

Krutost arterija i R zubac u odvodu aVL elektrokardiograma kao dodatni čimbenici kardiovaskularnog rizika u arterijskoj hipertenziji

Jug, Juraj

Doctoral thesis / Disertacija

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:394652>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Juraj Jug

**Krutost arterija i R zubac u odvodu aVL
elektrokardiograma kao dodatni čimbenici
kardiovaskularnog rizika u arterijskoj
hipertenziji**

DISERTACIJA



ZAGREB, 2024.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Juraj Jug

**Krutost arterija i R zubac u odvodu aVL
elektrokardiograma kao dodatni čimbenici
kardiovaskularnog rizika u arterijskoj
hipertenziji**

DISERTACIJA

ZAGREB, 2024.

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice „Merkur“ u Zagrebu, te u Domu zdravlja Zagreb - Zapad na lokacijama Krapinska 45, Matije Ilirika Vlačića 2, Dragutina Golika 34A i Albaharijeva 4.

Voditeljice rada: prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, doc. dr. sc. Valerija Bralić Lang

Zahvale

Ovo istraživanje uspješno je provedeno uz nesebičnu pomoć kolega liječnika obiteljske medicine. Ovim putem zahvaljujem dr. Ani Vlašić, dr. Nives Bunić, dr. Mariji Petrovčić, kao i medicinskim sestrama Mariji Zdelar, Miri Bosak i Petri Stipić na praćenju, pozivanju i pomoći u organizaciji, izvođenju i naručivanju pacijenata na sva potrebna mjerenja i laboratorijske pretrage. Dodatno, hvala Ivanu Marinoviću na nevjerojatnoj organizaciji i pomoći u pronalasku zdravih ispitanika.

Veliko hvala i mojoj mentorici prof. dr. sc. Ingrid Prkačin koja je začetnik ideje ovog istraživanja te je odradila zaista velik posao prateći i prikupljajući podatke za hipertenzivne bolesnike s hipertenzivnom krizom u hitnoj službi. Hvala i komentorici doc. dr. sc. Valeriji Bralić Lang na detaljnim i konstruktivnim savjetima u pisanju prijave teme, provođenju istraživanja i pisanju ove disertacije.

Posebne zahvale idu prof. dr. sc. Martini Lovrić Benčić koja me uvela u svijet znanosti te od samih početaka vjerovala u mene te mojoj obitelji i prijateljima na neizmjerne podršci i savjetima.

Disertaciju posvećujem svim ispitanicima koji su sudjelovali u ovom istraživanju u nadi da su im rezultati učinjenih pretraga i mjerenja pomogli u pravovremenom otkrivanju oštećenja ciljnih organa, regulaciji bolesti i sprečavanju mogućih komplikacija.

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. UVOD I SVRHA RADA | 1 |
| 1.1. Arterijska hipertenzija | 1 |
| 1.1.1. Posebni oblici arterijske hipertenzije | 3 |
| 1.2. Oštećenje organa uzrokovano hipertenzijom..... | 4 |
| 1.3. Krutost arterija..... | 6 |
| 1.3.1. Mjerenje brzine pulsog vala | 8 |
| 1.3.2. Čimbenici koji mogu utjecati na rezultate mjerenja brzine pulsog vala | 10 |
| 1.4. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka | 10 |
| 1.5. Elektrokardiogram u procjeni kardiovaskularnog rizika | 13 |
| 1.6. Uloga liječnika obiteljske medicine u otkrivanju i liječenju arterijske hipertenzije te procjeni kardiovaskularnog rizika..... | 14 |
| 1.6.1. Reklasifikacija kardiovaskularnog rizika dodatkom brzine pulsog vala u algoritam izračuna | 16 |
| 2. HIPOTEZA | 21 |
| 3. CILJEVI RADA | 22 |
| 3.1. Opći cilj | 22 |
| 3.2. Specifični ciljevi..... | 22 |
| 4. ISPITANICI I METODE | 23 |
| 4.1. Skupine ispitanika | 23 |
| 4.2. Isključni kriteriji | 24 |
| 4.3. Korišteni dijagnostički uređaji | 25 |
| 4.3.1. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka i elektrokardiogram | 25 |
| 4.3.2. Brzina pulsog vala..... | 26 |
| 4.3.3. Biokemijski parametri..... | 26 |
| 4.4. Ostalo..... | 27 |
| 4.5. Statistička analiza | 29 |
| 4.5.1. Veličina uzorka | 29 |
| 5. REZULTATI | 31 |
| 5.1. Normalnost distribucije | 32 |
| 5.2. Razlike između spolova..... | 33 |
| 5.3. Razlike između dobnih skupina..... | 34 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5.4. | Poznati kardiovaskularni čimbenici rizika..... | 35 |
| 5.5. | Rezultati kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka..... | 39 |
| 5.6. | Antihipertenzivna terapija | 41 |
| 5.7. | Krutost arterija..... | 44 |
| 5.7.1. | Krutost arterija prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama | 44 |
| 5.7.2. | Krutost arterija prema dobnim skupinama i padu noćnog tlaka..... | 47 |
| 5.7.3. | Krutost arterija prema skupina ispitanika i padu noćnog tlaka | 49 |
| 5.8. | Amplituda R zupca u odvodu aVL, Sokolow-Lyonov i Cornellov indeks..... | 50 |
| 5.8.1. | Amplituda R zupca u odvodu aVL prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama | 50 |
| 5.8.2. | Amplituda R zupca u odvodu aVL prema dobnim skupinama i padu noćnog tlaka | 53 |
| 5.8.3. | Amplituda R zupca u odvodu aVL prema skupinama ispitanika i padu noćnog tlaka..... | 55 |
| 5.8.4. | Sokolow-Lyonov indeks | 56 |
| 5.8.5. | Cornellov indeks | 56 |
| 5.9. | Kardiovaskularni rizik | 57 |
| 5.9.1. | SCORE i SCORE 2 rizik prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama | 58 |
| 5.10. | Korelacije | 67 |
| 5.10.1. | Povezanost brzine pulsog vala s ostalim promatranim varijablama | 67 |
| 5.10.2. | Povezanost amplitude R zupca u odvodu aVL s ostalim promatranim varijablama..... | 67 |
| 5.10.3. | Povezanost procijenjene brzine pulsog vala s ostalim promatranim varijablama..... | 76 |
| 5.11. | Regresijska analiza | 77 |
| 5.11.1. | Brzina pulsog vala kao zavisna varijabla..... | 77 |
| 5.11.2. | Amplituda R zupca u odvodu aVL kao zavisna varijabla..... | 78 |
| 5.11.3. | SCORE 2 kao zavisna varijabla..... | 79 |
| 5.11.4. | Regresijska analiza prema skupinama ispitanika..... | 80 |
| 5.12. | ROC analiza..... | 83 |
| 5.12.1. | ROC analiza brzine pulsog vala prema skupinama kardiovaskularnog rizika po dobnim skupinama. | 87 |
| 5.12.2. | ROC analiza brzine pulsog vala prema skupinama kardiovaskularnog rizika po spolu . | 88 |
| 5.12.3. | ROC analiza amplitude R zupca u odvodu aVL prema skupinama kardiovaskularnog rizika po spolu..... | 89 |
| 6. | RASPRAVA | 90 |
| 6.1. | Glavni rezultati i usporedba s dosadašnjim istraživanjima..... | 90 |
| 6.1.1. | Brzina pulsog vala i kardiovaskularni rizik..... | 93 |
| 6.1.2. | Elektrokardiogram i kardiovaskularni rizik | 96 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 6.1.3. | Procijenjena brzina pulsog vala i kardiovaskularni rizik | 97 |
| 6.1.4. | Pad noćnog tlaka | 98 |
| 6.2. | Ostali rezultati i usporedba s dosadašnjim istraživanjima | 101 |
| 6.2.1. | Dob | 101 |
| 6.2.2. | Spol | 101 |
| 6.2.3. | Antihipertenzivi..... | 102 |
| 6.2.4. | LDL kolesterol, trigliceridi i statini..... | 105 |
| 6.2.5. | Urati i procijenjena glomerularna filtracija | 106 |
| 6.2.6. | Glukoza, predijabetes i indeks tjelesne mase | 107 |
| 6.2.7. | Srčana frekvencija | 110 |
| 6.2.8. | Sindrom bijele kute i pušenje | 111 |
| 6.3. | Prednosti i ograničenja istraživanja | 113 |
| 6.4. | Preporuke za buduća istraživanja | 115 |
| 7. | ZAKLJUČAK | 117 |
| 8. | SAŽETAK | 119 |
| 9. | SUMMARY | 121 |
| 10. | LITERATURA | 122 |
| 11. | ŽIVOTOPIS | 165 |

POPIS OZNAKA I KRATICA:

KV – kardiovaskularni

AH – arterijska hipertenzija

AT – arterijski tlak

HK – hipertenzivna kriza

HU – hipertenzivna urgencija

HE – hipertenzivna emergencija

HMOD – oštećenje organa uzrokovano hipertenzijom (engl. *hypertension-mediated organ damage*)

SCORE – engl. *Systematic COronary Risk Evaluation system*

ESH – Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European society of hypertension*)

KMAT – kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

PWV – brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*)

cIMT – test debljine intime-medije karotidne arterije (engl. *carotid intima-media thickness test*)

LVH – hipertrofija lijeve klijetke (engl. *left ventricular hypertrophy*)

eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*)

ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. *atherosclerotic cardiovascular disease*)

KBB – kronična bubrežna bolest

AIx – augmentacijski indeks (engl. *augmentation index*)

MAP – srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*)

NO – dušični oksid (engl. *nitrous oxide*)

CRP – C reaktivni protein

cfPWV – karotidno-femoralna brzina pulsog vala (engl. *carotid-femoral pulse wave velocity*)

PWV_{ao} – aortalna brzina pulsog vala (engl. *aortic pulse wave velocity*)

baPWV – brahijalno-gležanjska brzina pulsog vala (engl. *brachial-ankle pulse wave velocity*)

EKG – elektrokardiogram

R_{aVL} – amplituda R zupca u odvodu aVL elektrokardiograma

LOM – liječnik obiteljske medicine

ePWV – procijenjena brzina pulsog vala (engl. *estimated pulse wave velocity*)

KB – klinička bolnica

OOM – ordinacija obiteljske medicine

CKD-EPI – engl. *Chronic Kidney Disease EPIdemiology Collaboration*

UV – ultraljubičasto

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija

ROC – engl. *Receiver Operating Characteristic*

SD – standardna devijacija

PP – pulsni tlak (engl. *pulse pressure*)

SBP – sistolički krvni tlak (engl. *systolic blood pressure*)

DBP – dijastolički krvni tlak (engl. *diastolic blood pressure*)

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertaze (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*)

CCB – blokatori kalcijevih kanala (engl. *calcium channel blockers*)

ARB – blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin-receptor blockers*)

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (AH) definira se izmjerenim vrijednostima arterijskog tlaka (AT) ≥ 140 i/ili 90 mmHg u ambulantnim uvjetima i dijeli se na tri stupnja (Tablica 1.1.) (1). U Republici Hrvatskoj u 2021. godini ukupno je 23184 osoba (9985 muškaraca i 13199 žena; 36,97 % svih uzroka smrti) umrlo od kardiovaskularnih (KV) bolesti čime su one daleko najčešći uzrok smrti (2). Prevalencija AH u Republici Hrvatskoj iznosi 37,5 %, dok oko 5 % oboljelih posjećuje ambulante vanbolničke hitne službe radi nereguliranih vrijednosti AT-a (3,4). U velikom istraživanju Chowa i suradnika provedenom na 142 042 ispitanika u 17 država svijeta prevalencija AH iznosila je 40,8 %, dok je samo 46,5 % ispitanika znalo da boluje od AH, a od njih je samo trećina imala dobro regulirane vrijednosti AH (5). Glavni čimbenici rizika za razvoj KV bolesti su AH, pušenje, šećerna bolest i hiperlipidemija. Među njima, za AH postoji najveći broj uvjerljivih dokaza (6, 7). Unatoč dobroj regulaciji AT-a, osoba koja oboli od AH zauvijek će imati viši KV rizik od osobe koja ju nema (8). Također, važno je vrijeme početka bolesti, pa je tako poznato da osobe koje razviju AH u mladosti također imaju viši KV rizik od onih koji su oboljeli od AH u kasnijoj životnoj dobi (9, 10). Treba napomenuti da djeca čiji je jedan roditelj prije 55. godine obolio od AH imaju šansu za razvoj AH dva puta veću (3,5 puta veću u slučaju oba roditelja) od djece čiji roditelji nemaju AH ili su je razvili nakon 55. godine života (11).

Tablica 1.1. Klasifikacija prema vrijednostima izmjerenog arterijskog tlaka u ordinaciji (1, 12) i desetogodišnji rizik od kardiovaskularnog događaja za svaku skupinu prema istraživanju Penga i sur. (13)

| Skupina | Sistolički tlak (mmHg) | Dijastolički tlak (mmHg) | Desetogodišnji rizik od KV događaja (%) |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|---|
| Optimalan | < 120 | < 80 | |
| Normalan | 120 – 129 | 80 – 84 | 2,08 |
| Visoko normalan | 130 – 139 | 85 – 89 | 2,73 |
| Hipertenzija 1. stupnja | 140 – 159 | 90 – 99 | 2,80 |
| Hipertenzija 2. stupnja | 160 – 179 | 100 – 109 | 5,53 |
| Hipertenzija 3. stupnja | ≥ 180 | ≥ 110 | |

KV = kardiovaskularni

S druge strane, loša adherencija na lijekove, klinička inercija, prekomjerni unos soli, stres i brojni drugi čimbenici mogu dovesti do ozbiljne disregulacije vrijednosti AT-a (1, 14, 15). U slučaju izmjerenog sistoličkog tlaka iznad 180 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka iznad 120 mmHg radi se o hipertenzivnoj krizi

(HK) koja uključuje hipertenzivnu urgenciju (HU, bez akutnog oštećenja ciljnih organa – oči, mozak, srce, aorta, bubrezi) te hipertenzivnu emergenciju (HE, s akutnim oštećenjima ciljnih organa) (1, 16, 17). Čak četvrtina bolesnika u trenutku pregleda na hitnoj službi zbog posljedica HK ne zna da boluje od AH (18, 19). Ne postoje definirane smjernice u dijagnostici, liječenju, niti praćenju HK, unatoč velikom udjelu bolesnika koji ostaju nereguliranih vrijednosti AT-a i šest mjeseci nakon HK (14, 20). Velik broj bolesnika koji se prezentira s HU zapravo ima nekontroliranu AH trećeg stupnja, a čak polovica ostaje potpuno asimptomatska (15, 21). AT je u ovih bolesnika potrebno mjeriti ujutro i navečer barem tri puta u razmaku od najmanje jedne minute zbog mogućnosti od pogreške pri mjerenju (utjecaj položaja ruke, prekržižene noge, tjelesna aktivnost prije mjerenja, i dr.) (22). Ipak, istraživanje Vallengo i suradnika pokazuje da bolesnici s povremenim HU imaju manju prevalenciju oštećenja organa uzrokovanih hipertenzijom (engl. *Hypertension-mediated organ damage*, HMOD) u odnosu na bolesnike s nekontroliranom AH trećeg stupnja (23).

Kod bolesnika s HK, osim same kontrole AT-a, potrebna je rigorozna kontrola svih rizičnih čimbenika te probir i nadzor oštećenja unutar KV sustava (24). Iako je zlatni standard i konačni cilj liječenja AH smanjenje ukupnog KV rizika, smjernice za liječenje te svijest o ozbiljnosti ovog problema i potrebe za kontinuiranim individualnim i multidisciplinarnim pristupom su nedostatni te vane za promjenom (25). Meta analize velikih randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazuju da sniženjem sistoličkog AT-a za 10 mmHg ili dijastoličkog AT za 5 mmHg možemo smanjiti incidenciju svih KV događaja za oko 20 %, moždanih udara za oko 35 %, infarkta miokarda za oko 20 % i srčanog popuštanja za oko 40 % (26, 27). Međutim, precizan KV rizik u ovih pacijenata nije moguće procijeniti SCORE, niti SCORE 2 (engl. *Systematic COronary Risk Evaluation system*), tablicama jer su dizajnirane za procjenu KV rizika do vrijednosti sistoličkog AT-a od 179 mmHg, dok smjernice sve bolesnike s vrijednostima AT-a većim od 180 mmHg svrstavaju u skupinu visokog KV rizika (1, 12, 28).

Iako su prethodne smjernice Europskog društva za hipertenziju (ESH, engl. *European society of hypertension*) iz 2013. godine preporučale ciljne vrijednosti za liječenje AH manje od 140/90 mmHg, pojavom novih spoznaja vezanih uz KV rizik, nove smjernice iz 2023. godine, kao i one iz 2018., preporučaju dodatno sniženje AT-a na vrijednosti 130/80 mmHg ili niže ukoliko se dobro toleriraju. Ipak, sniženje sistoličkog AT-a ispod 120 mmHg, naročito u starijih bolesnika s komorbiditetima, može povećati incidenciju KV događaja i mortaliteta te se ovako veliko sniženje vrijednosti AT-a ne preporuča (1, 12, 29 – 31).

1.1.1. Posebni oblici arterijske hipertenzije

U svih bolesnika s AH potrebno je evaluirati mogućnost od postojanja jednog od posebnih oblika AH:

- a) **REZISTENTNA HIPERTENZIJA** – vrijednosti AT-a unatoč liječenju s tri i više antihipertenzivna lijeka (tijazidom, ili tijazidu sličnim diuretikom, blokatorom renin-angiotenzinskog sustava i blokatorom kalcijevih kanala) nisu dobro regulirane (<140 i/ili <90 mmHg) ambulantnim mjerenjem AT-a, a treba ih potvrditi nalazom kontinuiranog mjerenja AT-a (KMAT-om) ili kućnim mjerenjem AT-a pri čemu ukupne prosječne vrijednosti prelaze 130/80 mmHg. Prevalenciju ovog oblika AH-e teško je procijeniti (12). Prije postavljanja ove dijagnoze potrebno je isključiti pseudorezistentnu hipertenziju u kojoj je najčešće riječ o vrlo slaboj adherenciji hipertenzivnih bolesnika na propisanu terapiju (32). Također, može se raditi i o sindromu bijele kute, nepreciznom ambulantnom mjerenju AT-a ili kliničkoj inerciji liječnika. U dijelu bolesnika s ovom vrstom AH radi o neprepoznatom slučaju sekundarne AH (Tablica 1.2.). Isključivanjem slučajeva pseudorezistentne AH, prevalencija prave rezistentne AH-e iznosi oko 5 % (12, 33). Ova vrsta AH povezana je s velikim rizikom od HMOD, odnosno visokim KV rizikom (34 – 36).

Tablica 1.2. Mogući uzroci sekundarne arterijske hipertenzije (1).

| Uzrok | Prevalencija | Najčešći znakovi i simptomi bolesti |
|---------------------------------------|--------------|---|
| Opstruktivna apneja u snu | 5 – 10 % | Hrkanje, pretilost, jutarnja glavobolja, dnevna pospanost |
| Renoparenhimske bolesti | 2 – 10 % | Često asimptomatske; proteinurija, nikturija, anemija, multiple ciste bubrega |
| Aterosklerotska renovaskularna bolest | 1 – 10 % | Stariji bolesnici, proširena ateroskleroza, pušenje, plućni edem |
| Fibromuskularna displazija | 1 – 10 % | Mladi bolesnici (češće žene), bol u trbuhu |
| Primarni aldosteronizam | 5 – 15 % | Često asimptomatsko, bol u mišićima |
| Feokromocitom | < 1 % | Epizodni simptomi – paroksizmalna hipertenzija, pulsirajuća glavobolja, jako znojenje, palpitacije, bljedoća kože |
| Cushingov sindrom | < 1 % | Okruglo („mjesečevo“) lice, atrofija kože, crvene strije, korištenje kortikosteroida |
| Bolesti štitnjače | 1 – 2 % | Znaci hipo- ili hipertireoze |
| Hiperparatireoidizam | < 1 % | Hiperklacijemija, hiperfosfatemija |

- b) **SINDROM BIJELE KUTE** – vrijednosti AT-a povišene su (> 140 i/ili > 90 mmHg) samo prilikom mjerenja AT-a u ordinaciji, dok su izvan nje uredne (mjerene KMAT-om ili kod kuće). Ovisno o istraživanju i definiciji, 10 – 30 % osoba ima ovaj oblik AH, a češće se javlja starenjem, u žena i

nepušača (37, 38). Ovi bolesnici često imaju visoku aktivnost simpatičkog živčanog sustava, asimptomatsko oštećenje krvnih žila te viši rizik od nastanka šećerne bolesti i progresije u pravu AH (39). Za potvrdu dijagnoze preporučuje se izvođenje KMAT-a te procjena svih čimbenika rizika i postojanja oštećenja organa (40).

- c) MASKIRNA HIPERTENZIJA – vrijednosti AT-a su uredne prilikom mjerenja u ordinaciji, no veće od 130/80 mmHg izvan nje (mjerene KMAT-om ili kod kuće). Češće se javlja u mladih, a povezana je sa značajnim rizikom od razvoja dijabetesa i nastanka oštećenja organa koji je gotovo jednak onome s pravom AH (41, 42). Prevalencija maskirne hipertenzije iznosi između 10 % i 30 % u općoj populaciji (43).
- d) MASKIRNA NEKONTROLIRANA HIPERTENZIJA – bolesnici liječeni antihipertenzivima čije su vrijednosti AT-a uredne prilikom mjerenja u ordinaciji, no povišene u kućnim mjerenjima (pitanje ispravnosti mjerenja AT-a) ili tijekom izvođenja KMAT-a. Često se radi o bolesnicima s nereguliranim noćnim vrijednostima AT-a, posebice oboljelima od opstruktivne apneje u snu (40). Adherencija na antihipertenzivnu terapiju obično je ista kao i u bolesnika s dobro reguliranom AH (44).

U svih bolesnika s posebnim oblicima AH, pravilna procjena svih čimbenika i izračun KV rizika su od iznimne važnosti (1). Pritom, u izračunu KV rizika nove smjernice ESH-a iz 2023. preporučaju SCORE 2 tablice (12).

1.2. Oštećenje organa uzrokovano hipertenzijom

HMOD predstavlja strukturnu, odnosno funkcionalnu promjenu arterija i ciljnih organa (srca, mozga, bubrega, pluća i očiju) uslijed povišenih vrijednosti AT (1, 45). Ovisno o dužini trajanja i varijabilnosti povišenog AT, HMOD ponekad može biti reverzibilan proces, a određuje se prema dijagnostičkim pretragama prikazanim u tablici 1.3. Novije preporučene metode za procjenu HMOD-a, rijetko dostupne su (46):

- Mjerenje debljine intime-medije karotidnih arterija (cIMT)
- Mjerenje brzine pulsnog vala (PWV, engl. *pulse wave velocity*)

Budući da je HMOD uglavnom asimptomatski, izvođenje ovih pretraga vrlo je korisno u svakog bolesnika oboljelog od AH-e. Točnu prevalenciju nije moguće utvrditi zbog velikih razlika u izvođenju navedenih pretraga. Iako je snažan neovisni čimbenik povišenog KV rizika, albuminurija se nedovoljno koristi u kliničkoj praksi (47, 48).

Tablica 1.3. Kriteriji za postojanje oštećenja organa uzrokovanog hipertenzijom prema smjericama Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva iz 2023. godine (12).

| Metoda | Kriterij | Granična vrijednost za HMOD |
|----------------------------|--|---|
| Krutost arterija | Tlak pulsa | ≥ 60 mmHg |
| | cfPWV | > 10 m/s |
| | baPWV | > 18 m/s |
| Elektrokardiogram | Sokolow – Lyon indeks | > 35 mm |
| | R_{aVL} | ≥ 11 mV |
| | Cornellov voltažni kriterij | Muškarci > 28 mm Žene > 20 mm |
| | Cornellov produkt | > 2440 mms |
| Ehokardiografija | Indeks mase lijeve klijetke | Muškarci > 50 g/m ² Žene > 47 g/m ² |
| | Relativna debljina stijenke LK | $> 0,43$ |
| | Veličina prostora LK | Muškarci $> 3,4$ cm/m Žene $> 3,3$ cm/m |
| | Dijastolička disfunkcija LK | e' septalno < 7 cm/s |
| | Tlak punjenja LK | e' lateralno < 10 cm/s E/e' prosjek > 14 |
| | LAV/BSA | > 34 ml/m ² |
| | LAV/tjelesna visina ² | Muškarci $> 18,5$ ml/m ² Žene $> 16,5$ ml/m ² |
| | Globalno longitudinalno skraćenje | < 20 % |
| Procjena bubrežne funkcije | Procijenjeni eGFR | < 60 mL/min/1,73 m ² |
| | Albumin kreatinin omjer | > 30 mg/g |
| CD bubrežnih arterija | Indeks rezistencije bubrežnih arterija | $< 0,07$ |
| Sfigmomanometrija | Gležanjski indeks | $< 0,9$ |
| CD karotidnih arterija | cIMT | $> 0,9$ mm |
| CT koronarografija | Kalcij koronarnih arterija | Ovisi o dobi i spolu |
| Fundoskopija | Keith – Wagener – Barkerov zbroj | Stupanj III (krvarenja, mikroaneurizme, eksudati i <i>cotton wool spots</i>) i IV (papiloedem ili edem makule) |
| | Omjer debljine stijenke i lumena | Nema referentnu vrijednost |

HMOD = oštećenje organa uzrokovano hipertenzijom; cfPWV = karotidno - femoralna brzina pulsog vala; baPWV = brahijalno - gležanjska brzina pulsog vala; eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije; R_{aVL} = R zubac u odvodu aVL elektrokardiograma; LK = lijeva klijetka; LAV = volumen lijeve pretklijetke; BSA = površina tijela; cIMT = debljina stijenke intime-medije karotidne arterije; CD = obojeni Doppler (engl. color Doppler); CT = kompjuterizirana tomografija (engl. computed tomography).

Iako smjernice jasno predlažu da je svakom oboljelom od AH potrebno učiniti ehokardiografski pregled, istraživanja pokazuju da takav pristup nije primjeren za svakodnevnu kliničku praksu, budući da nije široko dostupan, niti pospješuje predviđanje šanse KV događaja (49). Ipak, nalaz pokazatelja hipertrofije lijeve klijetke (LVH) možemo očekivati u više od 50 % oboljelih od AH u Europi (50). Drugi primjer jest postojanje oštećenja mozga, kao jedinog znaka HMOD-a, koje je pronađeno u više od 30 % oboljelih od AH-e (51). Konačno, vrijednosti PWV-a više od referentnih za dob i spol pokazuju značajnu korelaciju s povećanim KV rizikom i postojanjem HMOD-a (52 – 55). ESH je prepoznao vrijednost $cfPWV > 10$ m/s kao nezavisni biljeg postojanja HMOD-a, no njegova vrijednost značajno ovisi o spolu te fiziološki raste s dobi (1, 12, 52, 56, 57). Uz PWV veći za 1 m/s od referentnog za dob i spol utvrđeno je postojanje višeg ukupnog KV rizika za 14 % (52, 55). Sniženje PWV-a može se postići dobrom kontrolom AT-a i ostalih čimbenika (zdravim načinom života) čime se smanjuju KV rizik i mortalitet (58 – 60). Vrijednost PWV-a se pokazala i kao nezavisni prediktor nastanka koronarne arterijske bolesti u potomaka članova obitelji u kojih je ona nastala rano u životu (61). Također, Waldstein i suradnici su utvrdili da su više vrijednosti PWV-a povezane sa značajnijim kognitivnim propadanjem (učenjem novih informacija, radnom i neverbalnom memorijom) (62). Unatoč tome, ova pretraga je još uvijek prilično nedostupna u kliničkoj praksi, ali nove smjernice ESH-a iz 2023. godine preporučuju mjerenje PWV-a ukoliko za to postoje tehničke mogućnosti (12).

Standardni alati za procjenu KV rizika (SCORE, ASCVD i dr.) ne uključuju postojanje HMOD-a te zbog toga značajno podcjenjuju KV rizik. Bez obzira na rezultat procjene KV rizika pomoću njih, bolesnici u kojih postoji HMOD-a imaju visoki KV rizik (63).

1.3. Krutost arterija

Krutost arterija predstavlja rigidnost stijenke arterije, tj. njihovu sposobnost da se nose s udarnim sistoličkim volumenom i poznati je prediktor postojanja oštećenja ciljnih organa te je i sama rizični čimbenik za nastanak KV bolesti (infarkt miokarda, moždani udar, demenciju i srčano popuštanje) te ukupnog mortaliteta (56, 64). Centralne arterije su pritom manje rigidne od perifernih arterija. Čimbenici rizika poput AH, hiperglikemije, hiperkolesterolemije, pretilosti, pušenja i kronične bubrežne bolesti (KBB) ubrzavaju promjene u stijenkama krvnih žila, povećavajući krutost arterija koja se procjenjuje PWV-om (52). Hiperinzulinemija u predijabetesu uzrokuje povećanje tonusa simpatičkog živčanog sustava te može dovesti do akutnog porasta sistoličkog i dijastoličkog AT-a, srčane frekvencije i vrijednosti PWV-a (65). Predijabetes je također povezan s 20% većim rizikom od nastanka KV bolesti, posebice ubrzane ateroskleroze karotidnih i koronarnih arterija (66 – 68). U velikom multicentričnom prospektivnom

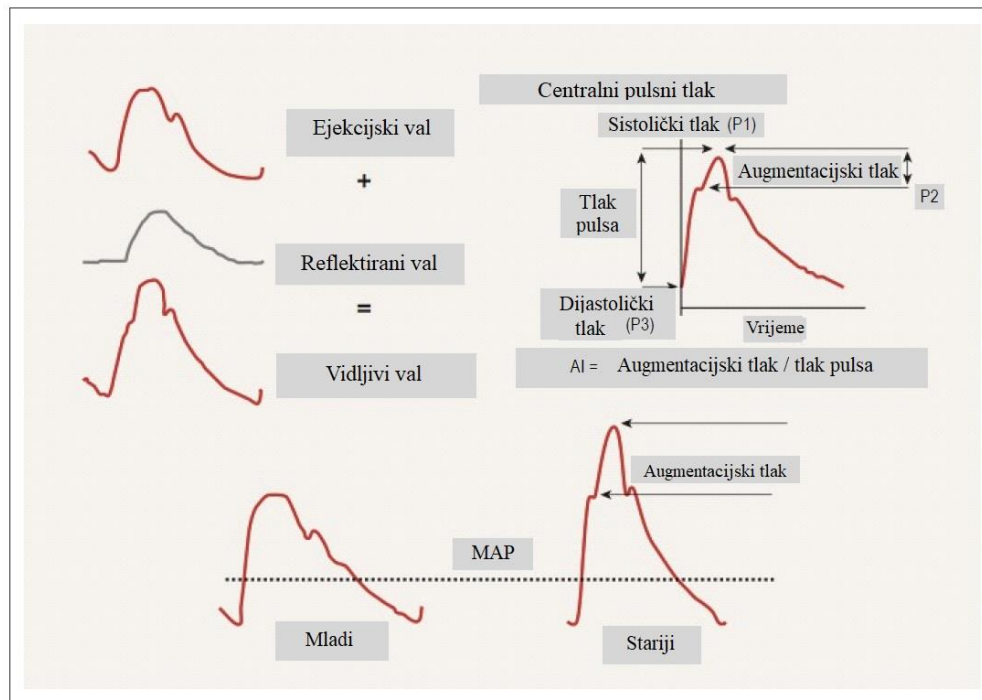
REBOUND istraživanju, provedenom na 2308 oboljelih od šećerne bolesti, povećana vrijednost PWV-a povezana je s višim mortalitetom (54). Navedeni rizični čimbenici u svih ljudi zapravo dovode do različitih fenomena u stijenci arterija uključujući prekide fibrinskih niti, nakupljanje kolagena, fibrozu, upalu, nekrozu stanica glatkih mišića, kalcifikacije i difuziju makromolekula u stijenku arterija (69, 70).

Svakim srčanim otkucajem stvara se pulsni val koji se širi od ascendentne aorte do perifernih arterija nailazeći na brojne bifurkacije i/ili periferni otpor (plakove, promjene u kalibru arterija) stvarajući nove reflektirane valove. Mnogo malih reflektiranih valova tijekom svog puta u cirkulaciji pribraja se u kompozitni reflektirani val koji se u konačnici pribraja pulsnom valu. Razlika između tlaka reflektiranog (tlaka pulsa) i inicijalnog pulsno vala naziva se augmentacijski tlak, a njegov udio u pulsnom valu augmentacijski indeks (AIx) (71). Ova superpozicija može dovesti do povećanja aortnog (centralnog) sistoličkog AT-a i pri tome značajno povećati KV rizik (Slika 1.1.). Zbog toga, i AIx i centralni sistolički AT neovisni su predskazatelji mortaliteta u terminalnoj fazi kronične bubrežne bolesti i koronarnoj bolesti srca (72 – 75). Ipak, čini se da je PWV precizniji biljeg starenja krvnih žila te bolje korelira s KV rizikom (76).

Brzina reflektiranog vala ovisi o perifernom vaskularnom otporu, elasticitetu krvnih žila (najviše velikih arterija) i centralnom krvnom tlaku (56, 71). Reflektirani val se u mladih ljudi sporo širi (arterije su više elastične) pri čemu dolazi do srca tijekom diastole, pospješujući perfuziju koronarnih arterija i povećavajući diastolički tlak (77, 78). Fiziološka refleksija vala prenosi dio energije pulsa na aortu, pri čemu se smanjuje prijenos energije na periferiju sprečavajući oštećenje mikrocirkulacije. Zbog povećanja udjela kolagena i smanjenja udjela elastina u intimi-mediji arterija, utjecajem rizičnih čimbenika na arterijsku stijenku i starenjem, PWV raste te reflektirani val do srca dolazi tijekom sistole, smanjujući perfuziju koronarnih arterija što uzrokuje povećanje naknadnog opterećenja lijeve klijetke i dovodi do remodelacije miokarda te disfunkcije lijeve klijetke (79 – 81). Patološki, veći pulsni tlak uzrokuje pulsirajući tok u malim arterijama izlažući parenhimske organe visokom AT-u i mehaničkom naprezanju (82).

S vremenom svi rizični čimbenici za nastanak ateroskleroze doprinose stvaranju upalnih medijatora. Primjerice, povećane vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) smanjuju endogeno stvaranje dušičnog oksida (NO) otežavajući autoregulaciju i vazodilataciju arterija (83). Ovo saznanje značajno je u bolesnika s autoimunskim bolestima u kojima je povećanje PWV-a povezano sa stupnjem postojeće sistemske upale (84). Utvrđena je pozitivna povezanost mase preperitonealnog masnog tkiva i PWV-a u pretilo djece što upućuje da u njih značajne promjene krvnih žila počinju već u ranoj životnoj dobi, povećavajući šansu za

HMOD (85, 86). Iste rezultate pokazala su i istraživanja u pretilih odraslih osoba kao i onih s metaboličkim sindromom (87). Valle i suradnici su pronašli povezanost PWV-a s opsegom struka, no ne i s indeksom tjelesne mase (ITM) (88). Rezultati ostalih istraživanja o povezanosti ITM-a i PWV-a su oprečni (89 – 91). Povećan unos kuhinjske soli povećava tonus glatkih mišićnih stanica žila uz njihovu hipertrofiju i smanjenje proizvodnje kolagena i elastina čime povećava PWV neovisno o dobi (92 – 95). Također, povećana koncentracija kuhinjske soli smanjuje aktivnost NO-sintetaze čime slabi endotelnu funkciju (96).



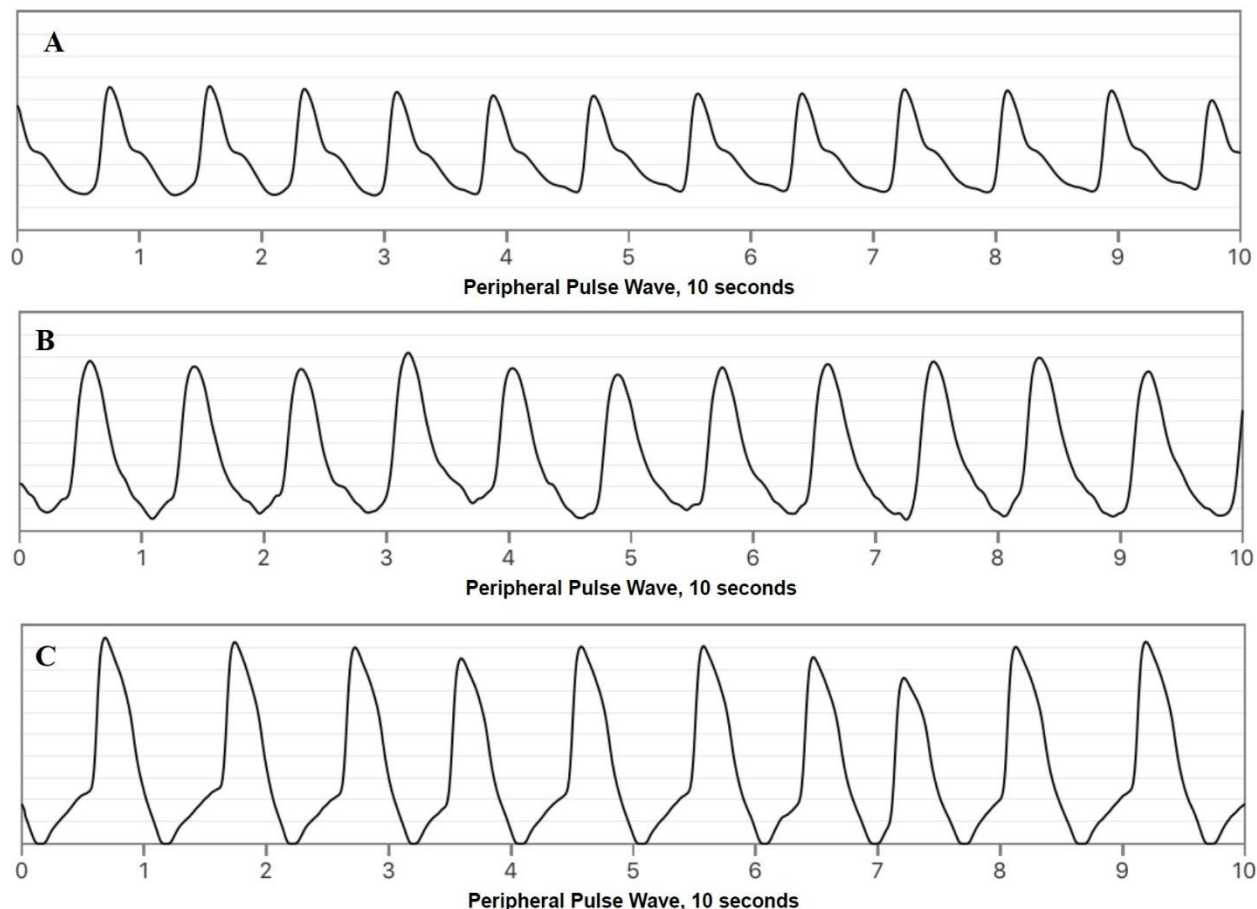
Slika 1.1. Svojstva pulsog vala. AI = augmentacijski indeks; MAP = srednji arterijski tlak. Prilagođeno prema Mikael i sur. (56).

1.3.1. Mjerenje brzine pulsog vala

ESC je 2007. godine prvi put u vlastite smjernice uvrstilo mjerenje PWV-a kao metodu procjene HMOD-a. Danas se PWV mjeri neinvazivnim metodama koje se dijele na (97–104):

- tonometrijske (SphygmoCor®) – mjeri karotidno – femoralni PWV (cfPWV), augmentacijski indeks (AIx) i centralni AT. Mjerenja se izvode u ležećem položaju;
- sonografske (Pulstrac®, Nius® i dr.) – mjeri aortalni PWV (PWVao) pomoću Dopplera. Može istovremeno otkriti postojanje druge patologije (aterosklerotski plakovi, stenozе, ...), ali i procijeniti cIMT. Mjeri se u ležećem položaju;

- oscilometrijske (Arteriograph[®], Mobil-o-graph[®]) – procjenjuju PWVao, AIx. Mjeri se u sjedećem položaju; druga skupina oscilometrijskih uređaja (Boso ABI system 100 PWV[®], Microlife Watch BP Office Vascular[®] i dr.) – mjere brahijalno-gležanjski PWV (baPWV) stojeći;
- piezoelektrične (Complior[®]) – mjeri cfPWV, AIx. Mjeri se u ležećem položaju.



Slika 1.2. Prikaz rezultata mjerenja brzine pulsog vala oscilometrijskim uređajem Agedio B900 s vidljivim promjenama krutosti arterija. **A** – zdrava muška osoba, 40 godina; **B** – bolesnica s dobro reguliranom arterijskom hipertenzijom, 58 godina; **C** – bolesnica s čestim hipertenzivnim krizama u anamnezi, 66 godina.

PWV je moguće odrediti i pomoću magnetske rezonancije. Međutim, iako sve navedene metode dobro koreliraju, izmjerene vrijednosti PWV-a ne mogu se direktno uspoređivati (101, 105). Oscilometrijske metode (Slika 1.2.) najjednostavnije su i najpraktičnije za svakodnevnu primjenu, a zasnivaju se na pletizmografiji i mjerenju oscilacija AT pomoću nadlaktične orukvice zbog čega su najprikladnije za upotrebu u obiteljskoj medicini (100, 106). Ipak, znanstvena istraživanja pokazuju kako postoji rizik od potcjenjivanja vrijednosti PWV u mladih te precjenjivanja u starijih bolesnika u usporedbi s tonometrijskim metodama (107). S druge strane, tonometrijske metode izvode dobro educirani liječnici pomoću skupe

opreme, dok se izračuni PWV-a temelje na metodi rada (položaju tonometrijske sonde) i zahtijevaju mnogo više vremena od mjerenja PWV-a oscilometrijskim metodama (69, 108). Zaključno, razlika PWV-a izmjerenog oscilometrijskim i tonometrijskim metodama nije se pokazala značajnom u svakodnevnoj kliničkoj praksi (107, 109).

1.3.2. Čimbenici koji mogu utjecati na rezultate mjerenja brzine pulsog vala

Više istraživanja pokazuje utjecaj temperature okoline u kojoj se izvodi mjerenje na konačne vrijednosti PWV-a. Do navedenog dolazi zbog utjecaja simpatičkog živčanog sustava na vrijednosti srednjeg AT-a (engl. *Mean arterial pressure*, MAP) (110 – 112). Primjerice, višestruka mjerenja PWV-a osobama na vanjskoj temperaturi od 5 °C pokazuju razlike do 2,62 m/s, dok su navedene razlike na 25 °C do 0,04 m/s (105). Di Pilla i suradnici svojim istraživanjem predlažu oprez u mjerenju PWV-a zbog mogućih sezonskih varijacija uslijed različite dužine izloženosti sunčevom svjetlu i koncentracije dušičnog i sumpornog dioksida u zraku (111). U istom istraživanju autori ističu utjecaj visoke koncentracije ozona u zraku na sniženje PWV-a. Kako bi se izbjegle ove nepreciznosti, mjerenje se treba izvoditi u prostoriji sobne temperature (20 – 22 °C), a osoba kojoj se mjeri PWV bi trebala mirno sjediti barem 10 minuta u navedenim uvjetima (105). Pušenje akutno podiže vrijednosti PWV-a i AIx-a te se pokazalo izraženije u crnaca zbog genskih razlika u metabolizmu nikotina i beta-adrenergičke osjetljivosti (113, 114). S druge strane, kronično pušenje bilo je povezano s endotelnom disfunkcijom te samim time povećanim AIx-om, dok jasna povezanost s vrijednostima PWV-a nije utvrđena (115). Unatoč tome, prestankom pušenja već za šest mjeseci dolazi do smanjenja vrijednosti PWV-a i AIx-a, vjerojatno zbog poboljšanja rastezljivosti malih arterija (116 – 118). Istraživanje Trudela i suradnika na 5246 ispitanika pokazalo utjecaj socioekonomskog statusa i edukacije na vrijednosti PWVao-a te da u osoba nižeg socioekonomskog statusa i edukacije vrijednosti PWVao-a značajno više rastu unutar pet godina u odnosu na osobe višeg statusa (119). Zbog izrazite nepreciznosti, mjerenje PWV-a ne bi se trebalo izvoditi u bolesnika s atrijskom fibrilacijom i ostalim aritmijama kao i u osoba s amputiranim dijelovima tijela (106).

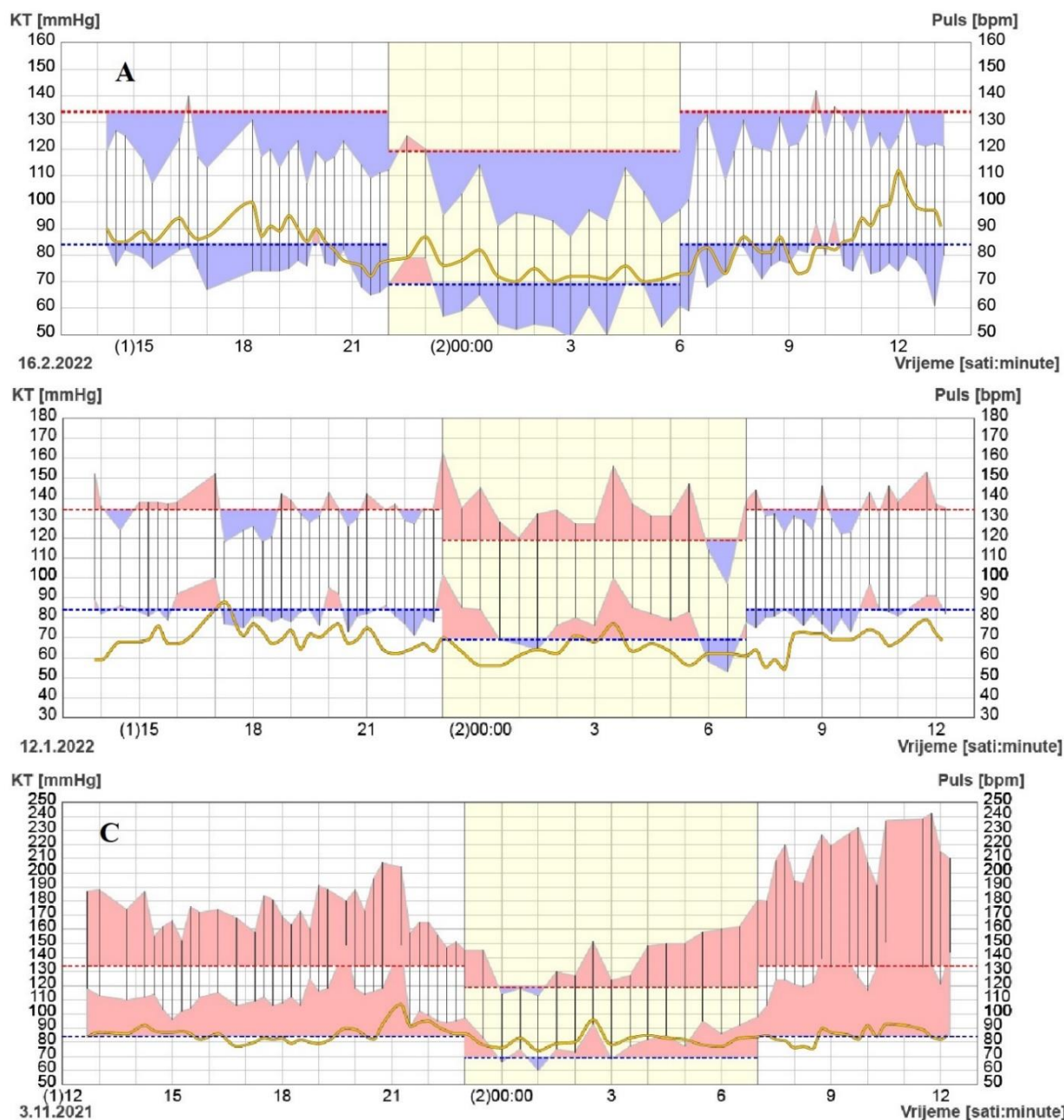
1.4. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

Prvi uređaj za KMAT izumljen je 1962. godine, a mjerenje se obavljalo tako da je pacijent samostalno pumpao nadlaktičnu orukvicu. Na područje brahijalne arterije vezao se mikrofona, a snimka se prenosila na snimač s magnetskom trakom (120). Razvojem tehnologije današnji moderniji uređaji samostalno upuhuju zrak u nadlaktičnu orukvicu pomoću zračne pumpe na električnu energiju te pomoću senzora u orukvici registriraju vibracije koje stvara prolazak vrtložne struje krvi kroz brahijalnu arteriju. KMAT se pokazao

značajnijim prediktorom KV događaja te superiorniji u postavljanju dijagnoze AH od uobičajenog mjerenja AT u ordinaciji (37, 121, 122). Dijagnoza AH pomoću KMAT-a može se postaviti ukoliko je u 24 h ispravno izvršeno barem 70 % očekivanih mjerenja (barem 20 dnevnih i 7 tijekom spavanja), a prosjek svih izmjerenih vrijednosti je bio viši od 130 i/ili 80 mmHg, dnevnih 135 i/ili 85 mmHg ili noćnih 120 i/ili 70 mmHg što je posebno korisno ukoliko se radi o sindromu bijele kute ili maskirnoj hipertenziji (37). Budući da granične vrijednosti za stupnjeve AH mjerene KMAT-om nisu definirane, podjela bolesnika po stupnjevima AH na ovaj način nije izvediva. Indikacije za izvođenje KMAT-a i kućnog mjerenja AT-a prikazane su u tablici 1.4.

Tablica 1.4. Kliničke indikacije za provođenje kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka i kućnog mjerenja tlaka. Prilagođeno prema Mancia i sur. (12).

| |
|--|
| <p>Stanja u kojima je češća pojava hipertenzije bijele kute:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertenzija 1. stupnja u ordinacijskom mjerenju arterijskog tlaka • Izražen porast arterijskog tlaka mjenenog u ordinaciji bez postojanja oštećenja ciljnih organa |
| <p>Stanja u kojima je češća maskirna hipertenzija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visoko - normalan arterijski tlak mjenen u ordinaciji • Normalan arterijski tlak mjenen u ordinaciji u bolesnika s oštećenjem ciljnih organa ili visokim kardiovaskularnim rizikom |
| <p>U oboljelih i liječenih od arterijske hipertenzije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potvrda nekontrolirane i prave rezistentne hipertenzije • Provjera kontrole arterijskog tlaka kroz 24 h (posebice u bolesnika visokog kardiovaskularnog rizika) • Provjera simptoma koji upućuju na hipotenziju (posebice u starijih bolesnika) |
| <p>Sumnja na posturalnu ili postprandijalnu hipotenziju u bolesnika koji se liječe od arterijske hipertenzije</p> |
| <p>Pretjerani porast arterijskog tlaka tijekom fizičke aktivnosti.</p> |
| <p>Indikacije u kojima kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka ima prednost nad kućnim mjerenjem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procjena noćnog arterijskog tlaka i <i>dipping</i> statusa (npr. opstruktivna apneja u snu, šećerna bolest, kronična bubrežna bolest, sekundarna hipertenzija, autonomna disfunkcija) • Bolesnici koji nisu u mogućnosti ili ne žele samostalno mjeriti arterijski tlak kod kuće i/ili bolesnici kojima samostalno mjerenje arterijskog tlaka stvara nemir • Hipertenzija u trudnoći |
| <p>Indikacije u kojima kućno mjerenje ima prednost nad kontinuiranim mjerenjem arterijskog tlaka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dugotrajno praćenje liječenih bolesnika oboljelih od hipertenzije u cilju poboljšanja kontrole arterijskog tlaka i adherencije na propisanu antihipertenzivnu terapiju • Bolesnici koji ne žele učiniti ili doživljavaju nelagodu tijekom kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka |
| <p>Indikacije za ponavljanje provjere vrijednosti arterijskog tlaka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potvrda postojanja hipertenzije bijele kute ili maskirne hipertenzije u liječenih ili neliječenih pojedinaca |



Slika 1.3. Primjeri nalaza kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka. **A** – zdrava osoba s urednim *dipping* profilom; **B** – bolesnik s nereguliranom arterijskom hipertenzijom i *non-dipper* profilom; **C** – bolesnica s vrlo loše reguliranom arterijskom hipertenzijom i hipertenzivnim krizama, ali urednog *dipping* profila.

Iako izvođenje KMAT-a ima brojne prednosti (analiza varijabilnosti AT-a, noćnih vrijednosti AT-a, učinkovitosti antihipertenzivne terapije i dr.), njegova dostupnost u obiteljskoj medicini vrlo je ograničena. Također, određenim osobama uzrokuje nelagodu tijekom sna pri čemu, kao i tijekom izvođenja svakodnevnih aktivnosti, postoji šansa od dobivanja nepreciznih mjerenja (37). Ipak, kućno mjerenje AT-

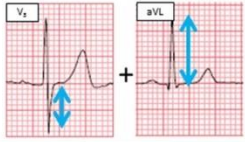
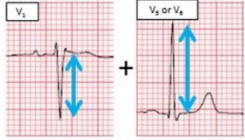
a pokazuje odličnu korelaciju s HMOD-om kao i KMAT pa se uz dobru edukaciju kvalitetno praćenje AH-e može činiti i bez KMAT-a (121, 123).

Određivanje pada noćnog AT-a (tzv. *dipping* profila) izrazito je važno u procjeni KV rizika. Izostanak pada prosječnog noćnog AT-a za više od 10 % od prosječnog dnevnog AT-a (*non-dipping* profil) i porast noćnog AT-a (inverzni *dipper* profil) povezani su s visokim KV rizikom, a mogu se odrediti isključivo pomoću KMAT-a (1). Porast noćnog sistoličkog AT-a za 10 mmHg povećava rizik od smrti za čak 21 % (124, 125). *Non-dipper* profil povezan je s poremećenom modulacijom tonusa glatkih mišića arterija tijekom noći te povećanim vrijednostima PWV-a (125, 126). Primjeri nalaza KMAT-a prikazani su na slici 1.3.

1.5. Elektrocardiogram u procjeni kardiovaskularnog rizika

Dvanaest kanalni elektrocardiogram (EKG) je vrlo dostupna pretraga koja predstavlja dio rutinske obrade i može značajno doprinijeti procjeni KV rizika u svih bolesnika. EKG je preporučeno učiniti svim oboljelima od AH jednom godišnje u cilju postavljanja ili isključenja dijagnoze LVH, provjere provodljivosti atrioventrikulskog čvora, provjere abnormalnosti faze repolarizacije klijetke te različitih poremećaja srčanog ritma od kojih je najčešća fibrilacija atrijska. Više istraživanja pokazalo je da 5 – 18 % oboljelih od AH ima znakove LVH u EKG zapisu, dok se fibrilacija atrijska može naći u 1,4 – 6,7 % oboljelih od AH ovisno o dobi (127 – 131). U talijanskom istraživanju koje su proveli Cuspidi i suradnici EKG je bio učinjen u manje od 40 % oboljenih od AH kroz jednu godinu praćenja (132).

Amplituda R zupca u odvodu aVL EKG-a (R_{aVL}) stara je mjera LVH koju su davne 1949. godine opisali i predložili Maurice Sokolow i Thomas P. Lyon (133). Prema današnjim smjernicama ESC-a, sa specifičnošću od 97 %, ali niskom osjetljivošću (40 – 50 %), vrijednost R_{aVL} viša od 1,1 mV karakteristična je za LVH (1, 12). R_{aVL} odraz je zbroja najvećeg dijela vektora koji nastaju električkom aktivacijom lijeve klijetke (134). Godine 2014. objavljeno je istraživanje u kojem su Courand i suradnici, nakon desetogodišnjeg praćenja 596 hipertenzivnih bolesnika, zaključili da bolesnici s vrijednostima $R_{aVL} > 0,6$ mV imaju visok KV rizik (135, 136). Godinu kasnije, isti znanstvenici pokazali su pomoću magnetske rezonancije srca da je vrijednost $R_{aVL} > 1,0$ mV indikativna za LVH, dok za vrijednosti R_{aVL} između 0,5 i 1,0 mV predlažu upotrebu drugih indeksa za procjenu postojanja LVH (137). Grandjean i suradnici otišli su korak dalje 2019. godine, pri čemu su pokazali da vrijednost $R_{aVL} > 0,7$ mV uz povišenu vrijednost serumskog NTproBNP-a > 150 pg/mL (17,74 pmol/L) ima prognostičku vrijednost za viši KV mortalitet tijekom 10 godina neovisno o postojanju LVH (138). U pretilih i starijih osoba je zbog promjene položaja srca prema horizontalnom primijećen viši R_{aVL} (133).

| | | |
|---|--|---|
| Cornellov voltažni kriterij | Amplituda S vala u odvodu V3 + amplituda R vala u odvodu aVL |  |
| Sokolow-Lyonov voltažni kriterij | Amplituda S vala u odvodu V1 + amplituda najvišeg R vala u odvodu V5 ili V6 |  |

Slika 1.4. Definicija elektrokardiografskih voltažnih kriterija. Prilagođeno prema Slivnick i sur. (139)

Od velikog broja postojećih elektrokardiografskih kriterija za hipertrofiju lijeve klijetke, danas su najčešće u upotrebi Sokolow-Lyonov i Cornellov voltažni kriterij (Slika 1.4.), a njihova povezanost s KV rizikom u dijelu istraživanja je slaba (135, 140). Ipak, u drugim istraživanjima, ovi kriteriji povezani su sa šansom od iznenadne srčane smrti, dok je uz više vrijednosti Sokolow-Lyonovog kriterija rizik od moždanog udara bio veći u žena (141, 142). U rezultatima SARA istraživanja (španj. *eStudio del tratamiento con candesartan en pacientes con hipertension Arterial según criterios electrocardiográficos*) za najbolju detekciju LVH-a pokazala se kombinacija Sokolow-Lyonovog voltažnog kriterija (indeksa) ili produkta s Cornellovim produktom (143). Antihipertenzivna terapija, odnosno dobra kontrola AH, može dovesti do regresije LVH-a i smanjiti navedeni KV rizik (144–146). Osim navedenih indeksa, i srčana frekvencija veća od 80 otkucaja/min značajno podiže rizik od KV komplikacija, morbiditeta i mortaliteta te se ova vrijednost predlaže kao granica za definiciju tahikardije, naročito u bolesnika s koronarnom bolešću srca (147 – 149).

1.6. Uloga liječnika obiteljske medicine u otkrivanju i liječenju arterijske hipertenzije te procjeni kardiovaskularnog rizika

Liječnici obiteljske medicine (LOM) imaju centralnu ulogu u probiru, liječenju i praćenju nekomplikiranih bolesnika s esencijalnom AH. Probir na AH bi se prema smjernicama Američke radne skupine za prevenciju iz 2021. godine trebao provoditi jednom u tri do pet godina u osoba od 18 do 39 godina ukoliko nemaju visok rizik od razvoja AH (pušači, pretili osobe, oboljeli od hiperkolesterolemije, bolesti bubrega, srca i dr.) mjerenjem AT-a u ordinaciji. Probir se prepouča jednom godišnje svim osobama starijim od 18 godina ukoliko postoji visok rizik od razvoja AH-e, te svim starijim od 40 godina bez obzira na taj rizik. Dijagnozu arterijske AH-e potrebno je potvrditi KMAT-om ili pomoću kućnog mjerenja AT-a validiranim tlakomjerom (150).

LOM imaju na raspolaganju nekoliko metoda procjene KV rizika, a koji će se od njih upotrijebiti ovisi o prethodnom postojanju KV bolesti i/ili šećerne bolesti. U zdravih osoba u praksi su se od 2003. godine

najčešće koristile SCORE (engl. *Systematic COronary Risk Evaluation*) tablice ESC-a prikazane na slici 1.6. (151). SCORE KV rizik odnosio se na desetogodišnji rizik od nastanka fatalnog KV događaja (infarkta miokarda, moždanog udara i sl.) te je obuhvaćao dob, spol, pušenje, sistolički AT i ukupni kolesterol. Ipak, EURIKA (engl. *European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice*) istraživanje, provedeno u 12 europskih zemalja pokazalo je da je samo 35 % liječnika primjenjivalo SCORE tablice u svakodnevnom radu, pri čemu je dvije trećine liječnika istaknulo da ih ne stigne koristiti zbog nedostatka vremena, odnosno da ih ne može primijeniti u starijih osoba (152, 153). Za procjenu rizika od nastanka koronarne arterijske bolesti razvijen je Framinghamski skor rizika (engl. *Framingham risk score*) koji u svrhu izračuna uzima iste čimbenike kao i SCORE tablica uz dodatak pitanja vezanog uz postojanje šećerne bolesti. Međutim, budući da nije niti razvijena u te svrhe, ova metoda pokazuje inferiorne rezultate u procjeni ukupnog KV rizika (154). Procjena desetogodišnjeg KV rizika se u zdravih osoba još može učiniti pomoću ASCVD skora (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease*) u kojeg su, osim parametara koji su potrebni i za procjenu KV rizika pomoću SCORE tablice, uključena pitanja o postojanju šećerne bolesti, liječenju AH-e i rasi. Ova metoda pokazala se pouzdanom u procjeni KV rizika na različitoj populaciji diljem svijeta (155 – 157). Za procjenu životnog KV rizika, trajanje života bez KV bolesti i učinak liječenja u prethodno zdravih osoba u dobi od 45 do 80 godina razvijen je LIFE-CVD model (engl. *LIFETIME – perspective CardioVascular Disease*) koji u izračun, osim već navedenih parametara, uzima terapiju statinom, antitrombotsku terapiju, infarkt miokarda u obiteljskoj anamnezi te ITM (158).

U procjeni desetogodišnjeg KV rizika u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 bez postojanja prethodne KV bolesti preporuča se upotrijebiti ADVANCE model (engl. *Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicon – MR controlled evaluation*), dok se za procjenu učinka prevencije KV rizika i očekivanog trajanja života bez KV bolesti u ovih bolesnika može koristiti DIAL model (engl. *DIAbetes Lifetime – perspective prediction*) (159, 160).

U bolesnika koji boluju od koronarne, cerebrovaskularne, periferne arterijske bolesti ili aneurizme aorte, prethodno navedene metode ne mogu se koristiti u procjeni KV rizika te je za izračun desetogodišnjeg KV rizika razvijen SMART model (engl. *Second Manifestations of ARterial disease*) koji u obzir uzima visokoosjetljivi c-reaktivni protein, vrijednost kreatinina i proteklo vrijeme od prvog KV događaja (161). U cilju poboljšanja očekivane dužine života bez ponovnog KV događaja i njezine procjene razvijen je SMART-REACH model (engl. *Reduction of Atherosclerotic for Continued Health*) koji je validiran za upotrebu u Zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi (162).

Ipak, pored svih navedenih metoda za procjenu KV rizika, ESH od 2021. godine preporučuje SCORE 2 tablice (Slika 1.7.). Pomoću njih se u osoba 40 – 70 godina bez poznate KV bolesti određuje šansa fatalnog i nefatalnog KV događaja u idućih 10 godina u odnosu na dob, vrijednosti AT-a, non-HDL kolesterola i podatka o pušenju. Tablice su definirane na većem uzorku od prethodnih SCORE tablica (677 684 ispitanika u 13 zemalja) i dijele se na četiri različite rizične regije zemalja ovisno o pretpostavljenom KV riziku za svaku od njih. Republika Hrvatska pripada skupini visokorizičnih zemalja (28). Uz navedene tablice, za skupinu bolesnika stariju od 70 godina definiran je SCORE 2 – OP model koji se može koristiti nastavno na SCORE 2. Kao i kod SCORE rizika, i ovaj model u malezijskom istraživanju pokazuje nižu osjetljivost u žena niskog i srednjeg KV rizika i osoba mlađih od 55 godina (0 - 7 % za žene, 15 – 29 % za mlađe od 55 godina) pri čemu daje vrlo neprecizne procjene stvarnog KV rizika (163). Harpe i suradnici su u švicarskom istraživanju došli do zaključka da SCORE 2 KV rizik ima osjetljivost 68 % i specifičnost 71 % u predikciji aterosklerotske vaskularne bolesti (164). Definirani rizik prema ovim tablicama može biti niski do umjereni, visoki i vrlo visoki (tablica 1.5.).

Tablica 1.5. Skupine kardiovaskularnog rizika prema SCORE i SCORE 2 kriterijima (28, 165).

| Kardiovaskularni rizik | SCORE | SCORE 2 | | |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 40 – 70 godina | 40 – 49 godina | 50 - 69 godina | 70 – 89 godina |
| Niski | ≤ 1 % | < 2,5 % | < 5,0 % | < 7,5 % |
| Umjereni | 1 – 5 % | | | |
| Visoki | 5 – 10 % | 2,5 – 7,5 % | 5 – 10 % | 7,5 – 15 % |
| Vrlo visoki | ≥ 10 % | ≥ 7,5 % | ≥ 10 % | ≥ 15 % |

Postojanje drugih čimbenika KV rizika (hiperuricemija, hiperalbuminurija, snižena glomerularna filtracija i dr.) također mijenja pristup daljnjoj skrbi i liječenju ovih bolesnika u ordinacijama LOM-a. Prema preporukama, uloga LOM-a jest odrediti KV rizik, postići regulaciju svih KV čimbenika rizika, savjetovati sve opredijeljene osobe o zdravoj prehrani, tjelesnoj aktivnosti, prestanku pušenja, činiti redoviti probir na AH i njezine komplikacije (pomoću EKG-a, fizikalnim pregledom te određivanjem mikroalbuminurije) te liječiti bolesnika. U slučaju visoke sumnje na postojanje HMOD-a ili rezistentnu hipertenziju, bolesnika je potrebno uputiti na odgovarajuću specijalističku obradu i pregled (166).

1.6.1. Reklasifikacija kardiovaskularnog rizika dodatkom brzine pulsog vala u algoritam izračuna

Određivanje PWV-a može značajno utjecati na procjenu stvarnog KV rizika uz ehokardiografski pregled, određivanje albuminurije i izračun glomerularne filtracije (59). Druga istraživanja pokazuju da je dodatkom

PWV-a u algoritam KV rizika prema dobi i spolu, posebice u bolesnika s nereguliranom AH, procjena KV rizika i razvoja KV bolesti značajno preciznija neovisno o SCORE tablicama jer pokazuje posljedice utjecaja svih čimbenika rizika na KV sustav tijekom cijelog života bolesnika (167 – 169). Upravo zbog toga, osmišljena je formula za izračun ePWV (engl. *estimated pulse wave velocity*) iz dobi i MAP-a kojom je moguće predvidjeti KV događaje neovisno o SCORE tablicama (53, 57, 168, 170). Implementacijom ove formule u elektronički medicinski zapis te korištenjem iste uz nalaz EKG-a moglo bi se preciznije odrediti KV rizik (Slika 1.5.).

$$PWV = 4,62 - 0,13 * dob + 0,0018 * dob^2 + 0,0006 * dob * MAP + 0,0284 * MAP$$

Slika 1.5. Formula za izračun procijenjene brzine pulsno vala (ePWV) koju su izradili Greve i sur. (57,171). PWV = brzina pulsno vala, MAP = srednji arterijski tlak.

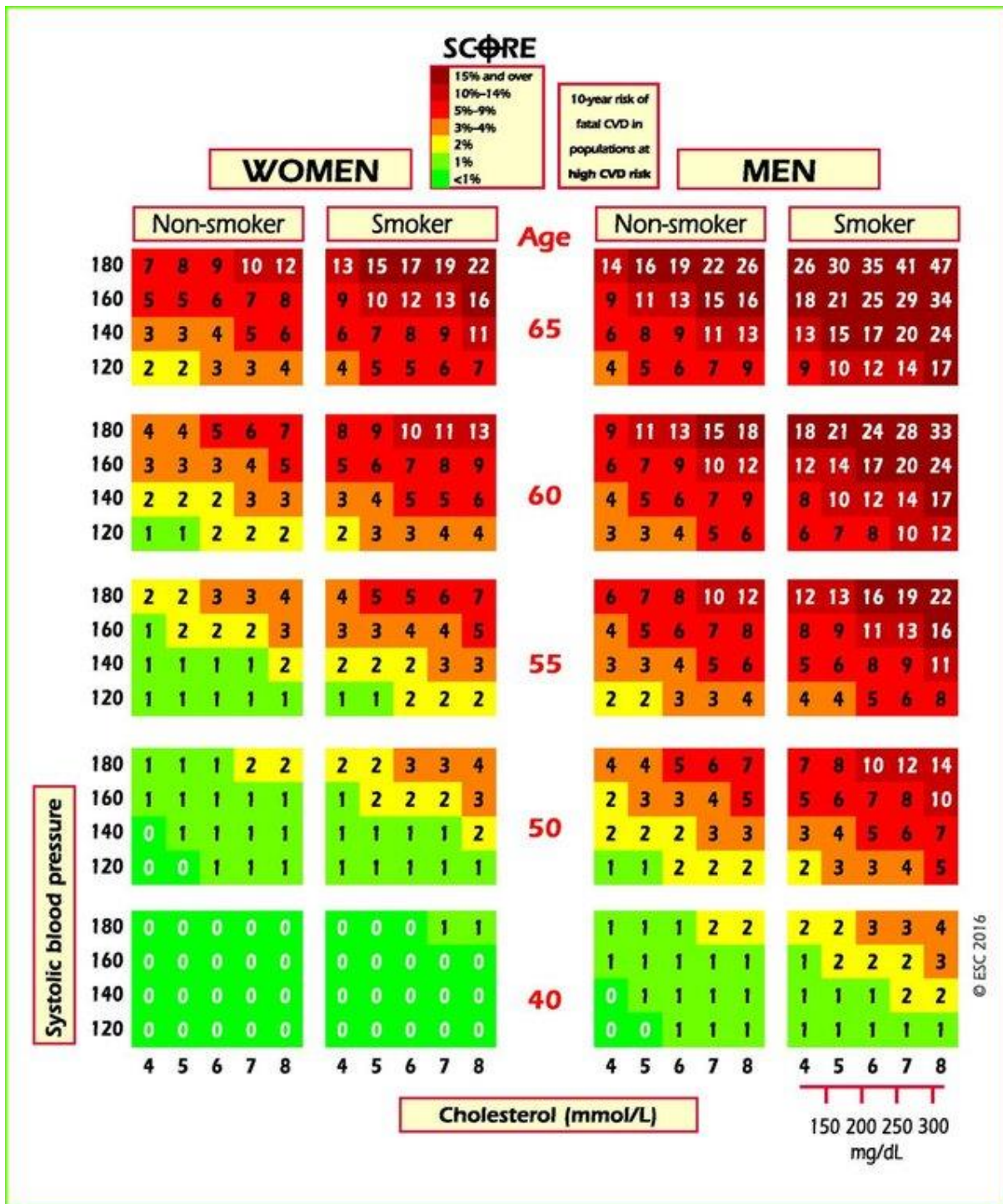
Reklasifikacija bolesnikovog KV rizika na ovaj način, npr. iz umjerenog u visoki, znači indicaciju za medikamentno liječenje čimbenika rizika dok bi prema SCORE tablicama za prevenciju KV događaja u bolesnika samo poticali promjenu životnog stila (57). Otkrivanje i primjena novih znanja u određivanju KV rizika u praksi (kao što su ePWV i amplituda R_{aVL}) ključni su u uspješnoj prevenciji KV događaja te mogu pospješiti pravovremeno uvođenje terapije i ciljano upućivanje bolesnika drugim liječnicima specijalistima.

Kvalitetna procjena KV rizika trenutno dostupnim metodama vrlo često izostaje. Francusko istraživanje, kojeg su Rossignol i suradnici proveli 2013. godine u 516 privatnih kardioloških ordinacija i 943 ordinacije obiteljske medicine na pacijentima bez postojeće KV bolesti, pokazuje da je samo 63,2 % bolesnika praćenih kod kardiologa i 49,5 % bolesnika praćenih u ordinacijama obiteljske medicine imalo djelomično izvršenu obradu mogućeg subkliničkog HMOD-a (UZV srca, analizu funkcije perifernog vaskularnog sustava i bubrega bez oftalmološkog i cerebrovaskularnog pregleda). Ostale metode, kao što je mjerenje PWV-a, gležanjskog indeska (engl. *ankle-brachial index*) i mikroalbuminurije koristilo je samo 3,3 % obiteljskih liječnika i 15,4 % kardiologa (172). S druge strane, istraživanje Thiollieera i suradnika iz 2022. godine pokazuje da prošireni probir za HMOD (što se poglavito odnosi na mjerenje PWV-a) ima smisla izvoditi u oboljelih od AH mlađih od 65 godina budući da velika većina osoba starijih od 65 godina već ima oštećenje barem jednog od ciljnih organa (173).

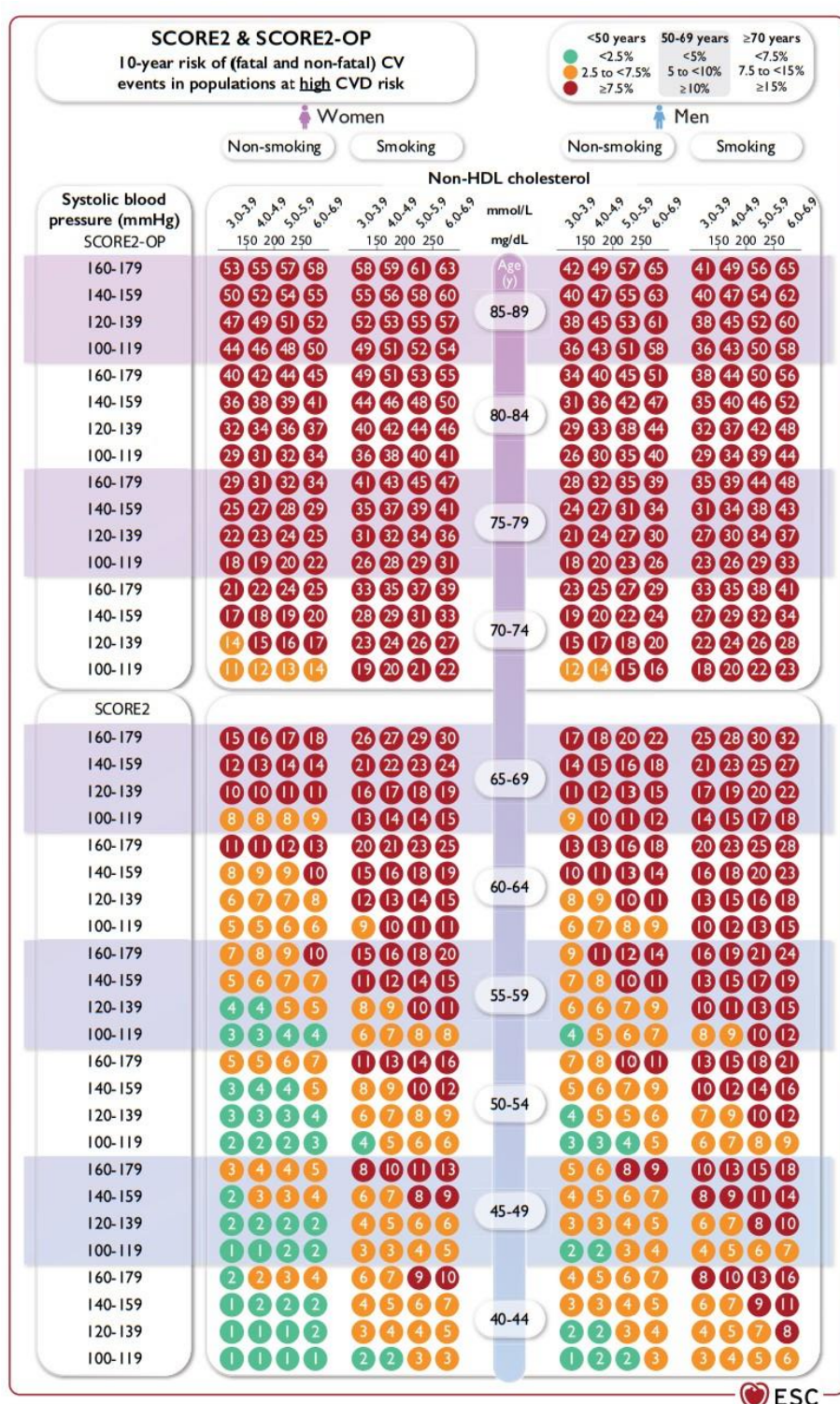
Jedna od najvažnijih uloga obiteljskih liječnika leži u pravovremenom postavljanju dijagnoze AH. Istraživanje provedeno u Grčkoj procjenjuje da čak 40 % oboljelih od AH liječenih u obiteljskoj medicini ne zna da ima tu dijagnozu, dok u dvije trećine liječenih bolesnika s AH nije postignuta kontrola bolesti (174). U velikom presječnom istraživanju EUROASPIRE V (engl. *European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events*) provedenom u 27 europskih zemalja na punoljetnim

bolesnicima s koronarnom arterijskom bolešću 42 % bolesnika nije imalo dobro regulirane vrijednosti AT-a, dok unatoč upotrebi antilipemičke terapije, čak 68 % bolesnika nije imalo preporučene vrijednosti LDL kolesterola ($\geq 1,8$ mmol/L) (175). Primarna prevencija u Hrvatskoj obično se izvodi putem javnozdravstvenih kampanja temeljenih na pojedinačnim rizičnim čimbenicima za nastanak AH i redovito mjerenje AT-a što očito nije dovoljno za kvalitetnu kontrolu AH, posebno u muškaraca (176).

Ovo istraživanje je provedeno jer PWV, kao niti amplituda R_{aVL} dosadašnjim istraživanjima nisu nikada istraživani iz aspekta obiteljske medicine, niti su opisane njihove vrijednosti u osoba s različitim stadijima arterijske hipertenzije i *dipping* profilom.



Slika 1.6. Systematic Coronary Risk Estimation tablice za procjenu rizika od desetogodišnjeg fatalnog kardiovaskularnog događaja (infarkta miokarda, moždanog udara) u zemljama visokog kardiovaskularnog rizika iz 2016. godine (151). CVD = kardiovaskularna bolest.



Slika 1.7. Systematic Coronary Risk Estimation 2 i Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons tablice za procjenu rizika od desetogodišnjeg fatalnog i nefatalnog kardiovaskularnog događaja (infarkta miokarda, moždanog udara) u zemljama visokog kardiovaskularnog rizika iz 2021. godine (28). CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna bolest.

2. HIPOTEZA

Krutost arterija i amplituda R_{aVL} u EKG zapisu, kao mjere neprepoznatih oštećenja kardiovaskularnog sustava, značajno su viši u bolesnika s hipertenzivnom urgencijom u odnosu na oboljele od arterijske hipertenzije te zdrave osobe.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Mjerenjem PWV-a i amplitude R_{aVL} EKG-a utvrditi imaju li bolesnici s hipertenzivnom urgencijom značajno više vrijednosti navedenih parametara u odnosu na ostale oboljele od arterijske hipertenzije i zdrave osobe.

3.2. Specifični ciljevi

1. Utvrditi jesu li vrijednosti PWV-a u oboljelih od AH koji su doživjeli HU značajno više u odnosu na oboljele od AH bez HU te zdrave osobe te ih povezati s dobivenim SCORE 2 KV rizikom za iste ispitanike.
2. Utvrditi jesu li amplitude R_{aVL} EKG-a u oboljelih od AH s HU značajno više nego u oboljelih od AH bez HU te u zdravih osoba te ih usporediti s dobivenim vrijednosti voltažnih kriterija za LVH u istih ispitanika (Sokolow – Lyonovog i Cornellovog).
3. Provjeriti postoji li značajna razlika između ePWV i oscilometrijski izmjerenih vrijednosti PWV-a u svih ispitanika.
4. Utvrditi imaju li ispitanici u kojih izostaje normalni pad noćnog AT-a više vrijednosti PWV-a u odnosu na one s normalnim padom noćnog tlaka.

4. ISPITANICI I METODE

Ovo presječno istraživanje provedeno je u Hitnoj poliklinici Kliničke bolnice (KB) Merkur u razdoblju od siječnja 2019. do prosinca 2020. godine (24 mjeseca) te u četiri ordinacije obiteljske medicine (OOM) područja Doma zdravlja Zagreb - Zapad od listopada 2021. do travnja 2023. godine (19 mjeseci).

4.1. Skupine ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 339 ispitanika koji su nakon analize nalaza 24-satnog KMAT-a podijeljeni u tri skupine kako slijedi:

- A) **Skupina s hipertenzivnom urgencijom (N = 100)** formirana je jednostavnim slučajnim uzorkovanjem bolesnika s HU iz baze bolesnika s HK koji su potražili hitnu medicinsku pomoć radi visokih vrijednosti AT-a u Hitnoj internističkoj poliklinici KB Merkur od siječnja 2019. do prosinca 2020. godine. Vrijednost AT-a prilikom dolaska u ustanovu mjerila se nakon pet minuta mirnog sjedenja s razmakom od jedne minute između svakog mjerenja (tri puta), učinio se jedan EKG zapis te prije otpusta postavio KMAT. Uključeni su oni bolesnici kojima su u više od pet pojedinačnih mjerenja tijekom 24 h izmjerene vrijednosti AT-a više od 180 mmHg za sistolički tlak i/ili 120 mmHg za dijastolički tlak ispravno učinjenim KMAT-om.
- B) **Skupinu s arterijskom hipertenzijom bez hipertenzivne urgencije (N = 134)** čine ispitanici u skrbi četiri OOM područja Doma zdravlja Zagreb - Zapad s postavljenom dijagnozom AH (MKB-10: I10-I15) koja je potvrđena KMAT-om u kojem nije bilo izmjerenih vrijednosti AT-a viših od 180 mmHg za sistolički tlak i/ili 120 mmHg za dijastolički tlak u više od pet pojedinačnih mjerenja niti podatka o HU u medicinskoj dokumentaciji (uparenih s ostalim ispitanicima prema dobnoj skupini i spolu). AH je definirana prekoračenjem prosječnih svih izmjerenih vrijednosti AT-a putem KMAT-a iznad 130 za sistolički tlak i/ili 80 mmHg za dijastolički tlak i/ili uzimanjem barem jednog antihipertenzivnog lijeka (1, 37).
- C) **Skupina zdravih osoba (N = 105)** su ispitanici u četiri OOM područja Doma zdravlja Zagreb - Zapad odabrani jednostavnim slučajnim uzorkovanjem iz popisa opredijeljenih osoba ordinacije bez postavljene dijagnoze AH (MKB – 10: I10-I15) te prosječnim izmjerenim vrijednostima AT-a KMAT-om ispod 130/80 mmHg.

Zbog definicija KV rizika prema SCORE i SCORE 2 tablicama, te budući da vrijednosti PWV-a fiziološki rastu s dobi, ispitanici su za potrebe statističke analize podijeljeni u tri dodatne dobne skupine: 40 – 49 godina, 50 – 59 godina te 60 – 69 godina.

OOM područja Doma zdravlja Zagreb – Zapad u kojima je ovo istraživanje provedeno bile su:

- Ordinacija Juraj Jug, dr. med., Krapinska 45, Zagreb
- Ordinacija Merhunisa Kočo, dr. med., spec., Dragutina Golika 34A, Zagreb
- Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Ana Vlašić, dr. med., spec., Matije Ilirika Vlačića 2A, Zagreb
- Specijalistička ordinacija obiteljske medicine Marija Petrovčić, dr. med., spec., Albaharijeva 4, Zagreb

4.2. Isključni kriteriji

Isključni kriteriji bili su:

- hipertenzivna emergencija (postojanje objektivnih znakova akutnog oštećenja ciljnih organa [srce, mozak, krvne žile, bubreg, pluća, oči] dostupnim dijagnostičkim metodama),
- KV događaj u osobnoj anamnezi,
- nepotpuni podatci iz medicinske dokumentacije,
- dob ispod 40 i iznad 70 godina,
- ITM >50kg/m²,
- fibrilacija atrijska,
- šećerna bolest,
- KBB (CKD-EPI ≤ 60 ml/min/1,73m²),
- trudnoća,
- imunosupresivna terapija,
- kortikosteroidna i/ili biološka terapija,
- primjena kemoterapije u posljednjih 5 godina,
- očekivano trajanje života kraće od 6 mjeseci.

Akutno oštećenje organa u slučaju HU isključilo se standardnim biokemijskim i radiološkim pretragama klinike (rendgen, kompjuteriziranom tomografijom, ultrazvukom s ili bez color-dopplera) i EKG-om učinjenim na Hitnoj internističkoj poliklinici KB Merkur te je obuhvaćalo akutno oštećenje bubrega,

ishemijski ili hemoragijski moždani udar, akutni koronarni sindrom, akutni plućni edem, akutno popuštanje lijevog srca, hipertenzivnu encefalopatiju te disekciju aorte.

4.3. Korišteni dijagnostički uređaji

4.3.1. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka i elektrokardiogram

Korišteni uređaji za KMAT i standardni 12 kanalni EKG bili su BTL Cardiopoint®. Sva mjerenja učinio je doktorand pod nadzorom glavnog mentora. KMAT je učinjen adekvatnom orukvicom postavljenom na donjoj polovici nadlaktice ispitanika određenoj opsegom srednjeg dijela distalne polovice nadlaktice:

- orukvica S = 12 x 22 cm za opseg 22 – 26 cm,
- orukvica M = 16 x 30 cm za 27 – 34 cm,
- orukvica L = 16 x 36 cm za 35 – 44 cm,
- orukvica XL = 16 x 42 cm za 45 – 52 cm).

Svi ispitanici su prema postotnoj promjeni prosječne vrijednosti noćnog AT-a u odnosu na prosječne dnevne vrijednosti AT-a podijeljeni u četiri skupine (ekstremni *dipper* $\geq 20\%$, *dipper* $\geq 10\%$, *non-dipper* $0 - 10\%$ te inverzni *dipper* $< 0\%$) (37, 177). U slučaju postojanja graničnih vrijednosti (npr. više od 5 izmjerenih vrijednosti sistoličkog AT iznad 170 mmHg i sl.), trajanje KMAT-a kraće od 20 sati ili manje od 70% ispravnih mjerenja, KMAT se ponovio dva tjedna nakon prvog mjerenja. KMAT se izvodio u OOM unutar radnog vremena prema posebnom rasporedu. Tijekom jutarnje smjene KMAT se postavljao svakog radnog dana u 12:30 sati te očitavao idućeg dana na početku smjene u 13:30 sati. Tada je postavljen idućem ispitaniku prema rasporedu koji je uređaj vraćao na očitavanje idućeg dana u 12:30 sati. Od svakog ispitanika zatražena je informacija o uobičajenom vremenu odlaska na spavanje i buđenja. Uređaj je postavljen tako da tijekom dana (budnosti ispitanika) mjeri AT svakih 15 minuta, a tijekom noći (sna ispitanika) svakih 30 minuta. Ispitanici su upozoreni da se ne smiju kupati ili tuširati te raditi s vodom, a zbog poboljšanja preciznosti mjerenja zatraženo je da vode dnevnik aktivnosti tijekom nošenja uređaja (178).

12 kanalni EKG se izvodio odmah nakon očitavanja KMAT-a. U očitavanju EKG nalaza mjereni su amplituda R_{aVL} te izračunati voltažni kriteriji hipertrofije lijeve klijetke (Sokolow–Lyonov i Cornellov voltažni kriteriji) (135).

4.3.2. Brzina pulsno vala

PWV mjerila se oscilometrijskim uređanjem Agedio® B900 (*Industrielle Entwicklung Medizintechnik und Vertriebsgesellschaft GmbH (IEM), Stolberg, Njemačka*) u sjedećem položaju pri temperaturi prostorije 20 – 22 °C s primjerenom orukvicom na isti prethodno opisani način kao u izvođenju KMAT-a. Samo mjerenje traje prosječno tri minute, a sastoji se od dva dijela između kojih je pauza od 30 sekundi. Prvo mjerenje je kalibracijsko (mjerenje AT-a), dok se u drugom mjerenju orukvica napuhuje 35 mmHg većim tlakom od izmjerenog AT-a te pomoću senzora u manžeti detektira i analizira pulsne valove kroz osam sekundi određujući centralni AT, AIX i PWV (98). Mjerenja su programirana pomoću posebne aplikacije (*Agedio app for iOS (IEM)*) na prijenosnom računaru povezanog *Bluetoothom* s navedenim uređajem.

Mjerenja PWV-a izvodila su se u OOM prema posebnom rasporedu dvaput mjesečno (prosječno 15 ispitanika po danu). Zbog izrazito niskih, odnosno visokih temperatura koje su mogle utjecati na rezultate, mjerenja PWV-a nisu se izvodila tijekom siječnja, veljače, srpnja i kolovoza. Izmjereni PWV oscilometrijskim uređajem uspoređen je s izračunatim vrijednostima (ePWV) prema formuli Udruženja za krutost arterija (engl. *Arterial stiffness collaboration*) iz 2010. godine iz MAP-a dobivene KMAT-om i dobi ispitanika ovisno o postojećim čimbenicima rizika (Slika 1.5.) (168, 170).

4.3.3. Biokemijski parametri

Biokemijski parametri u serumu ispitanika određeni su uzorkovanjem dviju epruveta po 8-10 mL venske krvi u dva laboratorija:

- a) Hitnom bolničkom laboratoriju KB Merkur – ispitanicima skupine A određena je vrijednost hematokrita, koncentracija kreatinina, natrijevih iona, kalijevih iona i glukoze u serumu. Trigliceridi, HDL, LDL i ukupni kolesterol te koncentracija urata prikupljeni su iz medicinske dokumentacije bolesnika (budući da ih nije moguće učiniti u hitnom laboratoriju). Korišteni uređaji za analizu biokemijskih parametara bili su Sysmex XE 5000 i Cobas c 501 (Roche).
- b) Laboratoriju primarne zdravstvene zaštite Marija Radetić, Bićanićeva 3, Zagreb – ispitanicima skupina B i C određeni su isti laboratorijski parametri (uključujući lipidogram i koncentraciju urata). U ovom laboratoriju korišteni su uređaji Sysmex XN 1000 i AU500 (Beckman Coulter).

Vrijednost glomerularne filtracije procijenjena je CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formulom (179). Metode za određivanje navedenih laboratorijskih parametara prikazane su u tablici 4.1.

Tablica 4.1. Popis učinjenih laboratorijskih pretraga i metode kojim su određene u oba laboratorija (180).

| Laboratorijska pretraga | Metoda |
|-------------------------------------|---|
| Hemoglobin Hematokrit (puna krv) | SLS metoda, cijanmethemoglobin, hidrodinamičko fokusiranje |
| Kreatinin (serum) | Kontinuirana fotometrijska metoda s alkalnim pikratom |
| Glukoza (serum) | Fotometrijska UV metoda s heksokinazom |
| Kalij, natrij (serum) | Indirektna potenciometrija |
| Urati (serum) | Fotometrija s urikazom uz askorbat oksidazu |
| Ukupni kolesterol (serum) | Fotometrija kolesterol oksidazom |
| HDL (serum) | Homogena enzimimunoinhibicijska metoda |
| Trigliceridi (serum) | Fotometrija UV |
| LDL kolesterol (serum) | Računska metoda |

4.4. Ostalo

Zabilježene su kronična antihipertenzivna i hipolipemijska terapija (svi lijekovi C skupine prema anatomsko-terapijsko kemijskoj (ATK) klasifikaciji) (181). Svim ispitanicima određeni su SCORE i SCORE 2 KV rizici prema tablicama ESC-a za države visokog rizika (28, 165).

Tablica 4.2. Definicije posebnih oblika arterijske hipertenzije korištene u istraživanju.

| Posebni oblik arterijske hipertenzije | Kriteriji |
|---|--|
| Rezistentna hipertenzija | <ul style="list-style-type: none"> AT mjeren u ordinaciji > 140 i/ili 90 mmHg uz korištenje tri ili više antihipertenzivna lijeka AT mjeren KMAT-om > 130 i/ili 80 mmHg uz korištenje tri ili više antihipertenzivna lijeka od kojih je jedan diuretik |
| Hipertenzija bijele kute | AT mjeren u ordinaciji \geq 140/90 mmHg Prosjeck dnevnog AT-a mjenog KMAT-om < 135/85 mmHg |
| Maskirna hipertenzija | AT mjeren u ordinaciji iznosi < 140 i/ili 90 mmHg, a prosječne vrijednosti na KMAT-u iznose > 130 i/ili 80 mmHg bez korištenja antihipertenzivne terapije |
| Maskirna neregulirana hipertenzija | AT mjeren u ordinaciji iznosi < 140 i/ili 90 mmHg, a prosječne vrijednosti na KMAT-u iznose > 130 i/ili 80 mmHg uz korištenje antihipertenzivne terapije |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka, AT = arterijski tlak

Posebni oblici AH definirani su u skladu sa službenim preporukama te je utvrđen njihov udio u uzorku (Tablica 4.2.). Prilikom utvrđivanja udjela rezistentne AH, zbog dizajna istraživanja, nije bilo moguće sa sigurnošću isključiti ispitanike sa pseudorezistentnom AH.

Predijabetes je definiran s dvije ili više izmjerene vrijednosti glukoze u serumu natašte između 5,6 i 6,9 mmol/L sukladno kriterijima Američkog dijabetičkog udruženja (engl. *American Diabetic Association, ADA*) (182).

Za potrebe ovog istraživanja vrijednosti PWV-a i R_{aVL} za klasifikaciju KV rizika ekstrapolirane su iz drugih istraživanja te se nalaze u tablici 4.3. (135,138,169,170). Granične vrijednosti PWV-a izračunate su prema referentnim vrijednostima Kolaboracije za referentne vrijednosti krutosti arterija (engl. *Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration*) iz 2010. godine (170) uz sljedeća pravila:

- Niski KV rizik: referentni PWV za dob – 0,5 m/s
- Vrlo visoki KV rizik: referentni PWV za dob + 0,5 m/s

Tablica 4.3. Predložene vrijednosti brzine pulsog vala (PWV) i amplitude R zupca u odvodu aVL (R_{aVL}) za klasifikaciju kardiovaskularnog rizika.

| Kardiovaskularni rizik | PWV (m/s) | | | R_{aVL} (mV) |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| | 40 – 50 godina | 51 - 60 godina | 61 - 70 godina | Sve dobne skupine |
| Niski | < 7,0 | < 7,9 | < 9,2 | < 0,4 |
| Umjereni | 7,0 – 7,5 | 7,9 – 8,4 | 9,2 – 9,7 | |
| Visoki | 7,5 – 8,0 | 8,4 – 8,9 | 9,7 – 10,2 | 0,4 – 0,7 |
| Vrlo visoki | > 8,0 | > 8,9 | > 10,2 | > 0,7 |

Svi anamnestički podatci i nalazi ispitanika prikupljeni su iz elektroničkog medicinskog zapisa (Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KB-a Merkur i Medicus.Net sustava). Istraživanje su odobrila sljedeća etička povjerenstva:

- Etičko povjerenstvo Doma zdravlja Zagreb – Zapad (broj 251-12-02-21-19),
- Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Merkur (broj 03/1-6063),
- Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu (broj 380-59-10106-22-111/64).

Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

4.5. Statistička analiza

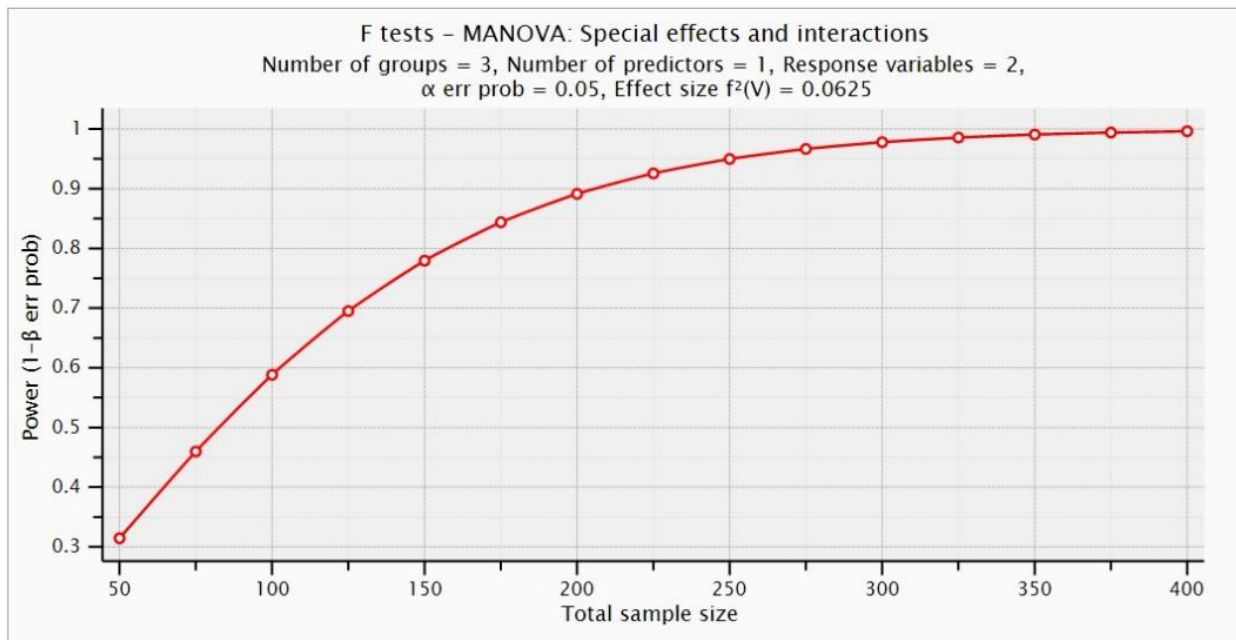
Normalnost distribucije podataka provjerena je Kolmogorov-Smirnovim testom te su prema dobivenim rezultatima primijenjeni odgovarajući statistički testovi. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Studentovim t-testom. Razlike između vrijednosti PWV-a i ePWV-a provjerene su t-testom za zavisne uzorke. Numeričke varijable prikazane su kao aritmetička sredina i standardna devijacija (\pm SD), odnosno medijan [interkvartilni raspon]. Nominalne i ordinalne (kategoričke) varijable prikazane su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom (%) za svaku analiziranu skupinu. U analizi kontinuiranih varijabli između tri skupine ispitanika korištene su ANOVA (*post-hoc* Tukeyev test) i MANOVA. Rezultati analize varijabli dobiveni ANOVA-om koje su pokazivale nepravilnu distribuciju prema Kolmogorov-Smirnovim testom provjereni su Kruskal-Wallisovim testom. U svim provjerenim slučajevima razina značajnosti bila je gotovo identična te su stoga prikazani rezultati ANOVA-e. U cilju utvrđivanja razlika između kategoričkih varijabli između dva nezavisna uzorka korišten je χ^2 test.

Analiza povezanosti varijabli provedena je Pearsonovim testom korelacije i multivarijatnom regresijskom analizom (primijenjena je *stepwise* metoda). Varijable koje su na bivarijatnoj korelacijskoj analizi Pearsonovim testom imale vrijednost $p < 0,20$ uključene su kao prediktori u multivarijatnu regresijsku analizu utjecaja na PWV, R_{aVL} , odnosno SCORE 2.

Za određivanje optimalne granične vrijednosti učinjena je ROC (engl. *Receiver Operating Characteristic*) analiza uz prikaz površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), specifičnosti, osjetljivosti te Youdenovog indeksa (DeLongova analiza) za PWV-a, R_{aVL} -a te ePWV-a u predviđanju KV rizika u odnosu na SCORE 2 KV rizik. Statistički značajnom smatrala se vrijednost $p < 0,05$. Statistička analiza podataka učinjena je u računalnim programima *Statistica*, *StatSoft Inc.*, verzija 12.0. i *MedCalc*, verzija 22.9.

4.5.1. Veličina uzorka

Analiza snage statističkog testa učinjena je pomoću računalnog programa *GPower*, verzija 3.1. Veličina uzorka (potrebni broj ispitanika) izračunata je prema očekivanim aritmetičkim sredinama vrijednosti PWV-a i amplitude R_{aVL} te njihovim standardnim devijacijama. MANOVA za posebne efekte i interakcije uz razinu značajnosti $\alpha = 0,05$, veličinu učinka (f) = 0,25 te ukupno 251 ispitanika s podjednako velikim skupinama ima snagu testa $(1 - \beta) = 95\%$ da prepozna razlike u dvije zavisne varijable između tri promatrane skupine ispitanika s jednim prediktorom (Slika 4.1.) (183).



Slika 4.1. Izračun veličine uzorka ovisno o snazi istraživanja.

5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 339 ispitanika (164 muškarca i 175 žena) prosječne dobi $56,17 \pm 7,96$ godina i ITM $27,82 \pm 4,87 \text{ kg/m}^2$. Prema ITM-u, 11 ispitanika bilo je pothranjeno (3,25 %), 100 je imalo normalnu (29,50 %), 124 prekomjernu tjelesnu masu (36,58 %), dok je 104 ispitanika bilo pretilo (30,67 %). Najveći ITM zabilježen je u skupini hipertenzivnih bolesnika s HU (skupina A), dok je najmanji bio u zdravih osoba (skupina C). U skupini A također su zabilježene najviše vrijednosti koncentracije glukoze natašte, ukupnog i LDL kolesterola, triglicerida i urata te najniže vrijednosti kalija. Antropometrijski, anamnestički i laboratorijski parametri podijeljeni po skupinama ispitanika prikazani su u tablici 5.1.

Tablica 5.1. Antropometrijski, anamnestički i laboratorijski parametri podijeljeni po skupinama ispitanika.

| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 | Zdravi ispitanici (C) N = 105 | P | |
|---|--|--|----------------------------------|------------------------------------|----------|
| | | | | SVI N = 339 | Post-hoc |
| Antropometrijski i anamnestički podaci (\pm SD) | | | | | |
| Dob (godine) | 56,68 (\pm 8,40) | 57,08 (\pm 7,67) | 54,52 (\pm 7,74) | 56,19 (\pm 7,91) [‡] | † |
| Visina (m) | 173,19 (\pm 10,24) | 173,78 (\pm 10,25) | 171,70 (\pm 8,98) | 172,97 (\pm 9,87) | NS |
| Masa (kg) | 91,55 (\pm 18,01) | 85,41 (\pm 19,50) | 74,05 (\pm 13,92) | 83,47 (\pm 18,75) [‡] | *†‡ |
| ITM (kg/m^2) | 30,32 (\pm 4,65) | 28,09 (\pm 4,79) | 25,07 (\pm 3,69) | 27,82 (\pm 4,87) [‡] | *†‡ |
| Laboratorijski parametri (\pm SD) | | | | | |
| Hematokrit | 0,438 (\pm 0,034) | 0,441 (\pm 0,033) | 0,428 (\pm 0,031) | 0,436 (\pm 0,033) [‡] | † |
| Hemoglobin (g/L) | 147,27 (\pm 13,98) | 148,56 (\pm 12,28) | 144,06 (\pm 17,84) | 146,78 (\pm 12,55) [‡] | † |
| Glukoza _{natašte} (mmol/L) | 5,90 (\pm 0,73) | 5,57 (\pm 0,77) | 5,45 (\pm 0,61) | 5,62 (\pm 0,69) [‡] | *‡ |
| Kreatinin (umol/L) | 78,74 (\pm 17,04) | 77,32 (\pm 14,72) | 75,61 (\pm 13,98) | 77,21 (\pm 15,23) | NS |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | 89,86 (\pm 15,04) | 90,24 (\pm 12,91) | 90,48 (\pm 12,87) | 90,21 (\pm 13,52) | NS |
| Kalij (mmol/L) | 4,13 (\pm 0,43) | 4,32 (\pm 0,41) | 4,35 (\pm 0,33) | 4,27 (\pm 0,40) [‡] | *‡ |
| Natrij (mmol/L) | 139,37 (\pm 2,35) | 139,89 (\pm 1,89) | 140,49 (\pm 1,89) | 139,92 (\pm 2,08) [‡] | *†‡ |
| Kolesterol _{uk} (mmol/L) | 6,11 (\pm 1,21) | 5,77 (\pm 1,18) | 5,84 (\pm 1,06) | 5,89 (\pm 1,16) | * |
| HDLc (mmol/L) | 1,37 (\pm 0,29) | 1,42 (\pm 0,29) | 1,54 (\pm 0,36) | 1,44 (\pm 0,32) [‡] | †‡ |
| LDLc (mmol/L) | 3,91 (\pm 1,06) | 3,62 (\pm 1,02) | 3,67 (\pm 0,98) | 3,72 (\pm 1,02) | * |
| Trigliceridi (mmol/L) | 1,79 (\pm 0,99) | 1,59 (\pm 0,81) | 1,31 (\pm 0,75) | 1,56 (\pm 0,94) [‡] | †‡ |
| Urati (umol/L) | 373,60 (\pm 98,09) | 334,69 (\pm 79,75) | 291,89 (\pm 70,73) | 331,79 (\pm 87,63) [‡] | *†‡ |

ITM = indeks tjelesne mase; GFR = minutna glomerularna filtracija; uk = ukupno; SD = standardna devijacija. Jednosmjerna ANOVA ‡ = $p < 0,001$. Tukeyev post-hoc test, $P < 0,05$ simbol: * = A vs. B; † = B vs. C; ‡ = A vs. C; NS = nije značajno.

5.1. Normalnost distribucije

Kolmogorov-Smirnovovim testom utvrđena je normalna (Gaussova) distribucija ($p > 0,05$) za sve promatrane varijable osim sljedećih: dob, prosječni dijastolički, dnevni sistolički, dijastolički i noćni dijastolički AT, glukozu natašte, kalij, natrij, HDL kolesterol, trigliceride, SCORE, SCORE 2. Varijable nepravilne distribucije naznačene su podebljano u tablici 5.2. S obzirom na veličinu uzroka, u analizi varijabli pravilne distribucije korišteni su parametrijski testovi (Studentov t-test i ANOVA), a značajnost razlike ovih varijabli dodatno provjerena neparametrijskim testovima (Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallisov test) pri čemu nisu primijećene značajne razlike.

Tablica 5.2. Kolmogorov-Smirnovov test normalnosti distribucije promatranih varijabli (prvi dio).

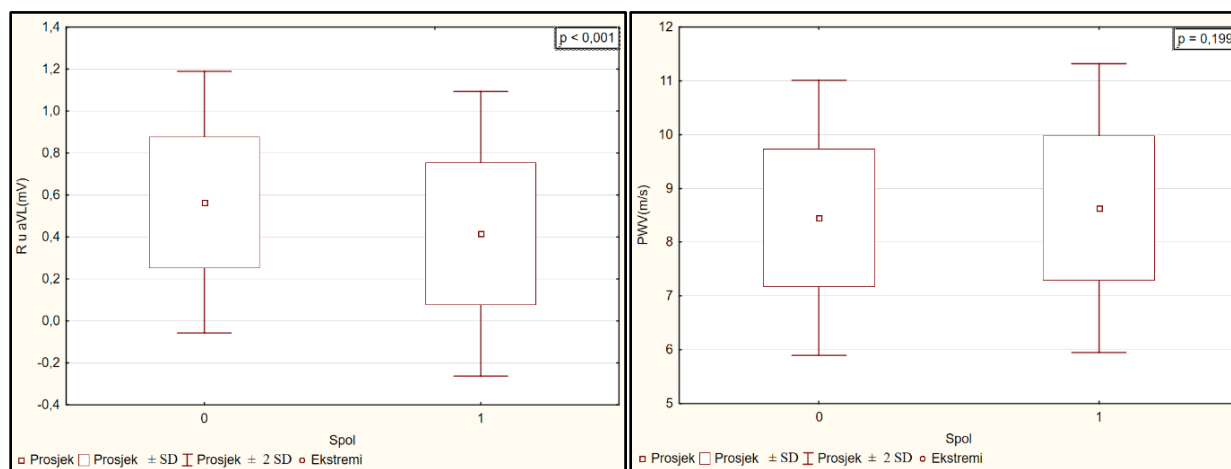
| Varijabla | K – S d | p | Varijabla | K – S d | p |
|---------------------------------|--------------|----------|----------------------------------|--------------|----------|
| Dob (godine) | 0,075 | $< 0,05$ | Hematokrit | 0,025 | $> 0,20$ |
| SBP _{pr} (mmHg) | 0,069 | $< 0,10$ | Hemoglobin (g/L) | 0,041 | $> 0,20$ |
| DBP_{pr} (mmHg) | 0,078 | $< 0,05$ | Glukoza natašte (mmol/L) | 0,087 | $< 0,05$ |
| MAP _{pr} (mmHg) | 0,065 | $< 0,15$ | Kreatinin (umol/L) | 0,064 | $< 0,15$ |
| SBP_{dan} (mmHg) | 0,076 | $< 0,05$ | GFR (ml/min/1,73m ²) | 0,073 | $< 0,10$ |
| DBP_{dan} (mmHg) | 0,086 | $< 0,05$ | Kalij (mmol/L) | 0,098 | $< 0,01$ |
| SBP _{noć} (mmHg) | 0,069 | $< 0,10$ | Natrij (mmol/L) | 0,163 | $< 0,01$ |
| DBP_{noć} (mmHg) | 0,079 | $< 0,05$ | Ukupni kolesterol (mmol/L) | 0,059 | $< 0,20$ |
| Pad noćnog tlaka (%) | 0,052 | $> 0,20$ | HDL kolesterol (mmol/L) | 0,122 | $< 0,01$ |
| Puls (otkucaja/min) | 0,056 | $> 0,20$ | LDL kolesterol (mmol/L) | 0,050 | $> 0,20$ |
| PWV (m/s) | 0,039 | $> 0,20$ | Trigliceridi (mmol/L) | 0,182 | $< 0,01$ |
| ePWV (m/s) | 0,043 | $> 0,20$ | Urati (umol/L) | 0,057 | $> 0,20$ |
| AIx (%) | 0,053 | $> 0,20$ | | | |
| SCORE (%) | 0,173 | $< 0,01$ | Sokolow-Lyonov indeks | 0,043 | $> 0,20$ |
| SCORE 2 (%) | 0,116 | $< 0,01$ | Cornellov indeks | 0,069 | $> 0,20$ |
| ITM (kg/m ²) | 0,071 | $< 0,10$ | R _{avL} (mV) | 0,058 | $> 0,20$ |

SBP = sistolički krvni tlak; DBP = dijastolički krvni tlak; MAP = srednji krvni tlak; pr = prosječno; PWV = brzina pulsog vala; ePWV = procijenjena brzina pulsog vala; AIx = augmentacijski indeks; GFR = minutna glomerularna filtracija; M = indeks tjelesne mase; R_{avL} = amplituda R zupca u odvodu aVL; K – S d = Kolmogorov-Smirnovova udaljenost. K – S d = Kolmogorov-Smirnovova udaljenost.

5.2. Razlike između spolova

Ispitanici muškog spola bili su mlađi od žena ($54,69 \pm 8,09$ vs. $57,55 \pm 7,52$ godina; $p < 0,001$), višeg ITM-a ($28,55 \pm 4,48$ vs. $27,13 \pm 5,13$; $p = 0,007$) te su imali više zabilježene vrijednosti svih mjerenih AT-ova KMAT-om (ukupni prosjek sistoličkog tlaka $137,18 \pm 15,80$ vs. $129,85 \pm 17,55$ mmHg; $p < 0,001$; dijastoličkog tlaka $84,41 \pm 12,33$ vs. $76,89 \pm 10,51$ mmHg; $p < 0,001$). U vrijednostima srčane frekvencije nisu zabilježene razlike prema spolu (prosječna vrijednost $73,47 \pm 9,52$ vs. $73,18 \pm 8,60$ otkucaja/min; $p = 0,771$). Također, značajne razlike nije bilo u broju muških i ženskih ispitanika s *non-dipper* profilom ($64/164$ u muškaraca vs. $59/175$ u žena; $\chi^2 = 1,033$; $p = 0,309$).

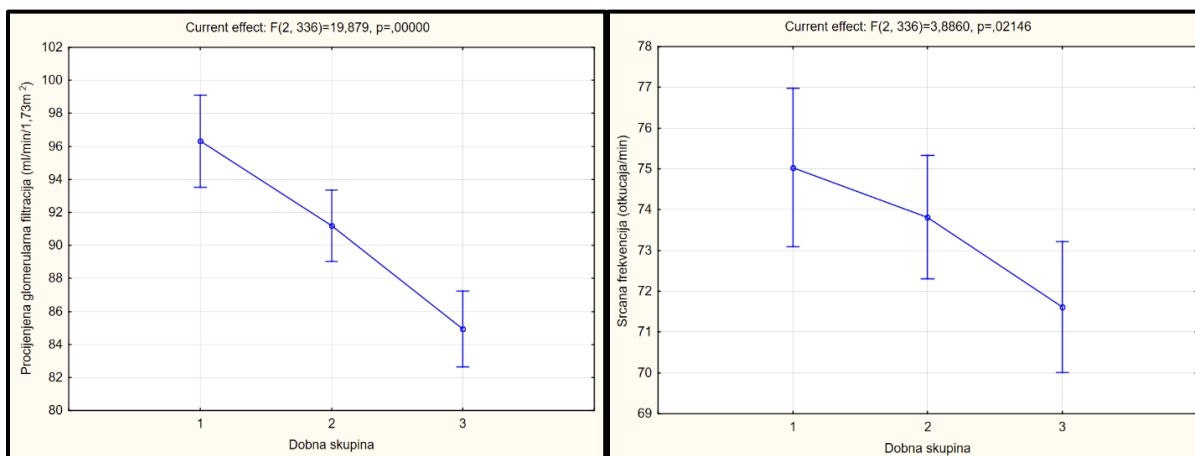
Osim fizioloških viših vrijednosti serumske koncentracije hemoglobina i hematokrita te nižih vrijednosti HDL kolesterola u muškaraca u odnosu na žene, zabilježene su statistički značajno više vrijednosti urata u muškaraca u odnosu na žene ($376,38 \pm 82,86$ vs. $291,29 \pm 70,72$ umol/L; $p < 0,001$). R_{aVL} bio je značajno niži u žena ($0,41 \pm 0,34$ vs. $0,56 \pm 0,31$ mV; $p < 0,001$), kao i Cornellov indeks ($1,12 \pm 0,57$ vs. $1,40 \pm 0,53$ mV; $p = 0,005$) i AIx ($20,74 \pm 10,69$ vs. $28,46 \pm 11,79$ %; $p < 0,001$), dok u vrijednosti PWV između spolova nisu pronađene statistički značajne razlike ($8,63 \pm 1,34$ vs. $8,45 \pm 1,28$; $p = 0,198$) (slika 5.1.). SCORE i SCORE 2 rizik su bili viši u muškaraca (SCORE: $5,70 \pm 4,87$ vs. $2,35 \pm 2,28$; $p < 0,001$; SCORE 2: $7,83 \pm 4,59$ vs. $5,91 \pm 4,34$; $p < 0,001$). U ostalim promatranim parametrima statistički značajne razlike između spolova nisu pronađene.



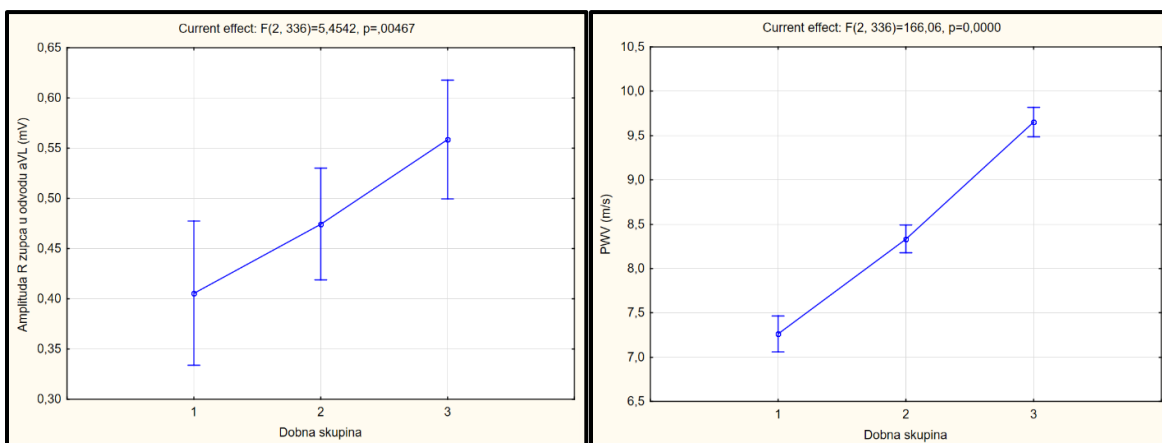
Slika 5.1. Razlike između spolova za R zubac u odvodu aVL i brzinu pulsno vala (PWV). 0 = muški spol; 1 = ženski spol. *Studentov t-test*.

5.3. Razlike između dobnih skupina

Najizraženije statistički značajne razlike između promatrane tri dobne skupe vidljive su u nižim vrijednostima prosječnog dijastoličkog AT-a ($78,25 \pm 10,87$ u najstarijoj vs. $83,24 \pm 12,63$ mmHg u najmlađoj dobnoj skupini; $p = 0,003$), nižim vrijednostima srčane frekvencije ($71,62 \pm 8,77$ u najstarijoj vs. $75,04 \pm 8,32$ otkucaja/min u najmlađoj dobnoj skupini; $p = 0,025$). Ispitanici u najstarijoj dobnoj skupini imali su najniže vrijednosti procijenjene glomerularne filtracije ($84,95 \pm 12,25$ u najstarijoj vs. $96,31 \pm 12,69$ ml/min/1,73 m² u najmlađoj dobnoj skupini; $p < 0,001$) (slika 5.2.). Značajno više izmjerene vrijednosti i R_{aVL} i PWV-a imala je dobna skupina 50 – 59 godina u odnosu na skupinu 40 – 49 godina, dok su najviše vrijednosti izmjerene u skupini 60 – 70 godina (slika 5.3.). U ostalim promatranim parametrima nisu pronađene statistički značajne razlike između dobnih skupina.



Slika 5.2. Razlike između dobnih skupina za procijenjenu glomerularnu filtraciju i srčanu frekvenciju. Dobne skupine: 1 = 40 – 49; 2 = 50 – 59; 3 = 60 – 70 godina. *Jednosmjerna ANOVA.*

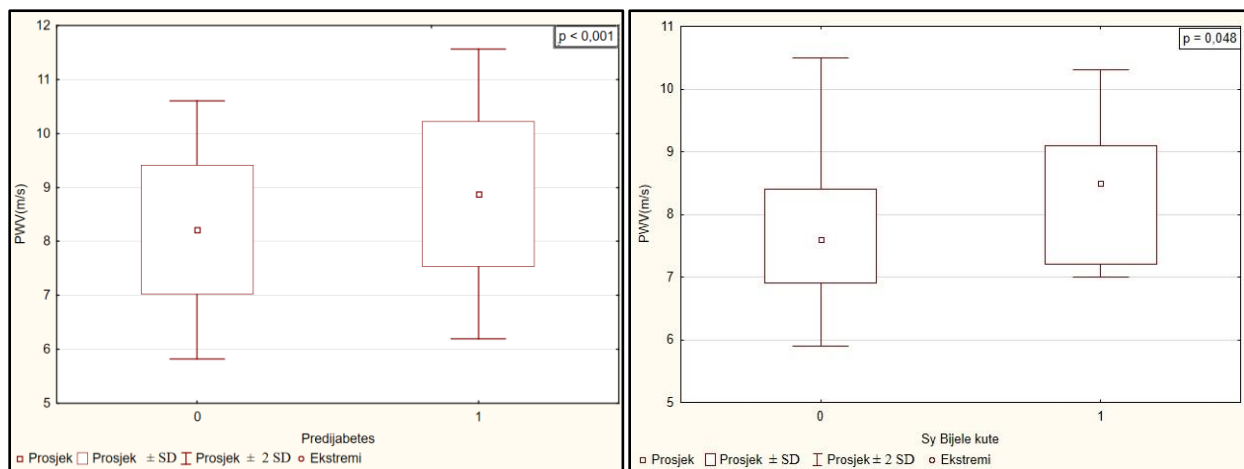


Slika 5.3. Razlike između dobnih skupina za R zubac u odvodu aVL i brzinu pulsog vala (PWV). Dobne skupine: 1 = 40 – 49; 2 = 51 – 59; 3 = 60 – 70 godina. *Jednosmjerna ANOVA.*

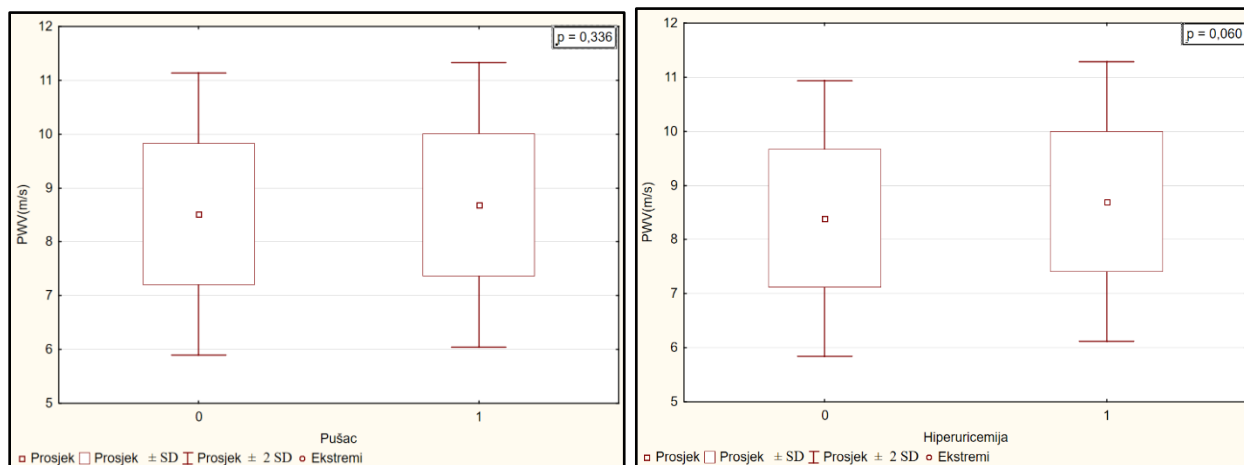
5.4. Poznati kardiovaskularni čimbenici rizika

U skupini A je bio najveći broj muških ispitanika (58 %) te najveći udio ispitanika s čimbenicima KV rizika (inzulinskom rezistencijom [70 %], pretilih [51 %], hiperuricemijom [48 %], pušača [35 %], srčanom frekvencijom većom od 80 otkucaja po minuti [29 %] te bolesnika s vrijednostima LDL kolesterola iznad 4,9 mmol/L [14 %]). U svih ispitanika, njih 41 (12,09 %) vrijednosti LDL kolesterola bile su više od 4,9 mmol/L, dok je 244 ispitanika (71,98 %) imalo vrijednosti LDL kolesterola iznad 2,6 mmol/L. Terapiju statinima koristilo je 33 ispitanika (9,74 %). Nitko od ispitanika u sve tri skupine ispitanika nije imao vrijednosti LDL kolesterola manje od 1,4 mmol/L, dok je udio ispitanika s vrijednostima LDL kolesterola između 1,4 i 1,8 mmol/L te 1,8 i 2,6 mmol/L nizak (1,47 % i 13,86 %). Skupina zdravih ispitanika (C) sadržavala je najmanji udio ispitanika s navedenim čimbenicima KV rizika. Detaljan prikaz raspodjele udjela čimbenika KV rizika prema skupinama ispitanika prikazan je u tablici 5.4.

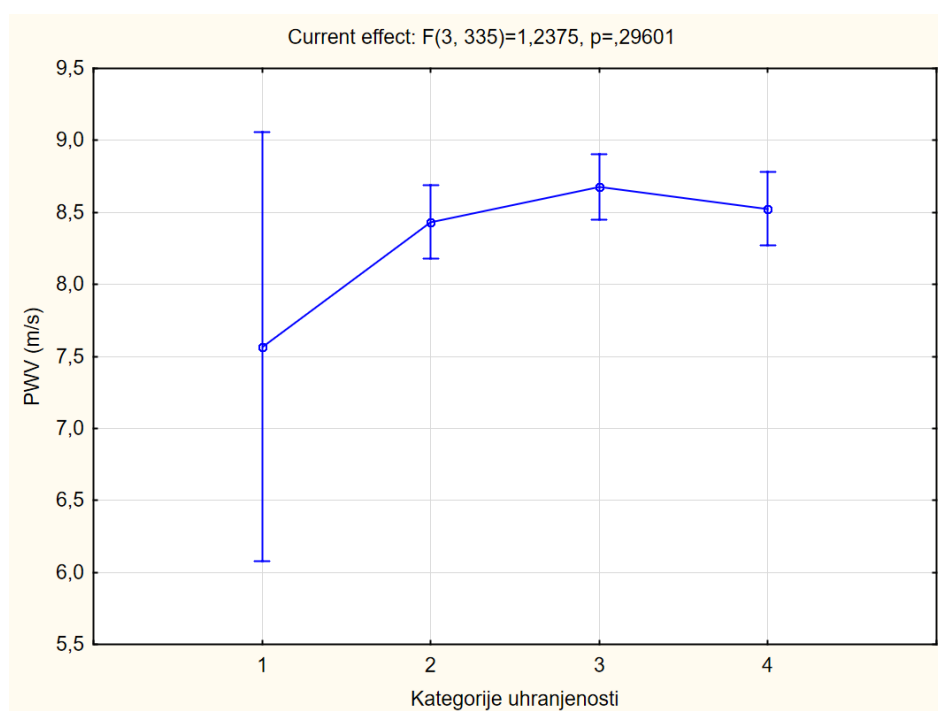
Statističkom analizom PWV-a prema postojanju rizičnog čimbenika utvrđene su značajno više vrijednosti PWV-a u bolesnika s predijabetesom ($8,88 \pm 1,34$ vs. $8,22 \pm 1,19$ m/s; $p < 0,001$) i onih u kojih je zabilježen sindrom bijele kute ($8,36 \pm 1,16$ vs. $7,71 \pm 1,07$ m/s; $p = 0,048$) (slika 5.4.). U bolesnika s hiperuricemijom ($8,70 \pm 1,29$ vs. $8,39 \pm 1,27$ m/s; $p = 0,060$) i pušača ($8,68 \pm 1,32$ vs. $8,51 \pm 1,31$ m/s; $p = 0,336$) nisu primjećene značajne razlike (slika 5.5.). Također, značajne razlike nisu primjećene niti u vrijednostima PWV-a između kategorija tjelesne uhranjenosti (slika 5.6.).



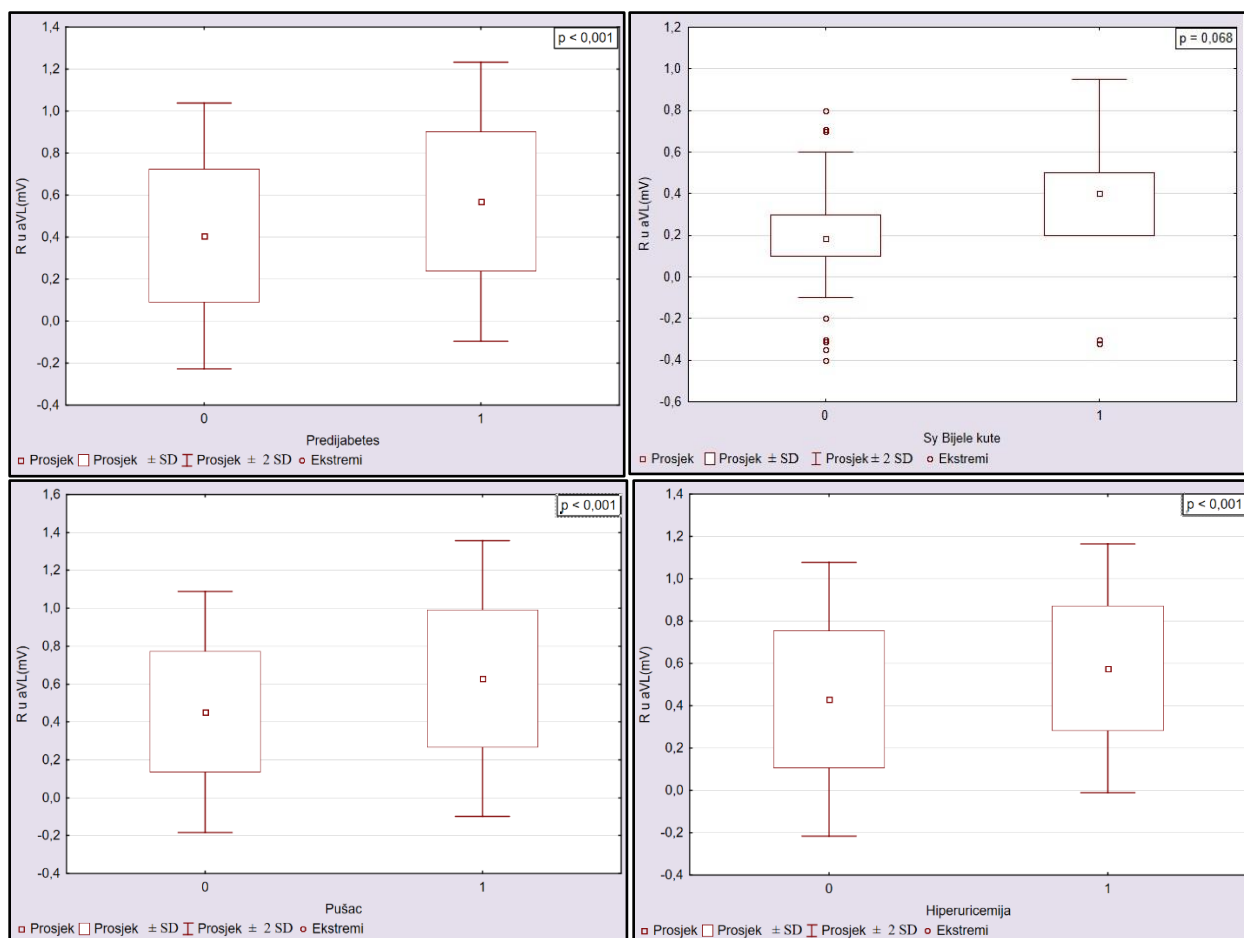
Slika 5.4. Razlike brzine pulsog vala (PWV) između ispitanika ovisno o postojanju predijabetesa (lijevo) i sindroma bijele kute (desno). Legenda: 0 = Ne, 1 = Da. *Studentov t-test.*



Slika 5.5. Razlike brzine pulsog vala (PWV) između ispitanika ovisno jesu li pušači (lijevo) i imaju li hiperuricemiju (desno). Legenda: 0 = Ne, 1 = Da. *Studentov t-test*.



Slika 5.6. Razlike brzine pulsog vala (PWV) između ispitanika ovisno o kategoriji uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase (ITM). Legenda: 1 = pothranjenost (ITM < 18,5 kg/m²), 2 = normalna tjelesna masa (ITM 18,5 – 25 kg/m²), 3 = prekomjerna tjelesna masa (ITM 25 – 30 kg/m²), 4 = pretilost (ITM > 30 kg/m²). *Jednosmjerna ANOVA*.



Slika 5.7. Razlike amplitude R zupca u odvodu aVL između ispitanika ovisno imaju li predijabetes (gore lijevo), sindrom bijele kute (gore desno), jesu li pušači (dolje lijevo) i imaju li hiperuricemiju (dolje desno). Legenda: 0 = Ne, 1 = Da. *Studentov t-test*.

Statističkom analizom R_{aVL} prema postojanju rizičnog čimbenika utvrđene su značajno više vrijednosti amplitude R_{aVL} u bolesnika s predijabetesom ($0,57 \pm 0,33$ vs. $0,41 \pm 0,33$ mV; $p < 0,001$), hiperuricemijom ($0,58 \pm 0,29$ vs. $0,43 \pm 0,32$ mV; $p < 0,001$) i u pušača ($0,63 \pm 0,36$ vs. $0,45 \pm 0,32$ mV; $p < 0,001$) te tendencija višim vrijednostima R_{aVL} u sindromu bijele kute ($0,34 \pm 0,23$ vs. $0,20 \pm 0,34$ mV; $p = 0,068$) (slika 5.7.).

Tablica 5.3. Broj i udio ispitanika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika prema skupinama ispitanika.

| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 (%) | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 (%) | Zdravi ispitanici (C) N = 105 (%) | SVI |
|---|--|--|--------------------------------------|----------------------|
| Spol | | | | |
| Muški | 58 (58,00 %) | 67 (50,00 %) | 39 (37,14 %) | 164 (48,38 %) |
| Ženski | 42 (42,00 %) | 67 (50,00 %) | 66 (62,86 %) | 175 (51,62 %) |
| Dobna skupina | | | | |
| 40-49 | 24 (24,00 %) | 23 (17,16 %) | 35 (33,33 %) | 82 (24,19 %) |
| 50-59 | 35 (35,00 %) | 57 (42,54 %) | 44 (41,90 %) | 136 (40,12 %) |
| 60-70 | 41 (41,00 %) | 54 (40,30 %) | 26 (24,76 %) | 121 (35,69 %) |
| Pušenje cigareta | | | | |
| Pušači | 35 (35,00 %) | 20 (14,93 %) | 11 (10,48 %) | 66 (19,47 %) |
| Nepušači | 65 (65,00 %) | 114 (85,07 %) | 94 (89,52 %) | 273 (80,53 %) |
| Predijabetes | | | | |
| Da | 70 (70,00 %) | 58 (43,28 %) | 41 (39,04 %) | 170 (50,15 %) |
| Ne | 30 (30,00 %) | 76 (56,71 %) | 64 (60,96 %) | 169 (49,85 %) |
| Vrijednosti LDL kolesterola | | | | |
| > 4,9 mmol/L | 14 (14,00 %) | 16 (11,94 %) | 11 (10,48 %) | 41 (12,09 %) |
| 2,6 – 4,9 mmol/L | 74 (74,00 %) | 90 (67,17 %) | 80 (76,19 %) | 244 (71,98 %) |
| 1,8 – 2,6 mmol/L | 10 (10,00 %) | 26 (19,40 %) | 11 (10,48 %) | 47 (13,86 %) |
| 1,4 – 1,8 mmol/L | 2 (2,00 %) | 2 (1,49 %) | 1 (0,95 %) | 5 (1,47 %) |
| Statinska terapija | | | | |
| Atorvastatin | 3 (3,00 %) | 5 (3,73 %) | 1 (0,95 %) | 9 (2,65 %) |
| Rosuvastatin | 5 (5,00 %) | 13 (9,70 %) | 4 (3,81 %) | 22 (6,49 %) |
| Simvastatin | 1 (1,00 %) | 1 (0,75 %) | 0 (0,00%) | 2 (0,59 %) |
| Bez terapije | 91 (91,00 %) | 115 (85,82 %) | 100 (95,23 %) | 306 (90,26 %) |
| Indeks tjelesne mase | | | | |
| ≤18,5 kg/m ² | 2 (2,00 %) | 1 (0,75 %) | 8 (7,62 %) | 11 (3,24 %) |
| 18,5 – 24,9 kg/m ² | 10 (10,00 %) | 38 (28,36 %) | 52 (49,53 %) | 100 (29,49 %) |
| 25,0 – 29,9 kg/m ² | 37 (37,00 %) | 53 (39,55 %) | 34 (32,38 %) | 124 (36,58 %) |
| ≥ 30,0 kg/m ² | 51 (51,00 %) | 42 (31,34 %) | 11 (10,47 %) | 104 (30,68 %) |
| Hiperuricemija (urati > 360 umol/L) | | | | |
| Da | 48 (48,00 %) | 47 (34,96 %) | 21 (20,00 %) | 116 (35,10 %) |
| Ne | 52 (52,00 %) | 87 (65,03 %) | 84 (80,00 %) | 223 (67,84 %) |
| Srčana frekvencija | | | | |
| ≤ 80 otkucaja/min | 71 (71,00 %) | 107 (79,85 %) | 90 (85,71 %) | 263 (79,06 %) |
| > 80 otkucaja/min | 29 (29,00 %) | 27 (20,15 %) | 15 (14,29 %) | 71 (20,94 %) |

5.5. Rezultati kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka

U četiri ispitanika (1,18 %) KMAT je ponovljen zbog graničnih vrijednosti AT-a i preciznije klasifikacije prema skupinama ispitanika, dok je u 11 ispitanika (3,24 %) mjerenje KMAT-om ponovljeno zbog neispravnosti izvedenog mjerenja (nedovoljan broj mjerenja, trajanje mjerenja kraće od 21 sat i dr.).

Najviše izmjerene prosječne vrijednosti AT-a i srčane frekvencije pomoću KMAT-a od svih promatranih skupina imali su ispitanici skupine A (tablica 5.4.). Više od polovice ispitanika ove skupine imalo je *non-dipper* profil (51 ispitanik, 51 %), a i udio ispitanika s inverznim *dipper* profilom bio je najveći (15 ispitanika, 15 %) u ovoj skupini. Svega četvrtina ispitanika skupine A imala je uredan *dipper* profil, dok je istovremeno on pronađen u više od polovice ispitanika skupine B i C (tablica 5.6.). U skupini zdravih ispitanika, kod njih 13 (12,38 %) je nađen sindrom bijele kute, 30 ispitanika imalo je *non-dipper* profil (28,57 %). Zbog definicije skupine C, svi ispitanici koji su eventualno mogli imati maskirnu hipertenziju nisu uključeni u istraživanje (tablica 5.5.). Slika 5.8. prikazuje razlike srčane frekvencije, glukoze natašte, eGFR i ITM-a prema profilu pada noćnog tlaka. Iako su razlike statistički neznačajne, ispitanici inverznog *dipper* profila pokazuju tendenciju višim vrijednostima srčane frekvencije, glukoze natašte i ITM-a te nižoj eGFR.

Tablica 5.4. Rezultati kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka prema skupinama ispitanika.

| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 | Zdravi ispitanici (C) N = 105 | P | |
|---------------------------|--|--|----------------------------------|-------------------------------|----------|
| | | | | SVI N = 339 | Post-hoc |
| SBP _{pr} (mmHg) | 150,11 (± 15,96) | 133,37 (± 9,96) | 117,52 (± 7,63) | 133,40 (± 17,10) [‡] | *†‡ |
| DBP _{pr} (mmHg) | 91,66 (± 12,02) | 79,21 (± 8,20) | 71,61 (± 6,63) | 84,16 (± 12,04) [‡] | *†‡ |
| MAP _{pr} (mmHg) | 111,14 (± 11,87) | 97,26 (± 8,12) | 86,91 (± 6,41) | 98,15 (± 13,01) [‡] | *†‡ |
| SBP _{dan} (mmHg) | 154,18 (± 16,52) | 137,55 (± 10,19) | 122,20 (± 7,57) | 137,70 (± 17,13) [‡] | *†‡ |
| DBP _{dan} (mmHg) | 95,17 (± 12,43) | 82,52 (± 8,37) | 75,77 (± 7,01) | 84,16 (± 12,11) [‡] | *†‡ |
| SBP _{noć} (mmHg) | 143,85 (± 17,12) | 124,76 (± 12,57) | 108,40 (± 10,26) | 125,32 (± 17,13) [‡] | *†‡ |
| DBP _{noć} (mmHg) | 85,95 (± 12,44) | 71,76 (± 8,94) | 63,73 (± 7,71) | 73,46 (± 13,11) [‡] | *†‡ |
| Pad noćnog tlaka (%) | 6,48 (± 8,12) | 9,21 (± 7,35) | 11,27 (± 5,65) | 9,04 (± 7,56) [‡] | *†‡ |
| Puls (otkucaja/min) | 76,50 (± 9,01) | 72,22 (± 9,62) | 71,72 (± 7,50) | 73,33 (± 9,04) [‡] | *†‡ |

SBP = sistolički krvni tlak; DBP = dijastolički krvni tlak; MAP = srednji krvni tlak; pr = prosječno. Jednosmjerna ANOVA ‡ = $p < 0,001$. Tukeyev post-hoc test, $P < 0,05$ simbol: * = A vs. B; † = B vs. C; ‡ = A vs. C; NS = nije značajno.

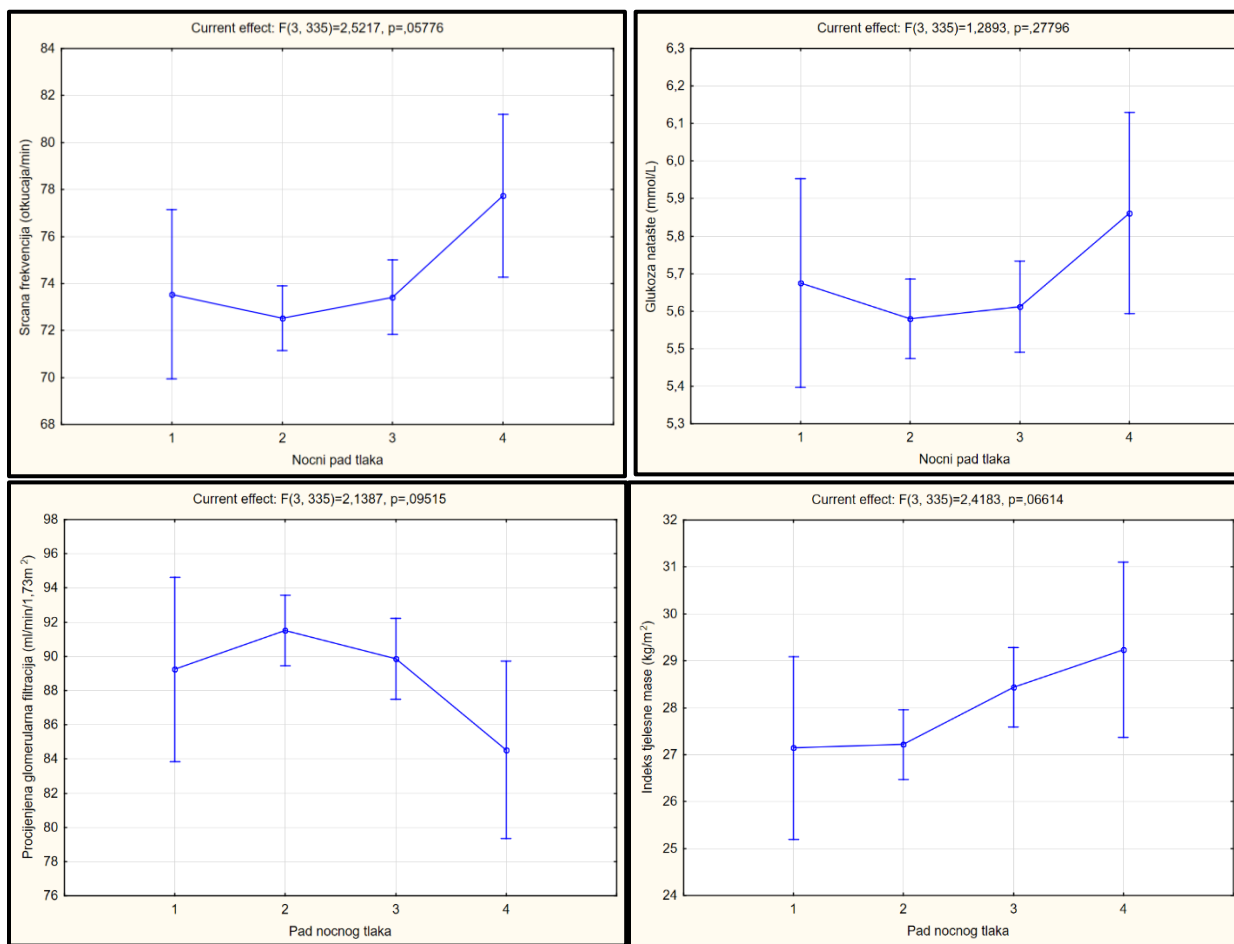
Tablica 5.5. Broj i udio ispitanika s posebnim oblicima arterijske hipertenzije prema skupinama.

| Posebni oblik arterijske hipertenzije | | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 (%) | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 (%) | Zdravi ispitanici (C) N = 105 (%) | SVI* N = 339 (%) |
|---------------------------------------|----|--|--|--------------------------------------|----------------------|
| Sindrom bijele kute | DA | / | / | 13 (12,38 %) | / |
| | NE | / | / | 92 (87,62 %) | / |
| Maskirna hipertenzija | DA | / | / | 0 (0,00 %) | / |
| | NE | / | / | 0 (0,00 %) | / |
| Maskirna nekontrolirana hipertenzija | DA | 11 (11,00 %) | 50 (37,31 %) | / | 61 (26,07 %) |
| | NE | 89 (89,00 %) | 84 (62,69 %) | / | 173 (73,93 %) |
| Rezistentna hipertenzija | DA | 45 (45,00 %) | 29 (21,64 %) | / | 74 (31,62 %) |
| | NE | 55 (55,00 %) | 105 (78,36 %) | / | 160 (68,38 %) |

*ukupni broj ispitanika (N) za skupinu maskirne nekontrolirane hipertenzije i rezistentne hipertenzije jest 234 (prema definiciji ne postoje u skupini zdravih ispitanika).

Tablica 5.6. Udio ispitanika prema profilu pada noćnog tlaka prema skupinama ispitanika.

| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 | Zdravi ispitanici (C) N = 105 | SVI N = 339 |
|---------------------------------------|--|--|----------------------------------|----------------------|
| Pad arterijskog tlaka noću (%) | | | | |
| Ekstremni dipper (> 20 %) | 7 (7,00 %) | 8 (5,97 %) | 4 (3,81 %) | 19 (5,60 %) |
| Dipper (10 - 20 %) | 27 (27,00 %) | 73 (54,48 %) | 69 (65,71 %) | 169 (49,85 %) |
| Non-dipper (0 - 10 %) | 51 (51,00 %) | 44 (32,83 %) | 30 (28,57 %) | 125 (36,87 %) |
| Inverzni dipper (< 0 %) | 15 (15,00 %) | 9 (6,71 %) | 2 (1,90 %) | 26 (7,67 %) |



Slika 5.8. Razlike u srčanoj frekvenciji (gore desno), glukozi natašte (gore desno), procijenjenoj glomerularnoj filtraciji (dolje lijevo) i indeksu tjelesne mase (dolje desno) ovisno o profilu pada noćnog tlaka. Skupine: 1 = ekstremni *dipper*, 2 = *dipper*, 3 = *non-dipper*, 4 = inverzni *dipper*. *Jednosmjerna ANOVA*.

5.6. Antihipertenzivna terapija

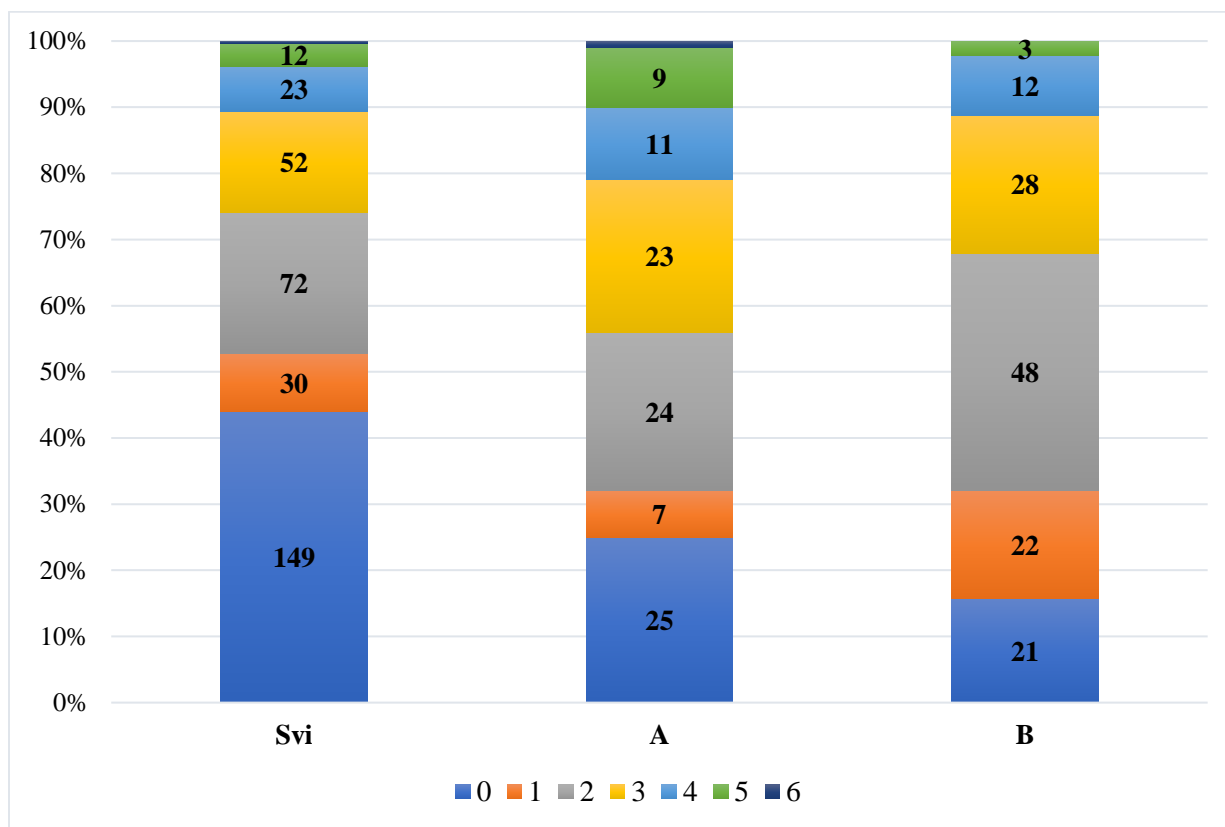
Ukupno 188 ispitanika skupine A i B (80,34 %) imao je propisanu stalnu antihipertenzivnu terapiju, dok je 12,39 % koristilo jedan antihipertenziv. Najčešće su bili korišteni inhibitori enzima angiotenzin konvertaze (ACEi) te blokatori kalcijevih kanala (CCB), a najmanje antagonisti aldosterona (A = 2, B = 3) i kombinacija adrenergičkog antagonista i agonista serotonina (A = 0, B = 1). Ispitanici skupine A su statistički značajno više imali propisane blokatore angiotenzinskih receptora (ARB) i agoniste imidazolinskih receptora u odnosu na skupinu B (tablica 5.7.). Četvrtina ispitanika skupine A nije uzimala antihipertenzive, dok je u skupini B udio ovakvih slučajeva bio nešto manji (15,67 %). Najčešće fiksne

kombinacije antihipertenziva bile su ACEi s CCB u 58 ispitanika (24,79 %) te trojna kombinacija (ACEi, CCB i tijazidima sličan diuretik) u 28 ispitanika (11,96 %). Fiksna kombinacija ARB s CCB pronađena je u devet ispitanika (3,85 %), a kombinacija ARB, CCD i tijazidima sličnim diuretikom u četiri ispitanika (1,71 %). Ukupan broj i udio antihipertenziva korištenih po ispitaniku prema skupinama prikazan je na slici 5.9.

Tablica 5.7. Antihipertenzivna terapija prema skupinama ispitanika.

| Antihipertenzivna terapija | | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 (%) | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 (%) | χ^2 test | SVI N = 234 (%) |
|--------------------------------------|----|--|--|---------------|----------------------|
| ACE inhibitori | DA | 54 (54,00 %) | 86 (64,18 %) | 0,116 | 140 (59,83 %) |
| | NE | 46 (46,00 %) | 48 (35,82 %) | | 94 (40,17 %) |
| ARB | DA | 15 (15,00 %) | 9 (6,72 %) | 0,039 | 24 (10,26 %) |
| | NE | 85 (85,00 %) | 125 (93,28 %) | | 210 (79,74 %) |
| Beta blokatori | DA | 28 (28,00 %) | 38 (28,36 %) | 0,952 | 66 (28,20 %) |
| | NE | 72 (72,00 %) | 96 (71,64 %) | | 168 (71,80 %) |
| CCB | DA | 58 (58,00 %) | 75 (55,97 %) | 0,756 | 133 (56,84 %) |
| | NE | 42 (42,00 %) | 59 (44,03 %) | | 101 (43,16 %) |
| Tijazidima slični diuretici | DA | 35 (35,00 %) | 42 (31,34 %) | 0,556 | 77 (32,90 %) |
| | NE | 65 (65,00 %) | 92 (68,66 %) | | 157 (67,10 %) |
| Antagonisti imidazolinskih receptora | DA | 27 (27,00 %) | 11 (8,21 %) | < 0,001 | 38 (16,24 %) |
| | NE | 73 (73,00 %) | 123 (91,79 %) | | 196 (83,76 %) |
| Bez terapije | DA | 25 (25,00 %) | 21 (15,67 %) | 0,076 | 46 (19,66 %) |
| | NE | 75 (75,00 %) | 113 (84,33 %) | | 188 (80,34 %) |
| Monoterapija | DA | 7 (7,00 %) | 22 (16,42 %) | 0,031 | 29 (12,39 %) |
| | NE | 93 (93,00 %) | 112 (83,58 %) | | 205 (87,61 %) |

ACE = enzim angiotenzin konvertaza; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; CCB = blokatori kalcijevih kanala.



Slika 5.9. Broj i udio korištenih antihipertenzivnih lijekova po ispitaniku prema skupinama. A = hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom; B = hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije.

Broj propisanih antihipertenzivnih lijekova bio je veći što su ispitanici bili stariji ($p < 0,001$). Između vrijednosti PWV-a u ispitanika s različitim brojem antihipertenziva nisu pronađene značajne razlike ($p = 0,532$). Amplituda R_{aVL} značajno se razlikovala prema broju korištenih lijekova pri čemu su ispitanici s jednim antihipertenzivnim lijekom imali najnižu ($0,51 \pm 0,31$ mV), a ispitanici s pet antihipertenziva imali najvišu amplitudu R_{aVL} ($0,83 \pm 0,20$ mV; $p = 0,005$), bez značajnih razlika između dobnih skupina ($p = 0,693$). Isto je primijećeno s Cornellovim indeksom ($p = 0,006$), dok u vrijednostima Sokolow-Lyonov indeksa nije bilo razlike prema broju propisanih antihipertenziva ($p = 0,441$). Ispitanici s većim brojem antihipertenziva imali su veći SCORE i SCORE 2 KV rizik ($p < 0,001$).

5.7. Krutost arterija

Prosječan PWV u svih ispitanika iznosio je $8,55 \pm 1,31$ m/s sa značajnim razlikama između dobnih skupina i skupina prema KMAT-u. Ispitanici skupine A imali su statistički najviši prosječni PWV, ePWV, brahijalni AT, centralni AT ($p < 0,001$) i AIx ($p < 0,01$) od svih skupina ispitanika prema KMAT-u. Ipak, AIx bio je najniži u skupini B (tablica 5.8.). Vrijednosti ePWV bile su statistički značajno više od mjerenih vrijednosti PWV-a (t-test za zavisne varijable, razlika prosjeka = 0,654; 95 % interval pouzdanosti 0,57 – 0,74; $t = 14,965$; $p < 0,001$).

Tablica 5.8. Prosječne vrijednosti parametara mjerenih oscilometrijskom metodom.

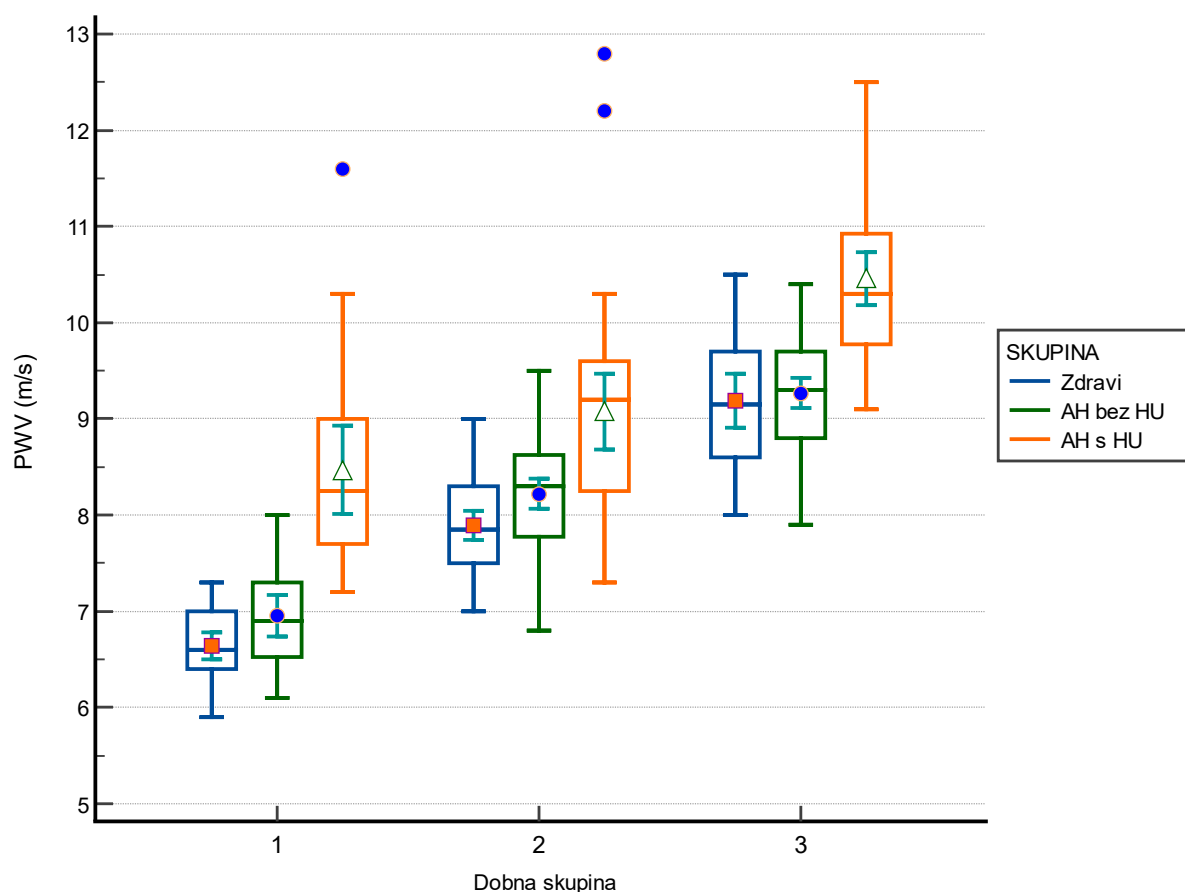
| Oscilometrijski izmjereni parametri | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 (\pm SD) | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 (\pm SD) | Zdravi ispitanici (C) N = 105 (\pm SD) | P | |
|-------------------------------------|--|--|--|------------------------------------|----------|
| | | | | SVI N = 339 (\pm SD) | Post-hoc |
| PWV (m/s) | 9,50 (\pm 1,32) | 8,42 (\pm 0,99) | 7,79 (\pm 1,10) | 8,55 (\pm 1,31) [‡] | *†‡ |
| ePWV (m/s) | 10,08 (\pm 1,25) | 9,25 (\pm 0,93) | 8,29 (\pm 0,92) | 9,20 (\pm 1,24) [‡] | *†‡ |
| bSBP (mmHg) | 164,15 (\pm 21,28) | 134,13 (\pm 13,71) | 124,79 (\pm 11,57) | 140,09 (\pm 22,49) [‡] | *†‡ |
| bDBP (mmHg) | 101,06 (\pm 15,41) | 86,09 (\pm 11,36) | 79,33 (\pm 9,92) | 88,42 (\pm 15,02) [‡] | *†‡ |
| MAP (mmHg) | 125,57 (\pm 16,15) | 108,06 (\pm 11,49) | 100,32 (\pm 10,79) | 110,83 (\pm 16,30) [‡] | *†‡ |
| bPP (mmHg) | 62,95 (\pm 17,06) | 47,95 (\pm 10,31) | 45,55 (\pm 11,27) | 51,63 (\pm 14,86) [‡] | *‡ |
| cSBP (mmHg) | 150,29 (\pm 19,69) | 123,83 (\pm 13,07) | 116,32 (\pm 11,09) | 129,31 (\pm 20,33) [‡] | *†‡ |
| cDBP (mmHg) | 102,48 (\pm 15,52) | 87,48 (\pm 11,28) | 79,85 (\pm 9,70) | 89,54 (\pm 15,17) [‡] | *†‡ |
| cPP (mmHg) | 48,00 (\pm 13,74) | 36,33 (\pm 11,29) | 36,91 (\pm 11,64) | 39,95 (\pm 12,45) [‡] | *‡ |
| AIx (%) | 27,04 (\pm 9,33) | 22,83 (\pm 13,08) | 25,08 (\pm 12,18) | 24,77 (\pm 11,90) [‡] | * |

PWV = brzina pulsog vala; ePWV = procijenjena brzina pulsog vala; bSBP = brahijalni sistolički arterijski tlak; bDBP = brahijalni dijastolički arterijski tlak; MAP = srednji arterijski tlak; bPP = brahijalni pulsni tlak; cSBP = centralni sistolički arterijski tlak; cDBP = centralni dijastolički arterijski tlak; cPP = centralni pulsni tlak; AIx = augmentacijski indeks. Jednosmjerna ANOVA ‡ = $p < 0,01$. Tukeyev post-hoc test, $p < 0,05$ simbol: * = A vs. B; † = B vs. C; ‡ = A vs. C.

5.7.1. Krutost arterija prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama

Prosječni PWV ispitanika skupine A u dobi od 40 - 49 godina bio je sličan prosječnom PWV-u ispitanika skupine B u dobi od 50 - 59 godina ($8,46 \pm 1,09$ vs. $8,22 \pm 0,58$ m/s; $p = 0,898$). U ispitanika skupine A u dobi od 50 – 59 godina pronađene su slične vrijednosti PWV-a onima u ispitanika skupine B u dobi od 60 – 70 godina ($9,07 \pm 1,15$ vs. $9,26 \pm 0,57$ m/s; $p = 0,953$) (slika 5.10, tablica 5.10.). Slijedom navedenog,

arterije ispitanika skupine A bile su oko 10 godina starije od njihove biološke dobi. Najniži PWV imali su ispitanici skupine C u svim dobnim skupinama (slika 5.10.). Sveukupni ANOVA model za PWV prema dobnj skupini i skupini ispitanika prema KMAT-u bio je statistički značajan ($F = 2,451$; $p = 0,046$). Kolmogorov-Smirnovovim testom nije utvrđena normalna distribucija vrijednosti PWV-a podjelom po dobnim skupinama i skupinama ispitanika (udaljenost = 0,094; $p < 0,001$), no prema dobnim skupinama i skupina pada noćnog tlaka jest (udaljenost = 0,031; $p > 0,100$). Razina značajnosti je provjerena Kruskal – Wallisovim testom te su dobiveni rezultati bili vrlo slični onima dobivenima ANOVA-om.



Slika 5.10. Grafički prikaz vrijednosti brzine pulsog vala (PWV) po dobnim skupinama i skupinama ispitanika prema rezultatima kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija. Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

Tablica 5.9. Vrijednosti brzine pulsog vala (PWV) unutar dobnih skupina podijeljenih na skupine ispitanika.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | PWV (m/s) | | 95% CI |
|----------------|---------------|----|------------------|-------------------|---------------|
| | | | Prosjek \pm SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Zdravi (C) | 35 | 6,64 \pm 0,40 | 6,6 [6,4 - 7,0] | 6,50 - 6,78 |
| | AH bez HU (B) | 23 | 6,96 \pm 0,50 | 6,9 [6,5 - 7,3] | 6,74 - 7,17 |
| | AH s HU (A) | 24 | 8,47 \pm 1,09 | 8,3 [7,7 - 9,0] | 8,01 - 8,93 |
| 50 - 59 godina | Zdravi (C) | 44 | 7,89 \pm 0,51 | 7,8 [7,5 - 8,3] | 7,74 - 8,05 |
| | AH bez HU (B) | 57 | 8,22 \pm 0,59 | 8,3 [7,8 - 8,6] | 8,06 - 8,37 |
| | AH s HU (A) | 35 | 9,08 \pm 1,15 | 9,2 [8,2 - 9,6] | 8,68 - 9,47 |
| 60 - 70 godina | Zdravi (C) | 26 | 9,19 \pm 0,69 | 9,1 [8,6 - 9,7] | 8,97 - 9,47 |
| | AH bez HU (B) | 54 | 9,27 \pm 0,57 | 9,3 [8,8 - 9,7] | 9,11 - 9,42 |
| | AH s HU (A) | 41 | 10,46 \pm 0,88 | 10,3 [9,8 - 10,9] | 10,18 - 10,74 |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; PWV = brzina pulsog vala; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon; AH = arterijska hipertenzija, HU = hipertenzivna urgencija.

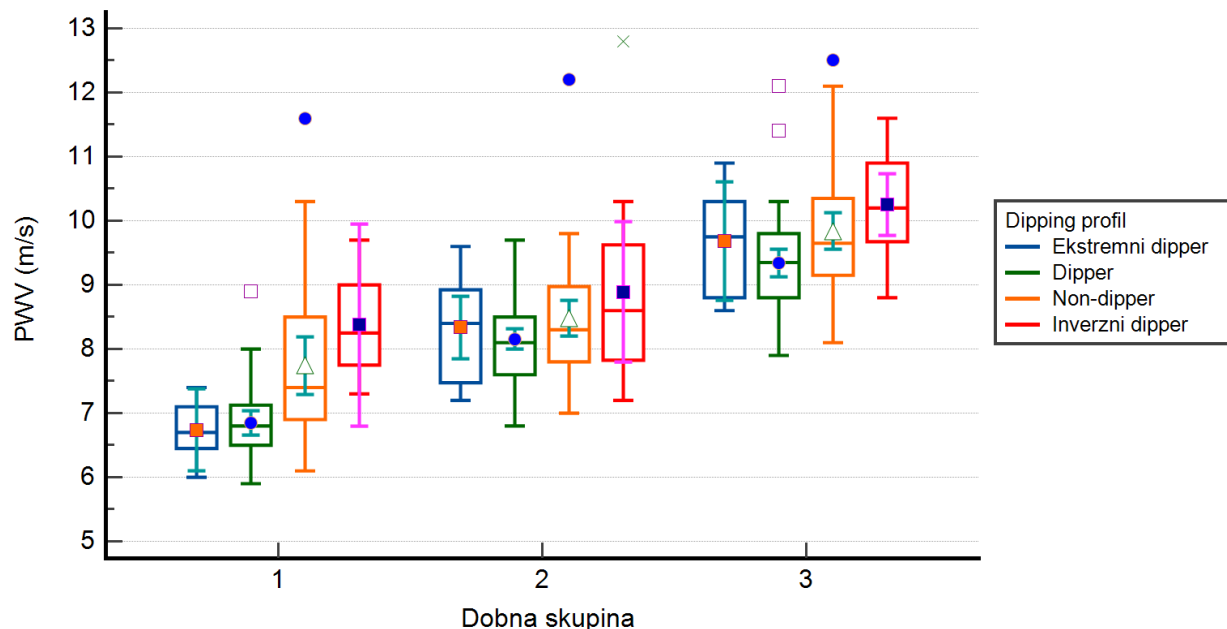
Tablica 5.10. Razina značajnosti (Tukey *post-hoc* test) za PWV u pojedinoj dobnj skupini podijeljenog na skupine ispitanika prema kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka.

| KMAT skupine | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | |
|----------------|-----------|----------|--------------|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|--------------|---------|
| 40 - 49 godina | Zdravi | A | 0,791 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | |
| | AH bez HU | B | 0,791 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | |
| | AH s HU | C | < 0,001 | < 0,001 | | 0,048 | 0,898 | 0,040 | 0,013 | < 0,001 | < 0,001 |
| 50 - 59 godina | Zdravi | D | < 0,001 | < 0,001 | 0,048 | | 0,380 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | E | < 0,001 | < 0,001 | 0,898 | 0,380 | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH s HU | F | < 0,001 | < 0,001 | 0,040 | < 0,001 | < 0,001 | | 1,000 | 0,953 | < 0,001 |
| 60 - 70 godina | Zdravi | G | < 0,001 | < 0,001 | 0,013 | < 0,001 | < 0,001 | 1,000 | | 1,000 | < 0,001 |
| | AH bez HU | H | < 0,001 | < 0,001 | 0,000 | < 0,001 | < 0,001 | 0,953 | 1,000 | | < 0,001 |
| | AH s HU | I | < 0,001 | < 0,001 | 0,000 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija.

5.7.2. Krutost arterija prema dobnim skupinama i padu noćnog tlaka

Značajno najniži PWV zabilježen je u ispitanika s normalnim *dipper* profilom u svim dobnim skupinama neovisno o vrijednostima AT-a (slika 5.11.). Analizom svih skupina pada noćnog tlaka jednosmjernom ANOVA-om utvrđena je značajna razlika između sve četiri promatrane skupine (ekstremni *dipper* $8,70 \pm 1,16$ m/s vs. *dipper* $8,18 \pm 1,17$ m/s vs. non-*dipper* $8,82 \pm 1,34$ m/s, inverzni *dipper* $9,48 \pm 1,44$ m/s; $F = 12,56$; $p < 0,001$). Analizom podskupina (Tukeyev test) utvrđene su značajne razlike između PWV-a u ispitanika s *dipper* i non-*dipper* profilom ($p = 0,002$) te *dipper* i inverznog *dipper* profila ($p < 0,001$). Daljnjom analizom utvrđene su značajne razlike između PWV-a u ispitanika s *dipper* i non-*dipper* profilom unutar dobne skupine od 40 – 49 godina ($6,84 \pm 0,61$ vs. $7,81 \pm 1,26$; $p < 0,001$) te između *dipper*a i inverznog *dipper* profila unutar dobne skupine od 60 – 70 godina ($9,34 \pm 0,78$ vs. $10,25 \pm 0,79$; $p = 0,039$). Vrijednosti PWV-a non-*dipper*a dobne skupine 40 – 49 godina nisu bile značajno različite od PWV-a ekstremnih *dipper*a i *dipper*a dobne skupine 50 – 59 godina (tablica 5.12.). Vrijednosti izmjereno PWV-a prema dobnim skupinama i skupinama noćnog pada tlaka prema KMAT-u prikazuje tablica 5.11.



Slika 5.11. Grafički prikaz vrijednosti brzine pulsog vala (PWV) po dobnim skupinama i skupinama pada noćnog tlaka prema rezultatima kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

Tablica 5.11. Vrijednosti brzine pulsno vala (PWV) unutar dobnih skupina podijeljenih prema profilu pada noćnog tlaka.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | PWV (m/s) | | 95% CI |
|----------------|-------------------------|----|------------------|-------------------|--------------|
| | | | Prosjek \pm SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 5 | 6,74 \pm 0,52 | 6,7 [6,6 – 7,0] | 6,09 – 7,38 |
| | <i>Dipper</i> | 41 | 6,84 \pm 0,61 | 6,8 [6,5 – 7,1] | 6,55 – 7,04 |
| | <i>Non-dipper</i> | 34 | 7,81 \pm 1,26 | 7,7 [6,9 – 8,6] | 7,37 – 8,26 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 2 | 8,27 \pm 0,64 | 8,2 [7,5 – 8,4] | 2,03 – 13,47 |
| 50 - 59 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 13 | 8,33 \pm 0,81 | 8,4 [7,5 – 8,9] | 7,85 – 8,82 |
| | <i>Dipper</i> | 69 | 8,15 \pm 0,65 | 8,1 [7,6 – 8,5] | 7,99 – 8,31 |
| | <i>Non-dipper</i> | 43 | 8,47 \pm 0,90 | 8,3 [7,8 – 9,0] | 8,20 – 8,76 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 11 | 8,89 \pm 1,63 | 8,6 [7,8 – 9,8] | 7,79 – 9,98 |
| 60 - 70 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 6 | 9,68 \pm 0,87 | 9,7 [8,8 – 10,3] | 8,76 – 10,60 |
| | <i>Dipper</i> | 54 | 9,34 \pm 0,78 | 9,3 [8,8 – 9,8] | 9,13 – 9,55 |
| | <i>Non-dipper</i> | 48 | 9,84 \pm 0,97 | 9,6 [9,1 – 10,3] | 9,56 – 10,12 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 13 | 10,25 \pm 0,79 | 10,2 [9,7 – 10,9] | 9,77 – 10,74 |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; PWV = brzina pulsno vala; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon.

Tablica 5.12. Razina značajnosti (Tukeyev *post-hoc* test) za brzinu pulsno vala (PWV) prema profilu pada noćnog tlaka podijeljene na dobne skupine.

| KMAT skupine | | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L |
|----------------|----|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 40 – 49 godina | ED | A | | 1,000 | 0,316 | 0,970 | 0,029 | 0,027 | 0,002 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | D | B | 1,000 | | < 0,001 | 0,962 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | ND | C | 0,316 | < 0,001 | | 0,570 | 0,809 | 0,797 | 0,049 | 0,023 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | ID | D | 0,970 | 0,962 | 0,570 | | 0,999 | 1,000 | 0,993 | 0,878 | 0,237 | 0,340 | 0,048 | 0,010 |
| 50 – 60 godina | ED | E | 0,029 | < 0,001 | 0,809 | 0,999 | | 1,000 | 1,000 | 0,934 | 0,086 | 0,013 | < 0,001 | < 0,001 |
| | D | F | 0,027 | < 0,001 | 0,797 | 1,000 | 1,000 | | 0,768 | 0,300 | 0,003 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | ND | G | 0,002 | < 0,001 | 0,049 | 0,993 | 1,000 | 0,768 | | 0,968 | 0,076 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | ID | H | < 0,001 | < 0,001 | 0,023 | 0,878 | 0,934 | 0,300 | 0,968 | | 0,836 | 0,930 | 0,058 | 0,009 |
| 60 – 70 godina | ED | I | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,237 | 0,086 | 0,003 | 0,076 | 0,836 | | 0,999 | 1,000 | 0,978 |
| | D | J | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,340 | 0,013 | < 0,001 | < 0,001 | 0,930 | 0,999 | | 0,157 | 0,039 |
| | ND | K | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,048 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,058 | 1,000 | 0,157 | | 0,943 |
| | ID | L | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,010 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,009 | 0,978 | 0,039 | 0,943 | |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; ED = ekstremni dipper; D = dipper; ND = non-dipper; ID = inverzni dipper.

5.7.3. Krutost arterija prema skupina ispitanika i padu noćnog tlaka

Podjelom ispitanika prema skupinama KMAT-a i padu noćnog tlaka značajno više vrijednosti PWV-a pronađene su u skupini zdravih ispitanika s *non-dipper* profilom u odnosu na *dipper* profil (8,25 vs. 7,62 m/s; $p < 0,01$). U skupini hipertenzivnih bolesnika bez HU razlike između profila pada noćnog tlaka nisu bile značajne, dok je u hipertenzivnih bolesnika s HU pronađena tendencija višim vrijednostima PWV-a u skupini *non-dipper* profila u odnosu na *dipper* profil. Dodatnom podjelom ispitanika prema dobnim skupinama, izmjerena vrijednost PWV-a je gotovo u svakoj skupini bila neznajno viša u ispitanika s *non-dipper* profilom nego s *dipper* profilom. (tablica 5.13.). Zbog premalog broja ispitanika s inverznim i ekstremnim *dipper* profilom adekvatna analiza PWV-a prema zadanim kriterijima nije bila moguća.

Tablica 5.13. Vrijednosti brzine pulsog vala između ispitanika s *dipper* i *non-dipper* profilom prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama.

| Dobna skupina | <i>Dipper</i> | | <i>Non - dipper</i> | | P |
|--|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------|
| | N | PWV (m/s) \pm SD | N | PWV (m/s) \pm SD | |
| Zdravi ispitanici | | | | | |
| Svi | 65 | 7,62 \pm 1,08 | 30 | 8,25 \pm 1,09 | < 0,01 |
| 40 – 49 godina | 27 | 6,62 \pm 0,40 | 5 | 6,78 \pm 0,41 | 0,423 |
| 50 – 59 godina | 22 | 7,81 \pm 0,44 | 15 | 7,99 \pm 0,50 | 0,276 |
| 60 – 70 godina | 16 | 9,06 \pm 0,62 | 10 | 9,39 \pm 0,78 | 0,248 |
| Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije | | | | | |
| Svi | 72 | 8,41 \pm 0,94 | 44 | 8,42 \pm 1,08 | 0,971 |
| 40 – 49 godina | 11 | 7,04 \pm 0,55 | 10 | 6,87 \pm 0,48 | 0,473 |
| 50 – 59 godina | 32 | 8,16 \pm 0,56 | 17 | 8,41 \pm 0,59 | 0,154 |
| 60 – 70 godina | 29 | 9,20 \pm 0,59 | 17 | 9,33 \pm 0,54 | 0,458 |
| Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom | | | | | |
| Svi | 27 | 9,13 \pm 1,16 | 51 | 9,50 \pm 1,38 | 0,234 |
| 40 – 49 godina | 3 | 8,17 \pm 0,64 | 19 | 8,54 \pm 1,68 | 0,557 |
| 50 – 59 godina | 15 | 8,63 \pm 0,81 | 11 | 9,25 \pm 1,22 | 0,132 |
| 60 – 70 godina | 9 | 10,28 \pm 0,92 | 21 | 10,47 \pm 1,01 | 0,632 |

PWV = brzina pulsog vala; \bar{x} = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija.

5.8. Amplituda R zupca u odvodu aVL, Sokolow-Lyonov i Cornellov indeks

Prosječne vrijednosti Sokolow-Lyonovog i Cornellovog indeksa bile su najviše u skupini A, a šest (1,77 %), odnosno pet ispitanika (1,47 %), prema ovim indeksima ispunjavalo kriterije za LVH. S druge strane, trećina svih ispitanika imala je R_{aVL} veći od 0,7 mV (visok KV rizik), samo osam ispitanika (2,36 %) zadovoljilo je kriterij za mogući LVH ($> 1,1$ mV). Sve razlike u vrijednostima navedenih parametara bile su statistički značajne prema ANOVA-i ($F = 110,8$; $p < 0,001$), a prikazane su u tablici 5.14.

Tablica 5.14. Elektrokardiografske karakteristike ispitanika prema skupinama kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka.

| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 | Zdravi ispitanici (C) N = 105 | SVI N = 339 |
|--|--|--|----------------------------------|----------------------|
| Prosječne vrijednosti (\pm SD) | | | | |
| Sokolow-Lyonov indeks (mV) | 2,34 (\pm 0,66) | 1,93 (\pm 0,57) | 1,91 (\pm 0,55) | 2,01 (\pm 0,60)* |
| Cornellov indeks (mV) | 1,54 (\pm 0,57) | 1,33 (\pm 0,54) | 0,96 (\pm 0,48) | 1,25 (\pm 0,57)* |
| Amplituda R_{aVL} (mV) | 0,76 (\pm 0,24) | 0,49 (\pm 0,27) | 0,22 (\pm 0,25) | 0,49 (\pm 0,33)* |
| Broj ispitanika po skupinama (%) | | | | |
| $R_{aVL} < 0,4$ mV | 7 (7,00 %) | 43 (32,09 %) | 77 (73,33 %) | 127 (37,46 %) |
| $R_{aVL} 0,4 - 0,7$ mV | 24 (24,00 %) | 60 (44,78 %) | 24 (22,86 %) | 108 (31,86 %) |
| $R_{aVL} > 0,7$ mV | 69 (69,00 %) | 31 (23,13 %) | 4 (3,81 %) | 104 (30,68 %) |

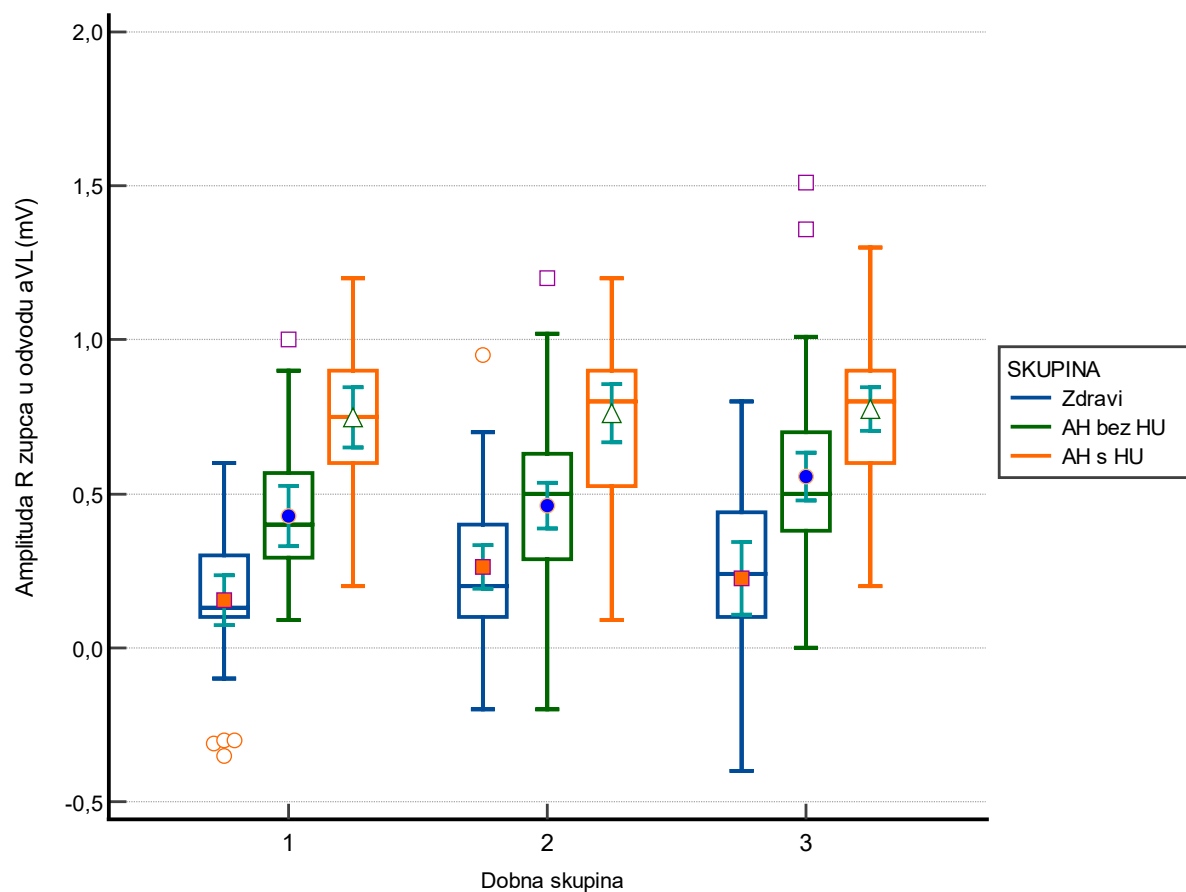
R_{aVL} = amplituda R zupca u odvodu aVL elektrokardiograma; * $p < 0,001$, ANOVA.

5.8.1. Amplituda R zupca u odvodu aVL prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama

Kolmogorov-Smirnovovim testom nije utvrđena normalna distribucija vrijednosti R_{aVL} -a podjelom po dobnim skupinama i skupinama ispitanika (udaljenost = 0,063; $p = 0,002$), no prema dobnim skupinama i skupina pada noćnog tlaka jest (udaljenost = 0,036; $p > 0,100$). Budući da su rezultati Kruskal-Wallisovim testom i ANOVA-om pokazivali podjednake rezultate, prikazani su rezultati ANOVA-e, dok su na grafu istaknuti i prosjek \pm standardna devijacija i medijan s interkvartilnim rasponom.

Analizom R_{aVL} prema dobnim skupinama nisu utvrđene statistički značajne razlike ($0,41 \pm 0,34$ mV [40 – 49 godina] vs. $0,47 \pm 0,32$ mV [50 – 59 godina] vs. $0,56 \pm 0,33$ mV [60 – 70 godina]); jednosmjerna

ANOVA; $F = 2,000$; $p = 0,144$). Dodatnom podjelom prema skupinama ispitanika prema KMAT-u, uočene su statistički značajne razlike R_{aVL} unutar iste dobne skupine, dok razlika u R_{aVL} između istih skupina ispitanika prema KMATu između dobnih skupina nije bilo. U svim dobnim skupinama, najniže vrijednosti R_{aVL} imali su ispitanici skupine C (slika 5.12., tablice 5.15. i 5.16.).



Slika 5.12. Vrijednosti amplitude R zupca u odvodu aVL prema dobnim skupinama i skupinama ispitanika prema rezultatima kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka. (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija. Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

Tablica 5.15. Vrijednosti R zupca u odvodu aVL elektrokardiograma (R_{aVL}) unutar dobnih skupina podijeljenih na skupine ispitanika.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | R_{aVL} (mV) | | 95% CI |
|----------------|---------------|----|-------------------|--------------------|-------------|
| | | | Prosjeak \pm SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Zdravi (C) | 35 | 0,15 \pm 0,24 | 0,13 [0,10 – 0,30] | 0,07 – 0,24 |
| | AH bez HU (B) | 23 | 0,43 \pm 0,26 | 0,40 [0,29 – 0,59] | 0,33 – 0,53 |
| | AH s HU (A) | 24 | 0,75 \pm 0,23 | 0,75 [0,60 – 0,90] | 0,65 – 0,33 |
| 50 - 59 godina | Zdravi (C) | 44 | 0,26 \pm 0,23 | 0,20 [0,10 – 0,40] | 0,19 – 0,33 |
| | AH bez HU (B) | 57 | 0,46 \pm 0,27 | 0,50 [0,30 – 0,61] | 0,39 – 0,53 |
| | AH s HU (A) | 35 | 0,76 \pm 0,28 | 0,80 [0,50 – 0,90] | 0,67 – 0,86 |
| 60 - 70 godina | Zdravi (C) | 26 | 0,22 \pm 0,29 | 0,24 [0,10 – 0,44] | 0,11 – 0,34 |
| | AH bez HU (B) | 54 | 0,55 \pm 0,28 | 0,50 [0,38 – 0,70] | 0,48 – 0,63 |
| | AH s HU (A) | 41 | 0,77 \pm 0,23 | 0,80 [0,60 – 0,90] | 0,70 – 0,84 |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; PWV = brzina pulsog vala; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon; AH = arterijska hipertenzija, HU = hipertenzivna urgencija.

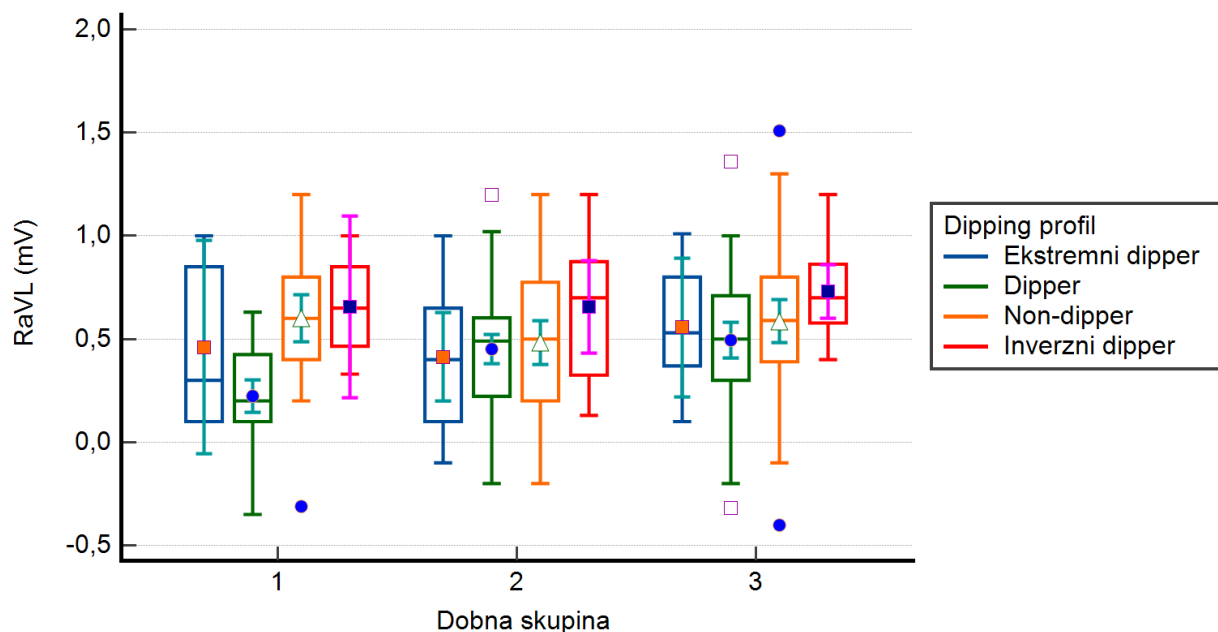
Tablica 5.16. Razina značajnosti (Tukeyev *post-hoc* test) za R zubac u odvodu aVL u pojedinoj dobnj skupini podijeljenog na skupine ispitanika prema kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka.

| KMAT skupine | | | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|----------------|-----------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 40 – 49 godina | Zdravi | A | | 0,002 | < 0,001 | 0,660 | < 0,001 | < 0,001 | 0,980 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | B | 0,002 | | 0,001 | 0,216 | 1,000 | < 0,001 | 0,125 | 0,561 | < 0,001 |
| | AH s HU | C | < 0,001 | 0,001 | | < 0,001 | < 0,001 | 1,000 | < 0,001 | 0,056 | 1,000 |
| 50 – 59 godina | Zdravi | D | 0,660 | 0,216 | < 0,001 | | 0,003 | < 0,001 | 1,000 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | E | < 0,001 | 1,000 | < 0,001 | 0,003 | | < 0,001 | 0,003 | 0,599 | < 0,001 |
| | AH s HU | F | < 0,001 | < 0,001 | 1,000 | < 0,001 | < 0,001 | | < 0,001 | 0,007 | 1,000 |
| 60 – 70 godina | Zdravi | G | 0,980 | 0,125 | < 0,001 | 1,000 | 0,003 | < 0,001 | | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | H | < 0,001 | 0,561 | 0,056 | < 0,001 | 0,599 | 0,007 | < 0,001 | | 0,001 |
| | AH s HU | I | < 0,001 | < 0,001 | 1,000 | < 0,001 | < 0,001 | 1,000 | < 0,001 | 0,001 | |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija.

5.8.2. Amplituda R zupca u odvodu aVL prema dobnim skupinama i padu noćnog tlaka

Najniže vrijednosti R_{aVL} -a pronađene u skupini ispitanika urednog *dipper* profila, a najviše u skupini inverznog *dipper* profila, dok su razlike između svih ispitanika prema padu noćnog tlaka bile statistički značajne ($0,46 \pm 0,35$ mV [ekstremni dipperi] vs. $0,41 \pm 0,31$ mV [dipperi] vs. $0,56 \pm 0,34$ mV [non-dipperi] vs. $0,69 \pm 0,26$ mV [inverzni dipperi]; jednosmjerna ANOVA, $F = 8,541$; $p < 0,001$). Dodatnom podjelom prema dobnim skupinama razlike ostaju statistički značajne (faktorska ANOVA, $F = 2,514$; $p = 0,022$), a najizraženije su između urednog *dipper* profila i *non-dipper* profila ($p < 0,001$) te između urednog *dipper* profila i inverznog *dipper* profila ($p = 0,043$) (slika 5.13). Deskriptivnu statistiku ispitanika prema ovoj podjeli prikazuje tablica 5.17. dok je *post-hoc* analiza Tukeyevim testom prikazana u tablici 5.18.



Slika 5.13. Vrijednosti amplitude R zupca u odvodu aVL prema dobnim skupinama i skupinama pada noćnog tlaka (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

Tablica 5.17. Vrijednosti amplitude R zupca u odvodu aVL elektrokardiograma (R_{aVL}) unutar dobnih skupina podijeljenih prema profilu pada noćnog tlaka.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | R_{aVL} (mV) | | 95% CI |
|----------------|-------------------------|----|------------------|-----------------|-------------|
| | | | Prosjek \pm SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 5 | 0,46 \pm 0,41 | 0,3 [0,1 - 0,8] | 0,05 - 0,98 |
| | <i>Dipper</i> | 41 | 0,22 \pm 0,25 | 0,2 [0,1 - 0,4] | 0,14 - 0,30 |
| | <i>Non-dipper</i> | 34 | 0,60 \pm 0,31 | 0,6 [0,4 - 0,8] | 0,49 - 0,71 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 2 | 0,65 \pm 0,07 | 0,6 [0,6 - 0,7] | 0,01 - 1,28 |
| 50 - 59 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 13 | 0,41 \pm 0,35 | 0,4 [0,1 - 0,6] | 0,19 - 0,63 |
| | <i>Dipper</i> | 69 | 0,45 \pm 0,29 | 0,5 [0,2 - 0,6] | 0,38 - 0,52 |
| | <i>Non-dipper</i> | 43 | 0,49 \pm 0,34 | 0,5 [0,2 - 0,8] | 0,38 - 0,58 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 11 | 0,56 \pm 0,33 | 0,7 [0,3 - 0,9] | 0,43 - 0,88 |
| 60 - 70 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 6 | 0,56 \pm 0,32 | 0,5 [0,3 - 0,8] | 0,22 - 0,89 |
| | <i>Dipper</i> | 54 | 0,49 \pm 0,32 | 0,5 [0,3 - 0,7] | 0,41 - 0,58 |
| | <i>Non-dipper</i> | 48 | 0,59 \pm 0,36 | 0,6 [0,4 - 0,8] | 0,48 - 0,69 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 13 | 0,73 \pm 0,22 | 0,7 [0,6 - 0,9] | 0,59 - 0,86 |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; PWV = brzina pulsno vala; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon.

Tablica 5.18. Razina značajnosti (Tukeyev *post-hoc* test) za amplitudu R zupca u odvodu aVL (R_{aVL}) prema profilu pada noćnog tlaka podijeljenih na dobne skupine.

| KMAT skupine | | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | |
|----------------|----|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 40 - 49 godina | ED | A | 0,915 | 0,999 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,992 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,898 | |
| | D | B | 0,915 | < 0,001 | 0,779 | 0,765 | 0,013 | 0,009 | 0,003 | 0,393 | 0,002 | < 0,001 | < 0,001 | |
| | ND | C | 0,999 | < 0,001 | | 1,000 | 0,790 | 0,471 | 0,889 | 1,000 | 1,000 | 0,913 | 1,000 | 0,986 |
| | ID | D | 1,000 | 0,779 | 1,000 | | 0,998 | 0,999 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| 50 - 60 godina | ED | E | 1,000 | 0,765 | 0,790 | 0,998 | | 1,000 | 1,000 | 0,767 | 0,999 | 1,000 | 0,846 | 0,300 |
| | D | F | 1,000 | 0,013 | 0,471 | 0,999 | 1,000 | | 1,000 | 0,684 | 1,000 | 1,000 | 0,498 | 0,130 |
| | ND | G | 1,000 | 0,009 | 0,889 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | 0,900 | 1,000 | 1,000 | 0,930 | 0,358 |
| | ID | H | 0,992 | 0,003 | 1,000 | 1,000 | 0,767 | 0,684 | 0,900 | | 1,000 | 0,921 | 1,000 | 1,000 |
| 60 - 70 godina | ED | I | 1,000 | 0,393 | 1,000 | 1,000 | 0,999 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | | 1,000 | 1,000 | 0,994 |
| | D | J | 1,000 | 0,002 | 0,913 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,921 | 1,000 | | 0,949 | 0,384 |
| | ND | K | 1,000 | < 0,001 | 1,000 | 1,000 | 0,846 | 0,498 | 0,930 | 1,000 | 1,000 | 0,949 | | 0,949 |
| | ID | L | 0,898 | < 0,001 | 0,986 | 1,000 | 0,300 | 0,130 | 0,358 | 1,000 | 0,994 | 0,384 | 0,949 | |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; ED = ekstremni dipper; D = dipper; ND = non-dipper; ID = inverzni dipper.

5.8.3. Amplituda R zupca u odvodu aVL prema skupinama ispitanika i padu noćnog tlaka

Vrijednosti R_{aVL} -a su prema skupinama KMAT-a i padu noćnog tlaka u skupini hipertenzivnih ispitanika s HU bile značajno više u ispitanika s *non-dipper* profilom u odnosu na *dipper* profil (0,80 vs. 0,68 mV; $p < 0,05$). U skupini hipertenzivnih bolesnika bez HU i zdravih osoba razlike između profila pada noćnog tlaka nisu bile značajne. Uz prisutne manje varijacije izmjerenih vrijednosti, nije bilo značajnih razlika između R_{aVL} -a u ispitanika s *non-dipper* profilom u odnosu na *dipper* profil dodatnom podjelom na dobne skupine (tablica 5.19.). Zbog premalog broja ispitanika s inverznim i ekstremnim *dipper* profilom adekvatna analiza PWV-a prema zadanim kriterijima nije bila moguća.

Tablica 5.19. Vrijednosti amplitude R zupca u odvodu aVL elektrokardiograma između ispitanika s *dipper* i *non-dipper* profilom prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama.

| Dobna skupina | <i>Dipper</i> | | <i>Non - dipper</i> | | P |
|--|---------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|-------|
| | N | R_{aVL} (mV) \pm SD | N | R_{aVL} (mV) \pm SD | |
| Zdravi ispitanici | | | | | |
| Svi | 65 | 0,20 \pm 0,25 | 30 | 0,21 \pm 0,26 | 0,945 |
| 40 – 49 godina | 27 | 0,14 \pm 0,24 | 5 | 0,20 \pm 0,29 | 0,672 |
| 50 – 59 godina | 22 | 0,13 \pm 0,11 | 15 | 0,25 \pm 0,23 | 0,144 |
| 60 – 70 godina | 16 | 0,26 \pm 0,29 | 10 | 0,16 \pm 0,29 | 0,406 |
| Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije | | | | | |
| Svi | 72 | 0,49 \pm 0,28 | 44 | 0,51 \pm 0,26 | 0,659 |
| 40 – 49 godina | 11 | 0,35 \pm 0,19 | 10 | 0,45 \pm 0,18 | 0,246 |
| 50 – 59 godina | 32 | 0,49 \pm 0,28 | 17 | 0,47 \pm 0,27 | 0,813 |
| 60 – 70 godina | 29 | 0,54 \pm 0,23 | 17 | 0,59 \pm 0,28 | 0,790 |
| Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom | | | | | |
| Svi | 27 | 0,68 \pm 0,24 | 51 | 0,80 \pm 0,25 | 0,048 |
| 40 – 49 godina | 3 | 0,47 \pm 0,23 | 19 | 0,79 \pm 0,22 | 0,027 |
| 50 – 59 godina | 15 | 0,67 \pm 0,28 | 11 | 0,83 \pm 0,29 | 0,184 |
| 60 – 70 godina | 9 | 0,57 \pm 0,21 | 21 | 0,78 \pm 0,27 | 0,214 |

R_{aVL} = amplituda R zupca u odvodu aVL; \bar{x} = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija

5.8.4. Sokolow-Lyonov indeks

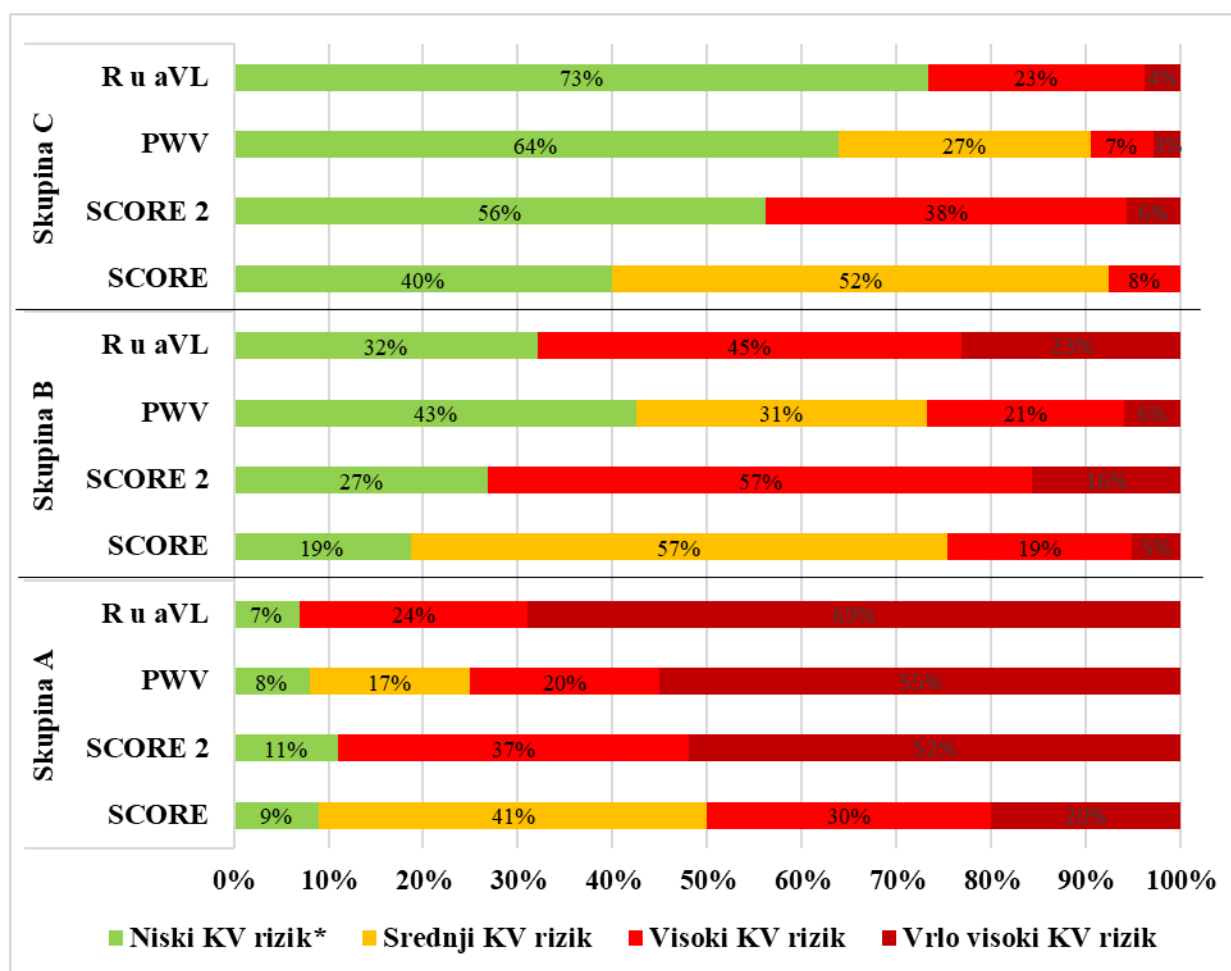
Osim već navedenih značajnih razlika između skupina ispitanika prema KMAT-u, Sokolow-Lyonov indeks od svih promatranih parametara pokazao se statistički značajno različit samo između skupina tjelesne uhranjenosti pri čemu su najviše vrijednosti imali pretili ispitanici, a najniže pothranjeni ($1,75 \pm 0,87$ mV [pohranjeni] vs. $1,85 \pm 0,56$ mV [normalan ITM] vs. $1,98 \pm 0,64$ mV [prekomjeren ITM] vs. $2,32 \pm 0,49$ mV [pretili]; jednosmjerna ANOVA, $F = 4,139$; $p = 0,007$). Tendencija višim vrijednostima Sokolow-Lyonovog indeksa pronađena je u muškaraca ($2,09 \pm 0,54$ mV vs. $1,94 \pm 0,65$ mV u žena; $p = 0,149$), i u pušača ($2,16 \pm 0,67$ mV vs. $1,98 \pm 0,59$ mV u nepušača; $p = 0,243$), neovisno o spolu. Vrijednosti Sokolow-Lyonovog indeksa nisu bile značajno različite prilikom usporedbe ovisno o postojanju predijabetesa, sindroma bijele kute i broju antihipertenziva koje je ispitanik koristio. Značajne razlike su utvrđene između dobnih skupina pri čemu su najviše vrijednosti utvrđene u najmlađoj dobnj skupini ($2,19 \pm 0,53$ mV [40 – 49 godina] vs. $2,05 \pm 0,54$ mV [50 – 59 godina] vs. $1,87 \pm 0,67$ mV [60 – 70 godina]; jednosmjerna ANOVA, $F = 3,095$; $p = 0,049$). Faktorskom ANOVA-om podjelom na skupine ispitanika i dobne skupine nisu utvrđene značajne razlike ($F = 0,355$; $p = 0,840$).

5.8.5. Cornellov indeks

Za razliku od Sokolow-Lyonovog indeksa, Cornellov indeks bio je značajno viši u muškaraca ($1,40 \pm 0,53$ mV vs. $1,12 \pm 0,57$ mV u žena; $p = 0,005$) i ispitanika koji su koristili samo jedan antihipertenziv ($1,10 \pm 0,50$ mV vs. $1,44 \pm 0,59$ mV u ispitanika s više antihipertenziva; $p < 0,001$). Nisu utvrđene statistički značajne razlike između skupina tjelesne uhranjenosti ($F = 0,109$; $p = 0,955$). Tendencija višim vrijednostima Cornellovog indeksa pronađena je u pušača ($1,41 \pm 0,47$ mV vs. $1,22 \pm 0,58$ mV u nepušača; $p = 0,193$) te u ispitanika s predijabetesom ($1,32 \pm 0,53$ mV vs. $1,19 \pm 0,59$ mV u ispitanika bez predijabetesa; $p = 0,218$). Cornellov indeks bio je značajno viši u najstarijoj dobnj skupini ($1,19 \pm 0,52$ mV [40 – 49 godina] vs. $1,08 \pm 0,47$ [50 – 59 godina] vs. $1,44 \pm 0,62$ [60 – 70 godina]; jednosmjerna ANOVA, $F = 3,246$; $p = 0,042$), dok faktorska ANOVA nije pokazala značajne razlike između skupina ispitanika podijeljene prema dobnim skupinama ($F = 0,647$; $p = 0,630$).

5.9. Kardiovaskularni rizik

Gotovo polovica ispitanika prema svim kriterijima pripadalo je skupini umjerenog rizika. Prema SCORE 2 i R_{aVL} kriterijima najveći je udio ispitanika pripadao skupini visokog i vrlo visokog KV rizika u sve tri skupine. Ispitanici skupine B imali su najrazličitije udjele pojedinog KV rizika prema svim kriterijima pri čemu je najmanje ispitanika u skupini visokog rizika klasificirano pomoću PWV kriterija, a najmanje niskog rizika pomoću SCORE kriterija. Najmanje izražene razlike između kriterija KV rizika primijećene su u skupini A (slika 5.14.).



Slika 5.14. Udio ispitanika klasificiranih prema kardiovaskularnom (KV) riziku izračunatog pomoću kriterija za niski, srednji, visoki i vrlo visoki KV rizik prema SCORE, SCORE 2, brzini pulsog vala (PWV) i R zupcu u odvodu aVL (R_{aVL}). Skupina A = hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom; Skupina B = hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije; Skupina C = zdravi ispitanici. * = niski – umjereni KV rizik za SCORE 2.

5.9.1. SCORE i SCORE 2 rizik prema skupinama ispitanika i dobnim skupinama

Prosječni i medijalni SCORE i SCORE 2 KV rizik bili su značajno različiti između sve tri promatrane skupine ispitanika prema KMAT-u. Najviši SCORE i SCORE 2 KV rizik imali su ispitanici skupine A, dok je on bio do dva puta niži u skupini B te do tri puta niži u skupini C (tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Prosječne i medijalne vrijednosti SCORE i SCORE 2 rizika između skupina prema kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka.

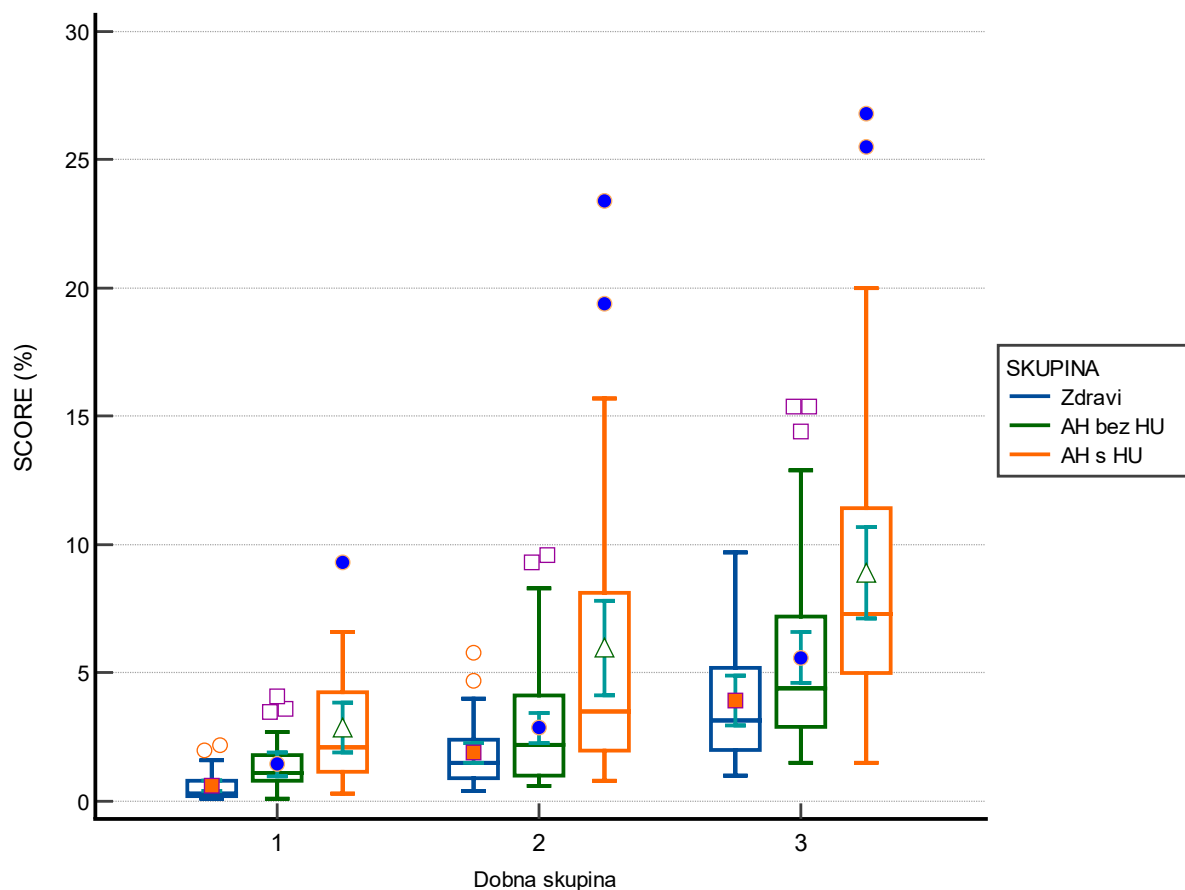
| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 | Zdravi ispitanici (C) N = 105 | SVI N = 339 |
|-------------------------------------|--|--|----------------------------------|------------------|
| Prosječne vrijednosti (± SD) | | | | |
| SCORE (%) | 6,43 (± 5,46) | 3,72 (± 3,17) | 1,96 (± 1,94) | 3,97 (± 3,95)* |
| SCORE 2 (%) | 10,12 (± 5,15) | 6,48 (± 3,45) | 4,15 (± 3,05) | 6,84 (± 4,56)* |
| Medijani [IQR] | | | | |
| SCORE (%) | 4,9 [2,6 – 8,2] | 2,7 [1,4 – 4,9] | 1,4 [0,7 – 2,5] | 2,7 [1,3 – 5,2]† |
| SCORE 2 (%) | 10,1 [5,8 – 13,2] | 5,8 [3,7 – 8,7] | 3,2 [1,8 – 5,6] | 5,8 [3,2 – 9,2]† |

SD = standardna devijacija; *IQR* = interkvartilni raspon. * = ANOVA $p < 0,001$; † = Kruskal-Wallis test $p < 0,001$.

Kolmogorov-Smirnovovim testom nije utvrđena normalna distribucija vrijednosti SCORE KV rizika podjelom po dobnim skupinama i skupinama ispitanika (udaljenost = 0,138; $p < 0,001$), kao niti prema dobnim skupinama i skupina pada noćnog tlaka (udaljenost = 0,168; $p < 0,001$). Također, distribucija nije bila normalna niti za SCORE 2 KV rizik prema dobnim skupinama i skupinama ispitanika (udaljenost = 0,094; $p < 0,001$), niti po dobnim skupinama i skupinama pada noćnog tlaka (udaljenost = 0,117; $p < 0,001$). Kao i kod prethodnih rezultata, Kruskal-Wallisov test i ANOVA pokazuju podjednake rezultate te su prikazani rezultati ANOVA-e, a na grafičkom prikazu prosjek ± standardna devijacija te medijan s interkvartilnim rasponom.

5.9.1.1. SCORE rizik

Prosječan SCORE rizik u dobnoj skupini 40 – 49 godina u skupini A bio je podjednak prosječnom SCORE riziku u dobnoj skupini 50 – 59 godina u skupini B ($2,87 \pm 2,29$ vs. $2,86 \pm 2,17$ %; $p = 0,989$). SCORE rizik nije se značajno razlikovao između skupina prema KMAT-u unutar najmlađe dobne skupine, dok su u starijim dobnim skupinama razlike bile izražene samo usporedbom sa skupinom A (slika 5.15., tablica 5.21. i 5.22.). Ipak, razlike su postojale između dobnih skupina (jednosmjerna ANOVA, $F = 17,35$; $p < 0,001$).



Slika 5.15. Vrijednosti SCORE rizika prema dobnim skupinama i skupinama ispitanika prema kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija. Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

Tablica 5.21. Vrijednosti SCORE rizika unutar dobnih skupina podijeljenih na skupine ispitanika.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | SCORE (%) | | 95% CI |
|----------------|---------------|----|---------------|------------------|--------------|
| | | | Prosjeak ± SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Zdravi (C) | 35 | 0,59 ± 0,58 | 0,3 [0,2 – 0,8] | 0,38 – 0,79 |
| | AH bez HU (B) | 23 | 1,45 ± 1,09 | 1,1 [0,8 – 1,8] | 0,97 – 1,92 |
| | AH s HU (A) | 24 | 2,87 ± 2,29 | 2,1 [1,1 – 4,2] | 1,89 – 3,83 |
| 50 - 59 godina | Zdravi (C) | 44 | 1,89 ± 1,23 | 1,5 [0,9 – 2,4] | 1,51 – 2,26 |
| | AH bez HU (B) | 57 | 2,86 ± 2,17 | 2,2 [1,0 – 4,1] | 2,28 – 3,43 |
| | AH s HU (A) | 35 | 5,97 ± 5,39 | 3,5 [1,8 – 8,2] | 4,12 – 7,82 |
| 60 - 70 godina | Zdravi (C) | 26 | 3,93 ± 2,42 | 3,1 [2,0 – 5,2] | 2,94 – 4,90 |
| | AH bez HU (B) | 54 | 5,59 ± 3,64 | 4,4 [2,9 – 7,2] | 4,60 – 6,59 |
| | AH s HU (A) | 41 | 8,90 ± 5,67 | 7,3 [5,0 – 11,4] | 7,11 – 10,69 |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; PWV = brzina pulsno vala; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon; AH = arterijska hipertenzija, HU = hipertenzivna urgencija.

Tablica 5.22. Razina značajnosti (Tukeyev *post-hoc* test) za SCORE rizik u skupini prema kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka podijeljene na dobne skupine.

| KMAT skupine | | | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|----------------|-----------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| 40 – 49 godina | Zdravi | A | | 0,989 | 0,187 | 0,723 | 0,038 | < 0,001 | 0,003 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | B | 0,989 | | 0,870 | 1,000 | 0,730 | < 0,001 | 0,179 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH s HU | C | 0,187 | 0,870 | | 0,964 | 1,000 | 0,012 | 0,969 | 0,022 | < 0,001 |
| 50 – 59 godina | Zdravi | D | 0,723 | 1,000 | 0,964 | | 0,874 | < 0,001 | 0,238 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | E | 0,038 | 0,730 | 1,000 | 0,874 | | < 0,001 | 0,912 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH s HU | F | < 0,001 | < 0,001 | 0,012 | < 0,001 | < 0,001 | | 0,289 | 1,000 | 0,004 |
| 60 – 70 godina | Zdravi | G | 0,003 | 0,179 | 0,969 | 0,238 | 0,912 | 0,289 | | 0,464 | < 0,001 |
| | AH bez HU | H | < 0,001 | < 0,001 | 0,022 | < 0,001 | < 0,001 | 1,000 | 0,464 | | < 0,001 |
| | AH s HU | I | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | 0,004 | < 0,001 | < 0,001 | |

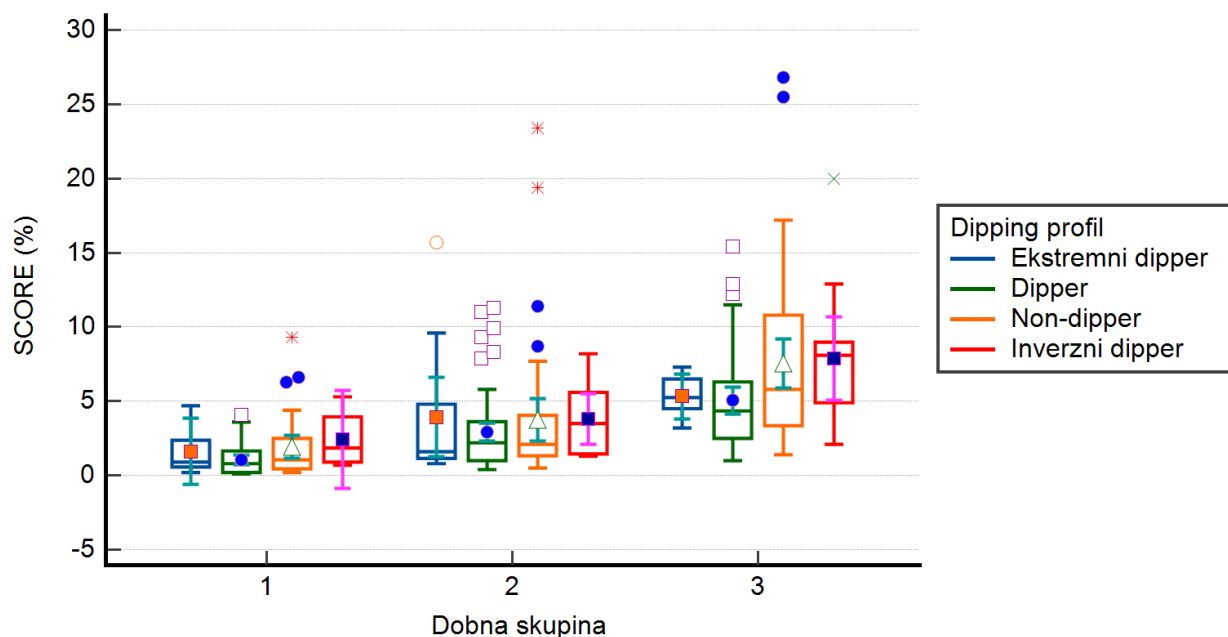
KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija.

Statistički značajne razlike utvrđene su za SCORE prema padu noćnog tlaka (jednosmjerna ANOVA, $F = 3,79$; $p = 0,011$). Analizom skupina prema kategorijama pada noćnog tlaka razlike su bile najizraženije između SCORE KV rizika u ispitanika s urednim *dipper* profilom i *non-dipper* profilom ($p = 0,001$) kao i između ispitanika s urednim *dipper* profilom i inverznim *dipper* profilom ($p = 0,005$). Najviši KV rizik imali su ispitanici s inverznim *dipper* profilom neovisno o skupini prema vrijednostima AT-a (slika 5.16.). Razlike između SCORE KV rizika prema kategorijama pada noćnog tlaka unutar svake pojedine dobne skupine nisu bile statistički značajne, kao niti u modelu s dodatnom podjelom na skupine prema KMAT-u ($F = 0,80$; $p = 0,568$). Rezultati su prikazani u tablici 5.23. i na slici 5.16.

Tablica 5.23. Vrijednosti SCORE rizika unutar dobnih skupina podijeljenih prema kategorijama pada noćnog tlaka.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | SCORE (%) | | 95% CI |
|----------------|-------------------------|----|------------------|------------------|--------------|
| | | | Prosjek \pm SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 5 | 1,62 \pm 1,59 | 0,9 [0,7 – 1,6] | 0,06 – 3,85 |
| | <i>Dipper</i> | 41 | 1,05 \pm 1,05 | 0,8 [0,2 – 1,6] | 0,72 – 1,38 |
| | <i>Non-dipper</i> | 34 | 1,99 \pm 1,98 | 1,0 [0,5 – 2,7] | 1,23 – 2,75 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 2 | 1,85 \pm 1,06 | 1,8 [1,1 – 2,6] | 0,07 – 11,38 |
| 50 - 59 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 13 | 3,94 \pm 3,44 | 1,6 [1,2 – 4,0] | 1,25 – 6,62 |
| | <i>Dipper</i> | 69 | 2,93 \pm 2,52 | 2,2 [1,0 – 3,6] | 2,32 – 3,53 |
| | <i>Non-dipper</i> | 43 | 3,73 \pm 3,64 | 3,5 [1,8 – 8,2] | 2,30 – 5,16 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 11 | 3,80 \pm 2,53 | 3,5 [1,4 – 5,9] | 2,09 – 5,50 |
| 60 - 70 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 6 | 5,33 \pm 1,45 | 5,2 [4,5 – 6,5] | 3,81 – 6,85 |
| | <i>Dipper</i> | 54 | 5,05 \pm 3,29 | 4,35 [2,5 – 6,3] | 4,15 – 5,95 |
| | <i>Non-dipper</i> | 48 | 7,55 \pm 5,73 | 5,8 [3,3 – 10,8] | 5,89 – 9,22 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 13 | 7,87 \pm 4,65 | 8,1 [5,2 – 8,8] | 5,06 – 10,68 |

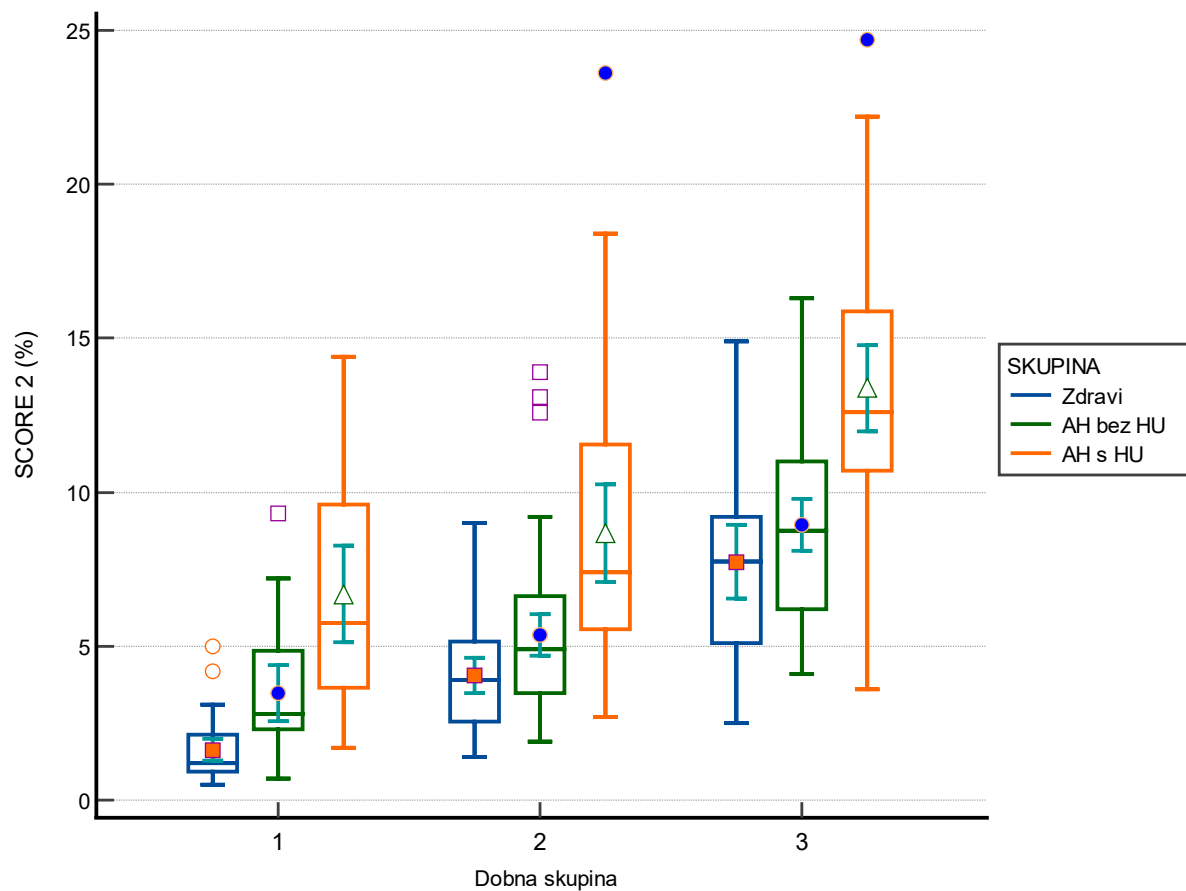
KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; PWV = brzina pulsog vala; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon.



Slika 5.16. Vrijednosti SCORE rizika prema dobnim skupinama i padu noćnog tlaka (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

5.9.1.2. SCORE 2 rizik

Prosječan SCORE 2 rizik u dobnj skupini 40 – 49 godina u skupini A bio je viši od prosječnog SCORE 2 riziku u dobnj skupini 50 – 59 godina u skupini B ($6,68 \pm 3,72$ vs. $5,36 \pm 2,58$ %; $p = 0,025$). Prosječne vrijednosti SCORE 2 KV rizika bile su dva puta veće u skupini A u odnosu na skupinu C u svim dobnim skupinama (slike 5.17. i tablica 5.24.). SCORE 2 rizik nije se značajno razlikovao između skupina B i C prema KMAT-u unutar dobnih skupina, dok su razlike bile značajne prilikom usporedbe vrijednosti s grupom A (tablica 5.25.). Razlike su postojale između dobnih skupina (jednosmjerna ANOVA, $p < 0,001$). Faktorskom ANOVA-om nisu utvrđene statistički značajne razlike u ukupnom modelu za SCORE 2 prema dobnj skupini i skupini prema KMAT-u ($F = p = 0,702$).



Slika 5.17. Vrijednosti SCORE 2 rizika prema dobnim skupinama i skupinama ispitanika prema kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija. Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

Tablica 5.24. Deskriptivna statistika za SCORE 2 rizik unutar dobnih skupina podijeljenih na skupine ispitanika.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | SCORE 2 (%) | | 95% CI |
|----------------|---------------|----|---------------|--------------------|---------------|
| | | | Prosjeak ± SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Zdravi (C) | 35 | 1,63 ± 1,01 | 1,2 [0,9 – 2,2] | 1,28 – 1,98 |
| | AH bez HU (B) | 23 | 3,49 ± 2,10 | 2,8 [2,3 – 5,2] | 2,58 – 4,39 |
| | AH s HU (A) | 24 | 6,68 ± 3,72 | 5,7 [3,6 – 9,6] | 5,11 – 8,25 |
| 50 - 59 godina | Zdravi (C) | 44 | 4,05 ± 1,89 | 3,9 [2,5 – 5,1] | 3,48 – 4,63 |
| | AH bez HU (B) | 57 | 5,36 ± 2,59 | 4,9 [3,5 – 6,6] | 4,67 – 6,04 |
| | AH s HU (A) | 35 | 8,67 ± 4,62 | 7,4 [5,5 – 11,8] | 7,09 – 10,26 |
| 60 - 70 godina | Zdravi (C) | 26 | 7,74 ± 2,96 | 7,7 [5,1 – 9,2] | 6,55 – 8,93 |
| | AH bez HU (B) | 54 | 8,94 ± 3,09 | 8,7 [6,2 – 11,0] | 8,09 – 9,79 |
| | AH s HU (A) | 41 | 13,38 ± 4,44 | 12,6 [10,7 – 15,7] | 11,98 – 14,78 |

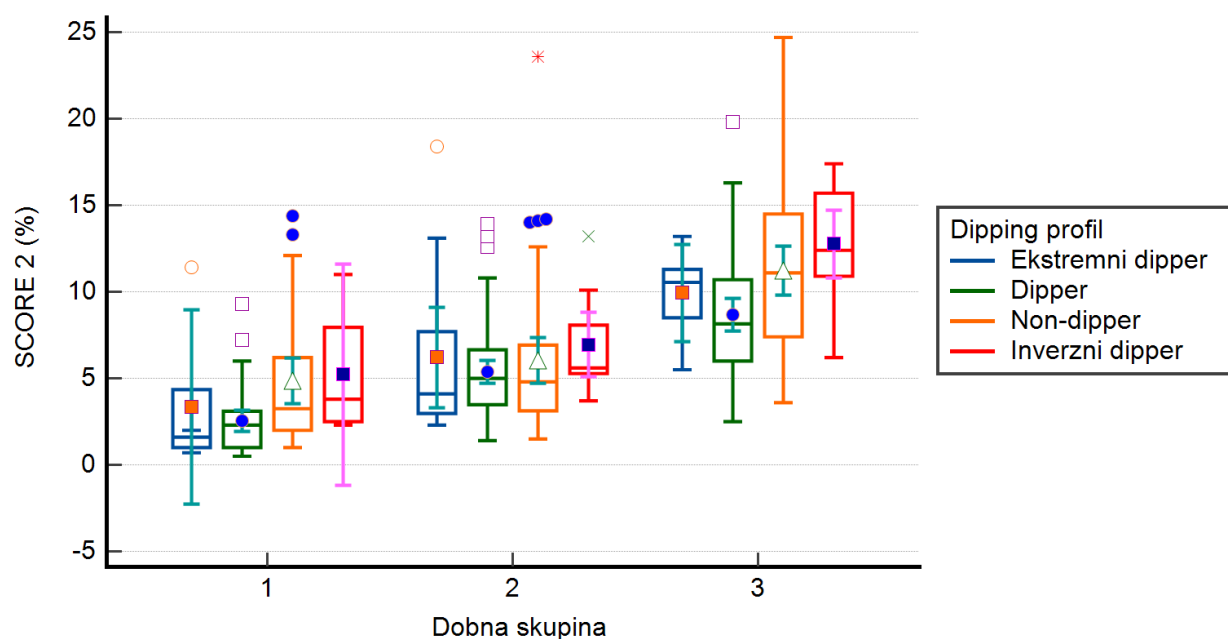
KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; PWV = brzina pulsno vala; CI = interval pouzdanosti; SD = standardna devijacija; IQR = interkvartilni raspon; AH = arterijska hipertenzija, HU = hipertenzivna urgencija.

Tablica 5.25. Razina značajnosti (Tukeyev *post-hoc* test) za SCORE 2 rizik u pojedinoj skupini prema kontinuiranom mjerenju arterijskog tlaka podijeljene na dobne skupine.

| KMAT skupine | | | A | B | C | D | E | F | G | H | I |
|----------------|-----------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| 40 – 49 godina | Zdravi | A | | 0,397 | < 0,001 | 0,018 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | B | 0,397 | | 0,013 | 0,999 | 0,270 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH s HU | C | < 0,001 | 0,013 | | 0,026 | 0,719 | 0,281 | 0,958 | 0,077 | < 0,001 |
| 50 – 59 godina | Zdravi | D | 0,018 | 0,999 | 0,026 | | 0,488 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH bez HU | E | < 0,001 | 0,270 | 0,719 | 0,488 | | < 0,001 | 0,035 | < 0,001 | < 0,001 |
| | AH s HU | F | < 0,001 | < 0,001 | 0,281 | < 0,001 | < 0,001 | | 0,965 | 1,000 | < 0,001 |
| 60 – 70 godina | Zdravi | G | < 0,001 | < 0,001 | 0,958 | < 0,001 | 0,035 | 0,965 | | 0,796 | < 0,001 |
| | AH bez HU | H | < 0,001 | < 0,001 | 0,077 | < 0,001 | < 0,001 | 1,000 | 0,796 | | < 0,001 |
| | AH s HU | I | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; AH = arterijska hipertenzija; HU = hipertenzivna urgencija.

Prema padu noćnog tlaka za SCORE 2 utvrđene su statistički značajne razlike (jednosmjerna ANOVA, $F = 6,95$; $p < 0,001$). Analizom kategorija pada noćnog tlaka skupina razlike su bile najizraženije između SCORE 2 KV rizika u ispitanika s urednim *dipper* profilom i *non-dipper* profilom ($p < 0,001$) kao i između ispitanika s urednim *dipper* profilom i inverznim *dipper* profilom ($p < 0,001$) (tablica 5.26.). Najviši KV rizik imali su ispitanici s inverznim *dipper* profilom neovisno o skupini prema vrijednostima AT-a te je on bio statistički značajan u usporedbama sa SCORE 2 KV rizikom *dipper*a u svim dobnim skupinama (slika 5.18.). Osim navedenog, razlike između SCORE 2 KV rizika unutar dobnih skupina nisu bile statistički značajne, kao niti u modelu s dodatnom podjelom na skupine prema KMAT-u (faktorska ANOVA, $F = 1,05$; $p = 0,392$).



Slika 5.18. Vrijednosti SCORE 2 rizika prema dobnim skupinama i padu noćnog tlaka (*Box-whiskers*: medijan, interkvartilni raspon, ekstremi; Mali geometrijski oblici: prosjek, standardna pogreška). Dobne skupine: 1 = 40 – 49 godina; 2 = 50 – 59 godina; 3 = 60 – 70 godina.

Tablica 5.26. Vrijednosti SCORE 2 rizika unutar dobnih skupina podijeljenih prema kategorijama pada noćnog tlaka.

| Dobna skupina | KMAT skupine | N | SCORE (%) | | 95% CI |
|----------------|-------------------------|----|------------------|--------------------|---------------|
| | | | Prosjek \pm SD | Median [IQR] | |
| 40 - 49 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 5 | 3,36 \pm 3,22 | 1,6 [1,1 – 2,0] | 0,22 – 8,97 |
| | <i>Dipper</i> | 41 | 2,55 \pm 1,99 | 2,3 [1,0 – 3,1] | 1,91 – 3,17 |
| | <i>Non-dipper</i> | 34 | 4,98 \pm 3,73 | 3,2 [2,1 – 6,6] | 3,68 – 6,28 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 2 | 3,60 \pm 1,83 | 3,6 [2,3 – 4,9] | 0,01 – 20,12 |
| 50 - 59 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 13 | 6,21 \pm 4,81 | 4,1 [3,1 – 7,2] | 3,31 – 9,12 |
| | <i>Dipper</i> | 69 | 5,36 \pm 2,75 | 5,0 [3,5 – 6,6] | 4,70 – 6,03 |
| | <i>Non-dipper</i> | 43 | 6,04 \pm 4,32 | 4,8 [3,1 – 7,0] | 4,72 – 7,38 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 11 | 6,94 \pm 2,77 | 5,6 [5,2 – 8,2] | 5,09 – 8,80 |
| 60 - 70 godina | Ekstremni <i>dipper</i> | 6 | 9,93 \pm 2,66 | 10,5 [8,5 – 11,3] | 7,14 – 12,73 |
| | <i>Dipper</i> | 54 | 8,67 \pm 3,43 | 8,1 [6,0 – 10,7] | 7,23 – 9,60 |
| | <i>Non-dipper</i> | 48 | 11,23 \pm 4,88 | 11,1 [7,4 – 14,5] | 9,81 – 12,65 |
| | Inverzni <i>dipper</i> | 13 | 12,76 \pm 3,25 | 12,4 [11,0 – 15,7] | 10,79 – 14,72 |

KMAT = kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; *PWV* = brzina pulsog vala; *CI* = interval pouzdanosti; *SD* = standardna devijacija; *IQR* = interkvartilni raspon.

5.10. Korelacije

5.10.1. Povezanost brzine pulsog vala s ostalim promatranim varijablama

Spearmanovim koeficijentom korelacije utvrđeno je da je vrijednost PWV-a bila značajno viša s porastom dobi ($r = 0,759$; $p < 0,001$), SCORE ($r = 0,535$; $p < 0,001$) te SCORE 2 ($r = 0,707$; $p < 0,001$). Od vrijednosti mjerenih KMAT-om, PWV je rastao s povećanjem sistoličkog AT-a ($r = 0,358$; $p < 0,001$), dijastoličkog AT-a ($r = 0,183$; $p < 0,001$), MAP-a ($r = 0,269$; $p < 0,001$), a smanjivao se s većim padom noćnog tlaka ($r = -0,243$; $p < 0,001$). Vrijednosti srčane frekvencije nisu se pokazale povezane s PWV-om (Slika 5.19.). Od laboratorijskih parametara procijenjena glomerularna filtracija smanjivala se s porastom vrijednosti PWV-a ($r = -0,285$; $p < 0,05$) kao i koncentracija HDL kolesterola ($r = -0,126$; $p < 0,05$). Glukoza natašte bila je viša uz više vrijednosti PWV-a ($r = 0,284$; $p < 0,001$), kao i koncentracija urata ($r = 0,121$; $p < 0,05$), dok se drugi promatrani laboratorijski parametri nisu pokazali statistički značajno povezani s PWV-om (Slika 5.20.). Od ostalih parametara treba istaknuti više vrijednosti PWV-a uz veći ITM ($r = 0,131$; $p < 0,05$), AIx ($r = 0,230$; $p < 0,001$), R_{aVL} ($r = 0,469$; $p < 0,001$) te viši Cornellov indeks ($r = 0,291$; $p < 0,001$) (Slika 5.21.). Spearmanove korelacije za PWV i promatrane parametre po skupinama ispitanika prikazane su u tablici 5.27.

5.10.2. Povezanost amplitude R zupca u odvodu aVL s ostalim promatranim varijablama

Spearmanovim koeficijentom korelacije vrijednost R_{aVL} -a je manje rasla s dobi nego s PWV ($r = 0,166$; $p < 0,01$), no porast Cornellovog indeksa bio je značajno viši uz povećanje R_{aVL} -a budući da R_{aVL} ulazi u formulu za njegov izračun ($r = 0,619$; $p < 0,001$). Kao i PWV, R_{aVL} je rastao porastom SCORE ($r = 0,458$; $p < 0,001$) te SCORE 2 KV rizika ($r = 0,506$; $p < 0,001$). Od vrijednosti mjerenih KMAT-om, R_{aVL} značajno je rastao s porastom sistoličkog AT-a ($r = 0,568$; $p < 0,001$), dijastoličkog AT-a ($r = 0,492$; $p < 0,001$), MAP-a ($r = 0,552$; $p < 0,001$), no slabije s padom noćnog tlaka ($r = -0,194$; $p < 0,001$). Vrijednosti srčane frekvencije blago su rasle s porastom R_{aVL} ($r = 0,178$; $p < 0,001$) (Slika 5.22.). Procijenjena glomerularna filtracija nije bila povezana s R_{aVL} , dok se, za razliku od nepovezanosti s PWV-om, koncentracija kalija smanjivala s porastom R_{aVL} -a ($r = -0,229$; $p < 0,001$) kao i koncentracija LDL kolesterola ($r = 0,115$; $p < 0,05$) (Slika 5.23.). Od ostalih parametara, za razliku od PWV-a, R_{aVL} bio je viši uz povećanje vrijednosti Sokolow-Lyonovog indeksa ($r = -0,209$; $p < 0,05$) (Slika 5.24.). Spearmanove korelacije R_{aVL} i ostalih varijabli po skupinama ispitanika prikazani su u tablici 5.28.

Tablica 5.27. Spearmanovi koeficijenti korelacije između brzine pulsog vala (PWV) i ispitivanih varijabli prema skupinama ispitanika.

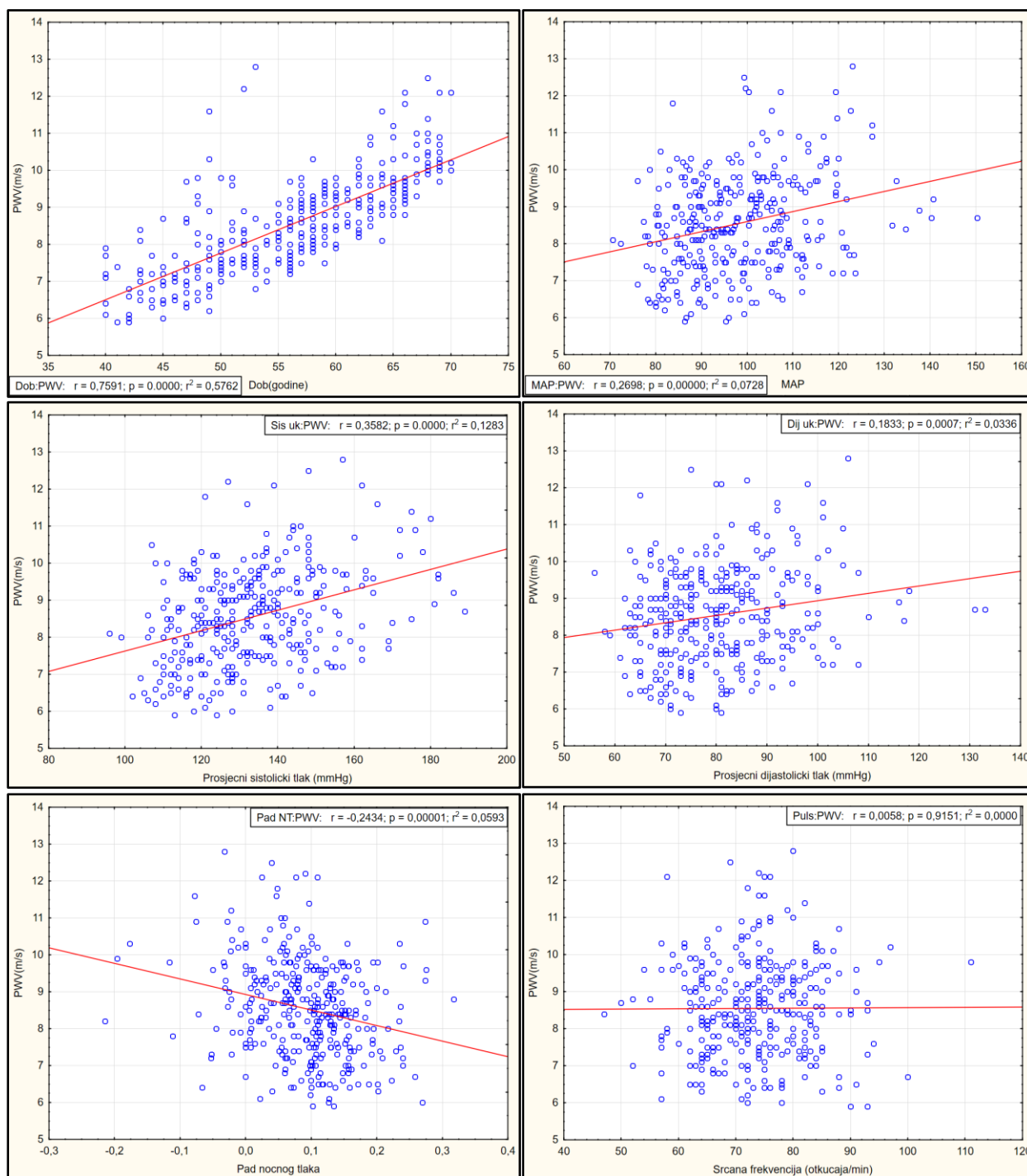
| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 | | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 | | Zdravi ispitanici (C) N = 105 | | P SVI N = 339 | |
|-------------------------------------|--|-------------------|--|-------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------|-------------------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Dob (godine) | 0,708 | < 0,001 | 0,896 | < 0,001 | 0,930 | < 0,001 | 0,760 | < 0,001 |
| SBP _{pr} (mmHg) | - 0,009 | 0,930 | - 0,158 | 0,071 | 0,019 | 0,846 | 0,349 | < 0,001 |
| DBP _{pr} (mmHg) | - 0,253 | 0,012 | - 0,277 | 0,001 | - 0,158 | 0,106 | 0,177 | 0,001 |
| MAP _{pr} (mmHg) | - 0,176 | 0,084 | - 0,251 | 0,004 | - 0,102 | 0,302 | 0,262 | < 0,001 |
| Pad noćnog tlaka (%) | - 0,099 | 0,333 | - 0,064 | 0,463 | - 0,269 | 0,005 | - 0,234 | < 0,001 |
| Puls (otkucaja/min) | - 0,173 | 0,085 | - 0,050 | 0,563 | - 0,179 | 0,067 | 0,002 | 0,967 |
| Hemoglobin (g/L) | - 0,041 | 0,697 | - 0,888 | 0,312 | 0,064 | 0,519 | 0,013 | 0,806 |
| Hematokrit | - 0,210 | 0,038 | - 0,058 | 0,509 | 0,519 | 0,352 | - 0,005 | 0,922 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | - 0,252 | 0,013 | - 0,384 | < 0,001 | - 0,334 | < 0,001 | - 0,283 | < 0,001 |
| Glukoza natašte (mmol/L) | 0,269 | 0,008 | 0,080 | 0,362 | 0,224 | 0,022 | 0,297 | < 0,001 |
| Kalij (mmol/L) | 0,020 | 0,848 | 0,089 | 0,312 | 0,002 | 0,985 | - 0,086 | 0,116 |
| Natrij (mmol/L) | - 0,097 | 0,332 | 0,149 | 0,088 | 0,139 | 0,156 | - 0,063 | 0,248 |
| Uk. kolesterol (mmol/L) | - 0,082 | 0,423 | - 0,159 | 0,069 | 0,143 | 0,146 | 0,016 | 0,769 |
| LDL kolesterol (mmol/L) | - 0,091 | 0,374 | - 0,126 | 0,148 | 0,178 | 0,070 | 0,037 | 0,497 |
| HDL kolesterol (mmol/L) | 0,007 | 0,946 | - 0,062 | 0,448 | - 0,037 | 0,709 | - 0,130 | 0,017 |
| Trigliceridi (mmol/L) | - 0,279 | 0,006 | - 0,073 | 0,408 | 0,072 | 0,463 | - 0,002 | 0,962 |
| Urati (umol/L) | - 0,171 | 0,157 | - 0,106 | 0,251 | 0,150 | 0,178 | 0,121 | 0,014 |
| SCORE (%) | 0,306 | 0,002 | 0,504 | < 0,001 | 0,670 | < 0,001 | 0,536 | < 0,001 |
| SCORE 2 (%) | 0,479 | < 0,001 | 0,645 | < 0,001 | 0,806 | < 0,001 | 0,708 | < 0,001 |
| R _{aVL} (mV) | 0,225 | 0,026 | 0,262 | 0,002 | 0,182 | 0,064 | 0,467 | < 0,001 |
| Sokolow-Lyon _{indeks} (mV) | - 0,258 | 0,031 | - 0,112 | 0,271 | - 0,353 | < 0,001 | - 0,109 | 0,102 |
| Cornelov _{indeks} (mV) | 0,375 | < 0,001 | 0,039 | 0,522 | 0,126 | 0,201 | 0,291 | < 0,001 |
| ITM (kg/m ²) | - 0,181 | 0,077 | - 0,157 | 0,072 | 0,092 | 0,351 | 0,131 | 0,017 |
| AIx (%) | 0,102 | 0,320 | 0,283 | 0,001 | 0,264 | 0,007 | 0,229 | < 0,001 |

SBP = sistolički krvni tlak; DBP = dijastolički krvni tlak; MAP = srednji arterijski tlak; GFR = procijenjena glomerularna filtracija; R_{aVL} = amplituda R zupca u odvodu aVL; ITM = indeks tjelesne mase; AIx = augmentacijski indeks.

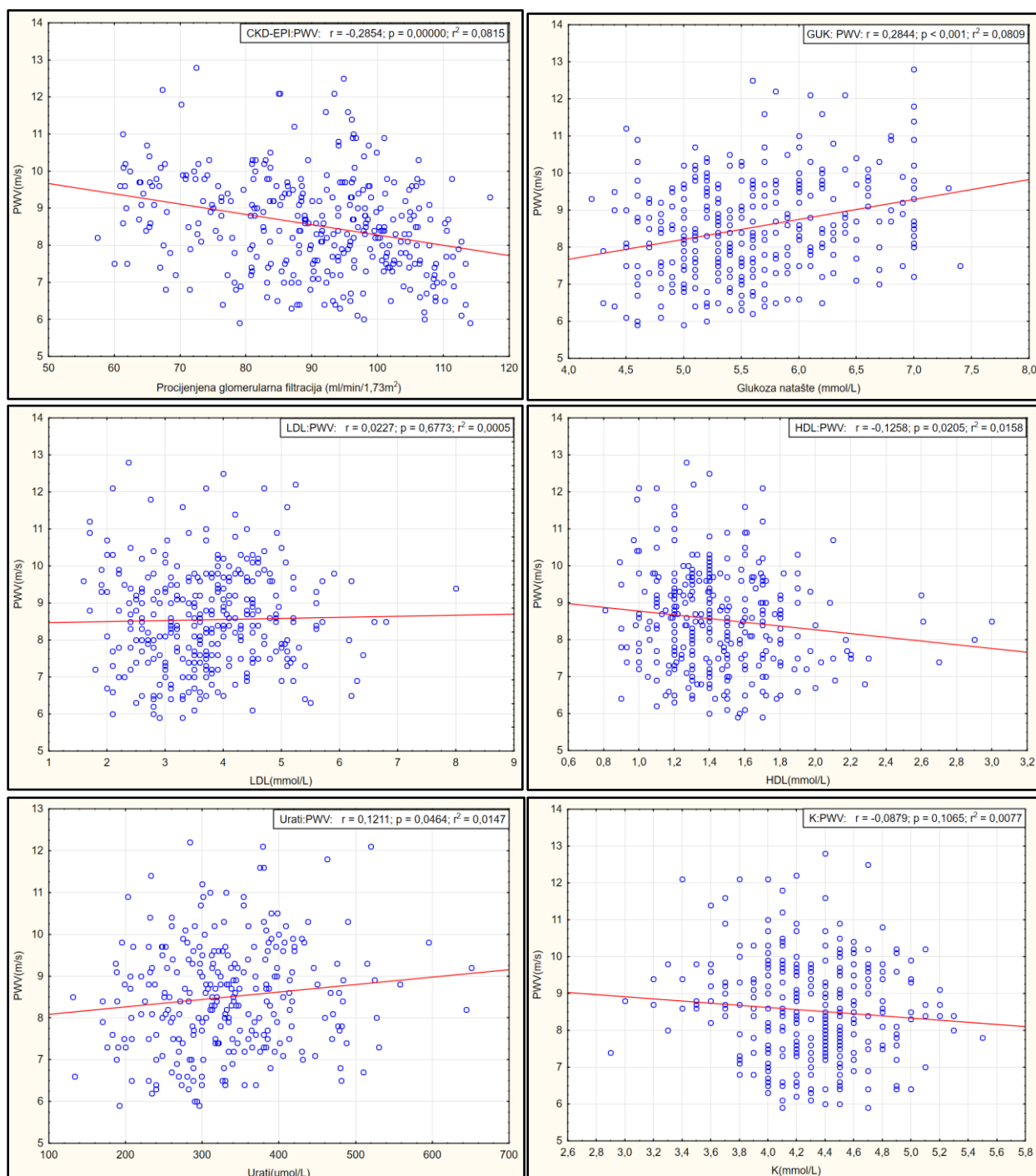
Tablica 5.28. Spearmanovi koeficijenti korelacije između R zupca u odvodu aVL (R_{aVL}) i ispitivanih varijabli prema skupinama ispitanika.

| Varijabla | Hipertenzivni bolesnici s hipertenzivnom urgencijom (A) N = 100 | | Hipertenzivni bolesnici bez hipertenzivne urgencije (B) N = 134 | | Zdravi ispitanici (C) N = 105 | | P SVI N = 339 | |
|-------------------------------------|--|----------------|--|--------------|----------------------------------|----------------|---------------------|----------------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Dob (godine) | 0,037 | 0,715 | 0,187 | 0,032 | 0,121 | 0,219 | 0,166 | 0,002 |
| SBP _{pr} (mmHg) | 0,217 | 0,033 | 0,146 | 0,095 | 0,257 | 0,008 | 0,570 | < 0,001 |
| DBP _{pr} (mmHg) | 0,183 | 0,072 | 0,077 | 0,381 | 0,189 | 0,054 | 0,449 | < 0,001 |
| MAP _{pr} (mmHg) | 0,220 | 0,030 | 0,111 | 0,206 | 0,232 | 0,017 | 0,550 | < 0,001 |
| Pad noćnog tlaka (%) | - 0,229 | 0,024 | 0,047 | 0,589 | 0,007 | 0,939 | - 0,187 | 0,001 |
| Puls (otkucaja/min) | 0,148 | 0,147 | 0,133 | 0,129 | - 0,159 | 0,105 | 0,173 | 0,002 |
| Hemoglobin (g/L) | - 0,496 | 0,630 | 0,117 | 0,180 | 0,168 | 0,086 | 0,121 | 0,026 |
| Hematokrit | - 0,144 | 0,158 | 0,056 | 0,526 | 0,133 | 0,174 | 0,092 | 0,090 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | - 0,258 | 0,803 | 0,056 | 0,521 | 0,078 | 0,426 | 0,018 | 0,732 |
| Glukoza natašte (mmol/L) | 0,073 | 0,476 | 0,103 | 0,241 | 0,118 | 0,228 | 0,239 | < 0,001 |
| Kalij (mmol/L) | - 0,179 | 0,079 | - 0,092 | 0,296 | - 0,098 | 0,317 | - 0,228 | < 0,001 |
| Natrij (mmol/L) | 0,044 | 0,670 | - 0,055 | 0,528 | 0,093 | 0,344 | - 0,119 | 0,029 |
| Uk. kolesterol (mmol/L) | 0,198 | 0,052 | - 0,123 | 0,159 | 0,206 | 0,035 | 0,105 | 0,054 |
| LDL kolesterol (mmol/L) | 0,218 | 0,032 | - 0,125 | 0,154 | 0,244 | 0,012 | 0,124 | 0,023 |
| HDL kolesterol (mmol/L) | - 0,060 | 0,559 | - 0,162 | 0,064 | - 0,171 | 0,081 | - 0,241 | < 0,001 |
| Trigliceridi (mmol/L) | - 0,033 | 0,750 | 0,074 | 0,401 | 0,195 | 0,046 | 0,179 | 0,001 |
| Urati (umol/L) | 0,127 | 0,167 | 0,108 | 0,184 | 0,283 | 0,002 | 0,329 | < 0,001 |
| SCORE (%) | 0,362 | < 0,001 | 0,233 | 0,007 | 0,279 | 0,004 | 0,461 | < 0,001 |
| SCORE 2 (%) | 0,335 | < 0,001 | 0,291 | 0,001 | 0,205 | 0,035 | 0,507 | < 0,001 |
| PWV (m/s) | 0,225 | 0,026 | 0,262 | 0,002 | 0,181 | 0,064 | 0,467 | < 0,001 |
| Sokolow-Lyon _{indeks} (mV) | - 0,207 | 0,310 | - 0,376 | < 0,001 | - 0,406 | < 0,001 | - 0,209 | < 0,001 |
| Cornelov _{indeks} (mV) | 0,508 | < 0,001 | 0,567 | < 0,001 | 0,517 | < 0,001 | 0,619 | < 0,001 |
| ITM (kg/m ²) | 0,105 | 0,304 | 0,185 | 0,033 | 0,229 | 0,018 | 0,388 | < 0,001 |
| AIx (%) | 0,145 | 0,154 | - 0,032 | 0,713 | 0,023 | 0,816 | 0,055 | 0,314 |

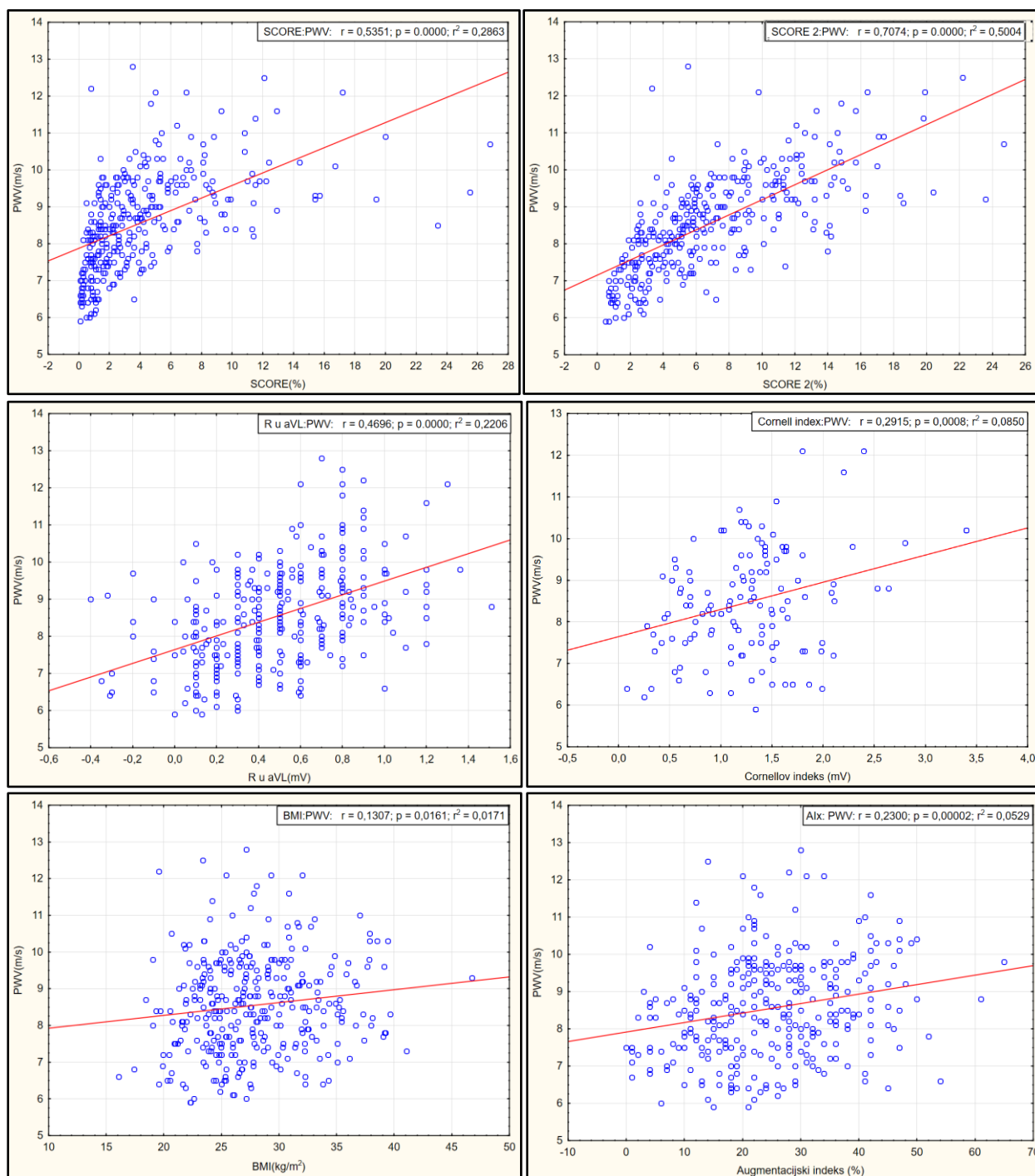
SBP = sistolički krvni tlak; DBP = dijastolički krvni tlak; MAP = srednji arterijski tlak; GFR = procijenjena glomerularna filtracija; PWV = brzina pulsog vala; ITM = indeks tjelesne mase; AIX = augmentacijski indeks.



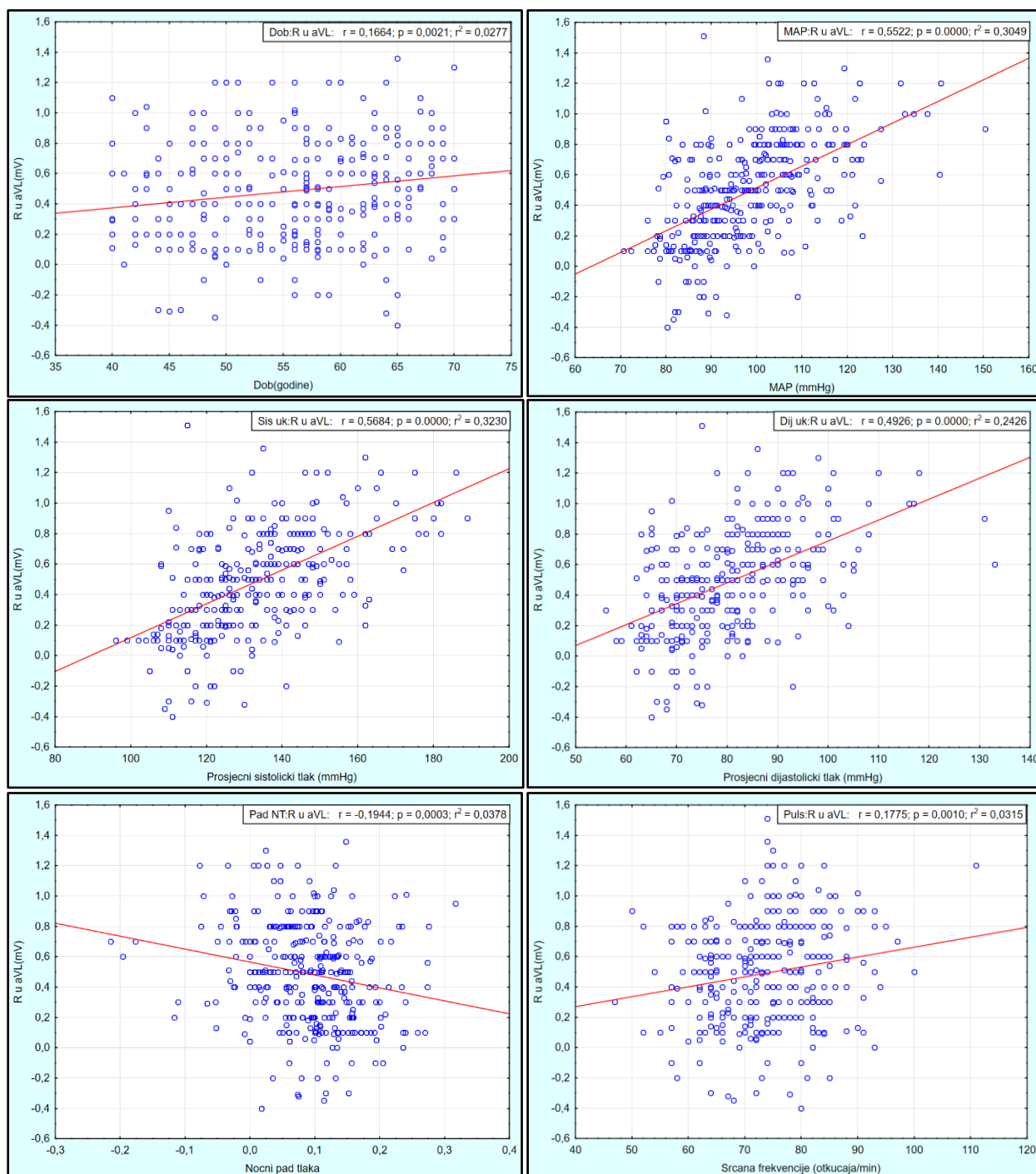
Slika 5.19. Linearni regresijski odnos brzine pulsno vala (PWV) i dobi, srednjeg arterijskog tlaka (MAP), prosječnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka, pada noćnog tlaka i srčane frekvencije; $r = Spearmanov$ koeficijent korelacije.



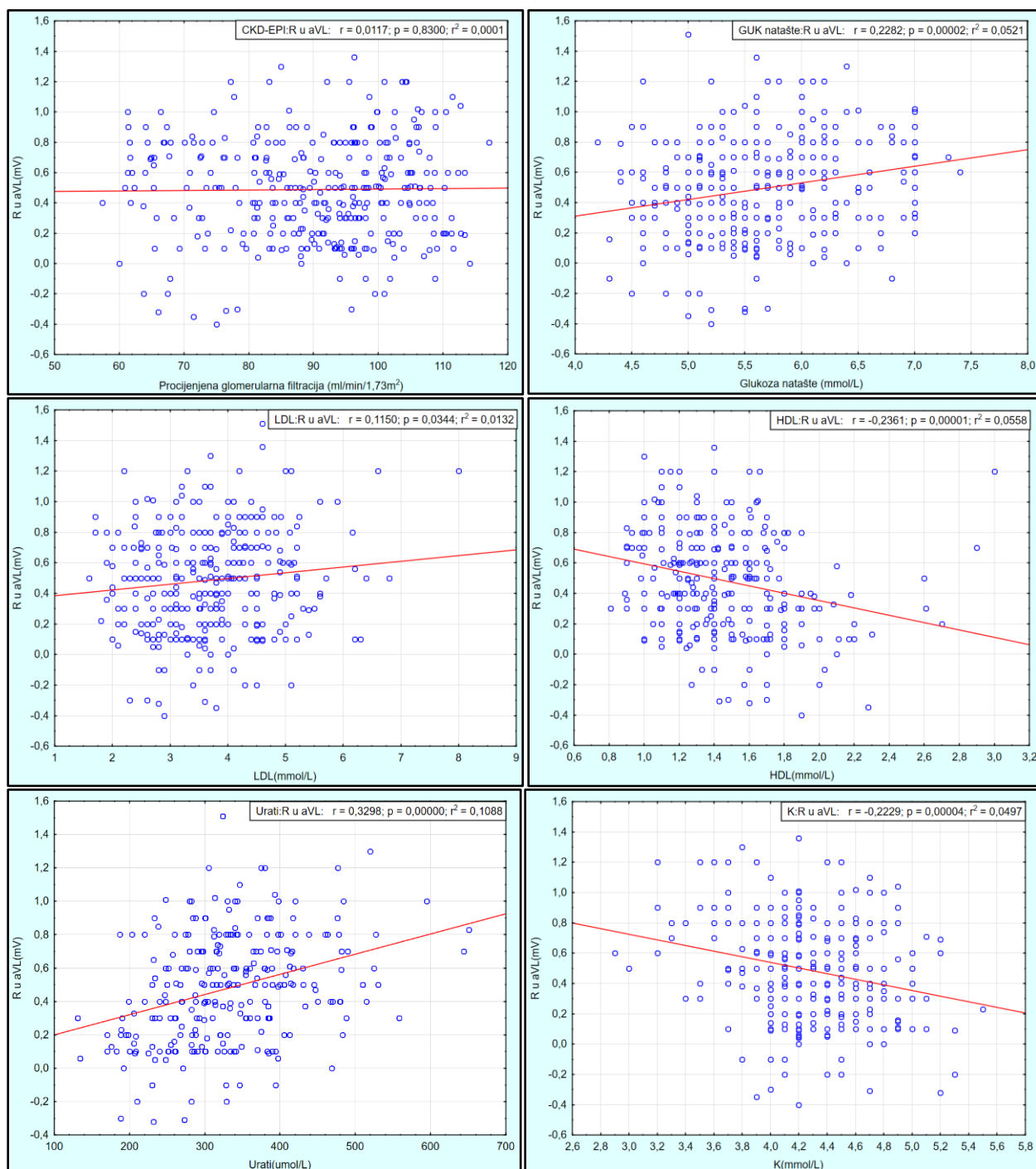
Slika 5.20. Linearni regresijski odnos brzine pulsog vala (PWV) i laboratorijskih parametara (procijenjene glomerularne filtracije, glukoze natašte, LDL i HDL kolesterola, koncentracije urata i kalijevih iona (K)); r = Spearmanov koeficijent korelacije.



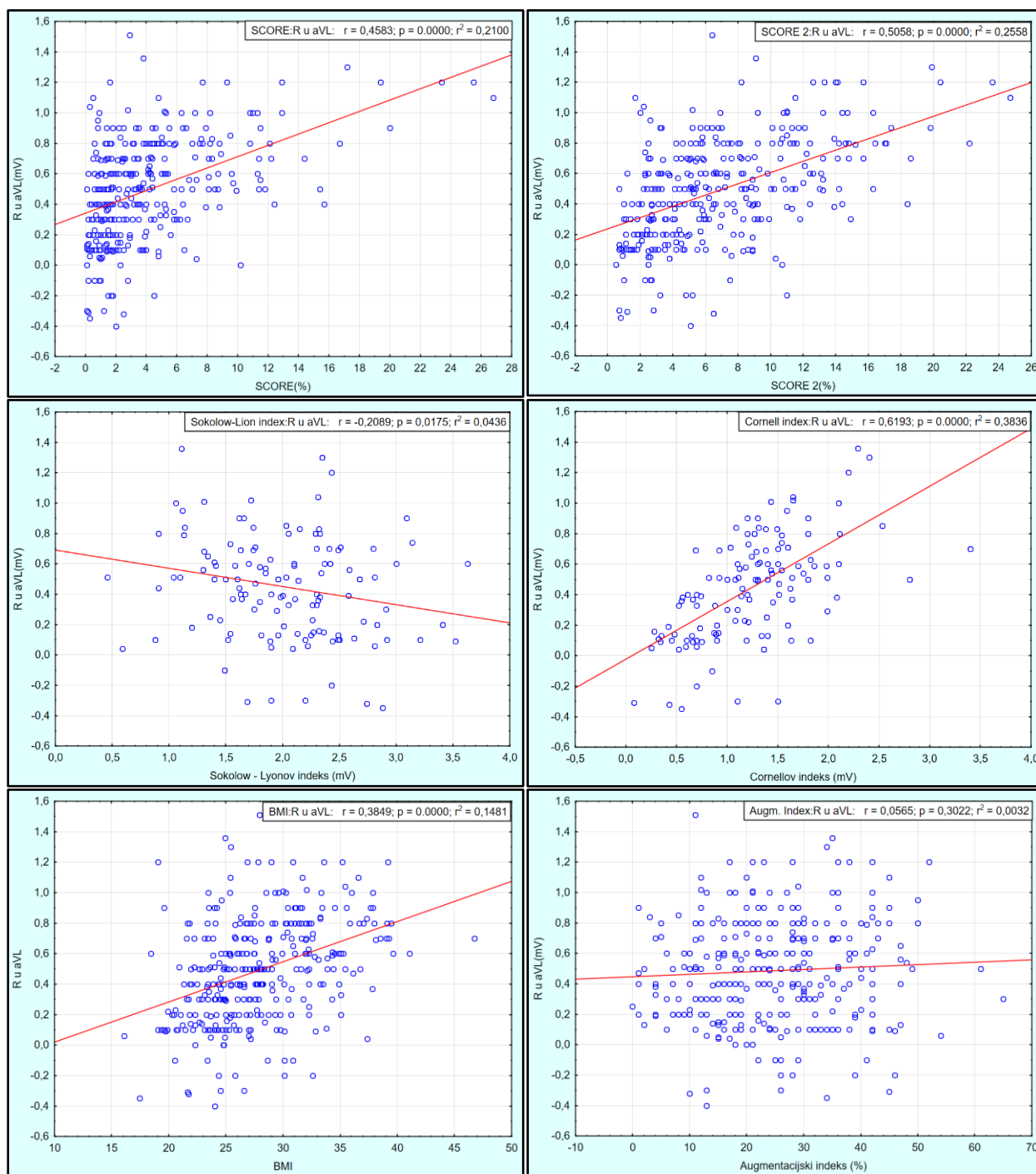
Slika 5.21. Linearni regresijski odnos brzine pulsog vala (PWV), SCORE i SCORE 2 kardiovaskularnog rizika, elektrokardiogramskih parametara (amplituda R zupca u odvodu aVL, Cornellov indeks) te indeksa tjelesne mase (BMI) i augmentacijskog indeksa (AIX); r = Spearmanov koeficijent korelacije.



Slika 5.22. Linearni regresijski odnos amplitude R zupca u odvodu aVL (R_{aVL}) i dobi, srednjeg arterijskog tlaka (MAP), prosječnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka, pada noćnog tlaka i srčane frekvencije; r = Spearmanov koeficijent korelacije.



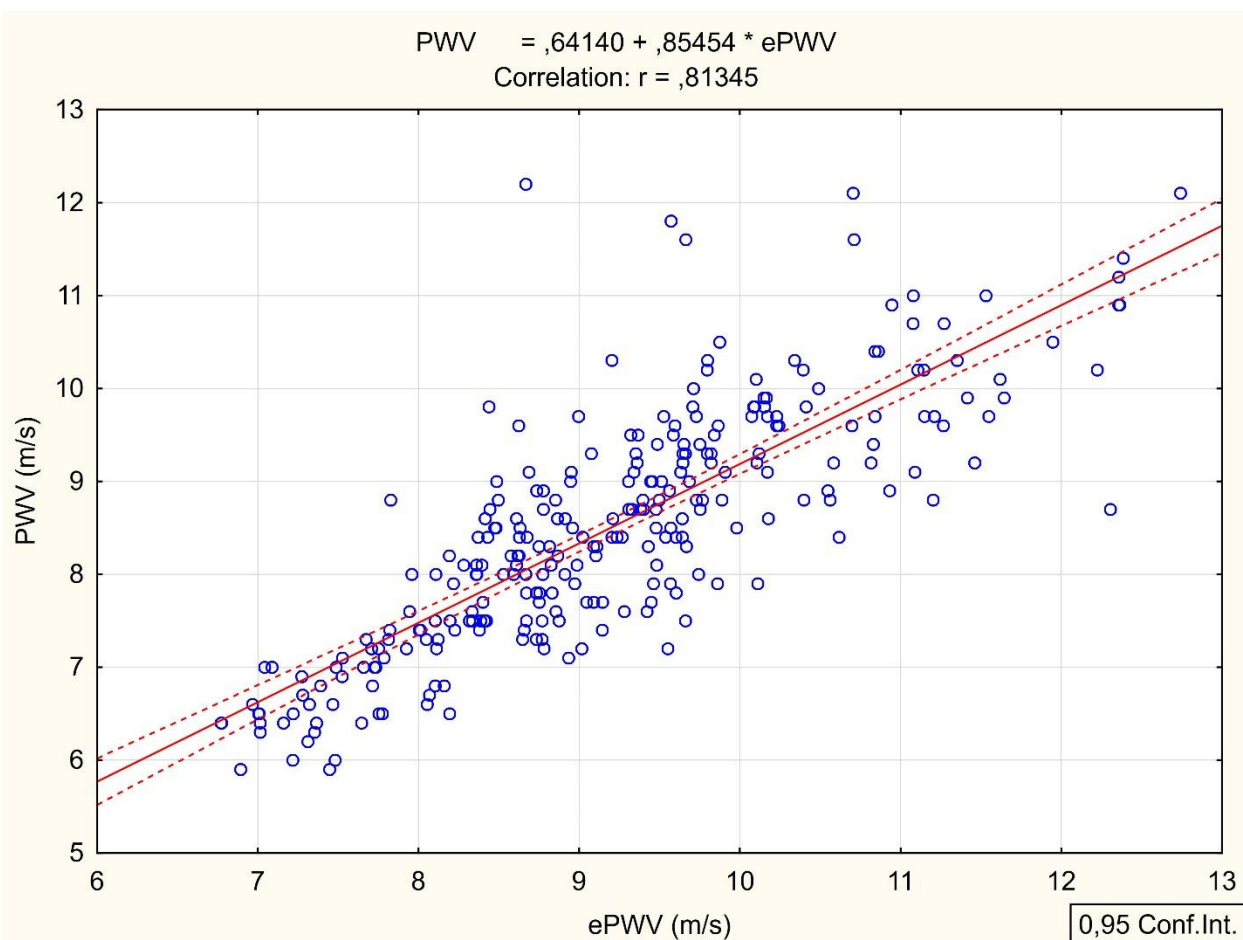
Slika 5.23. Linearni regresijski odnos amplitude R zupca u odvodu aVL (R_{aVL}) i laboratorijskih parametara (procijenjene glomerularne filtracije, glukoze natašte, LDL i HDL kolesterola, koncentracije urata i kalijevih iona (K)); r = Spearmanov koeficijent korelacije.



Slika 5.24. Linearni regresijski odnos brzine pulsog vala (PWV), SCORE i SCORE 2 kardiovaskularnog rizika, elektrokardiogramskih parametara (Sokolow – Lyonov indeks, Cornellov indeks) te indeksa tjelesne mase (BMI) i augmentacijskog indeksa (AIX); r = Spearmanov koeficijent korelacije.

5.10.3. Povezanost procijenjene brzine pulsog vala s ostalim promatranim varijablama

Vrijednosti ePWV bile su snažno povezane s izmjerenim vrijednostima PWV-a ($r = 0,801$, $p < 0,001$), SCORE 2 KV rizikom ($r = 0,800$, $p < 0,001$) i SCORE KV rizikom ($r = 0,680$, $p < 0,001$). Srednja povezanost bila je izražena s R_{aVL} ($r = 0,497$, $p < 0,001$) i Cornellovim indeksom ($r = 0,398$, $p < 0,001$), a slaba s padom noćnog tlaka ($r = -0,278$, $p < 0,001$), eGFR ($r = -0,237$, $p < 0,01$), glukozom natašte ($r = 0,229$, $p < 0,01$) i ITM-om ($r = 0,215$, $p < 0,01$). Linearni regresijski odnos PWV-a i ePWV-a prikazan je na slici 5.25.



Slika 5.25. Linearni regresijski odnos brzine pulsog vala (PWV) i procijenjene brzina pulsog vala (ePWV); $r =$ Spearmanov koeficijent korelacije.

5.11. Regresijska analiza

5.11.1. Brzina pulsog vala kao zavisna varijabla

U konačni model uključeno je devet nezavisnih varijabli: dob ispitanika, MAP, R_{aVL} , AIx, SCORE 2, glukoza natašte, procijenjena glomerularna filtracija, spol i pad noćnog tlaka. Izrađeni model objašnjava 75,8 % varijance zavisne varijable te je u cjelosti statistički značajan. Ovaj model predviđa statistički značajno povećanje PWV-a starenjem, povećanjem MAP-a, glukoze natašte, SCORE 2 rizika, amplitude R_{aVL} i AIx. Iako bez statističke značajnosti ovaj model za veći pad noćnog tlaka ($\beta = -0,052$; $p = 0,068$), veće vrijednosti triglicerida ($\beta = -0,050$; $p = 0,079$) kao i veću procijenjenu glomerularnu filtraciju ($\beta = -0,043$; $p = 0,145$) predviđa tendenciju smanjenja PWV-a (tablica 5.29.). Sokolow-Lyonov i Cornellov indeks se u ovom modelu nisu pokazali kao nezavisni prediktori povećanja PWV-a.

Tablica 5.29. Multivarijantni linearni regresijski model predikcije povećanja brzine pulsog vala ($R^2 = 0,758$, Adj $R^2 = 0,751$, $F = 113,21$; $p < 0,001$).

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|----------------------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|--------|---------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Dob (godine) | 0,612 | 0,043 | 0,101 | 0,007 | 14,213 | < 0,001 |
| R_{aVL} (mV) | 0,191 | 0,035 | 0,748 | 0,139 | 5,365 | < 0,001 |
| MAP (mmHg) | 0,153 | 0,038 | 0,015 | 0,004 | 3,983 | < 0,001 |
| Glukoza natašte (mmol/L) | 0,099 | 0,029 | 0,188 | 0,054 | 3,475 | < 0,001 |
| AIx (%) | 0,111 | 0,027 | 0,012 | 0,003 | 4,008 | < 0,001 |
| SCORE 2 (%) | 0,118 | 0,046 | 0,034 | 0,013 | 2,544 | 0,011 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 0,050 | 0,028 | 0,071 | 0,041 | 1,761 | 0,079 |
| Pad noćnog tlaka (%) | -0,052 | 0,029 | -0,909 | 0,498 | -1,761 | 0,068 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | -0,043 | 0,029 | -0,004 | 0,003 | -1,459 | 0,145 |
| Konstanta | | | -0,079 | 0,751 | -0,106 | 0,915 |

MAP = srednji arterijski tlak; R_{aVL} = amplituda R zupca u odvodu aVL; AIx = augmentacijski indeks; GFR = procijenjena glomerularna filtracija; St. Err. = standardna pogreška.

5.11.2. Amplituda R zupca u odvodu aVL kao zavisna varijabla

U konačni model je uključeno devet nezavisnih varijabli: dob ispitanika, MAP, PWV, ITM, SCORE 2, kalij, Cornellov indeks, spol i GFR. Izrađeni model objašnjava 49,4 % varijance zavisne varijable te je u cjelosti statistički značajan. Ovaj model predviđa statistički značajno povećanje amplitude R_{aVL} starenjem, povećanjem Cornellovog indeksa, MAP-a, PWV-a, ITM-a, SCORE 2 rizika i sniženjem koncentracije kalija. Tendencija smanjenja amplitude R_{aVL} pronađena je za ženski spol i veću procijenjenu glomerularnu filtraciju (tablica 5.30.). Sokolow-Lyonov indeks u ovom modelu nije se pokazao kao nezavisni prediktor povećanja R_{aVL} .

Tablica 5.30. Multivarijatan linearni regresijski model predikcije povećanja amplitude R zupca u odvodu aVL ($R^2 = 0,494$, $Adj R^2 = 0,478$, $F = 31,558$; $p < 0,001$).

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|----------------------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|--------|---------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Cornellov indeks (%) | 0,485 | 0,066 | 0,276 | 0,037 | 7,358 | < 0,001 |
| MAP (mmHg) | 0,213 | 0,057 | 0,006 | 0,001 | 3,742 | < 0,001 |
| PWV (m/s) | 0,413 | 0,074 | 0,105 | 0,019 | 5,557 | < 0,001 |
| ITM (kg/m ²) | 0,192 | 0,044 | 0,013 | 0,003 | 4,402 | < 0,001 |
| SCORE 2 (%) | 0,166 | 0,073 | 0,012 | 0,005 | 2,257 | 0,025 |
| Kalij (mmol/L) | -0,088 | 0,041 | -0,073 | 0,035 | -2,119 | 0,035 |
| Dob (godine) | -0,169 | 0,083 | -0,007 | 0,003 | -2,044 | 0,042 |
| Spol | -0,079 | 0,045 | -0,053 | 0,030 | -1,752 | 0,081 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | 0,074 | 0,043 | 0,002 | 0,001 | 1,737 | 0,083 |
| Konstanta | | | -0,912 | 0,312 | -2,918 | 0,004 |

MAP = srednji arterijski tlak; PWV = brzina pulsog vala; ITM = indeks tjelesne mase; GFR = procijenjena glomerularna filtracija; St. Err. = standardna pogreška.

5.11.3. SCORE 2 kao zavisna varijabla

U konačni model je uključeno osam nezavisnih varijabli: PWV, MAP, dob ispitanika, LDL kolesterol, R_{aVL} , trigliceridi, AIx i srčana frekvencija. Izrađeni model objašnjava 68,0 % varijance zavisne varijable te je u cjelosti statistički značajan. Osim očekivanog povećanja SCORE 2 KV rizika uz MAP, dob i LDL kolesterola (koji i služe za njegov izračun) model predviđa statistički značajno povećanje ovog KV rizika povećanjem PWV-a, R_{aVL} i triglicerida. Tendencija smanjenja SCORE 2 KV rizika pronađena je uz povećanje AIx te smanjenja srčane frekvencije (tablica 5.31.).

Tablica 5.31. Multivarijantni linearni regresijski model predikcije povećanja SCORE 2 KV rizika ($R^2 = 0,680$, $Adj R^2 = 0,673$, $F = 86,810$; $p < 0,001$).

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|------------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|----------|---------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| PWV (m/s) | 0,155 | 0,061 | 0,542 | 0,214 | 2,534 | 0,012 |
| MAP (mmHg) | 0,314 | 0,042 | 0,111 | 0,015 | 7,554 | < 0,001 |
| Dob (godine) | 0,543 | 0,056 | 0,314 | 0,033 | 9,669 | < 0,001 |
| LDL (mmol/L) | 0,128 | 0,032 | 0,576 | 0,145 | 3,980 | < 0,001 |
| R_{aVL} (mV) | 0,137 | 0,042 | 1,868 | 0,570 | 3,280 | 0,001 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 0,086 | 0,033 | 0,423 | 0,160 | 2,645 | 0,009 |
| AIx (%) | - 0,050 | 0,033 | - 0,019 | 0,012 | - 1,538 | 0,125 |
| Puls (otkucaja/min) | 0,039 | 0,033 | 0,020 | 0,017 | 1,171 | 0,242 |
| Konstanta | | | - 31,008 | 2,171 | - 14,285 | < 0,001 |

MAP = srednji arterijski tlak; PWV = brzina pulsno vala; AIx = augmentacijski indeks; R_{aVL} = amplituda R zupca u odvodu aVL; St. Err. = standardna pogreška.

5.11.4. Regresijska analiza prema skupinama ispitanika

5.11.4.1. Brzina pulsog vala

Linearni multivarijantni regresijski model za PWV kao zavisnu varijablu prema skupinama ispitanika, učinjen je po istom principu kao i prethodni. U sva tri modela (skupina AH s HU = A₁, skupina AH bez HU = B₁ i zdravi ispitanici = C₁) uključeno je pet različitih nezavisnih varijabli. Model A₁ objašnjava 58,7 %, B₁ 82,8 % i C₁ 95,4 % varijance te su svi u cjelosti statistički značajni. Povećanje dobi, se pokazalo kao najjači neovisni prediktor povećanja PWV-a u svim skupinama. Povećanje R_{avL} značajan je prediktor u modelima A i B, a AIx u modelima B₁ i C₁. U modelu A₁ kao značajan prediktor pokazala se glukoza natašte, dok je u modelu C₁ to bio MAP (tablice 5.32., 5.33., 5.34.).

Tablica 5.32. Multivarijantni linearni regresijski model predikcije povećanja brzine pulsog vala ($R^2 = 0,587$, $Adj R^2 = 0,564$, $F = 25,855$; $p < 0,001$) u skupini hipertenzivnih bolesnika i hipertenzivnim urgencijama.

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|--|-----------------|----------|-------------------|----------|---------|---------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Skupina oboljelih od hipertenzije s hipertenzivnom urgencijom | | | | | | |
| Dob (godine) | 0,634 | 0,071 | 0,100 | 0,011 | 8,956 | < 0,001 |
| R _{avL} (mV) | 0,197 | 0,068 | 1,058 | 0,365 | 2,897 | 0,005 |
| Glukoza natašte (mmol/L) | 0,152 | 0,068 | 0,278 | 0,126 | 2,208 | 0,030 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 0,123 | 0,069 | 0,135 | 0,076 | 1,776 | 0,079 |
| ITM (kg/m ²) | - 0,102 | 0,068 | - 0,028 | 0,019 | - 1,489 | 0,139 |
| Konstanta | | | 2,441 | 1,149 | 2,124 | 0,036 |

Tablica 5.33. Multivarijantni linearni regresijski model predikcije povećanja brzine pulsog vala ($R^2 = 0,828$, $Adj R^2 = 0,819$, $F = 100,96$; $p < 0,001$) u skupini hipertenzivnih bolesnika bez hipertenzivne urgencije.

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|--|-----------------|----------|-------------------|----------|--------|---------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Skupina oboljelih od hipertenzije bez hipertenzivne urgencije | | | | | | |
| Dob (godine) | 0,838 | 0,047 | 0,111 | 0,006 | 17,815 | < 0,001 |
| AIx (%) | 0,119 | 0,038 | 0,009 | 0,003 | 3,147 | 0,002 |
| R _{avL} (mV) | 0,113 | 0,040 | 0,413 | 0,146 | 2,823 | 0,006 |
| MAP (mmHg) | 0,052 | 0,040 | 0,006 | 0,005 | 1,287 | 0,200 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | -0,057 | 0,042 | -0,004 | 0,003 | -1,350 | 0,179 |
| Konstanta | | | 1,663 | 0,862 | 1,929 | 0,056 |

Tablica 5.34. Multivarijatni linearni regresijski model predikcije povećanja brzine pulsog vala ($R^2 = 0,954$ Adj $R^2 = 0,905$, $F = 199,64$; $p < 0,001$) u skupini zdravih ispitanika.

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|--------------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|--------|-------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Zdravi ispitanici | | | | | | |
| Dob (godine) | 0,859 | 0,053 | 0,122 | 0,008 | 16,071 | 0,000 |
| MAP (mmHg) | 0,116 | 0,034 | 0,020 | 0,006 | 3,446 | 0,001 |
| AIx (%) | 0,144 | 0,031 | 0,013 | 0,003 | 4,605 | 0,000 |
| SCORE 2 (%) | 0,098 | 0,053 | 0,036 | 0,019 | 1,868 | 0,065 |
| ITM (kg/m ²) | 0,057 | 0,031 | 0,017 | 0,009 | 1,812 | 0,073 |
| Konstanta | | | -1,511 | 0,748 | -2,019 | 0,046 |

MAP = srednji arterijski tlak; AIx = augmentacijski indeks; ITM = indeks tjelesne mase; R_{aVL} = amplituda R zupca u odvodu aVL; GFR = minutna glomerularna filtracija.

5.11.4.2. Amplituda R zupca u odvodu aVL

U sva tri linearna multivarijatna linearna regresijska modela za R_{aVL} kao zavisnu varijablu (skupina AH s HU = A₂, skupina AH bez HU = B₂ i zdravi ispitanici = C₂) uključeno je pet različitih nezavisnih varijabli. Model A₁ objašnjava 26,1 %, B₁ 17,1 % i C₁ 19,1 % varijance te su svi u cjelosti statistički značajni. Jedini prediktor čije se povećanje pokazalo značajnim za povećanje R_{aVL} u sva tri modela bio je PWV. U modelu A₂ značajni prediktori bili su SCORE 2 i dob, dok je u modelu C₂ to bio MAP (tablice 5.35., 5.36., 5.37.).

Tablica 5.35. Multivarijatni linearni regresijski model predikcije povećanja brzine pulsog vala ($R^2 = 0,261$, Adj $R^2 = 0,220$, $F = 6,419$; $p < 0,001$) u skupini hipertenzivnih bolesnika i hipertenzivnim urgencijama.

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|--|-----------------|----------|-------------------|----------|---------|---------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Skupina oboljelih od hipertenzije s hipertenzivnom urgencijom | | | | | | |
| SCORE 2 (%) | 0,471 | 0,117 | 0,022 | 0,006 | 4,031 | < 0,001 |
| Dob (godine) | 0,509 | 0,145 | 0,015 | 0,004 | 3,498 | < 0,001 |
| PWV (m/s) | 0,346 | 0,128 | 0,064 | 0,024 | 2,696 | 0,008 |
| AIx (%) | 0,160 | 0,091 | 0,004 | 0,002 | 1,757 | 0,082 |
| Kalij (mmol/L) | - 0,115 | 0,092 | -0,066 | 0,052 | - 1,258 | 0,212 |
| Konstanta | | | 0,934 | 0,270 | 3,455 | < 0,001 |

PWV = brzina pulsog vala; AIx = augmentacijski indeks.

Tablica 5.36. Multivarijatni linearni regresijski model predikcije povećanja brzine pulsog vala ($R^2 = 0,170$ Adj $R^2 = 0,123$, $F = 3,632$; $p < 0,001$) u skupini hipertenzivnih bolesnika bez hipertenzivne urgencije.

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|--|-----------------|----------|-------------------|----------|---------|-------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Skupina oboljelih od hipertenzije bez hipertenzivne krize | | | | | | |
| SCORE 2 (%) | 0,197 | 0,127 | 0,016 | 0,010 | 1,551 | 0,123 |
| GFR (ml/min/1,73m ²) | 0,176 | 0,092 | 0,004 | 0,002 | 1,909 | 0,059 |
| PWV (m/s) | 0,434 | 0,186 | 0,119 | 0,051 | 2,331 | 0,021 |
| MAP (mmHg) | 0,129 | 0,095 | 0,004 | 0,003 | 1,350 | 0,180 |
| Glukoza natašte (mmol/L) | 0,104 | 0,083 | 0,042 | 0,034 | 1,257 | 0,211 |
| Konstanta | | | - 1,188 | 0,610 | - 1,947 | 0,054 |

GFR = minutna glomerularna filtracija; PWV = brzina pulsog vala; MAP = srednji arterijski tlak.

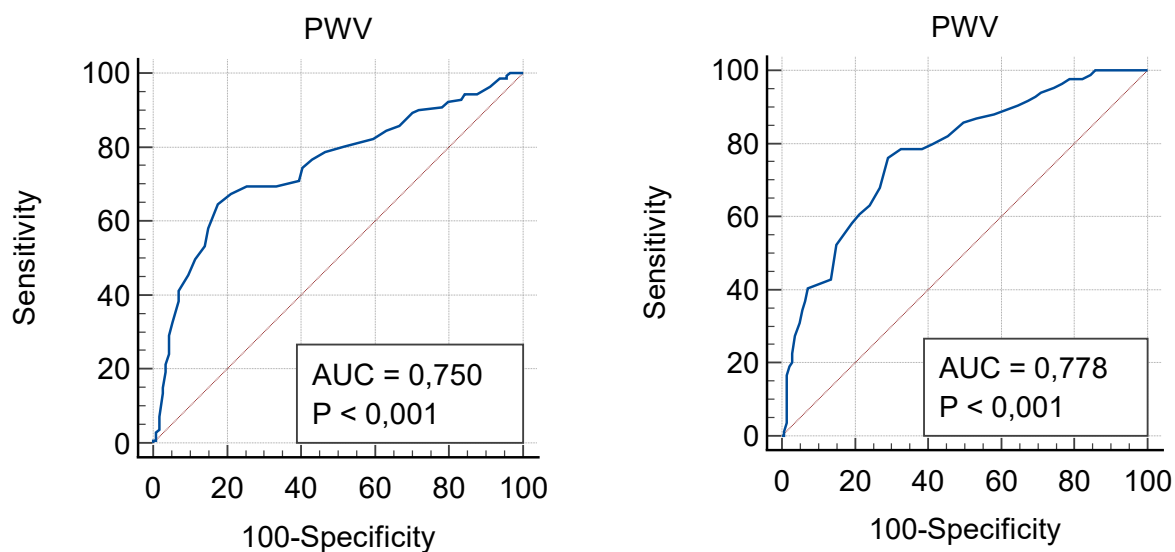
Tablica 5.37. Multivarijatni linearni regresijski model predikcije povećanja brzine pulsog vala ($R^2 = 0,191$; Adj $R^2 = 0,141$, $F = 3,849$; $p < 0,001$) u skupini zdravih ispitanika.

| Prediktorska varijabla | Standardizirani | | Nestandardizirani | | t | p |
|-----------------------------------|-----------------|----------|-------------------|----------|---------|-------|
| | β | St. Err. | B | St. Err. | | |
| Skupina zdravih ispitanika | | | | | | |
| Spol | - 0,175 | 0,097 | -0,091 | 0,050 | - 1,797 | 0,075 |
| PWV (m/s) | 0,242 | 0,097 | 0,055 | 0,022 | 2,504 | 0,014 |
| MAP (mmHg) | 0,197 | 0,098 | 0,008 | 0,004 | 1,998 | 0,048 |
| Trigliceridi (mmol/L) | 0,155 | 0,094 | 0,052 | 0,031 | 1,655 | 0,101 |
| Kalij (mmol/L) | - 0,150 | 0,093 | - 0,113 | 0,071 | - 1,609 | 0,111 |
| Konstanta | | | - 0,625 | 0,483 | - 1,294 | 0,199 |

R_{aVL} = amplituda R zupca u odvodu aVL; ITM = indeks tjelesne mase.

5.12. ROC analiza

Učinjenom ROC analizom pomoću Youden indeksa utvrđene su optimalne granične vrijednosti (engl. *cut-off point*) prema skupinama KV rizika te su sve analize bile statistički značajne ($p < 0,001$). Za PWV, granične vrijednosti za visoki u odnosu na niski – umjereni KV rizik iznosile su 8,3 m/s (osjetljivost 64,54 %, specifičnost 82,46 %; $p < 0,001$), dok je granicu visokog i vrlo visokog KV rizika činila vrijednost PWV-a od 9,1 m/s (osjetljivost 76,19 %, specifičnost 70,92 %; $p < 0,001$). ROC krivulje i njihove osobitosti za PWV i skupine KV rizika prema SCORE 2 prikazane su na slici 5.26. i u tablici 5.38.

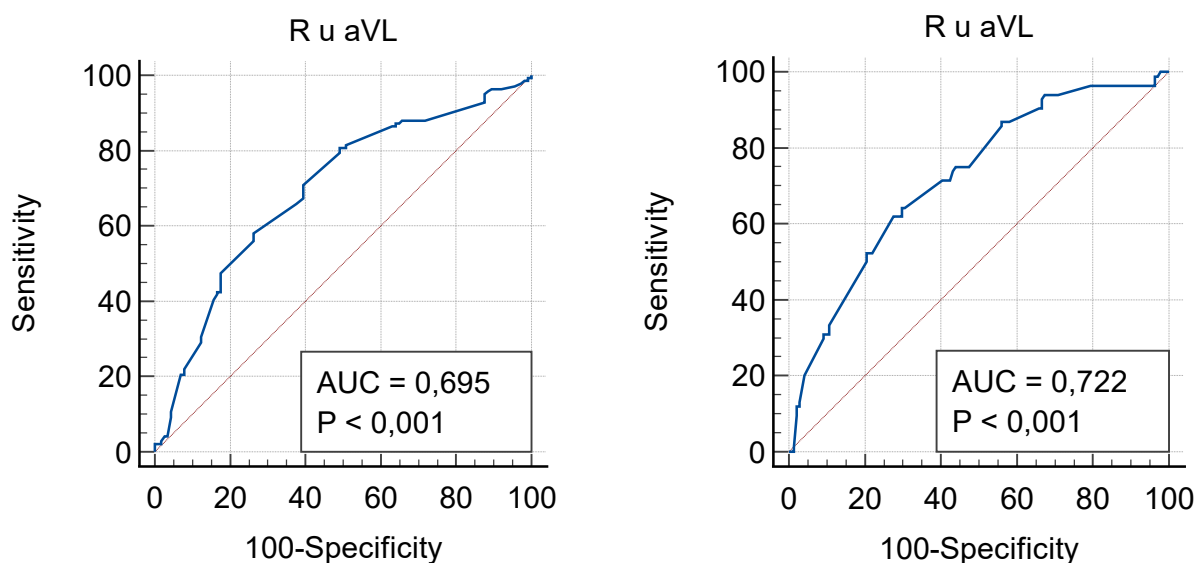


Slika 5.26. ROC krivulje za brzinu pulsog vala (PWV) u skupini ispitanika: lijevo - sa niskim – srednjim i visokim SCORE 2 KV rizikom; desno - s visokim i vrlo visokim SCORE 2 KV rizikom

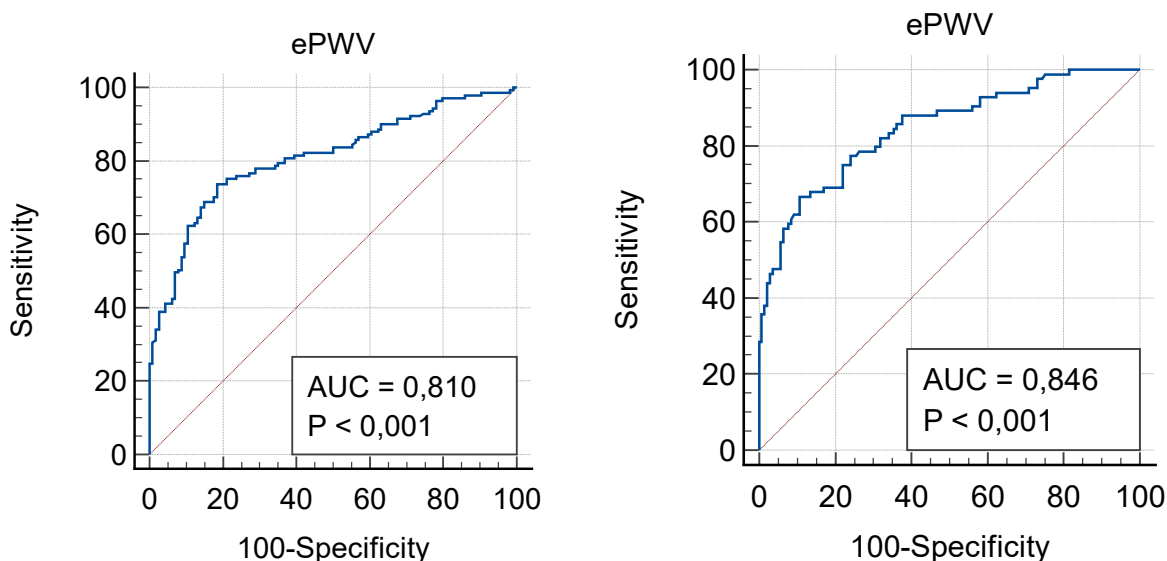
Za R_{aVL} , granične vrijednosti za visoki u odnosu na niski – umjereni KV rizik iznosile su 0,4 mV (osjetljivost 58,16 %, specifičnost 73,68; $p < 0,001$), dok je granica između visokog i vrlo visokog KV rizika za R_{aVL} iznosila 0,61 mV (osjetljivost 64,29 %, specifičnost 70,21; $p < 0,001$). ROC krivulje za R_{aVL} prema SCORE 2 KV riziku i njihove osobitosti prikazuju slika 5.27. i tablica 5.38.

U cilju usporedbe točnosti predložene formule za ePWV, učinjena je ROC analiza za tu varijablu. Granične vrijednosti ePWV-a za visoki KV rizik u odnosu na niski – umjereni iznosile su $> 8,75$ m/s (osjetljivost 73,76 %, specifičnost 81,58 %; $p < 0,001$), dok su vrijednosti za granicu visokog i vrlo visokog KV rizika

prema ePWV bile $> 10,15$ m/s (osjetljivost 66,67 %, specifičnost 89,36 %; $p < 0,001$). ROC krivulje za ePWV prema SCORE 2 KV riziku i njihove osobitosti prikazuju slika 5.28. i tablica 5.38.



Slika 5.27. ROC krivulje za amplitudu R zupca u odvodu aVL (R u aVL) u skupini ispitanika: lijevo – s visokim i niskim – umjerenim SCORE 2 KV rizikom; desno - s visokim i vrlo visokim SCORE 2 KV rizikom.



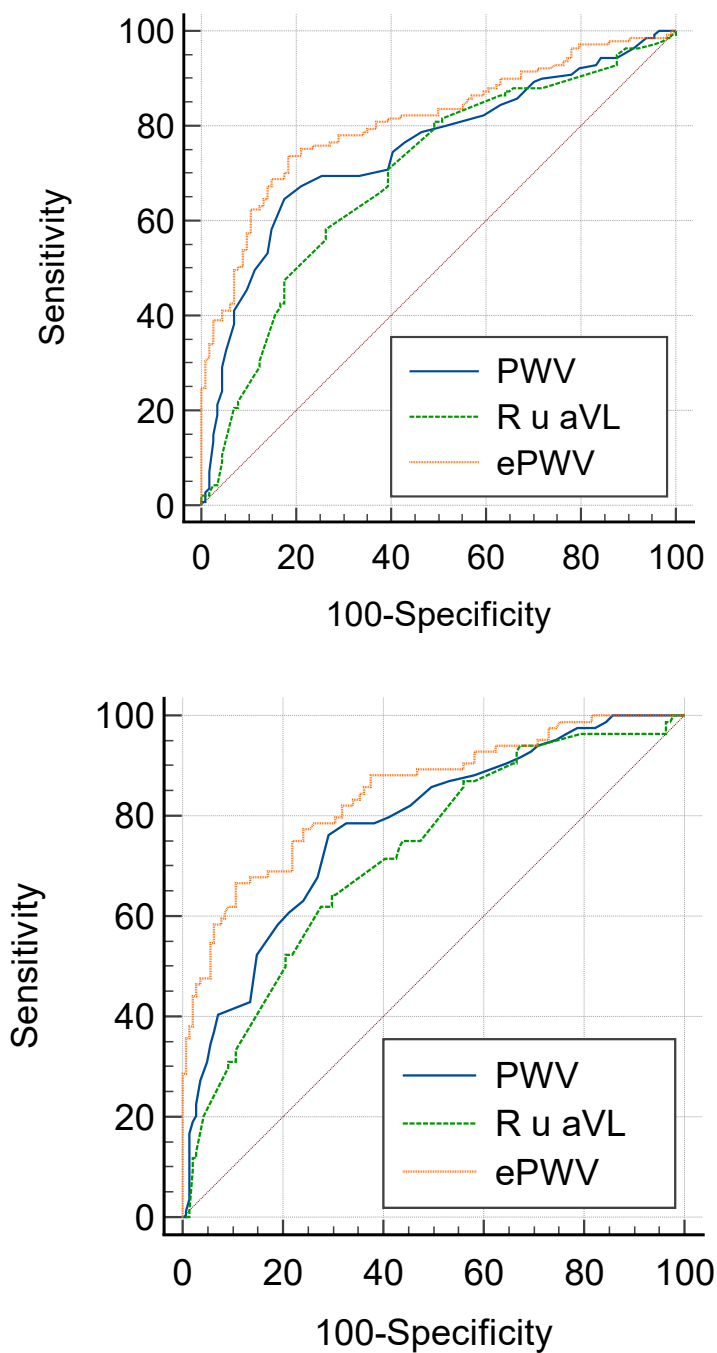
Slika 5.28. ROC krivulje za procijenjenu brzinu pulsog vala (ePWV) u skupini ispitanika: lijevo – s visokim i niskim – umjerenim SCORE 2 KV rizikom; desno - s visokim i vrlo visokim SCORE 2 KV rizikom.

Tablica 5.38. Parametri ROC krivulja za brzinu pulsog vala (PWV), amplitudu R zupca u odvodu aVL (R_{aVL}) te procijenjenu brzinu pulsog vala (ePWV) s obzirom na SCORE 2 kardiovaskularni (KV) rizik.

| KV rizik (SCORE 2) | AUC | 95 % CI | Osjetljivost (%) | Specifičnost (%) | Granična vrijednost (cut-off point) | Youden indeks | P |
|----------------------------------|-------|---------------|------------------|------------------|-------------------------------------|---------------|---------|
| PWV (m/s) | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,750 | 0,692 – 0,802 | 64,54 | 82,46 | > 8,30 | 0,470 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,778 | 0,718 – 0,830 | 76,19 | 70,92 | > 9,10 | 0,471 | < 0,001 |
| R_{aVL} (mV) | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,695 | 0,635 – 0,751 | 58,16 | 73,68 | > 0,40 | 0,318 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,722 | 0,658 – 0,779 | 64,29 | 70,21 | > 0,61 | 0,345 | < 0,001 |
| ePWV (m/s) | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,810 | 0,756 – 0,856 | 73,76 | 81,58 | > 8,75 | 0,553 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,846 | 0,792 – 0,891 | 66,67 | 89,36 | > 10,15 | 0,560 | < 0,001 |

Usporedbom parametara ROC krivulja nije bilo statistički značajne razlike između krivulja za PWV i R_{aVL} (udaljenost između AUC = 0,054; 95 % CI: - 0,021 – 0,130; p = 0,159) u odnosu na visoki i niski – umjereni SCORE 2 KV rizik. Statistički značajne razlike primijećene su između ROC krivulje za iste KV rizike između PWV i ePWV krivulje (udaljenost između [d] AUC = 0,059; 95 % CI: 0,014 – 0,106; p = 0,011), a najveća razlika bila je između R_{aVL} i ePWV krivulje (dAUC = 0,144; 95 % CI: 0,039 – 0,189; p = 0,002).

Nadalje, usporedbom parametara ROC krivulja u odnosu na vrlo visoki i visoki SCORE 2 KV rizik dobiveni su vrlo slični rezultati kao za visoki i niski – umjereni KV rizik. Nije bilo statistički značajne razlike između krivulja za PWV i R_{aVL} (dAUC = 0,056; 95 % CI: - 0,032 – 0,144; p = 0,212). Statistički značajne razlike primijećene su između ROC krivulje za vrlo visoki i visoki SCORE 2 KV rizik između PWV i ePWV krivulje (dAUC = 0,068; 95 % CI: 0,015 – 0,311; p = 0,013), s najvećom razlikom između R_{aVL} i ePWV krivulje (dAUC = 0,124; 95 % CI: 0,041 – 0,207; p = 0,003). Ovom analizom također je pokazano da su sva tri analizirana prihvatljiva za kvalitetnu klasifikaciju ispitanika s visokim i niskim – umjerenim te vrlo visokim i visokim KV rizikom (slika 5.29.).



Slika 5.29. Usporedba ROC krivulja za brzinu pulsog vala (PWV), amplitudu R zupca u odvodu aVL (R u aVL) i procijenjenu brzinu pulsog vala (ePWV) u skupini ispitanika: gore – s visokim i niskim – umjerenim SCORE 2 KV rizikom; dolje - s vrlo visokim i visokim SCORE 2 KV rizikom.

5.12.1. ROC analiza brzine pulsog vala prema skupinama kardiovaskularnog rizika po dobnim skupinama

S obzirom da je vrijednost PWV-a značajno ovisna o dobi, učinjenjena je ROC analiza PWV-a prema skupinama KV rizika po dobnim skupinama te su sve analize bile statistički značajne. U tablici 5.39. prikazani su rezultati ROC krivulje te se može primijetiti porast osjetljivosti PWV-a za visoki KV rizik, a pad osjetljivosti za vrlo visoki KV rizik sa starijom dobnom skupinom. S druge strane, specifičnost je niža u procjeni visokog KV rizika u starijim dobnim skupinama, dok je blago rasla za procjenu vrlo visokog KV rizika starenjem. Granične vrijednosti za visoki KV rizik u odnosu na niski – umjereni iznosile su 7,0 m/s (za 40 – 49 godina), odnosno 8,0 m/s (za 50 – 59 godina) te 8,6 m/s (za 60 – 70 godina), dok je granicu visokog i vrlo visokog KV rizika činila vrijednost PWV-a od 7,3 m/s (za 40 – 49 godina), 8,60 m/s (za 50 – 59 godina) i 9,80 (za 60 – 70 godina).

Tablica 5.39. Parametri ROC krivulja za brzinu pulsog vala (PWV) kroz tri promatrane dobne skupine s obzirom na SCORE 2 kardiovaskularni (KV) rizik.

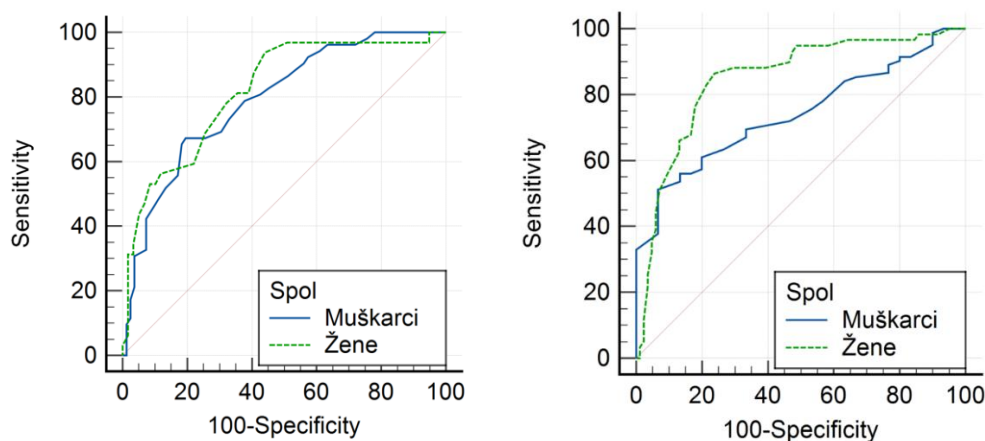
| KV rizik (SCORE 2) | AUC | 95 % CI | Osjetljivost (%) | Specifičnost (%) | Granična vrijednost (cut-off point) | Youden indeks | p |
|-------------------------------------|-------|---------------|------------------|------------------|-------------------------------------|---------------|---------|
| Dobna skupina 40 – 49 godina | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,697 | 0,577 – 0,799 | 45,45 | 92,31 | > 7,00 | 0,378 | 0,002 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,848 | 0,706 – 0,939 | 100,00 | 54,55 | > 7,30 | 0,545 | < 0,001 |
| Dobna skupina 50 – 59 godina | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,713 | 0,624 – 0,792 | 65,45 | 78,79 | > 8,00 | 0,442 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,705 | 0,584 – 0,808 | 73,33 | 63,64 | > 8,60 | 0,369 | 0,003 |
| Dobna skupina 60 – 70 godina | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,740 | 0,613 – 0,843 | 83,02 | 55,56 | > 8,60 | 0,386 | 0,015 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,750 | 0,659 – 0,827 | 54,24 | 83,02 | > 9,80 | 0,373 | < 0,001 |

5.12.2. ROC analiza brzine pulsog vala prema skupinama kardiovaskularnog rizika po spolu

Učinjenom ROC analizom prema spolu, vidljivo je da PWV u žena ima višu osjetljivost i nižu specifičnost za visoki, odnosno vrlo visoki KV rizik. Granične vrijednosti podjednake su u oba spola (tablica 5.40., slika 5.30.). Usporedbom ROC krivulja za PWV među spolovima nije bilo statistički značajne razlike između skupina KV rizika (niski – umjereni vs. visoki rizik: $dAUC = 0,108$; 95 % CI: $-0,006 - 0,221$; $p = 0,062$. Visoki vs. vrlo visoki rizik: $dAUC = 0,028$; 95 % CI: $-0,091 - 0,147$; $p = 0,642$).

Tablica 5.40. Parametri ROC krivulja za brzinu pulsog vala (PWV) po spolu s obzirom na SCORE 2 kardiovaskularni (KV) rizik.

| KV rizik (SCORE 2) | AUC | 95 % CI | Osjetljivost (%) | Specifičnost (%) | Granična vrijednost (cut-off point) | Youden indeks | p |
|-----------------------------|-------|---------------|------------------|------------------|-------------------------------------|---------------|---------|
| Muškarci | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,741 | 0,650 – 0,819 | 51,22 | 93,33 | > 8,3 | 0,445 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,791 | 0,713 – 0,857 | 67,31 | 80,49 | > 9,0 | 0,478 | < 0,001 |
| Žene | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,849 | 0,779 – 0,903 | 86,44 | 76,19 | > 8,2 | 0,626 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,819 | 0,725 – 0,892 | 93,75 | 55,93 | > 9,1 | 0,497 | < 0,001 |



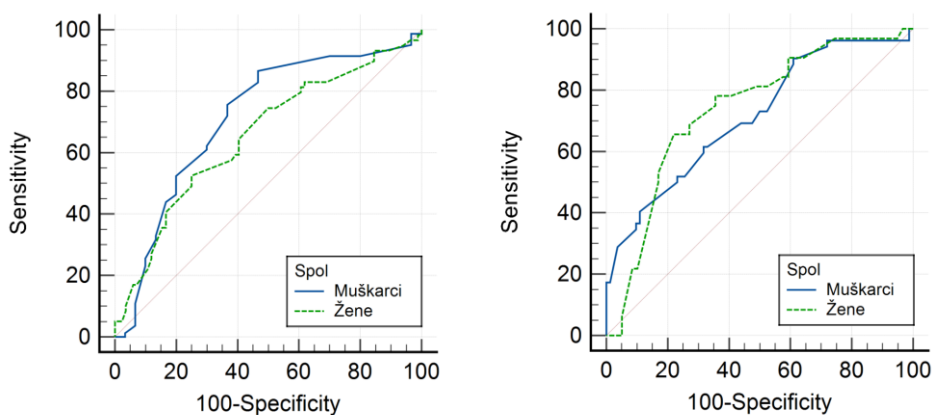
Slika 5.30. ROC analiza prema spolu za brzinu pulsog vala i: **lijevo** – niski – umjereni i visoki; **desno** – visoki i vrlo visoki SCORE 2 KV rizik.

5.12.3. ROC analiza amplitude R zupca u odvodu aVL prema skupinama kardiovaskularnog rizika po spolu

ROC analiza prema spolu pokazala je da R_{aVL} u žena ima nižu osjetljivost i višu specifičnost za visoki KV rizik. Granične vrijednosti bile su nešto više za žene (tablica 5.41., slika 5.31.). Usporedbom ROC krivulja za R_{aVL} među spolovima također nije bilo statistički značajne razlike između skupina KV rizika (niski – umjereni vs. visoki rizik: $dAUC = 0,058$; 95 % CI: $-0,089 - 0,206$; $p = 0,439$. Visoki vs. vrlo visoki rizik: $dAUC = 0,024$; 95 % CI: $-0,116 - 0,164$; $p = 0,734$).

Tablica 5.41. Parametri ROC krivulja za amplitudu R zupca u odvodu aVL po spolu obzirom na SCORE 2 kardiovaskularni (KV) rizik.

| KV rizik (SCORE 2) | AUC | 95 % CI | Osjetljivost (%) | Specifičnost (%) | Granična vrijednost (cut-off point) | Youden indeks | P |
|-----------------------------|-------|---------------|------------------|------------------|-------------------------------------|---------------|---------|
| Muškarci | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,712 | 0,619 – 0,794 | 86,59 | 53,33 | > 0,20 | 0,399 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,713 | 0,629 – 0,788 | 61,54 | 68,29 | > 0,61 | 0,298 | < 0,001 |
| Žene | | | | | | | |
| Visoki vs. niski – umjereni | 0,654 | 0,570 – 0,731 | 52,54 | 75,00 | > 0,40 | 0,275 | < 0,001 |
| Vrlo visoki vs. visoki | 0,738 | 0,635 – 0,824 | 65,62 | 77,97 | > 0,69 | 0,436 | < 0,001 |



Slika 5.31. ROC analiza prema spolu za amplitudu R zupca u odvodu aVL i: **lijevo** – niski – umjereni i visoki; **desno** – visoki i vrlo visoki SCORE 2 KV rizik.

6. RASPRAVA

Ispitanici s AH i HU imali su značajno višu krutost arterija i amplitudu R_{aVL} od bolesnika s AH bez HU. S druge strane, bolesnici s AH bez HU su imali značajno višu krutost arterija i amplitudu R_{aVL} u odnosu na zdrave osobe čime je potvrđena hipoteza istraživanja. Sve razlike bile su jasno izražene kroz sve tri promatrane dobne skupine. S obzirom da vrijednosti PWV-a više od referentnih za dob i spol ujedno znače i veliku vjerojatnost postojanja HMOD-a te visok KV rizik, 75 % ispitanika s AH i HU pripadalo je skupini visokog i vrlo visokog KV rizika (52,53,55). Nadalje, uzmemo li u obzir predloženu graničnu vrijednost za vrlo visoki KV rizik od $R_{aVL} > 0,7$ mV, čak 93 % ispitanika ove skupine ima visok ili vrlo visok KV rizik (135). Sokolow-Lyonov indeks nije bio povezan s vrijednostima PWV-a, a padao je s povećanjem R_{aVL} -a. Cornelov indeks, s druge strane, rastao je s povećanjem PWV-a i R_{aVL} -a, no regresijskom analizom je potvrđen samo kao nezavisni predskazatelj povećanja amplitude R_{aVL} -a. Oba čimbenika, i PWV i R_{aVL} pokazali su se kao statistički značajni predskazatelji povećanja SCORE 2 KV rizika. Računski oblik, ePWV, pokazao se kao vrlo dobra mjera procjene KV rizika u odnosu na SCORE 2 rizik, a iako su mu vrijednosti bile znatno veće od oscilometrijski izmjerenih vrijednosti PWV-a, ovim istraživanjem utvrđena je čvrsta povezanost između njih. Značajno više vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a imali su ispitanici u kojih je izostao pad noćnog tlaka (*non-dipper* i *inverzni dipper*) u odnosu na one koji su imali uredan ili ekstremni pad noćnog tlaka (*dipper* i *ekstremni dipper*).

U iščekivanju velikih istraživanja povezanih s ovom temom, naročito u mjerenju PWV-a, mnoga pitanja vezana uz PWV predmet su diskusije, a promjena smjernica za procjenu KV rizika ovisit će o njihovim rezultatima. Ovim istraživanjem naglašena je važnost provođenja kompletne obrade svih oboljelih od AH i bez AH sa sindromom bijele kute pomoću KMAT-a, EKG-a, oscilometrijskog mjerenja PWV-a te laboratorijskih nalaza u cilju ranog prepoznavanja bolesnika s visokim KV rizikom, postojanja HMOD-a i ranog početka adekvatne intervencije za prevenciju KV događaja i smrtnosti.

6.1. Glavni rezultati i usporedba s dosadašnjim istraživanjima

Velik problem svakodnevne kliničke prakse je mala upotreba alata za procjenu KV rizika i njezinu prevenciju. Iako ESH-ESC smjernice danas preporučaju upotrebu SCORE 2 tablica, postojanje HMOD nije uključeno u izračun ovog KV rizika (kao što nije bilo niti za izračun SCORE tablica) čineći ovu procjenu prilično nepreciznom (167). Također, u spomenutim novim smjernicama je tablica s definicijama postojanja HMOD-a znatno proširena te su, osim prethodno priznatih mjerenih vrijednosti cfPWV-a > 10 m/s, sada

uključene i vrijednosti baPWV-a > 18 m/s (1,12). Rezultati ovog istraživanja pokazuju jednostavnost, preciznost i izvedivost oscilometrijskog mjerenja PWV-a u okviru obiteljske medicine koja gotovo svakodnevno procjenjuje KV rizik različitim osobama. Prema rezultatima ovog istraživanja, ukoliko osoba s niskim – umjerenim KV rizikom prema SCORE 2 tablicama ima PWVao viši od 7,0 m/s (za dob 40 – 49 godina), 8,0 m/s (za dob 50 – 59 godina) te 8,6 m/s (za dob 60 – 70 godina), treba uzeti u obzir veliku vjerojatnost postojanja HMOD-a zbog čega bi bilo uputno prema njoj postupati kao prema osobi visokog KV rizika. Isto vrijedi i za niski – umjereni KV rizik i $R_{aVL} > 0,40$ mV za sve dobne skupine. Ipak, treba napomenuti da su u ovom istraživanju granične vrijednosti PWV-a i R_{aVL} za skupine KV rizika definirane pomoću vrijednosti ekstrapoliranih iz drugih istraživanja i referentnih vrijednosti za dob ispitanika. Primjerice, za granične vrijednosti PWV-a korištena je referentna vrijednost za dob $\pm 0,5$ m/s. Dio bolesnika prema tim kriterijima imao je umjereni KV rizik, dok bi prema novim predloženim vrijednostima pripadao skupini visokog KV rizika. Zbog toga postoje razlike u definiranim skupinama KV rizika i graničnim vrijednostima dobivenim ROC analizom u ovom istraživanju. Najveća primijećena razlika vezana uz mjerenje PWV-a i određivanje visokog KV rizika pronađena je u dobnoj skupini 60 – 70 godina u kojoj bi prema definiciji ispitanici s izmjerenim PWV-om $> 9,7$ m/s imali visok KV rizik, a prema ROC analizi pri vrijednostima PWV-a $> 8,6$ m/s. Zanimljivo, granične vrijednosti R_{aVL} -a za visoki rizik bile su niže od onih koje definiraju do sada provedena istraživanja. Ipak, zbog manjih razlika u drugim istraživanjima u odnosu na ovo, za vrlo visoki KV rizik određena je vrijednost R_{aVL} -a $> 0,7$ mV, dok je prema ROC analizi u ovom istraživanju predložen $R_{aVL} > 0,61$ mV pri čemu je dio ispitanika s vrlo visokim KV rizikom također klasificiran pod visoki KV rizik. Sveukupno, prema PWV i R_{aVL} u ovom istraživanju različit udio ispitanika bio je klasificiran u različite skupine KV rizika što naglašava važnost individualne procjene KV rizika pomoću više od jednog alata za procjenu. Nužno je provođenje velikih randomiziranih prospektivnih istraživanja kako bi se utvrdile granične vrijednosti PWVao mjerenih oscilometrijskim metodama i utvrdilo ima li im mjesta u smjernicama u cilju primjene mjerenja PWVao-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi (52, 171).

Podjelom ispitanika prema rezultatima KMAT-a, u ovom istraživanju pronađene su vrlo važne i značajne razlike u dobivenim vrijednostima PWV-a i R_{aVL} -a. S obzirom da je PWV najviše ovisio o dobi, moguće je da je vrijednost prosječnog PWV-a precijenjena u zdravih ispitanika (skupina C) budući da su bili značajno najmlađi. Bez obzira na to, ispitanici s AH i HU imali su najviše vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a od svih skupina ispitanika prema KMAT-u, a posebno se ističu podatci skupine C u kojoj su vrijednosti PWV-a u mlađoj skupini bili gotovo identični ili viši (iako statistički neznajčno) od ispitanika skupine B, iduće, starije

dobne skupine. Razlike između ispitanika skupine B i C bile su manje, no i dalje statistički značajne. „Naoko zdravi“ ispitanici su pritom imali najniže vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a. No, treba istaknuti da je u čak 29 % „naoko zdravih“ ispitanika izostao uredan pad noćnog tlaka te je kod njih primijećena viša vrijednost PWV-a u odnosu na ispitanike urednog *dipper* profila. Najjar i suradnici pokazali su da je PWV neovisni prediktor povećanja sistoličkog AT-a i razvoja AH te da zbog toga može pomoći u pravovremenom prepoznavanju i prevenciji nastanka HMOD-a i početka AH (184). Do istog zaključka došli su i Dernellis i suradnici mjereći PWV ultrazvučnom metodom (185). Pored svih prethodno spomenutih metoda mjerenja PWV-a, najjaču povezanost s dobi i AT-om pokazuje baPWV zbog bolje suradljivosti ispitanika te kompletnog izvođenja mjerenja (186). Ovi razlozi mogu se primijeniti i na druge oscilometrijske metode, kao i na onu koja je korištena u ovom istraživanju.

Kombinacija EKG-a s oscilometrijskim mjerenjem PWV-a, KMAT-om i nalazima laboratorijskih parametara može pomoći liječnicima u preciznijoj procjeni KV rizika. Posebnu pažnju treba obratiti na procjenu KV rizika u osoba koje nemaju dijagnozu AH-e, a boluju od različitih autoimunih bolesti (naročito bolesti štitnjače i upalnih reumatskih bolesti) ili primaju kemoterapiju budući da u njih postoji jasna povezanost s višim PWV-om i KV rizikom (187, 188). Nadalje, u kliničkoj praksi treba češće obratiti pažnju na osobe koje ne uzimaju kroničnu terapiju te nemaju postavljenu dijagnozu AH, a u njihovom nalazu KMAT-a izostaje uredan pad noćnog tlaka, boluju od pretilosti, hiperlipidemije te su izloženi većem broju čimbenika KV rizika. Još 1994. Perry i suradnici su pregledom literature zaključili da su najvažniji čimbenici u razvoju AH prekomjerni dnevni unos kalorija (pretilost), prevelik unos kuhinjske soli, premali unos kalija, fizička neaktivnost, prekomjerna konzumacija alkohola te psihološki stres (189). Danas znamo da na razvoj AH može utjecati daleko veći broj okolišnih čimbenika kojima su mnoge zdrave osobe svakodnevno izložene kao što su izrazita hladnoća, veća nadmorska visina, buka i zagađenje zraka (190). Zanimljiva je i povezanost socioekonomskog statusa, kvalitete stanovanja, obrazovanja, zaposlenja te mjesečnih prihoda s nastankom i kontrolom AH (191). Upravo zbog svega navedenog, probir na AH trebao bi biti prioritet u radu OOM, kao i procjena KV rizika koja ne smije biti rezervirana samo za oboljele od AH. U prilog tome govori i istraživanje koje je u Hrvatskoj provela skupina istraživača pod vodstvom Ivičević Uhernik te pomoću anketnog upitnika i mjerenja AT-a na 2963 ispitanika pronašla da je 7,1 % ispitanika imalo nedijagnosticiranu AH (176). Nedijagnosticiranu AH češće su imali pretili muškarci stariji od 35 godina iz Dalmacije koji nisu u zadnjih 12 mjeseci bili kod svog LOM-a. Istraživanja provedena u različitim zemljama svijeta pokazuju vrlo različite rezultate koji se odnose na prevalenciju osoba s nedijagnosticiranom AH pri čemu je najniža, primjerice, pronađena u Etiopiji (12,7 %), zatim 21,4 % u

Engleskoj do čak 50,1 % u Bangladešu (192–194). Iako je u svim ovim istraživanjima AH definirana smjernicama ESH iz 2018. godine, razlike u funkcioniranju zdravstvenih sustava i načinu provođenja istraživanja dovele su do ovako značajnih razlika (1). Najveće zabilježeno istraživanje proveli su Huguet i suradnici u SAD-u na čak 126 699 medicinskih zapisa ispitanika u dobi od 19 do 64 godine pri čemu su pokazali da je prevalencija nedijagnosticirane AH-e 2012. godine iznosila 22,4 % te se 2017. godine smanjila na 12,9 %. Značajan je i podatak da je osobama bez osnovnog zdravstvenog osiguranja dijagnoza AH-e bila postavljena u četiri puta dužem vremenu u odnosu na osobe sa zdravstvenim osiguranjem (195). Prikazom rezultata ovih istraživanja očito je da je pravu prevalenciju nedijagnosticiranih osoba s AH vrlo teško odrediti. Ako uzmemo u obzir postojanje drugih oblika AH kao što su sindrom bijele kute i maskirna hipertenzija, postaje jasno da je procjena KV rizika zapravo neophodna svim osobama, bez obzira imaju li postavljenu dijagnozu AH ili ne.

Ipak, organizirani probir za AH u Hrvatskoj vrlo rijetko se aktivno provodi, a obiteljski liječnici bi svakom pacijentu starijem od 40 godina trebali izmjeriti AT barem jednom godišnje. Ove aktivnosti u sustav se unose putem preventivnih panela, a često ovise o motivaciji članova tima, opterećenju poslom i subjektivnoj percepciji pacijentovog KV rizika prilikom posjete OOM. Nažalost, preventivni postupci prosječno čine samo 1,3 % ukupnog mjesečnog posla kojeg odradi tim OOM u gradu Zagrebu (196). Upravo zbog navedenih rezultata korisno bi bilo znatno poboljšati preventivne programe na državnoj razini te provoditi kontinuiranu edukaciju svih dionika zdravstvenog sustava, ali i populacije, u cilju kvalitetne prevencije KV događaja kako bi se popravila kvaliteta života i u konačnici produžio život.

6.1.1. Brzina pulsno vala i kardiovaskularni rizik

Uzevši u obzir sve poznata i važna provedena istraživanja, i baPWV, cfPWV i PWVao pokazali su se kao odlične mjere za procjenu KV rizika, KV događaja i KV mortaliteta, a najviše su ovisili o dobi i AT-u. Upravo zbog toga, jednako dobre rezultate s istim ciljem pokazuje ePWV. Prema tome, u ovom istraživanju najveći HMOD, kao i KV rizik imali su ispitanici skupine C, zatim skupine B, a najmanji skupine A (PWV: 9,50 vs. 8,42 vs. 7,79 m/s, $p < 0,01$; SCORE 2: 10,12 vs. 6,48 vs. 4,15 %, $p < 0,001$) što je bilo podložno manjim varijacijama ovisno o profilu pada noćnog tlaka. SCORE 2 rizik je u svih ispitanika bio značajno viši od SCORE KV rizika, što je očekivano jer se zapravo radi o potpuno drugačijem prediktivnom modelu u odnosu na njegovu stariju inačicu (predviđa i nefatalne KV događaje kroz 10 godina). Također, u ovom modelu ne postoji definirana zasebna skupinu umjerenog rizika (kao što to ima SCORE rizik), već je ona spojena zajedno s niskim rizikom u istu skupinu (niski-umjereni KV rizik). Istraživanja pokazuju da oko

polovica ispitanika koja prema SCORE KV riziku nema visoki rizik biva klasificirana u tu skupinu prema SCORE 2 tablicama što značajno mijenja i pristup takvim osobama (197). Stratifikacijom rizika na niski, srednji, visoki i vrlo visoki prema vrijednostima PWV-a i R_{aVL} -a ovo istraživanje pokazalo je vrlo zanimljive rezultate. Prema R_{aVL} kriterijima, podjednak broj ispitanika bio je klasificiran u određene skupine KV rizika kao i prema SCORE 2 kriterijima, dok je podjela prema vrijednostima PWV-a bila sličnija sa SCORE kriterijima. Vrijedi istaknuti da je čak 44 % ispitanika skupine C (zdravi ispitanici) imalo visok ili vrlo visok KV rizik prema SCORE 2 kriterijima te je u cilju točnije procjene KV rizika u njih izrazito važna procjena rizika i prema vrijednostima PWV-a i R_{aVL} -a. Vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a više od referentnih za dob u ovih osoba pokazatelj su ubrzane ateroskleroze arterija koja unatoč nepostojanju AH može dovesti do razvoja HMOD-a i nastanka KV događaja. Zbog toga, promjena životnog stila i kontrola čimbenika KV rizika samostalno nije dovoljna za smanjenje navedenih rizika te je uz nju potrebno uvesti i medikamentnu terapiju. Najznačajnije smanjenje šanse od KV događaja u osoba bez AH pokazali su lijekovi iz skupine ACEi i ARB te statini (198, 199).

U skupini s AH bez HU rezultati su vrlo varijabilni ovisno o metodi procjene KV rizika, a na vrijednosti PWV-a i R_{aVL} mogla je utjecati i antihipertenzivna terapija, odnosno regulacija AT-a, što ovim istraživanjem nije bilo moguće utvrditi. Očekivano, u skupini s AH i HU gotovo svi ispitanici pripadali su skupini visokog ili vrlo visokog KV rizika (osim prema SCORE tablicama) (12). Zbog ovih sličnosti ne iznenađuje da se SCORE 2 pokazao statistički značajnim nezavisnim prediktorom povećanja PWV-a i R_{aVL} u linearnom regresijskom modelu. Obrnuto i PWV te R_{aVL} su se pokazali kao nezavisni prediktori povećanja SCORE 2 KV rizika uz trigliceride i A1x koji također ne ulaze u njegov izračun (kao MAP, dob i LDL kolesterol koji su dijelom ili potpuno uključeni u izračun SCORE 2 KV rizika te su zbog toga i značajni prediktori povećanja ovog rizika). Vrijednosti PWV-a u ovom istraživanju mjerene su oscilometrijskom metodom pa zapravo predstavljaju procijenjenu vrijednost PWV_{ao}. SCORE 2 tablice za procjenu KV rizika preporučene su za stratifikaciju KV rizika u „naoko“ zdravih osoba, a njihova preciznost upitna je primjerice u sindromu bijele kute i maskirnoj hipertenziji jer u izračun uzima u obzir samo vrijednosti AT-a izmjenjenog u ordinaciji (28). Budući da se radilo o presječnom istraživanju u koje su uključeni „naoko“ zdravi ispitanici, ali koje nije proučavalo preživljenje kroz vrijeme i točnu predikciju KV rizika pomoću PWV-a ili R_{aVL} , točnost predikcije KV rizika za oba čimbenika uspoređena je sa skupinama KV rizika određenih prema SCORE 2 tablicama. Nastavno na navedeno, u ovom istraživanju, granična vrijednost za razlikovanje niskog – umjerenog i visokog KV rizika određena je na 8,3 m/s (osjetljivost 65 %, specifičnost 82 %, AUC 0,750), dok je granična vrijednost za razlikovanje visokog i vrlo visokog KV rizika prema

PWV-u određena na 9,1 m/s (osjetljivost 76 %, specifičnost 71 %, AUC 0,778). Podolec i suradnici su na 1008 osoba iz Krakova, Poljska (urbana populacija) na sličan način učinili procjenu točnosti predikcije KV rizika pomoću cfPWV-a u odnosu na SCORE KV rizik. Međutim, ispitanici su podijeljeni u skupinu niskog i visokog rizika te je zbog različite metode mjerenja PWV-a granična vrijednost bila viša (11,7 m/s). Ipak, osjetljivost i specifičnost su bili nešto niži (59 % i 71 %, AUC 0,680) (200). Komentar rumunjskih autora na to istraživanje naglašava da u njega nisu uključeni ispitanici koji su „naoko zdravi“ pa ih autori zbog toga nisu niti mogli uspoređivati (201). Isti ovi autori, tri godine ranije, proveli su istraživanje uspoređujući SCORE KV rizik, PWVao, cIMT, gležanjski indeks i masu lijevog ventrikula određenu ehokardiografski. U čak 60 % ispitanika s visokim KV rizikom prema SCORE 2 tablicama (1 – 5 %) je utvrđen subklinički HMOD (202).

Koliko je PWV dobar prediktor KV bolesti pokazuje više velikih istraživanja. Meta-analiza japanskih autora Ohukume i suradnika, provedena na 14673 ispitanika bez KV bolesti pokazala je tijekom 6,4 godina praćenja da je svako povećanje baPWV za jednu SD povezano s povećanjem KV rizika od 19 % (odnosno 10 godina starenja arterija) te može znatno poboljšati predikciju KV rizika uz izračun Framinghamskog rizika (203). Drugo istraživanje, koju su proveli Khoshdel i suradnici proučavanjem 97 provedenih istraživanja pomoću mjerenja PWV-a zaključuju da je PWV prikladan i vrlo koristan alat za procjenu KV rizika te se slažu da se on može pridodati standardnim tablicama za procjenu KV rizika (204). Vrijednosti baPWV-a u studiji Rhee i suradnika uspoređene su s četiri alata za procjenu KV rizika (Framinghamski (1998.), revidiranim Framinghamskim (2002.), generaliziranim Framinghamskim (2008.) i CVD rizikom (Američko kardiološko društvo, 2013.) te je pronađena umjerena korelacija sa svim navedenim alatima, jačim za žene nego muškarce (205). Zanimljivo je i kako je ovim istraživanjem dobivena veća osjetljivost PWV-a u procjeni i visokog i vrlo visokog KV rizika u žena nego u muškaraca, dok je specifičnost bila nešto niža. Još 2012. godine, Laurent i suradnici su prema tada dostupnim dokazima iz znanstvenih istraživanja zaključili da je mjerenje PWV-a zadovoljilo pet od šest kriterija za dobrog surogata nastanka KV događaja naglašavajući potrebu za terapijskim strategijama za njihovu prevenciju (206). Ključna istraživanja koja potvrđuju potonje su već spomenuto Vlachopoulos i suradnika koji su pokazali da povećanje 1 m/s u povećanju cfPWV-a znači povećanje ukupnog KV rizika za 14 % te istraživanje Ben-Schloma i suradnika koje pokazuje kvalitetniju procjenu visokog KV rizika uz ostale poznate čimbenike rizika za 13 % pomoću PWVao. Procjena KV rizika bila je najkvalitetnija u mlađih ispitanika (53, 55). U ovom istraživanju, gotovo svi bolesnici s AH i HU u svim dobnim skupinama imali su vrijednosti PWV-a

više od 1 m/s u odnosu na zdrave ispitanike što ih svrstava u skupinu visokog KV rizika. Ispitanici s AH bez HU imali su više vrijednosti PWV-a od zdravih ispitanika, no razlike su bile daleko manje.

Ipak, uz sva navedena istraživanja još uvijek je nejasno koliko je upotreba cfPWV-a praktična i isplativa za upotrebu u svakodnevnoj kliničkoj praksi te je potrebno provesti veliko istraživanje u cilju pronalaska ciljane skupine ljudi koja bi od tog mjerenja zaista i imala koristi (207). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je i oscilometrijski mjerena vrijednost PWV-a dovoljno precizna za kvalitetnu procjenu KV rizika, izvediva je u uvjetima rada obiteljske medicine, a istovremeno i mnogo vremenski i financijski isplativija opcija od ostalih metoda mjerenja PWV-a.

6.1.2. Elektrokardiogram i kardiovaskularni rizik

U multivarijatnom linearnom regresijskom modelu, vrijednost R_{aVL} -a je bila najjače povezana s Cornellovim indeksom ($\beta = 0,485$, $p < 0,001$; što je očekivano budući da je uz S zubac u odvodu V3 EKG-a sastavni dio formule za njegov izračun). Ranije opisana ovisnost vrijednosti R_{aVL} -a o ITM-u također je pokazana ovim modelom, a kao nezavisni predskazatelji povećanja R_{aVL} -a pokazali su se još i viši MAP, veći PWV, veći SCORE 2 rizik, niži kalij i veća dob. Budući da nema istraživanja koja bi uspoređivala povezanost R_{aVL} s promatranim varijablama, ističu se rezultati istraživanja Liaoa i suradnika koji su proučavali prevalenciju LVH u kineskoj populaciji između 36 i 45 godina pomoću Cornellovog voltažnog produkta. Sam Cornellov indeks pokazao se povezan sa ženskim spolom, sistoličkim i dijastoličkim AT-om, glukozom natašte, uratima i cIMT-om, dok je povezanost bila obrnuta s koncentracijom kalija kao i u ovom istraživanju (208). Niža koncentracija kalija pokazala se kao nezavisni prediktor povećanog Cornellovog produkta, odnosno LVH tijekom liječenja antihipertenzivnom terapijom (209). S druge strane, povezanost PWV-a s koncentracijom kalija mogla bi zapravo imati oblik J-krivulje što je moguće objašnjenje zašto se kalij u multivarijatnom linearnom regresijskom modelu ovog istraživanja nije pokazao povezan s PWV-om (210). Vrijednost kalija potrebno je sagledati i u okviru propisane antihipertenzivne terapije u svakog bolesnika budući da diuretici, ACEi, ARB te antagonisti mineralokortikoidnih receptora imaju značajan utjecaj na njegovo izlučivanje bubrežima čime mijenjanju njegovu koncentraciju u krvi (211).

Upravo zbog jednostavnosti, reproducibilnosti i tek manje ovisnosti o spolu i ITM-a, R_{aVL} je 2009. godine Američko kardiološko društvo svrstalo u 35 EKG kriterija za procjenu postojanja LVH-a koji općenito imaju vrlo nisku osjetljivost i visoku specifičnost. Od često korištenih EKG kriterija za LVH, osjetljivost Sokolow-Lyonovog kriterija za LVH iznosi od 4 – 52 %, a specifičnost 71 – 100 %, dok je slične rezultate

pokazala osjetljivost Cornellovog indeksa koja se, ovisno o istraživanju kreće od 2 do 41 % te specifičnost od 89 – 100 % (212). U postojećim istraživanjima R_{aVL} se pokazao kao bolji predskazatelj KV događaja u odnosu na ostale EKG kriterije, a uz to je i praktičan za svakodnevnu upotrebu u kliničkoj praksi, uključujući i OOM (135, 212). Istraživanje Verdecchie i suradnika provedeno na 2042 bolesnika s AH bez KV bolesti i ehokardiografski potvrđene LVH koji su praćeni 7,7 godina utvrdilo je da povećanje R_{aVL} -a za 0,1 mV označava povećanje KV rizika za 9 %, dok Cornellov indeks nije pokazao značajnu povezanost s KV rizikom (134). Također, prikazano istraživanje pokazalo je da su oboljeli od AH u kojih je izmjereni R_{aVL} iznosio $> 0,65$ mV imali šansu od KV događaja 1,71 % godišnje.

6.1.3. Procijenjena brzina pulsog vala i kardiovaskularni rizik

Vrijednost ePWV-a, izračunata samo iz MAP-a i dobi ispitanika pomoću posebne formule se također u ovom istraživanju pokazala kao odlična mjera za predikciju KV rizika (u odnosu na SCORE 2) s visokom osjetljivošću i specifičnošću (za niski – umjereni i visoki rizik osjetljivost 84 % i specifičnost 82 %, AUC 0,810; za visoki i vrlo visoki rizik osjetljivost 67 % i specifičnost 89 %, AUC 0,846). Ovako dobre rezultate pokazuje i istraživanje Vishram-Nielsena i suradnika koje je na čak 107 599 naizgled zdravih ispitanika utvrdilo jasnu pozitivnu povezanost ePWV-a neovisno o SCORE riziku s mortalitetom svih uzroka (HR 1,23 po 1 m/s) i KV mortalitetom (HR 1,26 po 1 m/s), no ne i s tradicionalnim čimbenicima KV rizika. Sukladno tome, istraživanje ne preporuča uključivanje ePWV-a u izradu novih SCORE tablica, no ipak preporuča njegovu upotrebu u individualnoj procjeni KV rizika uz SCORE KV rizik (213).

Ovo istraživanje, iako je rađeno na mnogo manjem uzorku potvrđuje korist ePWV-a u procjeni KV rizika uz SCORE 2 tablice, iako je razlika između ePWV-a i oscilometrijski određenih vrijednosti PWVao-a iznosila 0,5 – 0,8 m/s. Navedena razlika se dogodila jer je formula za ePWV izvedena iz vrijednosti dobivenih mjerenjem cfPWV-a (171). Unatoč tome, ePWV je pokazao snažnu povezanost s izmjerenim vrijednostima PWV-a u linearnom regresijskom odnosu ($r = 0,81$, $p < 0,001$), dok je u istraživanju Heffernana i suradnika, koji su ga usporedili s cfPWV, ona bila nešto slabija, no i dalje relativno jaka ($r = 0,67$) (214). Isti autori su godinu ranije pokazali da je ePWV neovisni prediktor višeg mortaliteta (215). U istraživanju koje su proveli Mostl i suradnici razlika između oscilometrijski mjerenog PWVao i ePWV-a iznosila je 1 m/s, a kao glavni problem ePWV-a istaknuto je da njegova vrijednost najviše ovisi o dobi pri čemu ona ne prikazuje stvarne osobitosti arterija, a ne prepoznaje niti očekivano niže vrijednosti PWV-a u cjeloživotnih sportaša (216). U ovom istraživanju vrijednost ePWV-a nije uključena u multivarijatne linearne regresijske modele zbog mogućeg utjecaja na konačne rezultate.

Budući da istraživanja na ovu temu ima vrlo malo, stvarna korist ePWV-a u preciznoj detekciji KV rizika ostaje predmet rasprave. Ukoliko se njegova korist u budućim istraživanjima pokaže, računski ePWV mogao bi postati dostojna zamjena izmjerenoj vrijednosti PWV-a, budući da mjerenje PWV-a nije široko dostupno u svakodnevnoj praksi, naročito u OOM.

6.1.4. Pad noćnog tlaka

Ambulantno mjerenje AT-a nalazi se u smjernicama za liječenje AH duži niz godina, te ga izvode liječnici različitih specijalnosti u svakodnevnom radu. Rezultati ambulantnog mjerenja AT-a mogu poslužiti za procjenu KV rizika različitim metodama istaknutim u uvodu ovoga rada. Međutim, ovakvo mjerenje ima cijeli niz nedostataka, a treba istaknuti kako običajeno mjerenje AT-a na brahijalnoj arteriji otkriva samo trenutne vrijednosti AT-a na periferiji, dok ne daje informacije o stanju arterija i vrijednostima centralnog AT-a (217). S druge strane, ambulantnim mjerenjem ne možemo utvrditi kretanje vrijednosti AT-a pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti, fizičkog rada i spavanja. Izvođenje KMAT-a i mjerenja PWV-a mogu dati brojne dragocjene informacije o kontroli i promjenama AT-a tijekom dana te krutosti krvnih žila. Ipak, nalaz KMAT-a potrebno je vrlo pažljivo pregledati i povezati dnevnik aktivnosti s izmjerenim vrijednostima ispitanika kako bi se mjerenje učinilo preciznijim. Dijelu osoba izvođenje KMAT-a izaziva nelagodu tijekom spavanja te može dovesti do lažno visokih noćnih vrijednosti AT-a čime je i točna procjena *dipping* statusa otežana. Također, vrijeme u kojem uređaj bilježi noćne vrijednosti AT-a potrebno je unaprijed definirati te je moguće da ispitanik zaspi, odnosno probudi se prije ili poslije definiranog vremena. Ovaj problem može značajno utjecati na dnevne i noćne vrijednosti AT-a prikazanih u nalazu KMAT-a što također smanjuje točnost procjene *dipping* statusa. U ovom istraživanju se tom problemu pokušalo priskočiti kratkom edukacijom ispitanika o izvođenju KMAT-a i čimbenicima koji mogu utjecati na rezultate mjerenja. U konačnici, mjerenje je zbog neispravnosti ponovljeno u samo 3,24 % ispitanika zbog čega možemo reći da se velika većina ispitanika pridržavala datih uputa.

Na temu povezanosti pada noćnog tlaka i PWV-a, odnosno R_{aVL} nije učinjeno niti jedno veliko prospektivno istraživanje niti meta-analiza. U manjem istraživanju Liua i suradnika provedenog na samo 77 ispitanika, noćni sistolički AT se pokazao neovisnim prediktorom ukupnih vrijednosti baPWV-a (218). S druge strane, u većem istraživanju provedenom na 196 neliječenih bolesnika s AH, povezanost između noćnog sistoličkog AT-a i baPWV-a nije pronađena (219). U drugim istraživanjima, vrijednosti cfPWV-a i PWVao bile su također više u ispitanika s *non-dipper* profilom u odnosu na ispitanike s urednim *dipper* profilom (220, 221). Aktivnost simpatičkog živčanog sustava značajno pridonosi padu noćnog tlaka povećanjem

sekrecije katecholamina i aktivacijom α_1 receptora čime uzrokuju vazokonstrikciju arteriola, podižući i vrijednosti PWV-a (222). Sukladno tome, vrijednosti PWV-a u ovom istraživanju znatno su se razlikovale između skupine s *non-dipper* i *dipper* profilom, dok su najviše vrijednosti u svakoj dobnoj skupini pronađene u skupini inverznih dippera kojima AT noću raste. Najveći udio ispitanika s *non-dipper* i inverznim *dipper* profilom pronađen je u skupini AH s HU (dvije trećine svih ispitanika te skupine). U svim dobnim skupinama i skupinama prema KMAT-u, ovi ispitanici su imali najviše vrijednosti PWV-a, odnosno KV rizik i vjerojatnost postojanja HMOD-a. Isto je pronađeno i za vrijednosti R_{aVL} . Ovako velik udio ispitanika u kojih izostaje pad noćnog tlaka u skupini AH s HU bi se mogao objasniti povezanošću izostanka pada noćnog tlaka s oblicima AH osjetljivima na kuhinjsku sol, bubrežnom bolesti i povećanim utjecajem mineralokortikoida na AT što su identični čimbenici koji mogu uzrokovati nastanak HU (223). Međutim, kako SCORE i SCORE 2 rizik ne uzimaju u obzir vrijednosti noćnog AT-a niti njegovu promjenu u odnosu na dnevne vrijednosti, između ovih parametara nisu pronađene značajno različite vrijednosti prema skupina pada noćnog tlaka. S druge strane, raščlambom rezultata po skupinama prema KMAT-u, vrijednosti PWV-a bile su značajno više u ispitanika s *non-dipper* profilom u odnosu na *dipper* profil samo u zdravih osoba, dok su dodatnom podjelom prema dobnim skupinama pokazale tek tendenciju višim vrijednostima u svim skupinama prema KMAT-u. Istraživanje Aranda i suradnika na 10 358 zdravih i neliječenih osoba (bez AH) pokazalo je da su ispitanici s *non-dipper* profilom imali dva puta češću prevalenciju HMOD-a i KV bolesti u odnosu na ispitanike s *dipper* profilom (224). Potencijalni učinak lijekova na pad noćnog tlaka u ovom istraživanju nije se mogao utvrditi, no njihovo korištenje je vrlo vjerojatan razlog smanjenja razlike PWV-a između *non-dipper* i *dipper* profila u skupinama ispitanika s AH s i bez HU. Ipak, liječenje bolesnika s AH u kojih izostaje pad noćnog tlaka danas se svodi na uzimanje antihipertenziva u večernjim satima (kronoterapijski pristup), no ne postoje jasne preporuke koja bi se skupina antihipertenziva mogla propisati u cilju poboljšanja pada noćnog tlaka te smanjenja KV rizika u ovih bolesnika (223, 225). Nažalost, novije veliko randomizirano kontrolirano istraživanje TIME (engl. *Treatment In Morning versus Evening*) provedeno je na 21 104 ispitanika, koji su nasumično podijeljeni u skupinu koja je uzimala antihipertenzivnu terapiju ujutro te skupinu koja je lijekove uzimala navečer, nije pokazala značajne razlike u broju nastalih KV događaja kroz pet godina praćenja (226). R_{aVL} bio je viši u ispitanika s *non-dipper* u odnosu na *dipper* profil samo u ispitanika s AH i HU (0,80 vs. 0,68, $p = 0,048$) što naglašava utjecaj vrlo visokih vrijednosti AT-a na razvoj LVH i nastanak visokog KV rizika.

Od ostalih rezultata, ispitanici s *non-dipper* profilom su imali više, a oni s inverznim *dipper* profilom značajno više vrijednosti srčane frekvencije, glukoze natašte i ITM-a, te niže vrijednosti GFR-a u odnosu

na ispitanike s urednim *dipper* profilom, što je također povezano s višim KV rizikom. Također, iako je pronađena značajna negativna povezanost i PWV-a ($r = -0,234$, $p < 0,001$) i R_{aVL} -a ($r = -0,187$, $p < 0,001$) s vrijednostima pada noćnog AT-a, u multivarijatnom linearnom regresijskom modelu povećanje vrijednosti pada noćnog tlaka nije se pokazalo kao nezavisni predskazatelj promjene PWV-a (pokazana je tendencija sniženju; $\beta = -0,052$; $p = 0,068$), odnosno R_{aVL} -a (nije uvršten u konačni regresijski model). Ipak, mjerenje AT-a noću može biti izrazito neprecizno zbog pritiska tijela na orukvicu (položajem tijela tijekom spavanja), učestalog buđenja pritiskom nadlaktice, nesanicom i drugim čimbenicima za što postoji mogućnost da je utjecalo na ove rezultate.

Budući da ni SCORE ni SCORE 2 tablice ne uzimaju u obzir vrijednosti noćnog AT-a, postavlja se pitanje procjene KV rizika u osoba s *non-dipper*, te naročito inverznim *dipper* profilom. Poznato je da je pojačana aktivnost KV sustava (viši AT, viša srčana frekvencija) noću povezana s višim KV rizikom kojeg je vrlo teško procijeniti uobičajenim alatima za procjenu KV rizika (227). U ovom istraživanju pad noćnog tlaka nije uvršten u konačni regresijski model za SCORE 2 KV rizik kao zavisnu varijablu, no svi ispitanici u svim dobnim skupinama s *non-dipper* profilom imali su značajno više vrijednosti SCORE 2 KV rizika u odnosu na ispitanike s urednim *dipper* profilom ($p < 0,001$). Berger i suradnici proveli su istraživanje na 1784 ispitanika bez KV bolesti koje su pratili kroz četiri godine i došli do zaključka da su parametri koji se uobičajeno mjere EKG-om tijekom polisomnografije (kapacitet akceleracije, deceleracije i fragmentacija srčane frekvencije) bolji predskazatelji KV bolesti od varijabilnosti srčane frekvencije (228). Kario i suradnici su kroz četiri godine praćenja 6359 ispitanika bez KV bolesti utvrdili da povećanje noćnog tlaka od 20 mmHg povećava rizik KV bolesti za 21 %, dok je rizik za razvoj srčanog popuštanja bio 36 % (229). Druga istraživanja pokazala su postojanje mikrovaskularnih promjena u koronarnim arterijama kod oboljelih od AH s *non-dipper* profilom (230). Kao i u ovom istraživanju, drugi autori su također povezali pretilost i veći rizik od postojanja *non-dipper* i inverznog *dipper* profila te različitih poremećaja spavanja od kojih je vrlo česta opstruktivna apneja u spavanju (231 – 233). Pored svega navedenog, muški spol, dislipidemija, koronarna bolest, hiperuricemija i uredan dijastolički AT pokazali su se najjače povezani s postojanjem *non-dipping* profila (234). Zaključno, oscilometrijsko mjerenje PWV-a moglo bi imati vrlo važnu ulogu u procjeni KV rizika u bolesnika u kojih izostaje fiziološki pad noćnog tlaka.

6.2. Ostali rezultati i usporedba s dosadašnjim istraživanjima

6.2.1. Dob

Poznato je da vrijednosti PWV-a rastu s dobi, što je potvrdilo i ovo istraživanje priličnom jakom korelacijom u sve tri skupine ispitanika ($r = 0,467$, $p < 0,001$). Istraživanje McEnieryja i suradnika pokazalo je da u osoba mlađih od 50 godina PWVao raste sporije nego u starijih od 50 godina, a istraživanje Kozakove i suradnika pokazalo je isto za cfPWV (235, 236). Iako mnogo slabije, u ovom istraživanju je povećanje R_{aVL} -a bilo također značajno povezano sa starenjem. Starenjem jača remodelacija lijeve klijetke srca pri čemu raste omjer mase i volumena te se razvija dijastolička disfunkcija, a najviše ovisi o vrijednostima AT-a (237). Ovo istraživanje, kao i druga, pokazuje da je dob najjači čimbenik rizika za nastanak KV bolesti. Međutim, trajanje AH i učinak na PWV, odnosno R_{aVL} nisu analizirani u ovom istraživanju budući da se iz medicinske dokumentacije nije moglo sa sigurnošću utvrditi njezino točno trajanje. Vrijednost PWV-a se često spominje u kontekstu starenja krvnih žila, što su Khoshdel i suradnici potvrdili meta-analizom zaključivši da povećanje PWV-a za jednu SD od referentne za dob označava starenje krvnih žila za čak 10 godina u odnosu na biološku dob ispitanika (204). Ipak, potrebna su velika kontrolirana randomizirana istraživanja kako bi se utvrdilo ima li ovo saznanje i praktičnu korist, tj. smanjuju li se zaista KV rizik i smrtnost od KV bolesti uvođenjem ciljane terapije prema vrijednostima PWV-a u zdravih osoba.

6.2.2. Spol

U ovo istraživanje je uključen podjednak broj muškaraca i žena bez značajnijih razlika u prosječnim vrijednostima PWV-a. Fiziološki, PWV u osoba iste dobi obično je za do 10 % niži u žena nego u muškaraca, kao što je to slučaj i u ovom istraživanju (238). S druge strane, prosječne vrijednosti R_{aVL} bile su niže u žena vjerojatno zbog nižeg ITM-a i niže prosječne vrijednosti MAP-a mjenog KMAT-om koji su se pokazali kao nezavisni prediktori povećanja R_{aVL} u multivarijatnom linearnom regresijskom modelu (ITM: $\beta = 0,192$, $p < 0,001$; MAP: $\beta = 0,213$, $p < 0,001$). Istraživanje Zuoa i suradnika pokazuje da vrijednost cfPWV-a raste za 0,1 m/s za svaki 1 kg/m² u žena dok je promjena u muškaraca manja (239). Gledajući procjenu KV rizika pomoću PWV-a u odnosu na SCORE 2 KV rizik, ovo istraživanje je pokazalo da je klasifikacija sve tri razine KV rizika preciznija u žena (osjetljivost 86 – 94 % u žena vs. 51 – 67 %) što potvrđuju i rezultati drugih istraživanja izvođenih različitim metodama mjerenja PWV-a. Primjerice, u

Korejaca bez poznate KV bolesti korelacija KV rizika i baPWV bila je jača u žena, a isto su potvrdili i japanski znanstvenici regresijskim metodama za baPWV kao zavisnu varijablu (205, 240). Zanimljivo je i istraživanje Benetosa i suradnika koji su na 193 zdrava ispitanika u Francuskoj mjerili dužinu terminalnih fragmenata telomera na leukocitima. Telomere su bile duže u žena, no samo je u muškaraca utvrđena povezanost kraćih telomera i viših vrijednosti PWV-a i PP-a (241). Ipak, utjecaj spola na PWV i dalje je priličan i nerješeno misterij (242). Poznat je zaštitni učinak estrogena na krvne žile, dok su androgeni pokazali utjecaj na promjenu ekspresije gena unutar stijenke arterija i povećanje formacije pjenušavih makrofaga (243 – 245). Razlike između spolova bile su minimalne u velikim populacijskim istraživanjima te se nisu pokazale klinički značajnima (246). Unatoč tome, dio znanstvenika i dalje smatra kako trenutno nema dovoljno dokaza da bi se izveli navedeni zaključci te da su potrebna posebno dizajnirana istraživanja na još većem broju ispitanika kako bi se potvrdio ili opovrgnuo ovaj zaključak.

6.2.3. Antihipertenzivi

U ovom istraživanju nije bilo značajne razlike u vrijednostima PWV-a između ispitanika s različitim vrstama i brojem antihipertenziva ($p = 0,532$). Ipak, konkretni zaključci iz ovog saznanja se ne mogu izvući budući da se ne radi o prospektivnom istraživanju i nije poznato trajanje niti doziranje terapije antihipertenzivima, kao niti o kojoj je djelatnoj tvari unutar skupine antihipertenziva bila riječ. Isto vrijedi i za R_{aVL} koji je pokazao veću vrijednost s većim brojem korištenih antihipertenziva što je, teoretski, moguća posljedica prekasnog uvođenja odgovarajućih lijekova. Čak četvrtina ispitanika s HU i 16 % ispitanika s AH bez HU nije imala niti jedan antihipertenziv u terapiji prilikom uključivanja u istraživanje, dok je unatoč smjernicama, 7 % ispitanika s HU i 16 % ispitanika s AH bez HU imalo samo jedan antihipertenziv u stalnoj terapiji. U velikoj američkoj studiji na 135 971 ispitanika s AH pokazala je da je u 57 % bolesnika liječenje AH-e započeto monoterapijom, a čak trećina od tih ispitanika prekinula je korištenje lijekova unutar jedne godine (247). U skupini AH s HU čak 45 % bolesnika je prema definiciji imalo rezistentnu AH. Ipak, 22 % ispitanika ove skupine bilo je propisano četiri i više lijekova čime raste vjerojatnost od njihovog nepravilnog uzimanja i posljedično lošije regulacije AT-a. Zbog toga, vrlo je teško zaključiti radi li se u tih bolesnika o pravoj ili pseudorezistentnoj AH. Rješavanju navedenog problema pridonose fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova koje su u ovom istraživanju bile propisane u 42 % bolesnika s AH.

Određeni lijekovi vrlo slabo ili uopće ne utječu na promjene PWV-a i centralnog AT-a (npr. atenolol, diuretici) (248, 249). Ipak, postoji relativno malo istraživanja koja istražuju utjecaj vazodilatirajućih beta

blokatora (npr. nebivolola) na PWV u ljudi, dok su u životinja pokazali značajno sniženje PWV-a nakon intravenske aplikacije (236). U manjem istraživanju Sultana i suradnika na 102 oboljela od AH, kombinacija nebivolola i amlodipina pokazala je značajno sniženje PWVao-a kroz 12 tjedana praćenja koje je bilo slično kombinaciji valsartana i amlodipina (250). S druge strane, u randomiziranom istraživanju Dudinskaye i suradnika na 114 ispitanica bisoprolol je doveo do povećanja PWV-a za 5,8 %, dok je moksonidin smanjio PWV za 1,9 % (251). Ipak, najbolji učinak na sniženje vrijednosti PWV-a pokazuju prvenstveno ACEi, zatim CCB i blokatori mineralokortikoidnih receptora, dok je učinak ARB-ova na PWV do nedavno bio upitan (252, 253). Rješavanju te nepoznanice priskočila je meta-analiza Lia i suradnika iz 2020. godine koja je na 17 randomiziranih kliničkih istraživanja pokazala da ACEi ipak nisu značajno uspješniji u sniženju baPWV-a i cfPWV-a u odnosu na ARB, a obje vrste antihipertenziva bile su značajno bolje od placeba (254). S druge strane, Chen i suradnici dolaze do zaključka da su ARB možda bolji u sniženju krutosti arterija u odnosu na ostale antihipertenzive (255). ACEi i ARB poboljšavaju funkciju endotela krvnih žila i sprečavaju njihovo remodeliranje što bi mogao biti ključni mehanizam u smanjenju vrijednosti PWV-a. CCB imaju sličan, no znatno slabiji učinak na krvne žile u odnosu na ACEi i ARB (256). Iako se vjerovalo da blokatori mineralokortikoidnih receptora utječu samo na poboljšanje funkcije endotela, novija meta-analiza koju su izradili Sakima i suradnici pokazala je njihov značajan povoljni učinak na PWV i A1x (256, 257). Učinkovitost svih opisanih lijekova na PWV mogla bi biti genski uvjetovana (258). Mjerenje PWV-a bilo kojom od ponuđenih metoda kao i centralnog AT-a može promijeniti izbor antihipertenzivnih lijekova u cilju dobre regulacije AH-e, odnosno dijagnostičkih postupaka za svakog pacijenta.

Više istraživanja pokazalo je da je najveći izazov liječenja AH-e upravo adherencija na propisanu terapiju koja je glavni uzrok loše regulacije AT-a (259, 260). Budući da u ovom istraživanju nisu pronađene značajne razlike u vrijednostima PWV-a u bolesnika s različitim brojem propisanih lijekova postoji mogućnost da razlike nisu vidljive jer dio bolesnika ne uzima propisanu terapiju svakodnevno i u propisanoj dozi. Najveća vjerojatnost za lošu adherenciju postoji u bolesnika s AH i HU gdje je kod određenog dijela bolesnika ona uzrok loše regulacije AH i nastanka HU. Navedene pretpostavke nisu istražene ovim istraživanjem, no Krämer i suradnici su pokazali da je u čak 50 – 80 % bolesnika s AH i HK loša adherencija glavni uzrok nereguliranih vrijednosti AT-a, HMOD-a i mortaliteta (261).

U ovom istraživanju čak petina oboljelih od AH-e nije imala propisanu nikakvu antihipertenzivnu terapiju. Razlozi zašto antihipertenzivna terapija nije propisana, iako je bila indicirana, nisu istraženi. S druge strane, bilježena je skupina lijekova kojoj pripada korišteni antihipertenzivni lijek, no ne i propisana doza te

djelatna tvar. Također, nije bilo moguće utvrditi jesu li ispitanici uključeni u istraživanje doista uzimali antihipertenzivnu terapiju na propisani način što je moglo utjecati na rezultate dobivene KMAT-om te mjerenjem PWV-a. Premala doza korištenog antihipertenzivnog lijeka kao i njegovo nepravilno korištenje mogli su utjecati na razvoj HK te udio bolesnika s rezistentnom hipertenzijom kojih je u skupini bolesnika oboljelih od AH s HU bilo čak 45 %. Unatoč svemu, ne postoji jednostavna, jeftina i pouzdana metoda kojom bi se mogla utvrditi točna adherencija na terapiju u kliničkoj praksi. Zbog toga rezultati postojećih istraživanja nisu precizni već se radi o procjenama koje variraju ovisno o brojnim čimbenicima. Iako ovim istraživanjem nije bilo moguće provjeriti krutost arterija u oboljelih od AH s lošijom adherencijom, manje istraživanje Berni i suradnika provedeno na 42 bolesnika pokazalo je veću krutost arterija u bolesnika s lošom adherencijom na propisanu antihipertenzivnu terapiju (262). S obzirom na navedeno, već na razini primarne zdravstvene zaštite potrebno je poraditi na smanjenju kliničke inercije i povećanja adherencija na antihipertenzivnu terapiju u cilju održanja krutosti arterija očekivanu za dob bolesnika. Potencijalni utjecaj ovih intervencija na PWV potrebno je pokazati prospektivnim kliničkim istraživanjima.

Istraživanja koja promatraju učinak antihipertenziva na sam R_{aVL} su rijetka. Rezultati izvedeni iz dvostruko slijepog multicentričnog istraživanja EWPHE (engl. *European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly*) provedenog na 840 oboljelih od AH-e starijih od 60 godina (424 placebo i 416 ispitanika liječenih kombinacijom hidrokortijazida i triamterena) pokazali su da liječenje AH-e dovodi do značajnog smanjenja R_{aVL} -a u odnosu na placebo nakon jedne i četiri godine praćenja. Sniženje R_{aVL} -a ovisilo je o smanjenju sistoličkog AT-a, dok promjena ITM-a nije utjecala na R_{aVL} . Koliko je to istraživanje važno pokazuje i zaključak da je viši R_{aVL} bio značajno povezan s većim KV i ukupnim mortalitetom (263). Zanimljivo, navedeno istraživanje nije pokazalo povezanost Sokolow-Lyonovog indeksa i mortaliteta. Druga istraživanja pratila su promjene drugih EKG kriterija za LVH u oboljelih od AH liječenih različitim antihipertenzivima. HOPE (engl. *Heart Outcomes Prevention Evaluation*) istraživanje provedeno na 676 ispitanika s LVH i 7605 bez LVH s relativno niskom prevalencijom LVH-a pokazalo je vrlo povoljan učinak ramiprila na smanjenje i prevenciju LVH (prema Sokolow-Lyonovom indeksu) neovisno o vrijednostima AT-a (264). S druge strane, rezultati LIFE (engl. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) istraživanja (dvostruko slijepa, randomizirana) na 9193 ispitanika u dobi od 55 do 80 godina s AH s LVH pokazuju značajno sniženje Sokolow-Lyonovog voltažnog indeksa i Cornellovog produkta u svih ispitanika liječenih antihipertenzivnim lijekovima (losartan, odnosno atenolol s dodatkom hidrokortijazida ili amlodipina) (144). Kasnije su Ruggenti i suradnici učinili istraživanje na 816 bolesnika s AH i šećernom bolešću tipa 2 tijekom tri godine (bez postojanja LVH-a prema Sokolow-Lyon

i Cornellovim voltažnim kriterijima) pri čemu su pokazali da je skupina ispitanika koja je koristila trandolapril razvila daleko manje LVH-a (3,1 %) nego skupina koja nije uzimala ACEi (8,2 %) (265). Prema ovim istraživanjima, ACEi bi mogli imati najveću ulogu u smanjenju šanse za razvoj LVH, ali i KV rizika, no potrebna su veća istraživanja kako bi se ovi iskazi potvrdili te istražio učinak ustalih antihipertenzivnih lijekova na promjene EKG voltažnih kriterija.

6.2.4. LDL kolesterol, trigliceridi i statini

Iako su poznati KV čimbenik rizika, vrijednosti LDL kolesterola nisu se pokazale značajnim prediktorom povećanja PWV-a ($r = 0,037$, $p = 0,497$ zbog čega nisu uvrštene u multivarijantni regresijski model). Uočena je blaga povezanost LDL kolesterola i vrijednosti R_{aVL} -a koja se naposljetku nije pokazala značajnom u multivarijantnom regresijskom modelu ($r = 0,124$, $p = 0,023$). Ipak, prateći smjernice za liječenje hiperkolesterolemije, u cilju smanjenja incidencije KV bolesti u osoba s visokim KV rizikom potrebno je sniziti vrijednosti LDL kolesterola ispod 1,8 mmol/L ili 50 % od početnih vrijednosti (266, 267). Više kriterija (engl. *Simon Broome Criteria*, *Dutch Lipid Score*, *National Lipid Association Considerations* i dr.) uzimaju u obzir vrijednost LDL kolesterola višu od 4,9 mmol/L za moguće postojanje obiteljske hiperkolesterolemije u te osobe (268). Ipak, meta-analiza koja je obuhvatila osam istraživanja pokazala je da osobe s potvrđenom obiteljskom hiperkolesterolemijom nemaju značajno više vrijednosti PWV-a u usporedbi sa zdravim ispitanicima (269). U ovom istraživanju čak 12 % imalo je vrijednosti LDL kolesterola više od 4,9 mmol/L, podjednako u sve tri skupine ispitanika. Zabrinjava rezultat da je čak 72 % ispitanika imalo vrijednosti LDL kolesterola između 2,6 – 4,9 mmol/L, a samo je 9,74 % koristilo statinsku terapiju (najviše u skupini AH bez HU). Ipak, LDL kolesterol se nije pokazao povezan s vrijednostima PWV-a ($r = 0,037$, $p = 0,497$), dok je s R_{aVL} bio slabo povezan ($r = 0,124$, $p = 0,023$). Međutim, ovim istraživanjem nije bilo moguće utvrditi stvarni utjecaj LDL kolesterola na vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a jer se nije radilo o prospektivnom istraživanju. S obzirom na ove spoznaje, statinska terapija (naročito atorvastatinom) u ovih bolesnika imala bi ulogu u smanjenju oksidativnog stresa miokarda te prevenciji i redukciji LVH-a što koje ostvaruje svojim pleiotrofnim učincima, a ne primarnim učinkom na redukciju LDL kolesterola (270). Ipak, D'elia i suradnici su meta-analizom na 11 istraživanja i 573 ispitanika pokazali da statini značajno smanjuju cfPWV za 6,8 % u periodu do tri godine (271). Do istog zaključka su došli i Upala i suradnici za PWVao (272).

Trigliceridi su učinjenim linearnim regresijskim modelom pokazali tendenciju pozitivnoj povezanosti s porastom PWV-a (najizraženiju u skupini AH s HU [$\beta = 0,123$, $p = 0,079$]). Praćenjem u dužini od 4,8

godina, Wang i suradnici su u Kini pokazali znatno sniženje cfPWV-a sniženjem vrijednosti triglicerida u skupini starijoj od 65 godina (273). Nedavno, isti autori su svojim istraživanjima predložili upotrebu omjera triglicerida i glukoze u prvom stadiju AH budući da su pokazali jasnu značajnu pozitivnu korelaciju ovog omjera i cfPWV-a (274). Sličnu povezanost pokazali su i Sang i suradnici mjerenjem baPWV-a (275). U malom istraživanju Yamaguchija i suradnika na 66 ispitanika, bezafibrat je pokazao značajno sniženje baPWV-a nakon 12 tjedana liječenja (276). Nema značajnijih istraživanja za fenofibrat, koji je najčešće u upotrebi u Hrvatskoj, no teoretski bi učinak na PWV trebao biti sličan. U ovom istraživanju niti jedan ispitanik nije imao propisane fbrate u kroničnoj terapiji.

6.2.5. Urati i procijenjena glomerularna filtracija

Najveći udio ispitanika s hiperuricemijom pronađen je u skupini s AH i HU (48 %), dok je u skupini zdravih ispitanika taj udio bio više nego upola manji (20 %). Ispitanici s hiperuricemijom imali su značajno viši R_{aVL} (0,58 vs. 0,43 mV, $p < 0,001$) i tendenciju višem PWV-u (8,70 vs. 8,39 m/s, $p = 0,060$) zbog čega možemo reći da je i njihov KV rizik bio viši u odnosu na ispitanike bez hiperuricemije. Iako je povezanost urata i PWV-a bila izrazito slaba ($r = 0,121$, $p = 0,014$), nije se pokazala značajno povezana s vrijednostima PWV-a u multivarijatnom linearnom modelu, što je u skladu s drugim provedenim istraživanjima (277, 278). Ipak, manja meta-analiza pokazala je da povezanost PWV-a i urata ovisi o metodi mjerenja PWV-a te su urati bili značajno pozitivno povezani samo s vrijednostima cfPWV-a, no ne i s baPWV-a (279). Niti terapija feboksostatom niti alopurinolom nije pokazala značajne promjene cfPWV-a (280). Gledajući sa strane KV rizika, velika meta-analiza Yinga i suradnika koja je uključila 30 istraživanja i 18 585 bolesnika s hiperuricemijom pokazala je sniženje relativnog rizika za veliki KV događaj za 6 % u bolesnika koji su koristili inhibitore ksantin oksidaze u stalnoj terapiji. Međutim, iako razlika nije bila statistički značajna, tendencija višem KV riziku pronađena je u bolesnika liječenih feboksostatom. Sniženje urata ispod 300 $\mu\text{mol/L}$ nije povezano s nižim KV rizikom (281). Istraživanje MacIsaaca i suradnika utvrdilo je da su oboljeli od AH stariji od 65 godina koji su duže od 10 godina uzimali alopurinol u dnevnoj dozi većoj ili jednakoj 300 mg imali značajno manji rizik od moždanog udara i koronarnih događaja u odnosu na ostale oboljele od AH (282). Ipak, istraživanje Sun Leeja i suradnika upozorilo je na povećanje KV rizika uz brzo sniženje koncentracije urata u bolesnika koji već boluju od KV bolesti (283). Konačno, zbog nedostatka velikih prospektivnih istraživanja vezanih uz učinak sniženja koncentracije urata na KV rizik još uvijek ostaje nejasno je li zaista terapija inhibitorima ksantin oksidaze nova strategija za smanjenje KV rizika u budućnosti (284). U ovom istraživanju nije bilježeno korištenje terapije inhibitorima ksantin oksidaze.

Koncentracija urata vrlo često je povećana u KBB-u (285, 286). Pokazala se kao značajan prediktor LVH-a, no samo u ispitanika s KBB-om, dok za ispitanike bez nje nema istraživanja s jasnim zaključkom u povezanosti urata s R_{aVL} , Cornellovim indeksom ili LVH (287). Postojanje KBB-a indirektno povećava krutost krvnih žila pomoću više različitih mehanizama vezanih uz povećanje drugih čimbenika KV rizika uslijed smanjene bubrežne funkcije. Prema navedenom, radi se o: a) citokinima uslijed kronične upale koji povećanim oksidativnim stresom smanjuju proizvodnju NO i povećavaju proizvodnju kolagena; b) povećanju krajnjih produkata glikacije (engl. *advanced glycation end-products*, AGEs) uslijed hiperglikemije čak i u bolesnika bez šećerne bolesti koji sličnim mehanizmom dovode do povećanja krutosti arterija kao citokini; c) povećanju urata koji također povećavaju oksidativni stres, ali i stvaranje angiotensina II; d) povećanju molekula koje povećavaju kalcifikaciju krvnih žila kao što su fosfati; e) povećanju razine endotelina; f) povećanju stvaranja oksidiranog LDL kolesterola (288). Bubrežna funkcija u ovom istraživanju nije pokazala značajniju povezanost s PWV-a, vjerojatno zbog toga što je KBB 3. i višeg stupnja bio jedan od isključnih kriterija te nisu uočene gotovo nikakve razlike u GFR-u između tri skupine ispitanika. Ipak, druga istraživanja pokazuju da je PWV značajan prediktor progresije KBB-a i smrti s poremećenom funkcijom bubrega (289, 290).

6.2.6. Glukoza, predijabetes i indeks tjelesne mase

Glukoza natašte je u ovom istraživanju bila jedini promjenjivi rizični čimbenik značajno povezan s višim vrijednostima PWV-a, naročito u skupini AH s HU ($\beta = 0,152$, $p = 0,030$), u kojih su i njezine koncentracije i udio ispitanika s predijabetesom bili najviši (70 %) u odnosu na ostale skupine ispitanika. Za usporedbu, zdravih ispitanika s predijabetesom bilo je upola manje (39 %). Također, ispitanici s inverznim *dipping profilom* imali su tendenciju višim vrijednostima glukoze natašte. Istraživanje Delialisa i suradnika provedenog na 205 ispitanika u dobi od 30 do 60 godina bez šećerne bolesti i kronične bubrežne bolesti pokazalo je da su više vrijednosti glukoze natašte povezane s nižim vrijednostima procijenjene glomerularne filtracije čiji je pad povezan s višim cfPWV-om. Tim istraživanjem prvi put je utvrđena veza između bubrežne funkcije, vrijednosti glukoze i disfunkcije krvnih žila u zdravih ispitanika (291).

Osim povećanih vrijednosti glukoze natašte, značajne dnevne promjene u koncentraciji glukoze (varijabilnost glukoze) mogu uzrokovati upalu i oksidativni stres na razini endotelnih stanica arterija. Zbog toga, varijabilnost glukoze se povezuje s ubrzanom aterosklerozom, neovisno o uobičajenim čimbenicima rizika, čak i u zdravih osoba bez postavljene dijagnoze šećerne bolesti (292). Tateishi i suradnici pokazali su značajnu endotelnu disfunkciju koronarnih arterija u osoba s velikim oscilacijama koncentracije glukoze,

bez značajnijeg utjecaja na periferne arterije (293). S druge strane, Yu i suradnici su proučavali nastanak KV bolesti i smrtnost svih uzroka u osoba bez postavljene dijagnoze šećerne bolesti kroz osam godina iz korejske nacionalne baze. Zaključak istraživanja bio je da je rizik od prerane smrti od KV bolesti bio najviši (čak 21 %) u posljednjoj kvartili ispitanika prema varijabilnosti glukoze (294). Iako postoje istraživanja koja pokazuju pozitivnu povezanost varijabilnosti glukoze i vrijednosti PWV-a, potrebno ih je provesti na puno većem uzorku kako bi se donijeli konkretni zaključci (295). Teoretski, povezanost bi mogla biti snažna, budući da velika varijabilnost glukoze potiče značajan oksidativni stres i upalu endotela, potičući nastanak unakrsnih sveza elastina i kolagena (296, 297).

Ispitanici s predijabetesom su u ovom istraživanju imali značajno više vrijednosti PWV-a (8,88 vs. 8,22 m/s, $p < 0,001$) i R_{aVL} u odnosu na bolesnike bez predijabetesa (0,57 vs. 0,41 mV, $p < 0,001$). Isto su pokazala i druga istraživanja mjerenjem baPWV-a i cfPWV-a pri čemu su njihove vrijednosti bile najviše u bolesnika s metaboličkim sindromom (87, 298). Također, više vrijednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), kao i hiperinzulinemija prediktori su povećanja vrijednosti PWV-a (299 – 301). Zbog toga, posebnu pažnju treba posvetiti skupini zdravih ispitanika u kojoj je čak 39 % ispitanika zadovoljilo kriterije za predijabetes jer su vrlo često zanemareni u svakodnevnoj kliničkoj praksi, budući da prema SCORE 2 tablicama imaju malen ili zanemariv KV rizik. Budući da će između 9 i 50 % osoba s predijabetesom razviti dijabetes u idućih deset godina, njihov KV s vremenom će dodatno rasti, zbog čega je vrlo važno odmah započeti liječenje predijabetesa i svih drugih čimbenika rizika koji se mogu modificirati načinom života (302, 303). Yasuno i suradnici su pokazali kako visoke vrijednosti PP-a i PWV-a mogu poslužiti kao prediktori nastanka šećerne bolesti tipa 2 u bolesnika s AH, neovisno o drugim čimbenicima rizika i korištenim lijekovima (304).

Istraživanja su pokazala dvosmjerni utjecaj LVH-a na metabolizam glukoze pri čemu je postojanje LVH-a jače povezano s pojave viših vrijednosti glukoze nego što su više vrijednosti glukoze s razvojem LVH (305 – 307). Istraživanje Lutalea i suradnika provedeno na 271 ispitaniku oboljelom od šećerne bolesti tipa 1 i 2 nije pronašlo povezanost vrijednosti glukoze i njihovih promjena s promjenom R_{aVL} , odnosno Cornellovog indeksa. Prevalencija LVH prema Sokolow-Lyonovom kriteriju iznosila je 12,2 %, a prema Cornellovom kriteriju 5,1 %, a vrijednost oba kriterija je bila značajno povezana s dobi, AT-om te albuminurijom bez razlike između ispitanika sa šećernom bolesti tipa 1 i 2 (308). Nema drugih istraživanja koja su istraživala povezanost promjene koncentracije glukoze u krvi i R_{aVL} -a, odnosno Cornellovog indeksa, dok je ovo istraživanje pokazalo slabu, ali značajnu pozitivnu povezanost glukoze natašte s R_{aVL} .

Tjelesna aktivnost pokazala je izrazito povoljan učinak na iskoristivost glukoze u mišićima čime smanjuje šansu od progresije predijabetesa u šećernu bolest (309). Značajni učinak u sprečavanju razvoja šećerne bolesti u oboljelih od predijabetesa pokazalo je i liječenje metforminom koji smanjuje glukoneogenezu i pojačava osjetljivost tkiva na inzulin (310). Unatoč svemu navedenom, američko istraživanje iz 2012. godine pokazuje da je samo 23 % pacijenata bilo savjetovano da promijeni životne navike ili im je uveden metformin (311). Mnogo godina ranije, Tuomilehto i suradnici su došli do zaključka da je u okviru obiteljske medicine potrebno nefarmakološkim mjerama liječiti 22 pacijenta s predijabetesom tijekom jedne godine (ili pet pacijenata kroz pet godina) da bi se spriječio nastanak šećerne bolesti tipa 2 u jednog pacijenta (312). Ipak, metformin u predijabetesu nije pokazao utjecaj na cfPWV (313). S druge strane, pioglitazon je pokazao značajan utjecaj na PWV čak i u zdravih ispitanika, a empagliflozin u oboljelih od šećerne bolesti (314 – 316).

Vrijednosti ITM-a često su povećane u bolesnika s AH što pokazuje i ovo istraživanje. Najveći udio pretilih bolesnika bio je u skupini AH s HU (čak 51 %), dok je u zdravih ispitanika bio pet puta manji (10 %). Ipak, zanimljivo je da je u sve tri skupine primijećen podjednak udio ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom (32 – 39 %), no razlike su bile jasno vidljive u udjelu ispitanika s urednim vrijednostima ITM-a (50 % zdravih ispitanika i samo 10 % bolesnika s AH i HU). Istraživanje na 381 zdravih ispitanika koje je provela Avila Novoa sa suradnicima pokazalo je značajno više vrijednosti baPWV-a u skupini pretilih u odnosu na ispitanike s normalnom tjelesnom masom (317). Nekoliko godina kasnije, analizom velikog broja ispitanika, Kim i suradnici te Tang i suradnici uočili su negativnu korelaciju između ITM-a i baPWV-a što su nazvali paradoksom debljine (engl. *obesity paradox*) (89, 318). S druge strane, ITM nije pokazao povezanost s cfPWV-om u većini drugih istraživanja (319 – 321). S obzirom na ovako velike razlike u zaključcima pojedinih istraživanja, potrebno je provesti veća prospektivna multicentrična istraživanja kako bi se objasnio stvarni utjecaj ITM-a na PWV mjerem različitim metodama. ITM je u ovom istraživanju bio slabo povezan s vrijednostima PWV-a ($r = 0,131$, $p = 0,017$), no istovremeno se pokazao kao nezavisni prediktor povećanja R_{aVL} ($\beta = 0,192$, $p < 0,001$) što je u skladu s uočenim zapažanjima Couranda i suradnika koji su za ITM veći od 25 kg/m^2 predstavili i veće granične vrijednosti R_{aVL} za procjenu mortaliteta svih uzroka ($> 0,8 \text{ mV}$), dok je za KV mortalitet bio isti u svim skupinama prema ITM-u (135). Više istraživanja pokazalo je kako pretilost smanjuje osjetljivost EKG kriterija koji koriste prekordijalne odvode za procjenu postojanja LVH-a zbog atenuacije detektiranog napona uslijed veće udaljenosti elektroda od srca koju ispunjava masno tkivo (322 – 324). Ovaj učinak bio je izraženiji na Sokolow-Lyonov indeks, nego na Cornellov, budući da se za njegov izračun u obzir uzima i R_{aVL} kojeg ne određujemo prekordijalnim

elektrodama. Zbog toga, Rider i suradnici predlažu prilagodbu za Sokolow-Lyonov indeks dodatkom u zbroj + 4 mm za osobe s prekomjernom tjelesnom masom i + 8 mm za pretile osobe što značajno povećava osjetljivost i specifičnog ovog indeksa u ovoj skupini bolesnika (325). Nažalost, istraživanja u djece pokazuju da prevalencija pretilosti vrlo brzo raste, ubrzavajući aterosklerozu već u ranoj dobi te samim time povećavajući vrijednosti PWV-a (326). Uključivanje mjerenja PWV-a već u dječjoj dobi i praćenje njegovih promjena kroz život bi moglo imati značajnu, možda i ključnu, ulogu u procjeni individualne potrebe za promjenama životnih navika ili uvođenjem medikamentozne terapije u cilju pravovremenog postizanja ciljnih vrijednosti postojećih čimbenika KV rizika i njegovog smanjenja.

6.2.7. Srčana frekvencija

U ovom istraživanju skupina s AH i HU imala je najveći udio ispitanika s prosječnom srčanom frekvencijom većom od 80 otkucaja/min (20 %) te značajno najviše prosječne vrijednosti. Ova vrijednost odabrana je kao granična zbog istraživanja Thomasa i suradnika na 125 513 muškaraca i 96 301 ženi praćenih osam godina kroz sistematske preglede u Francuskoj pri čemu su muškarci sa srčanom frekvencijom iznad 80 otkucaja/min imali 2,6 - 4,8 puta veći rizik od KV mortaliteta (ovisno o vrijednostima PP-a) u odnosu na ispitanike sa srčanom frekvencijom između 60 – 79 otkucaja/min, naročito mlađi od 65 godina. Isto istraživanje je za žene pokazalo samo tendenciju većem KV mortalitetu u slučaju srčane frekvencije više od 80 otkucaja/min (327). Framinghamsko istraživanje pokazalo je vrlo slične rezultate cijelo desetljeće ranije, međutim bez definiranih graničnih vrijednosti za viši KV mortalitet. Također, pokazalo je da je srčana frekvencija bila povezana s KV bolešću neovisno o drugim poznatim čimbenicima KV rizika što upozorava na važnost njezine regulacije u cilju smanjenja KV rizika (328). Kasnije, analiza čak 18 epidemioloških istraživanja pokazala je porast KV mortaliteta 30 – 50 % za porast od svakih 20 otkucaja/min u stanju mirovanja (329). Zanimljivo je da prosječna srčana frekvencija u ovom istraživanju nije bila povezana s promjenom PWV-a. Primijećena je tek tendencija sniženja PWV-a uz povećanje srčane frekvencije u skupini AH s HU ($r = -0,173$, $p = 0,085$) i zdravih ispitanika ($r = -0,179$, $p = 0,067$). Međutim, u ovom istraživanju nismo pratili promjene vrijednosti PWV-a s obzirom na vrijednosti srčane frekvencije kroz vrijeme. Zaključci drugih provedenih istraživanja također nisu jednoznačni. Nekoliko istraživanja pokazalo je utjecaj srčane frekvencije na PWVao, no ne na cfPWV (330–332). Navedena pojava bi se mogla objasniti pogreškom u procjeni PWVao oscilometrijskom metodom prilikom oscilacija srčane frekvencije tijekom mjerenja. Ipak, istraživanje Lantelma i suradnika učinjeno upravo oscilometrijskom metodom pokazalo je da povećanje srčane frekvencije od 40 otkucaja u minuti povećava

PWVao za 1,36 m/s neovisno o vrijednostima AT-a te naglašava važnost standardizacije izmjerenog PWV-a prema vrijednostima srčane frekvencije (333). Konačno, 2020. godine su Lee i suradnici na silikonskom modelu čovjeka utvrdili jasno povećanje PWV-a za 0,12 m/s za svakih 10 otkucaja/min porasta vrijednosti srčane frekvencije (334). Uz navedeno, srčana frekvencija ostaje vrlo važan čimbenik rizika kojeg treba provjeriti svim osobama u konačnoj procjeni KV rizika (335). No, vrlo važno je napomenuti da do danas niti jedno istraživanje nije pokazalo da medikamentozno sniženje srčane frekvencije beta blokatorima produžuje trajanje života (336, 337). Ipak, bilo bi razumno osobama sa srčanom frekvencijom u mirovanju većom od 80 otkucaja/min savjetovati da izbjegavaju upotrebu kofeinskih napitaka, pušenje, alkohol i stimulanse simpatičkog živčanog sustava (338).

Ovo istraživanje pokazalo je pozitivnu korelaciju R_{aVL} sa srčanom frekvencijom ($r = 0,173$, $p = 0,002$) koja se nije pokazala značajnom u multivarijantnom linearnom regresijskom modelu ($\beta = 0,039$, $p = 0,242$). Međutim, iako ne postoje istraživanja koja povezuju srčanu frekvenciju i R_{aVL} , ono Inouea i suradnika nije pokazalo povezanost srčane frekvencije i nastanka LVH-a (339).

6.2.8. Sindrom bijele kute i pušenje

U ovom istraživanju prevalencija sindroma bijele kute među zdravim ispitanicima iznosila je oko 12 %, dok ostala istraživanja pokazuju prevalenciju između 10 i 20 % (42, 340, 341). Ispitanici sa sindromom bijele kute u ovom istraživanju imali su značajno više vrijednosti PWV-a (8,36 vs. 7,71, $p = 0,048$) i tendenciju višim vrijednostima R_{aVL} (0,34 vs. 0,20 mV, $p = 0,068$). Meta-analiza Antza i suradnika također je pokazala na sedam istraživanja i 2352 ispitanika da su vrijednosti cfPWV-a više u osoba sa sindromom bijele kute u odnosu na zdrave normotenzivne ispitanike (342). Isti zaključak prikazali su Rong i suradnici mjereći baPWV (343). Ipak, ove rezultate potrebno je uzeti s oprezom budući da je PWV u ovih osoba vjerojatno izmjeren u trenutku viših, ordinacijskih, vrijednosti AT-a što je utjecalo na rezultate mjerenja (344). U ovom istraživanju također postoji mogućnost da su više ordinacijske vrijednosti AT-a pridonijele višim izmjerenim vrijednostima PWV-a, no one nisu mogle utjecati na vrijednosti R_{aVL} -a s obzirom da se njihova vrijednost mnogo sporije mijenja u odnosu na PWV. Također, u osoba sa sindromom bijele kute pronađena značajna povezanost s LVH-om u odnosu na ispitanike urednih vrijednosti AT-a, naročito u onih s povišenim noćnim vrijednostima MAP-a (341,345). Budući da istraživanja pokazuju vrlo različite rezultate glede utjecaja sindroma bijele kute na KV rizik, Mancija i suradnici zaključuju da je sindrom bijele kute vrlo heterogeno stanje u kojem je za ispravnu procjenu KV rizika potrebno uzeti u obzir dob bolesnika, prisutstvo drugih čimbenika KV rizika, broj učinjenih mjerenja AT-a u ordinaciji, način mjerenja AT-a

izvan ordinacije te definiciju sindroma bijele kute (346). Sukladno tome, Franklin i suradnici nisu pronašli viši KV rizik u bolesnika sa sindromom bijele kute prilagodbom rezultata prema dobi i drugim čimbenicima KV rizika u odnosu na zdrave osobe (347). Ipak, godinu kasnije, Yuli i suradnici su svojom meta-analizom na 46 kohorti s više od 50 000 ispitanika utvrdili 38 % veći rizik od KV bolesti i 20 % viši rizik od ukupnog mortaliteta u neliječenih ispitanika sa sindromom bijele kute. Zanimljivo, ispitanici sa sindromom bijele kute liječeni antihipertenzivima u ovom istraživanju nisu imali viši KV rizik niti ukupni mortalitet (39). Vrlo slične rezultate dobili su Cohen i suradnici dvije godine kasnije (348). Unatoč tome, pitanje je li sindrom bijele kute benigni ili opasni fenomen i dalje je vrlo aktualno u znanstvenoj zajednici. Zbog toga, aktualne smjernice ESH-a iz 2023. preporučuju promjenu životnih navika i kontrolu čimbenika KV rizika u svih bolesnika sa sindromom bijele kute, dok je liječenje antihipertenzivima indicirano samo u bolesnika s dokazanim HMOD-om i visokim KV rizikom zbog nedostatka randomiziranih kliničkih istraživanja (12). Mjerenje PWV-a u bolesnika sa sindromom bijele kute moglo bi pomoći u donošenju odluke o potrebi uvođenja terapije antihipertenziva iako su njezini učinci na KV rizik i mortalitet skromni (349).

Udio pušača u ovom istraživanju bio je najveći u skupini ispitanika s AH i HU (35 %), no u pušača nije primijećena veća vrijednost PWV-a u odnosu na nepušače (8,68 vs. 8,51, $p = 0,336$). S druge strane, viši R_{aVL} pronađen je u pušača (0,63 vs. 0,45 mV, $p < 0,001$), međutim treba napomenuti da u ovom istraživanju nije bilježena dužina pušačkog staža koja je mogla utjecati na rezultate mjerenja. Pušenje se niti u drugim istraživanjima nije pokazalo povezano s porastom vrijednosti PWV-a, ali je pronađeno značajno sniženje PWV-a s vremenom od prestanka pušenja pri čemu dolazi do neznačajnih razlika s nepušačima deset godina nakon prestanka pušenja (115, 350). Ipak, pušenje značajnije podiže centralni od brahijalnog AT-a, a učinak je ovisan o dnevnom broju iskorištenih cigareta (351). Uz to, postoje istraživanja koja pokazuju značajan učinak pušenja na razvoj inzulinske rezistencije, povećanog stvaranja oksidiranog LDL kolesterola, sniženja HDL kolesterola te aktivaciju kaskade zgrušavanja krvi zbog čega doprinosi čak 20 % svih smrti od KV bolesti (352). Pasivno pušenje također može značajno pridonijeti riziku od nastanka KV bolesti, naročito ishemijskog moždanog udara i koronarne bolesti. Primjerice, zabrana pušenja u Irskoj 2004. godine doprinijela je smanjenju koronarne bolesti za 26 %, ishemijskog moždanog udara za 32 %, kronične opstruktivne plućne bolesti za 38 % te smrtnosti od navedenih uzroka u osoba starijih od 65 godina (353). Zabranom pušenja u Škotskoj dvije godine kasnije utvrđeno je smanjenje godišnje incidencije ishemijskog moždanog udara za 8,9 % (354). Konačno, prestanak pušenja u dobi od 40 godina smanjuje rizik od smrti za čak 90 %, a prestanak izloženosti pasivnom pušenju za 30 % (352). U ovom istraživanju nisu bilježeni podatci o pasivnoj izloženosti duhanskom dimu koje je teoretski moglo utjecati na dobivene rezultate.

6.3. Prednosti i ograničenja istraživanja

Istaknute prednosti provedenog istraživanja su:

1. U istraživanje su uključeni ispitanici istog dobnog raspona kao onaj u kojem je moguća procjena KV rizika pomoću SCORE i SCORE 2 tablica (40 – 70 godina). Na ovaj način omogućena je preciznija usporedba KV rizika dobivena tabličnom procjenom i mjerenjem PWV-a i R_{aVL} -a te procjena osjetljivosti i specifičnosti navedenih čimbenika za skupine KV rizika.
2. Uključeni su samo ispitanici koji do sada nisu doživjeli niti jedan KV događaj, niti imaju poznatu KV, šećernu ili drugu bolest koje imaju poznati utjecaj na rezultate mjerenja PWV-a ili R_{aVL} -a. Uključivanjem oboljelih od navedenih bolesti procjena KV rizika pomoću SCORE i SCORE 2 tablica postala bi izrazito neprecizna budući da su obje tablice namijenjene za procjenu KV rizika samo u osoba bez poznate KV i šećerne bolesti.
3. Skupini ispitanika s AH i HU obradom putem hitne službe isključeno je akutno oštećenje ciljnih organa standardnim biokemijskim i radiološkim pretragama što je doprinjelo vrijednosti dobivenih rezultata mjerenjem PWV-a i R_{aVL} u toj skupini ispitanika. Iako trenutno nema istraživanja koja bi navedenu hipotezu potvrdila, vrijednosti PWV-a u bolesnika s HE vjerojatno su više od izmjerenih u bolesnika s HU te je zbog toga potrebno ove skupine ispitanika odvojiti pomoću definiranih kriterija i pretraga koje u praksi nisu uvijek dostupne.
4. Svim ispitanicima mjerenje PWV-a izvedeno je u jednakim okolišnim uvjetima (tiha prostorija temperature od 20 do 22 °C). Ovime je smanjena šansa od individualnih varijacija izmjerenih vrijednosti PWV-a pod utjecajem razlike u temperaturi okoliša i buke.
5. Ispitanici su analizirani prema rezultatima KMAT-a (skupine ispitanika te kategorije pada noćnog tlaka) pri čemu su uključene i skupine AH s HU te inverzni i ekstremni *dipper*, skupine za koje u znanstvenoj literaturi gotovo uopće nema rezultata vezanih uz mjerenje PWV-a. Analizom ispitanika prema jednostavnijoj podjeli pada noćnog tlaka na *dipper* i *non-dipper* profil stvarni utjecaj *inverznog* i ekstremnog *dipper* profila na PWV i R_{aVL} , odnosno KV rizik, ne bi se mogao pokazati.

Također, u ovom istraživanju postoje sljedeća ograničenja:

1. Budući da su rezultati mjerenja PWV-a i R_{aVL} -a uspoređeni sa SCORE i SCORE 2 KV rizikom za visokorizične zemlje Europe, generalizacija ovih rezultata na cijelu europsku populaciju, kao niti

svjetsku nije moguća. Također, svi ispitanici u trenutku provođenja istraživanja živjeli su na području grada Zagreba, no podrijetlo sudionika istraživanja radi mogućeg utjecaja gena nije istraženo. Radi se o presječnom istraživanju koje ne može donijeti zaključak o stvarnom riziku od obolijevanja od KV bolesti u bolesnika s višim vrijednostima PWV-a i R_{aVL} -a. Buduća istraživanja trebala bi biti prospektivna i učinjena multicentrično, ali i internacionalno kako bi se mogao donijeti precizniji zaključak vezan uz procjenu KV rizika pomoću rezultata PWV-a.

2. Dio poznatih biljega postojanja HMOD-a u ovom istraživanju nije određen pa stoga nije mogao biti povezan s vrijednostima PWV-a i R_{aVL} -a. Prvenstveno se ovo odnosi na laboratorijsko određivanje omjera albumina i kreatinina čije više razine su povezane s višim KV rizikom i PWV-om (355,356). Nadalje, za potpunu procjenu povezanosti PWV-a, odnosno R_{aVL} -a s jasno definiranim biljezima HMOD-a potrebno je učiniti i ehokardiografski pregled, Doppler bubrežnih arterija, odrediti gležnanski indeks, učiniti CT koronarografiju te fundoskopski pregled što iz praktičnih razloga u ovom istraživanju nije bilo izvedivo učiniti.
3. U istraživanju nisu promatrani čimbenici koji utječu na KV rizik i potencijalno na izmjerenu vrijednost PWV-a kao što su konzumacija alkohola, fizička aktivnost, prehrana i socioekonomski status ispitanika. Trenutne spoznaje govore u prilog tome da konzumacija alkohola u niskim do umjerenim koncentracijama smanjuje krutost arterija, dok ju prekomjerna konzumacija povećava što je pokazano i oscilometrijskim i tonometrijskim metodama (357). Redovita umjerena aerobna fizička aktivnost povezana je sa značajnim sniženjem PWV-a, dok je utjecaj prehrane i socioekonomskog statusa na krutost arterija još uvijek nejasan (358). Stvarni utjecaj ovih čimbenika se vrlo teško može objektivno pratiti budući da podatci vezani uz njih obično dobivaju pomoću medicinskog intervjua ili upitnika. U tom slučaju postoji opasnost od prikazivanja životnih navika boljima nego što one stvarno jesu (engl. *social desirability bias*).
4. Osim nepoznatog točnog trajanja AH, nepoznati su i dužina korištenja te adherencija na antihipertenzivnu i statinsku terapiju. Duže trajanje neliječene AH-e i lošija adherencija uzrok su porasta vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a, ali i promjene parametara za izračun SCORE i SCORE 2 KV rizika. AH se obično razvija godinama prije nego se otkrije, a alat za utvrđivanje točnosti uzimanja i pravilnog doziranja lijekova ne postoji, zbog čega je ove parametre gotovo nemoguće precizno odrediti.
5. Iz praktičnih razloga (nedostupnosti oscilometrijskog mjernog uređaja) dijelu bolesnika mjerenje PWV-a nije učinjeno isti dan nakon skidanja KMAT-a što je moglo povećati, ali i sniziti izmjerene vrijednosti PWV-a. S obzirom na dizajn istraživanja, mjerenje PWV-a odmah nakon skidanja

KMAT-a daje preciznije podatke za analizu jer u obzir uzima iste vrijednosti AT-a koje su utvrđene KMAT-om te omogućuje točnu procjenu postojanja sindroma bijele kute. Za razliku od toga, odgođeno mjerenje PWV-a podložno je utjecaju brojnih čimbenika na AT, ali i izravno na PWV pri čemu postoji opasnost od dobivanja nepreciznih rezultata mjerenja.

6. Ovo istraživanje provedeno je na uzorku koji dvostrukom podjelom na skupine ispitanika i npr. skupine prema padu noćnog tlaka u trenutnom dizajnu istraživanja obuhvaća vrlo malen broj ispitanika te je zbog toga potrebno ponoviti istraživanje na većem uzorku kako bi se ovi rezultati potvrdili. U većem uzorku, rezultati mjerenja u skupini inverznog *dipper* profila trebali bi pokazati značajno više vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a čime bi se potvrdio viši KV rizik u ovoj skupini bolesnika u odnosu na ostale oboljele od AH.
7. U istraživanju nije bilježeno korištenje terapije iz skupine inhibitora ksantin-oksidade i bigvanida koji su pokazali utjecaj na KV rizik. Postoji mogućnost da zbog navedenog određeni udio ispitanika s predijabetesom nije ispravno klasificiran zbog utjecaja metformina na glukoneogenezu i vrijednosti glukoze natašte.
8. Ispitanici s bolestima štitnjače, naročito hipotireozom nisu isključeni iz istraživanja budući da su istraživanja pokazala da se vrijednost PWV-a u oboljelih od hipotireoze koji su dobro regulirani levotiroksinom ne razlikuju od opće populacije. Ipak, u 5 – 15 % populacije može se pronaći subklinička hipotireoza u kojih je više različitih istraživanja pronašlo više vrijednosti PWV-a te bi buduća istraživanja u analizu trebala uzeti i vrijednosti tireotropnog hormona (TSH) (359 – 362).

6.4. Preporuke za buduća istraživanja

S obzirom na postojanje više različitih tehnika i načina izvođenja mjerenja PWV-a, u znanstvenoj literaturi moguće je pronaći velik broj provedenih istraživanja koja su sličnom metodologijom dobila različite rezultate. Upravo zbog toga, radi usporedivosti i lakšeg tumačenja rezultata potrebno je standardizirati načine i uvjete u kojima se mjerenja izvode. Saznanje da vrijednost PWV-a najviše ovisi o dobi nije obuhvaćeno aktualnim smjernicama koje definiraju HMOD vrijednostima cfPWV-a i baPWV-a neovisno o dobi ispitanika čime podcjenjuju njegovo postojanje u mlađih, a precjenjuju u starijih osoba. Vrijednosti dobivene oscilometrijskim metodama mjerenja nisu definirane smjernicama, a granične vrijednosti za visoki KV rizik u provedenim istraživanjima obuhvaćaju vrijednosti referentnog PWV-a za dob \pm jednu standardnu devijaciju ili + 0,5 – 1 m/s i temeljene su na pretpostavkama (12, 55, 204). Upravo zbog

navedenog, iznimno je važno definirati referentne vrijednosti cfPWV, baPWV i PWVao prema dobi za niski i visoki KV rizik kako bi se pospješila usporedba dobivenih rezultata istraživanja i omogućila njihova upotreba u svakodnevnoj praksi. Također, potrebno je ispitati vrijednosti PWV-a u svim dobnim skupinama budući da postoji vrlo malo saznanja o KV riziku u osoba mlađih od 40 godina. Provedbom većih istraživanja potrebno je dodatno istražiti te donijeti konsenzus oko upotrebe i stvarne koristi izračunavanja ePWV-a u radu OOM. Kako na konačnu vrijednost PWV-a utječu brojni čimbenici koji su dostupnim istraživanjima rijetko obuhvaćeni (naročito ne u formuli za izračun ePWV-a), sva buduća istraživanja trebala bi uzeti u obzir postojanje autoimunih bolesti (naročito hipotireoze i upalnih reumatskih bolesti), način liječenja onkološke bolesti (ako postoji) te različite okolišne čimbenike (pušenje, konzumaciju alkohola, socioekonomski status, fizičku aktivnost, buku i dr.). Pitanje ima li utvrđivanje ranog starenja krvnih žila praktičnu primjenu ostaje otvoreno i predmet je budućih rasprava. Učinak pojedinih antihipertenzivnih, ali i drugih lijekova na vrijednost PWV-a potrebno je dodatno istražiti, naročito u osoba u kojih izostaje noćni pad tlaka te oboljelih od AH s HK. Mnogo je nepoznanica preostalo vezano uz izostanak pada noćnog tlaka, uključujući njegovu povezanost s dnevnim vrijednostima AT-a, etiologiju nastanka, mehanizam kojim dovodi do nastanka HMOD-a te utjecaja antihipertenzivne, ali i druge terapije na njega.

R_{aVL} je samo u manjem broju istraživanja analiziran zasebno, dok je u ostalima prikazan kroz Cornellov indeks ili produkt. Zbog rezultata ovog i malobrojnih istraživanja povezanosti R_{aVL} -a s KV rizikom, ali i PWV-om, potrebno ga je detaljnije istražiti u budućim istraživanjima. Osim toga, KV rizik u bolesnika koji zadovoljavaju kriterije za LVH prema EKG kriterijima, no ne i ehokardiografski, je i dalje nejasan. Sveukupno, iako postoje određena saznanja o povezanosti višeg R_{aVL} -a s višim KV rizikom, stvarna korist mjerenja R_{aVL} -a u OOM s jasnim povoljnim ishodima liječenja i dalje nije utvrđena.

Buduća multicentrična prospektivna istraživanja potrebno je dizajnirati tako da mogu odgovoriti na pitanje možemo li, i kojom od dostupnih metoda, mjerenjem PWV-a zaista smanjiti nastanak HMOD-a, nastup KV bolesti, troškove njihovog liječenja i komplikacija te u konačnici KV smrtnost.

7. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem na 339 ispitanika utvrđeno je da su bolesnici s hipertenzivnom urgencijom imali značajno više vrijednosti krutosti arterija (PWV-a) i R_{aVL} -a, kao mjera neprepoznatog HMOD-a, u odnosu na oboljele od arterijske hipertenzije koji su, također, imali značajno više vrijednosti ovih parametara u odnosu na zdrave ispitanike. Ostali zaključci ovog istraživanja su:

- Utvrđene su granične vrijednosti za PWVao i R_{aVL} (PWVao viši od 7,0 m/s [40 – 49 godina], 8,0 m/s [50 – 59 godina] te 8,6 m/s [60 – 70 godina], osjetljivost 65 %, specifičnost 82 %; $R_{aVL} > 0,40$ mV [sve dobne skupine], osjetljivost 58 %, specifičnost 74 %) iznad kojih postoji HMOD, odnosno visok KV rizik.
- Mjerene vrijednosti PWV $> 9,1$ m/s imale su višu osjetljivost i nižu specifičnost (76 %, odnosno 71 %), a vrijednosti $R_{aVL} > 0,61$ mV podjednaku osjetljivost i nižu specifičnost (64 %, odnosno 70 %) od ePWV-a za detekciju vrlo visokog KV rizika. Slični rezultati dobiveni su i za procjenu visokog KV rizika.
- Postoji značajna dvosmjerna povezanost između povećanja PWV-a i povećanja R_{aVL} -a.
- Povećanje dobi, MAP-a i SCORE 2 KV rizik nezavisni su prediktori povećanja i PWV-a i R_{aVL} -a. Dodatno, vrijednost PWV-a ovisila je o vrijednostima glukoze natašte, AIX-a i triglicerida, dok je R_{aVL} -a ovisila o vrijednostima ITM-a i kalija.
- Vrijednosti Sokolow-Lyonovog kriterija nisu se pokazale kao nezavisni prediktor PWVao niti R_{aVL} , dok je Cornellov indeks očekivano bio prediktor povećanja samo R_{aVL} . Tako je porast R_{aVL} -a jedina istražena mjera u EKG-u koja je izravno predviđala značajno povećanje PWV-a.
- U skupini AH s HU utvrđene su najviše vrijednosti srčane frekvencije, glukoze natašte, LDL kolesterola, triglicerida, urata i ITM-a koji su poznati čimbenici KV rizika. Istovremeno, u čak 45 % ispitanika ove skupine radilo se o rezistentnoj hipertenziji na trenutnu antihipertenzivnu terapiju.
- Utvrđene su značajne razlike između ePWV-a i oscilometrijski izmjerenih vrijednosti PWVao-a u svih ispitanika od 0,5 – 0,8 m/s, no unatoč tome, ePWV se pokazao kao odličan prediktor visokog KV rizika u vrijednostima iznad 8,75 m/s (osjetljivost 74 %, specifičnost 82 %). Pronađena je snažna linearna povezanost između ePWV i PWV-a.
- Hipertenziju bijele kute imalo je 12 % zdravih ispitanika, a u čak 29 % izostao je uredan pad noćnog tlaka. Prema SCORE i SCORE 2 riziku ovi ispitanici imali su niski KV rizik, a istovremeno su kod njih izmjerene najviše vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a svrstavajući ih u skupinu visokog KV rizika.

- Skupine ispitanika u kojih izostaje normalan pad noćnog tlaka (*non-dipper* i inverzni *dipper* profil) imale su najviše vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a u svakoj dobnoj skupinini, a u čak dvije trećine ispitanika s AH i HU izostao je normalan pad noćnog tlaka. Isti ispitanici su imali i najviši SCORE i SCORE 2 rizik, no bez statistički značajne povezanosti s ukupnim padom noćnog tlaka i dobnim skupinama. Ovi ispitanici imali su značajno više vrijednosti srčane frekvencije, glukoze natašte i indeksa tjelesne mase, te niže vrijednosti GFR-a u odnosu na ispitanike s urednim *dipper* profilom, što se također povezuje s visokim KV rizikom. Ipak, vrijednost pada noćnog tlaka nije se pokazala kao nezavisni prediktor promjene PWV-a, odnosno R_{aVL} -a.
- Osim procjene KV rizika pomoću SCORE 2 tablica, ovo istraživanje predstavlja potencijalnu korist provođenja kompletne obrade u svih oboljelih od AH i bez AH sa sindromom bijele kute pomoću KMAT-a, EKG-a, oscilometrijskog mjerenja PWV-a te laboratorijskih nalaza već u okviru obiteljske medicine u cilju ranog prepoznavanja bolesnika s visokim KV rizikom, postojanja HMOD-a i ranog početka adekvatne intervencije za prevenciju KV događaja i smrtnosti.
- Ove rezultate potrebno je potvrditi prospektivnim multicentričnim međunarodnim istraživanjem na većem broju ispitanika kako bi se preciznije odredile granične vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a u svrhu utvrđivanja njihove stvarne primjenjivosti i koristi u kliničkoj praksi.

8. SAŽETAK

Cilj ovog doktorskog rada bio je utvrditi imaju li bolesnici s hipertenzivnom urgencijom značajno višu brzinu pulsno vala (PWV) i amplitudu R zupca u odvodu aVL EKG-a (R_{aVL}) u odnosu na oboljele od arterijske hipertenzije i zdrave osobe te dobivene vrijednosti povezati s izračunatim SCORE 2 KV rizikom za iste ispitanike. Ostali ciljevi bili su provjeriti postoji li značajna razlika između procijenjene vrijednosti PWV-a (ePWV) i oscilometrijski izmjerenih vrijednosti PWV-a u svih ispitanika te jesu li vrijednosti PWV-a više u ispitanika u kojih izostaje pad noćnog tlaka u odnosu na one s fiziološkim padom noćnog tlaka.

Učinjeno je presječno istraživanje u kojem je uključeno ukupno 339 ispitanika (164 muškarca i 175 žena). Oboljeli od arterijske hipertenzije s hipertenzivnom urgencijom ($N = 100$) bili su bolesnici koji su zatražili hitnu medicinsku pomoć na KB-u Merkur nakon koje im je isključeno postojanje akutnog oštećenja ciljnih organa. Ostali ispitanici izabrani su nasumično s popisa osiguranika četiri ordinacije obiteljske medicine uz jasno definirane kriterije. Prema rezultatima učinjenog kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (KMAT) podijeljeni su u još dvije skupine (hipertenzivne bez hipertenzivne urgencije [$N = 134$] i zdrave ispitanike [$N = 105$]), a svi ispitanici dodatno su podijeljeni i u tri dobne skupine (40 – 49, 50 – 59, te 60 – 70 godina). Svim ispitanicima određeni su osnovni laboratorijski parametri, utvrđen profil pada noćnog tlaka (*dipping* profil), izračunati SCORE, SCORE 2 KV rizik i ePWV, oscilometrijski izmjeren PWV te učinjen EKG zapis iz kojeg su izračunati Sokolow-Lyonov i Cornellov indeks te izmjeren R_{aVL} . Bilježeno je korištenje antihipertenzivne i statinske terapije, tjelesna masa i visina ispitanika u svrhu izračuna indeksa tjelesne mase te procijenjena bubrežna funkcija pomoću CKD-EPI formule. Za usporedbu kontinuiranih varijabli između tri skupine ispitanika korištena je ANOVA (*post-hoc* Tukeyev test), dok je analiza povezanosti varijabli učinjena pomoću Spearmanove korelacije i multivarijatnog linearnog regresijskog modela (*stepwise* metoda). Točnost predviđanja KV rizika za PWV, R_{aVL} i ePWV naprema SCORE 2 tablicama provjerena je ROC analizom. Korišteni statistički programi bili su Statistica v.12.0. i MedCalc v.22.9.

Ispitanici muškog spola bili su mlađi od žena ($54,69 \pm 8,09$ vs. $57,55 \pm 7,52$ godina; $p < 0,001$) te su imali više vrijednosti indeksa tjelesne mase, prosječne vrijednosti tlakova na KMAT-u, urata, R_{aVL} te SCORE KV rizik. Razlike između spolova u vrijednosti PWV-a nisu pronađene. Skupina ispitanika s arterijskom hipertenzijom i hipertenzivnom urgencijom imala je značajno najviše vrijednosti izmjerenog PWV-a ($9,50 \pm 1,32$ m/s), R_{aVL} -a ($0,76 \pm 0,24$ mV) te ePWV-a ($10,08 \pm 1,25$ m/s) u odnosu na ostale dvije skupine ispitanika. Ovi ispitanici imali su i najviše vrijednosti poznatih čimbenika KV rizika, dok su se u svih ispitanika povećanje dobi, R_{aVL} -a, srednjeg arterijskog tlaka, glukoze natašte i triglicerida pokazali kao

nezavisni prediktori povećanja PWV-a. S druge strane, Cornellov indeks, srednji arterijski tlak, PWV, indeks tjelesne mase, sniženje koncentracije kalija i dobi pokazali su se kao prediktori povećanja R_{aVL} -a. Iako su vrijednosti ePWV-a bile za 0,5 – 0,8 m/s više od PWV-a, pronađena je snažna pozitivna korelacija između ePWV-a i PWV-a. Utvrđene su granične vrijednosti za PWV i R_{aVL} (PWVao viši od 7,0 m/s [40 – 49 godina], 8,0 m/s [50 – 59 godina] te 8,6 m/s [60 – 70 godina], osjetljivost 65 %, specifičnost 82 %; $R_{aVL} > 0,40$ mV [sve dobne skupine], osjetljivost 58 %, specifičnost 74 %) iznad kojih postoji oštećenje ciljnih organa, odnosno visok KV rizik. Skupina zdravih ispitanika imala je 10 % ispitanika s visokim KV rizikom prema PWV-u, a čak 44 % prema SCORE 2 tablicama, dok je istovremeno u skupini s hipertenzivnom urgencijom 75 %, odnosno 89 % ispitanika imalo visoki KV rizik. Utvrđena je dvosmjerna povezanost između povećanja PWV-a i povećanja R_{aVL} -a u svim skupinama, a isto je pronađeno i za SCORE 2 KV rizik. Skupine ispitanika u kojih izostaje fiziološki pad noćnog tlaka (*non-dipper* i inverzni *dipper* profil) imale su najviše vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a u svakoj dobnoj skupinini, a u čak dvije trećine ispitanika s hipertenzivnom urgencijom i trećini zdravih ispitanika izostao je normalan pad noćnog tlaka. Isti ispitanici su imali i najviši SCORE i SCORE 2 rizik, bez statistički značajne povezanosti s ukupnim padom noćnog tlaka i dobnim skupinama. Ovi ispitanici imali su značajno više vrijednosti srčane frekvencije, glukoze natašte i indeksa tjelesne mase, te niže vrijednosti procijenjene bubrežne funkcije u odnosu na ispitanike s urednim *dipper* profilom, što se također povezuje s visokim KV rizikom. Četvrtina ispitanika s hipertenzivnom urgencijom nije koristila niti jedan antihipertenziv, a 7 % imalo je samo jedan antihipertenziv u stalnoj terapiji. LDL kolesterol bio je viši od 4,9 mmol/L u 12 %, a između 2,6 i 4,9 mmol/L u njih čak 72 %, no manje od 10 % ispitanika koristilo je statinsku terapiju.

Osim procjene KV rizika prema SCORE 2 modelu, ovo istraživanje predstavlja potencijalnu korist provođenja potpune obrade u svih oboljelih od arterijske hipertenzije i zdravih osoba sa sindromom bijele kute pomoću KMAT-a, EKG-a, oscilometrijskog mjerenja PWV-a te laboratorijskih nalaza već u okviru obiteljske medicine u cilju ranog prepoznavanja bolesnika s visokim KV rizikom, postojanja oštećenja ciljnih organa i ranog početka adekvatne intervencije za prevenciju KV događaja i KV smrtnosti. Rezultate je potrebno potvrditi prospektivnim multicentričnim međunarodnim istraživanjima na većem broju ispitanika kako bi se preciznije odredile granične vrijednosti PWV-a i R_{aVL} -a u svrhu utvrđivanja njihove stvarne primjenjivosti i koristi u kliničkoj praksi.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, elektrokardiografija, hipertenzivna urgencija, kardiovaskularni rizik, krutost arterija

9. SUMMARY

Arterial stiffness and R wave in aVL lead as additional cardiovascular risk factors in arterial hypertension, Juraj Jug, 2024

The aim was to determine whether, compared to patients with arterial hypertension (AH) and healthy individuals, patients with hypertensive urgency (HU) have a higher pulse wave velocity (PWV), estimated PWV (ePWV) and R wave amplitude in the aVL lead (R_{aVL}).

This cross-sectional study included 339 participants with AH and HU (100), AH without HU (134) and healthy subjects (105). Basic laboratory parameters were determined, ambulatory blood pressure monitoring was performed, SCORE 2 cardiovascular (CV) risk and ePWV were calculated, PWV was measured oscillometrically, and an ECG recording was made. ANOVA, Spearman's correlation, multivariate linear regression, and ROC were performed in statistical analyses.

Participants with AH and HU had the highest PWV values (9.50 ± 1.32 m/s), R_{aVL} (0.76 ± 0.24 mV), and ePWV (10.08 ± 1.25 m/s). The increase in R_{aVL} was an independent predictor of PWV increase. Threshold values for a high CV risk were PWV >7.0 m/s (40-49 years), >8.0 m/s (50-59 years), >8.6 m/s (60-70 years), and $R_{aVL} >0.40$ mV.

Participants with AH and HU had the highest PWV and R_{aVL} values compared to those without HU and healthy individuals highlighting the importance of performing a complete workup already within the family medicine, aiming early identification of high-risk patients and target organ damage.

Keywords: arterial stiffness, hypertension, electrocardiography, hypertensive urgency, cardiovascular risk.

10. LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
2. Stevanović R, Capak K, ur. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023 [pristupljeno 7.7.2021.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/05/HZSLj_-_2021_v._05.2023..pdf
3. Kralj V, Erceg M, Čukelj P. Epidemiology of hypertension in Croatia and worldwide. *Cardiol Croat*. 2017;12(3):41–41. <https://doi.org/10.15836/ccar2017.41>
4. Jelaković B, Zeljkovic-Vrkić T, Pećin I, Dika Ž, Jovanović A, Podobnik D, i sur. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. *Acta Med Croatica*. 2007;61(3):287–92.
5. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, i sur. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
6. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017;6:2048004016687211. <https://doi.org/10.1177/2048004016687211>
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, i sur. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003417>
8. Wang MC, Lloyd-Jones DM. Cardiovascular Risk Assessment in Hypertensive Patients. *Am J Hypertens*. 2021;34(6):569–77. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab021>
9. Luo D, Cheng Y, Zhang H, Ba M, Chen P, Li H, i sur. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3222. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3222>

10. Liu S, Zhao D, Wang M, Qi Y, Sun J-Y, Liu J, i sur. Association between cumulative blood pressure and long-term risk of cardiovascular disease: findings from the 26-year Chinese Multi-provincial Cohort Study-Beijing Project. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(8):920–6. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001383>
11. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasan RS, i sur. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2017;357:j1949. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1949>
12. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;14:1–199. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
13. Peng X, Jin C, Song Q, Wu S, Cai J. Stage 1 Hypertension and the 10-Year and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Real-World Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(7):e028762. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028762>
14. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066>
15. Patel KK, Young L, Howell EH, Hu B, Rutecki G, Thomas G, i sur. Characteristics and Outcomes of Patients Presenting With Hypertensive Urgency in the Office Setting. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):981. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.1509>
16. Janke AT, McNaughton CD, Brody AM, Welch RD, Levy PD. Trends in the Incidence of Hypertensive Emergencies in US Emergency Departments From 2006 to 2013. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):e004511. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004511>

17. Baumann BM. Systemic Hypertension. U: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, ur. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016 [pristupljeno 2.7.2023.]. Dostupno na: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1658§ionid=109388371>
18. Salvetti M, Pains A, Colonetti E, Tarozzi L, Bertacchini F, Aggiusti C, i sur. Hypertensive emergencies and urgencies: a single-centre experience in Northern Italy 2008–2015. *J Hypertens.* 2020;38(1):50–6.
19. Saladini F, Mancusi C, Bertacchini F, Spannella F, Maloberti A, Giavarini A, i sur. Diagnosis and treatment of hypertensive emergencies and urgencies among Italian emergency and intensive care departments. Results from an Italian survey: Progetto GEAR (Gestione dell’Emergenza e urgenza in ARea critica). *Eur J Intern Med.* 2020;71:50–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.004>
20. Miller J, McNaughton C, Joyce K, Binz S, Levy P. Hypertension Management in Emergency Departments. *Am J Hypertens.* 2020;hpaa068. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa068>
21. Tocci G, Presta V, Volpe M. Hypertensive crisis management in the emergency room: time to change? *J Hypertens.* 2020;38(1):33–4.
22. Tolonen H, Koponen P, Naska A, Männistö S, Broda G, Palosaari T, i sur. Challenges in standardization of blood pressure measurement at the population level. *BMC Med Res Methodol.* 2015;15(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0020-3>
23. Vallelonga F, Cesareo M, Menon L, Airale L, Leone D, Astarita A, i sur. Cardiovascular Hypertension-Mediated Organ Damage in Hypertensive Urgencies and Hypertensive Outpatients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:889554. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.889554>
24. Astarita A, Covella M, Vallelonga F, Cesareo M, Totaro S, Ventre L, i sur. Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2020;38(7):1203–10. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002372>
25. Levy PD, Mahn JJ, Miller J, Shelby A, Brody A, Davidson R, i sur. Blood pressure treatment and outcomes in hypertensive patients without acute target organ damage: a retrospective cohort. *Am J Emerg Med.* 2015;33(9):1219–24. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.05.036>

26. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285–95. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
28. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, i sur. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
29. Authors/Task Force Members, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, 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(28):2159–219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht151>
30. Bergmark BA, Scirica BM, Steg PG, Fanola CL, Gurm Y, Mosenzon O, i sur. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with diabetes and high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2018;39(24):2255–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx809>
31. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)
32. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, i sur. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70(5):1042–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631>
33. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, i sur. Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–42. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>

34. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012;345:e7473. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7473>
35. Prkačin I. Resistant Hypertension (Rezistentna arterijska hipertenzija). *Medicus*. 2016;25(2):207–12.
36. Williams B. Resistant hypertension: an unmet treatment need. *The Lancet*. 2009;374(9699):1396–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61600-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61600-7)
37. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, i sur. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731–68. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328363e964>
38. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-Coat Hypertension. *Hypertension*. 2013;62(6):982–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01275>
39. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, i sur. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017;35(4):677–88. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001226>
40. Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension. *Hypertension*. 2017;70(4):668–75. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08903>
41. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin P-F. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26(9):1715–25. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282fbcedf>
42. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11).
43. Aronow WS. Masked hypertension. 2017;5(23):456. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.09.24>
44. Siddiqui M, Judd EK, Dudenbostel T, Zhang B, Gupta P, Tomaszewski M, i sur. Masked Uncontrolled Hypertension Is Not Attributable to Medication Nonadherence. *Hypertension*. 2019;74(3):652–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13258>

45. Pac M, Obrycki Ł, Koziej J, Skoczyński K, Starnawska-Bojsza A, Litwin M. Assessment of hypertension-mediated organ damage in children and adolescents with hypertension. *Blood Press.* 2023;32(1):2212085. <https://doi.org/10.1080/08037051.2023.2212085>
46. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, i sur. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887–920. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039>
47. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, i sur. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria. U: Islam MdS, ur. *Hypertension: from basic research to clinical practice.* Cham: Springer International Publishing; 2017. Str. 279–306. https://doi.org/10.1007/5584_2016_85
48. Lembo M, Pacella D, Manzi MV, Morisco C, La Mura L, Mancusi C, i sur. Hypertension-mediated organ damage involving multiple sites is an independent risk factor for cardiovascular events. *Eur Heart J Open.* 2023 Sep 1;3(5):oead102. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead102>
49. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, i sur. Does Information on Systolic and Diastolic Function Improve Prediction of a Cardiovascular Event by Left Ventricular Hypertrophy in Arterial Hypertension? *Hypertension.* 2010;56(1):99–104. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150128>
50. Reibis RK, Huber M, Karoff M, Kamke W, Kreutz R, Wegscheider K, i sur. Target organ damage and control of cardiovascular risk factors in hypertensive patients. *Herz.* 2015;40(2):209–16. <https://doi.org/10.1007/s00059-014-4189-8>
51. Scuteri A, Antonelli Incalzi R. Subclinical HMOD in Hypertension: Brain Imaging and Cognitive Function. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(6):577–83. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00546-1>
52. Vasan RS, Short MI, Niiranen TJ, Xanthakis V, DeCarli C, Cheng S, i sur. Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012141. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012141>

53. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, i sur. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
54. for the Relationship between Cardiovascular disease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Patients with Type 2 Diabetes (REBOUND) Study Group, Kim JM, Kim SS, Kim IJ, Kim JH, Kim BH, i sur. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):143. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01120-6>
55. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
56. Mikael L de R, Paiva AMG de, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PV de O, i sur. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(3):253-8. <https://doi.org/10.5935/abc.20170091>
57. Greve SV, Blicher MK, Kruger R, Sehestedt T, Gram-Kampmann E, Rasmussen S, i sur. Estimated carotid–femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid–femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2016;34(7):1279–89. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000935>
58. Zheng X, Zhang R, Liu X, Zhao H, Liu H, Gao J, i sur. Association between cumulative exposure to ideal cardiovascular health and arterial stiffness. *Atherosclerosis.* 2017;260:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.018>
59. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Rosei CA, Aggiusti C, i sur. Pulse wave velocity and cardiovascular risk stratification in a general population: the Vobarno study. *J Hypertens.* 2010;28(9). <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833b4a55>
60. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):932–43. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29>

61. Mulders TA, van den Bogaard B, Bakker A, Trip MD, Stroes ES, van den Born B-JH, i sur. Arterial stiffness is increased in families with premature coronary artery disease. *Heart*. 2012;98(6):490–4. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300999>
62. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity Are Related to Cognitive Decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51(1):99–104. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674>
63. Márquez DF, Rodríguez-Sánchez E, de la Morena JS, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. Hypertension mediated kidney and cardiovascular damage and risk stratification: Redefining concepts. *Nefrol Engl Ed*. 2022;42(5):519–30. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.10.008>
64. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, i sur. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
65. Horton WB, Jahn LA, Hartline LM, Aylor KW, Patrie JT, Barrett EJ. Insulin increases central aortic stiffness in response to hyperglycemia in healthy humans: A randomized four-arm study. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(2):147916412110110. <https://doi.org/10.1177/14791641211011009>
66. Færch K, Vistisen D, Johansen NB, Jørgensen ME. Cardiovascular Risk Stratification and Management in Pre-Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2014;14(6):493. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0493-1>
67. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-Diabetes and the Risk for Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1310–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.060>
68. Gupta AK, Greenway FL, Cornelissen G, Pan W, Halberg F. Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability. *J Hum Hypertens*. 2008;22(9):627–33. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.32>
69. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, i sur. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>

70. Vatner SF, Zhang J, Vyzas C, Mishra K, Graham RM, Vatner DE. Vascular Stiffness in Aging and Disease. *Front Physiol.* 2021;12:762437. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.762437>
71. Townsend RR, Black HR, Chirinos JA, Feig PU, Ferdinand KC, Germain M, i sur. Clinical Use of Pulse Wave Analysis: Proceedings From a Symposium Sponsored by North American Artery. *J Clin Hypertens.* 2015;17(7):503–13. <https://doi.org/10.1111/jch.12574>
72. Janner JH, Godfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *J Hum Hypertens.* 2012;26(8):476–84. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.59>
73. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20(12):2407–14. <https://doi.org/10.1097/00004872-200212000-00020>
74. Choi J, Kim S-Y, Joo S-J, Kim K-S. Augmentation index is associated with coronary revascularization in patients with high Framingham risk scores: a hospital-based observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15(1):131. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0123-0>
75. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, i sur. Aortic Pressure Augmentation Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Coronary Artery Disease. *Hypertension.* 2005;45(5):980–5. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165025.16381.44>
76. Song BG, Park JB, Cho SJ, Lee SY, Kim JH, Choi SM, i sur. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population. *Heart Vessels.* 2009;24(6):413–8. <https://doi.org/10.1007/s00380-009-1146-1>
77. Vlachopoulos C, O'Rourke M, Nichols WW, ur. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 6. izd. London: CRC Press; 2011. <https://doi.org/10.1201/b13568>
78. Vamsi V, Achappa B, Kamath P, Kulkarni V, Prkačin I. Are pulse wave velocity and arterial stiffness markers for early pre-clinical atherosclerosis detection in resistant hypertensive patients? *Rev Cient Cienc Med.* 2020;23(1):27–31.

79. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4>
80. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive Evaluation of Left Ventricular Afterload. *Hypertension*. 2010 Oct 1;56(4):563–70. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157339>
81. Spronck B, Heusinkveld MHG, Donders WP, De Lepper AGW, Op't Roodt J, Kroon AA, i sur. A constitutive modeling interpretation of the relationship among carotid artery stiffness, blood pressure, and age in hypertensive subjects. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2015;308(6):H568–82. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00290.2014>
82. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship Between Aortic Stiffening and Microvascular Disease in Brain and Kidney. *Hypertension*. 2005;46(1):200–4. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65>
83. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric Oxide Regulates Local Arterial Distensibility In Vivo. *Circulation*. 2002;105(2):213–7. <https://doi.org/10.1161/hc0202.101970>
84. Zanolini L, Boutouyrie P, Fatuzzo P, Granata A, Lentini P, Oztürk K, i sur. Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e007003. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007003>
85. Hacıhamdioğlu B, Öçal G, Berberoğlu M, Şıklar Z, Fitöz S, Tutar E, i sur. Preperitoneal Fat Tissue May Be Associated with Arterial Stiffness in Obese Adolescents. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(5):871–6. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.11.014>
86. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, Daniels SR, Dolan LM. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens*. 2010;28(8):1692–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833a6132>
87. Gagliardino JJ, Salazar MR, Espeche WG, Tolosa Chapasian PE, Gomez Garizoain D, Olano RD, i sur. Arterial Stiffness: Its Relation with Prediabetes and Metabolic Syndrome and Possible Pathogenesis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3251. <https://doi.org/10.3390/jcm10153251>

88. Vallée A, Olié V, Lelong Hé. lène, Kretz S, Safar ME, Blacher J. Relationship between BMI and aortic stiffness: influence of anthropometric indices in hypertensive men and women. *J Hypertens.* 2020;38(2). <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002228>
89. Tang B, Luo F, Zhao J, Ma J, Tan I, Butlin M, i sur. Relationship between body mass index and arterial stiffness in a health assessment Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):e18793. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018793>
90. Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, Sa Cunha R de. Body Mass Index Is Not Independently Associated With Increased Aortic Stiffness in a Brazilian Population. *Am J Hypertens.* 2012;25(10):1064–9. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.91>
91. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, i sur. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens.* 2005;23(10):1839–46. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000179511.93889.e9>
92. Bagrov AY, Lakatta EG. The Dietary Sodium-Blood Pressure Plot “Stiffens.” *Hypertension.* 2004;44(1):22–4. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000132768.19056.33>
93. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary Sodium Restriction Rapidly Improves Large Elastic Artery Compliance in Older Adults With Systolic Hypertension. *Hypertension.* 2004;44(1):35–41. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000132767.74476.64>
94. Gu J-W, Anand V, Shek EW, Moore MC, Brady AL, Kelly WC, i sur. Sodium Induces Hypertrophy of Cultured Myocardial Myoblasts and Vascular Smooth Muscle Cells. *Hypertension.* 1998;31(5):1083–7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.31.5.1083>
95. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res.* 2000;46(2):269–76. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00426-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00426-5)
96. Partovian C, Benetos A, Pommiès J-P, Mischler W, Safar ME. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1998;274(5):H1423–8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.5.H1423>

97. Bilinovac L, Kurjaković I, Vuković J, Jug J, Lovrić Benčić M, Prkačin I. Oscillometric Measurement of Pulse Wave Velocity in Hypertensive Crisis. *Cardiol Croat.* 2020;15(1–2):22–6. <https://doi.org/doi.org/10.15836/ccar2020.22>
98. Benas D, Kornelakis M, Triantafyllidi H, Kostelli G, Pavlidis G, Varoudi M, i sur. Pulse wave analysis using the Mobil-O-Graph, Arteriograph and Complior device: a comparative study. *Blood Press.* 2019;28(2):107–13. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1564236>
99. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens.* 2008;26(10):2001–7. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32830a4a25>
100. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, i sur. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens.* 2008;26(3):523–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f314f7>
101. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques*. *J Hypertens.* 2009;27(11):2186–91. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833057e8>
102. Calabia J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, i sur. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9(1):13. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-9-13>
103. Lortz J, Halfmann L, Burghardt A, Steinmetz M, Radecke T, Jánosi RA, i sur. Rapid and automated risk stratification by determination of the aortic stiffness in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. *PLOS ONE.* 2019;14(5):e0216538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216538>
104. Kollias A, Kyriakoulis KG, Gravvani A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Automated pulse wave velocity assessment using a professional oscillometric office blood pressure monitor. *J Clin Hypertens.* 2020;22(10):1817–23. <https://doi.org/10.1111/jch.13966>

105. Podrug M, Šunjić B, Bekavac A, Koren P, Đogaš V, Mudnić I, i sur. The effects of experimental, meteorological, and physiological factors on short-term repeated pulse wave velocity measurements, and measurement difficulties: A randomized crossover study with two devices. *Front Cardiovasc Med.* 2023;9:993971. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.993971>
106. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res.* 2014;37(11):999–1007. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.115>
107. Del Giorno R, Troiani C, Gabutti S, Stefanelli K, Gabutti L. Comparing oscillometric and tonometric methods to assess pulse wave velocity: a population-based study. *Ann Med.* 2021;53(1):1–16. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1794538>
108. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, i sur. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens.* 2010;24(8):498–504. <https://doi.org/10.1038/jhh.2010.27>
109. Sigrist MK, Chiarelli G, Levin A, Romann A, Weber C. Pulse Wave Velocity Measurements Are Reproducible in Multiple Trained Observers: A Short Report. *Nephron Clin Pract.* 2010;116(1):c60–4. <https://doi.org/10.1159/000314664>
110. Edwards DG, Gauthier AL, Hayman MA, Lang JT, Kenefick RW. Acute effects of cold exposure on central aortic wave reflection. *J Appl Physiol.* 2006;100(4):1210–4. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01154.2005>
111. Di Pilla M, Bruno RM, Stea F, Massetti L, Taddei S, Ghiadoni L, i sur. Impact of seasonality and air pollutants on carotid-femoral pulse wave velocity and wave reflection in hypertensive patients. *PLOS ONE.* 2017;12(2):e0172550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172550>
112. Swierblewska E, Hering D, Kara T, Kunicka K, Kruszewski P, Bieniaszewski L, i sur. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens.* 2010;28(5):979–84. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328336ed9a>

113. Lemogoum D, Van Bortel L, Leeman M, Degaute J-P, van de Borne P. Ethnic differences in arterial stiffness and wave reflections after cigarette smoking. *J Hypertens.* 2006;24(4):683–9. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000217850.87960.16>
114. Mahmud A, Feely J. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertension.* 2003;41(1):183–7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000047464.66901.60>
115. Rehill N, Beck CR, Yeo KR, Yeo WW. The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(6):767–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02630.x>
116. Polónia J, Barbosa L, Silva JA, Rosas M. Improvement of aortic reflection wave responses 6 months after stopping smoking: a prospective study. *Blood Press Monit.* 2009;14(2):69–75. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e32832941ea>
117. Lee GB, Shim JS, Kim HC. Dose-Response Association between Smoking Cessation and Arterial Stiffness: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) Cohort. *Korean Circ J.* 2020;50(4):361–9.
118. Oren S, Isakov I, Golzman B, Kogan J, Turkot S, Peled R. The influence of smoking cessation on hemodynamics and arterial compliance. *Angiology.* 2006;57(5):564–8.
119. Trudel X, Shipley MJ, McEniery CM, Wilkinson IB, Brunner EJ. Socioeconomic status, education, and aortic stiffness progression over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study. *J Hypertens.* 2016;34(10):2038–44. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001057>
120. Sokolow M, Werdegar D, Kain H, Hinman A. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation.* 1966;34:279–98.
121. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens.* 2008;26(10):1919–27. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32830c4368>

122. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical Usefulness of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens.* 2004;15(Suppl 1):S30–3. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000093241.62751.95>
123. Stergiou GS, Argyraki KK, Moysakis I, Mastorantonakis SE, Achimastos AD, Karamanos VG, i sur. Home Blood Pressure Is as Reliable as Ambulatory Blood Pressure in Predicting Target-Organ Damage in Hypertension: *Am J Hypertens.* 2007;20(6):616–21. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.12.013>
124. Dolan, E, Stanton, A AN, Thijs L MS. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46(1):156–61.
125. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, Cetin M, Erdogan T, Dogan S, i sur. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press.* 2013;22(1):34–8. <https://doi.org/10.3109/08037051.2012.701409>
126. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens.* 2007;25(6):1233–9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3280eec79f>
127. Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, Blood Pressure, and Heart Rate Variability. *Hypertension.* 2003;42(6):1106–11. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000100444.71069.73>
128. Yildirim A, Batur MK, Oto A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *EP Eur.* 2002;4(2):175–82. <https://doi.org/10.1053/eupc.2002.0227>
129. Mulè' G, Nardi E, Guarneri M, Cottone S. Electrocardiography for Assessment of Hypertensive Heart Disease: A New Role for an Old Tool. *J Clin Hypertens.* 2016;18(9):843–5. <https://doi.org/10.1111/jch.12833>
130. Wang C, Du Z, Ye N, Liu S, Geng D, Sun Y. Prevalence and prognosis of atrial fibrillation in a hypertensive population: A prospective cohort study. *J Clin Hypertens.* 2023;25(4):335–42. <https://doi.org/10.1111/jch.14643>

131. Morillas P, Pallarés V, Llisterri JL, Sanchis C, Sánchez T, Fácila L, i sur. Prevalence of Atrial Fibrillation and Use of Antithrombotics in Hypertensive Patients Aged ≥ 65 Years. The FAPRES Trial. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 2010;63(8):943–50. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(10\)70188-2](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(10)70188-2)
132. Cuspidi C, Re A, Dell’Oro R, Grassi G, Sala C. The Neglected Role of the Electrocardiogram in the Diagnostic Work-Up of Hypertensive Patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2013;20(1):39–43. <https://doi.org/10.1007/s40292-013-0003-6>
133. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37(2):161–86. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(49\)90562-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(49)90562-1)
134. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Mazzotta G, Repaci S, Pede S, i sur. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2009;27(8):1697–704. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832c0031>
135. Courand P-Y, Jenck S, Bricca G, Milon H, Lantelme P. R wave in aVL lead: an outstanding ECG index in hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(6):1317–25. <https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000181>
136. Scott RC, Seiwert VJ, Simon DL, Mcguire J. Left Ventricular Hypertrophy: A Study of the Accuracy of Current Electrocardiographic Criteria When Compared with Autopsy Findings in One Hundred Cases. *Circulation.* 1955;11(1):89–96. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.11.1.89>
137. Courand P-Y, Grandjean A, Charles P, Paget V, Khettab F, Bricca G, i sur. R Wave in aVL Lead Is a Robust Index of Left Ventricular Hypertrophy: A Cardiac MRI Study. *Am J Hypertens.* 2015;28(8):1038–48. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu268>
138. Grandjean A, Courand P-Y, Mouly-Bertin C, Berge C, Langevin F, Harbaoui B, i sur. Risk stratification in hypertension: NT-proBNP and R wave in aVL lead combination better than echocardiographic left ventricular mass. *J Hypertens.* 2020;38(1):65–72. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002225>

139. Slivnick JA, Wallner AL, Vallakati A, Truong VT, Mazur W, Elamin MB, i sur. Indexed left ventricular mass to QRS voltage ratio is associated with heart failure hospitalizations in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37(3):1043–51. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02059-1>
140. Schröder J, Nuding S, Müller-Werdan U, Werdan K, Kluttig A, Russ M, i sur. Performance of Sokolow-Lyon index in detection of echocardiographically diagnosed left ventricular hypertrophy in a normal Eastern German population - results of the CARLA study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0066-5>
141. Porthan K, Kenttä T, Niiranen TJ, Nieminen MS, Oikarinen L, Viitasalo M, i sur. ECG left ventricular hypertrophy as a risk predictor of sudden cardiac death. *Int J Cardiol.* 2019;276:125–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.104>
142. Antikainen RL, Grodzicki T, Palmer AJ, Beevers DG, Webster J, Bulpitt CJ, i sur. Left ventricular hypertrophy determined by Sokolow–Lyon criteria: a different predictor in women than in men? *J Hum Hypertens.* 2006;20(6):451–9. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002006>
143. Calderón A, Barrios V, Escobar C, Ferrer E, Barrios S, González-Pedel V, i sur. Detection of Left Ventricular Hypertrophy by Different Electrocardiographic Criteria in Clinical Practice. Findings From the Sara Study. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(3):145–53. <https://doi.org/10.3109/10641960903254455>
144. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, i sur. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy During Antihypertensive Treatment and the Prediction of Major Cardiovascular Events. *JAMA.* 2004;292(19):2343–9. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2343>
145. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Devereux RB. Combining ECG Criteria for Left Ventricular Hypertrophy Improves Risk Prediction in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e007564. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007564>
146. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study

- (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet*. 2002;359(9311):995–1003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
147. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*. 1997;15(1):3–17.
148. Davidovic G, Iric-Cupic V, Milanov S, Dimitijevic A, Petrovic-Janicijevic M. When heart goes “BOOM” to fast. Heart rate greater than 80 as mortality predictor in acute myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2013;3(3):120–8.
149. Ma R, Gao J, Mao S, Wang Z. Association between heart rate and cardiovascular death in patients with coronary heart disease: A NHANES-based cohort study. *Clin Cardiol*. 2022;45(5):574–82. <https://doi.org/10.1002/clc.23818>
150. US Preventive Services Task Force. Screening for Hypertension in Adults: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(16):1650–6. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4987>
151. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 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(29):2315–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
152. Graham IM, Stewart M, Hertog MG, on behalf of the Cardiovascular Round Table Task Force. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(5):839–45. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000219112.02544.24>
153. Dallongeville J, Banegas JR, Tubach F, Guallar E, Borghi C, Backer GD, et al. Survey of physicians’ practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(3):541–50. <https://doi.org/10.1177/1741826711407705>

154. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, i sur. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation*. 2008;117(6):743–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
155. Duttagupta S, Thachathodiyl R, Rameshan A, Venkatachalam A, Georgy S, Ts D, i sur. Effectiveness of Framingham and ASCVD Risk Scores in Predicting Coronary Artery Disease - A Comparative Study with Syntax Score. *J Assoc Physicians India*. 2022;69(12):11–2.
156. Rodríguez-Ariza CD, Cabrera-Villamizar A, Rodríguez-Pulido AL, Callegari S, Ossa Rodríguez NA, Pinilla-Roncancio M, i sur. External validation of the ACC/AHA ASCVD risk score in a Colombian population cohort. *Sci Rep*. 2023;13(1):6139. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32668-4>
157. Saif Al-Shamsi. Development and validation of a novel 10-year cardiovascular risk prediction nomogram for the United Arab Emirates national population. *BMJ Open*. 2022;12(12):e064502. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064502>
158. Jaspers NEM, Blaha MJ, Matsushita K, van der Schouw YT, Wareham NJ, Khaw K-T, i sur. Prediction of individualized lifetime benefit from cholesterol lowering, blood pressure lowering, antithrombotic therapy, and smoking cessation in apparently healthy people. *Eur Heart J*. 2020;41(11):1190–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz239>
159. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, i sur. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun 1;18(3):393–8. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
160. Berkelmans GFN, Gudbjörnsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, i sur. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2019;40(34):2899–906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839>
161. Dorresteyn J, Visseren F, Wassink A, Gondrie M, Steyerberg E, Paul M Ridker, i sur. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients

- with arterial disease: the SMART risk score. *Heart*. 2013;99(12):866. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303640>
162. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteijn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB, Massaro JM, i sur. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(16):e009217. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009217>
163. Kasim SS, Ibrahim N, Malek S, Ibrahim KS, Aziz MF, Song C, i sur. Validation of the general Framingham Risk Score (FRS), SCORE2, revised PCE and WHO CVD risk scores in an Asian population. *Lancet Reg Health – West Pac*. 2023;35:100742. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100742>
164. de La Harpe R, Thorball CW, Redin C, Fournier S, Müller O, Strambo D, i sur. Combining European and U.S. risk prediction models with polygenic risk scores to refine cardiovascular prevention: the CoLaus|PsyCoLaus Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(7):561–71. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad012>
165. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, i sur. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987–1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
166. Waked K, Nagge J, Grindrod K. Managing hypertension in primary care. *Canadian Family Physician*. 2019;65:725–9.
167. Redon J. Global Cardiovascular Risk Assessment: Strengths and Limitations. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(2):87–90. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0139-2>
168. Ji C, Gao J, Huang Z, Chen S, Wang G, Wu S, i sur. Estimated pulse wave velocity and cardiovascular events in Chinese. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;7:100063. <https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2020.100063>
169. Aristizábal-Ocampo D, Espíndola-Fernández D, Gallo-Villegas J. Pulse wave velocity reference values in 3,160 adults referred to a hypertension clinic for 24-hour ambulatory blood pressure

- monitoring. Clin Exp Hypertens. 2019;41(8):759–65. <https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1545853>
170. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values.' Eur Heart J. 2010;31(19):2338–50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
171. Greve SV, Laurent S, Olsen MH. Estimated Pulse Wave Velocity Calculated from Age and Mean Arterial Blood Pressure. Pulse. 2016;4(4):175–9. <https://doi.org/10.1159/000453073>
172. Rossignol P, Hosseini K, Tropeano A-I, Fay R, Tsatsaris A, Guillemin F, i sur. Target organ damage assessment in French hypertensive patients without established cardiovascular or renal disease: results of the PREVENT-A study. J Hypertens. 2013;31(1):177–85. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835a34bb>
173. Thiolliere -Delphine, Harbaoui -Brahim, Falandry -Claire, Bonnefoy -Marc, Lega -Jean-Christophe, Lantelme -Pierre, i sur. - Screening for hypertension-mediated organ damage and aetiology: still of value after 65 years of age? Vol. 19, J Geriatr Cardiol. 2022. p. 791.
174. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisistas FA, Kirlas D-EP, Kontoyannis JT, i sur. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Hellas, Greece*: The Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) National Study. Am J Hypertens. 2006;19(1):53–60. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.07.011>
175. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, i sur. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(4):370–9. <https://doi.org/10.1177/2047487320908698>
176. Ivičević Uhernik A, Kralj V, Čukelj P, Brkić-Biloš I, Erceg M, Benjak T, i sur. Undiagnosed hypertension in Croatia. Croat Med J. 2023;64(1):4–12. <https://doi.org/10.3325/cmj.2023.64.4>
177. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009;7(6):599–605. <https://doi.org/10.1586/erc.09.35>

178. Horvat D. Dijagnostika - kako interpretirati nalaz kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka? *Medicus*. 2016;25:213–8.
179. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Iii AFC, Feldman HI, Kusek JW, i sur. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
180. Popis akreditiranih pretraga i metoda s iskazanom mjerenom nesigurnošću u dva koncentracijska područja [Internet]. KB Merkur; [pristupljeno 20.7.2023.]. Dostupno na: [https://www.kb-merkur.hr/userfiles/pdfs/Djelatnost/Labos/KZMBLM-5.5-%20MU-WWW-\[1\].pdf](https://www.kb-merkur.hr/userfiles/pdfs/Djelatnost/Labos/KZMBLM-5.5-%20MU-WWW-[1].pdf)
181. ATC/DDD Index [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology; [pristupljeno 21.7.2023.]. Dostupno na: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C&showdescription=no
182. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Supplement_1):S11–24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>
183. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2. izd. Hillsdale, New Jersey: L. Erlbaum Associates; 1988. Str. 567.
184. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, i sur. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1377–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.065>
185. Dernellis J, Panaretou M. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Progression to Hypertension in Nonhypertensive Subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426–31. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93>
186. Baier D, Teren A, Wirkner K, Loeffler M, Scholz M. Parameters of pulse wave velocity: determinants and reference values assessed in the population-based study LIFE-Adult. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(11):1050–61. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1278-3>

187. Berger M, Fesler P, Roubille C. Arterial stiffness, the hidden face of cardiovascular risk in autoimmune and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2021;20(9):102891. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102891>
188. Visvikis A, Kyvelou S, Pietri P, Georgakopoulos C, Manousou K, Tousoulis D, i sur. Cardiotoxic Profile and Arterial Stiffness of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020;12:1175–85.
189. Perry IJ, Whincup PH, Shaper AG. Environmental factors in the development of essential hypertension. *Br Med Bull.* 1994;50(2):246–59. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072890>
190. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. “Environmental Hypertensionology” The Effects of Environmental Factors on Blood Pressure in Clinical Practice and Research. *J Clin Hypertens.* 2011;13(11):836–42. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00543.x>
191. Bralić Lang V. Socioekonomski status i sezonske promjene arterijskog tlaka. U: *Klimatske promjene, arterijski tlak i ukupan rizik - Hipertenziologija okoliša.* Jelaković B, ur. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 122–34.
192. Haider MR, Gupta RD. Inequalities in Undiagnosed Hypertension Among Adult Population in Bangladesh: Evidence from a Nationally Representative Survey. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(1):57–64. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00488-0>
193. Essa E, Shitie D, Yirsaw MT, Wale MZ. Undiagnosed hypertension and associated factors among adults in Debre Markos town, North-West Ethiopia: A community-based cross-sectional study. *SAGE Open Med.* 2022;10:20503121221094223. <https://doi.org/10.1177/20503121221094223>
194. Mahdi A, Armitage LC, Tarassenko L, Watkinson P. Estimated Prevalence of Hypertension and Undiagnosed Hypertension in a Large Inpatient Population: A Cross-sectional Observational Study. *Am J Hypertens.* 2021;34(9):963–72. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab070>
195. Huguet N, Larson A, Angier H, Marino M, Green BB, Moreno L, i sur. Rates of Undiagnosed Hypertension and Diagnosed Hypertension Without Anti-hypertensive Medication Following the Affordable Care Act. *Am J Hypertens.* 2021;34(9):989–98. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpab069>

-
196. Jug J, Hodak K. Changes in family practice work management in Zagreb due to the COVID-19 pandemic. *Fam Pract.* 2023;40(4):531–7. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmadv077>
197. Orsolya Csenteri, Zoltán Jancsó, Gergő József Szöllösi, Péter Andréka, Péter Vajer. Differences of cardiovascular risk assessment in clinical practice using SCORE and SCORE2. *Open Heart.* 2022;9(2):e002087. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002087>
198. McAlister FA, for the Renin Angiotension System Modulator Meta-Analysis Investigators. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2012;33(4):505–14. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr400>
199. Andersson T, Nätman J, Mourtzinis G, Bager J-E, Bengtsson Boström K, Franzén S, i sur. The effect of statins on mortality and cardiovascular disease in primary care hypertensive patients without other cardiovascular disease or diabetes. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(17):1883–94. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad212>
200. Podolec M, Siniarski A, Pająk A, Rostoff P, Gajos G, Nessler J, i sur. Association between carotid-femoral pulse wave velocity and overall cardiovascular risk score assessed by the SCORE system in urban Polish population. *Kardiologia Pol Pol Heart J.* 2019;77(3):363–70. <https://doi.org/10.5603/KP.a2019.0028>
201. Floria M, Mitu O, Radu S, Ouatu A, Tănase DM. The SCORE model and cardiovascular risk assessment — between utility and limits. Commentary to the article: “Association between carotid-femoral pulse wave velocity and overall cardiovascular risk score assessed by the SCORE system in urban Polish population.” *Kardiologia Pol Pol Heart J.* 2019;77(3):409–10. <https://doi.org/10.5603/KP.2019.0058>
202. Mitu O, Roca M, Floria M, Petris AO, Graur M, Mitu F. Subclinical cardiovascular disease assessment and its relationship with cardiovascular risk SCORE in a healthy adult population: A cross-sectional community-based study. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 2017;29(3):111–9. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.10.004>

-
203. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshide S, Kita Y, i sur. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2017;69(6):1045–52. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097>
204. Khoshdel AR, Carney SL, Nair BR, Gillies A. Better Management of Cardiovascular Diseases by Pulse Wave Velocity: Combining Clinical Practice with Clinical Research using Evidence-Based Medicine. *Clin Med Res*. 2007;5(1):45–52. <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.708>
205. Gender difference in the association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk scores FAU - Rhee, Tae-Min FAU - Kim, Hack-Lyoung FAU - Oh, Sohee FAU - Lim, Woo-Hyun FAU - Seo, Jae-Bin FAU - Chung, Woo-Young FAU - Kim, Sang-Hyun FAU - Kim, Myung-A FAU - Zo, Joo-Hee. *Korean J Intern Med*. 2018;34(3):539–48. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.357>
206. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial Stiffness as Surrogate End Point. *Hypertension*. 2012;60(2):518–22. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194456>
207. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864–86. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318061>
208. Liao Y-Y, Gao K, Fu B-W, Yang L, Zhu W-J, Ma Q, i sur. Risk factors for electrocardiographic left ventricular hypertrophy in a young Chinese general population: the Hanzhong adolescent cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):159. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01966-y>
209. Okin PM, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB. The relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to decreased serum potassium. *Blood Press*. 2012;21(3):146–52. <https://doi.org/10.3109/08037051.2011.649537>
210. García-Ortiz L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodríguez-Martín C, i sur. Sodium and potassium intake present a J-shaped relationship with arterial stiffness and carotid intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):497–503. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.038>
-

211. Sica DA. Antihypertensive Therapy and Its Effects on Potassium Homeostasis. *J Clin Hypertens.* 2006;8(1):67–73. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2006.05139.x>
212. Daniel Pewsner, Peter Jüni, Matthias Egger, Markus Battaglia, Johan Sundström, Lucas M Bachmann. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ.* 2007;335(7622):711. <https://doi.org/10.1136/bmj.39276.636354.AE>
213. Vishram-Nielsen JKK, Laurent S, Nilsson PM, Linneberg A, Sehested TSG, Greve SV, i sur. Does Estimated Pulse Wave Velocity Add Prognostic Information? *Hypertension.* 2020;75(6):1420–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14088>
214. Heffernan KS, Stoner L, London AS, Augustine JA, Lefferts WK. Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging. *PLOS ONE.* 2023;18(1):e0280896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280896>
215. Heffernan KS, Wilmoth JM, London AS. Estimated Pulse Wave Velocity and All-Cause Mortality: Findings From the Health and Retirement Study. *Innov Aging.* 2022;6(7):igac056. <https://doi.org/10.1093/geroni/igac056>
216. Möstl S, Hoffmann F, Hönemann J-N, Alvero-Cruz JR, Rittweger J, Tank J, i sur. Utility of estimated pulse wave velocity for assessing vascular stiffness: comparison of methods. *eLife.* 2022;11:e73428. <https://doi.org/10.7554/eLife.73428>
217. Noon JP, Trischuk TC, Gaucher SA, Galante S, Scott RL. The effect of age and gender on arterial stiffness in healthy Caucasian Canadians. *J Clin Nurs.* 2008;17(17):2311–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02155.x>
218. Liu J, Su X, Nie Y, Zeng Z, Chen H, the NARRAS investigators. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension. *J Clin Hypertens.* 2022;24(8):1044–50. <https://doi.org/10.1111/jch.14546>

219. Kim H-L, Seo J-B, Chung W-Y, Kim S-H, Zo J-H, Kim M-A. The association between ambulatory blood pressure profile and brachial–ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive subjects. *Blood Press.* 2015;24(3):139–46. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.986953>
220. Syrseloudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihas C, i sur. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res.* 2011;34(1):120–5. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.192>
221. Lekakis JP, Zakopoulos NA, Protogerou AD, Papaioannou TG, Kotsis VTh, Pitiriga VCh, i sur. Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile. *Int J Cardiol.* 2005;102(3):391–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.04.014>
222. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2002;15(2):111–8. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02251-8](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02251-8)
223. Birkenhager A, van den Meiracker A. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med.* 2007;65(4):127–31.
224. Aranda P, De La Cruz J, Fernandez-Garcia J, Ribo-Crusat F, De Miguel A, Perez-Vidal S, i sur. Measuring cardiovascular risk in normotensive people: impact of a non dipper pattern of blood pressure. *J Hypertens.* 2010;28:e84. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000378446.46800.6d>
225. Mahabala C, Kamath P, Bhaskaran U, Pai N, Pai A. Antihypertensive therapy: nocturnal dippers and nondippers. Do we treat them differently? *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:125–33.
226. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, i sur. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *The Lancet.* 2022;400(10361):1417–25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01786-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01786-X)
227. Silvani A. Sleep disorders, nocturnal blood pressure, and cardiovascular risk: A translational perspective. *Auton Neurosci.* 2019;218:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.02.006>

228. Berger M, Pichot V, Solelhac G, Marques-Vidal P, Haba-Rubio J, Vollenweider P, i sur. Association between nocturnal heart rate variability and incident cardiovascular disease events: The HypnoLaus population-based study. *Heart Rhythm*. 2022;19(4):632–9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.11.033>
229. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T, i sur. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis. *Circulation*. 2020;142(19):1810–20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730>
230. Aksit E, Gursul E, Aydin F, Samsa M, Ozcelik F. Non-dipper hypertension is associated with slow coronary flow among hypertensives with normal coronary angiogram. *Cardiovasc J Afr*. 2017;28(1):14–8. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-045>
231. Macumber IR, Weiss NS, Halbach SM, Hanevold CD, Flynn JT. The Association of Pediatric Obesity With Nocturnal Non-Dipping on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2016;29(5):647–52. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv147>
232. Moczulska B, Zechowicz M, Leśniewska S, Osowiecka K, Gromadziński L. The Impact of Obesity on Nighttime Blood Pressure Dipping. *Medicina (Mex)*. 2020;56(12). <https://doi.org/10.3390/medicina56120700>
233. Amiri S. Body mass index and sleep disturbances: a systematic review and meta-analysis. *Adv Psychiatry Neurol Psychiatr Neurol*. 2023;32(2):96–106. <https://doi.org/10.5114/ppn.2023.129067>
234. Chotruangnapa C, Tansakun T, Roubanthisuk W. Clinical risk factors and predictive score for the non-dipper profile in hypertensive patients: a case-control study. *Clin Hypertens*. 2021;27(1):22. <https://doi.org/10.1186/s40885-021-00180-4>
235. Kozakova M, Morizzo C, Guarino D, Federico G, Miccoli M, Giannattasio C, i sur. The impact of age and risk factors on carotid and carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2015;33(7):1446–51. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000582>
236. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity: The Anglo-Cardiff

- Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.037>
237. Cheng S, Fernandes VRS, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JAC. Age-Related Left Ventricular Remodeling and Associated Risk for Cardiovascular Outcomes. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(3):191–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.819938>
238. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, i sur. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens.* 2002;15(12):1101–8. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(02\)03029-7](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(02)03029-7)
239. Zuo J, Chao H, Tang B, Avolio AP, Schlaich MP, Nolde JM, i sur. Female Gender Is Associated with Higher Susceptibility of Weight Induced Arterial Stiffening and Rise in Blood Pressure. *J Clin Med.* 2021;10(16):3479. <https://doi.org/10.3390/jcm10163479>
240. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, i sur. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial–ankle pulse wave velocity measurement—a survey of 12 517 subjects. *Atherosclerosis.* 2003;166(2):303–9. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(02\)00332-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(02)00332-5)
241. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, i sur. Telomere Length as an Indicator of Biological Aging. *Hypertension.* 2001;37(2):381–5. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.2.381>
242. Francesco U.S. Mattace-Raso. Gender differences in arterial structure and function. Are men really from Mars and women from Venus? *Artery Res.* 2009;3(4):148–50. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2009.10.186>
243. McCrohon JA, Death AK, Nakhla S, Jessup W, Handelsman DJ, Stanley KK, i sur. Androgen Receptor Expression Is Greater in Macrophages From Male Than From Female Donors. *Circulation.* 2000;101(3):224–6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.3.224>
244. Death AK, McGrath KCY, Sader MA, Nakhla S, Jessup W, Handelsman DJ, i sur. Dihydrotestosterone Promotes Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression in Male Human

- Endothelial Cells via a Nuclear Factor- κ B-Dependent Pathway. *Endocrinology*. 2004;145(4):1889–97. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0789>
245. Ng MKC, Nakhla S, Baoutina A, Jessup W, Handelsman DJ, Celermajer DS. Dehydroepiandrosterone, an adrenal androgen, increases human foam cell formation: a potentially pro-atherogenic effect. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1967–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.024>
246. Diaz A, Tringler M, Wray S, Ramirez AJ, Cabrera Fischer EI. The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *J Clin Hypertens*. 2018;20(2):258–65. <https://doi.org/10.1111/jch.13167>
247. An J, Luong T, Qian L, Wei R, Liu R, Muntner P, i sur. Treatment Patterns and Blood Pressure Control With Initiation of Combination Versus Monotherapy Antihypertensive Regimens. *Hypertension*. 2021;77(1):103–13. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15462>
248. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, i sur. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496>
249. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/Indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.039>
250. Sultan E-ZM, Rabea H, Elberry AA, Mahmoud HB. Effect of Amlodipine/Nebivolol combination therapy on central BP and PWV compared to Amlodipine/Valsartan combination therapy. *Egypt Heart J*. 2022;74(1):15. <https://doi.org/10.1186/s43044-022-00254-0>
251. Dudinskaya E, Tkacheva O, Bazaeva E, Matchekhina L, Eruslanova K, Sharashkina N, i sur. Influence of Moxonidine and Bisoprolol on Morphofunctional Condition of Arterial Wall and Telomerase Activity in Postmenopausal Women with Arterial Hypertension and Osteopenia. The Results from a Moscow Randomized Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(6):1147–55. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07235-6>

-
252. Dudenbostel T, Glasser SP. Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Cardiol Rev.* 2012;20(5):259–63. <https://doi.org/10.1097/CRD.0b013e31825d0a44>
253. Aryal SR, Siddiqui M, Sharifov OF, Coffin MD, Zhang B, Gaddam KK, i sur. Spironolactone Reduces Aortic Stiffness in Patients With Resistant Hypertension Independent of Blood Pressure Change. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(17):e019434. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019434>
254. Li X, Chang P, Wang Q, Hu H, Bai F, Li N, i sur. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:7056184. <https://doi.org/10.1155/2020/7056184>
255. Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2015. 2015;7(12):2339–47.
256. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs.* 2016;76(16):1529–50. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0642-8>
257. Sakima A, Arima H, Matayoshi T, Ishida A, Ohya Y. Effect of Mineralocorticoid Receptor Blockade on Arterial Stiffness and Endothelial Function. *Hypertension.* 2021;77(3):929–37. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16397>
258. Asmar R. Effect of Antihypertensive Agents on Arterial Stiffness as Evaluated by Pulse Wave Velocity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2001;1(5):387–97. <https://doi.org/10.2165/00129784-200101050-00008>
259. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, i sur. Prevalence of Hypertension in the US Adult Population. *Hypertension.* 1995;25(3):305–13. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.3.305>
260. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1124–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>

261. Krämer BK, Krämer RM, Benck U, Krüger B. Nonadherence in patients with hypertensive emergency or hypertensive urgency. *J Clin Hypertens.* 2019;21(1):64–6. <https://doi.org/10.1111/jch.13442>
262. Berni A, Ciani E, Cecioni I, Poggesi L, Abbate R, Boddi M. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):93–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.07.015>
263. van Hoof R. Left Ventricular Hypertrophy in Elderly Hypertensive Patients: A Report from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *The American Journal of Medicine.* 1991;90(Suppl 3A):55–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90438-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90438-4)
264. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, i sur. Reduction of Cardiovascular Risk by Regression of Electrocardiographic Markers of Left Ventricular Hypertrophy by the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril. *Circulation.* 2001;104(14):1615–21. <https://doi.org/10.1161/hc3901.096700>
265. Ruggenti P, Iliev I, Costa GM, Parvanova A, Perna A, Giuliano GA, i sur. Preventing Left Ventricular Hypertrophy by ACE Inhibition in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes: A prespecified analysis of the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT). *Diabetes Care.* 2008;31(8):1629–34. <https://doi.org/10.2337/dc08-0371>
266. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, i sur. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769–818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
267. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376(9753):1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
268. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013225. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>

269. Reiner Ž, Simental-Mendía LE, Ruscica M, Katsiki N, Banach M, Rasadi KA, i sur. Pulse wave velocity as a measure of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2019;15(6):1365–74. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89450>
270. Simko F. Statins: a perspective for left ventricular hypertrophy treatment. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(9):681–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01837.x>
271. D'elia L, La Fata E, Iannuzzi A, Rubba PO. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens.* 2018;40(7):601–8. <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1411498>
272. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2017;227:338–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.073>
273. Wang X, Ye P, Cao R, Yang X, Xiao W, Zhang Y, i sur. Triglycerides are a predictive factor for arterial stiffness: a community-based 4.8-year prospective study. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):97. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0266-8>
274. Wang Y, Wang S, Pan X, Meng P, Yang J, Zhang Y, i sur. Association between triglyceride-glucose index and arterial stiffness reflected by carotid pulse-wave velocity in stage 1 hypertension and individuals with normal/elevated blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2023;25(2):199–212. <https://doi.org/10.1111/jch.14639>
275. Sang Y, Cao M, Wu X, Ruan L, Zhang C. Use of lipid parameters to identify apparently healthy men at high risk of arterial stiffness progression. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01846-x>
276. Yamaguchi T, Shirai K, Nagayama D, Nakamura S, Oka R, Tanaka S, i sur. Bezafibrate Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertriglyceridemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(7):659–69. <https://doi.org/10.5551/jat.45799>

277. Močnik M, Golob Jančič S, Filipič M, Marčun Varda N. The Role of Urate in Cardiovascular Risk in Adolescents and Young Adults with Hypertension, Assessed by Pulse Wave Velocity. *Sec Pediatr Cardiol.* 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.867428>
278. Maloberti A, Rebora P, Andreano A, Vallerio P, De Chiara B, Signorini S, i sur. Pulse wave velocity progression over a medium-term follow-up in hypertensives: Focus on uric acid. *J Clin Hypertens.* 2019;21(7):975–83. <https://doi.org/10.1111/jch.13603>
279. Rebora P, Andreano A, Triglione N, Piccinelli E, Palazzini M, Occhi L, i sur. Association between uric acid and pulse wave velocity in hypertensive patients and in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Blood Press.* 2020;29(4):220–31. <https://doi.org/10.1080/08037051.2020.1735929>
280. Desideri G, Rajzer M, Gerritsen M, Nurmohamed MT, Giannattasio C, Tausche A-K, i sur. Effects of intensive urate lowering therapy with febuxostat in comparison with allopurinol on pulse wave velocity in patients with gout and increased cardiovascular risk: the FORWARD study. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(3):236–42. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa144>
281. Ying H, Yuan H, Tang X, Guo W, Jiang R, Jiang C. Impact of Serum Uric Acid Lowering and Contemporary Uric Acid-Lowering Therapies on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8.
282. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, Walters MR, Padmanabhan S, Dominiczak AF, i sur. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension.* 2016;67(3):535–40. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344>
283. Lee JS, Oh JS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B, Hong S. Rapid reduction in uric acid by a urate-lowering agent is associated with recurrent cardiovascular events. *Med Hypotheses.* 2020;141:109740. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109740>
284. Borghi C, Desideri G. Urate-Lowering Drugs and Prevention of Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2016;67(3):496–8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06531>

-
285. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang D-H, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(9):2221–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft029>
286. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015;16(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0047-z>
287. Kim IY, Ye BM, Kim MJ, Kim SR, Lee DW, Kim HJ, i sur. Association between serum uric acid and left ventricular hypertrophy/left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *PLOS ONE.* 2021;16(5):e0251333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251333>
288. Ikonomidis I, Thymis J. The vicious circle of arterial elasticity, blood pressure, glycemia, and renal function. *Hypertens Res.* 2023;46(6):1599–602. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01262-6>
289. Lioufas N, Hawley CM, Cameron JD, Toussaint ND. Chronic Kidney Disease and Pulse Wave Velocity: A Narrative Review. *Int J Hypertens.* 2019;2019:9189362. <https://doi.org/10.1155/2019/9189362>
290. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, i sur. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Hypertension.* 2018;71(6):1101–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648>
291. Delialis D, Euthymiou E, Georgiopoulos G, Athanasopoulos S, Mavraganis G, Angelidakis L, i sur. Glycemia is associated with subclinical atherosclerosis through renal function in nondiabetic apparently healthy adults: a mediation analysis. *Hypertens Res.* 2023;46(6):1516–24. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01192-3>
292. Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, Cavallaro C, Ricottini E, Manfrini S, i sur. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(8):e3047. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3047>
293. Tateishi K, Saito Y, Kitahara H, Kobayashi Y. Impact of glycemic variability on coronary and peripheral endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *J Cardiol.* 2022;79(1):65–70. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.08.009>
-

294. Yu JH, Han K, Park S, Lee DY, Nam GE, Seo JA, i sur. Effects of long-term glycemc variability on incident cardiovascular disease and mortality in subjects without diabetes: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(29):e16317. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016317>
295. Foreman YD, van Doorn WPTM, Schaper NC, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJH, Henry RMA, i sur. Greater daily glucose variability and lower time in range assessed with continuous glucose monitoring are associated with greater aortic stiffness: The Maastricht Study. *Diabetologia*. 2021;64(8):1880–92. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05474-8>
296. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemc Variability: Both Sides of the Story. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement_2):S272–5. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2030>
297. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):370–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.023>
298. Loehr LR, Meyer ML, Poon AK, Selvin E, Palta P, Tanaka H, i sur. Prediabetes and Diabetes Are Associated With Arterial Stiffness in Older Adults: The ARIC Study. *Am J Hypertens*. 2016;29(9):1038–45. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw036>
299. Elias MF, Crichton GE, Dearborn PJ, Robbins MA, Abhayaratna WP. Associations between Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Stiffness: A Prospective Analysis Based on the Maine-Syracuse Study. *Pulse*. 2017;5(1–4):88–98. <https://doi.org/10.1159/000479560>
300. Yokoyama H, Aoki T, Imahori M, Kuramitsu M. Subclinical atherosclerosis is increased in type 2 diabetic patients with microalbuminuria evaluated by intima-media thickness and pulse wave velocity. *Kidney Int*. 2004;66(1):448–54. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00752.x>
301. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Relation between insulin and aortic stiffness: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2004;18(1):1–7. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001620>
302. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. *Aust N Z J Public Health*. 2010;34(3):311–4. <https://doi.org/10.1111/j.1753-6405.2010.00532.x>

303. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, i sur. A1C Level and Future Risk of Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665–73. <https://doi.org/10.2337/dc09-1939>
304. Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Hirata M, Ogihara T, i sur. Is Pulse Pressure a Predictor of New-Onset Diabetes in High-Risk Hypertensive Patients? *Diabetes Care*. 2010;33(5):1122–7. <https://doi.org/10.2337/dc09-1447>
305. Lv J, Liu Y, Yan Y, Sun D, Fan L, Guo Y, i sur. Relationship Between Left Ventricular Hypertrophy and Diabetes Is Likely Bidirectional: A Temporality Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(6):e028219. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.028219>
306. PAOLISSO G, GALZERANO D, GAMBARDELLA A, VARRICCHIO G, SACCOMANNO F, D'AMORE A, i sur. Left ventricular hypertrophy is associated with a stronger impairment of non-oxidative glucose metabolism in hypertensive patients. *Eur J Clin Invest*. 1995;25(7):529–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1995.tb01740.x>
307. Felicio JS, Ferreira SRG, Plavnik FL, Moisés V, Kohlmann O, Ribeiro AB, i sur. Effect of blood glucose on left ventricular mass in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: *Am J Hypertens*. 2000;13(11):1149–54. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(00\)01200-0](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(00)01200-0)
308. Lutale J, Thordarson H, Gulam-Abbas Z, Vetvik K, Gerds E. Prevalence and covariates of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in diabetic patients in Tanzania. *Cardiovasc J Afr*. 2008;19(1):8–14.
309. Jadhav RA, Hazari A, Monterio A, Kumar S, Maiya AG. Effect of Physical Activity Intervention in Prediabetes: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Phys Act Health*. 2017;14(9):745–55. <https://doi.org/10.1123/jpah.2016-0632>
310. Lily M, Marshall G. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician*. 2009;55(4):363–9.
311. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R. Prediabetes Diagnosis and Treatment in Primary Care. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(2):283–5. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2016.02.150252>

312. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, i sur. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>
313. Driessen JHM, de Vries F, van Onzenoort HAW, Schram MT, van der Kallen C, Reesink KD, i sur. Metformin use in type 2 diabetic patients is not associated with lower arterial stiffness: the Maastricht Study. *J Hypertens.* 2019;37(2):365–71. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001892>
314. Nesti L, Tricò D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01294-7>
315. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, i sur. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1):28. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-28>
316. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, i sur. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0839-8>
317. Avila Novoa D, Cardenas M, Cardona E, Cardona D, Grover F, Ramos C, i sur. ASSOCIATION OF PULSE WAVE VELOCITY AND BODY MASS INDEX IN HEALTHY MEXICAN POPULATION. *Artery Res.* 2018;24(C):64. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2018.10.009>
318. Kim H-L, Lim W-H, Seo J-B, Kim S-H, Zo J-H, Kim M-A. Association Between Body Mass Index and Arterial Stiffness. *Cardiometab Syndr J.* 2022;2(1):49–57.
319. Desamericq G, Tissot C-M, Akakpo S, Tropeano A-I, Millasseau S, Macquin-Mavier I. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity Is Not Increased in Obesity. *Am J Hypertens.* 2015;28(4):546–51. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu190>

320. Corden B, Keenan NG, de Marvao ASM, Dawes TJW, DeCesare A, Diamond T, i sur. Body Fat Is Associated With Reduced Aortic Stiffness Until Middle Age. *Hypertension*. 2013;61(6):1322–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01177>
321. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension. *Hypertension*. 2009;54(6):1328–36. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137653>
322. Levy D, Labib SB, Anderson KM, Christiansen JC, Kannel WB, Castelli WP. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1990;81(3):815–20. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.3.815>
323. Horton JD, Sherber HS, Lakatta EG. Distance correction for precordial electrocardiographic voltage in estimating left ventricular mass: an echocardiographic study. *Circulation*. 1977;55(3):509–12. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.55.3.509>
324. Abergel E, Tase M, Menard J, Chatellier G. Influence of obesity on the diagnostic value of electrocardiographic criteria for detecting left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1996;77(9):739–44. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)89209-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)89209-0)
325. Oliver J Rider, Ntobeko Ntusi, Sacha C Bull, Richard Nethononda, Vanessa Ferreira, Cameron J Holloway, i sur. Improvements in ECG accuracy for diagnosis of left ventricular hypertrophy in obesity. *Heart*. 2016;102(19):1566. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309201>
326. Mihuta MS, Paul C, Borlea A, Cepeha CM, Velea IP, Mozos I, i sur. The Oscillometric Pulse Wave Analysis Is Useful in Evaluating the Arterial Stiffness of Obese Children with Relevant Cardiometabolic Risks. *J Clin Med*. 2022;11(17):5078. <https://doi.org/10.3390/jcm11175078>
327. Thomas F, Bean K, Provost J-C, Guize L, Benetos A. Combined effects of heart rate and pulse pressure on cardiovascular mortality according to age. *J Hypertens*. 2001;19(5):863–9. <https://doi.org/doi.org/10.1097/00004872-200105000-00005>
328. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study. *Am Heart J*. 1987;113(6):1489–94. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(87\)90666-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(87)90666-1)

329. Aboyans V, Criqui MH. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? *J Clin Epidemiol.* 2006;59(6):547–58. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.11.002>
330. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Déclère AD, Smulyan H, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension.* 2001;38(4):949–52.
331. Salvi P, Palombo C, Salvi GM, Labat C, Parati G, Benetos A. Left ventricular ejection time, not heart rate, is an independent correlate of aortic pulse wave velocity. *J Appl Physiol.* 2013;115(11):1610–7.
332. O'Rourke MF, Hayward CS. Arterial stiffness, gender and heart rate. *J Hypertens.* 2003;21(3):487–90.
333. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate - An important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension.* 2002;39(6):1083–7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000019132.41066.95>
334. Lee M-W, Jang M, Lee J-H, Kim D-E, Shin S-H. Analysis of Correlation between Heart Rate and Pulse Wave Velocity using Cardiovascular Simulator. *J Korean Phys Soc.* 2020 Dec 1;77(11):1061–9. <https://doi.org/10.3938/jkps.77.1061>
335. Tan I, Butlin M, Spronck B, Xiao H, Avolio A. Effect of heart rate on arterial stiffness as assessed by pulse wave velocity. *Curr Hypertens Rev.* 2018;14(2):107–22. <https://doi.org/10.2174/1573402113666170724100418>
336. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2006;27(20):2387–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl259>
337. Palatini P. Role of Elevated Heart Rate in the Development of Cardiovascular Disease in Hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):745–50. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104>
338. Boudoulas KD, Borer JS, Boudoulas H. Heart Rate, Life Expectancy and the Cardiovascular System: Therapeutic Considerations. *Cardiology.* 2015;132(4):199–212. <https://doi.org/10.1159/000435947>

339. Inoue T, Iseki K, Iseki C, Katsumata Y, Kinjo K. Impact of resting heart rate on the development of left ventricular hypertrophy in a healthy screened cohort: findings from the OGHMA study. *Eur Heart J*. 2013;34(suppl_1):3683. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh309.3683>
340. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Is White Coat Hypertension Associated With Arterial Disease or Left Ventricular Hypertrophy? *Hypertension*. 1995;26(3):413–9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.26.3.413>
341. Muscholl MW, Hense H-W, Bröckel U, Döring A, Riegger GAJ, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ*. 1998;317(7158):565. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7158.565>
342. Antza C, Vazakidis P, Doundoulakis I, Bouras E, Haidich A-B, Stabouli S, i sur. Masked and white coat hypertension, the double trouble of large arteries: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2020;22(5):802–11. <https://doi.org/10.1111/jch.13876>
343. Cao R, Yue J, Gao T, Sun G, Yang X. Relations between white coat effect of blood pressure and arterial stiffness. *J Clin Hypertens*. 2022;24(11):1427–35. <https://doi.org/10.1111/jch.14573>
344. Pierdomenico SD, Coccina F, Madonna R. Pulse wave velocity in white coat and masked hypertension. *J Clin Hypertens*. 2020;22(5):812–3. <https://doi.org/10.1111/jch.13872>
345. Yang X, Yuan Y, Gou Q, Ye R, Li X, Li J, i sur. Nighttime mean arterial pressure is associated with left ventricular hypertrophy in white-coat hypertension. *J Clin Hypertens*. 2022;24(8):1035–43. <https://doi.org/10.1111/jch.14530>
346. Mancia G, Grassi G. The Heterogeneous Nature of White-Coat Hypertension*. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2044–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.043>
347. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, i sur. The Cardiovascular Risk of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2033–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.035>

348. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension. *Ann Intern Med.* 2019;170(12):853–62. <https://doi.org/10.7326/M19-0223>
349. Xiang H, Xue Y, Wang J, Weng Y, Rong F, Peng Y, i sur. Cardiovascular Alterations and Management of Patients With White Coat Hypertension: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11.
350. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):981–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087338>
351. Saladini F, Benetti E, Fania C, Mos L, Casiglia E, Palatini P. Effects of smoking on central blood pressure and pressure amplification in hypertension of the young. *Vasc Med.* 2016;21(5):422–8. <https://doi.org/10.1177/1358863X16647509>
352. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *Journal of thoracic disease.* 2020;12(7):37685. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.02.47>
353. Stallings-Smith S, Zeka A, Goodman P, Kabir Z, Clancy L. Reductions in cardiovascular, cerebrovascular, and respiratory mortality following the national irish smoking ban: interrupted time-series analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e62063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062063>
354. Mackay DF, Haw S, Newby DE, Langhorne P, Lloyd SM, McConnachie A, i sur. Impact of Scotland’s comprehensive, smoke-free legislation on stroke. *PLoS One.* 2013;8(5):e62597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062597>
355. Shanshan Liu, Jingya Niu, Shujing Wu, Zhuojun Xin, Zhiyun Zhao, Min Xu, i sur. Urinary albumin-to-creatinine ratio levels are associated with subclinical atherosclerosis and predict CVD events and all-cause deaths: a prospective analysis. *BMJ Open.* 2021;11(3):e040890. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040890>

356. Jiang Y, Fan F, Jia J, He D, Sun P, Wu Z, i sur. Brachial–ankle pulse wave velocity is independently associated with urine albumin-to-creatinine ratio in a Chinese community-based cohort. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(4):713–20. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02404-2>
357. Del Giorno R, Maddalena A, Bassetti S, Gabutti L. Association between Alcohol Intake and Arterial Stiffness in Healthy Adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022;14(6). <https://doi.org/10.3390/nu14061207>
358. Liu H, Shivgulam ME, Schwartz BD, Kimmerly DS, O’Brien MW. Impact of exercise training on pulse wave velocity in healthy and clinical populations: a systematic review of systematic reviews. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2023;325(5):H933–48. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00249.2023>
359. Grillo A, Barbato V, Antonello RM, Cola MF, Parati G, Salvi P, i sur. Arterial Stiffness in Thyroid and Parathyroid Disease: A Review of Clinical Studies. *J Clin Med.* 2022;11(11). <https://doi.org/10.3390/jcm11113146>
360. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, i sur. Increased Pulse Wave Velocity in Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):154–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1342>
361. Mousa S, Hemeda A, Ghorab H, Abdelhamid A, Saif A. Arterial Wall Stiffness and the Risk of Atherosclerosis in Egyptian Patients with Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2020;26(2):161–6. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0322>
362. Bernardi S, Grillo A, Antonello RM, Cola MF, Dobrinja C, Fabris B, i sur. Meta-analysis on the Association Between Thyroid Hormone Disorders and Arterial Stiffness. *J Endocr Soc.* 2022;6(4):bvac016. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac016>

11. ŽIVOTOPIS

Juraj Jug, dr.med., spec. obiteljske medicine, univ.mag.med. rođen je 23. travnja 1994. godine u Zagrebu. Nakon završene XV. Gimnazije u Zagrebu 2012. godine upisuje Medicinski fakultet u Zagrebu. Dobitnik je Dekanove nagrade za najboljeg studenta 5. godine te Posebne dekanove nagrade za člana pjevačkog studentskog zbora „Lege artis“. Po završetku fakulteta 2018. obavlja pripravnički staž na Klinici za dječje bolesti Zagreb te od travnja 2019. radi u Domu zdravlja Zagreb - Zapad gdje 2024. završava specijalizaciju iz obiteljske medicine. Od siječnja 2023. obnaša funkciju voditelja službe opće/obiteljske medicine. Aktivno se bavi istraživanjima u području srčanih aritmija, arterijske hipertenzije, šećerne bolesti te pretilosti. Autor je i koautor 14 objavljenih znanstvenih i stručnih radova indeksiranih u bazama SCIE, Pubmed i Scopus te 72 kongresna sažetka na domaćim i međunarodnim skupovima.

U listopadu 2020. godine upisuje poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu u Zagrebu te je na javnoj raspravi u siječnju 2022. obranio temu ovog doktorskog rada. Nakon položenih ispita na poslijediplomskom studiju „Obiteljska medicina“ na Medicinskom fakultetu u Zagrebu u srpnju 2022. obranio je završni rad naziva „Promjena strukture rada timova obiteljske medicine u zapadnom dijelu Zagreba zbog COVID-19 pandemije“ i stekao naziv sveučilišnog magistra obiteljske medicine.