1996;14:1067-1072.
143. Nakamura Y. A Vascular Modulator, Hepatocyte Growth Factor, is Associated with Systolic Pressure. *Hypertension.* 1996;28:409-413.
144. Bussolino F, DiRenzo M, Ziche M, Bocchietto E, Olivero M, Naldini L,i sur. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol.* 1992;119:629-641.
145. Belle E, Witzembichler B, Chen D, Silver M, Chang L, Schwall R i sur. Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. *Circulation.* 1998;97:381-390.
146. Plouet J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by A<sub>T</sub>-20 cells. *EMBO J.* 1989;8:3801-3806.
147. Ferrara N, Winer J, Burton T. Aortic smooth muscle cells express and secrete vascular endothelial growth factor. *Growth Factors.* 1991;5:141-148.

148. Morishita R, Nakamura S, Nakamura Y, Aoki M, Moriguchi A, Kida I i sur. Potential role of endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1997;46:138-142.
149. Yo Y, Morishita R, Yamamoto K, Tomita N, Kida I, Hayashi S i sur. Actions of hepatocyte growth factor as a local modulator in the kidney: potential role in pathogenesis of renal disease. *Kidney Int*. 1998;53:50-58.
150. Yo Y, Morishita R, Nakamura S, Tomita N, Yamamoto K, Moriguchi A i sur. Potential role of hepatocyte growth factor in the maintenance of renal structure: anti-apoptotic action of HGF on epithelial cells. *Kidney Int*. 1998;54:1128-1138.
151. Ridley A, Comoglio P, Hall A. Regulation of scatter factor/hepatocyte growth factor responses by ras, rac and rho in MDCK cells. *Mol Cell Biol*. 1995;15:1111-1122.
152. Takaishi K, Sasaki T, Kato M, Yamochi W, Kuroda S, Nakamura T i sur. Involvement of Rho p21 small GTP-binding protein and its regulation in HGF-induced cell motility. *Oncogene*. 1994;9:273-279.
153. Lee D, Sung E, Ahn J, An S, Huh J, You W i sur. Development of antibody-based c-Met inhibitors for targeted cancer therapy. *Immunotargets Ther*. 2015;4:35-44.
154. Nakamura Y. A Novel Vascular Modulator, Hepatocyte Growth Factor (HGF), as a Potential Index of the Severity of Hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242:238-243.
155. Nowak M, Wielkoszyński T, Marek B, Kos-Kudła B, Swietochowska E, Sieminska L i sur. A comparison of the levels of hepatocyte growth factor in serum in patients with type 1 diabetes mellitus with different stages of diabetic retinopathy. *Endokrynol Pol*. 2008;59:2-5.
156. Nishimura M, Nakano K, Ushiyama M, Nanbu A, Ohtsuka K, Takahashi H i sur. Increased serum concentrations of human hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:195-198.
157. Nishimura M, Ushiyama M, Nanbu A, Ohtsuka K, Takahashi H, Yoshimura M. Serum hepatocyte growth factor as a possible indicator of arteriosclerosis. *J Hypertens*. 1997;15:1137-1142.

158. Munoz-Espin D, Canamero M, Maraver A, Gomez-Lopez G, Contreras J, Murillo-Cuesta S *et al*. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*. 2013;155:1104–1118.
159. Barcellos-Hoff M, Cucinotta F. New tricks for an old fox: Impact of TGFbeta on the DNA damage response and genomic stability. *Sci Signal*. 2014;7:340-341.
160. Wiener Z, Band A, Kallio P, Högström J, Hyvönen V, Kaijalainen S *et al*. Oncogenic mutations in intestinal adenomas regulate Bim-mediated apoptosis induced by TGF-beta. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111:2229–2236.
161. Han A, Zhao H, Li J, Pelikan R, Chai Y. ALK5-mediated transforming growth factor beta signaling in neural crest cells controls craniofacial muscle development *via* tissue-tissue interactions. *Mol Cell Biol*. 2014;34:3120–3131.
162. Feng Y, Yuan F, Guo H, Wu W. TGF-beta1 enhances SDF-1-induced migration and tube formation of choroid-retinal endothelial cells by up-regulating CXCR4 and CXCR7 expression. *Mol Cell Biochem*. 2014;397:131–138.
163. Stephen T, Rutkowski M, Allegrezza M, Perales-Puchalt A, Tesone A, Svoronos N *et al*. Transforming Growth Factor beta-Mediated Suppression of Antitumor T Cells Requires FoxP1 Transcription Factor Expression. *Immunity*. 2014;41:427–439.
164. Grafe I, Yang T, Alexander S, Homan E, Lietman C, Jiang M *et al*. Excessive transforming growth factor-beta signaling is a common mechanism in osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 2014;20:670–675.
165. Park J, Lee D, Moon Y, Kim K. Reversine increases the plasticity of lineage-committed preadipocytes to osteogenesis by inhibiting adipogenesis through induction of TGF-beta pathway *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446:30–36.
166. Wang Y, Liou N, Cherng J, Chang S, Ma K, Fu E *et al*. siRNA-Targeting Transforming Growth Factor-beta Type I Receptor Reduces Wound Scarring and Extracellular Matrix Deposition of Scar Tissue. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2016–2025.

167. Goumans, M, Liu Z, ten Dijke, P. TGF- $\beta$  signaling in vascular biology and dysfunction. *Cell Res.* 2009;19:116–127.
168. Akhurst R, Hata A. Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:790–811.
169. Clouthier DE, Comerford SA, Hammer RE. Hepatic fibrosis, glomerulosclerosis, and a lipodystrophy-like syndrome in PEPCK-TGF-beta1 transgenic mice. *J Clin Invest.* 1997;100:2697–2713.
170. Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, et al. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92:2572–2576.
171. Roberts A, Heine U Flanders K, Sporn M. Transforming growth factor-beta. Major role in regulation of extracellular matrix. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;580:225–232.
172. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H et al. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med.* 2003;9:964–968.
173. Wylie-Sears J, Levine R, Bischoff J. Losartan inhibits endothelial-to-mesenchymal transformation in mitral valve endothelial cells by blocking transforming growth factor-beta-induced phosphorylation of ERK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;446:870–875.
174. Mou S. Hepatocyte growth factor suppresses transforming growth factor-beta-1 and type III collagen in human primary renal fibroblasts. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2009;25:577-587.
175. Matsuki K, Hathaway C, Lawrence M, Smithies O, Kakoki M. The role of transforming growth factor  $\beta$ 1 in the regulation of blood pressure. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10:223-238.
176. Hotta M, Baird A. Differential effects of transforming growth factor type beta on the growth and function of adrenocortical cells *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:7795–7799.



177. Liakos P, Lenz D, Bernhardt R, Feige J, Defaye G. Transforming growth factor beta1 inhibits aldosterone and cortisol production in the human adrenocortical cell line NCI-H295R through inhibition of CYP11B1 and CYP11B2 expression. *J Endocrinol.* 2003;176:69–82.
178. Gupta P, Franco-Saenz R, Gentry L, Mulrow P. Transforming growth factor-beta 1 inhibits aldosterone and stimulates adrenal renin in cultured bovine zona glomerulosa cells. *Endocrinology.* 1992;131:631–636.
179. Kakoki M, Pochynyuk O, Hathaway C, Tomitaa H, Hagamana J, Hyung-Suk K i sur. Primary aldosteronism and impaired natriuresis in mice underexpressing TGFbeta1. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110:5600–5605.
180. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and  $\beta$ -cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia.* 1985;28:412–419.
181. Alberti K, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.
182. Levey A, Greene T, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Hendriksen S i sur. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-612.
183. Glavak Tkalić R, Miletić Geran M, Maričić J, Wertag A. Zlouporaba sredstva ovisnosti u općoj populaciji Republike Hrvatske, Zagreb, Institut društvenih znanosti Ivo Pilar, Ured za suzbijanje zluporabe droga Vlade Republike Hrvatske, 2012.
184. Valaperti A, Li Z, Vonow-Eisenring M, Probst-Müller E. Diagnostic methods for the measurement of human TNF-alpha in clinical laboratory. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;179:113010.
185. Shiota G, Umeki K, Okano J, Kawasaki H. Hepatocyte growth factor and acute phase proteins in patients with chronic liver diseases. *J Med.* 1995;26:295-308.

186. Malatino L, Mallamaci F, Benedetto F, Bellanuova I, Cataliotti A, Tripepi G i sur. Hepatocyte growth factor predicts survival and relates to inflammation and intima media thickness in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:945-952.
187. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Tanaka H, Bando K, Fukuda N. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology.* 2000;93:168-174.
188. Mungunsukh O, Day R. Transforming growth factor- $\beta$ 1 selectively inhibits hepatocyte growth factor expression via a micro-RNA-199-dependent posttranscriptional mechanism. *Mol Biol Cell.* 2013;24:2088-2097.
189. Naguib R, El-Shikh W. Clinical Significance of Hepatocyte Growth Factor and Transforming Growth Factor-Beta-1 Levels in Assessing Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020;6:1-5.
190. Astl J, Vesely D, Matucha P, Martínek J, Kucera T, Lastuvka P i sur. Serum levels of growth factors HGF (Hepatocyte Growth Factor), TGFbeta1 (transforming growth factor beta1) and IGF-I (Insulin Like Growth Factor I) in parathyroid tumors. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25:356-360.
191. Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, Katsura T, Kim I, Takahama Y i sur. Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats. *Int J Mol Med.* 2006;17:503-509.
192. Kato T, Mizuno S, Nakamura T. Preservations of nephrin and synaptopodin by recombinant hepatocyte growth factor in podocytes for the attenuations of foot process injury and albuminuria in nephritic mice. *Nephrology.* 2011;16:310-318.
193. Dai C, Saleem MA, Holzman LB, Mathieson P, Liu Y. Hepatocyte growth factor signaling ameliorates podocyte injury and proteinuria. *Kidney Int.* 2010;77:962-973.
194. Cordero A, Laclaustra M, Leon M, Grima A, Casasnovas J, Luengo E i sur. Prehypertension Is Associated With Insulin Resistance State and Not With an Initial Renal Function Impairment: A Metabolic Syndrome in Active Subjects in Spain (MESYAS) Registry Substudy, *Am Journal of Hypertens.* 2006;19:189–196.

195. Kanauchi M., Kanauchi, K, Hashimoto, T, Saito, Y. Metabolic syndrome and new category 'pre-hypertension' in a Japanese population. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1365-1370.

## 11. ŽIVOTOPIS

Margareta Fištrek Prlić rođena je u Zagrebu 12. travnja 1982. godine gdje je završila osnovnu i srednju školu. Nakon mature u V. gimnaziji 2000. godine, iste je godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirala 2006. godine.

Obavezni pripravnički staž odradila je u KBC-u Zagreb te je u studenom 2007. godine položila stručni ispit.

Od veljače 2008. godine zaposlena je u KBC-u Zagreb kao specijalizant interne medicine, a 2012. položila je specijalistički ispit te stekla naziv specijalista za unutarnje bolesti. 2017. godine stječe status užega specijalista nefrologije. 2022. godine odlukom Ministarstva zdravstva priznaje joj se naziv primarijus.

Tijekom godina sudjelovala je na više stručnih i znanstvenih edukacija, uključujući tečajeve usavršavanja u području arterijske hipertenzije, glomerulonefritisa, nadomještanja bubrežne funkcije hemodijalizom i peritonejskom dijalizom te nasljednih bolesti bubrega. Također je sudjelovala u tečajevima u području primjene ultrazvuka abdomena i *color dopplera* u nefrološkoj dijagnostici.

2008. upisala je poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo” na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno sudjeluje na međunarodnim nefrološkim skupovima te je autorica više međunarodno indeksiranih radova i poglavlja u knjizi.

## DODACI

### Dodatak 1. Upitnik koji se provodio tijekom epidemioloških testiranja

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--	--

Razgovor vodio/la: \_\_\_\_\_

Datum: 

--	--

 / dan 

--	--

 / mjesec 

--	--	--	--

 / godina / Početak razgovora: 

--	--	--	--

#### I. Osnovni podaci o ispitaniku i kućanstvu

A01. Ime i prezime : \_\_\_\_\_  
(Ime) (Prezime) (Djevojačko prezime)

A01.1 Spol:  muško  žensko

A01.2 Datum rođenja: 

--	--

 dan 

--	--

 mjesec 

--	--	--	--

 godina

A01.3 Visina: 

--	--	--

 cm 1.4 Težina: 

--	--	--

 kg

A02. Trenutna adresa:

Ulica \_\_\_\_\_ mjesto/selo \_\_\_\_\_ država \_\_\_\_\_

A02.1 Koliko dugo već živite na ovoj adresi? 

--	--

 godina

A02.2 Jeste li tu rođeni?  Da (preskoči sve do A03)  Ne

A02.2.1 Ako NE, gdje ste rođeni?

Ulica \_\_\_\_\_ mjesto/selo \_\_\_\_\_ država \_\_\_\_\_

A02.2.2 Gdje ste živjeli prije doseljenja na sadašnju adresu ?

mjesto/selo \_\_\_\_\_ država \_\_\_\_\_

A.2.2.2.1 Koliko ste imali godina kad ste se preselili na sadašnju adresu ? Godina.

--	--	--	--

A02.2.3 Koji je bio razlog Vašem doseljenju ? \_\_\_\_\_

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--	--

A03. Nacionalna pripadnost:

- Hrvat  
 Srbin

- Musliman  
 Ukrajinac

- Bosanac  
 Nešto drugo \_\_\_\_\_

A03.1 Jesu li se vaši preci doselili iz druge države?

- da  ne (preskoči na A04)

A03.1.1 Ako da, odakle su preci s očeve strane?

- Bosna i Hercegovina  Ukrajina  Srbija i Crna Gora  Negdje drugdje \_\_\_\_\_

A03.1.2 Ako da, odakle su preci sa majčine strane?

- Bosna i Hercegovina  Ukrajina  Srbija i Crna Gora  Negdje drugdje \_\_\_\_\_

A04. Koja je Vaša razina edukacije? Koliko godina ste išli u školu?

--	--

godina

A05. Pitanja o obiteljskoj strukturi : o živućima i pokojnima

A05.1 Koliko braće imate (živih i umrlih)? 

--	--

 (broj)

A05.2 Koliko sestara imate (živih i umrlih)? 

--	--

 (broj)

A05.3 Koliko djece imate (živih i umrlih)? 

--	--

 (broj)

A05.4 Je li Vaša majka živa?  da  ne

A05.5 Je li Vaš otac živ?  da  ne

A05.6 Je li Vaš djed po majčinoj strani živ?  da  ne

A05.7 Je li Vaša baka po majčinoj strani živa?  da  ne

A05.8 Je li Vaš djed po očevoj strani živ?  da  ne

A05.9 Je li Vaša baka po očevoj strani živa?  da  ne

A05.10 Koliko stričeva imate (živih i umrlih)? 

--	--

 (broj)

A05.11 Koliko strina imate (živih i umrlih)? 

--	--

 (broj)

A05.12 Koliko ujaka imate (živih i umrlih)? 

--	--

 (broj)

A05.13 Koliko ujni imate (živih i umrlih)? 

--	--

 (broj)

A05.14 Koliko članova rodbine živi u istom selu kao i Vi? 

--	--

 (broj)

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--	--

A.06 Koji članovi vaše obitelji žive s vama u vašem kućanstvu?

A06.1  žena  muž

A06.2 djeca:  kćeri  sinovi  zetovi  
 snahe  unuke  unuci

A06.3 Tko živi s Vama od članova obitelji s kojima ste u krvnom srodstvu?

<input type="checkbox"/> otac	<input type="checkbox"/> majka	<input type="checkbox"/> djed
<input type="checkbox"/> baka	<input type="checkbox"/> brat	<input type="checkbox"/> sestra
<input type="checkbox"/> bratova žena	<input type="checkbox"/> bratova kćerka	<input type="checkbox"/> bratov sin
<input type="checkbox"/> sestrin suprug	<input type="checkbox"/> sestrina kćerka	<input type="checkbox"/> sestrin sin
<input type="checkbox"/> ostali _____		

A06.4 Tko živi s Vama od članova obitelji Vašeg supruga / supruge ?

<input type="checkbox"/> otac	<input type="checkbox"/> majka	<input type="checkbox"/> djed
<input type="checkbox"/> baka	<input type="checkbox"/> brat	<input type="checkbox"/> sestra
<input type="checkbox"/> bratova žena	<input type="checkbox"/> bratova kćerka	<input type="checkbox"/> bratov sin
<input type="checkbox"/> sestrin suprug	<input type="checkbox"/> sestrina kćerka	<input type="checkbox"/> sestrin sin
<input type="checkbox"/> ostali _____		

\*\*\*\*\*

**II. Osnovni podaci o pijenju čajeva:**

A07. Jeste li ikada koristili trave ili pili biljne čajeve kada ste bili bolesni?

Uvijek  Ponekad  Nikad

A07.1 Ako da, koje čajeve?

<input type="checkbox"/> Kopriva	<input type="checkbox"/> Bazga	<input type="checkbox"/> Šipak
<input type="checkbox"/> Lipa	<input type="checkbox"/> Kunica	<input type="checkbox"/> Kukinje
<input type="checkbox"/> Kamilica	<input type="checkbox"/> Vučja Stopa	<input type="checkbox"/> Metvica
<input type="checkbox"/> Badem	<input type="checkbox"/> Glog	<input type="checkbox"/> Druge _____

A07.2 Jeste li Vi brali trave?

uvijek  ponekad  nikad

A07.3 Jeste li ih ikad kupili od travara ili u prodavaonici?

uvijek  ponekad  nikad

\*\*\*\*\*

Endemska nefropatija  
D: Osnovni podaci o zdravlju

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--	--

**III. Osnovni podaci o pušenju, alkoholu i drugim navikama:**

A.08 Jeste li popušili više od 10 kutija cigareta u svom životu?  Da  Ne ( preskoči do A09)

A08.1 Koliko godina redovito pušite / ste pušili? 

--	--

 (godina)

A08.2 Koliko cigareta dnevno pušite / ste pušili? 

--	--

 cigareta/dnevno

A.08.3 Pušite li?

A08.3.1 Ako da, koliko cigareta dnevno? 

--	--

 cigareta/dnevno

A08.3.2 Ako ne, kada ste prestali? 

--	--	--	--

 Godine

A08.4 Puši li još netko iz Vaše obitelji?  da  ne

\*\*\*\*\*

A09. Jeste li popili više od 10 čaša alkoholnih pića u Vašem životu?  Da  Ne (preskoči do A10)

A09.1 Koliko godina redovito konzumirate / ste konzumirali alkohol? 

--	--

 (godina)  
(ako je prestao)

A09.2 Koliko prosječno popijete / ste pili tjedno?  
(ako je prestao)


 čaša piva tjedno


 čaša vina tjedno


 čaša drugih alkoholnih pića u tjedno

A09.3. Ako ste prestali, koje godine kada ste prestali? 

--	--	--	--

 Godine

\*\*\*\*\*

A10. Jeste li ikada uzeli lijek protiv bolova?.

da  ne

A10.1 Koliko godina redovito uzimate / ste uzimali lijekove protiv bolova? 

--	--

 (godina)

A10.2 Koliko često ih uzimate?

rjetko, manje od jedne pilule mjesečno  ponekad, ali manje od jedne pilule tjedno  
 1-5 pilule tjedno  1 pilula dnevno  2-3 pilule dnevno  više od 3 pilule dnevno

A10.3 Ako ste prestali, kada ste prestali? prije godina



**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

**PODACI O MOGUĆOJ IZLOŽENOSTI TOKSINIMA prije 20-30 godina**

B01. Jeste li koristili u vašem domaćinstvu otrove protiv štakora/miševa, insekata i sl. prije 20-30 godina?

da       ne ( Preskoči do B02)

B02. Jeste li imali polja prije 20-30 godina?     da       ne (preskoči do B08)

B02.1 Gdje su Vaša polja bila smještena?

mjesto/selo (opisati lokaciju) \_\_\_\_\_

B02.2 Je li im mjenjana lokacija ?     da       ne

B02.3 Je li to bilo nakon komesacije     da     ne

B 02.4 Ako je lokacija mijenjana, koje godine ?

B02.5 Gdje su premještena?

mjesto/selo (opisati lokaciju) \_\_\_\_\_

B02.6 Koja je bila veličina Vaših polja? \_\_\_\_\_ jutara ili \_\_\_\_\_ hektara

B02.7 Koji korovi su rasli na vašim poljima prije 20-30 godina? (izaberite sve koji su rasli)

- |                                    |                                       |                                  |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ambrozija | <input type="checkbox"/> Divlji sirak | <input type="checkbox"/> Kostan  |
| <input type="checkbox"/> Ljulj     | <input type="checkbox"/> Sirak        | <input type="checkbox"/> Slak    |
| <input type="checkbox"/> Sapinjač  | <input type="checkbox"/> Vučja stopa  | <input type="checkbox"/> Pirika  |
| <input type="checkbox"/> Preslica  | <input type="checkbox"/> Mak          | <input type="checkbox"/> Repica  |
| <input type="checkbox"/> Zubra     | <input type="checkbox"/> Osat         | <input type="checkbox"/> Cinkrot |
| <input type="checkbox"/> Metlica   | <input type="checkbox"/> drugi _____  |                                  |

B02.7.1 Koji korov je rastao u najvećim količinama na vašem polju? (izaberite samo jednog)

- |                                    |                                       |                                  |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ambrozija | <input type="checkbox"/> Divlji sirak | <input type="checkbox"/> Kostan  |
| <input type="checkbox"/> Ljulj     | <input type="checkbox"/> Sirak        | <input type="checkbox"/> Slak    |
| <input type="checkbox"/> Sapinjac  | <input type="checkbox"/> Vučja stopa  | <input type="checkbox"/> Pirika  |
| <input type="checkbox"/> Preslica  | <input type="checkbox"/> Mak          | <input type="checkbox"/> Repica  |
| <input type="checkbox"/> Zubra     | <input type="checkbox"/> Osat         | <input type="checkbox"/> Cinkrot |
| <input type="checkbox"/> Metlica   | <input type="checkbox"/> Drugi _____  |                                  |

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

**OPASKA: Molimo stanite i ispitanicima pokažite fotografije!**

**PRIJE 20-30 GODINA**

B03. Ambrozija

biljka	B03.1 Jeste li ju vidali obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	B03.2 Jeste li ju vidali obično na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	B03.3 Jeste li vidali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad

B04. Vučja Stopa

biljka	B04.1 Jeste li ju vidali obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	B4.2 Jeste li ju vidali obično na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	B43. Jeste li vidali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad

B05 Pirika

biljka	B05.1 Jeste li ju vidali obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	B05.2 Jeste li ju vidali obično na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	B05.3 Jeste li vidali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad

B06 Kostan

biljka	B06.1 Jeste li ju vidali obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	B06.2 Jeste li ju vidali obično na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	B06.3 Jeste li vidali njene sjemenke među sjemenjkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

- B07.1 Jeste li sijali žito na vašim poljima **prije 20-30 godina?**     da                       ne
- B07.1.1 Ako da, jeste li sijali žito svake godine?                       da                       ne
- B07.1.2 Ako ne, kada ste sijali žito?  
 svake 2 godine                       svake 3 godine                       svakih 5 godina  
 nikad                       drugo \_\_\_\_\_
- B07.1.3 Ako ste sijali i želi žito za što ste ga koristili? (iaberite sve za što ste ga koristili)  
 Brašno i druge stvari za potrošnju u kućanstvu                       Za sadnju  
 Za hranjenje domaćih životinja                       Drugo \_\_\_\_\_
- B07.1.4 Ako ste sijali žito, jeste li ga obrađivali kombajnom prije 20-30 godina?                       da     ne
- B07.1.5 Koliko ste prosječno žita sijali godišnje?  
 <100 kg                       100-299 kg                       300-499 kg                       >500 kg
- B07.1.6 Jeste li prodavali žito?     da                       ne
- B07.1.7 Kome ste ga prodavali ili s kim ste trgovali?  
 mlinaru                       mjenjali žito za brašno                       susjedima                       drugo
- B07.2 Ako ste imali polja, jesu li ikada bila plavljena?     da                       ne (preskoči na B0)
- B07.2.1 Ako jesu, koliko puta godišnje?  
 više od 2 puta godišnje                       dva puta godišnje                       Jednom godišnje  
 jednom na dvije godine                       manje od jednom na dvije godine                       drugo \_\_\_\_\_
- B07.3 Ako ste imali polja, u kakvom stanju je zemlja obično bila?  
 močvarasta                       pogodna za obradu                       drugo \_\_\_\_\_
- B07.4 Ako ste imali polja, jeste li upotrebljavali pesticide na vašim poljima?  
 da                       ne
- B07.5 Ako ste imali polja, jeste li upotrebljavali herbicide na vašim poljima?  
 da                       ne
- B08. Jeste li imali livade?     da                       ne (preskoči do B05)
- B08.1 Gdje su vaše livade bile smještene?  
Mjesto/selo (opisati lokaciju) \_\_\_\_\_
- B08.2 Ako ste imali životinje, jesu li se pasle na vašim livadama?     da                       ne
- B09. B09.1 Jeste li imali male bašte?                       da                       ne  
B09.2 Jeste li imali šume?                       da                       ne  
B9.3 Jeste li imali vinograd?                       da                       ne

**Endemska nefropatija  
D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

- B10. Jeste li **prije 20-30 godina** nakon vršidbe odvajali stabiljke korova od žita?  da  ne
- B10.1 Ako DA, je li ipak ostajalo nešto stabiljki korova u žitu?  
 uvijek  ponekad  nikad
- B11. Jeste li ikad prali žito?  
 uvijek  ponekad  nikad
- B12. Jeste li nakon vršidbe, odvajali sjemenke korova od žita?  
 da  ne
- B12.1 Ako ne, jeste li ikad vidali sjemenke korova između žita?  
 uvijek  ponekad  nikad (preskoči do B13)
- B12.2 Ako ste odvajali sjemenke, kako često ste ih odvajali?  
 uvijek  ponekad  nikad
- B12.3 Poslije odvajanja, jeste li vidali sjemenke korova između žita?  
 uvijek  ponekad  nikad
- B12.4 Što ste učinili sa sjemenkama korova poslije odvajanja?  
 Hrana za stoku/perad  Bacanje u smeće  Bacanje u gnoj  
 ostalo \_\_\_\_\_
- B13. Koliko dugo nakon žetve su žito, kukuruz ili drugi usjevi ostajali na polju?  
 Nisam ih ostavljao vani  danima  tjednima  
 Više od mjesec dana
- B14. Jeste li skladištili žito i ostale usjeve?  
 Uvijek  Ponekad  Nikad (preskoči na B15)
- B14.1 Gdje ste čuvali usjeve?  
 Tavan  Ambar  Drugo \_\_\_\_\_
- B14.2 Kakvi su bili prostori u kojima ste ih čuvali?  
 Vlažni  Suhi  Ostalo \_\_\_\_\_
- B14.3 Koliko dugo nakon žetve su usjevi ostajali na tavanu ili u ambaru itd.?  
 manje od jednog mjeseca  1 – 6 mjeseci  
 6 mjeseci – 1 godine  više od jedne godine  Nikad
- B15. Jeste li ikada primjetili plijesan ili druge nečistoće na pohranjenom žitu/drugim usjevima?  
 Uvijek  Ponekad  Nikad (Preskoči do B16)
- B15.1 Ako ste primjetili plijesan, što ste uradili?  
 Hrana za svinje  Hrana za stoku  Hrana za druge životinje  
 Bacanje u gnoj  Bacanje u smeće  Ništa

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

B16. Jeste li pekli kruh prije 20-30 godina?

- Nikad                                       manje od 25%                                       25% - 50%  
 50% - 75%                                       više od 75%                                       ostalo \_\_\_\_\_

B16.1 Ako ste pekli kruh, koliko puta tjedno ste pekli?

puta tjedno

B16.1.1 Koliko kruhova ste ispekli odjednom?

štruca

B16.1.2 Koliko je bila prosječna težina svake štruce?

,  kg / štrucu  
(na jednu decimalu)

B16.2 Ako ste pekli kruh, odakle ste dobivali brašno?

- Mlinar                                       Kupili                                       Od našeg žita  
 Ostalo \_\_\_\_\_

B16.3 Ako ste ga vozili u mlin, jeste li dobivali brašno od vašeg žita?

- Uvijek                                       Ponekad                                       Nikad                                       Ne znam

B16.4 Ako ste vozili žito mlinaru, jeste li Vi ili netko iz obitelji nadgledao meljavu ?

- Uvijek                                       Ponekad                                       Nikad

B17 Jeste li ikada kupovali kruh (radije nego ispekli sami) ?

- Uvijek                                       Ponekad                                       Nikad

B17.1 Ako jeste, gdje se ga kupovali?

- u prodavaonici u selu                                       u prodavaonici u gradu                                       od susjeda                                       drugo

B18 Koliko štruca kruha tjedno je vaša obitelj obično pojela?

,  štruca tjedno  
(na jednu decimalu)

B18.1 Je li Vaša obitelj jela više ili manje kruha tjednom prije 20-30 godina?

- Manje nego sada                                       Više nego sada                                       Približno jednako

B19 Koliko štruca ste vi sami pojeli u jednom tjednu?

,  štruca tjedno  
(na jednu decimalu)

B19.1 Jeste li Vi sami pojeli više ili manje štruca prije 20-30 godina?

- Manje nego sada                                       Više nego sada                                       Približno jednako

B20. Jeste li pekli kolače / torte od vašeg žita?

- Često                                       Ponekad                                       Nikad

B20.1.1 Koliko puta tjednom ste pekli kolače / torte od vašeg žita?

puta/tjedno

B20.1.2 Kolika je bila prosječna težina kolača / komada torte?

,  grama/ po komadu

B21. Jeste li radili kaše od vašeg žita?

- Često                                       Ponekad                                       Nikad

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

B22. Od kuda se vaše kućanstvo **prije 20-30 godina** snabdijevalo s pitkom vodom?

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> samo naš bunar                   | <input type="checkbox"/> samo arteški bunar               | <input type="checkbox"/> samo vodovodni sistem        |
| <input type="checkbox"/> samo kupljena voda               | <input type="checkbox"/> naš i arteški bunar              | <input type="checkbox"/> naš bunar i vodovodni sistem |
| <input type="checkbox"/> arteški bunar i vodovodni sistem | <input type="checkbox"/> vodovodni sistem i kupljena voda | <input type="checkbox"/> ostalo _____                 |

B23. Jeste li pili mlijeko (ili jeste li ga jeli sa žgancima) prije 20-30 ?  da  ne (Preskoči na B24)

B23.1 Ako da, koliko ste ga u čašama pili dnevno?

	čaša
--	------

B23.1.1 Gdje ste obično nabavljali mlijeko?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Većinom od vlastitih krava     | <input type="checkbox"/> Većinom iz dućana     | <input type="checkbox"/> Većinom od susjeda     |
| <input type="checkbox"/> Od vlastitih krava i iz dućana | <input type="checkbox"/> Vlastito i od susjeda | <input type="checkbox"/> Od susjeda i iz dućana |
| <input type="checkbox"/> Vlastite krave, dućan, susjed  | <input type="checkbox"/> Ostalo _____          |   |

B.23.2. Koliko puta tjedno ste koristili mliječne proizvode (jogurt, sir, maslac, margarin, kajmak, vrhnje)?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1-3 puta tjedno        | <input type="checkbox"/> 2-4puta/tjedno | <input type="checkbox"/> jednom tjedno |
| <input type="checkbox"/> manje od jednom tjedno |   |  |

B24. Koliko puta tjedno ste jeli meso (govedinu, svinjetinu, piletinu, teletinu, ribu, janjetinu, zečevnu, kunić)?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1-3 puta tjedno        | <input type="checkbox"/> 2-4puta/tjedno | <input type="checkbox"/> jednom tjedno |
| <input type="checkbox"/> manje od jednom tjedno |   |  |

B25. Koliko puta tjedno ste jeli voće i povrće (brokule, kupus, kiseli kupus, naranče, grah, kukuruz...)?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1-3 puta tjedno        | <input type="checkbox"/> 2-4puta/tjedno | <input type="checkbox"/> jednom tjedno |
| <input type="checkbox"/> manje od jednom tjedno |   |  |

—

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

**PODACI O SADAŠNJOJ MOGUĆOJ IZLOŽENOSTI TOKSINIMA**

C01. Jeste li koristili u vašem domaćinstvu otrove protiv štakora/miševa, insekata i sl. u zadnjih 5 godina?

- da       ne

C02. Imate li sada polja?

- da       ne, a nikad nisam ni imao (preskoči do C08)  
 nemam sada ali imao/la sam prije \_\_\_\_\_ godina

C02.1 Gdje su vaša polja smještena?

mjesto/selo \_\_\_\_\_

C02.2 Jesu li smještena na istoj lokaciji kao i pred 20 godina?

- da       ne

C02.3 Ako nisu, gdje su smještena?

- u istom selu       u drugom selu (navesti kojem) \_\_\_\_\_

C02.4 Jesu li vaša polja jednake površine kao i pred 20 godina?

- da       ne, manja su       ne, veća su

C02.5 Koji korovi rastu na vašim poljima sad? (izaberite sve koji rastu)

- |                                    |                                       |                                  |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ambrozija | <input type="checkbox"/> Divlji sirak | <input type="checkbox"/> Kostan  |
| <input type="checkbox"/> Ljulj     | <input type="checkbox"/> Sirak        | <input type="checkbox"/> Slak    |
| <input type="checkbox"/> Sapinjač  | <input type="checkbox"/> Vučja stopa  | <input type="checkbox"/> Pirika  |
| <input type="checkbox"/> Preslica  | <input type="checkbox"/> Mak          | <input type="checkbox"/> Repica  |
| <input type="checkbox"/> Zubra     | <input type="checkbox"/> Osat         | <input type="checkbox"/> Cinkrot |
| <input type="checkbox"/> Metlica   | <input type="checkbox"/> drugi _____  |                                  |

C02.5.1 Koji korov raste u najvećim količinama na vašem polju? (izaberite samo jednog)

- |                                    |                                       |                                  |
|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ambrozija | <input type="checkbox"/> Divlji sirak | <input type="checkbox"/> Kostan  |
| <input type="checkbox"/> Ljulj     | <input type="checkbox"/> Sirak        | <input type="checkbox"/> Slak    |
| <input type="checkbox"/> Sapinjac  | <input type="checkbox"/> Vučja stopa  | <input type="checkbox"/> Pirika  |
| <input type="checkbox"/> Preslica  | <input type="checkbox"/> Mak          | <input type="checkbox"/> Repica  |
| <input type="checkbox"/> Zubra     | <input type="checkbox"/> Osat         | <input type="checkbox"/> Cinkrot |
| <input type="checkbox"/> Metlica   | <input type="checkbox"/> Drugi _____  |                                  |

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

Opaska! Ovdje pokazati fotografije biljka. DANAS

**C03 Ambrozija**

biljka	C03.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	C03.2 Viđate li ju obično na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	C03.3 Viđate li njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad

**C04 Vučja Stopa**

biljka	C04.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	C04.2 Viđate li ju obično vidate na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	C04.3 Viđate njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad

**C05 Pirika**

biljka	C05.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	C05.2 Viđate li ju na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	C05.3 Viđate li njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad

**C06 Koston**

biljka	C06.1 Viđate li ju obično na vašim poljima?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
	B06.2 Viđate li ju obično na vašim livadama?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad
sjemenke	B06.3 Viđate li njene sjemenke među sjemenkama namjenjenim za brašno?	<input type="checkbox"/> uvijek	<input type="checkbox"/> ponekad	<input type="checkbox"/> nikad



**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--

- C07. Sijete li žito i **danas**?  da  ne
- C07.1 Sijete li druge usijeve osim žita (npr. kukuruz, ječam...)?  da  ne
- C07.1.2 Ako da, sijete li žito svake godine?  da  ne
- C07.1.3 Ako ne, kad sijete žito?  
 svake 2 godine  svake 3 godine  svakih 5 godina  
 nikad  drugo \_\_\_\_\_
- C07.1.4 Ako sijete i ženjete žito za što ga koristite?  
 Brašno i druge stvari za potrošnju u kućanstvu  Za sadnju  
 Za hranjenje domaćih životinja  Drugo
- C07.1.5 Ako sijete žito, obrađujete li ga kombajnom?  da  ne
- C07.1.6 Koliko prosječno sijete žita godišnje?  
 <100 kg  100-299 kg  300-499 kg  >500 kg
- C07.1.7 Prodajete li žito?  da  ne
- C07.1.8 Kome ga prodajete ili s kim trgujete?  
 mlinaru  mjenjali žito za brašno  susjedima  drugo
- C07.3 Ako imate polja, jesu li plavljena?  da  ne
- C07.3.1 Ako jesu, koliko puta godišnje?  
 više od 2 puta godišnje  dva puta godišnje  Jednom godišnje  
 jednom na dvije godine  manje od jednom na dvije godine  drugo \_\_\_\_\_
- C07.4 Ako imate polja, u kakvom je stanju zemlja?  
 močvarasta  pogodna za obradu  drugo \_\_\_\_\_
- C07.5 Ako imate polja, upotrebljavate li pesticide?  
 da  ne
- C07.6 Ako imate polja, upotrebljavate li herbicide na vašim poljima?  
 da  ne
- C08. Imate li livade?  da  ne (ako ne preskoči do C09)
- C08.1 Gdje su vaše livade smještene?  
Mjesto/selo (opisati lokaciju) \_\_\_\_\_
- C08.2 Jesu li smještene na istoj lokaciji kao i pred 20 godina?  
 da  ne
- C08.3 Ako nisu, gdje su smještene?  
 u istom selu  u drugom selu (navesti kojem)
- C08.4 Jesu li vaše livade jednake površine kao i pred 20 godina?  
 da  ne, manje su  ne, veće su

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--	--

C08.5 Uzgajate li išta na livadama?

- ne                                       da, pšenicu(žito)                                       da, druge usjeve  
 da, povrće                                       da, drugo

C08.6 Ako imate životinje, pasu li na vašim livadama?                                       da                                       ne

C09.1 Imate li male bašte?

- da                                       ne

C09.2 Imate li male šume?

- da                                       ne

C09.3 Imate li vinograd?

- da                                       ne

C10. Odvajate li nakon vršidbe stabiljke korova od žita?

- da                                       ne

C10.1 Ako DA, ostaje li nešto stabiljki korova u žitu?

- uvijek                                       ponekad                                       nikad

C11. Perete li žito?

- uvijek                                       ponekad                                       nikad

C12. Odvajate li sjemenke korova od žita nakon vršidbe?

- da                                       ne

C12.1 Ako ne, vidate li sjemenke korova između žita?

- uvijek                                       ponekad                                       nikad

C12.2 Ako odvajate sjemenke, kako često ih odvajate?

- uvijek                                       ponekad

C12.3 Poslije odvajanja, vidate li **danas** sjemenke korova između žita?

- uvijek                                       ponekad                                       nikad

C012.4 Što učinite sa sjemenkama korova poslije odvajanja?

- Hrana za stoku/perad                                       Bacanje u smeće                                       Bacanje u gnoj  
 ostalo \_\_\_\_\_

C13. Koliko dugo nakon žetve žito, kukuruz ili drugi usjevi ostaju na polju?

- nikad                                       danima                                       tjednima  
 više od mjesec dana

C14. Skladištite li žito i ostale usjeve ?

- Uvijek     Ponekad                                       Nikad (preskoči na C11)

C14.1 Gdje čuvate usjeve?

- Tavan                                       Ambar                                       Ostalo \_\_\_\_\_

C14.2 Kakvi su prostori u kojima čuvate usjeve?

- Vlažni                                       Suhi                                       Ostalo \_\_\_\_\_

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

- C14.3 Koliko dugo nakon žetve ostaju usjevi na tavanu ili u ambaru?  
 manje od jednog mjeseca       1 – 6 mjeseci       6 mjeseci – 1 godine  
 više od jedne godine       Nikad
- C15. Primjećujete li plijesan ili druge nečistoće na pohranjenom žitu/drugim usjevima?  
 Uvijek       ponekad       nikad (Preskoči do C12)
- C15.1 Ako sada primjetite plijesan na usjevima, što uradite?  
 Hrana za svinje       Hrana za stoku       Hrana za druge životinje  
 Bacanje u gnoj       Bacanje u smeće       Ništa
- C16. Pečete li kruh?  
 Nikad       manje od 25%       25% - 50%  
 50% - 75%       više od 75%       ostalo \_\_\_\_\_
- C16.1 Ako pečete, koliko puta tjedno?  puta tjedno
- C16.1.1 Koliko štruca ispečete odjednom?  štruca
- C16.1.2 Koliko je prosječna težina svake štruce?  ,  kg / štrucu  
(na jednu decimalu)
- C16.2 Ako pečete kruh, odakle dobivate brašno?  
 Mlinar     Kupili     Od našeg žita     Ostalo \_\_\_\_\_
- C16.3 Ako ga vozite u mlin, dobivate li brašno od vašeg žita?  
 Uvijek       Ponekad       Nikad       Ne znam
- C16.4 Ako vozite žito mlinaru, je li Vi ili netko iz obitelji natgleda ?  
 Uvijek       Ponekad       Nikad
- C17 Kupujete li kruh ?     Uvijek       Ponekad       Nikad
- C17.1 Ako da, gdje ga kupujete ?  
 u prodavaonici u selu       u prodavaonici u gradu     od susjeda     drugo
- C18 Koliko štruca kruha tjedno je obično pojede Vaša obitelj?  ,  štruca tjedno  
(na jednu decimalu)
- C19 Koliko štruca ste Vi sami pojedete u jednom tjednu?  ,  štruca tjedno  
(na jednu decimalu)
- C20. Pečete li kolače / torte od vašeg žita?  
 Često       Ponekad       Nikad
- C 20.1. Koliko puta tjednom pečete kolače / torte od vašeg žita?  puta/tjedno
- C20.2 Kolika je prosječna težina u gramima kolača / komada torte?  grama/ po komadu
- C 21. Radite li kaše od vašeg žita?  
 Često       Ponekad       Nikad

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--

C 22. Od kuda se vaše kućanstvo **danas** snabdijeva s pitkom vodom ?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Samo naš bunar                   | <input type="checkbox"/> samo arteški bunar               | <input type="checkbox"/> samo vodovodni sistem         |
| <input type="checkbox"/> samo kupljena voda               | <input type="checkbox"/> naš i arteški bunar              | <input type="checkbox"/> naš bunar i vodovodni sistem  |
| <input type="checkbox"/> naš bunar i kupljena voda        | <input type="checkbox"/> arteški bunar i vodovodni sistem | <input type="checkbox"/> arteški bunar i kupljena voda |
| <input type="checkbox"/> vodovodni sistem i kupljena voda | <input type="checkbox"/> ostalo _____                     |  |

C23. Pijete li mlijeko i/ili ga jedete li ga sa žgancima?     da                                     ne (Preskoči do C 24)

C23.1 Ako da, koliko dnevno popijete čaša mlijeka?                                     čaša na dan

C23.2 Od kuda obično dobivate mlijeko?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> Većinom od vlastitih krava     | <input type="checkbox"/> Većinom iz dućana     | <input type="checkbox"/> Većinom od susjeda     |
| <input type="checkbox"/> Od vlastitih krava i iz dućana | <input type="checkbox"/> Vlastito i od susjeda | <input type="checkbox"/> Od susjeda i iz dućana |
| <input type="checkbox"/> Vlastite krave, dućan, susjed  | <input type="checkbox"/> Ostalo _____          |   |

C.23.3. Koliko puta tjedno koristite mliječne prooizvode (jogurt, sir, maslac, margarin, kajmak, vrhnje)?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1-3 puta tjedno        | <input type="checkbox"/> 2-4puta/tjedno | <input type="checkbox"/> jednom tjedno |
| <input type="checkbox"/> manje od jednom tjedno |   |  |

C24. Koliko puta tjedno jedete meso (govedinu, svinjetinu, piletinu, teletinu, ribu, janjetinu, zečevnu, kunić)?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1-3 puta tjedno        | <input type="checkbox"/> 2-4puta/tjedno | <input type="checkbox"/> jednom tjedno |
| <input type="checkbox"/> manje od jednom tjedno |   |  |

C25. Koliko puta tjedno jedete voće i povrće (brokule, kupus, kiseli kupus, naranče, grah, kukuruz...)?

- |   |   |  |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> 1-3 puta tjedno        | <input type="checkbox"/> 2-4puta/tjedno | <input type="checkbox"/> jednom tjedno |
| <input type="checkbox"/> manje od jednom tjedno |   |  |

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--

D01. Što je izvor vaših primanja?

- |  |                                  |   |
|--|----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> zemljoradnja      | <input type="checkbox"/> radnik  | <input type="checkbox"/> učitelj/ica                |
| <input type="checkbox"/> medicinska sestra | <input type="checkbox"/> penzija | <input type="checkbox"/> domaćica (suprugov prihod) |
| <input type="checkbox"/> roditelji         | <input type="checkbox"/> država  | <input type="checkbox"/> privatnik                  |
| <input type="checkbox"/> ostalo _____      |                                  |   |

D01.1 Koliko su vaša mjesečna primanja (KUNA mjesečno)?

- < 1500       1500 – 3000       3000 – 5000       > 5000

D01.2. Je li kod Vas postavljena dijagnoza ?

- hipertenzije (visoki tlak)    šećerne bolesti    policistične bolesti bubrega    glomerulonefritisa

D02. Jeste li ikad čuli za nefropatiju/nefritis?

- da       ne

D02.1 Ako da, od koga ste čuli za nefropatiju/nefritis?

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> doktora / medicinske sestre | <input type="checkbox"/> znanstvenika, stručnjaka | <input type="checkbox"/> rodbine                     |
| <input type="checkbox"/> TV / radio/ novine          | <input type="checkbox"/> škola                    | <input type="checkbox"/> drugih ljudi iz selu/mjestu |
| <input type="checkbox"/> ostalo _____                |   |  |

D02.2 Što mislite, što je uzrok nefritisa ?

- |  |                                      |                                      |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> hipertenzija (visoki tlak)          | <input type="checkbox"/> tuberkuloza | <input type="checkbox"/> prehlada    |
| <input type="checkbox"/> šećerna bolest                      | <input type="checkbox"/> upala       | <input type="checkbox"/> nasljeđe    |
| <input type="checkbox"/> lijekovi uzimani tijekom djetinstva | <input type="checkbox"/> vučja stopa | <input type="checkbox"/> voda        |
| <input type="checkbox"/> zaraza od svinja                    | <input type="checkbox"/> prehrana    | <input type="checkbox"/> drugo _____ |

D03. Je li Vam ikada do sada postavljena dijagnoza bubrežne bolesti (nefritisa/nefropatije)?

- da       ne (preskoči do D04)

D03.1 Ako da, kada?

--	--

mjesec

--	--	--	--

godina

D04. Poznajete li ljude koji imaju nefropatiju/nefritis?

- da       ne

D05. Je li kod nekog od članova vaše obitelji ikada postavljena dijagnoza nefritisa?

- da       ne (preskoči do D06)       ne znam (preskoči do D06)

D05.1 Ako da, kog koga?

- |                                |                                 |                                 |                                 |                                 |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> žene  | <input type="checkbox"/> muža   | <input type="checkbox"/> kćeri  | <input type="checkbox"/> sinova | <input type="checkbox"/> zetova | <input type="checkbox"/> snaha  |
| <input type="checkbox"/> unuka | <input type="checkbox"/> brata  | <input type="checkbox"/> sestre | <input type="checkbox"/> bake   | <input type="checkbox"/> djeda  | <input type="checkbox"/> punca  |
| <input type="checkbox"/> tetka | <input type="checkbox"/> punice | <input type="checkbox"/> ujka   | <input type="checkbox"/> tje    | <input type="checkbox"/> strica | <input type="checkbox"/> strine |

D06. Jeste li imali nekih drugih problema s bubrežima ili mokraćnim sustavom?

- da       ne (preskoči do D07)

D06.1 Ako da, koji problem?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> bubrežni kamenci       | <input type="checkbox"/> smetnje s mokrenjem     | <input type="checkbox"/> Lupus                    |
| <input type="checkbox"/> tuberkuloza bubrega    | <input type="checkbox"/> tumor/rak               | <input type="checkbox"/> upala bubrega            |
| <input type="checkbox"/> bubrežna cista         | <input type="checkbox"/> dijabetička nefropatija | <input type="checkbox"/> glomerulonefritis        |
| <input type="checkbox"/> upale mokraćnih puteva | <input type="checkbox"/> policistični bubrezi    | <input type="checkbox"/> vezikoureteralni refluks |
| <input type="checkbox"/> Ostalo _____           |  |   |

**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--

D07. Je li netko od članova vaše obitelji imao drugih problema osim nefritisa s bubrežima ili mokraćnim sustavom?  
 da  ne (Preskoči na D08)

D07.1.1 Ako da, koji problem?

Supružnici:

D07.1.2 Koji problem:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> bubrežni kamenci       | <input type="checkbox"/> smetnje s mokrenjem     | <input type="checkbox"/> Lupus                    |
| <input type="checkbox"/> tuberkuloza bubrega    | <input type="checkbox"/> Tumor/rak               | <input type="checkbox"/> upala bubrega            |
| <input type="checkbox"/> bubrežna cista         | <input type="checkbox"/> Dijabetička nefropatija | <input type="checkbox"/> glomerulonefritis        |
| <input type="checkbox"/> upale mokraćnih puteva | <input type="checkbox"/> policistični bubrezi    | <input type="checkbox"/> vezikoureteralni refluks |
| <input type="checkbox"/> Ostalo _____           |  |   |

D07.2.1. Djeca:

- kćeri  sinovi  zetovi  snahe  unuke  unuci  ostali \_\_\_\_\_

D07.2.2. Koji problem:

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> bubrežni kamenci       | <input type="checkbox"/> smetnje s mokrenjem     | <input type="checkbox"/> Lupus                    |
| <input type="checkbox"/> tuberkuloza bubrega    | <input type="checkbox"/> Tumor/rak               | <input type="checkbox"/> upala bubrega            |
| <input type="checkbox"/> bubrežna cista         | <input type="checkbox"/> Dijabetička nefropatija | <input type="checkbox"/> glomerulonefritis        |
| <input type="checkbox"/> upale mokraćnih puteva | <input type="checkbox"/> policistični bubrezi    | <input type="checkbox"/> vezikoureteralni refluks |
| <input type="checkbox"/> Ostalo _____           |  |   |

D07.3.1. Ostala rodbina

- brat  sestra  baka  djed  punac  
 tetak  teta  punica  ujak  ujna  stric  strina

D07.3.3 Ako da, koji problem?

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> bubrežni kamenci       | <input type="checkbox"/> smetnje s mokrenjem     | <input type="checkbox"/> Lupus                    |
| <input type="checkbox"/> tuberkuloza bubrega    | <input type="checkbox"/> Tumor/rak               | <input type="checkbox"/> upala bubrega            |
| <input type="checkbox"/> bubrežna cista         | <input type="checkbox"/> Dijabetička nefropatija | <input type="checkbox"/> glomerulonefritis        |
| <input type="checkbox"/> upale mokraćnih puteva | <input type="checkbox"/> policistični bubrezi    | <input type="checkbox"/> vezikoureteralni refluks |
| <input type="checkbox"/> Ostalo _____           |  |   |



**Endemska nefropatija**  
**D: Osnovni podaci o zdravlju**

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--	--

D09.2.2. Ostala rodbina:

- brat       sestra     baka       djed     punac  
 tetak       teta       punica     ujak     ujna       stric       strina

D09.2.2.1. Ako da, koji tip?

- |                                    |  |  |
|------------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> prostate  | <input type="checkbox"/> debelog crijeva | <input type="checkbox"/> dojke             |
| <input type="checkbox"/> pluća     | <input type="checkbox"/> bubrega         | <input type="checkbox"/> mokraćnog mjehura |
| <input type="checkbox"/> kosti     | <input type="checkbox"/> uretera         | <input type="checkbox"/> jajnika           |
| <input type="checkbox"/> leukemija | <input type="checkbox"/> želuca          | <input type="checkbox"/> maternice         |
| <input type="checkbox"/> kože      | <input type="checkbox"/> vrata,grkljana  | <input type="checkbox"/> drugo _____       |

Kraj razgovora:

--	--	--	--

sati

Ocjena suradljivosti bolesnika:

- Vrlo suradljiv     suradljiv     nije suradljiv



Endemska nefropatija  
D: Osnovni podaci o zdravlju

Ispitanikov broj:

--	--	--	--	--	--	--

**NACIONALNI PROGRAM ZA SMANJENJE UNOSA KUHINJSKE SOLI**

- S.1 Mislite li da je kuhinjska sol štetna za zdravlje ?  da  ne  ne znam
- S.2 Mislite li da previše kuhinjske soli u hrani može povisiti Vaš krvni tlak ?  da  ne  ne znam
- S.3 Mislite li da jedete previše slanu hranu ?  da  ne  ne znam
- S.4 Mislite li da je potrebno smanjiti unos soli ?  da  ne  ne znam
- S.5 Mislite li da biste mogli jesti manje slanu hranu kada bi Vam bilo preporučeno ?  da  ne  ne znam
- S.6 Da je prekomjeran unos kuhinjske soli štetan  nisam čuo do sada  čuo sam od liječnika  
 čuo sam od poznanika/ukućana  čuo sam na TV, radiju, novinama
- S.7 Što mislite kroz koju namirnicu unosite najviše soli \_\_\_\_\_

**Mjerenje arterijskoga tlaka**

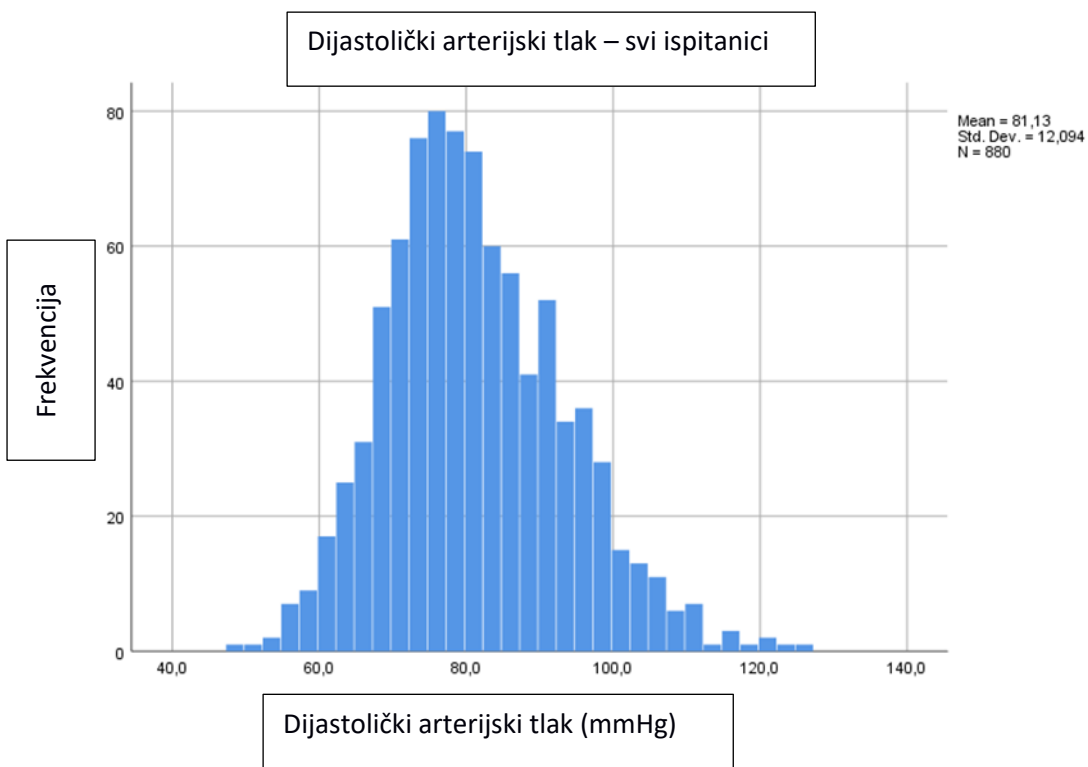
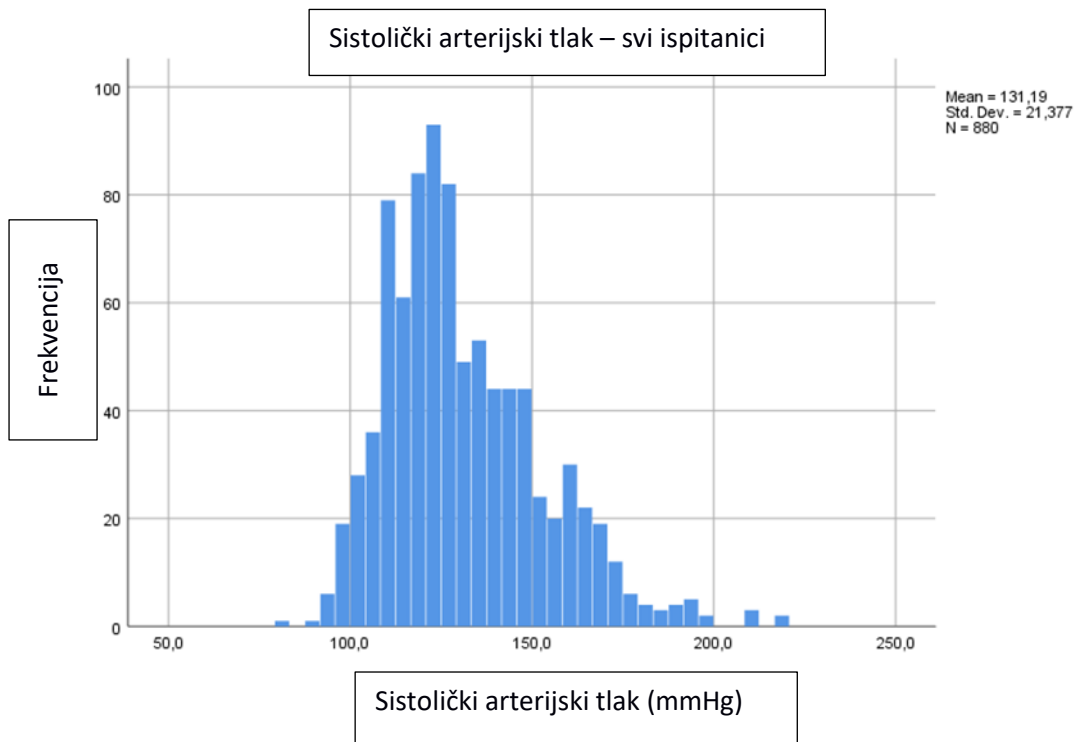
Uređaj \_\_\_\_\_

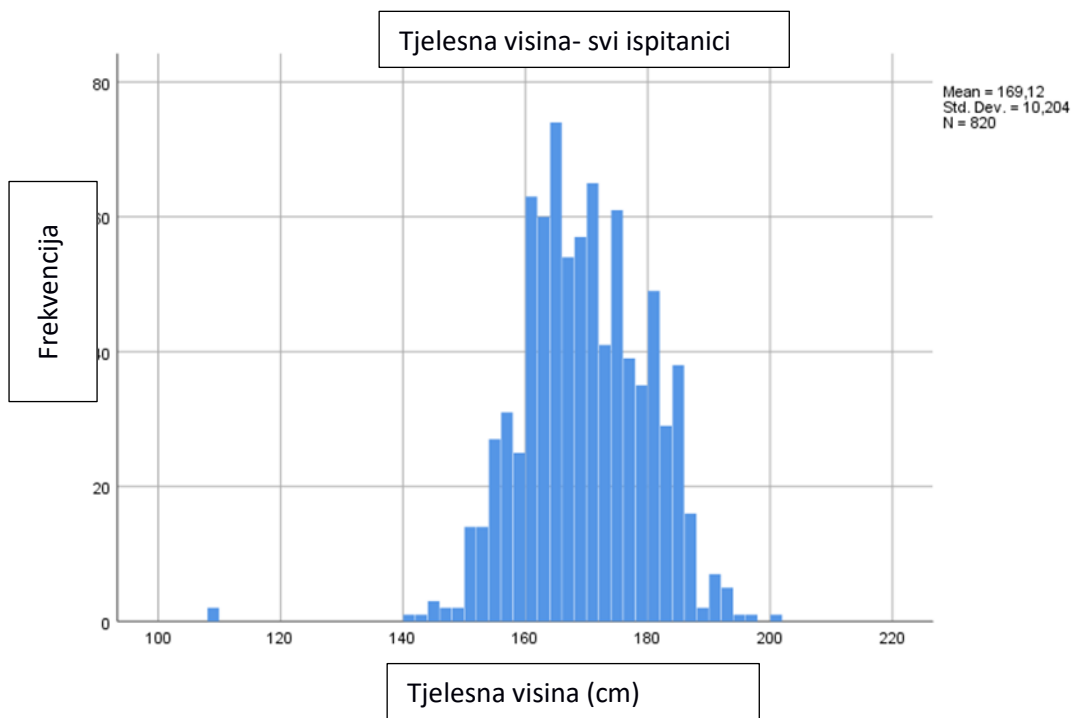
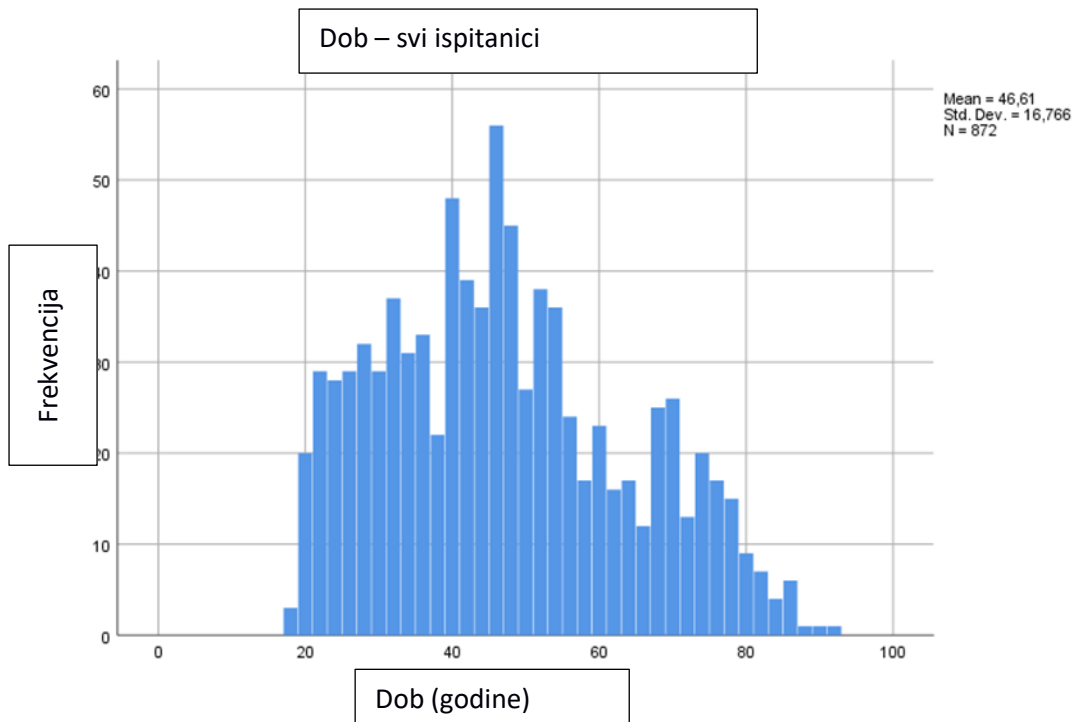
Sistolički tlak 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

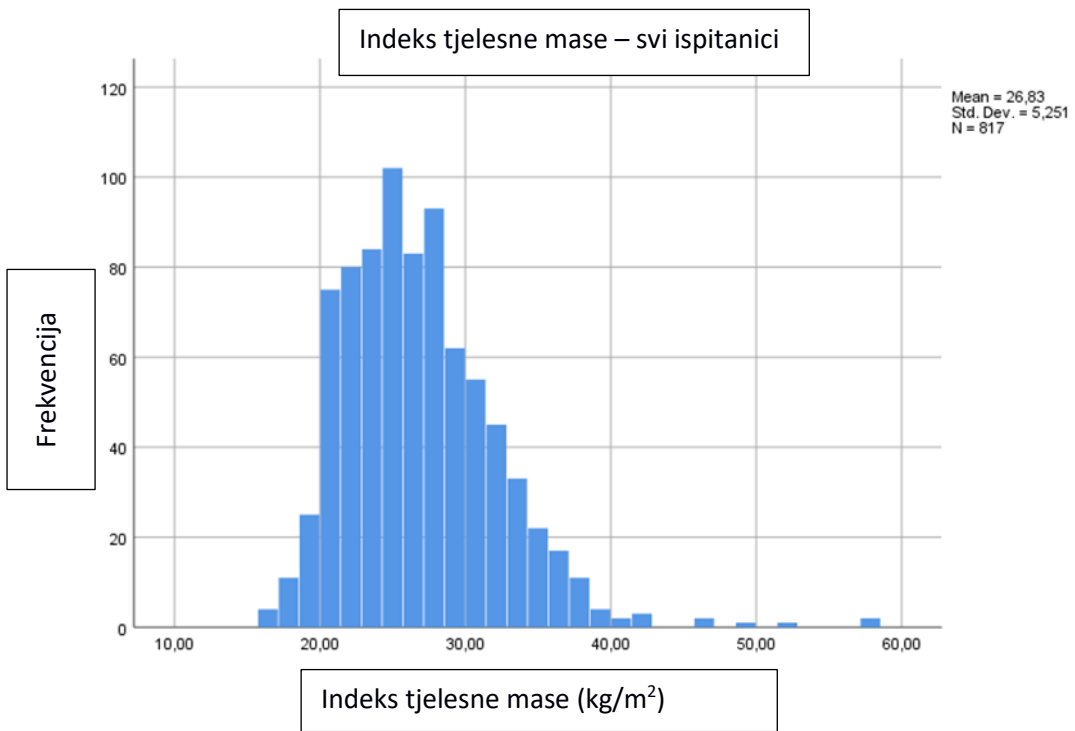
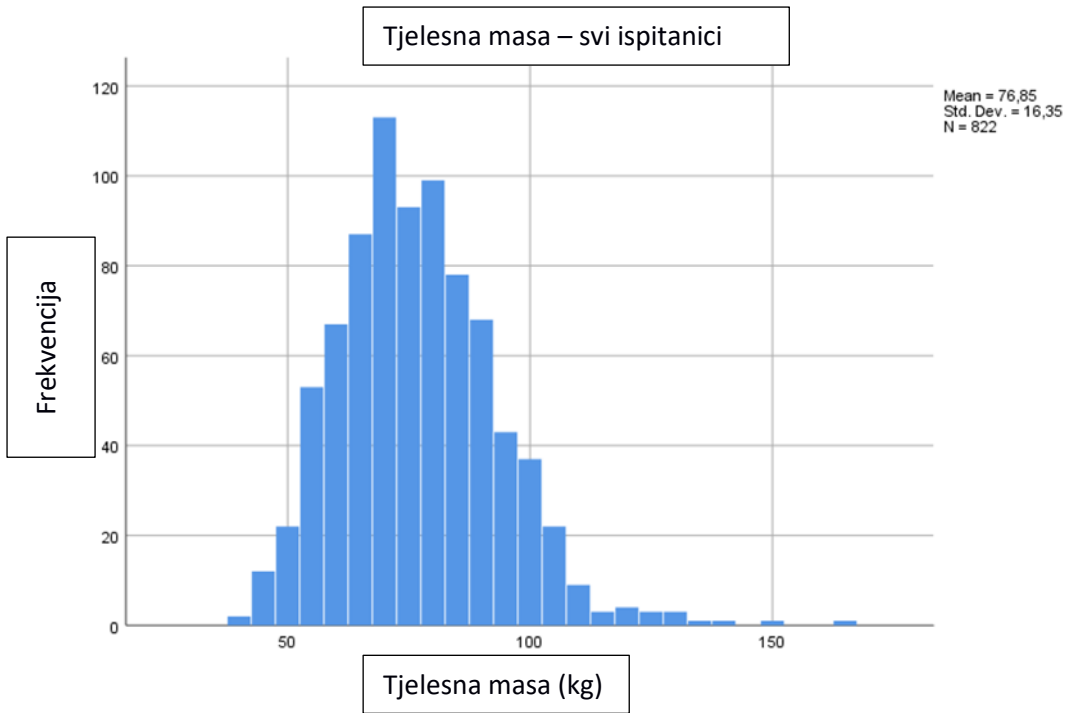
Dijastolički tlak 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

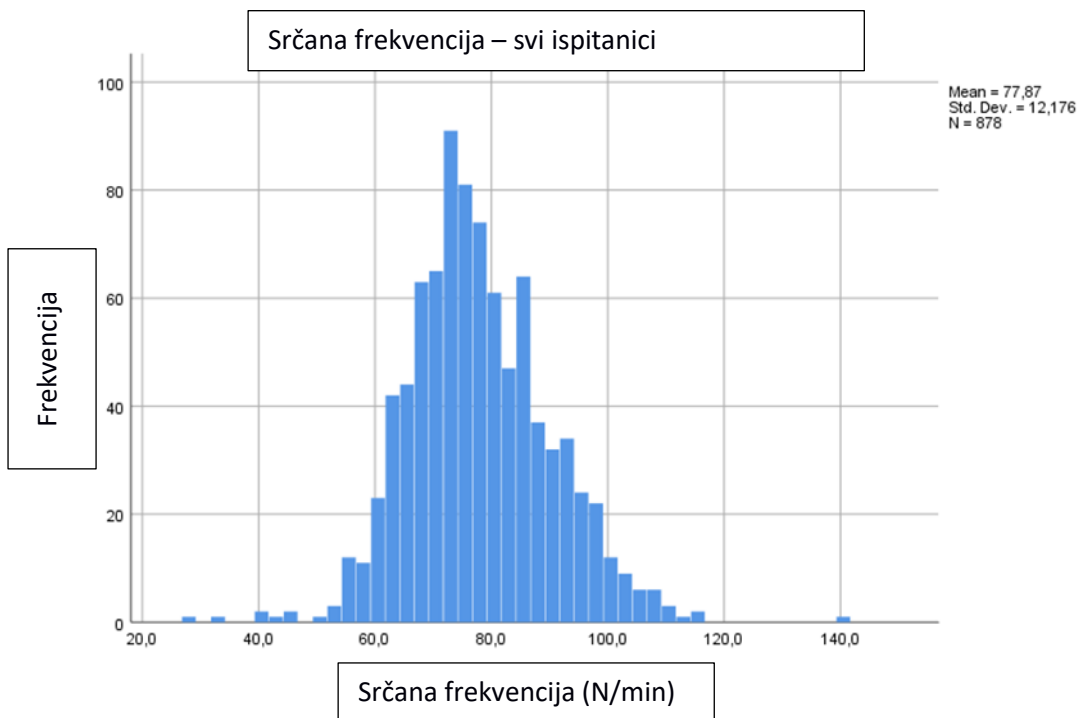
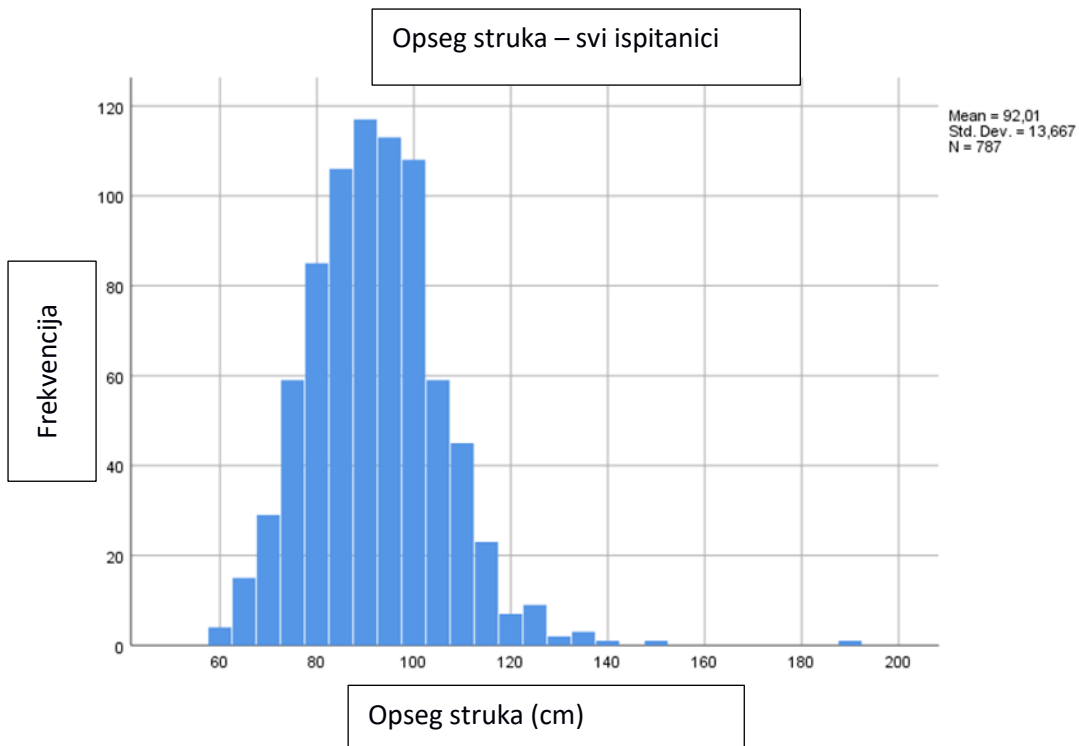
Frekvencija 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_ -

## Dodatak 2. Histogrami frekvencija

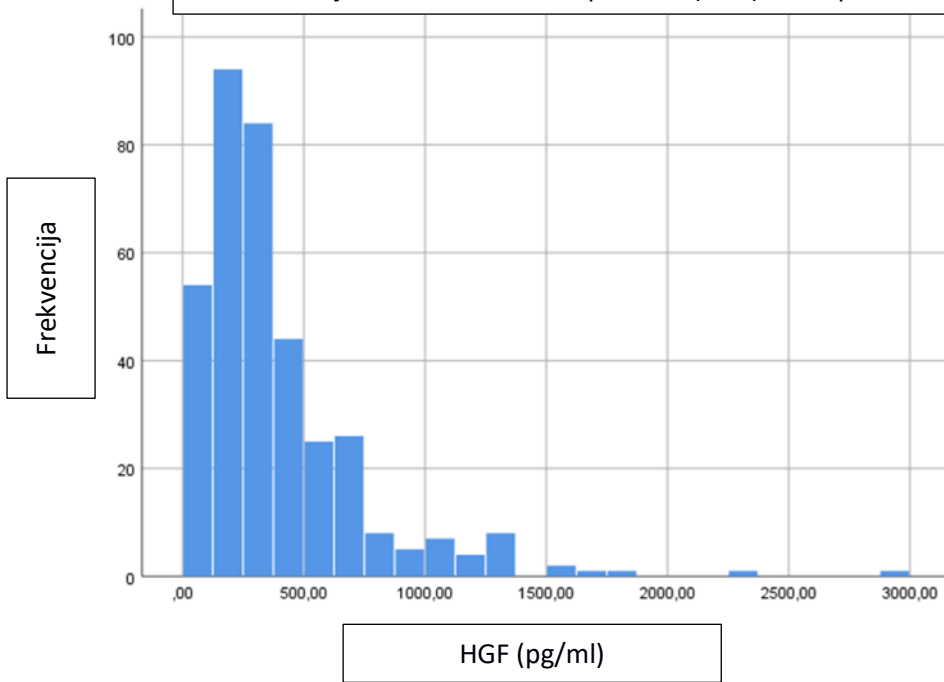




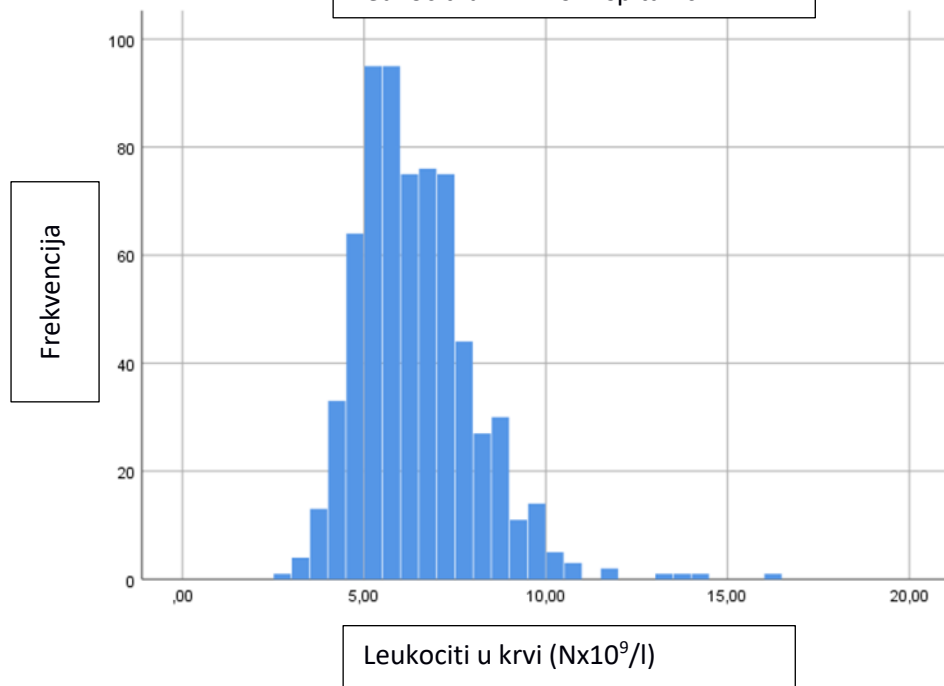




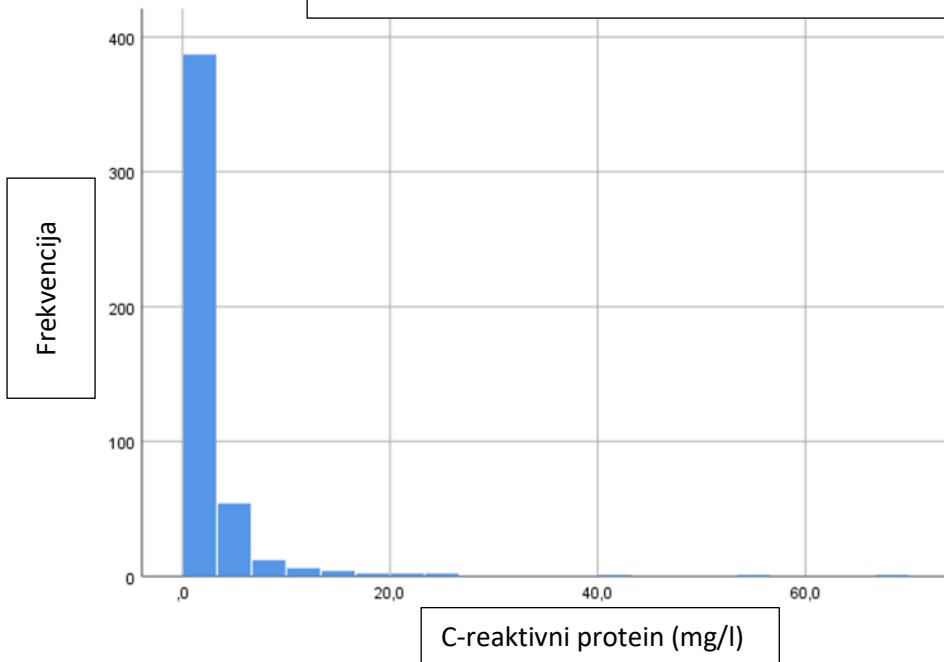
Koncentracija čimbenika rasta hepatocita (HGF)– svi ispitanici



Leukociti u krvi – svi ispitanici



Koncentracija C-reaktivnog proteina- svi ispitanici



Koncentracija transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-beta)- svi ispitanici

