

Krutost krvnih žila i oštećenje ciljnih organa u liječenih hipertoničara

Prelević, Vladimir

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:059302>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Vladimir Prelević

**KRUTOST KRVNIH ŽILA
I OŠTEĆENJE CILJNIH ORGANA
U LIJEČENIH HIPERTONIČARA**

DISERTACIJA



Zagreb, 2024.

Vladimir Prelević

**KRUTOST KRVNIH ŽILA
I OŠTEĆENJE CILJNIH ORGANA
U LIJEČENIH HIPERTONIČARA**

DISERTACIJA

Disertacija je izrađena u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb, Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentnom centru za ehokardiografiju, Klinika za kardiologiju, KBC Zagreb, Referentnom centru za neurosonografiju, KBC Zagreb i Zavodu za nefrologiju i dijalizu, KBC Sestre Milosrdnice.

Voditelj rada: Akademik **Bojan Jelaković**

Zahvaljujem mom mentoru, **Akademiku Bojanu Jelakoviću**. Hvala mu na ideji, viziji, strpljenju, potpori i ogromnoj pomoći tijekom provođenja istraživanja i izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem kolegicama koje su sudjelovale u istraživanju u okviru doktorata Dr. sc. **Kristini Gašaparović**, Dr.sc. **Ani Jelaković**, Dr.sc. **Daniri Bažadoni**, Dr. **Mii Dubravčić- Došen**, Doc. dr.sc. **Josipi Josipović**, te medicinskoj sestri **Katici Gojak**.

Posebno zahvaljujem mojim dragim prijateljima i kolegama, Doc.dr.sc. **Neveni Radović**, Dr.sc. **Tanji Antunović**, Dr.sc. **Marku Baraliću**, Dr. **Danilu Radunoviću**, Dr. **Dejani Milić** i Dr. **Ani Tmušić** na prijateljskoj potpori i podršci.

Ovaj rad posvećujem mojim roditeljima, tetki i bratu uz ogromnu zahvalnost za svu bezrezervnu podršku i ljubav koju mi pružaju cijeli moj život.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA:	1
1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	1
1.1.1. Definicija arterijske hipertenzije	1
1.1.2. Epidemiologija arterijske hipertenzije	2
1.1.3. Podjela arterijske hipertenzije prema etiologiji:	2
1.1.4. Izolirana sistolička hipertenzija u starijih i u mladim	3
1.2. FENOTIPOVI VASKULARNOGA STARENJA	4
1.2.1. Molekularni mehanizmi EVA sindroma u arterijskoj hipertenziji	6
1.2.2. Patofiziologija krutosti krvnih žila u EVA sindromu	8
1.2.3. Parametri za procijenu krutosti krvnih žila (vaskularno starenje)	10
1.2.4. Mjerenje parametara krutosti krvnih žila kontinuirano tijekom 24 sata	13
1.2.5. Geni povezani s ranim vaskularnim starenjem	14
1.2.6. Skraćenje telomera	16
1.2.7. Epigenetika ranoga vaskularnog starenja	16
1.3. NEMODIFICIRAJUĆI ČIMBENICI RIZIKA KOJI UTJEČU NA KRUTOST KRVNIH ŽILA	19
1.3.1. Mala porodna težina i krutost krvnih žila	19
1.3.2. Pre-termijski porod i krutost krvnih žila	20
1.3.3. Porod prije termina i rizik za poremećaj bubrežne funkcije	21
1.3.4. Etnička pripadnost i krutost krvnih žila	21
1.3.5. Spol i krutost krvnih žila	22
1.4. MODIFICIRAJUĆI ČIMBENICI RIZIKA I KRUTOST KRVNIH ŽILA	25
1.4.1. Socioekonomski čimbenici i krutost krvnih žila	25
1.4.2. Pretilost i krutost krvnih žila	27
1.4.3. Inzulinska rezistencija i krutost krvnih žila	28
1.4.4. Dislipidemija i krutost krvnih žila	30
1.4.5. Hiperuricemija i krutost krvnih žila	31
1.4.6. Pušenje cigareta i krutost krvnih žila	32
1.5. KRUTOST KRVNIH ŽILA I OŠTEĆENJE CILJNIH ORGANA	33
1.5.1. Krutost krvnih žila i periferna arterijska bolest	33
1.5.2. Krutost krvnih žila i zadebljanje karotidnih arterija	34
1.5.3. Krutost krvnih žila i albuminurija	34
1.5.4. Krutost krvnih žila i rizik za progresiju kronične bubrežne bolesti	35
1.5.5. Hemodinamske i srčane promjene u primarnoj arterijskoj hipertenziji-vaskularni i kardijalni fenotip	38
1.5.6. Patofiziološki mehanizmi povezanosti hemodinamskih promjena i krutosti krvnih žila	39
1.5.7. Hipertrofija lijeve klijetke i arterijska krutost	41
1.5.8. Krutost krvnih žila i rizik za zatajivanje srca	41
1.6. POVEZANOST JUTARNJEGA SKOKA ARTERIJSKOGA TLAKA, HIPERTENZIJE BIJELE KUTE, MASKIRNE HIPERTENZIJE S ARTERIJSKOM KRUTOŠĆU I KARDIOVASKULARNIM ISHODOM	43
1.6.1. Jutarnji skok arterijskoga tlaka, arterijska krutost i kardiovaskularni ishod	43
1.6.2. Efekat bijele kute kod AH i arterijska krutost	44
1.6.3. Maskirna hipertenzija i arterijska krutost	44
1.7. KRUTOSTI KRVNIH ŽILA I UKUPNI KARDIOVASKULARNI RIZIK	45
2. HIPOTEZA:	47
3. CILJEVI RADA:	48
3.1. OPĆI CILJ	48

3.2. SPECIFIČNI CILJEVI	48
4. MATERIJALI I METODE.....	49
4.1. ISPITANICI	49
4.2. METODE MJERENJA ARTERIJSKOGA TLAKA, PARAMETARA KRUTOSTI KRVNIH ŽILA, LABORATORIJSKI PARAMETRI I PARAMETRI ULTRAZVUKA SRCA	51
4.3. MJERENJE ZADEBLJANJA INTIME I MEDIJE KAROTIDNIH ARTERIJA	63
4.4. MJERENJE BRAHIJALNO-GLEŽANJSKIH INDEKSA.....	64
4.5. STATISTIČKI POSTUPCI KORIŠTENI U SVRHU OBRADJE PODATAKA I PRIKAZIVANJA REZULTATA.....	64
5. REZULTATI.....	67
5.1. ANTROPOMETRIJSKA, LABORATORIJSKA I KLINIČKA OBILJEŽJA ISPITANIKA	67
5.1.1. <i>Antropometrijska i klinička obilježja ispitanika</i>	67
5.1.2. <i>Laboratorijska obilježja ispitanika</i>	69
5.1.3. <i>Obilježja ispitanika prema vrijednostima arterijskoga tlaka i parametrima arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata.....</i>	71
5.1.4. <i>Razlike između parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski (pomoću SphygmoCor-a) i kontinuirano, tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriographa)</i>	76
5.2. HEMODINAMSKA OBILJEŽJA, GLOMERULARNA FILTRACIJA I HIPERTROFIJA LIJEVE KLIJETKE CIJELE SKUPINE ISPITANIKA	80
5.2.1. <i>Hemodinamska obilježja cijele ispitivane skupine.....</i>	80
5.2.2. <i>Procjena glomerularne filtracije i podjela ispitanika prema stadiju procijenjene glomerularne filtracije</i>	80
5.2.3. <i>Procjena učestalosti hipertrofije lijeve klijetke prema elektrokardiografskim i ehokardiografskim kriterijima</i>	81
5.3. RAZLIKE U PROCJENAMA DESETOGODIŠNJEGA KARDIOVASKULARNOGA RIZIKA, RIZIKA ZA ATEROSKLEROTSKE KARDIOVASKULARNE BOLESTI I ZA PETOGODIŠNJE POGORŠANJE BUBREŽNE FUNKCIJE MEĐU ISPITANICIMA CIJELE SKUPINE	82
5.3.1. <i>Procjena kardiovaskularnoga rizika.....</i>	82
5.3.2. <i>Procjena rizika za pogoršanje bubrežne funkcije</i>	83
5.4. POVEZANOST VRIJEDNOSTI BRZINE PULSNOGA VALA MJERENOG ORDINACIJSKI S VRIJEDNOSTIMA BRZINE PULSNOGA VALA MJERENOGA KONTINUIRANO TIJEKOM 24 SATA, PROCIJENJENOGA POMOĆU JEDNADŽBE I VRIJEDNOSTIMA KONTINUIRANOG MJERENJA ARTERIJSKOGA TLAKA; USPOREDBA DNEVNIH I NOĆNIH VRIJEDNOSTI BRZINE PULSNOGA VALA, SPOLNE RAZLIKE U VEZI S PARAMETRIMA ARTERIJSKE KRUTOSTI I POVEZANOST PARAMETARA ARTERIJSKE KRUTOSTI I KRONOLOŠKE DOBI.....	83
5.4.1. <i>Povezanost vrijednosti brzine pulsnooga vala mjerenih ordinacijski SphygmoCor-om, procijenjenih jednadžbom i mjerenih kontinuirano, tijekom 24 sata, uz usporedbu dnevni i noćni vrijednosti tijekom 24 sata</i>	84
5.4.2. <i>Usklađenost različitih metoda mjerenja brzine pulsnooga vala sa zlatnim standardom (ordinacijsko mjerenje brzine puslnoga vala pomoću SphygmoCor-a).....</i>	86
5.4.3. <i>Bland Altman-ove metode provjere međusobnog slaganja odnosno preklapanja različitih metoda mjerenja s brzinom pulsnooga vala mjerene ordinacijski pomoću SphygmoCor-a (zlatni standard).....</i>	88
5.4.4. <i>Povezanost brzine pulsnooga vala mjerene ordinacijski, procijenjene pomoću jednadžbe (ePWV), te kontinuirano, tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a s vrijednostima ordinacijskoga i kontinuiranog mjerenja AT</i>	92
5.4.5. <i>Usporedbe vrijednosti parametara arterijske krutosti mjerene ordinacijski i tijekom 24 sata</i>	93
5.4.6. <i>Usporedbe vrijednosti parametara arterijske krutosti prema spolu.....</i>	95

5.4.7. Povezanost kronološke dobi i parametara arterijske krutosti	96
5.4.8. Povezanost jutarnjega skoka brzine pulsnoaga vala i jutarnjega skoka arterijskog tlaka.....	97
5.4.9. Povezanost hipertenzije bijele kute i maksirne hipertenzije s fenomenima krutosti bijele kute i maskirne krutosti za brzinu pulsnoaga vala mjerenu kontinuirano, tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a.	98
5.5. POVEZANOST ARTERIJSKOGA TLAKA I PARAMETARA ARTERIJSKE KRUTOSTI MJERENIH ORDINACIJSKI, KONTINUIRANO TIJEKOM 24 SATA TE PROCIJENJENIH POMOĆU JEDNADŽBE S POKAZATELJIMA OŠTEĆENJA CILJNIH ORGANA I PARAMETRIMA HEMODINAMIKE	100
5.5.1. Povezanost arterijskoga tlaka mjenenog ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa.....	100
5.5.2. Povezanost parametara arterijske krutosti s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike	105
5.6. RAZLIKE IZMEĐU VRIJEDNOSTI ARTERIJSKOGA TLAKA I PARAMETARA ARTERIJSKE KRUTOSTI MJERENIH ORDINACIJSKI I TIJEKOM 24 SATA U PREDIKCIJI OŠTEĆENJA CILJNIH ORGANA I PARAMETARA HEMODINAMIKE	120
5.6.1. Razlike u korelaciji između arterijskoga tlaka i brzine puslnoga vala mjenenih ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa	120
5.6.2. Razlike u korelaciji između arterijskoga tlaka i centralnoga aortnog tlaka mjenenih ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa	123
5.7. POVEZANOST ARTERIJSKOGA TLAKA I PARAMETARA ARTERIJSKE KRUTOSTI MJERENIH ORDINACIJSKI I TIJEKOM 24 SATA S RAZLIČITIM ZBROJEVIMA UKUPNOGA KARDIOVASKULARNOGA I RIZIKA ZA POGORŠANJE BUBREŽNE FUNKCIJE, S PORODNOM TEŽINOM, TERMINOM POROĐAJA I INZULINSKOM REZISTENCIJOM.....	127
5.7.1. Povezanost arterijskoga tlaka i parametara arterijske krutosti mjenenih ordinacijski i tijekom 24 sata sa zbrojevima kardiovaskularnoga rizika i rizika za pogoršanje bubrežne funkcije	127
5.7.2. Povezanost parametara arterijske krutosti s inzulinskom rezistencijom	130
5.7.3. Povezanost parametara arterijske krutosti s porodnom težinom i terminima poroda	131
5.8. MULTIPLE REGRESIJSKE ANALIZE	131
5.8.1. Multiple regresijske analize u kojima je brzina pulsnoaga vala mjerena ordinacijski SphygmoCor-om, procijenjena jednadžbom (ePWV) i mjerena kontinuirano, tijekom 24 sata (pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a) definiran kao kategorijska varijabla.....	131
5.8.2. Multiple regresijske analize u kojima centralni aortni tlak mjenen ordinacijski SphygmoCor-om i kontinuirano, tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) definiran kao kategorijska varijabla.....	135
5.8.3. Multiple regresijske analize u kojima su augmentacijski indeks mjenen ordinacijski i tijekom 24 sata i amplifikacija pulsnoaga tlaka određeni kao kategorijske varijable	138
5.8.4. Matrica korelacija prediktorskih varijabli s jutarnjim skokom brzine pulsnoaga vala	143
5.9. ROC ANALIZA I PRIPADAJUĆE ANALIZE U CILJU UTVRĐIVANJA OPTIMALNIH ODSJEČNIH VRIJEDNOSTI ZA PARAMETRE ARTERIJSKE KRUTOSTI U ODNOSU NA HIPERTROFIJU LIJEVE KLIJETKE I 24 SATNU ALBUMINURIJU	144
5.9.1. ROC analiza parametara arterijske krutosti u odnosu na hipertrofiju lijeve klijetke	144

5.9.2. ROC analize paramatera arterijske krutosti u odnosu na 24 satnu albuminuriju	149
5.9.3. ROC analiza jutarnjeg skoka arterijskog tlaka u odnosu na 24 satnu albuminuriju i hipertrofiju lijeve klijetke	153
5.9.4. ROC analize jutarnjeg skoka brzine pulsnoaga vala u odnosu na 24 satnu albuminuriju i hipertrofiju lijeve klijetke	155
6. RASPRAVA	157
6.1. DOB I KRUTOST KRVNIH ŽILA	157
6.2. SPOLNE RAZLIKE I PARAMETRI KRUTOSTI KRVNIH ŽILA	158
6.3. POVEZANOST ARTERIJSKE KRUTOSTI I METABOLIČKIH PARAMETARA	159
6.4. POVEZANOST PORODNE TEŽINE I TERMIN POROĐAJA S ARTERIJSKOM KRUTOŠĆU	161
6.5. ARTERIJSKA KRUTOST I UPOTREBA INHIBITORA RAAS SUSTAVA	162
6.6. USPOREDBA ORDINACIJSKOGA I 24 SATNOG MJERENJA PARAMETARA ARTERIJSKE KRUTOSTI	163
6.7. USPOREDBA KARAKTERISTIKA 24 SATNE ARTERIJSKE KRUTOSTI (DNEVNO-NOĆNI OBRAZAC, JUTARNJI SKOK KRUTOSTI, „EFEKAT BIJELE KUTE” KRUTOSTI I MASKRINA KRUTOST) S KARAKTERISTIKAMA 24 SATNOG MJERENJA ARTERIJSKOGA TLAKA I ISTIMA FENOMENIMA	166
6.7.1. Jutarnji skok AT i jutarnji skok arterijske krutosti	166
6.7.2. „Efekt bijele kute” i arterijska krutost	167
6.7.3. Maskirna hipertenzija i arterijska krutost	167
6.8. PARAMETRI ARTERIJSKE KRUTOSTI I OŠTEĆENJE CILJNIH ORGANA	168
6.8.1. Arterijska krutost i albuminurija	168
6.8.2. Parametri arterijske krutosti i bubrežna funkcija	169
6.8.3. Arterijska krutost i parametri kardijalne funkcije	170
6.8.4. Arterijska krutost i hipertrofija lijeve klijetke	171
6.8.5. Arterijska krutost i zadebljanje karotidnih arterija	172
6.8.6. Arterijska krutost i gležanjnsko-brahijalni indeks donjih ekstremiteta, kao pokazatelj periferne arterijske bolesti	173
6.8.7. Arterijska krutost i procjena kardiovaskularnoga ishoda	174
7. ZAKLJUČAK	178
7.1. ZAKLJUČAK PREMA CILJEVIMA	182
8. SAŽETAK	184
9. SUMMARY	186
10. POPIS LITERATURE	188
11. ŽIVOTOPIS	219

POPIS OZNAKA I KRATICA

ABI	gležanjnsko-brahijalni indeks (engl. <i>Ankle-Brachial Index</i>)
AiX	augumentacijski indeks
ANOVA	analiza varijance (engl. <i>Analysis of Variance</i>)
APP	amplifikacija tlaka pulsa (engl. <i>Amplification of Pulse Pressure</i>)
ASCVD	aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (engl. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>)
AT	arterijski tlak
AH	arterijska hipertenzija
AUC	engl. <i>Area under Curve</i>
BSA	ukupna površina tijela (engl. <i>Body Surface Area</i>)
CAT	centralni aortni tlak
CI	interval pouzdanosti (engl. <i>Confidence Interval</i>)
CCC	koeficijent korelacije usklađenosti (engl. <i>corellation coefficient concordance</i>)
CO	srčani minutni volumen (engl. <i>Cardiac Output</i>)
CP	vjerojatnost pre pokrivanja (engl. <i>Coverage Probability</i>)
CV	cerebrovaskularni
CKD–EPI	engl. <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
eGFR	procijenjena glomerularna filtracija (engl. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
ECM	ekstrastanični matriks (engl. <i>Extracellular Matrix</i>)
ESKD	terminalna faza kronične bubrežne bolesti (engl. <i>End-Stage Chronic Kidney Disease</i>)
ESH/ESC	Europsko društvo za hipertenziju i Europsko društvo za kardiologiju (engl. <i>European Society of Hypertension, ESH; European Society of Cardiology, ESC</i>)
EVA	rano vaskularno starenje (engl. <i>Early Vascular Ageing</i>)
ET	endotelin
LoA	interval slaganja (engl. <i>Limit of Agreement</i>)
LSD	test najmanje značajne razlike (eng. <i>Last Significant Difference</i>)
LV Mass.	masa lijeve klijetke
LVEDD	promjer lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. <i>Left Ventricular Enddiastolic Diameter</i>)
FRS	Framingemski zbroj engl. <i>Framingham risk score</i>
HLK	hipetrofija lijeve klijetke
HOMA–IR	engl. <i>Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance</i>
HF	zatajivanje srca (engl. <i>Heart Failure</i>)

ITM	indeks tjelesne mase
KBB	kronična bubrežna bolest
KMAT	kontinuirano mjerenje arterijskoga tlaka
KV	kardiovaskularni
KVR	kardiovaskularni rizik
KVB	kardiovaskularne bolesti
MAP	srednji arterijski tlak (engl. <i>Mean Arterial Pressure</i>)
MH.	maskirna hipertenzija
MΦ	makrofagi
[•] NO	superanion dušikovog oksida
NT pro-BNP	engl. <i>N terminal proBrain natriuretic peptide</i>
PIA	inhibitor aktivatora plazminogena
PWV	brzina pulsnog vala (engl. <i>Pulse Wave Velocity</i>)
P38-MAP	p-38 mikogen aktivirajuća protein kinaza
RAAS	renin angiotenzin aldosteron sistem
Rho	Spearmanov koeficijent povezanosti (engl. <i>Spearman's Correlation Coefficient</i>)
ROMK	kalijev kanal u vanjskoj meduli (engl. <i>outer medullary potassium channel</i>)
ROC krivulja	engl. <i>Receiver Operating Characteristic curve</i>
ROS	slobodni kisikovi radikali (engl. <i>Reactive Oxygen Species, ROS</i>)
SGA	mala porodna težina za gestacijsku dob
SNP	polimorfizam jednoga nukleotida (eng. <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>)
SV	udarni volumen srca (engl. <i>Stroke Volume</i>)
SVR	sistemska vaskularna rezistencija (engl. <i>Systemic Vascular Resistance</i>)
SNS	simpatički živčani sustav (engl. <i>Sympathetic Nervous System</i>)
SUPERNOVA	supranormalno vaskularno starenje
VCAM	vaskularne stanične adhezijske molekule (engl. <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>)
TDI	indeks totalne devijacije (engl. <i>Total Deviation Index</i>)
TGF	transformišući faktor rasta (engl. <i>Transforming Growth Factor</i>)
TNF-α	faktor nekroze tumora alfa (engl. <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>)
WCE	efekt bijele kute (engl. <i>White Coat Effect</i>)

1. UVOD I SVRHA RADA:

1.1. Arterijska hipertenzija

1.1.1. Definicija arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija (AH) je definirana kao vrijednosti sistoličkoga arterijskoga tlaka (AT) ≥ 140 mmHg ili dijastoličkoga AT ≥ 90 mmHg mjereno u ordinaciji. Ova definicija je nastala temeljem brojnih randomiziranih kontroliranih studija. Prema smjernicama Europskoga društva za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension, ESH*) iz 2023. godine definicija arterijske hipertenzije nije promijenjena u odnosu na prethodne smjernice iz 2018. godine (1,2).

Ista klasifikacija se koristi kod mlađih, kod osoba srednje životne dobi, te kod starijih osoba dok se upotreba centila AT koristi kod djece i adolescenata. Preporučena klasifikacija AT je učinjena na osnovi ordinacijskoga mjerenja AT koji se prema tome dijeli na: optimalan, normalan, visoki-normalan AT, te stadiji 1-3 AH (2,3).

Tablica 1: Klasifikacija AT prema ESH smjernicama (3)

Kategorija	Sistolički AT (mmHg)		Dijastolički AT (mmHg)
Optimalan AT	< 120	i	< 80
Normalan AT	120-129	i/ili	80-84
Visoko normalan AT	130-139	i/ili	85-89
AH-stupanj 1	140-159	i/ili	90-99
AH-stupanj 2	150-179	i/ili	100-109
AH-stupanj 3	≥ 180	i/ili	≥ 110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥ 140	i	< 90
Izolirana dijastolička hipertenzija	< 140	i	≥ 90

AT – arterijski tlak, AH- arterijska hipertenzija

1.1.2. Epidemiologija arterijske hipertenzije

Temeljem ordinacijskoga mjerenja AT, broj osoba s AH u svijetu je 2015.godine iznosio 1,13 bilijuna ljudi, od toga preko 150 milijuna bilo u području centralne i istočne Europe. Ukupna prevalencija AH kod odraslih osoba je od 30-45 %, s ukupnom prema dobi standardiziranom prevalencijom od 24-20 % kod muškaraca i žena prema podacima iz 2015. godine.

Visoka prevalencija je prisutna globalno, javlja se neovisno od životnoga standarda ljudi, te je u porastu u nerazvijenim zemljama, u zemljama u razvoju, ali i u bogatim zemljama (4,5).

Učestalost AH raste starenjem, te je veća od 60 % kod ljudi starijih od 60 godina, a u ovoj skupini bolesnika direktno utiče i na ukupni kardiovaskularni (KV) morbiditet i mortalitet (6). Danas pretežno sjedalački način života i nedostatak tjelovježbe kao i velika zastupljenost stresa i porast debljine vodi porastu učestalosti AH.

Stoga je povišeni AT danas jedina nezarazna kronična bolest koja pandemijski pogađa i razvijena i nerazvijena područja, te učestvuje značajno u ukupnome KV morbiditetu i mortalitetu (7).

Procjenjuje se da će broj bolesnika koji se liječe od AH porasti za 15-20 % do 2025. godine, te se procjenjuje da će broj oboljelih dramatično porasti preko 1,5 bilijuna (8).

Prema podacima EH-UH studije u Republici Hrvatskoj prevalencija arterijske hipertenzije iznosi 40,2 % (9).

1.1.3. Podjela arterijske hipertenzije prema etiologiji:

Prema etiologiji AH se dijeli u dvije velike skupine:

1. Primarna (esencijalna) AH
2. Sekundarna AH

Velika većina ljudi ima primarnu (idiotasku) AH i smatralo se da zastupljenost u ukupnoj etiologiji AH iznosi više od 90%. Međutim, kada se zna da su pretilost, kronična bubrežna bolest (KBB), sindrom apneje u snu (eng. *Obstructive Sleep Apnea, OSA*) česti uzroci AH, onda je postotak bolesnika s primarnom AH danas značajno manji (10).

Sekundarna AH podrazumijeva porast AT koji nastaje kao posljedica poznatoga, specifičnog uzroka. Osim već spomenutih, najčešći uzorci sekundarne AH su: renovaskularna hipertenzija (u čijoj osnovi može biti aterosklerotska ili fibromuskularna displazija), primarni aldosteronizam, te rijetko: bolesti štitnjače, Kušingov sindrom, feohromocitom i koarktacija aorte (11,12).

Podaci ukazuju da većina bolesnika (mlađih od 40 godina) sa sekundarnom AH ima dobar odgovor na specifičnu terapiju, dok kod više od 35% starijih bolesnika ciljne vrijednosti AT nisu postignute unatoč specifičnoj terapiji, što nam ukazuje na važnost detaljne analize i potrage za pravim uzrocima AH, te o značaju adekvatne i pravovremene dijagnoze, te posljedično i liječenja (13).

Rano prepoznavanje i liječenje sekundarne AH su bitne s ciljem da se smanje nepovratna oštećenja u sistemske cirkulaciji, te nepovratna oštećenja ciljnih organa. Prevalencija udružene primarne i sekundarne AH raste sa životnom dobi, no vrlo često je i posljedica neadekvatno prepoznate i zbrinute sekundarne AH (14,15).

1.1.4. Izolirana sistolička hipertenzija u starijih i u mladih

Izolirana sistolička hipertenzija (ISH) je definirana kao vrijednost sistoličkoga AT ≥ 140 mmHg dok je vrijednosti dijastoličkoga AT < 90 mmHg. To je najčešći fenotip AH kod hipertoničara starijih od 50 godina. Kod osoba starije životne dobi ISH je odraz povećane krutosti arterija kao posljedica starenja (smanjenje elastina i povećanje kolagena), a na ubrzanje tog procesa utječe niz čimbenika koji su najvećim dijelom posljedica kumulativnoga učinka različitih komponenti nezdravoga života (16).

Kod osoba mlađih od 50 godina ISH je dugo bila manje procentualno zastupljena. Zadnjih nekoliko desetljeća incidencija ISH raste kod bolesnika mlađih od 40 godina najvjerojatnije kao posljedica nezdravih stilova života, u prvome redu zbog porasta broja oboljelih od pretilosti i šećerne bolesti (lat. *Diabetes Mellitus, DM*) (17,18).

Prema rezultatima nekih studija učestalost ISH raste kod i mlađih muškaraca koji su visoki, sportski aktivni i nepušači (19). Učestalost kod osoba mlađih od 40 godina se dvostruko povećala s 0,7% 1988. godine na 1,6% 2004. godine (20).

Patofiziološki mehanizmi ISH jest promijenjena centralna hemodinamika. U osnovi poremećaja centralne hemodinamike značajnu ulogu ima hiperkinetska cirkulacija. To je hemodinamska odlika mlađih bolesnika s predhipertenzijom što je potvrđeno u studiji Juliusa i sur. i verificirano u 14% od 691 ispitanika mlađe životne dobi (prosječne dobi 32,6 godina). Prilikom prijelaza predhipertenzije u stabilnu AH smanjuje se udarni volumen srca (engl. *Stroke Volume, SV*) s povećanjem sistemske vaskularne rezistencije (engl. *Systematic Vascular Resistance, SVR*).

Porast SVR ima dvije osnovne odrednice:

1. krvne žile imaju slabiju sposobnost da se kontrahiraju i dilatiraju,
2. kontrahiraju se intenzivnije na različite stimulus.

Mjerenje SV ima ulogu u procjeni kliničke značajnosti ISH kod mladih hipertoničara (21). Regulatorni mehanizmi autonomnoga živčanog sustava imaju značajnu ulogu u regulaciji ISH kod mladih ljudi. Posebno se ističe značaj simpatičke stimulacije. Malo je podataka o inhibiciji parasimpatičke aktivacije iako podaci raznih studija ukazuju da je vagalna kontrola srčane frekvencije poremećena u ovoj skupini bolesnika s AH (22). Studije su pokazale da se kod trećine mladih hipertoničara javlja stanje koje se naziva hiperkinetska cirkulacija kao posljedica povećane srčane frekvencije i SV. Kod ove grupe mladih bolesnika utvrđeno je da postoji povećana razina norepinefrina što sugerira prekomjernu adrenergičku aktivnost. Kod mladih hipertoničara povećanje AT je povezano sa značajnim povećanjem sistemske pa i kardijalne i renalne sekrecije norepinefrina, što ukazuje na značaj adrenergičke hiperkativacije. Simpatički živčani mehanizmi potpomažu inhibiciju tonusa krvnih žila preko adrenergičkih receptora u njihovome zidu i na taj način djeluju na krutost srednjih i velikih arterija. Poremećaj simpatičke KV kontrole ima neželjena djelovanja na vaskularnu strukturu i funkciju (23). Studije su potvrdile povezanost između ISH i parametara arterijske krutosti (24,25). Bolesnici s ISH imaju veći KV rizik i u populaciji mladih i starijih bolesnika (26,27).

1.2. Fenotipovi vaskularnoga starenja

Promjene u krvnim žilama do kojih dolazi starenjem, sukladno kronološkoj dobi nazivaju se vaskularno starenje (28).

Starenje krvnih žila može se događati prije same kronološke dobi, odnosno krvne žile kod tih osoba su starije od kronološke dobi i to je rano vaskularno starenje (engl. *Early Vascular Ageing, EVA*). S druge strane, promjene u krvnim žilama mogu se dešavati sporije nego kronološka dob, te su krvne žile kod tih osoba mlađe u odnosu na kronološku dob. To je supranormalno vaskularno starenje (engl. *Supranormal Vascular Ageing, SUPERNOVA*) i povezan je s manje neželjenih KV događaja (29,30). Istraživanja Laurenta i sur. koja su učinjena prije desetak godina determinirala su patomorfološke promjene koja su u osnovi EVA sindroma. To su ateroskleroza i arterioskleroza. Ove patomorfološke i strukturalne determinante EVA sindroma klinički su očitane kao povećana krutost krvnih žila. Pokazale su pozitivne korelacije sa subkliničkim oštećenjem ciljnih organa, što je u konačnici značajno zbog procjene ukupnoga KV morbiditeta i mortaliteta (31).

Brzina pulsno-galvalna (PWV) je najznačajniji biljeg krutosti krvnih žila i smatra se jednim od najznačajnijih markera za predikciju KV i ukupnoga mortaliteta (32).

EVA sindrom se definira kao patološki povećana krutost krvnih žila, predstavljena većom brzinom PWV u odnosu na dob i spol pojedinca. SUPERNOVA sindrom se definira kao očekivano niža krutost krvnih žila, odnosno sporija PWV u odnosu na dob i spol pojedinca (33,34).

Procijena krutosti krvnih žila (PWV) je integrator svih lezija koje su se dogodile u zidu krvne žile tijekom života. To je sumarni efekt učinaka tradicionalnih ali i netradicionalnih čimbenika rizika (fetalno programiranje, porodna težina, termin poroda, oskidatvni stres, skraćenje telomera), zajedno s genskim i epigenetskim mehanizmima (35).

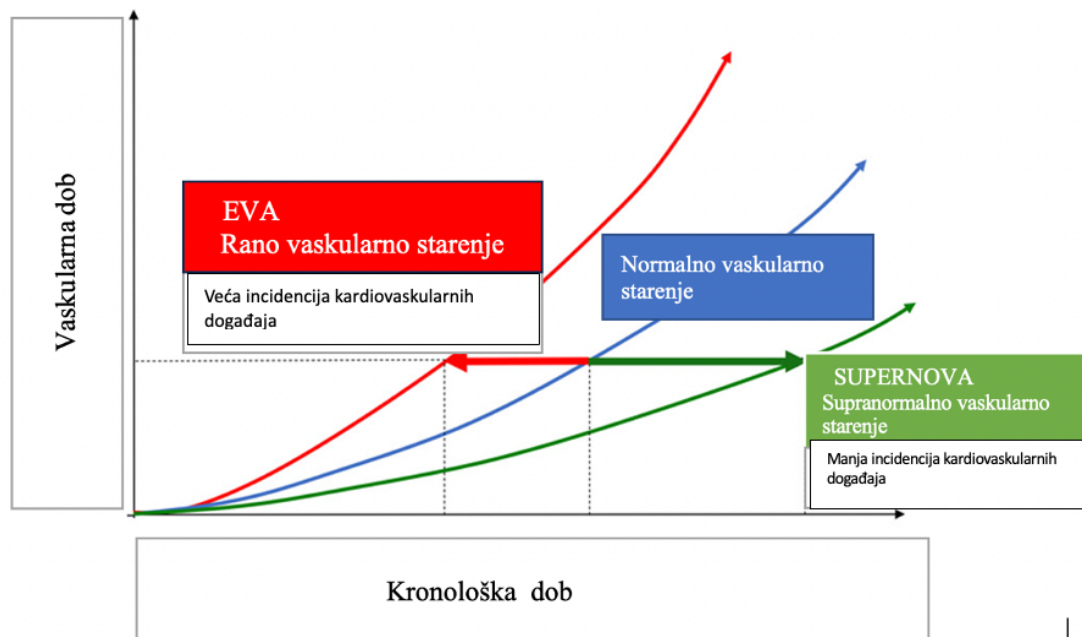
Brzinom pulsno-galva (PWV-om) ne mjere se samo aktualno oštećenja zida krvne žile nego i dinamika vaskularnih lezija, odnosno njihova progresija i regresija što je iznimno značajno s terapijskog aspekta. Navedeno pruža više informacija nego što kliničari dobivaju u svakodnevnom kliničkom radu konvencionalnim mjerenjima tradicionalnih čimbenika rizika (kao što su npr. glikemija, dislipidemija). Procjena krutosti krvnih žila zbog toga u EVA sindromu ima visoku prediktivnu vrijednost za KV događaje u odnosu na tradicionalne procijene KV rizika (npr. KV SCORE tablica) (36).

Brojne longitudinalne studije definirale su čimbenike koji utječu na krutost krvnih žila. Mnogi pripadaju tradicionalnim čimbenicima rizika koje je nemoguće promijeniti (rasa, narodnost, spol, kronološka dob, obiteljska anamneza na poboje, osobna anamneza), dok se drugi mogu modificirati: prehrambene navike, pušenje cigareta, AT, DM, dislipidemija (37,38).

EVA sindrom može nastati i kao posljedica drugih sistematskih i upalnih bolesti u čijoj je osnovi kronična upala niskog stupnja (npr. upalne bolesti crijeva) (39).

Mnogobrojni drugi metabolički čimbenici također utječu kao na primjer: hiperglikemija, inzulinska rezistencija (IR), DM, kronična bubrežna bolest (KBB), oksidativni stres te promjene u stilovima života (prekomjerna unos kuhinjske soli, pušenje cigareta, prekomjerna konzumacija alkohola, nedovoljno fizičke aktivnosti, socijalna deprivacija) te brojni genski i epigenetski čimbenici. Povišena razina socijalnoga i psihološkoga stresa također su faktori koji značajno i pozitivno koreliraju s povećanom krutosti krvnih žila (40,41,42).

S druge strane, pravilna prehrana, redovita tjelevoježba, smanjena razina stresa i adekvatan san imaju učinkovit i pozitivan efekt koji direktnim ili indirektnim (npr. epigenetskim) mehanizmima usporavaju strukturalne promjene krvnih žila, što je osnova SUPERNOVA sindroma (43,44).



Slika 1: Fenotipovi vaskularnog starenja. Preuzeto i prilagođeno prema O'Rourke i sur. (45)

1.2.1. Molekularni mehanizmi EVA sindroma u arterijskoj hipertenziji

Povećana incidencija AH dijelom raste s kronološkom dobi. Oba čimbenika rizika (AH i starenje) dovode do strukturnih, mehaničkih te funkcijskih promjena u zidu većih krvnih žila što se karakterizira povećanom arterijskom krutošću, smanjenim elasticitetom, poremećanom istezljivošću, endotelnom disfunkcijom i povećanim vaskularnim tonusom.

Navedeno ukazuje na bidirekcionu vezu između AH i povećane krutosti krvnih žila u smislu da:

1. AH ubrzava strukturne i morfološke promjene koje su u osnovi arterijske krutosti,
2. Povećanje arterijske krutosti s druge strane pogoršava tijek AH i time negativno utječe na KV ishod (46).

Povezanost između starenja, AH i povećane vaskularne krutosti je uočena na animalnim modelima progerije odnosno preranog starenja, gdje je verificirano ubrzano vaskularno starenje praćeno povišenim mortalitetom od KV bolesti (47).

Starenjem, u krvnim žilama dolazi do funkcijskih, strukturnih i mehaničkih promjena koje se obilježene endotelnom lezijom, zadebljanjem i remodeliranjem zida krvnih žila te posljedično povećanom arterijskom krutošću. Predkliničke i kliničke studije su potvrdile da starenjem, odnosno s kronološkom dobi, dolazi do poremećaja vazodilatacije endotela, te ekstenzivne vaskularne upale. Sve ove promjene dovode do smanjenjoga kapaciteta arterija da se adaptiraju

na zahtjeve tkiva, te dolazi do neuravnoteženosti između potreba za kisikom i adekvatne opskrbe što u konačnici vodi do ishemije (48,49,50).

Povećana krutost krvnih žila je primarno uzrokovana intezivnom fibrozom i smanjenim elasticitetom u čijoj je osnovi povećano nakupljanje kolagena, povećana fragmentacija i destrukcija elastinskih vlakana, laminarna medijalna nekroza, kalcifikacija i povećana transformacija kolagenih vlakana u završne produkte glikolizacije.

Fibroza je dinamičan ali i progresivan proces koji je inicijalno adaptivan i reverzibilan, a nastaje kao odgovor na oštećenje. Vremenom proces fibrogeneze je progresivan, vodi do pogoršanja arterijske krutosti, što u većim arterijama vodi ka hemodinamskome oštećenju perifernoga tkiva, odnosno subkličičkome oštećenju ciljnih organa što je značajno s aspekta ukupnoga KV ishoda. Fibroza i povećana krutost u rezistentnoj cirkulaciji oštećuju endotelnu funkciju, povećava se vazomotorni tonus te izmjenjuje perfuzija tkiva što rezultira ishemijom. Dodatno, AH i stanja koja pogoršavaju AH kao što su prekomjerna aktivacija renin-angiotenzin aldosteron (RAAS) sustava, kronična upala, oksidativni stres te prehrana bogata s kuhinjskom soli, dovode do intezivne i pojačane fibroze arterija, te povećanoga odlaganja fibrinskog kolagena u ekstracelularni matriks (ECM) s posljedičnom povećanom krutosti. Cijeli proces vodi ka intezivnoj fibrozi, koja se obično širi iz malih arterija na veće arterije. Klinički se to manifestira kao hipertenzivno oštećenje ciljnih organa u prvome redu srca, mozga i bubrega (51,52).

Na molekularnoj i staničnoj razini, arterijsko starenje i vaskularne promjene u sklopu AH su karakterizirane inteziviranim oksidativnim stresom, smanjenom produkcijom dušikovog oksida (*NO), povećanom produkcijom reaktivnih kisikovih vrsta (engl. *Reactive Oxygen Species, ROS*) tj. oksidativnim stresom. Dolazi do aktivacije transkripcijskih gena, aktivacije "gena starenja", stimulacije proupalnih i profibrotičkih signalnih puteva, smanjene razgradnje kolagena, ubrzane kalcifikacije, proliferacije i transformacije glatkih mišićnih stanica i remodeliranja ECM-a (53).

Mehanizmi djelovanja prohipertenzivnih vazoaktivnih tvari u AH:

1. Angiotenzin II (Ang-II) dovodi do aktivacije dvije glavne skupine receptora za angiotenzin AT1 i AT2 od kojih AT1 ima značajnu ulogu u sintezi proteina ECM. Ang II ostvaruje svoj učinak preko aktivacije p-38 MAP kinaznoga signalnog puta koji je udružen s razvojem i progresijom fibroze. Eksperimentalne studije su pokazale da smanjenje sinteze Ang II korelira s manjim stupnjem fibroze (54).
2. Aldosteron potiče vaskularnu hipertrofiju, fibrozu, upalu i oksidativni stres, utječući tako na starenje arterija. Studije na bolesnicima koji su imali zatajivanje srca (engl.

Heart Failure, HF) su pokazale da kronična blokada mineralokortikoidnih receptora, utječe na aldosteronske signalne puteve što rezultira smanjenjem fibroze (55).

3. Endothelin-1 (ET-1) je snažan vazokonstriktor koji se sintetizira u endotelnim stanicama, a učinak ostvaruje preko dva G-protein vezana receptora: endothelin A receptor (ETAR), koji je eksprimiran na glatkim mišićnim stanicama i endothelin B receptor (ETBR), koji je eksprimiran na endotelnim stanicama krvnih žila. ET-1 utječe na vaskularno remodeliranje stimulirajući fibroblaste na sintezu kolagena i njihovo odlaganje u ECM (56).
4. Galektin-3 (Gal-3) ima značajnu ulogu u vaskularnoj fibrozi i remodeliranju. Kod bolesnika s HF koncentracije Gal-3 u plazmi su povećane. Ova uloga Gal-3 potvrđena je u PREVEND (engl. *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease*) studiji. U ovoj studiji mjerena je razina Gal-3 u plazmi kod 7968 ispitanika. Ta studija je pokazala pozitivnu korelaciju razine Gal-3 sa starenjem i s povećanim KV rizikom (57).
5. Matriks metaloproteinaze (MMP) reguliraju sintezu proteina ECM, prije svega kolagena i elastina. Njihova aktivacija razgrađuje kolagen, elastin i druge proteine ECM. Aktivnost MMP-ova dovodi do aktivacije proupalnih citokina što je okidač za aktivaciju endotelnih i glatkih mišićnih stanica, te izmjene njihove sekretorne, migratorne i proliferativne funkcije što direktno potencira fibrozu, kalcifikacije i vodi ka zadebljanju intime i medije, povećavajući arterijsku krutost i vaskularno remodeliranje (58).
6. Poremećaj transformirajućeg faktora rasta β (engl. *Transforming Growth Factor, TGF- β*) signalnog puta ima značajan utjecaj na arterijsko starenje i vaskularnu fibrozu, izoforme utječu na ushodnu regulaciju u remodeliranju ECM preko pojačane fibroze, povećava sintezu proteina ECM (fibronektin, kolagen i inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PIA-1)) te na taj način utječe na ubranu fibrozu (59).

1.2.2. Patofiziologija krutosti krvnih žila u EVA sindromu

Zid arterija je visoko-organizirana struktura sastavljena od proteina ECM-a (kolagenih fibrina orijentiranih u raznim pravcima i elastičnih lamela), glatkih mišićnih stanica, drugih komponentni matriksa (npr. glikozaminglikana) te s endotelnim stanicama koje su lokalizirane u tunici intimi krvne žile. Struktura zida arterija mijenja se od centralne aorte prema periferiji. Centralno tunika medija velikih elastičnih arterija ima ultrastrukturu koja sadrži koncentrične elastične lamele utisnute u slojeve vezivnoga tkiva koji sadrže glatke mišićne stanice. Ova

struktura se postepeno mijenja, tako što se broj elastičnih lamela smanjuje, a raste broj glatkih mišićnih stanica u srednje velikim i u malim krvnim žilama, posebno u arteriolama.

Kolagen se kontinuirano razlaže i odlaže u procesu mehaničko-biološke homeostaze te omogućuje krvnim žilama da se remodeluju kao odgovor na promjene u biološko-mehaničkom okolišu. Glavna komponentna elastičnih fibrila su elastin, mikrofibrili te udružene proteinske niti neophodne za unakrsno povezivanje i organizaciju mikrostrukture. Elastinska vlakna se proizvode u ranome postnatalnom periodu. Ta su vlakna jako umrežena što rezultira poluzivotom od nekoliko desetljeća. Elastin se odlaže u tunici mediji zida arterija tijekom fetalnoga razvoja i ne obnavlja se nakon toga. Zbog toga je pravilna embriogeneza elastina u ovome periodu iznimno bitna s kliničkoga aspekta utjecaja na ukupni KV razvoj u kasnijoj životnoj dobi.

Posljedično, elastin unutar arterijske stijenke postaje progresivno istegnut sa somatskim rastom i izložen je trajnom tlačnom opterećenju u poprečnome i uzdužnome smjeru. Rastezljivost mlade, zdrave arterije pri fiziološkim tlakovima baziran je na unutarnjoj rastezljivosti elastina krvne žile, te na valovitoj strukturi kolagenih vlakana koja spiralno kruže duž arterije.

Kolagena vlakna progresivno se aktiviraju s povećanjem razina tlačnoga opterećenja i posljedičnoga istežanja, što objašnjava nelinearnost u mehaničkome odgovoru arterije kada je podvrgnuta istežanju odnosno povišenom tlaku u velikome rasponu s progresivnim funkcijskim ukrućenjem arterije pri višim tlakovima. To dovodi do povećane krutosti krvnih žila.

Zaključno, porast krutosti krvnih žila u EVA sindromu može nastati kao posljedica dva ključna patofiziološka procesa:

Oštećenja ili degradacije elastičnih vlakana koji su građeni od elastina i elastinskih glikoproteina

Povećane agregacije glikozaminoglikana (GAG) i kolagenih vlakana, ili i jednih i drugih.

Recentno je verificirano da glatke mišićne stanice imaju tendenciju da postaju kruće starenjem i u AH. Nije zanemariva ni uloga ECM koja je značajna na promjene u okolišu. Glavne promjene koje se događaju u krvnim žilama u okviru EVA sindroma, a najčešće se vide kod bolesnika s AH, podrazumijevaju povećanu krutost krvnih žila, dilataciju centralnih elastičnih arterija, te povećanje zadebljana tunike intime i medije te oštećenje endotelne funkcije krvnih žila i vazodilataciju.

Starenjem, aktivacije centralnih arterija induciraju modifikacije arhitekture s povlačenjem fibrinskih niti i proporcionalnim povećanjem kolagena. Prostorna organizacija i mehanička interakcija među komponentama zida arterija je odgovorna za povećanu arterijsku krutost i

smanjenu vaskularnu rastezljivost. Upalni procesi i vaskularne kalcifikacije doprinose ovim promjenama i dovode do gubitka elastičnosti krvnih žila (60).

Kalcifikacija tunike medije koja nastaje zbog ushodne regulacije transkripcijskih čimbenika uključenih u normalan razvoj kostiju reguliranjem ekspresije osteogeničkih proteina kao i gubitkom inhibitora kalcifikacije glavna su obilježja EVA sindroma.

Iako je vaskularno starenje proces ovisan o brojnim čimbenicima kao što su: pušenje cigareta, fizička neaktivnost, KBB, metabolički sindrom u 50% slučajeva krutost velikih krvnih žila i kalcifikacija zida krvne žile su povezane s nasljednim čimbenicima. Mutacije gena, koji su odgovorni za organizaciju ECM i kalcifikacije mogu dovesti do povećane krutosti krvnih žila. Ove genske mutacije su karakteristične za EVA sindrom koji je uzorkovan AH-om.

Endotelna lezija, također je jedna od glavnih karakteristika vaskularne degeneracije kod EVA sindroma u AH. Povezana je s povećanim oksidativnim stresom i smanjenom vazodilatacijom, te s povećanom adhezijom upalnih stanica i aktivacijom trombocita.

Povećana sinteza ROS je kritični molekularni proces koji se viđa u EVA sindromu u AH i obuhvaća:

1. Smanjenu sintezu •NO, koji imaju suprotan efekt
2. Povećan upalni odgovor u vaskularnim stanicama i fibrozu
3. Modificiranje strukturnih i funkcijskih proteina koji reguliraju kontrakciju odnosno relaksaciju krvnih žila
4. Izmijenjen metabolizam kalcija (Ca⁺) u vaskularnim stanicama i ubranu kalcifikaciju krvnih žila
5. Aktivaciju redoks senzitivnoga pro-fibrotičkog transkriptornog faktora
6. Aktivacija molekularnih mehanizama koji vode ka vaskularnome starenju te autofagije endotelnih i glatkih mišićnih stanica

Aktivacija i ekspresija antioksidativnog potencijala je smanjena (61).

Aktivacija RAAS sustava je od značajnog utjecaja na upalne procese i strukturne promjene koje su tipične za EVA sindrom u AH (62).

1.2.3. Parametri za procijenu krutosti krvnih žila (vaskularno starenje)

Postoje različiti neinvazivni, jednostavno primljenljivi načini procijene krutosti krvnih žila. Svi ovi parametri su mjera krutosti krvnih žila i povećavaju se slično u različitim stanjima kao što

su AH, DM te pružaju različite informacije u vezi promjena u arterijskome stablu. Parametri za procjenu krutosti krvnih žila su:

1. Brzina pulsno vala (PWV) koja je prihvaćena kao najjednostavnija, neinvazivna, reproducibilna metoda za procjenu krutosti arterija.

Karotidno-femoralna brzina pulsno vala (c-f PWV) je široko prihvaćena metoda za procjenu aktualnog stanja arterijskoga sustava krvnih žila. Smatra se „zlatnim standardom“ za procjenu arterijske krutosti. Mjerenje se vrši perkutano na desnoj karotidnoj arteriji i na desnoj femoralnoj arteriji (otuda potiče i naziv c-f PWV), u vremenskome tranzitu (izmjerenom između dvaju valnih oblika). Različiti valni oblici se mogu koristiti uključujući tlak, distenziju i dopler. Rastojanje (engl. *Distance*, *D*) podrazumijeva distancu između površina mjerenih strana. Karotidno-femoralni PWV se računa prema formuli D (metri)/ t (sekunde). Zajedničko mjerenje aortnog i aortno-ilijačnoga puta je vrlo klinički relevantno s obzirom da su aorta i njeni ogranci ono što registrira rad i funkciju lijeve klijetke (LK) koja je inicijalni emiter pulsni valova preko svoje istisne funkcije (EF LK). To je u osnovi mnogih patoloških mehanizama krutosti krvnih žila. Distanca se treba mjeriti precizno jer minimalna pogreška u određivanju distance može utjecati na apsolutnu vrijednost PWV. Brzina pulsno vala (PWV) je osjetljiva na krutost arterije kroz koju prolazi. Ukoliko je arterija kruća, pulsni val brže prolazi (63).

2. Augmentacijski indeks (A_iX) je definiran kao razlika između drugoga i prvoga sistoličkog „pika“ i predstavljen je kao procent pulsno vala tlaka. Promjene u A_iX su mnogo klinički značajnije kod osoba mlađih od 50 godina, dok su promjene PWV značajnije kod osoba starijih od 50 godina. S tim u vezi moglo bi se hipotetizirati da je A_iX senzitivniji pokazatelj vaskularnog starenja kod mlađih osoba, dok je aortna PWV senzitivniji pokazatelj kod osoba starijih od 50 godina (64).
3. Centralni aortni tlak (CAT) je parametar centralne hemodinamike jer nastaje kao hemodinamski odgovor na kontrakcije LK, koje su periodične te nastaju iz potrebe opskrbe perifernoga tkiva za kisikom i nutrijentima. Velike elastične arterije mogu zadržati tlak generiran od strane srca u sistoli, a kao odgovor velikih arterija na dijastoličko punjenje dolazi do kompresije krvi prema periferiji. Kod mlađih ljudi, CAT je niži od perifernoga AT.

Dva dinamička mehanizma utječu na vrijednosti CAT-a:

- a. Istisne funkcije lijeve klijetke (EF LK) koja generira val, koji se širi diskretnom brzinom,

- b. Povratnoga vala koji je prosjek reflektiranih valova na svakome diskontinuitetu ili grananju u arterijskome stablu, budući da se od srca prema periferiji arterije kontinuirano smanjuju promjer i povećavaju krutost i impedancu (65).

U elastičnim arterijama mlađih ljudi, reflektirani valovi stižu prema središtu kasno, uglavnom tijekom dijastole. U čvršćim, starijim arterijama, reflektirani povratni valovi putuju brže i stižu prije u uzlaznu aortu u ranoj sistoli, povećavajući sistolički CAT, dok dijastolički CAT pada. To rezultira povećanjem u centralnoga pulsnooga tlaka. Starenjem raste naknadno opterećenje LK, pospješujući razvoj hipertrofije lijeve klijetke (HLK) i dijastoličku disfunkciju. U konačnici, smanjenje dijastoličkoga CAT-a može dovesti do poremećaja koronarne mikrocirkulacije predisponirajući nastanak miokardijalne ishemije. Svi navedeni mehanizmi poremećaja centralne hemodinamike su ubrzani i javljaju se ranije u slučaju AH (66).

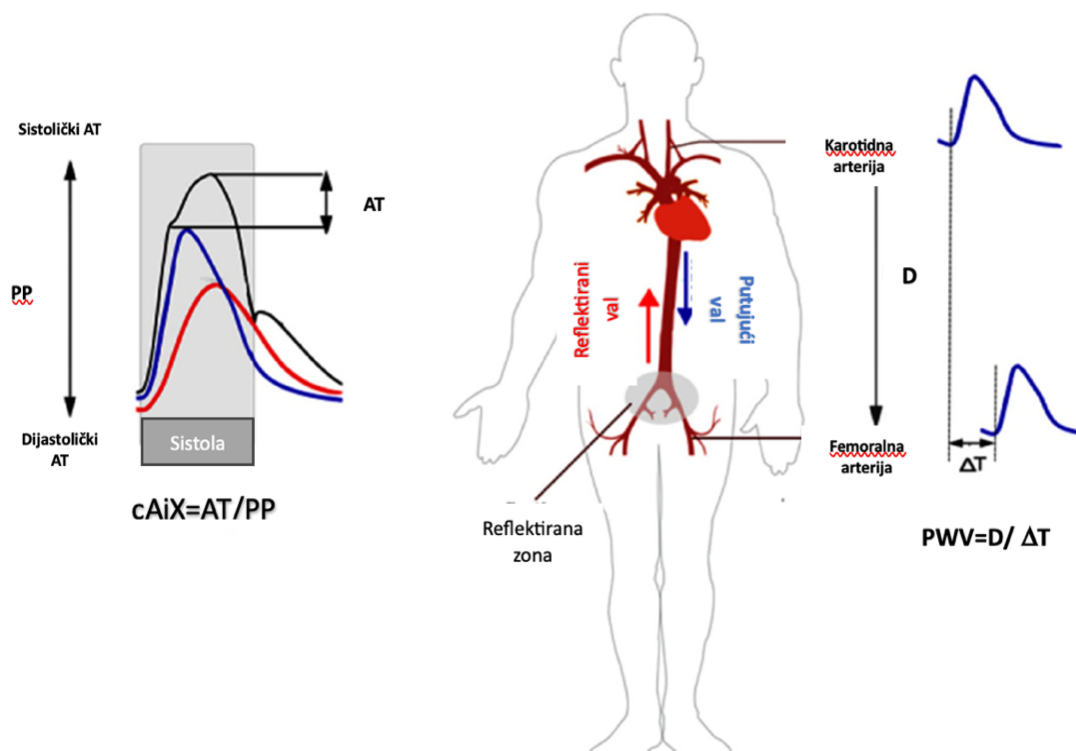
. Karotidno-femoralna PWV (c-f PWV) je dokazano neovisni prediktor KV morbiditeta i mortaliteta u populaciji starijih kao i u općoj populaciji.

Ovaj parametar omogućuje bolju i adekvatniju procijenu stanja krvnih žila od tradicionalnih čimbenika KV rizika (67). U Japanu i istočnoj Aziji, arterijska krutost mjeri se razlikom PWV između brahijalne arterije i gležnja i to se zove brahijalno-gležanjaska brzina pulsnooga vala (b-a PWV). U studijama provedenim u tim populacijama uočena je povezanost s KV događajima (68).

Prema patofiziološkim mehanizmima, u slučaju povećane krutosti centralnih elastičnih arterija, tlačni valovi se šire brže prema distalno pogađajući osjetljivu mikrocirkulaciju vazodilatiranih organa, kao što su bubrezi i mozak. Navedeni mehanizmi na mozgu dovode do komplikacija kao što su cerebralna lakunarna ishemija, dok s druge strane povećana krutost povećava rizik za ishemijski i hemoragijski inzult, za disekciju krvnih žila i za disekciju intrakranijalnih aneurizmi. Poremećaj kognitivnih funkcija je subkličički prediktor navedenih stanja (69).

Slično navedenom, bubrezi su organi sa sniženom rezistencijom i visokim protokom. Povećanje tlaka u glomerularnim kapilarima vodi ka oštećenju glomerula, albuminuriji i proteinuriji te u konačnici do kroničnoga bubrežnog oštećenja. Povišenje centralnoga tlaka pulsa i PWV pokazuje linearnu povezanost s padom procijenjene glomerularne filtracije (engl. *Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR*) (70).

Stoga su parametri vaskularne krutosti neinvazivne, lako primjenjive metode za procijenu subkličičkih oštećenja ciljnih organa, te samim tim i ukupnoga KV rizika (71).



Slika 2. Mehanizmi nastanka parametara arterijske krutosti. Preuzeto i prilagođeno prema Jeroncic A i sur. (72).

AT=arterijski tlak, PP=tlak pulsa, engl. pulse pressure, PWV=brzina pulsog vala, engl. pulse wave velocity, AiX=augmentacijski indeks, D=distanca, ΔT = vremenski raspon

1.2.4. Mjerenje parametara krutosti krvnih žila kontinuirano tijekom 24 sata

Tonometrijsko karotidno-femoralno mjerenje brzine pulsog vala (c-f PWV) je zlatni standard za ne-invazivnu procjenu krutosti krvnih žila i uloga ordinacijskog mjerenja c-f PWV u procjeni ukupnog KV rizika je dobro poznata. No, ova metoda mjeri PWV samo u jednom trenutku vremena, ovisna je o visokosofisticiranim tehnološkim postupcima te o znanju i iskustvu mjeritelja. Danas su dostupni i ne-invazivni, oscilometrijski uređaji za 24 satno mjerenje arterijske krutosti, koji se služe validiranim algoritmima, neovisni su o znanju i iskustvu mjeritelja, te koriste kombinirane metode oscilometrijskoga brahijalnog mjerenja pomoću manžete, uz istodobno mjerenje AT i analize PWV do procijenjene vrijednosti PWV. Uz to, ti uređaji procjenjuju dodatnu 24 satnu vrijednosti CAT i AiX, uz njihove vrijednosti tijekom dana i noći. Danas su u primjeni dva uređaja za 24 satno oscilometrijsko mjerenje arterijske krutosti a to su Mobil-O-Graph i Arteriograph. Arteriograph je zlatni standard za direktno mjerenje arterijske krutosti tijekom 24 sata, dok se pomoću Mobil-O-Grapha dobijaju procijenjene 24 satne vrijednosti arterijske krutosti.

Međutim postoje razlike između ordinacijskoga i kontinuiranoga 24 satnog mjerenja PWV, odnosno oscilometrijskoga i tonometrijskoga mjerenja.

Ove razlike su determinirane s nekoliko elemenata (73,74):

1. Karakteristima krvnih žila na kojima se vrši ordinacijsko i ambulantno mjerenje arterijske krutosti (razlike u strukturi brahijalnih arterija na kojima se vrši oscilometrijsko mjerenje Mobil-O-Graph-om i Arteriograph-om, karotidnih i femoralnih arterija na kojima se vrši mjerenje SphygmoCor-om)
2. Rastojanje (udaljenost) između karotide i sternuma, te jugularne jame i ilijačnog grebena što može biti ovisno o tjelesnu masu i visinu bolesnika.
3. Različite softverske sisteme za konačnu procjenu.

1.2.5. Geni povezani s ranim vaskularnim starenjem

1.2.5.1. Geni povezani s RAAS

Ističu se promjene na intronu 16 (insercije ili delecije) gena za ACE. Delecija 287-bp na intronu 16 pokazala je utjecaj na arterijsku krutost kod bolesnika s AH i DM ali i u općoj populaciji, no sa suprotnim efektima. Dok osobe s D alelom imali značajno veću krutost u općoj populaciji, bolesnici sa t2DM i nekontroliranom AH s D alelom imaju sniženu arterijsku krutost (75,76).

Polimorfizam *1166C* gena ima različite efekte na centralne (dominantno elastične) i periferne (dominantno muskularne) arterije, a polimorfizam C alela u *1166C* genu pokazao je 35% veću arterijsku krutost u odnosu na osobe s AA alelom tijekom starenja posebno nakon 55-te godine života u periodu 16-godišnjeg praćenja prema rezultatima studije Benetosa i suradnika (77,78).

1.2.5.2. Geni za adrenergičke i estrogenske receptore

Aktivacija adrenergičkih receptora od strane SŽS-a može dovesti do povećane arterijske krutosti. Postoje tri vrste adrenergičkih receptora: 1 (ADRB1), 2 (ADRB2) i 3 (ADRB3). Pokazano je da su glicinski aleli od Arg389Gly polimorfizma u ADRB1 receptoru povezani s povećanom arterijskom krutošću kod pripadnika bijele rase, ali ne i kod pripadnika crne rase pretežno mlađe životne dobi. S druge strane, argininski aleli od Arg16Gly polimorfizma u ADRB2 i argininski aleli od Trp64Arg polimorfizma u ADRB3 su povezane s povećanom arterijskom krutošću kod mladih pripadnika crne rase, ali ne i pripadnika bijele rase (79,80).

Povezanost između polimorfizma gena za estrogenske receptore i arterijske krutosti se verificira u estrogenskim receptorima (ER- α , ER- β) i aromatazama (gen citohrom P19A1 *CYP19A1*). Studija provedena u odraslih žena u Japanu pokazala je da žene s T alelom (T-410C i T30C) i Ser10Ser polimorfizam *ER- α* gena, imaju veći PWV u usporedbi sa ženama s C alelom. Ova povezanost nije verificirana kod muškaraca što ukazuje na spolno specifičan efekt *ER- α* polimorfizma na arterijsku krutost (81). Još jedna populacijska studija je pokazala da su polimorfizmi, *T-410C* i *Ser10Ser* u vezi s AiX kao parametrom arterijske krutosti. U osoba s CC alelom verificiran je viši AiX. Navedeni polimorfizmi ipak nisu pokazali povezanost s PWV-om, spolno determiniranu (82).

1.2.5.3. Geni povezani s endotelinom, oksidativnim stresom i upalom

U studiji koja je obuhvatila osobe ženskoga spola s nekontroliranom AH prisustvo G alela A-231G polimorfizma na ETAR i GG alela Leu277Le polimorfizma u ETBR regiji imalo je značajno višu c-f PWV nego u usporedbi s ostalim grupama, no ovi rezultati nisu potvrđeni za osobe muškoga spola (83). PHACTR1 lokus *ET-1* gena je udružen s nekoliko vaskularnih bolesti među kojima je i povećana arterijska krutost (84).

Studije su ispitivale tioredoksin interagujući protein (engl. *Thioredoxin-Interacting Protein, TXNIP*) koji dovodi do povećane aktivacije oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije u AH (85). G-aleli u rs7212 regiji u TXNIP imaju značajno višu PWV nego CC homozigoti u populaciji bolesnika s DM u Brazilu, ali ne i u populaciji nedijabetičara što sugerira potencijalnu ulogu TXNIP u regulaciji arterijske krutosti kod bolesnika s DM (86).

Prisustvo C alela kod G-174C polimorfizma IL-6 promotora je povezan s povišenim c-fPWV. Studije kod mladih Amerikanaca su pokazale da polimorfizam, Ser29Asn i rs2244529 u selektin P gen (*SELP*) genu, Gly241Ag u genu interstanične adhezijske molekule-1 (engl. *Intracellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1*) i Asp693Asp u genu vaskularnog staničnog adhezijskog molekula-1 (engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1*) su bili prisutni u osoba s povišenim b-a PWV. Navedeno ukazuje da genske varijacije adhezijskih molekula mogu biti uključene u proces vaskularnog starenja (87).

1.2.5.4. Geni za elastin, kolagen i matriks mijeloproteinaze

U studiji A/G polimorfizma eksona 16 (Ser422Gly) u genu za elastin i A alel značajno smanjuju elasticitet karotidnih arterija u odnosu na GG homozigote. Drugi polimorfizam, A delecija u ELN3-ne transliranoj regiji je bila povezana s višim vrijednostima PWV u populaciji Japanaca (88). Minor C alel A44002C (Gln1334His) u genu kolagena tip-IV alfa-1 (*COL4A1*) genu je

povezan s povišenom c-f PWV (89). Zdrave osobe s T alelom *C-1562T* i glutamin alelom Arg279GIn u MMP-9 imaju veću serumsku koncentraciju MMP-9. U ovoj skupini ispitanika verificirana je povišena aortna PWV. Prisustvo *C-1562T* polimorfizma je verificirano i kod bolesnika s nekontroliranom AH i koronarnom bolešću. Ovaj tip polimorfizma je određen spolom i kao takav ima utjecaj na arterijsku krutost. Verificiran je kod žena u menopauzi ali ne i kod osoba muškoga spola (90).

1.2.6. Skraćenje telomera

Telomere su ponavljajuće sekvence nukleotida koje štite krajeve kromosoma i održavaju genomsku stabilnost. Čini se da su disfunkcija telomera i posljedična genomaska nestabilnost od ključne važnosti za starenje na staničnoj razini. Bolesti povezane sa starenjem i različiti sindromi ranog starenja, uključujući i EVA sindrom često su povezani sa skraćivanjem telomera (91).

Godine 1961. Hayflick i Moorhead definirali su analizirajući ljudske diploidne stanične linije koje se mogu uzgajati samo u ograničenome broju prolaza teoriju starenja telomeraza i Hayflickovu granicu.

Osnova za ovu teoriju je zapažanje da većina ljudskih somatskih stanica ne eksprimiraju telomerazu, enzim sposoban produljiti krajeve telomera ljudske DNK. Ljudska DNA polimeraza nije u stanju u potpunosti replicirati krajeve telomera DNA.

Dakle, svaka stanična dioba dovodi do progresivnoga skraćivanja DNA lanaca. Na kraju, u teoriji, to dovodi do stvaranja kodirajućih dijelova DNK. Kako bi se to izbjeglo, stanice ulaze u replikativno starenje nakon određenoga broja dioba i povezanog skraćivanja telomera, poznatog kao Hayflickova granica (92).

Kraća duljina telomera direktno je povezana s ranijom smrću od bolesti povezanih sa starenjem (osteoartritis, koronarna bolest) ali i s povećanom arterijskom krutošću i EVA sindromom, što je posebno izraženo kod osoba muškog spola starijih od 60 godina. Neke studije su pokazale da je duljina telomera nasljedna, te da prekomjerna ekspresija telomeraza može usporiti starenje, no isto tako povećati tumorogenezu (93,94,95).

1.2.7. Epigenetika ranoga vaskularnog starenja

Postoje različiti epigenetski mehanizmi koji na pozitivan ili negativan način utječu na proces vaskularnoga starenja: DNA metilacija, modifikacija histona, nekodirajuće RNA (96).

Studije su pokazale da se razine hipermetilacije na CpG regije u krvi leukociti mogu koristiti kao prediktivni biomarker rizika za neželjenje KV događaje kao što su infarkt miokarda i koronarna bolest. Slično tome, kod bolesnika s aterosklerozom verificirana je globalna hipometilacije DNA u leukocitima, glatkim mišićnim stanicama krvnih žila te u aterosklerotskim plakovima, što je zapravo odraz pretjerane ekspresije oštećenih gena. DNA hidroksimetilacija također je značajan epigenetski mehanizam.

Ten-metilcitozin-dioxygenase 2 (TET2) je jedan od enzima iz grupe enzima serina hidroksimetiltransferaza uključenih u oksidaciju 5- metilcitozin (5-mC) za stvaranje 5-hidroksimetilcitozina (5-hmC). Prekomjerna ekspresija TET2 smanjuje hiperplaziju tunike intime arterija. Modifikacija DNA rijetko utječe na vaskularno starenje preko jednoga enzimskog puta, već mijenja ekspresiju višestruke mreže gena. *DNMT1*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *TET2* i osjetljive komponente tih mreža ključne su mete vaskularnoga starenja. Smanjena *DNMT1* ekspresije događa se u replikativnim senescentnim glatkim mišićnim stanicama aorte i korelira sa stupnjem hipometilacije *COL15A1* (prekomjerno izražene u aterosklerotskoj leziji i lokalizirane u aterosklerotskom plaku), što je poveznica između epigenetske regulacije *DNMT1* sa *SMC* fenotipovima i stope prevalencije ateroskleroze (97). Histon acetiltransferaze (HAT) i histon deacetilaze (HDAC) su najčešće proučavani histonski modifikatori enzima u vaskularnom starenju. HAT-ovi prenose acetilnu skupinu na histonske proteine koji zauzvrat neutraliziraju naboj histona, te slabe njegovu interakciju s DNA (98). Ključnima za održavanje vaskularne funkcije reguliranjem nuklearne transkripcije i translacije gena u citoplazmi su se pokazale ncRNA. Razne klase ncRNA utječu na upalu, starenje, staničnu funkciju i diferencijaciju. Na primjer, miR-92a blokira endotelnu proliferaciju dok miR-24 potječe vaskularni stres. CircRNA stupa u interakciju s miRNA da formira regulatornu jedinicu circRNA-miRNA-mRNA, i povezivanje između komponenti ovoga sustava igra bitnu ulogu u razvoju vaskularnih bolesti mehanizmima stanične adhezije, imunološkoga odgovora i regulacije stanične adherencije (99).

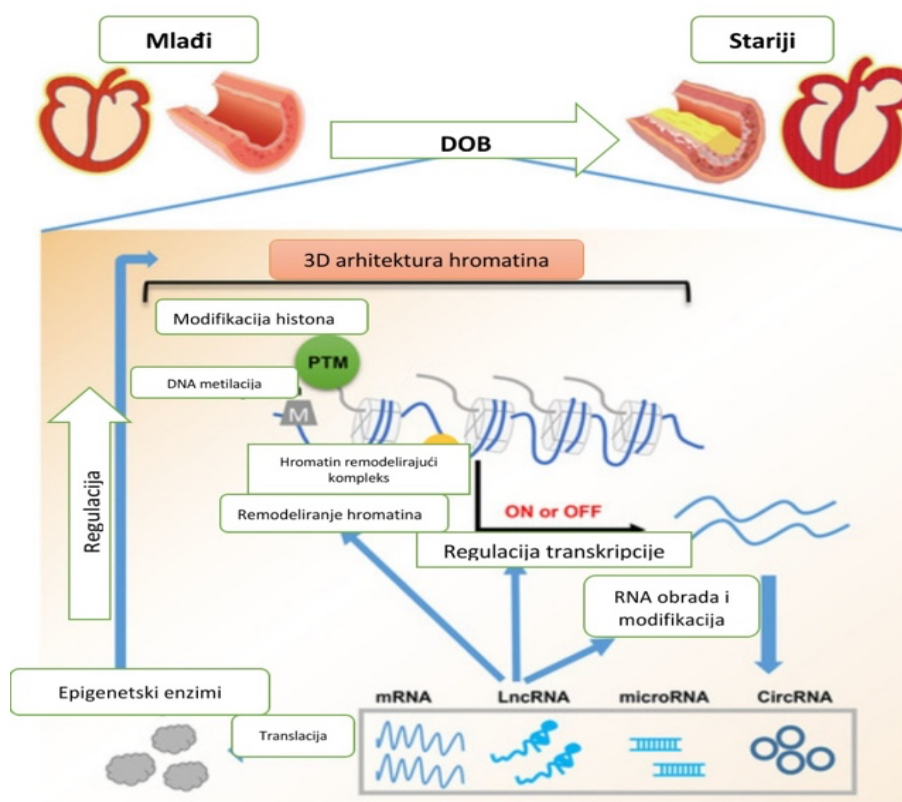
Različiti stilovi života mogu epigenetskim mehanizmima mijenjati stupanj vaskularnoga starenja. Kontinuirana i adekvatna tjelovježba povećava razine metilacije proupalnih čimbenika povezanih s apoptozom *CARD (ASC)* gena koji kodira IL-1b i IL-18 te na taj način suzbijaju upalu.

Drugi dokazi, pokazuje da histon metiltransferaza, *Smyd1*, ima protektivnu ulogu u procesu patološkoga vaskularnog remodeliranja. MikroRNA (poput miR-20a, miR-126, miR-210 i

miR-221/222) navodno reguliraju angiogenezu i održavanje vaskularnoga integriteta. Razine ovih molekula mijenjaju se nakon vježbe (100).

S druge strane pušenje cigareta, preko različitih epigenetskih mehanizama ima negativan utjecaj na ubrzano vaskularno starenje. Smanjene stope hidroksimetilacije DNA izravno je povezano s pušačkim statusom. Sastojci cigaretnoga dima poput propilen glikola, glicerina, aditiva direktno utječu na hipometilaciju LINE-1 ponavljajućih elemenata smanjenjem ukupne razine hidroksimetilacije DNA.

Hipometilacija je obično uzrokovana smanjenjem TET2 što dovodi do prekomjerne ekspresije gena LINE-1 (biomarker starenja). Smanjena ekspresija TET2 povezana je s AH i prekomjernom imunološkom aktivacijom (101).



Slika 3: Epigenetika ranog vaskularnog starenja. Preuzeto i prilagođeno prema Zhang i sur. (102)

mcRNA=mikro ribonuleinska kiselina, LncRNA=duga nekodirajuća ribonukleinska kiselina (engl. Long non-coding RNA), microRNA=mala, nekodirajuća ribonuleinska kiselina, CircRNA= cirkularna (kružna) rubonukleinska kiselina.

1.3. Nemodificirajući čimbenici rizika koji utječu na krutost krvnih žila

1.3.1. Mala porodna težina i krutost krvnih žila

Sinteza vlakana zida krvnih žila započinje u ranome fetalnom razvoju i maksimalna sinteza elastina se ostvaruje na kraju trudnoće (kasnije u trećem trimestru trudnoće). Količina sinteze elastina se smanjuje tijekom ranoga djetinjstva i puberteta. Ukoliko čimbenici okoliša tijekom ovoga perioda razvoja poremete sintezu i organizaciju elastina i kolagena, to može utjecati na mehaničku strukturu zida krvne žile.

Povećana izloženost neadekvatnim okolišnim čimbenicima tijekom gestacije i u ranome djetinjstvu mogu dovesti do metaboličkih i strukturnih maladaptacija koje utječu na preživljavanje fetusa ili preživljavanje u ranoj životnoj dobi, a mogu povećati rizik za nastanak kroničnih bolesti. Stoga zdravlje i nutritivni status majke tijekom trudnoće, dojenja i perioda ranoga djetinjstva mogu biti značajne determinante u razvoju struktura zida arterija, te mogu imati utjecaj na krutost krvnih žila, KV ishod i ukupan morbiditet i mortalitet (103).

Barkerova hipoteza sugerira da negativan utjecaj okoliša u periodu intenzivne fetalne organogeneze dovodi do povišenoga KV rizika kod djece koja su rođena s nižom porodnom težinom. Nedostatak ove hipoteze je da isključuje utjecaj pretermnskoga poroda, genskih čimbenika i postnatalnih utjecaja. Adolescenti rođeni prije termina imaju manji volumen klijetki, sistoličku i dijastoličku disfunkciju (104).

Studije su pokazale povezanost između porodne težine i povišenoga CAT-a u odrasloj životnoj dobi. Mogući mehanizmi povezanosti porodne težine i povišenog CAT-a nisu sasvim jasni. Čini se da sinteza elastina tijekom intrauterinoga zastoja u rastu (engl. *Intrauterine Growth Restriction, IUGR*) neadekvatna i smanjena, što dovodi do oštećenja strukture većih arterija kod djece rođene s malom porodnom težinom što je jedan od potencijalnih mehanizama povišenoga CAT-a, kao parametra centralne hemodinamike u odrasloj životnoj dobi. Rezultati ENIGMA studije koja je obuhvatila 882 ispitanika (prosječne dobi 21 godinu) su djelimično potvrdili navedeno. Glavni rezultat ove studije je pokazao da je manja porodna težina povezana s malim porastom CAT-a kod osoba muškog spola, ali ne i kod žena. Manja porodna težina nije bila povezana s povišenim kardijalnim minutnim volumenom (engl. *Cardiac Output, CO*) i SV no navedena povezanost je nestala nakon prilagodbe za veličinu tijela (105).

1.3.2. Pre-terminalski porod i krutost krvnih žila

Prema definiciji Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) preterminalski porod je porod prije 32. tjedna gestacije (106).

Incidencija preterminalskih poroda varira od 5-14% globalno, a tijekom zadnjih desetljeća raste i procjenjuje se da se svake godine oko 13 milijuna novorođenčadi rodi prije termina. Porodi prije termina su glavni uzrok perinatalnoga mortaliteta u siromašnim i u zemljama u razvoju. S boljim razvojem perinatalne i neonatalne skrbi u zadnjih nekoliko desetljeća raste i broj djece koja se rode prije termina, ali raste i njihovo preživljavanje neonatalne dobi te mogućnost da dožive odraslo životno doba je značajno veća nego ranije (107).

Kod djece i odraslih ljudi koji su rođeni prije termina ili nakon majčinske preeklampsije, prisutne su promjene u mikro i makrovaskularnim strukturama i najčešće se manifestiraju kao smanjenje veličine aorte, periferna kapilarna rezistencija, zadebljanje intime i medije, povećana arterijska krutost i oštećenje endotela krvnih žila (108,109).

Adekvatna angiogeneza je neophodna za razvoj svih organa i organskih sistema, a neadekvatna ili izmijenjena angiogeneza dovodi do povećane SVR i AH u odrasloj dobi. Najvjerojatniji mehanizam je neadekvatna sinteza elastina i izmijenjena endotelna funkcija. Recentne studije su istakle značaj endotelna faktora koji stimulira koloniju (engl. *Endothelial Colony Forming Cells, ECFC*) iz kostne srži kod preterminalski rođene djece. Ovaj faktor pogađa angiogenezu, fetalni rast i razvoj te mehanizme vaskularnoga oporavka. Studije su pokazale da je sinteza ovoga faktora snižena kod djece rođene prije termina u odnosu na djecu rođenu u terminu što je u vezi s poremećajem proliferacije i migracije endotelnih stanica i adekvatne angiogeneze (110, 111).

Kod osoba koje su rođene prije termina izmijenjena je funkcija i struktura kardiomiocita. U vrijeme rođenja formirano je definitivno 80% kardiomiocita. Nakon rođenja, broj kardiomiocita se smanjuje, dolazi do transformacije u smislu proliferacije odnosno hipertrofije. Kod poroda prije vremena većina kardiomiocita se nađe u neočekivanome okolišu što dovodi do tranzicijskih, adaptivnih hemodinamskih promjena. Kod djece rođene prije termina verificirano je nepravilno i hipertrofično sazrijevanje kardiomiocita što je predstavljeno s povećanom razinom triploidnih stanica, koje su biomarkeri disfunkcije kardiomiocita i intersticijske fibroze. Zastoj u fetalnome rastu i razvoju, te izlaganje fetusa hipoksiji vodi ka poremećaju kardiomiocita, hipertrofiji klijetki i dugoročno povećanome riziku za HF čime kod ovih bolesnika raste rizik za ukupni KV morbiditet i mortalitet (112,113,114).

1.3.3. Porod prije termina i rizik za poremećaj bubrežne funkcije

Nefrogeneza se završava između 34-36. tjedna gestacije. U zadnjem trimestru trudnoće, najčešće između 28 i 34. tjedna gestacije formirano je 60% nefrona. U slučaju poroda prije termina, nefrogeneza se završava aproksimativno 40 dana nakon poroda. Razvoj i ukupan broj nefrona ovisi o gestacijskoj dobi na porodu i o intrauterinom okolišu (115). Termin poroda i porodna težina su glavni čimbenici koji utječu na razvoj nefrona, ali niz drugih čimbenika (IUGR, poremećaj prehrane majke, gestacijski dijabetes, gestacijska izloženost glukokortikoidima i drugim lijekovima/toksinima) mogu dovesti do smanjenoga broja nefrona (116).

Prema Brenerovoj hipotezi, manji broj nefrona je uzrok glomerularne hiperfiltracije pojedinačnih nefrona (engl. *Single Nephron Glomerular Filtration Rate, SNGFR*) da bi se zadovoljile ekskretorne potrebe. Povišen je AT kako bi se omogućila adekvatna natriureza „tlačna natriureza“. Događa se niz adaptivnih hemodinamskih promjena koje su odgovorne za glomerularnu hipertenziju, glomerularnu i tubularnu hipertrofiju, te ukupnu renalnu hipertrofiju i renalnu leziju. Studije su pokazale da postoji ubrzano sazrijevanje te hipertrofija glomerula. Iako su ove studije provedena na animalnom modelu slični nalazi su verificirani i na autopsijskim nalazima u ljudi (117).

Rezultati meta-analiza koje su ispitivale između dugoročnih posljedice poroda prije termina na bubrežnu funkciju i strukturu ukazuju na postojanje očuvane eGFR i smanjenu veličinu bubrega (što je surogat marker mase nefrona) kod mlađih ljudi. No nije isključeno da se bubrežna funkcija značajno pogorša u ovoj vulnerabilnoj grupi bolesnika u periodu vremena (118).

Studija Lacklanda i sur. je pokazala u kohorti 2676 muškaraca i 1014 žena da je mala porodna težina povezana s povišenim rizikom za terminalni stadij KBB u usporedbi s normalnom porodnom težinom za žene ali ne za muškarce. Ista studija je pokazala da kod Afroamerikanaca i pripadnika bijele rase u jugoistočnim dijelovima SAD, postoji povezanost po tipu U krivulje između porodne težine i KBB, s najvišim omjerom bubrežnoga oštećenja u grupi bolesnika s najmanjom porodnom težinom (119).

1.3.4. Etnička pripadnost i krutost krvnih žila

Većina studija koje su istraživale razlike među različitim etničkim skupinama pokazale su da populacija afričkih pripadnika crne rase imaju veću krutost krvnih žila u odnosu na populaciju

pripadnika bijele rase u rasponu dobi od 6 do 70 godina. Povišene vrijednosti AT prate povećanu krutost krvnih žila u populaciji crne rase. Studije nisu pokazale da psihosocijalni čimbenici, kao što je rasizam u populaciji pripadnika crne rase, ili lošiji socioekonomski status imaju značajan utjecaj na krutost krvnih žila. Studije su pokazale utjecaj majčinskih čimbenika rizika u predikciji povećane vaskularne krutosti (120,121,122).

Kohortna studija s najmlađim ispitanicima dobi od 6 do 8 godina ispitala je razlike u krutosti krvnih žila između dječaka bijele i crne rase porijeklom iz južne Afrike. Studija je pokazala da je PWV (u svim regijama) veća kod dječaka crne u odnosu na dječake bijele rase, dok nije bilo statistički značajne razlike u ultrazvučnom mjerenju debljine karotidnih arterija (123).

Studija DASH je pokazala da su vrijednosti PWV slične kod stanovnika karipskog pojasa crne i bijele rase (prosječne dobi 21-23 godine), ali su vrijednosti PWV bile više u odnosu na druge etničke skupine (Afrikanci crne rase, Pakistanci, Bengladežani). U neprilagođenome modelu, populacija mladih žena u Africi, Karibima i Indiji crne i žute rase je imala manju arterijsku krutost u usporedbi s mlađim ženama slične dobi, pripadnicama bijele rase (124).

Studija PREDICT provedena u južnoj Africi, koja je uključila mlade normotenzivne ispitanike crne i bijele rase (prosječne dobi 24,2 godine) nije pokazala razliku u c-f PWV među navedenim etničkim skupinama (125).

1.3.5. Spol i krutost krvnih žila

Regulacija krutosti krvnih može uključivati i utjecaj spolnih hormona na različite mehanizme među kojima se izdvajaju promjene na ECM-u, glatkim i endotelnim stanicama, te utjecaj na oksidativni stres i upalu. Ovisno o predominaciji hormonskoga utjecaja ovi se mehanizmi razlikuju kod osoba muškoga i ženskoga spola (126).

U prijepubertetskom periodu, žene imaju veću krutosti krvnih žila, u odnosu na osobe muškoga spola iste dobi. Nakon puberteta krutost krvnih žila se smanjuje kod žena, te raste kod osoba muškoga spola, što je nedvosmislena potvrda selektivnoga i fluktuirajućega učinka spolnih hormona u prvom redu estrogena na krutost krvnih žila. To ukazuje na potencijalni učinak spolnih hormona na ukupan razvoj organizma i KV sustava (127, 128).

Kod muškaraca starije životne dobi hipogonadizam je povezan s povećanom krutošću u centralnim i perifernim krvnim žilama, dok nadoknada testosterona smanjuje PWV. S druge strane, blokada produkcije testosterona u cilju liječenja karcinoma prostate povećava krutost krvnih žila. Uzimajući u obzir rezultate ovih studija može se zaključiti da testosteron ima

protektivnu ulogu kod muškaraca djelujući pozitivno i na krutost krvnih žila i na ukupan KV rizik (129).

Estrogen se veže na dva estrogenska receptora ER- α i ER- β te tako inicira genski odgovor, dok G-protein vezani endoplazmatični retikulum (GPER) inducira signalizaciju. Prema rezultatima dosadašnjih studija nije otkriveno koji je estrogenski receptor odgovoran za njegovo vaskuloprotektivno dejstvo. S druge strane genska delecija endotelno ER-alfa povećava krutost krvnih žila u oba spola što sugerira da genska regulacija ovog receptora ima značajnu ulogu u vaskularnome remodeliranju (130).

Estrogen ostvaruje svoje učinke na krutost krvnih žila brojnim mehanizmima:

1. Smanjuje količinu GAGova u aorti kod ovariektomiranih štakora i smanjuje sintezu proteoglikana i ostvaruje svoje efekte preko transkriptornih mehanizama, smanjujući ekspresiju gena za proteoglikane kao i enzime uključene u njihovu sintezu. S druge strane budući da je sinteza proteoglikana inhibirana od strane antioksidanata, estrogen može regulirati proteoglikane smanjujući razinu oksidativnog stresa (131).
2. Povećava sintezu NO u endotelnim stanicama krvnih žila. Studije su pokazale da kod postmenopauzalnih žena administracija estrogena ili kofaktora NO sintetaze tetrahidrobiopterina povećava rastezljivost karotidnih arterija. Estrogen povećana endotelnu sintezu NO membranskim signalnim putevima preko ER- α receptora ili procesom transkripcije preko ushodne regulacije mRNA neophodne za sintezu endotelne NO sintetaze. Povećava sintezu NO bi-drekciono, smanjenom produkcijom ER- α i povećanom produkcijom ER- β preko transkripcijskih mehanizama (132).
3. Studije su pokazale da estrogen ima utjecaj i na oksidativni stres, tj. povećanu sintezu ROS, te je bitna determinanta vaskularne funkcije i vaskularnoga remodeliranja i pomoću ovog mehanizma. Najznačajnija baza ROS-a je NADPH oksidaza u endotelnim i glatkomišićnim stanicama, te u mitochondrijama. Dok ROS potpomaže vaskularno remodeliranje, estrogen inhibira vaskularnu leziju potenciranu ROS-om. Infuzija askorbinske kiseline poboljšava rastezljivost karotidnih arterija kod postmenopauzalnih žena, dok menopauzom induciran oksidativni stres promovira povećanu vaskularnu krutost (133,134).
4. Estrogen promovira vaskuloprotektivne antiupalne efekte, smanjujući sintezu pro-upalnih citokina (IL-1 β , IL-6 i TNF- α). Smanjena sinteza estrogena direktno je povezana s povećanom produkcijom navedenih pro-upalnih citokina. Ovariektomija povećava produkciju TNF- α , kao i IL-17, ključnoga modulatora IL-1, IL-6 i TNF- α .

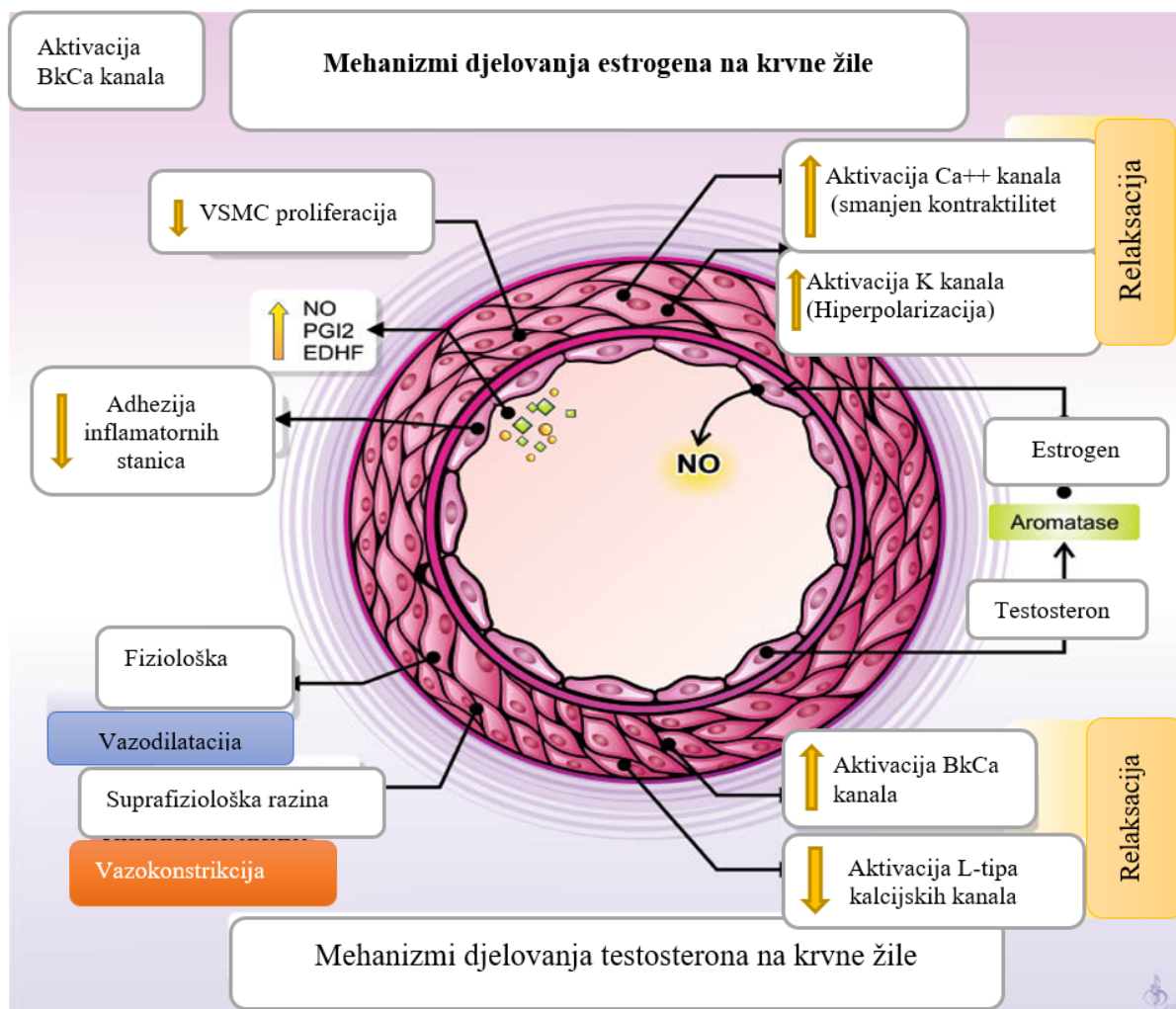
Postoje dokazi o supresivnome efektu androgena na makrofagni ($M\phi$) sustav što može biti objašnjenje za razlike među spolovima kod upalnoga odgovora (135,136).

S druge strane efekti testosterona se ostvaruju suprotnim mehanizmima:

1. Testosteron smanjuje sintezu kolagena u kardijalnim fibroblastima, dok povećava GAGs u glatkomišićnim stanicama (137).
2. Androgeni receptori su prisutni u timusu, tako da testosteron dovodi do supresije imunoga sustava smanjujući produkciju i B i T limfocita. Promjene u imunološkome odgovoru mogu povećati krutost krvnih žila (138).
3. Populacijske studije su pokazale da niža serumska razina testosterona dovodi do endotelne disfunkcije kod muškaraca, dok aplikacija testosterona povećava oslobađanje endotelin-oslobađajućeg relaksirajućeg čimbenika koji poboljšava vazodilataciju kod hipogonadalnih muškaraca. Smanjena razina testosterona dovodi do zadebljanja intime i medije u zajedničkoj karotidnoj ateriji kod muškaraca s metaboličkim sindromom (139, 140).

Utjecaj hormonske supstitucijske terapije na remodeliranje velikih arterija može biti različito. Kombinirana terapija estrogena i progestina ima pozitivan učinak na karotidni intima-medija odnos kod zdravih žena te kod žena s hiperkolesterolemijom (141).

S druge strane, postoje jasni dokazi da testosteron povećava elasticitet krvnih žila i smanjuje arterijsku krutost kod osoba muškog spola, što je naročito pokazano u studijama gdje je verificiran pozitivan dugoročni efekt testosteronske supstitucijske terapije na endotelnu funkciju i arterijsku krutost kod muškaraca s nedostatkom testosterona (142,143,144).



Slika 4: Mehanizam djelovanja spolnih hormona na strukture krvnih žila. Preuzeto i prilagođeno prema 145.

VSCM=glatke mišićne stanice (engl. *vascular smooth muscle cells*), PGI2- prostaglandin I2, EDHF= hiperpolarizirajući čimbenik podrijetla endotela (engl. *endothelium-derived hyperpolarizing factor*),

1.4. Modificirajući čimbenici rizika i krutost krvnih žila

1.4.1. Socioekonomski čimbenici i krutost krvnih žila

Povezanost između socioekonomskog statusa i ukupnoga KV rizika je poznata. Istraživanja su pokazala da kod osoba s lošijim socioekonomskim statusom postoji povećani rizik za ukupni KV morbiditet i mortalitet (146, 147, 148).

Postoji nekoliko mehanizama pomoću kojih se može objasniti moguća povezanost lošijega socioekonomskog statusa i povećane arterijske krutosti, te povećanog KV rizika:

1. Neadekvatni životni stil vezan prije svega za prehrambene navike i loš zdravstveni odgoj. Ove se nezdrave navike prenose iz djetinjstva u odraslo životno doba. Postoji međusobna

povezanost između socioekonomskoga statusa, čimbenika KV rizika i markera krutosti krvnih žila (149). Studije su pokazale da postoji povezanost između tradicionalnih čimbenika rizika u djetinjstvu s lošijim socioekonomskim statusom i zadebljanjem karotidnih arterija u odrasloj životnoj dobi (150).

Od kardio-metaboličkih čimbenika rizika, povišeni AT se smatra najznačajnijim prediktorom arterijske krutosti u odrasloj životnoj dobi. Bolji socioekonomski status u djetinjstvu, te zdraviji životni stil roditelja je povezan s onima elementima koji poboljšavaju kardio-metaboličko zdravlje u odrasloj dobi kao što su povećana konzumacija voća i povrća te viša razina tjelevoježbe.

Navedeni čimbenici životnoga stila pokazuju povezanost s krutošću krvnih žila u kasnijoj životnoj dobi, te se ovim može dijelom objasniti povezanost između socioekonomskoga statusa u djetinjstvu i arterijske krutosti u odrasloj životnoj dobi (151,152).

2. Lošiji socioekonomski status je povezan s povećanom sintezom kortizola i kateholamina, tzv. „hormona stresa“ koji preko živčano-humoralnih simpatičkih mehanizama ostvaruju svoj učinak na vaskularnu krutost (153).

3. Ranija i veća stopa hospitalizacija zbog infekcija u djetinjstvu je povezana s većim brojem KV čimbenika rizika u odrasloj životnoj dobi (154).

4. Dva značajna čimbenika rizika koja mogu utjecati na arterijsku krutost a u vezi su s lošim socioekonomskim statusom su konzumacija alkohola i pušenje. Povećana konzumacija alkohola i pušenje cigareta pokazuju obrnutu povezanost sa socioekonomskim statusom. Povećana konzumacija alkohola i arterijska krutost su u direktnoj korelaciji (155).

Pušenje cigareta s druge strane može dovesti do povećane arterijske krutosti različitim patofiziološkim mehanizmima od kojih ključnu ulogu ima oksidativni stres. Posebno nepovoljan utjecaj na arterijsku krutost može imati aditivni učinak konzumacije alkohola i pušenja cigareta (156).

Navedeno je potvrdila i studija Puolakka i sur. koja je obuhvatila 2556 ispitanika. Analizirani su podaci socioekonomskoga statusa kod ispitanika dobi od 3 do 18 godine života i mjerena je rastezljivost karotidnih arterija tada i 21 do 27 godina kasnije u odrasloj dobi.

Rezultati ove studije su pokazali da su kod djece koja potječu iz obitelji s višim socioekonomskim statusom, imaju manju arterijsku krutost (mjerenu s PWV) (157).

Socioekonomski status u djetinjstvu ima utjecaj na KV ishod odnosno na arterijsku krutost u odrasloj životnoj dobi, što je u direktnoj vezi s lošim životnim navikama stečenim u djetinjstvu (prehrambene navike, tjelevoježba, pušenje cigareta i konzumacija alkohola).

1.4.2. Pretilost i krutost krvnih žila

Pretilost je glavni globalni javno-zdravstveni problem s dramatičnim porastom u zemljama u razvoju. Prema podacima radne skupine „Global Burden of disease Study“ iz 2019 broj bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću je porastao između 1980. i 2013. godine sa 28,8% na 36,9% kod muškaraca i sa 29,8% na 38% kod žena (158). Prekomjerna tjelesna masa i pretilost direktno su u vezi s povećanom učestalošću KV bolesti kao što su AH, koronarna bolest, HF, atrijska fibrilacija (FA), šećerna bolest tip 2 (engl. *Diabetes Mellitus Type 2, t2DM*), dislipidemija i OSA sindrom (159).

Uzimajući u obzir navedene fenomene, procijena krutosti krvnih žila kod ove grupe bolesnika može biti značajan marker za ukupnu procjenu KV morbiditeta i mortaliteta, te ukupnoga mortaliteta u ovoj grupi bolesnika. Različiti su patofiziološki mehanizmi koji dovode do povećane krutosti krvnih žila kod pretilih bolesnika.

1.4.2.1. Hiperinzulinemija i neadekvatna aktivacija RAAS

Inzulinska rezistencija (IR) povezana s hiperinzulinemijom dovodi do povećanja učestalosti KV bolesti i KBB, te kod bolesnika s pretilošću češće dolazi do razvoja kardioresalnoga sindroma. Ova hipoteza je podržana studijama koje su pokazale smanjene vazodilatacije kao odgovor na inzulin. Povećana IR i krutost krvnih žila kod pretilih bolesnika, nastaju kao posljedice mehanizama koji aktiviraju RAAS. Povećana sinteza Ang II kao rezultat dijete s visokim unosom fruktoze ističe značaj aktivacije RAAS u promociji KV remodeliranja i povećane arterijske krutosti. Kao glavni mehanizam kojim se objašnjava uloga RAAS u povećanju arterijske krutosti, posebno kod pretilih žena zbog povećanog uzimanja hrane, izdvaja se mehanizam povećane stanične ekspresije mineralokortikoidnih receptora što su pokazali rezultati nekih recentnih studija. U prilog navedenom, rezultati studija su pokazali da primjena mineralokortikoidnih antagonista na eksperimentalnome modelu poboljšava KV ishod (160).

Aktivacija RAAS od strane ET-1 je jedan od potencijalnih mehanizama koji dovodi do vaskularnog remodeliranja i povećane krutosti krvnih žila (161).

1.4.2.2. Povećana aktivacija simpatičkoga živčanoga sustava

Pretilost je najčešće povezana s povećanom aktivacijom simpatičkoga živčanoga sustava (SŽS) koji je glavni dodatni čimbenik koji dovodi do povećane krutosti krvnih žila i AH. Hiperinzulinemija, hiperleptinemija, neadekvatna aktivacija RAAS, disfunkcija baroreceptora su stanja koja su u direktnoj vezi s neadekvatnom aktivacijom SŽS (162).

1.4.2.3. Uloga adipocita

Adipozno tkivo je metabolički aktivno tkivo koje luči bioaktivne molekule i hormone. Najznačajnije metabolički aktivne molekule i hormoni porijekla adipoznog tkiva su: TNF- α , IL-6, angiotenzionogen, aldosteron-stimulirajući faktor, aldosteron, adiponektin, di-peptilid peptidaze 4 (DDP-4), leptin, monocitni hemotaksični protein-1 (MCP-1). Povećana razina proupalnih citokina može dovesti do poremećaja inzulinske osjetljivosti te povećava mobilnost i aktivaciju proupalnih imunih stanica u zidu krvne žile što može dovesti do povećane krutosti krvnih žila. Povećana lipolitička aktivnost u viscelarnomu adipoznom tkivu u inzulinsko-rezistentnom stanju vodi ka povećanoj sintezi slobodnih masnih kiselina. Slobodne masne kiseline inhibiraju inzulinsku stimulirajuću preuzimanje glukoze te metaboličku aktivnost inzulina u adipoznom tkivu i vaskularnim strukturama. Smanjena IR, metabolička signalizacija u ECM vodi ka redukciji proizvodnje NO, što posljedično povećava krutost ECM-a i dovodi do povećane vaskularne krutosti (163,164).

1.4.2.4. Prehrana bogata fruktozom

Prehrana bogata fruktozom dovodi do povećane sinteze mokraćne kiseline. Značajan mehanizam je promocija oksidativnoga stresa gdje značajnu ulogu može imati ksantin oksidaza (XO) koja vodi do oksidativnog stresa i povećane krutosti krvnih žila kod prehranom bogatom fruktozom inducirane pretilosti (165).

1.4.3. Inzulinska rezistencija i krutost krvnih žila

Kod bolesnika s DM, KV rizik raste desetljećima prije prvih kliničkih manifestacija bolesti. Povećan KV rizik ne može se u potpunosti objasniti tradicionalnim čimbenicima rizika. Vaskularne lezije (predstavljene s povećanom krutošću krvnih žila) kod bolesnika s IR razvijaju se postepeno kod asimptomatskih bolesnika i jedan su od prvih znakova povećanoga KV rizika (166). Dug period IR i latentne vaskularne lezije prethode pojavi DM povećavajući KV rizik prije same kliničke pojave bolesti. Vaskularne lezije u okviru IR dovode do strukturnih i funkcijskih poremećaja u ciljnim organima što ima važan prediktivni značaj za buduće KV ishode (167).

Glatke mišićne stanice mehanizmima kontrakcije i relaksacije omogućuju adekvatan krvni protok u fiziološkim uvjetima. Normalne endotelne stanice sintetiziraju vazoaktivne tvari koje modeliraju aktivnost glatkih mišićnih stanica.

Među njima su najznačajniji:

- 1) *NO koji regulira vazodilataciju,
- 2) acetilholin, endogeni transmitter koji povećava proizvodnju *NO te inducira endotel-neovisnu vazodilataciju.

Kao odgovor na povećan krvni protok, glatke mišićne stanice se relaksiraju s ciljem vazodilatacije i prilagodbe. Kod bolesnika s IR kao odgovor na metaholin-hlorid, koji je muskarinski supstrat, porast krvnoga protoka je manji u odnosu na one koji imaju adekvatnu inzulinsku osjetljivost. Odgovor arterija na egzogene izvore *NO kao što su natrij nitroprusid, nitroglicerol i nitrat je oštećen kod bolesnika s IR (168).

Studije su pokazale da se kod pretilih djece nakon programa od osam mjeseci tjelevoježbi poboljšava protokom posredovana vazodilatacija što korelira s poboljšanjem IR (169).

Sa starenjem se povećava IR i to može biti glavna patofiziološka determinanta vaskularnoga starenja kod osoba starije životne dobi. Kod zdrave djece i adolescenata u općoj populaciji IR je neovisno povezana s povećanom krutošću arterija (c-f PWV) u usporedbi s kontrolnom grupom. Ista neovisna povezanost IR sa subkliničkim oštećenjem ciljnih organa potvrđena je kod zdravih pojedinaca u četiri etničke grupe (nehispanskih bijelaca, afroamerikanaca, hispanskih i američkih kineza) u multietničkoj studiji ateroskleroze.

Kod pretilih djece i adolescenata, verificiran je značajan i neovisni učinak IR na vaskularnu funkciju. Ispitanici s IR su pokazali povećanu vaskularnu krutost (mjerenu aortnim PWV) u odnosu na kontrolnu grupu (170).

S druge strane, IR pokazuje povezanost s povećanim zadebljanjem intime i medije zida arterija kod asimptomatskih pojedinaca, što se ne može objasniti tradicionalnim čimbenicima rizika. Navedena povezanost mogla bi ukazivati da IR ima značajnu ulogu u razvoju inicijalnih vaskularnih lezija (171). Mnoge prospektivne studije su pokazale da je povećana krutost krvnih žila snažan prediktor KV morbiditeta i mortaliteta, te ukupnoga mortaliteta kod asimptomatskih pojedinaca u općoj populaciji, ali i kod osoba s IR, te t2DM. Ova povezanost je mnogo snažnija i neovisna je od tradicionalnih čimbenika rizika. Prediktivna uloga krutosti krvnih žila veća je kod ispitanika koji bazično imaju veći KV rizik, kao što su bolesnici s t2DM, AH, KBB, koronarnom bolešću, u usporedbi s bolesnicima koji su niskog KV rizika (opća populacija) (172).

Prema rezultatima mnogih studija, postoji jasna povezanost između IR i subkliničkih KV bolesti koje nije bilo moguće objasniti tradicionalnim KV čimbenicima rizika kao što su npr. dislipidemija ili pušenje cigareta, te bi se ova direktna povezanost mogla objasniti vaskularnim

lezijama, te povećanom krutošću krvnih žila. Patofiziološki mehanizmi koji ukazuju na vaskularne lezije povezane s IR nisu potpuno jasni.

Vaskularne lezije kod bolesnika s IR počinju u prvim desetljećima života te bi hipotetski uključivale poremećaj vazodilatacije, gubitak elasticiteta zida krvnih žila, zadebljanje intime i medije zida krvnih žila. Subkliničke vaskularne lezije povezane s IR imaju visoku prediktivnu vrijednost u smislu KV ishoda (173).

1.4.4. Dislipidemija i krutost krvnih žila

Ukupni kolesterol, trigliceridi, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol imaju značajnu i ulogu u nastanku KV bolesti. LDL-kolesterol se smatra jedinom od najznačajnijih prediktora KV bolesti, te je njegovo smanjenje važno za prevenciju KV bolesti i često je terapijska meta u cilju poboljšanja KV rizika (174).

Prema smjernicama Europskog društva za kardiologiju (engl. *European Society of Cardiology, ESC*) iz 2016. godine u liječenju dislipidemija, LDL-kolesterol treba biti prvi terapijski cilj dok se liječenje ostalih komponenti lipida treba razmotriti samo u posebnim slučajevima. Dislipidemija potpomaže proces ateroskleroze te tako utječe na vaskularnu krutost (175).

Inzulinska rezistencija potpomaže oksidativni stres stvaranjem slobodnih kisikovih i dušikovih oksida, stimulira vezanje LDL-kolesterola u intimu zida arterije, te ekscesivnu akumulaciju u arterijski zid što u konačnici dovodi do povećane arterijske krutosti. Recentne studije su pokazale da je non-HDL-kolesterol u vezi s endotelnom disfunkcijom. Visoke razine kolesterola, posebno non-HDL-kolesterola mogu proći kroz endotelnu barijeru te dovesti do akumulacije pjenastih stanica i povećati broj M ϕ . Patofiziološki mehanizam koji dovodi do povećane arterijske krutosti kod dislipidemija je formiranje aterosklerotskih plakova. Dislipidemija je direktno povezana s oksidativnim stresom i kroničnom upalom.

Visoke razine LDL-kolesterola infiltriraju posebne zone zida krvne žile, te nakon internalizacije bivaju fagocitirani od strane M ϕ što vodi do nakupljanja i oksidacije LDL-kolesterola. Oksidirani LDL-kolesterol potpomaže endotelnu disfunkciju što vodi ka povišenoj arterijskoj krutosti (176).

Iako je LDL-kolesterol neovisni čimbenik rizika za KV događaje i značajan element u ukupnoj procjeni KV rizika, i predstavlja glavnu komponentu aterosklerotskoga plaka, recentne studije su pokazale slabu ili neznatnu povezanost između LDL-kolesterola i PWV. Sve je veći značaj lipidne komponentne non-HDL (koji je zapravo razlika između ukupnog kolesterola-(HDL-kolesterola)) uz hipotezu da je bolji prediktor KV ishoda od LDL-kolesterola. Ovo se može

objasniti time da LDL-kolesterol nije jedini lipoprotein koji ulazi u zid arterija i promovira razvoj ateroskleroze. Apolipoprotein B (Apo-B) je direktan induktor aterogenih lipoproteina i visoko korelira s non-HDL. S tim u vezi može se zaključiti da je non-HDL-kolesterol potencijalni lipidni surogat marker arterijske krutosti (177,178).

1.4.5. Hiperuricemija i krutost krvnih žila

Mokraćna kiselina je završni produkt metabolizma purina. Dok je hiperuricemija tradicionalno povezana s pojavom gihta, asimptomatska hiperuricemija je česta pojava u metaboličkom sindromu, t2DM, KBB i AH (179).

Epidemiološke studije su pokazale da je hiperuricemija prediktor KV morbiditeta i mortaliteta. Mokraćna kiselina dovodi do metaboličkih poremećaja koji povećavaju KV rizik. Dokazana je i direktna povezanost tj. utjecaj mokraćne kiseline na KV bolesti (180).

Mokraćna kiselina ima moćan antioksidativni potencijal tako što uklanja radikale ROS-a. U eksperimentalnom modelu bubrežne bolesti, hiperuricemija dovodi do poboljšanja endotelne funkcije. Na humanom modelu intravenska administracija urata poboljšava endotelnu funkciju, smanjuje oksidativni stres i povećava antioksidativni potencijal (181).

Snižena razina mokraćne kiseline uvjetovana smanjenom razinom *URATI* (proksimalni stanični transporter) je udružen s *SLC22A12* mutacijom i uzrokuje poremećaj endotelne funkcije. U posebnim uvjetima, mokraćna kiselina inducira oksidativni stres, endotelnu disfunkciju i potencira upalu i fibrozu. Utjecaj mokraćne kiseline na oksidativni stres je dokazan na eksperimentalnom modelu. Hiperuricemija smanjuje sintezu dušikovih oksida u endotelnim stanicama i smanjuje njihovu aktivnost. Aktivacija RAAS preko mokraćne kiseline može smanjiti koncentraciju kisikovih i dušikovih radikala.

Smanjenje bioraspoloživosti dušikovih radikala, povećava vaskularni tonus i može dovesti do povećane krutosti krvnih žila. RAAS je također odgovoran za povećanu krutost citoskleta u endotelnim stanicama te potenciraju fibrozu ECM-a. Oksidativni stres može potencirati Ang II, i TGFβ-1. TGFβ-1 inducira sintezu proteoglikana, fibronektina i sintezu kolagena koji povećava krutosti zida krvne žila. Oksidativni stres induciran mokraćnom kiselinom može stimulirati produkciju ET-1 koji potencira povećanje krutosti zida krvnih žila.

Mokraćna kiselina inducira transkripciju nuklearnoga faktora (Nf)κB koji ima proupalne i proaterogene učinke. Urati stimuliraju sintezu C-reaktivnog proteina i sintezu proupalnih citokina, uključujući TNF-α. C- reaktivni protein stimulira sintezu staničnih adhezijskih molekula pospješujući staničnu apoptozu dovodeći do endotelne disfunkcije i povećane

krutosti krvnih žila. Urati induciraju propadanje glikokaliksa što dovodi do povećanoga oksidativnog stresa, smanjuju bioraspoloživost dušikovih oksida (182).

Dva glavna mehanizma koja objašnjavaju povezanost između hiperuricemije i povećane krutosti krvnih žila podrazumijevaju:

- (i) mehanizam koji je neovisan od uratnih kristala;
- (ii) mehanizam koji je zavisian od uratnih kristala.

Solubilna mokraćna kisjelina može ući u zid krvne žile preko uratnog transportera glukozni transporter tip 9 (GLUT9) ili preko URAT-1 (engl. *Voltage Driven Urat Eflux Transporter-1*) izazivajući intrastaničnu upalu i oksidativni stres.

Kasnije su uratni kristali fagocitovani od vaskularnih M ϕ . Inflamozomi aktiviraju pro-IL-1 β u aktivan oblik IL-1 β , koji inducira upalu i formiranje kolagena (183).

Enzim XO koji katalizira finalne korake purinskoga katabolizma kod sinteze urata može dovesti do vaskularne lezije, neovisno od urata. XO je eksprimirana na endotelnim stanicama i uključena je u progresiju ateroskleroze dok inhibicija XO može smanjiti proaterogene medijatore i vaskularnu leziju (184).

1.4.6. Pušenje cigareta i krutost krvnih žila

Pušenje cigareta predstavlja ogroman javno-zdravstveni problem u cijelom svijetu te jedan od vodećih uzročnika morbiditeta i invaliditeta. Prema podacima SZO svakih 6 sekundi jedna osoba umre od posljedica pušenja. Pušenje cigareta je uzrok smrti kod jedne od pet osoba globalno. Prema recentnim podacima SZO pušenje cigareta ubije polovinu pušača globalno i to je 8 milijuna smrti godišnje. Jedan je od glavnih čimbenika KV morbiditeta i mortaliteta (185).

Pušenje cigareta, odnosno izloženost duhanskome dimu je jedan od najznačajnijih i najkompleksnijih tradicionalnih čimbenika rizika, jer se u duhanskom dimu nalazi oko 4000 tvari različite razine toksičnosti (186). Osnovni mehanizam preko kojega pušenje cigareta ima negativne učinke na elasticitet krvnih žila povećavajući arterijsku krutost uključuje aktivaciju oksidativnoga stresa i kroničnu upalu.

Postoji čitav niz dokaza koji ukazuje da pušenje cigareta oštećuje endotel smanjujući bioraspoloživost •NO potencirajući procese oksidativnoga stresa i upale. Remeti se vazodilatacija, antiupalni i antioksidativni procesi, za koje je odgovorna povećana sinteza i bioraspoloživost •NO. U slučaju smanjene produkcije •NO kao posljedice pušenja cigareta nastaje kontinuirani oksidativni stres koji dovodi do endotelne disfunkcije i formiranja

aterosklerotskih plakova što vodi do strukturnih promjena zida krvnih žila i to se u konačnici manifestira povećanom krutošću krvnih žila (187).

Studije su pokazale da pušenje cigareta ne pogađa samo arterijski sustav povećavajući krutost krvnih žila no također pogađa i venski sustav s češćim tromboembolijskim događajima (188). Rezultati studije Hahada i sur. su potvrdili su u populaciji 15010 ispitanika direktnu povezanost između broja popušanih cigareta i povećane krutosti krvnih žila. Povezanost između pušenja cigareta i povišene krutosti krvnih žila bila je značajnija kod muškaraca, dok je veća značajnost kod žena verificirana u smislu povećanja AiX (189).

Studija Ikonomidisa i sur. obuhvatila je 70 aktivnih pušača s ciljem usporedbe utjecaja konvencionalnih i e-cigareta na oksidativni stres i vaskularnu krutost.

Rezultati ove studije su pokazali da pušenje e-cigareta bez nikotina rezultira manjim porastom arterijske krutosti u usporedbi s onima koji su pušili cigarete s nikotinom. Zamjena konvencionalnih cigareta s e-cigaretama rezultira smanjenjem i CAT-a i PWV-a. Rezultati ove studije ukazuju da zamjena konvencionalnih cigareta s e-cigaretama može biti učinkovita kod medicinski nadziranog programa prestanka pušenja cigareta. Isti autori su ispitivali i učinak cigareta na bazi grijanog duhana (engl. *Heat-Not Burn, HNB*) u komparaciji s standardnim cigaretama u studiji koja je obuhvatila 22 pušača prosječne dobi od 33 godine. Uočeno je pogoršanje parametara krutosti krvnih žila nakon započinjanja pušenja HNB cigareta u odnosu na grupu koja je pušila konvencionalne cigarete (190).

Kod mladih ljudi značajan je aditivni učinak koji je povezan s istodobnim konzumiranjem alkohola, dok upotreba elektroničkih cigareta bez nikotina smanjuje arterijsku krutost, što nije pokazano u usporedbi cigareta na bazi grijanog duhana u usporedbi sa standardnim cigaretama.

1.5. Krutost krvnih žila i oštećenje ciljnih organa

1.5.1. Krutost krvnih žila i periferna arterijska bolest

Periferna arterijska bolest (PAB) se definira kao kronične opstruktivne aterosklerotske promjene u arterijama donjih ekstremiteta. Kod bolesnika starije životne dobi, te kod onih s tradicionalnim čimbenicima rizika za KV bolesti verificirana je visoka incidencija PAB. Smatra se značajnim čimbenikom KV morbiditeta i mortaliteta i pogađa preko 230 milijuna ljudi globalno (191).

Periferna arterijska bolest je definirana pomoću gležanjnsko-brahijalnog indeksa (engl. *Ankle-Brachial Index, ABI*). Ukoliko je ABI indeks manji od 0,9, onda je to pokazatelj sistemske

bolesti i ukazuje da je poremećena sprovodna funkcija arterija, ali i struktura u smislu oštećenja endotelnih stanica, kao i drugih strukturnih elemenata krvnih žila. Povećanje krutosti centralnih arterija može dovesti do različitih hemodinamskih posljedica, kojima se djelimično može objasniti zašto je arterijska krutost prediktor KV rizika (192).

Ukupni KV mortalitet i morbiditet značajno rastu u bolesnika s PAB a to je dijelom povezano s povećanom krutošću krvnih žila. Studija Scandale i sur. koja je obuhvatila 231 bolesnika s PAB i 167 bez PAB je pokazala da je u grupi bolesnika s PAB-om dob bila prediktor KV mortaliteta dok je aortna PWV bila dobar prediktor ukupnoga mortaliteta u 5-godišnjem praćenju (193).

1.5.2. Krutost krvnih žila i zadebljanje karotidnih arterija

Rezultati studija pokazali su da su zadebljanje intime i medije karotidnih arterija markeri povišenog KV rizika kod bolesnika koji već imaju neku vaskularnu bolest ili neki od čimbenika KV rizika. Povišen KV rizik te ukupni mortalitet su linearno povezani sa zadebljanjem karotidne intime i medije. Direktna povezanost ITM karotidnih arterija s KV rizikom je potvrđena prema rezultatima mnogih studija (British Heart Study, Framingham i EPOZ skorovi rizika). Uočena je povezanost između IMT u bolesnika s manjim i umjerenim KV rizikom, dok je zadebljanje intime i medije karotidnih arterija prema studiji Simonsa i suradnika povezano i s povećanim KV rizikom u grupi bolesnika s povišenim i izrazito povišenim KV rizikom (194).

1.5.3. Krutost krvnih žila i albuminurija

Albuminurija je pokazatelj ranoga bubrežnog oštećenja u smislu oštećenja glomerularnih endotelnih stanica, ali je također važan pokazatelj generalizirane endotelne lezije, odnosno vaskularne disfunkcije. Urinarna ekskrecija albumina se povećava kod bolesnika s AH i t2DM (195). Albuminurija je značajan čimbenik rizika za KV morbiditet i mortalitet kod bolesnika s AH i t2DM, kao i u općoj populaciji (196).

Endotelna lezija dešava se istodobno i u velikim i u malim arterijama. Albuminurija je najranija manifestacija vaskularne lezije. Dok je najranija patološka manifestacija arterijske krutosti vaskularna endotelna lezija, strukturne promjene se dešavaju simultano u svim dijelovima zida arterija čime raste i vaskularna krutost. Uz sve to, endotelna disfunkcija mijenja propustljivost glomerula što vodi ka povećanoj sekreciji albumina (197).

Mnoge studije pokazale su direktnu povezanost između razine albuminurije i arterijske krutosti (198, 199, 200), čime je stavljen u fokus značaj albuminurije s aspekta procjene ukupnoga KV rizika. Kalaitzidis i sur. u skupini od 115 bolesnika prosječne dobi 52 godine pokazali da bolesnici s izrazito povećanom albuminurijom imaju više vrijednosti PWV i AiX u usporedbi s bolesnicima s umjereno povišenom albuminurijom.

U multivarijantnome regresijskom modelu albuminurija i hematokrit (Hct) su se pokazali kao neovisne determinantne povišene arterijske krutosti (201).

Povezanost između albuminurije kao markera endotelne lezije i arterijske krutosti pokazuje da je albuminurija jedan od parametara koji je značajan za procjenu ukupnoga ne samo KV već i rizika za pogoršanje bubrežne funkcije.

1.5.4. Krutost krvnih žila i rizik za progresiju kronične bubrežne bolesti

Različiti su čimbenici koji dovode do povećane krutosti krvnih žila kod bolesnika s KBB od kojih su najznačajniji: poremećaj mineralno-koštanoga poremećaja, ubrzana vaskularna kalcifikacija, prekomjerna aktivacija RAAS, endotelna disfunkcija i upala. Svi ti procesi imaju značajnu ulogu u vaskularnome remodeliranju kod bolesnika s KBB (202).

1.5.4.1. Povećana koncentracija Ca²⁺ i PO₄⁻ i vaskularne kalcifikacije

Kao najznačajnija komplikacija mineralno-koštanoga poremećaja kod bolesnika s KBB su vaskularne kalcifikacije, koje su jedan od glavnih čimbenika KV morbiditeta i mortaliteta.

Vaskularne kalcifikacije su u pozitivnoj korelaciji s povišenom aortnom PWV i predstavljaju neovisan čimbenik rizika za ukupni mortalitet. Osnovni patofiziološki mehanizam vaskularnih kalcifikacija podrazumijeva osteo ili hondrotičnu transformaciju glatkih mišićnih stanica u intimi i mediji zida arterija. Mineralno-koštani poremećaji imaju ključnu ulogu u ovim procesima, u prvom redu hiperfosfatemija koja promovira apoptozu i osteoblastičku diferencijaciju VSCMs te usporava monocitno-makrofagnu transformaciju u stanicama sličnim osteolitima (203).

FGF-23, kao fosfatiurički hormon je povišen od ranih stadija KBB te ima direktnu i značajnu ulogu u promociji vaskularnih kalcifikacija. Prema rezultatima eksperimentalnih studija, FGF-23 je lokaliziran u citoplazmi VSMCs i u kalcificiranome segmentu karotidne arterije.

U eksperimentalnim modelima na miševima s umjerenim stupnjem KBB s hiperfosfatnom prehranom, razina FGF-23 je direktno povezana s razvojem i progresijom vaskularnih kalcifikata (204).

Proces vaskularnih kalcifikacija je aktivan i autoreguliran u kojemu međusobno sudjeluju različiti promotori i inhibitori vaskularnih kalcifikacija. Značajnu ulogu imaju: fetuin-A, osteoprotegrin, osteopontin i matriks GL-a protein. Ove molekule su inhibitori kalcifikacije čija je uloga da transformiraju minerale promotore kalcifikacije u solubilne oblike i tako sprječavaju njihovo odlaganje u zid arterije. Recentne studije su pokazale inverznu povezanost između aortne PWV i cirkulirajuće razine fetuin-A kod bolesnika s KBB, posebno kod bolesnika u terminalnome stadiju (205).

1.5.4.2. Prekomjerna aktivacija RAAS

Prekomjerna aktivacija RAAS je bitan promotor progresije KBB. Eksperimentalni modeli ističu značaj Ang II koji smanjuje produkciju elastina, povećava sintezu kolagena te potiče hipertrofiju VSMCa. Ovi modeli su pokazali da Ang II može dovesti do fenotipske transformacije VCMS u osteoblastima slične stanice, preko ushodne regulacije koštanog morfogenetskoga proteina 2 (BMP2) i osteokalcina (206).

Studije provedene na animalnim modelima pokazale su da inhibicija RAAS usporava degradaciju elastina te smanjuje količinu kolagena u zidu krvnih žila, dovodeći do smanjenja arterijske krutosti, neovisno od regulacije AT. Ovu hipotezu o benefitu inhibicije RAAS u regulaciji arterijske krutosti potvrdilo je nekoliko randomiziranih kliničkih studija gdje je jasno pokazano da inhibicija RAAS korelira s regresijom ateroskleroze, samim tim i sa smanjenjem vaskularne krutosti kod hipertenzivnih bolesnika sa ili bez KBB (207,208).

1.5.4.3. Endotelna lezija

Endotelna lezija je jedno od glavnih obilježja KBB već od njenih ranih stadija. Na molekularnoj razini, ET-1 stimulira vazokonstrikciju endotela, te prekomjerna ekspresija ET-1 potencira vaskularnu upalu preko mehanizama proliferacije, migracije i kontrakcije upalnih stanica. Sve ovo dovodi do poremećenoga vaskularnog remodeliranja preko komponenata ECM-a i čimbenika rasta, te samim tim utječu na arterijsku krutost (209).

1.5.4.4. Vaskularna upala

Vaskularna upala potencira stanično oslobađanje MMP koji modificiraju strukturu proteoglikana, te promoviraju upalu u arterijskome zidu nakupljanjem upalnih stanica i na taj način dovode do mikrovaskularne ishemije. Različiti eksperimentalni modeli su pokazali da upalni citokini porijekla iz Mφ (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β) potpomažu osteoblastičku transformaciju VSMCs dovodeći do ubrzanih vaskularnih kalcifikacija te samim tim povećavaju arterijsku krutost (210). U studiji koja je obuhvatila 416 bolesnika s KBB stadija

3-5 istaknut je značaj angiopoetina-1 i potvrđena njegova direktna povezanost s povećanom arterijskom krutošću mjerenom aortnim PWV (211).

U usporedbi s normotenzivnim i hipertenzivnim kontrolnim grupama bez KBB, studije su pokazale da je bolesnici u ranijim stadijima KBB imaju značajno više vrijednosti aortne PWV. Povećana arterijska krutost u ranim stadijima KBB, te povećan rizik za progresiju ka terminalnoj fazi KBB (engl. *End Stage Kidney Disease, ESKD*) kod osoba mlađih od 60 godina ukazuje na mogući značaj mjerenja PWV kod mlađih bolesnika s KBB kako bi se dobile informacije koje bi bile od prognostičkog značaja u cilju prevencije nepovratnih strukturnih promjena krvnih žila a samim tim bi se prevenirala progresija KBB (212).

U KBB arterijska krutost je povezana sa zadebljanjem intime i medije, uzorkovanih promjenama elastina u zidu arterija zbog kalcifikacija elastičnih lamela, povećane sinteze kolagena, apoptoze i lezije glatkih mišićnih stanica. Kod bolesnika u ESKD arterijska krutost je direktno povezana s arterijskim kalcifikacijama. Kronična upala je karakteristično stanje u ESKD i ima značajnu ulogu u arterijskom starenju. Upalni citokini su moćni aktivatori „osteogeničnoga“ fenotipa VCSM i arterijskih kalcifikacija (213).

U studiji Sarafidisa i sur. autori su upoređivali 48 satno kontinuirano mjerenje AT (perifernoga i centralnoga) s 48 satnim mjerenjem aortnoga PWV u odnosu prema glavnim KV događajima i ukupnome mortalitetu u populaciji bolesnika na hemodijalizi. U multivarijantnoj analizi 48 satna PWV je parametar arterijske krutosti koji je udružen s povećanim KV rizikom što potvrđuje hipotezu da je arterijska krutost značajan KV čimbenik rizika u bolesnika na hemodijalizi (214).

Mnoge studije su naglasile ulogu arterijske krutosti u razvoju KV bolesti. U bolesnika s KBB je verificirano da je arterijska krutost direktno povezana s vaskularnim starenjem. Arterijska krutost je multifaktorijalnoga porijekla, a arterijske kalcifikacije se mogu smatrati najznačajnijim čimbenikom koji dovodi do nastanka arterijske krutosti.

Studija Sedaghata i sur. je ispitala 3666 ispitanika iz Roterdamske studije (prosječne dobi 65 godina, od čega su 58% bile žene). U periodu praćenja 11 godina verificiran je 601 bolesnik s incidentnom KBB. U regresijskom modelu koji je prilagođen za dob, spol, sistolički AT, srčanu frekvenciju, svako povećanje tlaka pulsa za jednu standardnu devijaciju bilo je udruženo s sniženjem GFR za 0,15 ml/min/1,73m² godišnje ili povećanim rizikom za 11 % za slučajni nastanak KBB. U multivarijantnoj analizi svako povećanje tlaka pulsa i PWV za jednu SD je bilo povezano s 16 % i 8 % većim rizikom za nastanak incidentne KBB (215).

1.5.5. Hemodinamske i srčane promjene u primarnoj arterijskoj hipertenziji- vaskularni i kardijalni fenotip

U AH zbog povećanih vrijednosti sistoličkoga ili dijastoličkoga AT povećan je srednji arterijski tlak (SAT). Srednji arterijski tlak je determiniran srčanim minutnim volumenom (engl. *Cardiac Output*, CO) i SVR-om.

Povišeni SAT, nastaje kao posljedica:

1. povišenog CO
2. povišenog SVR
3. kombinacijom oboje

Srčani minutni volumen (CO) ovisi o funkciju LK, tj. o SV LK i dijastoličkome volumenu, te kontrakcijama LK, odnosno dodatnome tlačnom opterećenju protiv koga se stijenka kardiomiocita kontrahira.

S druge strane SVR je ovisna o kontrakcijama malih muskularnih arterija i arteriola, što je regulirano brojnim lokalnim i sistemskih čimbenicima (216).

Prve studije koje su provedene u odraslih bolesnika s teškom AH, dugog trajanja, pokazale su sniženi MV i povišenu SVR u usporedbi s normotenzivnim osobama (217).

Kod mlađih, ali i bolesnika starije životne dobi s blago povišenom i umjerenom AH, opisano je hiperkinetsko stanje s povišenim CO. Kod bolesnika s ISH u starijoj dobi ovakvo stanje pripisivano je povećanoj arterijskoj krutosti (218).

Zavisno od doba javljanja, stadija AH i duljine trajanja, primarna AH može se promatrati kroz dva fenotipa a to su: vaskularni i kardijalni fenotip.

Koncept „vaskularnoga“ fenotipa AH povezan je s dobi, duljinom trajanja i težinom AH, odnosno u bolesnika s duljim trajanjem AH i/ili težom AH kraćeg trajanja dolazi do remodeliranja arterija (primarno arteriola i manjih arterija) i povećanja SVR. Eutrofična i hipertrofična vaskularna remodeliranja koja zahvaćaju arteriole i manje arterije potvrđene su u humanom i eksperimentalnom modelu. Ove promjene zajedno sa srčanim remodeliranjem koreliraju s trajanjem AH.

„Kardijalni“ fenotip podrazumijeva eutrofično i hipertrofično remodeliranje kardiomiocita i srčanih struktura. Hipertrofično remodeliranje kardiomiocita nastaje kao odgovor stijenske LK na stres uvjetovan tlačnim preopterećenjem. Kompenzatorno se aktiviraju unutarstanični signalni mehanizmi ekspresije gena i promiče se sinteza proteina, čime se povećava sadržaj proteina i veličina i organizacija jedinica za generiranje sile (sarkomera), koja dovodi do hipertrofije pojedinačnih kardiomiocita. U mnogim slučajevima, veličina rasta kardiomiocita

(ukoliko se tlačno opterećenje nastavi) će odrediti daljnje uvećanje LK te samim time i HLK. Promjene u okviru ovog fenomena koreliraju s dužinom i težinom AH (219).

Oba fenotipa (vaskularno i srčano remodeliranje) su povezani sa smanjenim dijametrom krvnih žila odnosno povećanom arterijskom krutošću i s povišenom SVR. Uloga povišene srčane aktivnosti (povećana srčana frekvencija i SV) i CO su glavne hemodinamske determinantne primarne AH u mlađih i u bolesnika srednje životne dobi s AH te ima značaja s aspekta odabira terapije. Hemodinamski inicijalno se javlja povećana srčana hiperaktivacija, s kasnijim porastom SVR zbog arterijskog remodeliranja ili drugih faktora (220, 221).

Terapijski efekti koji imaju za cilj redukciju prekomjerne simpatičke aktivacije i volumnoga opterećenja (koji mogu reducirati MV preko mehanizma smanjenja srčane frekvencije i UV) mogu usporiti progresiju AH do uznapredovalih stadija, koji su karakterizirani s povećanim SVR (222).

1.5.6. Patofiziološki mehanizmi povezanosti hemodinamskih promjena i krutosti krvnih žila

Srčana istisna funkcija LK (LK EF) generira valove tlaka i protoka prema naprijed koji se prenose niz arterijsko stablo stvarajući refleksije. U aorti povećane krutosti dolazi do prijevremenoga povrata u sistoli umjesto u dijastoli, posljedično smanjujući dijastolički tlak, te kompromitirajući koronarnu perfuziju. Povećanjem naknadnoga volumnog opterećenja povećavaju se miokardijalne potrebe za kisikom, a smanjenjem perfuzijski tlak te smanjuje isporuku kisika stvarajući uvjete za ishemiju miokarda i time dodatno pogoršava sistolički i dijastolički učinak LK.

Reflektirani valovi povećavaju kasno sistoličko opterećenje u odnosu na rano sistoličko opterećenje što ima štetne učinke na miokard (223).

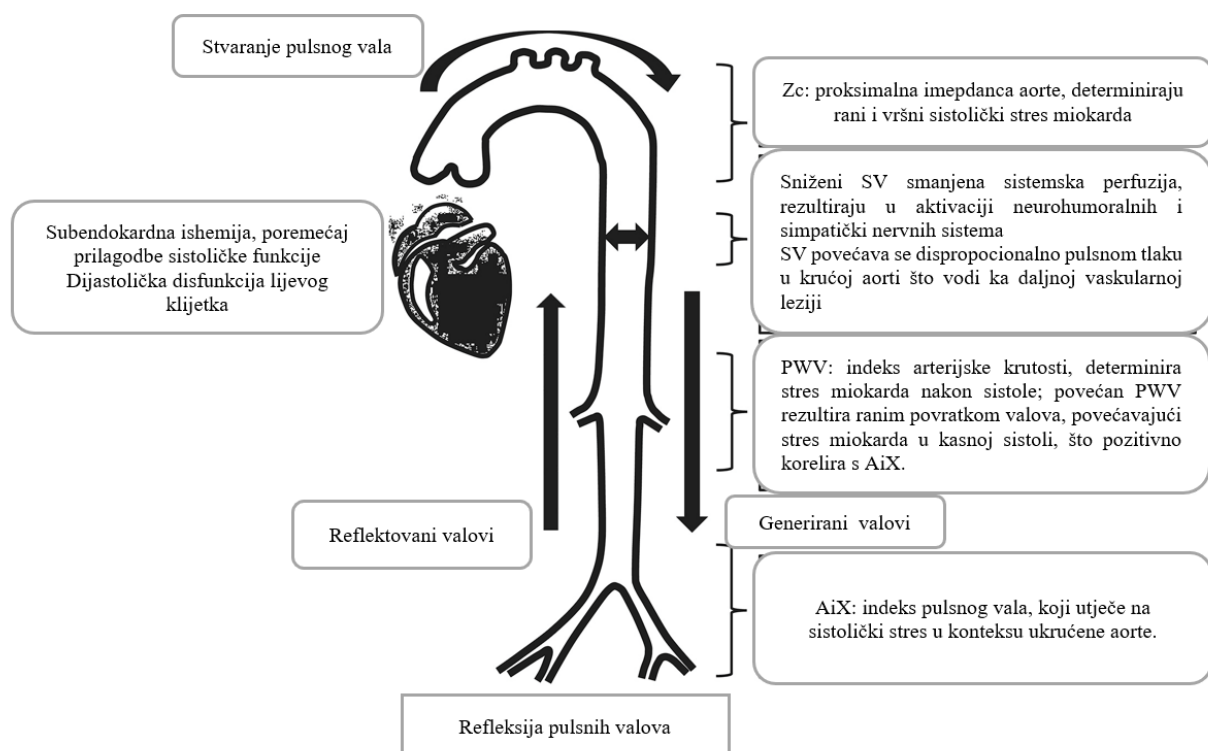
Općenito, arterijsko opterećenje se manifestira kao kombinacija utjecaja različitih pulsirajućih komponenti. Stabilna komponenta naknadnoga opterećenja (tj. ukupni periferni otpor) ovisi o mikrovaskularnim svojstvima. Za razliku od toga, na pulsirajuće naknadno opterećenje LK pretežno utječu svojstva provodnih žila. Ključni parametri pulsirajućega opterećenja LK uključuju karakterističnu impedanciju proksimalne aorte (Z_c), veličinu i vrijeme refleksije valova i ukupnu rastezljivost arterijskoga stabla.

Arterijska opterećenja (arterijska popustljivost, ukupni indeks vaskularnog otpora i refleksije valova izmjerene u uzlaznoj aorti) i krutost krvnih žila (PWV) usko je povezana s dijastoličkom funkcijom LK, masom LK i deformacijom miokarda.

Zapravo, dijastolička disfunkcija LK, hipertrofija LK, abnormalna deformacija miokarda i povećana krutost aorte dijele mnoge epidemiološke i patofiziološke značajke: prevladavaju u starijih osoba i osoba s AH, imaju prediktivnu vrijednost za morbiditet i mortalitet, te dijele temeljne biokemijske mehanizme remodeliranja (taloženje kolagena, povećana stanična krutost, proizvodnja naprednih krajnjih produkata glikolize kod DM).

Nadalje, oštećenje rezerve koronarnoga protoka povezano je s povećanom krutošću arterija i disfunkcijom miokarda kod AH, upalnih bolesti i kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (KOBP) (224).

Karotidno-femoralna PWV, karakteristična impedancija aorte (Z_c) te magnituda i vrijeme refleksije valova tijekom sistole sumiraju utjecaj arterijskog opterećenja na funkciju LK u sistoli i dijastoli što izaziva pojavu kliničkih simptoma i pridonosi KV događajima.



Slika 5. Patofiziološki mehanizmi povezanosti kardijalne funkcije i arterijske krutosti u srčanom popuštanju. Preuzeto i prilagođeno prema Ikonmidis i sur (225).

SV- udarni volumen, engl. *Stroke Volume*; PWV= brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; AiX= augmentacijski indeks

1.5.7. Hipertrofija lijeve klijetke i arterijska krutost

Arterijska hipertenzija preko tlačnog opterećenja dovodi do HLK pri dugom trajanju AH. Ukupan KV rizik raste od 7-9 puta u bolesnika s HLK. S druge strane, arterijska krutost u velikim arterijama direktno dovodi do KV morbiditeta i mortaliteta, zbog toga je povezanost između arterijske krutosti i HLK značajna s aspekta ukupnoga KV morbiditeta i mortaliteta (226).

Hipertrofija LK je značajan marker oštećenja ciljnih organa izazvanih AH i predstavlja međukorak između AH i HF. Hipertrofija LK (uvjetovana AH) nije samo značajan medijator kardijalne bolesti, već moćan surogat marker KV mortaliteta, značajan za praćenje efekta terapijske strategije i ishoda snižavanja AT.

Povećan sistolički AT, preko mehanizama arterijske krutosti dovodi do porasta naknadnoga punjenja LK, što povećava miokardijalnu aktivnost i snižava dijastolički AT te dodatno kompromitira koronarnu perfuziju što konačno izaziva subendokardnu ishemiju odnosno fibrozu. U sistemskoj AH, hipertrofija kardiomiocita je inducirana povećanim naknadnim punjenjem i aktivacijom živčano-humoralnih mehanizama.

Kardijalna fibroza pogađa intramiokardijalne koronarne arterije kao rezultat medijalne hipertrofije i depozicije kolagena. Sve ovo dovodi do HLK koji je neovisni čimbenik rizika te prediktor morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s AH, tako što predisponira nastanak HF, ishemijskoga moždanog udara, AF, tahikardiju te tromboembolijske događaje (227).

1.5.8. Krutost krvnih žila i rizik za zatajivanje srca

Zatajivanje srca (HF) je značajan javno-zdravstveni problem koji je povezan s visokim morbiditetom, mortalitetom i ukupnom potrošnjom u zdravstvenome sustavu. Definiran je prema sistoličkoj funkciji lijeve klijetke: HF s očuvanom EF (HFpEF) (EF>50%), s umjereno sniženom EF (EF 40-49%) HFmrEF i s reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF) EF<50%. Sve tri klase su definirane različitim patološkim mehanizmima koji do njih dovode (228).

Arterijska hipertenzija je jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za nastanak HF, te razvojem HF hipertenzivne etiologije ukupno preživljavanje se značajno smanjuje. Strukturalne promjene u miokardu koje su povezane s nastankom HF su udružene s poremećajem u koronarnoj mikrocirkulaciji, te s ishemijom i fibrozom. Poremećaj u koronarnoj mikrocirkulaciji je u 75% slučajeva povezan s HFpEF i udružen s težinom kliničke prezentacije HF, sistemskom endotelnom disfunkcijom i kardijalnom disfunkcijom (229).

Progresija u simptomatsko HF prolazi stupnjevito kroz nekoliko kardijalnih fenotipova u primarnoj AH koji su karakterizirani sukcesivnim stupnjevitim promjenama (230):

1. adaptivno remodeliranje LK (koncentrična HLK)
2. maladaptivno remodeliranje LK (koncentrična i ekscentrična HLK)
3. promjenama u sistoličkoj funkciji (procjenjuje se preko EF)
4. promjenama u dijastoličkoj funkciji.

Recentne studije su ukazale da je povezanost izmijenjenoga vaskularnog remodeliranja s povećanom arterijskom krutošću i naknadnim opterećenjem lijeve klijetke u razvoju dva podtipa HF, HFpEF i HFrEF (231).

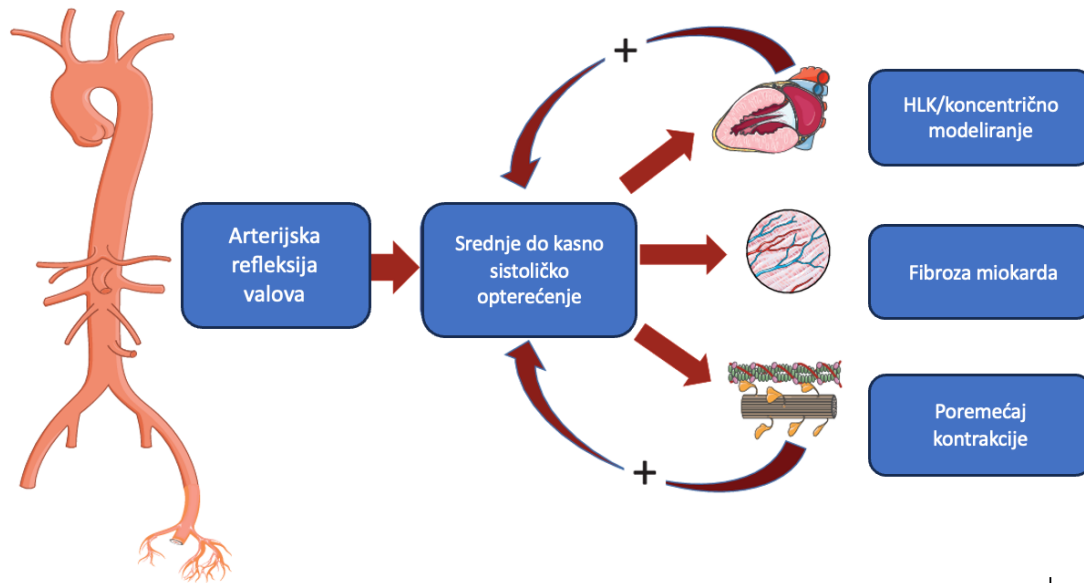
Veza između povećane krutosti arterija i HF je bidirekciona:

1. Najčešći etiološki čimbenici koji dovode do HFrEF obuhvaćaju ishemijsku i koronarnu bolest. U prilog navedenoga, studije su pokazale da je c-f PWV u pozitivnoj korelaciji s koronarnom bolešću, uključujući i onu grupu bolesnika kod kojih izostaje slučajno javljanje KV događaja. Zajednički patofiziološki mehanizam koji vodi ka HFrEF i HFpEF podrazumijeva poremećaj koronarne mikrocirkulacije kao prateći ko-faktor s HLK i nižim centralnim dijastoličkim AT što rezultira sa smanjenom koronarnom perfuzijom i subendokardnom ishemijom, fibrozom i kardijalnim remodeliranjem (232, 233, 234).
2. S druge strane, povišena arterijske krutost vodi ka leziji intime krvnih žila, primarno arterija te razvoju i progresiji koronarne ateroskleroze, što uzrokuje ishemijsku bolest, što u konačnici vodi ka HF-u. U prilog ove hipoteze govore rezultati Framingamske studije koji su pokazali da je povećana arterijska krutost povezana s većom učestalosti aterosklerotskih događaja (235, 236).

Mnoge studije su pokazale da se povećana krutost krvnih žila i zadebljanje klijetke dešavaju paralelno. Mnogi su dokazi da klijetkarno-arterijalne interakcije temelj patofizioloških mehanizama u HFrEF i HFpEF. Navedeno potvrđuju i rezultati različitih studija koji su dokazali da pacijenti s HFrEF /HFpEF imaju veću arterijsku krutost od bolesnika koji nemaju HF. Istraživanja provedena kod bolesnika s AH su pokazale da viši nivo dijastoličke disfunkcije LK je udružen s većom arterijskom krutošću (237, 238).

Studije su pokazale da je kod bolesnika s kroničnom stabilnom HFpEF veća krutost krvnih žila povezana s većom stopom hospitalizacije zbog komplikacija HF i KV mortaliteta, s posebnim osvrtom na populaciju starije životne dobi (239, 240).

Veći broj studija potvrdio je da parametri arterijske krutosti u prvome redu PWV i APP mogu biti neovisni čimbenici rizika za novonastalo srčano popuštanje (241, 242, 243, 244).



Slika 6: Mehanizam povezanosti arterijske krutosti sa sistoličkim opterećenjem i remodeliranjem LK. Preuzeto i prilagođeno iz Chirinos i sur (245)
HLK=hipertofija lijeve klijetke

1.6. Povezanost jutarnjeg skoka arterijskoga tlaka, hipertenzije bijele kute, maskirne hipertenzije s arterijskom krutošću i kardiovaskularnim ishodom

1.6.1. Jutarnji skok arterijskoga tlaka, arterijska krutost i kardiovaskularni ishod

Jutarnji skok AT definiran je kao razlika između vrijednosti AT dva sata nakon buđenja i prosječne najniže tri vrijednosti AT tijekom noći (2)

Studije su pokazale da je jutarnji skok AT-a neovisno povezan s oštećenjem ciljnih organa i pokazao je snažnu povezanost s HLK, 24 satnom albuminurijom, aterosklerozom karotidnih arterija, ishemijskom bolešću srca i KVV događajima (246).

Studija Karia je pokazala da je jutarnji skok AT povezan neovisno s tranzitornim ishemičkim atakama detektiranim na pregledu mozga na magnetnoj rezonanci u odnosu na 24 satni sistolički AT (247). Optimalna regulacija jutarnjih vrijednosti AT, prema rezultatima opservacijskih studija, rezultira boljim kardiovaskularnim ishodima (248). S druge strane jutarnji skok AT, također je povezan i s povišenom aktivacijom SŽS (249).

Studije su također pokazale i bidirekcionu vezu između jutarnje skoka AT i arterijske krutosti kao poznatoga neovisnoga čimbenika KV ishoda. Patofiziološki mehanizmi ove bidirekcione

veze uključuju pojačani hemodinamski stresa, ali i lezije endotela. Ovdje se arterijska krutost stavlja u fokus kao poveznica između jutarnjega skoka AT i oštećenja ciljnih organa, najznačajnijeg markera KV ishoda (250, 251).

1.6.2. Efekat bijele kute kod AH i arterijska krutost

Hipertenzija bijele kute definirana je porastom vrijednosti sistoličkoga AT za 20 mmHg, odnosno dijastoličkog AT za 10 mmHg na početku mjerenja u odnosu na vrijednosti AT nakon 2 sata od postavljanja uređaja za KMAT (2).

Iako se dugo ova pojava smatrala benignim fenomenom veći broj studija ukazao je na povezanost efekta bijele kute (WCE) s metaboličkim poremećajima kao što su IR, metabolički sindrom, t2DM, te je verificirana njegoa potencijalno bitna uloga u neželjenim KV događajima (252).

Nekoliko metanaliza potvrdilo je povezanost između WCE i arterijske krutosti te samim time moguća povezanost WCE i ukupnog KV rizika. Ovim je stavljena pozornost na WCE i njegov potencijalni značaj i s terapijskoga aspekta (253, 254).

1.6.3. Maskirna hipertenzija i arterijska krutost

Optimalne vrijednosti AT u ambulantnim uvjetima te povišene tijekom KMAT ukazuju na pojavu maskirne hipertenzije (255).

Ukupna prevalencija MH u populaciji mladih iznosi 5-11%. Čini se da MH ostvaruje svoj KV učinak pomoću mehanizma oštećenja ciljnih organa kod odraslih te je u nekoliko studija pokazana povezanost s HLK, cITM. Također, potvrđeno je da je KV morbiditet i mortalitet u bolesnika s MH veći nego kod normotenzivnih bolesnika.

Studije su pokazale i povezanost između MH i povišenih vrijednosti PWV mjerenih tijekom 24 sata čime je ukazano značaj na ovo stanje kao stanje povišenoga KV rizika posebno u kategoriji mlađih ljudi i kod adolescenata.

Neke studije su ukazale na povezanost između MH i nezdravih stilova života kao što je pušenje cigareta, smanjena fizička aktivnost i prehrana, posebno u grupi mladih ljudi (256, 257). S druge strane studija Thompsona i sur. nije našla statistički značajnu razliku između proupalnih citokina, ROS-a, pušenja i nezdravih stilova između grupa s MH i normotenzivnih ispitanika, te je značaj ovih markera u ovoj grupi ispitanika u predikciji MH bio upitan (258).

Nekoliko studija kod starijih je pokazalo povezanost između MH i arterijske kurtosti (259, 260).

Značaj rane detekcije MH je ogroman s aspekta prevencije neželjenih KV ishoda posebno u populaciji mladih.

1.7. Krutosti krvnih žila i ukupni kardiovaskularni rizik

Procijenjena krutost krvnih žila, predstavljena prije svega s c-f PWV (odnosno b-a PWV) ima značaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi za stratifikaciju ukupnoga KV rizika (261, 262).

Povećana arterijska krutost povezana je s HLK kod normotenzivnih i hipertenzivnih bolesnika. Hipertenzija LK je čimbenik rizika za HF i loše KV ishode. Porast sistoličkog AT povećava naknadno punjenje LK i miokardnu aktivnost, dok porast dijastoličkog AT rezultira subendokardnom ishemijom (263, 264).

Arterijska krutost je u korelaciji s aterosklerozom, preko mehanizama cikličnoga stresa i zadebljanja zida arterija (265). Postoje brojne longitudinalne studije koje su ukazale na značajnu povezanost PWV i ukupnoga KV rizika u usporedbi s tradicionalnim čimbenicima rizika u općoj populaciji (266, 267, 268, 269, 270).

Framingemska studija je obuhvatila 2232 ispitanika (prosječne dobi 63 godine, od kojih su 58% bile žene). Tijekom perioda praćenja od 7,8 godina, 151 od 2232 ispitanika (6,8%) je imalo makar jedan neželjeni KV događaj. Ova studija ispitala je povezanost između PWV, AiX, APP i glavnih neželjenih KV događaja. U multivarijantnoj analizi nakon prilagodbe za godine, spol, sistolički AT, upotrebu antihipertenzivnih lijekova, ukupnoga i HDL kolesterola, pušenja cigareta i korištenja antihipertenzivnih lijekova, ova studija je pokazala da porastom za jednu SD u c-f PWV, ukupan rizik za glavne neželjene KV događaje je značajno veći (HR, 1,48; 95% CI, 1,16-1,91). Adekvatnost modela, diskriminacija i prilagođenje su bili poboljšani kada je c-f PWV bio dodan standardnim čimbenicima rizika. Povezanost između c-f PWV i procjene rizika je postojala nakon prilagodbe za brahijalni i centralni pulsni tlak ili karotidno-brahijalnu APP (271).

Rezultati studije Vasan i sur. koja je pratila bolesnike u periodu od 15 godina (7283 bolesnika prosječne dobi 50 godina, od kojih su 53% bile žene) su pokazali u multivarijantnom modelu da je povećanje c-f PWV bilo povezano s povećanim rizikom za AH, DM, KBB, demenciju, tranzitorni ishemički udar i smrtne ishode. Rezultati ove studije potvrdili su snažnu i linearnu povezanost c-f PWV s nekoliko ishoda u dugoročnome praćenju. S druge strane, stope ishoda KV događaja i njihova vjerojatnost pojave prilagođena dobi i spolu bile su izrazito niske u najnižem kvantilu c-f PWV. U multivarijantnome modelu nakon prilagodbe za liječenje AH i sistolički AT, umjereno je ublaženo nekoliko povezanosti, ali je zadržana je statistička

značajnost c-f PWV za sve KV ishode, osim za zatajenje srca (koja je postalo granično neznačajna). Povezanost c-fPWV bila je statistički značajno veća s pojavom AH, DM i KBB kod osoba mlađih od 50 godina. Nasuprot tome, jača povezanost s moždanim udarom/TIA-om verificirana je u osoba starijih od 50 godina. Analize skupine mlađe od 50 godina bile su ograničene malim brojem pojava moždanog udara/TIA. Verificirane su statistički značajnije povezanosti c-fPWV s moždanim udarom u žena, te s AH, KBB i KVB u muškaraca (272).

Uzimajući u obzir značaj procjene arterijske krutosti za ukupan KV rizik te hipertenzijom uvjetovano oštećenje ciljnih organa ESH je u smjernicama iz 2023. godine uvrstio c-f PWV i b-a PWV u proširene testove probira na oštećenje ciljnih organa u bolesnika s AH radi što bolje i sveobuhvatnije procjene ukupnoga KV rizika (2).

2. HIPOTEZA:

Mjerenja brzine pulsno-ga vala (PWV) kao kliničkoga pokazatelja krutosti velikih arterija tijekom 24 sata bolji je prediktor oštećenja ciljnih organa od ordinacijskoga mjerenja PWV u liječenih bolesnika s arterijskom hipertenzijom.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći cilj

Opći cilj je odrediti povezanost 24 satnoga mjerenja brzine pulsnoaga vala (PWV) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i usporediti taj rezultat s rezultatom povezanosti PWV izmjerenoga ordinacijski s oštećenjima ciljnih organa.

3.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi su:

1. Analizirati karakteristike 24 satnoga PWV u liječenih bolesnika s primarnom arterijskom hipertenzijom: varijabilnost, cirkardijalni obrazac, noćnu krutost, jutarnji skok krutosti, maskiranu krutost, te „krutost bijele kute“;
2. Usporediti vrijednosti PWV izmjerenoga tijekom 24 sata s vrijednostima PWV izmjerenim u ordinaciji;
3. Analizirati karakteristike 24 satnoga PWV, te usporediti s karakteristikama 24 satnoga kontinuiranog mjerenja arterijskoga tlaka (KMAT).

4. MATERIJALI I METODE

U okviru ove doktorske disertacije provedeno je istraživanje koje predstavlja prospektivnu studiju praćenja ispitanika s primarnom AH s jasno definiranim uključnim i isključnim kriterijima. Istraživanje je provedeno u Dnevnoj bolnici za arterijsku hipertenziju, Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega (Referentnim centrom za arterijsku hipertenziju Ministarstva zdravstva, Republike Hrvatske i ESH Centrom izvrsnosti) u suradnji sa Zavodom za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb; Referentnim centrom za ehokardiografiju Ministarstva zdravstva, Republike Hrvatske, Klinike za kardiologiju, KBC Zagreb; Referentnom centru za neurosonografiju (Europski referentni centar za neurosonografiju), Klinike za neurologije, KBC Zagreb i Dnevnom bolnicom Zavoda za nefrologiju i dijalizu, KBC „Sestre Milosrdnice“. Kompletno istraživanje je provedeno sukladno Helsinškoj deklaraciji dobre kliničke prakse uz odobrenje Etičkih povjerenstava KBC Zagreba, KBC „Sestre Milosrdnice“ i Medicinskoga fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu.

4.1. Ispitanici

U istraživanje je uključeno ukupno 200 ispitanika starijih od 18 godina oba spola. Ispitanici su uključeni iz ambulante za arterijsku hipertenziju, Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb i kardiološke ambulante, Klinike za kardiologiju, KBC Zagreb. Jedan dio ispitanika je uključen iz Dnevne bolnice za arterijsku hipertenziju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC Zagreb i Dnevne bolnice za nefrologiju, Klinike za unutarnje bolesti, KBC „Sestre milosrdnice“.

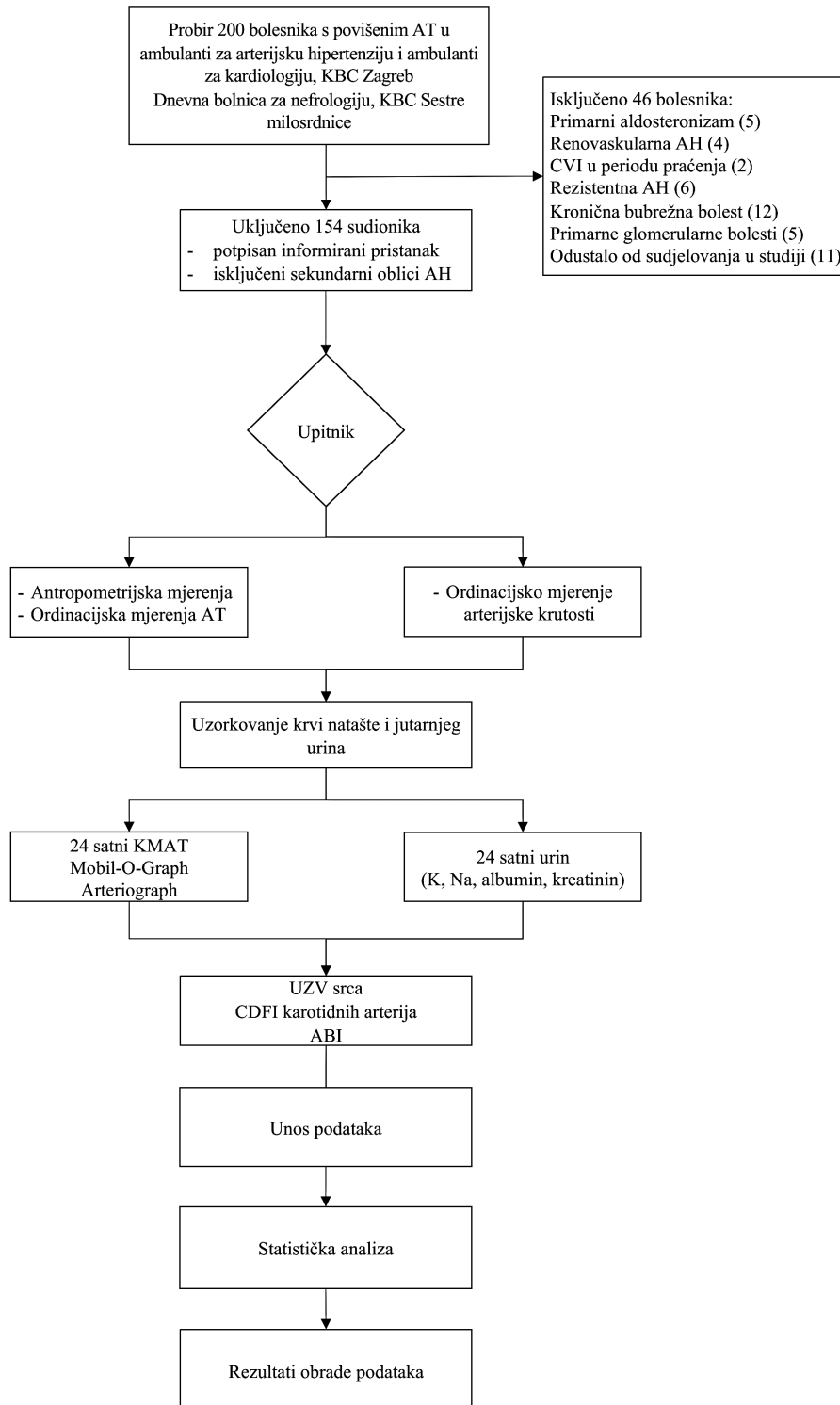
Kompletno istraživanje je provedeno u Dnevnoj bolnici za arterijsku hipertenziju, Zavoda za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Zagreb. Bolesnicima je učinjena kompletna obrada u smislu isključenja sekundarnih oblika AH, te nakon što je postavljena dijagnoza primarne (esencijalne) AH uključeni su u istraživanje.

Uključujući kriteriji: ispitanici stariji od 18 godina, primarna AH, potpisana suglasnost za sudjelovanje u studiji.

Isključujući kriteriji: rezistentna AH, preboljeli infarkt miokarda i/ili moždani udar, bolesnici s HF, bolesnici s KBB (eGFR (CKD-EPI) <60 ml/min/1,73m²), maligna ili upalna bolest (npr. reumatoidni artritis, sistemski lupus, upalne bolesti crijeva, sarkoidoza, kronična obstruktivna bolest pluća i sl.), bolesnici s očekivanim trajanjem života kraćim od 6 mjeseci, trudnice i

dojilje, bolesnici s amputacijom jednoga ili više ekstremiteta, bolesnici s demencijom ili nepotpisana suglasnost.

Dijagram uključivanja ispitanika u studiju



AH=arterijska hipertenzija; AT=arterijski tlak; CVI=cereberovaskularni inzult; KMAT=kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; UZV=ultrazvuk; ABI=gležanjnsko-brahijalni indeks, *engl. Ankle-Brachial Indeks*; K=kalij; Na=natrij

Sa svima ispitanicima je obavljen razgovor na temelju unaprijed pripremljenoga strukturiranog upitnika o osobnoj anamnezi, uzimanju lijekova i pušenju. Ispitanici su pitani o detaljnim podacima o obiteljskoj anamnezi za AH, KV, CV i bubrežne bolesti.

Podaci su smatrani relevantnim za hereditarno opterećenje ukoliko su se ispitivane bolesti (AH, KV, CV i bubrežne bolesti) javile prije 55 godine života kod srodnika muškog spola, odnosno prije 65 godine života kod srodnica ženskog spola. Podaci o smrtnosti u obitelji od spomenutih bolesti su smatrani relevantnim ukoliko je do smrtnog ishoda od spomenutih bolesti došlo prije 55 godine života kod srodnika muškog spola, odnosno prije 65 godine života kod srodnica ženskog spola (2). Dobiveni su podaci o pušenju cigareta, konzumaciji alkohola, stručnoj spremi, primanjima, bračnom status

4.2. Metode mjerenja arterijskoga tlaka, parametara krutosti krvnih žila, laboratorijski parametri i parametri ultrazvuka srca

Bolesnicima je dat savjet da ne uzimaju antihipertenzivne lijekove na dan pregleda. Klinički pregled je uključivao mjerenje tjelesne visine, tjelesne mase i opsega struka. Indeks tjelesne mase je izračunat kao kvocijent tjelesne mase (kg) i kvadrata tjelesne visine (m). Tjelesna površina (engl. *body surface area*, BSA) je izračunata prema Du Bois -Du Bois jednadžbi ($BSA=0,007184 \times \text{visina}^{0,725} \times \text{masa}^{0,425}$).

AT je mjereno u skladu s ESH smjernicama u sjedećem položaju nakon 5-minutnoga mirovanja s oscilometrijskim tlakomjerom (Omron M6) i odgovarajućom manžetom (273).

Na temelju srednje vrijednosti tri mjerenja AT ispitanici su kategorizirani u skupine prema ESH klasifikaciji (2)

Potom su ispitanicima u Dnevnoj bolnici za arterijsku hipertenziju, KBC Zagreb uzeti uzorci krvi natašte i porcije urina koji su centrifugirani te obrađeni u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb.

Isti dan je učinjeno ordinacijsko mjerenje parametara krutosti krvnih žila pomoću uređaja za ordinacijsko mjerenje arterijske krutosti SphygmoCor (*SphygmoCor®*, *AtCor Medical Pty Ltd, Sydney, Australia*) kao standardno tonometrijsko određivanje. Mjerenje je učinjeno prema preporukama Društva za vaskularnu medicinu (Artery), nakon 10 minuta odmora na dominantnoj strani tijela. Ispitanici su dobili uputa da ne puše cigarete i ne piju kavu četiri sata prije pretrage (274, 275).

Prije samoga mjerenja učinjeno je ordinacijsko mjerenje AT na nedominantnoj ruci u ležećem položaju.

Izmjerena je udaljenost između karotidne i femoralne arterije, mjerenjem dva rastojanja:

1. udaljenost između sredine sternokleidomastoidnog mišića i jugularne jame;
2. udaljenost između jugularne jame i preponske simfize.

Udaljenost se računa automatizirano unošenjem podataka u računalni softverski sustav te se distanca izračunava razlikom između ove dvije točke. U računalni softverski sustav se unose podaci i o tjelesnoj masi, tjelesnoj visini te vrijednosti ordinacijskoga, brahijalnog AT mjerenoga u ležećem položaju. Istovremeno s mjerenjem karotidne PWV snimljen je i EKG. Isto je ponovljeno i kod mjerenja femoralne PWV. Snimanje EKG je neophodno zbog sinhronizacije određivanja karotidne i femoralne PWV. Potom je izračunat PWV prema jednadžbi:

$$PWV = D \text{ (m)} / \Delta t \text{ (s)}$$

D = asimilacija udaljenosti s dva mjesta snimanja.

Ispitanicima je izračunata procijenjena brzina pulsnog vala (ePWV) prema jednadžbi (276):

$$ePWV = 9.587 - (0.402 \times \text{dob}) + [4.560 \times 0.001 \times (\text{dob}^2)] - [2.621 \times 0.00001 \times (\text{dob}^2) \times \text{sistolički AT}] + (3.176 \times 0.001 \times \text{age} \times \text{sistolički AT}) - (1.832 \times 0.01 \times \text{sistolički AT})$$

*sistolički AT- sistolički arterijski tlak

Isti dan je učinjeno i mjerenje ABI i ultrazvučni pregled karotidnih arterija.

Ispitanicima su date posude i upute i kako pravilno skupiti 24 satnu mokraću (skuplja se sva količina urina osim prvoga jutarnjega urina zaključno s prvim jutarnjim urinom narednoga jutra), osobama ženskoga spola je rečeno da ne skupljaju 24 satni urin tijekom menstrualnoga ciklusa.

Ispitanicima je, nakon toga, postavljen uređaj za kontinuirano mjerenje AT (KMAT) (*Mobil-O-Graph®*, *I.E.M. GmbH, Stolberg, Germany*) s odgovarajućom manžetom na nedominantnoj ruci.

Unaprijed su definirane postavke KMAT-a:

- intervali mjerenja AT: svakih 20 minuta tijekom dana (od 6 sati ujutro do 23 sata navečer tj. do odlaska na spavanje) i svakih 30 minuta tijekom noći (od 23 sata navečer do 6 sati

ujutro tj. od odlaska na spavanje do buđenja)

- granične vrijednosti AT: <130/80 mmHg za 24-satni AT, <135/85 mmHg za dnevni AT, <120/70 mmHg za noćni AT
- standardno odstupanje AT od normalne vrijednosti: <17 mmHg za dnevni sistolički AT, <13 mmHg za dnevni dijastolički AT, <13 mmHg za noćni sistolički AT, <10 mmHg za noćni dijastolički AT
- noćni AT: porast noćnoga AT (engl. *inverter*); <10 %, izostanak noćnoga sniženja AT (engl. *nondipper*); 10-20%, normalno noćno sniženje AT (engl. *dipper*); ≥20%, ekstremno noćno sniženje AT (engl. *extreme dipper*)
- srčana frekvencija: 24-satna srčana frekvencija, dnevna i noćna srčana frekvencija

Iz gore navedenih mjerenja automatski su izvedeni sljedeći parametri:

- tlak pulsa= razlika sistoličkoga AT i dijastoličkoga AT
- srednji AT (engl. *mean arterial pressure, MAP*) = $1/3$ (sistolički AT – dijastolički AT) + dijastolički AT

Dodatno su još izračunati parametri:

- koeficijent varijabilnosti AT (CoV)= standardna devijacija AT podijeljena sa srednjim AT i pomnožena sa 100
- jutarnji porast AT= razlika između srednje vrijednosti AT dva sata nakon buđenja i prosječne vrijednosti tri noćna mjerenja AT oko najnižega noćnoga AT
- efekt bijele kute za AT= porast sistoličkoga AT za više od 20 mmHg i dijastoličkoga AT više od 10 mmHg 2 sata nakon postavljanja uređaja
- maskirna hipertenzija= ukoliko je ordinacijski AT <140/90mmHg a vrijednosti AT mjerene u kućnim uvjetima ili pomoću KMAT-a AT > 135/85 mmHg

Tehnički ispravno mjerenje je moralo zadovoljavati definirane kriterije za KMAT. Tehnički ispravno mjerenje podrazumijeva najmanje 21 sat ispravnih mjerenja KMAT-om, uz 70% ispravnih mjerenja. Za tehnički ispravno mjerenje potrebno je najmanje 20 ispravnih mjerenja tijekom dana i 7 ispravnih mjerenja tijekom noćnih sati (277,278,279).

Na istom uređaju za KMAT (Mobil-O-Graph) određivane su procijenjene 24 satne vrijednosti PWV, sistoličkog i dijastoličkog CAT-a i AiX, budući da uređaj ima ugrađen poseban ARSCSolver softver (*AIT Austrian Institute of Technology GmbH, Vienna, Austria*), te su dob,

CAT i podaci dobiveni iz analize PWV, CAT i AiX integrirani su u matematički model čime se dobivene procijenjene 24 satne vrijednosti PWV, CAT (sistolički i dijastolički) i AiX (280, 281).

Sljedeći dan je na nedominantnu ruku postavljen Arteriograph. Kod ove tehnike (*Arteriograph®*, *TensioMed Ltd., Budapest, Hungary*), manžeta se postavlja na nadlakticu nedominantne ruke. Varijacije tlaka u ruci utječu na receptore tlaka u manžeti i prenose se preko infracrvenoga priključka na računalni softverski sistem. Sistolički i dijastolički AT u nadlaktici izmjereni su pri prvome napuhavanju manžete. Zatim, tijekom drugoga napuhavanja na 35 mmHg iznad sistoličkog AT zabilježena je konfiguracija pulsa tlaka. Ova tehnika temelji se na stvaranju dva sistolička vrha.

Prvi vrh (P1) - nastaje izbacivanjem volumena krvi iz lijeve klijetke u aortu.

Drugi vrh (P2) - stvara reflektirani val od periferije.

Rano reflektirani pulsni val u središnjoj aorti uzrokovan je povećanom arterijskom krutošću. Brahijalni AiX (AiXbr) -izračunat je kao $100 \times (P2 - P1) / \text{pulsni tlak}$ (engl. *pulse pressure-PP*). Aortni AiX (AiXao) - izračunat iz svog odnosa s AiXbr-om iz empirijskih podataka, koristeći njihov bliski odnos.

Vrijeme povratka (engl. *Return Time, RT, ms*)- razlika između prvih (P1) i reflektiranih (P2) sistoličkih valova i povezana je s krutošću aorte. Udaljenost aorte mjerena je kao udaljenost od jugularne jame do simfize (*Jug-Sy, m*).

Procijenjeni PWVao – izračunava se kao udaljenost između Jug-Sy podijeljena s $RT/2$. Procijenjeni PWVao i AiXao su izmjereni na desnoj nadlaktici i prikazani su kao srednja vrijednost dvaju snimaka, odabranih među zapisima s najnižom SD. Srednje vrijednosti i SD vrijednosti temeljene su na svakom otkucaju srca tijekom razdoblja od 8 sekundi. Za izračune je korišten softver Arteriograph verzije softvera v. 1.9.9.12 (282).

Korištene su dvije oscilometrijske metode za procjenu 24 satne arterijske krutosti (Mobil-O-Graph i Arteriograph). Mjerenjem pomoću Mobil-O-Graph-a bilo je moguće istodobno mjeriti i 24 satni KMAT uz vrijednosti procijenjenih 24 satnih parametara arterijske krutosti.

Mjerenje arterijske krutosti pomoću Arteriograph-a je zlatni standard za 24 satno mjerenje parametara arterijske krutosti a pri mjerenju ovom metodom uračunata je i udaljenost aorte koja ima značaj za procjenu krutosti arterija nakon unošenja u adekvatan softverski sustav.

Dodatno su izračunati i parametri PWV-a (po analogiji s istim parametrima kod 24 satnog mjerenja AT:

- jutarnji porast PWV = razlika između srednje vrijednosti PWV dva sata nakon buđenja i prosječne vrijednosti tri noćna mjerenja PWV oko najnižega noćnoga PWV
- efekt bijele kute za PWV (engl. *White Coat Effect, WCE*) = razlika između prve vrijednosti PWV po postavljanju uređaja i prosječnih dnevnih vrijednosti PWV
- efekt maskirne krutosti za PWV (MC)= razlika između prve vrijednosti PWV po postavljanju uređaja i prosječnih vrijednosti tijekom 24 sata

Svakom je ispitaniku uzet uzorak od 10,5 mL venske krvi natašte (3 mL epruveta s EDTA za kompletnu krvnu sliku, 4 mL epruveta bez aditiva za biokemiju i 3,5 mL epruveta s citratnim antikoagulansom). Kompletna krvna slika je određena prema načelu laserske tehnologije rasipanja svjetlosti (*hematološki analizator XN 1000, Sysmex*). Iz centrifugirane krvi (10 minuta na 3500 okretaja na sobnoj temperaturi) izmjereni su serumski kreatinin (*kontinuirana fotometrija s alkalnim pikratom; uređaj Architect analizator, reagens Abbott, standardiziranom prema IDMS*), glukoza u serumu (*UV fotometrija s heksokinazom; uređaj Architect analizator*), trigliceridi (*fotometrija s glicerolfosfat-oksidadom, GPOPAP*), ukupni kolesterol (*fotometrija s kolesterol-oxidazom, CHOD-PAP*), HDL-kolesterol (*homogena enzimoimunoinhibicijska metoda*) te LDL-kolesterol (*homogena metoda s CHE, CHOD – DSBmT*).

Na istoj platformi, odnosno na sustavu *Architect, Abbott, SAD* s originalnim reagensima istoga proizvođača učinjeni su još biokemijski nalazi: alkalna fosfataza (*fotometrijska IFCC metoda*); gama glutamiltransferaza (*fotometrijska IFCC metoda*); aspartat aminotransferaza (*fotometrijska UV metoda s L-aspartatom bez piridoksalfosfata*); alanin aminotransferaza (*fotometrijska UV metoda s L-alaninom bez piridoksalfosfata*); laktat dehidrogenaza (*fotometrijska UV IFCC metoda*); bilirubin (*fotometrijska metoda s diazo-sulfanilnom kiselinom*); C-reaktivni protein (*imunoturbidimetrijska metoda s lateks česticama*); mokraćna kiselina (*fotometrijska metoda s urikazom*); elektroliti u serumu (*indirektna potenciometrijska metoda*); kalcij u serumu (*fotometrijska metoda s asenazo- III kromogenom*); fosfor u serumu (*fotometrijska metoda s amonij molibdatom*); bikarbonati (*indirektna potenciometrijska metoda*).

Pored toga, iz krvi su određeni: inzulin i NTpro-BNP (*elektrokemiluminescentna imunoanaliza ECLIA; mjerni instrument Cobas e 411, Roche*), renin (*imunoradiometrijska metoda IRMA;*

mjerni instrument gama brojač) i fibrinogen (koagulometrijska metoda; koagulometrijski analizator BCS XP, Siemens).

Procijenjeni dnevni unos kuhinjske soli iz podataka 24 satne natriurije izračunat je prema jednadžbi (283):

1. Na (mmol/l) x 0,023 = Na (g)
2. Na (g) x 1.05
3. Na (g) x 1,05 x 2,542 = NaCl (g)

Inzulinska rezistencija i funkcija beta stanica gušterače procijenjeni su korištenjem HOMA metode, odnosno HOMA-IR (engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) i HOMA-β (engl. *Homeostasis Model Assessment of β-Cell Function*) (284).

$$HOMA - IR = (FPI \times FPG) / 22,5$$

$$HOMA \beta (\% \beta) = HOMA - IR - (20 \times FPI) / (FPG - 3,5)$$

Pojašnjenje kratica:

- HOMA-IR= HOMA indeks inzulinske rezistencije (engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, %*)
- HOMA-β= HOMA indeks za procjenu udjela funkcionalnih beta-stanica gušterače (engl. *Homeostasis Model Assessment of β-Cell Function, %β*)
- FPI= koncentracija inzulina u krvi natašte, mIU/l (engl. *fasting plasma insulin*)
- FPG= koncentracija glukoze u krvi natašte, mmol/l (engl. *fasting plasma glucose*)

Inzulinska rezistencija je definirana vrijednostima HOME-IR indeksa: HOME-IR <2,5 nema inzulinske rezistencije; HOME-IR >2,5 jest inzulinska rezistencija (285)

Glomerularna filtracija na standardiziranu tjelesnu površinu je procijenjena koristeći CKD-EPI jednadžbu, a potom je ista prilagođena aktualnoj tjelesnoj površini svakog ispitanika (apsolutna GFR) (286):

$$CKD - EPI \text{ eGFR}(ml/min/1,73/m^2) = 141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Dob} \times 1,018 [\text{ženski spol}] \times 1,15[\text{crna rasa}]$$

$$\text{Apsolutna GFR (ml/min)} = \text{eGFR (ml/min/1,73m}^2) \times (\text{BSA (Du Bois-Du Bois m}^2/1,73)$$

Pojašnjenje kratica:

- CKD-EPI= engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
- eGFR= procijenjena glomerularna filtracija (engl. *estimated glomerular filtration rate*)
- S_{Cr} = serumski kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)
- Za žene: $Spol = 1.018$; $alpha = -0.329$; $kappa = 0.7$
- Za muškarce: $Spol = 1$; $alpha = -0.411$; $kappa = 0.9$

Glomerularna hiperfiltracija je definirana kao eGFR prema CKD-EPI formuli $>90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (287).

Isti dan je snimljen standardni 12-kanalni elektrokardiogram. Analizirani su srčani ritam, srčana frekvencija i parametri za hipertrofiju i opterećenje lijeve klijetke prema Sokolow-Lyon ($HLK = SV1 + RV5/6 \geq 35 \text{ mm}$) i Cornell-u ($HLK = R_u + aVL + S_u + V3 \geq 28 \text{ mm}$ u muškaraca ili $\geq 20 \text{ mm}$ u žena) (288).

Transtorakalni ehokardiografski pregled je uključivao dvodimenzionalni (tzv. 2D) prikaz, M-prikaz te različita doplerska mjerenja (obojeni dopler, engl. *Color Doppler – CD*; kontinuirani dopler, engl. *Continuous Wave Doppler – CW*; pulsni dopler, engl. *Pulsed Wave Doppler – PW*; tkivni dopler, engl. *Tissue Doppler Imaging – TDI*).

Ehokardiografski pregledi za sve sudionike u istraživanju učinjeni su u Referalnom centru za ehokardiografiju Ministarstva zdravstva, Republike Hrvatske, Klinika za kardiologiju, KBC Zagreb. Svi ehokardiografski pregledi sudionika studije su učinjeni od strane jednog suradnika u istraživanju (kardiologa dr.sci. Kristine Gašparović).

U 2D prikazu su izmjereni debljina interventrikularnoga septuma u dijastoli (IVS), promjer lijeve klijetke u dijastoli (LK) i debljina stražnje stijenke lijeve klijetke u dijastoli (LVPW) iz kojih su izračunati masa lijeve klijetke (LVM, g) i indeksirana masa lijeve klijetke standardizacijom prema tjelesnoj površini (LVMI, g/m^2).

Masa lijeve klijetke je izračunata pomoću jednadžbe (289):

$$LV \text{ Mass (g)} = 0,8\{1,04[(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0,6$$

$$RWT = \frac{2 \cdot PWd}{LVEDD}$$

Pojašnjenje kratica:

- LV Mass- masa lijeve klijetke (g)
- LVEDD- promjer lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. *left ventricle enddiastolic*)

diameter, mm)

- *IVSd- debljina interklijetkaarnog septuma na kraju dijastole (mm)*

Normalan raspon za muški spol 0.6-1.0, a za ženski spol 0.6-0.9

- *PWd- debljina stražnjega zida lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. posterior wall in diastole, mm)*

Normalan raspon za muški spol 0.6-0.9, a za ženski spol 0.6-1.0

Normalan raspon LV Mass za muški spol 50-102 g/m² (izračunato prema BSA)

Normalan raspon LV Mass za ženski spol 44-88 g/m² (izračunato prema BSA)

Kombinacijom s doplerskim metodama dobiveni su parametri sistoličke (ejekcijska frakcija, EF) i dijastoličke funkcije (E/e' i E/A, deceleracijsko vrijeme mitralne valvule, MVDT) lijeve klijetke na temelju kojih je procijenjena globalna srčana hemodinamika).

Ukoliko je E/e' <8 može se smatrati normalnim.

Normalan raspon za E/A je 0,75-1,5.

LV EF (%) se kod osoba muškog spola može smatrati u normalnom opsegu od 52-72, blago patološkom 41-51, umjereno patološkom 30-40, izrazito patološkim <30. Kod osoba ženskog spola može se smatrati u normalnom opsegu 54-74, blago patološkom 41-53, umjereno patološkom 30-40, te izrazito patološkom <30 (289).

Udarni volumen i srčani minutni volumen izračunati su prema jedandžbi (290):

$$SV = \frac{\pi \cdot LVOT^2 \cdot LVOT VTI}{2}$$

$$CO = \frac{SV \cdot HR}{1000}$$

Pojašnjenje kratica:

LVOT- promjer izlaznog trakta lijeve klijetke (engl. left ventricle outflow tract diameter, mm)

- *VTII- integral vremena subvalvularne brzine (engl. LVOT subvalvular velocity time integral, cm)*
- *HR- srčana frekvencija (engl. Heart Rate, broj otkucaja /minuti)*
- *SV- udarni volumen (engl. Stroke Volume, ml)*
- *CO- srčani minutni volumen (engl. Cardiac Output, l/min)*

Normalni raspon za udarni volumen (SV) je 60-100 ml/broj otkucaja

Normalni raspon za kardijalni minutni volumen (CO) je 4-8 l/min

Sistemska vaskularna rezistencija (SVR) je izračunata prema jednadžbi (291):

$$SVR \text{ (dynes/s/cm}^{-5}\text{)} = [80 \times (SAT - CVT)/CO]$$

$$SAT = \text{Dijastolički AT} + (\text{Sistolički AT} - \text{Dijastolički AT})/3$$

Pojašnjenje kratica:

- SVR- sistemska vaskularna rezistencija (engl. systemic vascular resistance dynes/s/cm-5)
- SAT- srednji arterijski tlak (engl. mean arterial pressure, mmHg)
- CVT- centralni venski tlak (engl. central Venues Pressure, mmHg)
- CO- srčani minutni volumen (engl. cardiac output, l/min)
- Dijastolički AT- dijastolički arterijski tlak (engl. diastolic blood pressure, mmHg)
- Sistolički AT- sistolički arterijski tlak (engl. systolic blood pressure, mmHg)

Normalni raspon za sistemska vaskularna rezistenciju (SVR) 800-1200 dynes/s/cm⁻⁵

Koristeći “Framingham 10 Year Risk of General Cardiovascular Disease” (FRZ) bodovni sustav svim ispitanicima je procjenjen desetogodišnji rizik KV pobola (292).

Jednadžba za procjenu 10 – godišnjega rizika KV pobola za muškarce:

Rizični faktor

$$= [\ln(\text{Dob}) * 3.06117] + [\ln(\text{Ukupni kolesterol}) * 1.12370]$$

$$- [\ln(\text{HDL} - \text{kolesterol})] * 0,93263] + [\ln(\text{Sistolički AT})$$

$$* \text{Antihipertenzivna terapija}] + \text{Pušenje cigareta} + \text{Šećerna bolest}$$

$$- 23.9802$$

$$\text{Rizik} = 100 * (1 - 0,88936^{e(\text{Rizični faktori})})$$

Jednadžba za procjenu 10-godišnjega rizika KV pobola za žene:

Rizični faktor

$$\begin{aligned} &= [\ln(Dob) * 2.32888] + [\ln(Ukupni kolesterol) * 1.20904] \\ &- [\ln(HDL kolesterol) * 0,70833] \\ &+ [\ln(Sistolički AT) * Antihipertenzivna terapija] + Pušenje cigareta \\ &+ Šećerna bolest - 26.1931 \end{aligned}$$

$$Rizik = 100 * (1 - 0,95012^{e(Rizični faktori)})$$

Procjena rizika za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije izračunata je prema jednadžbi:

Muškarci:

$$\begin{aligned} &-0.1992\left(\frac{Dob}{10} - 7.036\right) + 0.1602(\text{muški} - 0.5642) - 0.4919\left(\frac{eGFR}{5} - 7.222\right) + 0.3364(\log ACR - 5.137) - 0.3441(\text{Alb} - 3.997) \\ &+ 0.2604(P04 - 3.916) - 0.07354(HCO3 - 25.57) - 0.2228(Ca - 9.355) \end{aligned}$$

1-0.9301

Žene:

$$\begin{aligned} &-0.1992\left(\frac{Dob}{10} - 7.036\right) + 0.1602(\text{žene} - 0.5642) - 0.4919\left(\frac{eGFR}{5} - 7.222\right) + 0.3364(\log ACR - 5.137) - 0.3441(\text{Alb} - 3.997) \\ &+ 0.2604(P04 - 3.916) - 0.07354(HCO3 - 25.57) - 0.2228(Ca - 9.355) \end{aligned}$$

1-0.9301

Pojašnjene kratica:

- *eGFR (CKD-EPI)*=procijenjena glomerularna filtracija (engl. estimated glomerular filtration, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration),
- *ACR*- odnos albumina/kreatinina (engl. albumine-creatinine ratio, mg/g)
- *Alb*-Albumini,
- *P04*-Fosfor,
- *HCO3*- Bikarbonati,
- *Ca*- Kalcij.

Tablica 2: Procjena rizika za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije

Rezultati jednadžbe	Rizik za 5-godišnje pogoršanje bubrežne funkcije
<-41	>90, 0%
-41	89, 0%
-40	86, 9%
-39	84, 1%
-38	81, 0 %
-37	81, 0 %
-36	74, 4 %
-35	70, 9 %
-34	67, 3 %
-33	63, 6 %
-32	59, 9 %
-31	56, 3 %
-30	52, 8 %
-29	49, 3 %
-28	45, 9 %
-27	42, 7 %
-26	39, 6 %
-25	36, 6 %
-24	33, 8 %
-23	31, 2 %
-22	28, 7 %
-21	26, 4 %
-20	24, 2 %
-19	22, 2 %
-18	20, 3 %
-17	18, 6 %
-16	17, 0 %
-15	15, 5 %
-14	14, 1 %
-13	12, 9 %
-12	11, 7 %
-11	10, 7 %
-10	9, 7 %
-9	8, 8 %
-8	8, 0 %
-7	7, 3 %
-6	6, 6 %
-5	6, 0 %
-4	5, 5 %
>-3	<5, 0%

Bolesnicima je učinjena procjena rizika za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije (293).

Pogoršanje bubrežne funkcije je definirano kao bubrežno strukturalno i/ili funkcionalno oštećenje koje traje više od 3 mjeseca sa ili bez smanjenja GFR ili može dovesti do smanjena GFR ispod 60 ml/min/1,73 m² u vremenskom trajanju od 3 mjeseca (294).

Procjena rizika za aterosklerotske KVB (*engl. atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD* zbroj) uključuje slijedeće parametre: ukupne vrijednosti sistoličkoga i

dijastoličkoga AT, procjenu ukupnog lipidnog profila koji je obuhvatio ukupni kolesterol, HDL kolesterol. U ukupnu procjenu uključeni su još i podaci o povijesti šećerne bolesti, te podaci o pušačkom statusu (da li je aktualno pušač, bivši pušač ili nikad nije konzumirao cigarete). U procjenu rizika uključena su i tri pitanja vezana za terapiju: da li je sudionik na terapiji antihipertenzivima ili nije. Dodatno je bodovanje ostvareno na osnovu dobi, spola i rase (295).

Jednadžba i varijable za procjenu 10-godišnjeg rizika za aterosklerotske KVB

$$ASCVD \text{ rizik} = 100 * (1 - S10^{e(\text{rizični faktor} - \text{srednja vr. rizičnog faktora})})$$

Rizični faktor

$$\begin{aligned} &= (CDob * \ln(Dob)) + (CSqDob * \ln(Dob)) + (CChol * \ln(Chol)) \\ &+ (CDobChol * \ln(Dob) * \ln(Chol)) + (CHDL * \ln(HDL)) \\ &+ (CDobHDL * \ln(Dob) * \ln(HDL)) \\ &+ (Antihipertenzivna terapija? * CAntihipertenzivna terapija? \\ &* \ln(Sistolički AT)) \\ &+ (Antihipertenzivni lijekovi? * CDobAntihipertenzivna terapija? \\ &* \ln(Dob) * \ln(Sistolički AT)) \\ &+ (NeAntihipertenzivna terapija? * CNeAntihipertenzivna terapija? \\ &* \ln(Sistolički AT)) \\ &+ (NeAntihipertenzivna terapija? \\ &* CDobNeAntihipertenzivna terapija? * \ln(Dob) * \ln(Sistolički AR)) \\ &+ ((Cpušenje cigareta? * Pušenje cigareta?) \\ &+ (CDobPušenje cigareta? * \ln(Dob) * Pušenje cigareta?)) \end{aligned}$$

Način računanja i varijable ovisno o spolu i rasi:

Za osobe ženskog spola crne rase:

CDob = 17.114; CSqDob = 0; CChol = 0.94; CDobChol = 0; CHDL = -18.92; CDobHDL = 4.475; CAntihipertenzivna terapija = 29.291; CDobAntihipertenzivna terapija = -6.432; CNeAntihipertenzivna terapija = 27.82; CDobNeAntihipertenzivna terapija = -6.087; CPušenje cigareta = 0.691; CDobPušenje cigareta = 0; CŠećerna bolest = 0.874; S10 = 0.9533; Srednja vrijednost rizičnog faktora = 86.61.

Za osobe ženskog spola bijele ili druge rase:

CDob = -29.799; CSqDob = 4.884; CChol = 13.54; CDobChol = -3.114; CHDL = -13.578; CDobHDL = 3.149; CAntihipertenzivna terapija = 2.019; CDobAntihipertenzivna terapija = 0; CNeAntihipertenzivna terapija = 1.957; CDobNeAntihipertenzivna terapija = 0; CPušenje = 7.574; CdobPušenje cigareta = -1.665; CŠećerna bolest = 0.661; S10 = 0.9665; Srednja vrijednost rizičnog faktora = -29.18.

Za osobe muškog spola crne rase:

CDob = 2.469; CSqDob = 0; CChol = 0.302; CDobChol = 0; CHDL = -0.307; CDobHDL = 0; CAntihipertenzivna terapija = 1.916; CDobAntihipertenzivna terapija = 0; CNeAntihipertenzivna terapija = 1.809; CDobNeAntihipertenzivi = 0; CPušenje cigareta = 0.549; CdobPušenje cigareta = 0; CŠećerna bolest = 0.645; S10 = 0.8954; Srednja vrijednost rizičnog faktora = 19.54.

Za osobe muškog spola bijele ili druge rase:

CDob = 12.344; CSqDob = 0; CChol = 11.853; CDobChol = -2.664; CHDL = -7.99; CDobHDL = 1.769; CAntihipertenzivna terapija = 1.797; CDobAntihipertenzivna terapija = 0; CNeAntihipertenzivi = 1.764; CDobNeAntihipertenzivi = 0; CPušenje = 7.837; CdobPušenje cigareta = -1.795; CŠećerna bolest = 0.658; S10 = 0.9144; Srednja vrijednost varijable = 61.18.

Desetogodišnji rizik definira se kao rizik od razvoja prvoga događaja ASCVD-a (nefatalni infarkt miokarda ili smrt od koronarne bolesti srca, ili smrtonosni ili nefatalni moždani udar, tijekom 10-godišnjeg razdoblja među osobama bez ASCVD-a na početku razdoblja) (296).

Nizak rizik < 5%

Granično povišen rizik (5%-7,4%)

Umjeren rizik (7,5%-19,9%)

Visok rizik (\geq 20%)

4.3. Mjerenje zadebljanja intime i medije karotidnih arterija

Zadebljanje intime i medije karotidnih arterija je mjereno prema Mannheimskom protokolu linearnom ultrazvučnom sondom (3-12 MHz) (297).

Ispitanici su bili u ležećem položaju s vratom u ekstenziji, a sonda je bila u antero-lateralnom položaju. Sva mjerenja obavljena su uzdužno na udaljenome zidu zajedničke karotidne arterije (CCA). Mjerenja desnog i lijevog CCA obavljena su dva puta, a za analizu su korištene srednje vrijednosti. Svi su pacijenti pregledani na istom ultrazvučnom sustavu (*Affiniti 70 s linearnom*

sondom od 4-12 MHz tvrtke Philips Ultrasound Inc., Nizozemska), korištenjem automatiziranoga softvera za detekciju rubova (Philips QLAB 10.8.20).

Ultrazvuk karotidnih arterija je učinjen od strane jednog suradnika (neurologa, dr.sc. Danira Bažadona) za sve ispitanike u istraživanju u Referentnom centru za neurosonografiju (Europsko društvo za neurosonografiju), Klinike za neurologiju, KBC Zagreb.

4.4. Mjerenje brahijalno-gležanjskih indeksa

Mjerenje ABI indeksa učinjeno je pomoću automatiziranoga, validiranog uređaja Microlife Watch BP office ABI (*MicroLife®WatchBP Office ABI, AG, Windau, Switzeland*). Ovaj uređaj omogućuje simultano mjerenje AT na obje ruke ili na jednoj ruci i jednoj nozi, i tako se automatizirano računaju AB indeksi. ABI je omjer najvišeg AT izmjerenog na tibijalnim arterijama u odnosu na sistolički AT izmjeren na brahijalnoj arteriji nadlaktice. Važeće smjernice definiraju ABI indeks kao kvocijent višega izmjerenoga sistoličkoga AT na dvjema tibijalnim arterijama i višeg izmjerenog sistoličkoga AT na brahijalnoj arteriji. Mjerenje se vrši dok je pacijent u ležećem položaju. Nakon što se izmjeri AT na brahijalnoj arteriji zadrži se manžeta na nadlaktici s većom vrijednošću AT, a potom se postave manžete na obje tibijalne arterije. Automatizirano se računaju vrijednosti ABI indeksa pomoću softverskog sustava integriranog u uređaj (298).

ABI kod zdravih osoba iznosi 1,0-1,4, a vrijednosti ispod 0,9 upućuje na dijagnozu PAB. Vrijednosti >1,4 ukazuju na nekompresibilne arterije. Interval od 0,9-1,0 smatra se granično patološkim intervalom. PAB se dijeli na: blagu (ABI 0,8-0,9), umjerenu (ABI 0,5-0,8) i tešku bolest (ABI <0,5) (299).

4.5. Statistički postupci korišteni u svrhu obrade podataka i prikazivanja rezultata

U cilju prikaza osnovnih karakteristika varijabli uključenih u ovu studiju, korišćeni su sljedeći deskriptivni statistički pokazatelji: frekvencije (f), postoci (%), aritmetičke sredine (M), standardne devijacije (SD), minimalne (Min) i maksimalne vrijednosti (Max) koje pružaju informaciju o njihovom rasponu (opsegu), te medijan (Mdn), jednak vrijednosti koja dijeli skup po veličini poredanih podataka na dva jednaka dijela.

Za ispitivanje postojanja statistički značajnih spolnih razlika u visini pokazatelja krutosti krvih žila korišćen je student t-test za nezavisne uzorke.

Za provjeru postojanja statistički značajnih razlika više od dvije aritmetičke sredine, u slučaju brzine pulsog vala, sistoličkoga centralnog aortnog tlaka i augmentacijskoga indeksa, mjerenih ordinacijski, Mobil-O-Graph-om i Arteriograph-om, provedene su analize varijance (ANOVA) za ponovljena mjerenja (repeated measures).

Za post-hoc usporedbe aritmetičkih sredina ovdje je korišten LSD test. Za usporedbu dvije aritmetičke sredine, u slučaju dijastoličkoga centralnog aortnog tlaka, mjerenog Mobil-O-Graph-om i Arteriograph-om, proveden je t-test za zavisne (uparene) uzorke.

Kada je riječ o inferencijalnoj statistici (tj. statistici zaključivanja), u svrhu računanja i prikaza stupnja i smjera povezanosti među varijablama korišćeni su: Pearsonov koeficijent korelacije (r) za varijable na intervalnoj razini mjerenja, Spearmanov koeficijent rang korelacije (r_s) u slučaju da je bar jedna od koreliranih varijabli na ordinalnoj razini mjerenja, te koeficijent point-biserijalne korelacije (r_{pb}) ako je jedna varijabla intervalna, a druga kategorijalna (točnije, dihotomna). Za nivo značajnosti pomenutih koeficijenata uzeto je $\alpha = 0,05$, što znači da je p-vrijednost ispod 0,05 indicirala da je dobiveni koeficijent (povezanost među varijablama) statistički značajan.

Za ispitivanje prediktivne moći određenoga skupa varijabli, te njihovoga zajedničkog doprinosa u objašnjavanju varijance kriterijske varijable korišćena je multipla regresijska analiza (MRA). U okviru različitih modela MRA, korišten je F-test kako bi se ispitalo da li je dani model statistički značajan. Prediktivna moć različitih varijabli iz navedene analize procjenjivana je na osnovi veličine standardiziranih regresijskih koeficijenata (β). Udio varijance kriterijskih varijabli objašnjen prediktorima bio je koeficijent multiple determinacije (R^2). Prilikom procjene zajedničke varijance dvije varijable (tj. nekog para varijabli) korišten je koeficijent determinacije, jednak kvadriranom koeficijentu korelacije (r^2).

Za provjeravanje međusobnog podudaranja parova mjera (tj. načina mjerenja određenog parametra) korištena je Bland-Altmanova metoda, u okviru koje su dobiveni 95%-ni intervali povjerenja. Rezultati ove analize prikazani su na odgovarajućem, za ovu metodu karakterističan dijagram.

Izračunati su i indeks totalne devijacije (TDI), vjerojatnost prepokrivanja (CP), koeficijent korelacija (CCC), interval slaganja (IoA) i pristrasnost (bias).

Indeks totalne devijacije (TDI, *engl. total deviation index*); TDI podrazumijeva da 90% vrijednosti dobivenih mjerenjem na jedan način odstupaju +/- onoliko koliko iznosi vrijednost TDI-a (npr. od -42% do +42%); što je TDI veći, to je odstupanje veće. CP – vjerojatnost prepokrivanja (*coverage probability*), što je veća, slaganje među instrumentima trebalo bi biti veće

Koeficijent korelacije usklađenosti (CCC, *engl. concordance correlation coefficient*) predstavlja mjeru slaganja podataka (vrijednosti) dobivenih npr. primjenom dviju različitih metoda (jedna je npr. zlatni standard, a druga npr. nova metoda); CCC je ujedno mjera i preciznosti i točnosti nekog mjerenja/metode. LoA – interval slaganja (*limits of agreement*); ima donju i gornju graničnu vrijednost, između kojih se nalazi 95% razlika vrijednosti dobivenih različitim metodama odnosno instrumentima. Bias – pristrasnost (aritmetička sredina razlika u parovima vrijednosti dobijenih dvijema različitim metodama ili npr. uz pomoć dva instrumenta)

U cilju određivanja optimalnih odsječnih vrijednosti za glavne pokazatelje krutosti krvnih žila, a u odnosu na hipertrofiju lijeve klijetke, odnosno 24-satnu albuminuriju, korištena je ROC analiza. U okviru pomenute analize, generirani su grafički prikazi (ROC krivulje), te je za svaku prediktorsku varijablu izračunata površina pod krivuljom (AUC), uz senzitivnost (Se) i specifičnost (Sp) potencijalnih odsječnih vrijednosti, uz prikaz Se i Sp za odabrani, tj. optimalne odsječne vrijednosti. Za statističku analizu korišteni su statistički programi: MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

5. REZULTATI

5.1. Antropometrijska, laboratorijska i klinička obilježja ispitanika

5.1.1. Antropometrijska i klinička obilježja ispitanika

Uzorak je činilo 154 sudionika s primarnom AH.

Karakteristike skupine prikazane su u tablicama koje slijede.

Tablica 1. Karakteristike skupine ispitanika (frekvencije i postoci) i deskriptivne statističke vrijednosti antropometrijskih i kliničkih varijabli

	Srednja vrijednost \pm SD;	Medijan (Min-Max); f (N%)
Spol (muški)	107	69,5
Dob (godine)	38,75 \pm 12,65	37,5 (20-74)
ITM (kg/m ²)	28,51 \pm 4,22	27,76 (20,01-41,45)
ITM (kategorije)		
Pothranjenost (ITM < 18,5)		0 (0)
Normalna uhranjenost (ITM: 18.5 – 24,9)		31 (20,1)
Prekomjerna tjelesna masa (ITM: 25 – 29,9)		75 (48,7)
Pretilost (ITM \geq 30)		48 (31,2)
BSA (m ²)	2,11 \pm 0,22	2,14 (1,43-2,62)
OS (cm)	93,14 \pm 12,87	94 (56-123)
Sistolički AT ordinacijski (mmHg)	141,15 \pm 10,87	140 (119-174)
Dijastolički AT ordinacijski (mmHg)	87,34 \pm 7,9	87 (67-110)
Srčana frekvencija (broj otkucaja/minuti)	79,97 \pm 10,39	79 (56-111)
Srčana frekvencija >80 otkucaja/min		73 (47,7)
Pušenje		
Da		57 (37)
Bivši pušač		30 (19,5)
Ne		67 (43,5)
Termin poroda		
Prije termina (prije 37. tjedna trudnoće)		39 (25,5)
U terminu (37-42. tjedan trudnoće)		109 (71,2)
Postterminski (nakon 42. tjedna trudnoće)		5 (3,3)
Porodna težina (g)	3106,64 \pm 683,45	3200 (1450-5000)
Porodna težina (g) < 2500g		19 (13,3)
Broj dana prije termina poroda	28,08 \pm 2,47	28 (23-32)
AH- obitelj (Da)	138	89,6
KVB- obitelj (Da)	100	65,4
CVB -obitelj (Da)	47	30,7
BB - obitelj (Da)	22	14,3
Smrt od KVB -obitelj (Da)	52	33,8
Smrt od CVB- obitelj (Da)	25	16,2
RAAS inhibitori (Da)	115	74,7

ITM= indeks tjelesne mase; BSA= ukupna površina tijela, engl. *Body Surface Area*; OS= obim struka; AT=arterijski tlak; AH= arterijska hipertenzija; KVB= kardiovaskularne bolesti; CVB= cerebrovaskularne bolesti; BB=bubrežne bolesti; HOME IR= HOMA indeks inzulinske rezistencije, engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*, %; RAAS sustav= Renin Angiotenzin Aldosteron Sistem

U skupini je bilo više muškaraca nego žena (69,5%). Prosječna dob ispitanika bila je 38,75 \pm 12,65 godina. Najmlađi ispitanik imao je 20, a najstariji 74 godine.

U obitelji velike većine ispitanika (89,6%) je bila prisutna AH. Kardiovaskularne bolesti su bile prisutne u obitelji većine ispitanika (65,4%). S druge strane, CVB postojale su u obitelji kod 30,7%, a BB u obitelji 14,3% ispitanika. Smrtni ishod od KVB u obitelji navelo je njih 33,8%, a od CVB 16,2% ispitanika. Kada je riječ o pušenju, 37,0% ispitanika dalo je potvrđan odgovor o aktualnom pušenju, a 19,5% ispitanika su bili bivši pušači.

Većina ispitanika (71,2 %) je rođena u terminu (tj. između 37. i 42. tjedna trudnoće). Prije termina (tj. prije 37. tjedna trudnoće) rođeno je 25,5%, a nakon termina (tj. nakon 42. tjedna trudnoće) 3,3% ispitanika. Gotovo polovica ispitanika (48,7%) pripadala je grupi s prekomjernom tjelesnom masom.

Pored toga, 31,2% ispitanika pripada grupi gojaznih/pretilih. Prosječan ITM je iznio $28,51 \pm 4,22$ kg/m². Najniža vrijednost ITM-a bila je 20,01kg/m², a najviša 41,45 kg/m². Prosječna porodna težina bila je $3106,64 \pm 683,45$ g.

Prosječna vrijednost površine tijela (BSA) je iznosila $2,11 \pm 0,22$ m². Minimalna procijenjena površina tijela 1,43 m², dok maksimalna procijenjena površina tijela iznosi 2,62 m².

Prosjek opsega struka ispitanika iznosio je $93,14 \pm 12,87$ cm, uz minimalnu vrijednost od 56 cm, a maksimalnu od 123 cm. Aritmetička sredina ordinacijskoga sistoličkog AT, odnosno njegovog prosjeka tri mjerenja, iznosila je $141,15 \text{ mmHg} \pm 10,87$ mmHg. Prosječna vrijednosti dijastoličkog AT je iznosila $87,34 \text{ mmHg} \pm 7,90$ mmHg. Aritmetička sredina srčane frekvencije bila je $79,97 \pm 10,39$ otkucaja/minuti.

Na osnovi rezultata prikazanih u tablici 1, kod 39,5% ispitanika je postojala IR.

5.1.2. Laboratorijska obilježja ispitanika

U sljedećoj tablici slijedi prikaz deskriptivnih statističkih vrijednosti laboratorijskih pokazatelja

Tablica 2. Deskriptivne statističke vrijednosti laboratorijskih pokazatelja cijele skupine

Laboratorijski pokazatelji	M	SD	Min	Max	Medijan
Hemoglobin (g/L)	147,14	14,90	117	238	147
Eritrociti x10 ¹² /L	4,96	0,53	3,10	6,80	5,00
Leukociti x10 ³ /L	6,71	1,21	5,81	8,12	7,30
K (mmol/L)	4,26	0,33	3,50	5,20	4,20
Na (mmol/L)	139,83	2,27	132	145	140
Ca (mmol/L)	2,34	2,12	2,02	2,56	2,30
Albumini (mmol/L)	3,70	2,10	2,90	4,10	3,80
Bikarbonati (mmol/L)	23,50	2,20	21,10	25,4	24,0
AST (U/L)	30,10	15,05	12	87	25
ALT (U/L)	37,27	15,92	9	110	34
Mokraćna kiselina (umol/L)	363,92	214,57	174	281	346
NT pro-BNP (ng/L)	37,40	30,10	8	191	28
Kolesterol ukupni (mmol/L)	5,08	0,90	2,70	8,70	5,1
Trigliceridi (mmol/L)	1,59	0,98	0,36	4,70	1,23
HDL-kolesterol (mmol/L)	1,21	0,34	0,60	2,30	1,12
LDL-kolesterol (mmol/L)	3,10	0,78	1,10	6,10	3,07
LDL (kategorije)	<3,0		70(45,5%)		
	3,0-4,9		83(53,9%)		
	>5,0		1 (0,6%)		
Serumski kreatinin (μmol/l)	78,5	12,86	50	115	78
eGFR (CKD-EPI) ml/min/1,73m ²	102,66	17,23	62	136	105
GFR(BSA) ml/min	125,70	26,28	66,40	180,73	123,78
GUK (mmol/L)	5,41	1,30	4	18	5,20
Inzulin (mIU/L)	12,41	9,72	1,80	78,90	9,80
HOME-IR (kategorije)	<2,5		92(60,5%)		
	>2,5		60(39,5%)		
HOMA-IR (%)	2,05	2,15	0,40	4,5	2,10
24-satna albuminurija (mg/dU)	32,74	48,02	5	369	18
24-satna albuminurija (kategorije)	<30		92(59,7%)		
	30-300		61(39,6%)		
	>300		1(0,6%)		
24-satna natriurija (mmol/dU)	211,34	78,16	64	396	215
NaCl (dnevni unos, g)	12,2	4,61	2	24,5	12
NaCl- dnevni unos (kategorije)	<5		4(2,6%)		
	5,0-9,9		53(34,4%)		
	>10,0		97(63,0%)		
24-satna kaliurija (mmol/dU)	71,47	24,92	22,70	132	72
K (dnevni unos, g)	3,00	0,33	2,29	3,77	2,98

GUK=glukoza u krvi; NT pro-BNP=engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*; HOME IR= HOMA indeks inzulinske rezistencije, engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*, %; HDL= lipoprotein visoke gustoće, engl. *High Density Lipoprotein*; LDL=lipoprotein male gustoće, engl. *Low Density Lipoprotein*; CKD-EPI eGFR= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; AST=aspartat aminotransferaza; ALT =alanin- aminotransferaza

Prosječna razina NTproBNP u krvi bila je $37,40 \pm 30,10$ ng/L. Medijan se, dakle, primjetno razlikuje od aritmetičke sredine, stoga je on bolja mjera centralne tendencije podataka za ovaj laboratorijski pokazatelj. Kada je riječ o 24 satnoj albuminuriji, aritmetička sredina iznosila je $32,74 \pm 48,02$ mg/dU. Jasno je da medijan bolje odražava centralnu tendenciju rezultata i u ovom slučaju. Prosječna vrijednost indeksa HOMA-IR je $3,05 \pm 3,15$. Prosječni procijenjeni dnevni unos kuhinjske soli je iznosio $12,12 \pm 4,61$ g, što je značajno iznad preporučenog dnevnog unosa, a najveći broj ispitanika (63,0%) je imao procijenjeni dnevni unos kuhinjske soli veći od 10g.

5.1.3. Obilježja ispitanika prema vrijednostima arterijskoga tlaka i parametrima arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata

U narednim tablicama prikazana su obilježja ispitanika prema vrijednostima AT i vrijednostima parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a).

Tablica 3. Deskriptivne statističke vrijednosti prosjeka sistoličkoga i dijastoličkoga AT, te srčane frekvencije u 24 sata, tijekom dana i noći (mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a)

Parametri	M	SD	Min	Max	Medijan
Sistolički AT 24 sata (mmHg)	131,36	10,80	107	160	133
Sistolički AT dan (mmHg)	134,28	11,68	106	167	135
Sistolički AT noć (mmHg)	122,42	12,31	87	153	123
Dijastolički AT 24sata (mmHg)	80,31	7,82	62	102	80
Dijastolički AT dan (mmHg)	82,40	8,28	60	105	82
Dijastolički AT noć (mmHg)	72,63	10,97	51	151	72
Srčana frekvencija 24 sata (otkucaji/min)	77,34	8,62	59	97	77
Srčana frekvencija dan (otkucaji/min)	80,56	10,41	57	150	80,5
Srčana frekvencija noć(otkucaji/min)	66,07	11,09	40	101	65

AT= arterijski tlak; M=srednja vrijednost; SD=standardno odstupanje; Min=minimalna vrijednost; Max=maksimalna vrijednost

Prema prosječnim vrijednostima sistoličkoga i dijastoličkoga AT mjerenih tijekom 24 sata većina ispitanika nalazila se u grupi s visokim normalnim AT, što je prikazano u tablici 3.

Tablica 4. Dnevno-noćne (cirkardijalne) karakteristike AT- učestalost pojedinih fenomena u skupini

Parametri	N (%)
<i>Sistolički AT (mmHg)</i>	
Porast noćnoga AT (engl. inverter)	13 (8,4)
Izostanak noćnoga sniženja AT (engl. non dipper)	72 (46,8)
Normalno noćno sniženje AT (engl. dipper)	66 (42,9)
Ekstremno noćno sniženje AT (engl. extreme dipper)	3 (1,9)
<i>Dijastolički AT (mmHg)</i>	
Porast noćnoga AT (engl. inverter)	11 (7,1)
Izostanak noćnoga sniženja AT (engl. non dipper)	45 (29,2)
Normalno noćno sniženje AT (engl. dipper)	75 (48,7)
Ekstremno noćno sniženje AT (engl. extreme dipper)	23 (14,8)
<i>Jutarnji skok AT (mmHg)</i>	
Normalan (do 20 mmHg)	31 (20,3)
Intermedijaran (21-50 mmHg)	88 (57,5)
Patološki (preko 50 mmHg)	34 (22,2)
<i>Efekt bijele kute</i>	
Sistolički AT	25 (16,2)
Dijastolički AT	22 (14,3)
<i>Maskirni AT</i>	8 (5,2)

AT= arterijski tlak; f= frekvencija; izostanak noćnoga sniženja AT (engl. *non dipper*)<10% noćnog sniženja AT; normalno noćno sniženje AT (engl. *dipper*) 10-20% noćnog sniženja AT; ekstremno noćno sniženje AT \geq 20% noćnoga sniženja AT, WCE=efekat bijele kute, engl. *white coat effect*

Kada je riječ o sistoličkome noćnom AT (tablica 4), kod najvećeg broja ispitanika (46,8%) je prisutan izostanak noćnoga pada AT. Kod najmanjeg broja ispitanika (1,9%) prisutno je ekstremno noćno sniženje sistoličkoga AT .

Za razliku od toga, za najveći broj ispitanika (48,7%) karakteristično je normalno noćno sniženje dijastoličkoga AT, a kod manjeg broja (7,1%) verificira se porast noćnoga AT.

Kod više od polovice ispitanika (57,5%), jutarnji se skok AT može okarakterizirati kao "intermedijaran". S druge strane, utvrđeno je da je jutarnji skok AT normalan kod svakog petog sudionika istraživanja (20,3%).

Efekt bijele kute bio je prisutan u 25% slučajeva kod sistoličkog AT, dok je maskirna AH bila prisutna kod 5,2% bolesnika.

Tablica 5. Dnevno-noćne (cirkardijane) karakteristike PWV mjenenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a i kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriographa, te procijenjena brzina pulsog vala pomoću jednadžbe (ePWV)

PWV (m/s)	Ordinacijsko mjerjenje	Kontinuirano mjerjenje pomoću Mobil-O-Graph-a			Kontrinuirano mjerjenje pomoću Arteriograph-a			Procijenjen jednadžbom
	SphygmoCor	24 sata	Dan	Noć	24 sata	Dan	Noć	
M ± SD	8,28 ±2,27	6,64±1,71	6,7± 1,71	6,41±1,66	8,59±2,21	8,65±2,17	8,14±1,99	7,75±1,20
Medijana (Min-Max)	7,8 (4,50-21,80)	6,20 (3,80-18)	6,25 (4-17)	6 (3,70-16)	8,6 (4,3-18,4)	8,7 (4,3-18,2)	8,2 (4-18,4)	7,38 (6,23-12,51)

PWV=brzina pulsog vala, *engl. Pulse Wave Velocity*; M= srednja vrijednost; Min=minimalna vrijednost; Max=maksimalna vrijednost; SD= standardno odstupanje

Ordinacijsko mjerjenje PWV pomoću SphygmoCor-a pokazalo je više prosječne vrijednosti u odnosu na oba kontinuirana 24 satna mjerenja PWV i u odnosu na procijenjeni ePWV. Prosječne vrijednosti 24 satnog PWV mjerene pomoću Arteriograph-a bile su više u odnosu na mjerenja pomoću Mobil-O-Graph-a (tablica 5).

Tablica 6: Dnevno-noćne (cirkardijane) karakteristike CAT mjenog ordinacijski i tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a

	Ordinacijsko mjerjenje	Kontinuirano mjerjenje pomoću Mobil-O-Grapha						Kontinuirano mjerjenje pomoću Arteriographa					
CAT (mmHg)	SphygmoCor	Sistolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT dan	Dijastolički CAT noć	Sistolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT dan	Dijastolički CAT noć
M±SD	127,25±13,89	120,06±9,36	121,99±9,62	114,05±10,86	77,47±10,42	79,88±10,53	71,24±11,26	127,96±10,15	129,82±10,67mmHg	121,76±10,85	76,86±9,64mmHg	78,44±9,68	70,05±10,97
Medijan (Min-Max)	127 (104-170)	121 (100-154)	122 (98-150)	115 (90-148)	78 (12-103)	80 (15-108)	72 (10-101)	128 (105-174)	128 (105-174) mmHg	120,5 (100-158)	77 (25-103)	79 (27-109)	72 (20-98)

CAT= centralni aortni tlak; M= srednja vrijednost; Min=minimalna vrijednost; Max=maksimalna vrijednost; SD=standardno odstupanje

Prema mjerenjima CAT-a ordinacijski i tijekom 24 sata (tablica 6) verificirano je da su vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga CAT-a tijekom 24 sata u korist mjerenja pomoću Arteriograph-a, dok je prosječna vrijednost CAT-a izmjerena ordinacijski SphygmoCor-om bila više od prosječnih vrijednosti izmjerenih tijekom 24 sata pomoću obje metode.

Tablica 7. Dnevno-noćne (cirkardijane) karakteristike AiX mjerene ordinacijski SphygmoCor-om i kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a

AiX	Ordinacijsko mjerjenje	Kontinuirano mjerjenje pomoću Mobil-O-Graph-a			Kontinuirano mjerjenje pomoću Arteriograph-a		
	SphygmoCor	24 sata	Dan	Noć	24 sata	Dan	Noć
M ± SD	16,05±14,06	18,84±8,37	19,24±8,39	17,29±9,44	19,33±9,12	19,16±9,13	18,71±10,39
Medijana (Min-Max)	18 (-25-60)	17,5 (2-43)	18 (1-42)	17 (-1-45)	17,8 (2-46,10)	18 (1-46,7)	18 (1-45,4)

AiX= augmentacijski indeks; M= srednja vrijednost; Min=minimalna vrijednost; Max=maksimalna vrijednost; SD= standardno odstupanje

Prosječne vrijednosti AiX mjerene tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a bile su više od vrijednosti AiX mjerene pomoću Mobil-O-Graph-a, ali i više od prosječnih vrijednosti mjenjenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a (tablica 7).

Tablica 8. Učestalost pojedinih fenomena PWV mjenjenih tijekom 24 sata

Fenomeni PWV	N (%)
WCE PWV Mobil-O- Graph	30 (20,4)
WCE PWV Arteriograph	30 (20,7)
MC PWV Mobil-O-Graph	12 (8,3)
MC PWV Arteriograph	9 (6,1)

PWV=brzina pulsno vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; WCE= efekt bijele kute, engl. *White Coat Effect*; MC= maskirna krutost

Efekt bijele kute za PWV bio je u istom broju zastupljen i kod metode mjerenja pomoću Mobil-O-Graph-a i pomoću Arteriograph-a, dok je zastupljenost maskirne krutosti verificirana u nešto većem broju mjerenjem pomoću Mobil-O-Graph-a (tablica 8).

5.1.4. Razlike između parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski (pomoću SphygmoCor-a) i kontinuirano, tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriographa)

U sljedećim tablicama prikazane su razlike između parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a), te PWV procijenjenog pomoću jednadžbe (ePWV)

U cilju ispitivanja statističke značajnosti razlika između pojedinih parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a te kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a) provedeno je nekoliko analiza varijance za ponovljena mjerenja (*repeated measures ANOVAs*), a prikazane su statistički značajne razlike (razlike su obilježene s ΔM). Potom, kako bi se ispitalo između kojih aritmetičkih sredina postoje statistički značajne razlike, proveden je LSD post hoc test.

Tablica 9: Razlike između vrijednosti PWV mjenjenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, kontinuirano tijekom 24 sata (Arteriograph i Mobil-O-Graph) i procijenjenog pomoću jednadžbe (ePWV)

PWV	ΔM	p
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (24 sata)	1,664	< 0,001
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (dan)	1,572	< 0,001
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (noć)	1,875	< 0,001
SphygmoCor – ePWV	0,536	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Mobil-O-Graph (noć)	0,231	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Arteriograph (24 sata)	-1,935	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Arteriograph (dan)	-2,003	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Arteriograph (noć)	-1,486	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – ePWV	-1,108	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Arteriograph (24 sata)	-1,863	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Arteriograph (dan)	-1,930	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Arteriograph (noć)	-1,413	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – ePWV	-1,036	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (24 sata)	-2,167	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (dan)	-2,234	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (noć)	-1,717	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – ePWV	-1,340	< 0,001
Arteriograph (24 sata) – Arteriograph (noć)	0,450	< 0,001
Arteriograph (24 sata) – ePWV	0,827	< 0,001
Arteriograph (dan) – Arteriograph (noć)	0,517	< 0,001
Arteriograph (dan) – ePWV	0,894	< 0,001
Arteriograph (noć) – ePWV	0,377	< 0,05

PWV=brzina pulsnoaga vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV=procijenjena brzina pulsnoaga vala, engl. *estimated Pulse Wave Velocity*

ANOVA za ponovljena mjerenja je statistički značajna ($F = 88,54$, $p < 0,001$), a rezultati post hoc testa (tačnije, LSD testa) ondje gdje su dobivene statistički značajne razlike prikazani su u tablici 9.

Tablica 10. Razlike između vrijednosti sistoličkog CAT-a mjenjenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Grapha i Arteriographa)

Sistolički CAT	ΔM	p
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (24 sata)	7,195	< 0,001
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (dan)	5,266	< 0,001
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (noć)	13,208	< 0,001
SphygmoCor – Arteriograph (dan)	-2,571	< 0,05
SphygmoCor – Arteriograph (noć)	5,494	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Mobil-O-Graph (dan)	-1,929	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Mobil-O-Graph (noć)	6,013	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Arteriograph (24 sata)	-7,903	< 0,001
Mobil-O-Graph (24h) – Arteriograph (dan)	-9,766	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Mobil-O-Graph (noć)	7,942	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Arteriograph (24 sata)	-5,976	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Arteriograph (dan)	-7,838	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (24 sata)	-13,916	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (dan)	-15,779	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (noć)	-7,714	< 0,001
Arteriograph (24 sata) – Arteriograph (dan)	-1,864	< 0,001
Arteriograph (24 sata) – Arteriograph (noć)	6,201	< 0,001
Arteriograph (dan) – Arteriograph (noć)	8,065	< 0,001

CAT= centralni aortni tlak

Rezultat ANOVA-e za ponovljena mjerenja je i u ovom slučaju bio statistički značajan ($F = 65,48$, $p < 0,001$), a rezultati LSD testa sa statistički značajnim razlikama prikazani su u tablici 10.

Tablica 11. Razlike između vrijednosti dijastoličkoga CAT-a mjenjenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Grapha i Arteriographa)

Dijastolički CAT	ΔM	p
Mobil-O-Graph (24 sata) – Mobil-O-Graph (dan)	-2,409	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Mobil-O-Graph (noć)	6,227	< 0,001
Mobil-O-Graph (24 sata) – Arteriograph (noć)	7,422	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Mobil-O-Graph (noć)	8,636	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Arteriograph (24 sata)	3,019	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Arteriograph (noć)	9,831	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (24 sata)	-5,617	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (noć)	-7,201	< 0,001
Arteriograph (24 sata) – Arteriograph (dan)	-1,584	< 0,001
Arteriograph (24 sata) – Arteriograph (noć)	6,812	< 0,001
Arteriograph (dan) – Arteriograph (noć)	8,396	< 0,001

CAT=centralni aortni tlak

Rezultat ANOVA-e za ponovljena mjerenja bio je statistički značajan ($F = 54,05$, $p < 0,001$), a rezultati koji se odnose na statistički značajne razlike dobivene LSD testom prikazani su u prethodnoj tablici 11.

Tablica 12. Razlike između vrijednosti AiX mjenjenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Grapha i Arteriographa)

AiX	ΔM	p
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (24 sata)	-2,793	< 0,01
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (dan)	-3,197	< 0,01
SphygmoCor – Arteriograph (24 sata)	-3,279	< 0,001
SphygmoCor – Arteriograph (dan)	-3,114	< 0,001
SphygmoCor – Arteriograph (noć)	-2,667	< 0,01
Mobil-O-Graph (24 sata) – Mobil-O-Graph (dan)	-0,405	< 0,01
Mobil-O-Graph (24 sata) – Mobil-O-Graph (noć)	1,549	< 0,001
Mobil-O-Graph (dan) – Mobil-O-Graph (noć)	1,954	< 0,001
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (24 sata)	-2,035	< 0,01
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (dan)	-1,871	< 0,01
Mobil-O-Graph (noć) – Arteriograph (noć)	-1,423	< 0,05

AiX=augumentacijski indeks

Rezultat ANOVA-e za ponovljena mjerenja i ovdje je bio statistički značajan ($F = 6,906$, $p < 0,001$), a statistički značajne razlike dobivene LSD testom prikazane su u tablici 12.

5.2. Hemodinamska obilježja, glomerularna filtracija i hipertrofija lijeve klijetke cijele skupine ispitanika

U narednim tablicama prikazane su osnovna hemodinamska obilježja uz procjenu glomerularne filtracije i hipertrofije lijeve klijetke u cijeloj skupini ispitanika

5.2.1. Hemodinamska obilježja cijele ispitivane skupine

U tablici 13. prikazana su hemodinamska obilježja cijele skupine ispitanika, te su prikazani i parametri procjene srčane funkcije, periferne arterijske bolesti, debljine intime i medije karotidnih arterija.

Tablica 13. Hemodinamska obilježja cijele skupine

Parametri	M	SD	Min	Max	Medijan
CO (L/min)	5,55	1,54	2,30	9,53	5,51
SV (ml)	73,17	22,56	32,16	134	72,82
IV septum (mm)	1,64	2,68	0,60	16	1,05
SVR (dynes/s/cm ²)	1608,68	511,47	634	3134	1546
LVM (g)	167,51	48,19	75,22	287,07	154,60
EF (%)	60,52	6,66	20,50	70	62
ABI lijeva noga	1,12	0,11	0,70	1,41	1,12
ABI desna noga	1,12	0,11	0,71	1,46	1,13
cITM lijevo (mm)	0,64	0,12	0,40	0,88	0,65
cIMT desno (mm)	0,65	0,12	0,40	0,89	0,65

CO= srčani minutni volumen, engl. *Cardiac Output*; SV=udarni volumen, engl. *Stroke Volume*; IV septum= debljina intraventrikularnog septuma; SVR= sistemska vaskularna rezistencija, engl. *Systematic Vascular Resitance*; LVM=masa lijevog ventrikula, engl. *Left Ventricule Mass*; EFLV=istisna funkcija lijeve klijetke, engl. *Ejection Fraction*; ABI=gležanjnsko brahijalni indeks, engl. *Ankle-Brachial Index*; cITM= zadebljanje intime i medije karotide, engl. *Carotid Intima-Media Thickness*; CKD-EPI eGFR= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; M= srednja vrijednost; SD=standardno odstupanje; Min=minimalna vrijednosti; Max= maksimalna vrijednost

5.2.2. Procjena glomerularne filtracije i podjela ispitanika prema stadiju procijenjene glomerularne filtracije

Slijedi prikaz procjene glomerularne filtracije prema CKD-EPI formuli i prema individualnoj BSA (apsolutna GFR) uz podjelu ispitanika prema stadiju glomerularne filtracije

Tablica 14. Procjena glomerularne filtracije

Parametri/procjene	M	SD	Min	Max	Medijan
CKD EPI eGFR (ml/min/1.73m ²)	102,66	17,23	62	136	105
GFR (prema BSA) (ml/min)	125,76	26,36	66,40	180,73	123,96
CKD EPI eGFR (ml/min/1.73m ²)	N(%)				
G1 (> 90)	120 (78,4)				
G2 (60-89)	33 (21,6)				

CKD-EPI eGFR= procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, *eng. Body Surface Area*; M= srednja vrijednost; SD=standarno odstupanje; Min=minimalna vrijednosti; Max= maksimalna vrijednost

Iz tablice 14 vidi se da je aritmetička sredina vrijednosti procijenjene glomerularne filtracije (GFR) izračunata prema individualnoj BSA viša od procijenjene GFR prema CKD-EPI formuli. Prema eGFR (CKD-EPI) formuli, kod najvećeg broja ispitanika (78,4%) bubrežna funkcija je bila u fazi glomerularne hiperfiltracije

Postojanje statistički značajne razlike između CKD EPI eGFR i GFR (prema BSA) provjereno je s pomoću t-testa za ponovljena mjerenja (*paired-samples t-test*). Razlika u njihovim aritmetičkim sredinama iznosila je $\Delta M = -22,51$ i bila je statistički značajna ($t = -19,19$, $p < 0,001$). Dakle, prosjek vrijednosti CKD EPI eGFR bio je statistički značajno niži u odnosu na prosjek vrijednosti GFR (prema BSA).

5.2.3. Procjena učestalosti hipertrofije lijeve klijetke prema elektrokardiografskim i ehokardiografskim kriterijima

Slijedi prikaz učestalosti HLK u ispitivanoj skupini prema EKG i UZV kriterijima u tablici 15.

Tablica 15. Učestalost HLK (prema EKG kriterijima: Sokolow-Lyon i Cornell i prema UZV-u srca: LVM)

Kriterij	N (%)
<i>EKG-Sokolow-Lyon</i> HLK	71 (46,1)
<i>EKG-Cornell</i> HLK	64 (43,5)
<i>Ehokardiografski kriteriji</i> HLK	66 (59,5)

EKG= elektrokardiogram; HLK=hipertrofija lijeve klijetke; UZV=ultrazvuk, Sokolow-Lyon kriteriji (HLK= $SV1+RV5/6 \geq 35$ mm); Cornell kriteriji (HLK= R u aVL+ S u V3 ≥ 28 mm u muškaraca ili ≥ 20 mm u žena)

Hipertrofija lijeve klijetke je verificirana prema Cornell-ovim kriterijima kod 43,5% bolesnika. Prema ehokardiografskim kriterijima (na osnovi LVM) HLK je verificirana kod 59,5% bolesnika. Hi-kvadrat testom ispitano je postojanje statistički značajne razlike u mogućnosti verifikacije HLK prema različitim kriterijima (elektrokardiografski i ehokardiografski).

Dobiveno je da nema statistički značajne razlike u verifikaciji HLK na osnovi Sokolow-Lyon-ovih i Cornellovih EKG kriterija ($\chi^2 = 0,343$, $p > 0,05$). Međutim, statistički je značajna razlika dobivena između verifikacije s pomoću Sokolow-Lyonovih i ehokardiografskih kriterija ($\chi^2 = 3,975$, $p < 0,05$), kao i s pomoću Cornell i ehokardiografskih kriterija ($\chi^2 = 6,414$, $p < 0,05$). Na osnovi vrijednosti frekvencija, vidimo da je HLK statistički značajno češće verificirana pomoću ehokardiografskih kriterija za HLK, u odnosu na Sokolow-Lyon i Cornellove elektrokardiografske kriterije.

5.3. Razlike u procjenama desetogodišnjega kardiovaskularnoga rizika, rizika za aterosklerotske kardiovaskularne bolesti i za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije među ispitanicima cijele skupine

U tablicama 16 i 17 slijedi prikaz procjene desetogodišnjeg KV rizika, rizika za aterosklerotske KV bolesti i rizika za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije za ispitanu skupinu sudionika.

5.3.1. Procjena kardiovaskularnoga rizika

Tablica 16. Procjena kardiovaskularnoga rizika i rizika za aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (Framingham-ov rizik zbroj i ASCVD rizik zbroj)

Procjene	M	SD	Min	Max	Medijan
Framinganov rizik zbroj	11,95	6,14	1,10	28	12
ASCVD procjena rizika *	9,40	6,81	0,60	27,80	6,65

ASCVD procjena rizika*	N (%)
< 5,5%	23 (32,9)
5,6-7,4%	21 (30,0)
7,5-19,9%	24 (34,3)
> 20%	2 (2,9)

ASCVD= aterosklerotska kardiovaskularna bolest; FRZ= Framinganov rizik zbroj za procjenu 10-godišnjeg kardiovaskularnog rizika

*deskriptivne vrijednosti ove varijable izračunate su za sudionike od 40. do 70. godine, kojih je bilo 45.5%

Prosječan FRZ bio viši od prosječnih vrijednosti ASCVD skora (tablica 16).

Kada je riječ o ASCVD procjeni rizika, najveći broj sudionika (34,3%) je imalo umjeren ASCVD rizik od 7,5% -19,9%, a najmanji broj sudionika (2,9%) je imalo visok ASCVD rizik (veći od 20%).

5.3.2. Procjena rizika za pogoršanje bubrežne funkcije

U sljedećoj tablici slijedi prikaz procjene rizika za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije.

Tablica 17. Procjena rizika za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije (postoci)

Rizik za pogoršanje renalne funkcije	N (%)
< 5%	105 (68,2)
5%	9 (5,8)
5, 50%	11 (7,1)
6%	7 (4,5)
6, 50%	4 (2,6)
6, 60%	2 (1,3)
7%	4 (2,6)
7, 30%	9 (5,8)
8%	1 (0,6)
8, 80%	1 (0,6)
17%	1 (0,6)

U tablici 17 vidi se da je petogodišnji rizik za pogoršanje renalne funkcije kod najvećeg broja sudionika (68,2%) bio nizak (manji od 5%).

5.4. Povezanost vrijednosti brzine pulsnoaga vala mjenenog ordinacijski s vrijednostima brzine pulsnoaga vala mjenenoga kontinuirano tijekom 24 sata, procijenjenoga pomoću jednadžbe i vrijednostima kontinuiranog mjerenja arterijskoga tlaka; usporedba dnevnih i noćnih vrijednosti brzine pulsnoaga vala, spolne razlike u vezi s parametrima arterijske krutosti i povezanost parametara arterijske krutosti i kronološke dobi

U narednim tablicama prikazana je povezanost između PWV mjenenog ordinacijski, procijenjenog jednadžbom i mjerenih tijekom 24 sata, te je prikazana usklađenost mjerenja

PWV na različite načine sa zlatnim standardnom ordinacijskog mjerenja, što je provjereno i prikazano Blind-Altman-ovom metodom.

5.4.1. Povezanost vrijednosti brzine pulsnoaga vala mjerenih ordinacijski SphygmoCor-om, procijenjenih jednadžbom i mjerenih kontinuirano, tijekom 24 sata, uz usporedbu dnevnih i noćnih vrijednosti tijekom 24 sata

Slijedi prikaz povezanosti vrijednosti PWV mjerenih ordinacijski (zlatni standard) s vrijednostima procijenjenih jednadžbom i tijekom 24 sata uz usporedbu povezanosti vrijednosti PWV mjerenih pomoću Mobil-O-Grapha i Arteriograph-a tijekom dana i noći.

Tablica 18. Povezanost PWV mjerenog ordinacijski SphymoCor-om s vrijednostima procijenjenim jednadžbom (ePWV), mjerenim uređajima tijekom 24 sata (Arteriograph i Mobil-O-Graph)

PWV	ePWV	Arteriograph			Mobil-O-Graph		
		24 sata	Dan	Noć	24 sata	Dan	Noć
SphygmoCor	0,542*	0,500*	0,485*	0,519*	0,697*	0,691*	0,665*

PWV=brzina pulsnoaga vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV= procijenjena brzina pulsnoaga vala prema jednadžbi, engl. *estimated Pulse Wave Velocity*,

* $p < 0,001$

Na osnovi koeficijentata korelacije prikazanih u tablici 18, jasno je da je PWV izmjeren ordinacijski u umjerenim pozitivnim, a uz to statistički značajnim korelacijama s ePWV izračunatim pomoću jednadžbe, te izmjerenim tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a. Analizirajući povezanost vrijednosti PWV izmjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a s onima procijenjenim pomoću jednadžbe (ePWV), može se vidjeti da je koeficijent determinacije (koji se dobiva kvadriranjem koeficijenta korelacije) $r^2 = 0,29$. To znači da mjerenje PWV pomoću SphygmoCor-a i ePWV imaju 29% zajedničke varijance.

Sukladno istom principu, PWV vrijednosti izmjerene ordinacijski (SphygmoCor) i pomoću Arteriograph-a (tijekom 24 sata) dijele 25% varijance, dok je najveće preklapanje dobiveno između PWV mjerenog pomoću Sphygmo-Cor-a i Mobil-O-Graph-a (tijekom 24 sata), budući da u ovom slučaju zajednička varijanca iznosi 49%.

Tablica 19. Povezanost između vrijednosti PWV mjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a, tijekom dana i noći

PWV Mobil-O-Graph	Arteriograph	
	Dan	Noć
Dan	0,481*	0,504*
Noć	0,458*	0,488*

PWV=brzina pulsno vala, engl. *Pulse Wave Velocity*

* $p < 0,001$

Koeficijent determinacije za PWV mjerenog pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom dana i PWV mjerenog pomoću Arteriograph-a tijekom dana iznosio je $r = 0,23$, odnosno, zajednička varijanca bila je 23%. U slučaju PWV mjerenog pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom dana i Arteriograph-a tijekom noći, zajednička varijanca iznosila je 25%. U slučaju mjerenja PWV pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom noći i Arteriograph-a tijekom dana, zajednička varijanca bila je 21%, a zajednička varijanca mjerenja PWV-a pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom noći i Arteriograph-a također tijekom noći iznosila je 24%.

U tablicama 20 i 21 prikazana je usporedba dnevnih i noćnih vrijednosti PWV mjerenih tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a). Za ispitivanje navedenih razlika korišten je t-test za ponovljena mjerenja (engl. *paired samples t-test*).

Tablica 20. Razlike između prosječnog PWV tijekom dana i noći (Mobil-O-Graph)

PWV (Mobil-O-Graph)	M	SD	ΔM^*	t^{**}	p
Dan	6,71	1,65	0,31	12,20	0,000
Noć	6,41	1,66			

PWV= brzina pulsno vala, engl. *Pulse Wave Velocity*

* razlika između navedenih aritmetičkih sredina; **t-test za ponovljena mjerenja

Aritmetička sredina vrijednosti PWV mjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom dana iznosila je 6,71 i bila je viša od aritmetičke sredine navedenog parametra tijekom noći, koja je iznosila 6,41 (tablica 20). Razlika između ove dvije aritmetičke sredine bila je i statistički značajna ($t = 12,20$, $p < 0,001$).

Tablica 21. Razlike između prosječnog PWV tijekom dana i noći (Arteriograph)

PWV (Arteriograph)	M	SD	ΔM^*	t^{**}	p
Dan	8,65	2,18	0,52	7,49	0,000
Noć	8,14	1,99			

PWV= brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*

*razlika između navedenih aritmetičkih sredina; **t-test za ponovljena mjerenja

Kada je riječ o mjerenju PWV-a pomoću Arteriograph-a, aritmetička sredina PWV tijekom dana iznosila je 8,65, a tijekom noći 8,14 (tablica 21). Razlika među aritmetičkim sredinama je i u ovom slučaju bila statistički značajna ($t = 7,49$, $p < 0,001$).

5.4.2. Usklađenost različitih metoda mjerenja brzine pulsoga vala sa zlatnim standardom (ordinacijsko mjerenje brzine puslnoga vala pomoću SphygmoCor-a)

U svrhu ispitivanja usklađenosti (konkordance) preostale tri metode mjerenja PWV sa ordinacijskim mjerenjem PWV pomoću SphygmoCor-a (koji je u analizu uključen kao zlatni standard), izračunati su: točnost (*accuracy*), preciznost (*precision*), koeficijenti korelacije usklađenosti (CCC), indeks totalne devijacije (TDI) i vjerojatnost prekrivanja (CP). Isto je učinjeno i za 24 satno, kontinuirano mjerenje PWV gdje je kao zlatni standard za 24 satno mjerenje PWV uzeto mjerenje pomoću Arteriograph-a (tablica 22).

Tablica 22. Točnost, preciznost, koeficijenti korelacije usklađenosti (CCC), indeks totalne devijacije (TDI) i vjerojatnost prepokriivanja (CP)

N	Točnost	Preciznost	CCC Koeficijent korelacije usklađenosti	TDI Indeks totalne devijacije	CP Vjerojatnost prepokriivanja	LoA 95%-ni interval slaganja	Bias Pristrasnost
			PWV SphygmoCor vs. ePWV				
154	0,830	0,471	0,392	45,524	0,322	-3,22 – 4,27	-0,52
			PWV SphygmoCor vs. PWV Arteriograph				
154	0,989	0,439	0,434	56,417	0,279	-4,08 – 4,70	0,31
			PWV SphygmoCor vs. PWV Mobil-O-Graph				
154	0,707	0,631	0,447	63,430	0,213	-1,69 – 4,89	1,60
			PWV Mobil-O-Graph vs. PWV Arteriograph (24 sata)				
154	0,640	0,435	0,278	80,991	0,176	-5,95 – 2,05	-1,95
			PWV Mobil-O-Graph vs. PWV Arteriograph (dan)				
154	0,636	0,430	0,273	79,385	0,181	-5,86 – 1,98	-1,94
			PWV Mobil-O-Graph vs. PWV Arteriograph (noć)				
154	0,668	0,429	0,287	78,273	0,187	-5,41 – 1,95	-1,73

PWV= brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*

Iz tablice 22 vidi se da je mjerenje PWV tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a najtočnija među metodama koje su uspoređivane s ordinacijskim mjerenjem PWV kao zlatnim standardom (točnost 0,989).

S druge strane, najmanje točna metoda mjerenja PWV jest ona dobivena mjerenjem pomoću Mobil-O-Graph-a (0,707).

Najpreciznija metoda je Mobil-O-Graph (0,631), a najmanje precizna metoda je Arteriograph (0,439).

Najviši stupanj usklađenosti s ordinacijskim mjerenjem PWV SphygmoCor-om ima mjerenje PWV pomoću Mobil-O-Graph-a (CCC = 0,447), a najniži ePWV izračunat pomoću jednadžbe (CCC = 0,392).

Sudeći po vrijednostima indeksa totalne devijacije (koji se interpretiraju tako da viši rezultati ukazuju na više odstupanje), odstupanje rezultata dobivenih pomoću jednadžbe (ePWV) od rezultata dobivenih ordinacijskim mjerenjem PWV pomoću SphygmoCor-a bilo je najmanje (TDI = 45,524). Ovaj rezultat tumači se tako da je 90% vrijednosti ePWV imalo odstupanje veličine -45,5% do 45,5% od vrijednosti PWV dobivenih pomoću SphygmoCor-a.

S druge strane, najveće odstupanje dobiveno je u slučaju mjerenja PWV pomoću Mobilograph-a (TDI = 63,430). Vjerojatnost preopkrivanja rezultata bila je najviša u slučaju ePWV (CP = 0,322), a najniža u slučaju mjerenja PWV pomoću Mobil-o-Graph-a (CP = 0,213).

Treba napomenuti da se vrijednosti CP-a razmatraju imajući u vidu unaprijed postavljenu vrijednost TDI od 10%, koliko iznosi dopustiva razlika između zlatnog standarda i mjera koje se s ovim standardom uspoređuju.

Točnost je u slučaju slaganja vrijednosti dobivenih Mobil-O-Graphom i Arteriograph-om (uzet kao zlatni standard za 24 satno mjerenje PWV) bila najveća tijekom noćnog mjerenja (0,668), dok je preciznost bila najveća tijekom 24 satnog mjerenja (0,435). Najviša vrijednost koeficijenta korelacije usklađenosti dobivena je za noćno mjerenje (CCC = 0,287), kada je dobiven najniži indeks totalne devijacije (78,273), najviša vjerojatnost preopkrivanja (0,187) i najniža pristrasnost (-1,73).

5.4.3. *Bland Altman-ove metode provjere međusobnog slaganja odnosno preklapanja različitih metoda mjerenja s brzinom pulsnoaga vala mjerene ordinacijski pomoću SphygmoCor-a (zlatni standard)*

Preklapanje, odnosno međusobno slaganje PWV mjenog SphygmoCor-om i PWV procjenjivanog pomoću drugih metoda (ePWV, Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a) provjereno je i s pomoću Bland-Altman-ove metode, što je prikazano na slikama koje slijede (Slika 7 do Slika 9).

Prvo je ispitan ePWV s ordinacijskim vrijednostima dobivenim mjerenjem pomoću SphygmoCor-a (Slika 7). Dobiveno je da je prosjek razlika među parovima vrijednosti ova dva načina mjerenja (bias) iznosio -0,52 (na Slici 7 prikazan je punom linijom), a standardna devijacija bias-a bila je 1,91. Potrebno je navesti da je 95%-ni interval slaganja, tj. *limits of agreement - LoA* (bias +/- 1,96SD) bio od -3,22 do 4,27, a na pomenutoj slici prikazan je dvijema isprekidanim linijama (gornjom i donjom).

Potom je ispitan odnos PWV mjenog pomoću Arteriograph-a i SphygmoCor-a (Slika 8). U tom slučaju, bias je iznosio 0,31, uz standardnu devijaciju od 2,24. Pored toga, 95%-ni interval slaganja (LoA) bio je -4,08 – 4,70, koji je na Slici 8 također prikazan dvijema isprekidanim linijama.

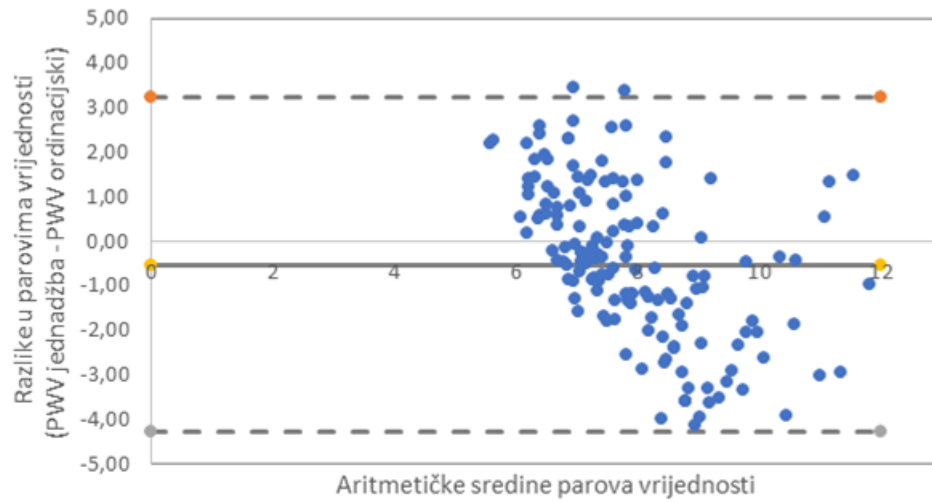
U slučaju PWV mjenog pomoću Mobil-O-Graph-a, u odnosu na mjerenje pomoću SphygmoCor-a, bias je bio 1,60, a standardna devijacija 1,68. Pored toga, 95%-ni interval

slaganja (LoA) imao je donju granicu od -1,69, a gornju 4,89. Bias i interval slaganja su, kao i na prethodne dvije slike, prikazani punom, odnosno isprekidanim linijama na Slici 9.

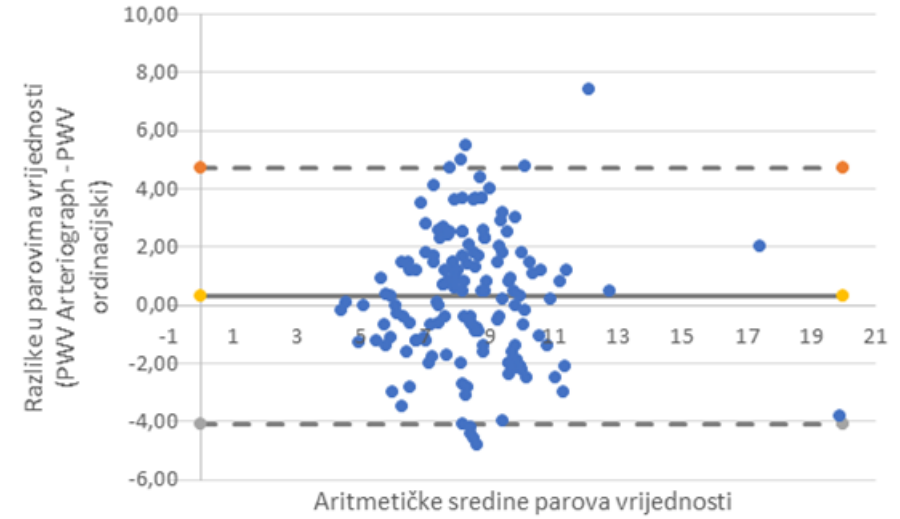
U vezi sa slaganjem metoda mjerenja PWV pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a kontinuirano tijekom 24 sata prikazanih na Slici 10, pristrasnost (bias) je iznosila -1,95, standardna devijacija (SD) 2,04, a interval slaganja (LOA) bio je od -5,95 do 2,05.

Kada je riječ o slaganju metoda tijekom dnevnih mjerenja PWV pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a (Slika 11), pristrasnost (bias) je iznosila -1,94, potom, SD = 2,00 i interval slaganja (LoA) bio je -5,86 do 1,98.

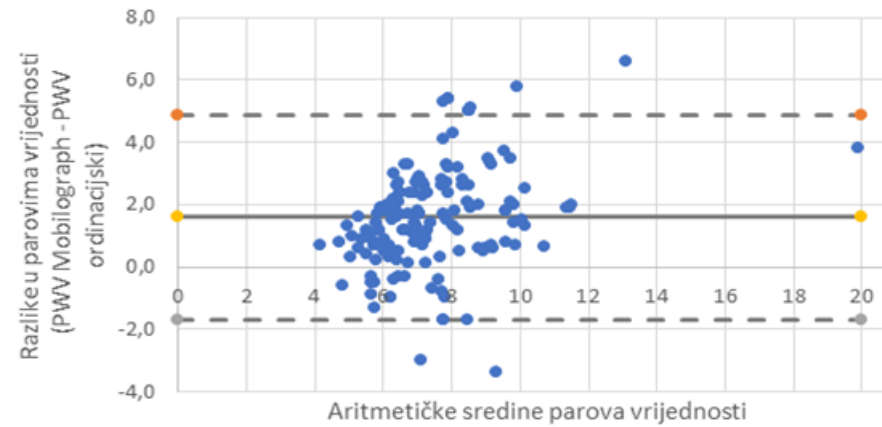
Kada je riječ o noćnim mjerenjima PWV pomoću dvije metode (Arteriograph i Mobil-O-Graph) prikazane na Slici 12, pristrasnost je iznosila -1,73, standardna devijacija 1,88 i interval slaganja (LoA) -5,41 do 1,95.



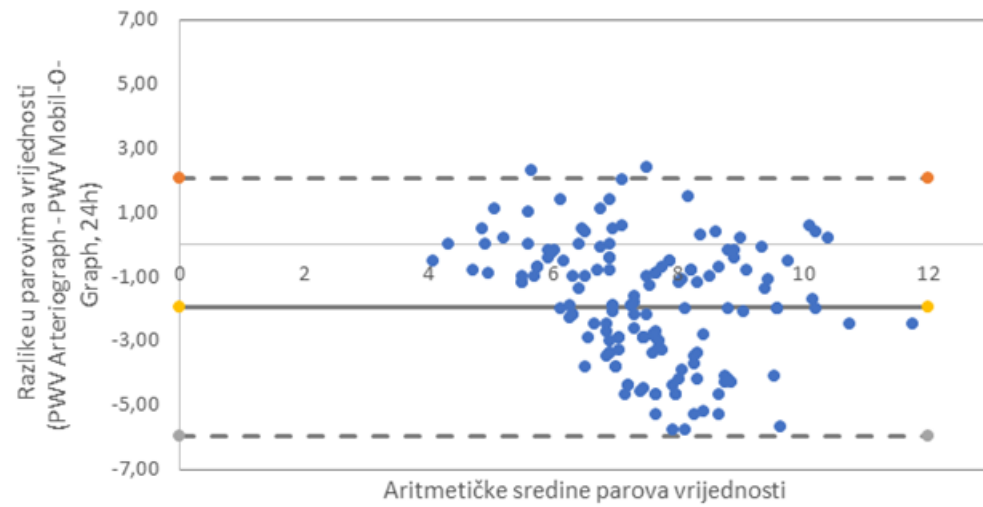
Slika 7: Grafički prikaz stupnja slaganja ePWV i PWV mjenog pomoću SphymoCor-a



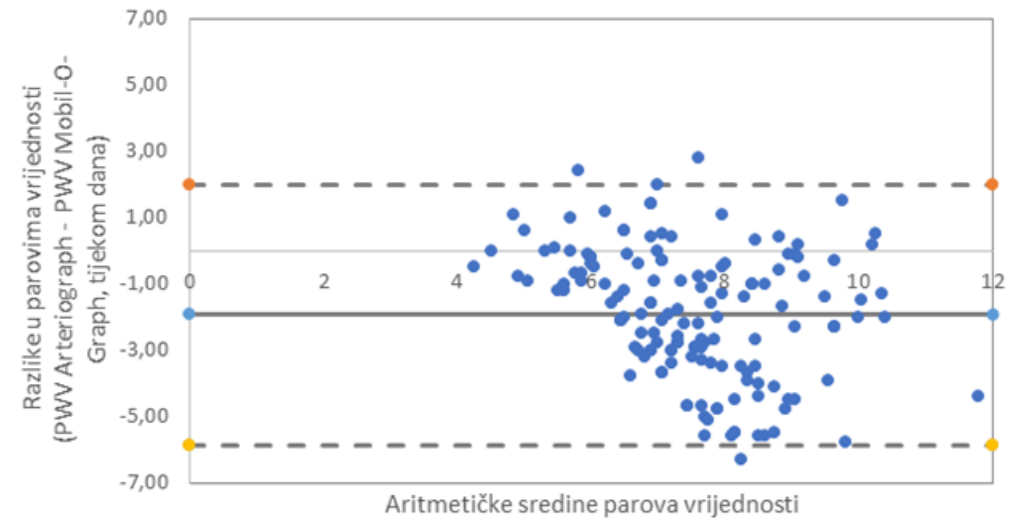
Slika 8: Grafički prikaz stupnja slaganja PWV dobivenih pomoću Arteriograph-a tijekom 24 sata i PWV mjenog pomoću SphygmoCor-a



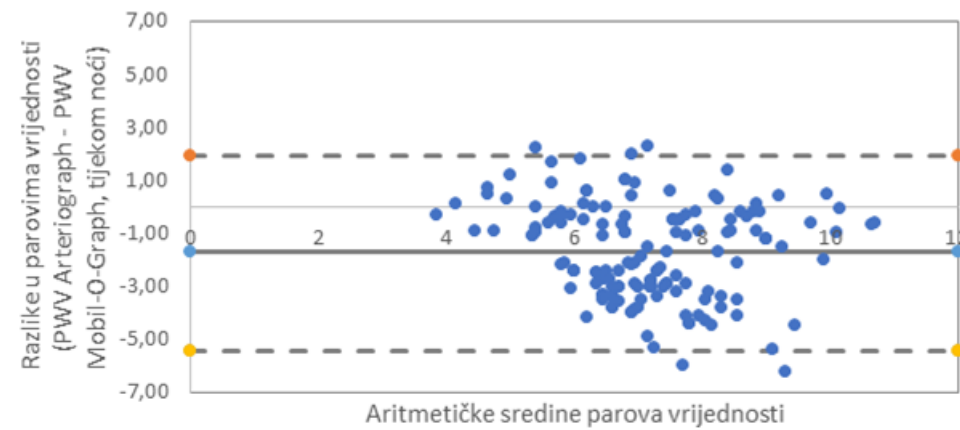
Slika 9: Grafički prikaz stupnja slaganja PWV mjerenih tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a u odnosu na PWV mjenog ordinacijski SphygmoCor-om



Slika 10: Usporedba vrijednosti PWV dobivenih Arteriograph-om i Mobil-O-Graph-om (24 sata)



Slika 11: Usporedba vrijednosti PWV dobivenih Arteriograph-om i Mobil-O-Graph-om (dan)



Slika 12: Usporedba vrijednosti PWV dobivenih Arteriograph-om i Mobil-O-Graph-om (noć)

Zaključno, uzimajući u obzir PWV mjereno ordinacijski SphygmoCor-om kao zlatni standard za procjenu arterijske krutosti onda se na osnovi navedenih metoda usporedbe (naročito uzevši u obzir visinu koeficijenta korelacije usklađenosti (CCC) i indeks totalne devijacije (TDI)) može zaključiti da je najveći stupanj preklapanja (odnosno slaganja) s vrijednostima PWV procijenjenim pomoću jednadžbe ePWV, potom između PWV mjenog ordinacijski SphygmoCor-om i Arteriograph-om, a najmanji stupanj preklapanja je s PWV izmjerenim pomoću Mobil-O-Graph-a.

5.4.4. Povezanost brzine pulsoga vala mjerene ordinacijski, procijenjene pomoću jednadžbe (ePWV), te kontinuirano, tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a s vrijednostima ordinacijskoga i kontinuiranog mjerenja AT

Slijedi prikaz povezanosti PWV mjenog ordinacijski, procijenjenog pomoću jednadžbe (ePWV), te pomoću Mobil-O-Graph-a s vrijednostima AT mjenog ordinacijski i KMAT-om

Tablica 23. Povezanost vrijednosti PWV izmjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a s vrijednostima AT dobivenih ordinacijskim mjerenjima

	Sistolički AT (ordinacijski)	Dijastolički AT (ordinacijski)
PWV (ordinacijski)	0,111	0,115
ePWV	0,280*	0,443*

AT=arterijski tlak; PWV=brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV=brzina pulsog vala procijenjena pomoću jednadžbe, engl. *estimated Pulse Wave Velocity*
* $p < 0,001$

Korelacije PWV izmjerenoga ordinacijski sa sistoličkim i dijastoličkim AT također mjerenim ordinacijski bile su niske i statistički neznčajne. Međutim, kada je u pitanju ePWV, dobivene su statistički značajne korelacije s ordinacijski mjerenim sistoličkim i dijastoličkim AT (redom: $r = 0,280$ i $0,443$, u oba slučaja: $p < 0,001$).

Tablica 24. Povezanost vrijednosti PWV izmjerenih pomoću uređaja Mobil-O-Graph-a s vrijednostima AT dobivenih kontinuiranim mjerenjem

PWV (Mobil-O-Graph)	KMAT					
	Tijekom 24 sata		Tijekom dana		Tijekom noći	
	<i>Sistolički AT</i>	<i>Dijastolički AT</i>	<i>Sistolički AT</i>	<i>Dijastolički AT</i>	<i>Sistolički AT</i>	<i>Dijastolički AT</i>
24 sata	0,186*	0,176*	0,169*	0,117	0,208**	0,312***
Dan	0,184*	0,176*	0,172*	0,134	0,191*	0,309***
Noć	0,155	0,172*	0,130	0,099	0,232**	0,369***

AT=arterijski tlak; PWV= brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; KMAT=kontinuirano mjerenje AT;
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Iz tablice 24 može se očitati nekoliko glavnih rezultata – PWV tijekom 24 sata bio je u niskim pozitivnim i statistički značajnim korelacijama sa sistoličkim i dijastoličkim AT tijekom 24 sata. Kada se uzme u obzir period tijekom dana, PWV bio je u niskoj, pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji sa sistoličkim AT, ali i u statistički neznčajnoj korelaciji s dijastoličkim AT. Izmjeren tijekom noći, PWV bio je u niskoj pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji sa sistoličkim AT, te u umjerenoj pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji s dijastoličkim AT.

Moguće je također primijetiti da su koeficijenti korelacije bili najviši u slučaju povezanosti PWV tijekom 24 sata, tijekom dana i noći s vrijednostima AT (i sistoličkoga i dijastoličkoga) tijekom noći.

Po veličini slijede koeficijenti korelacije PWV s vrijednostima sistoličkoga i dijastoličkoga AT tijekom 24 sata, dok su najniži koeficijenti korelacije dobiveni u slučaju ispitivanja povezanosti PWV sa sistoličkim i dijastoličkim AT tijekom dana.

Zaključno, porast PWV tijekom 24 sata, tijekom dana i noći bio je praćen porastom sistoličkoga i dijastoličkoga AT tijekom noći, dok je porast PWV tijekom 24 sata, te tijekom dana bio praćen s porastom sistoličkog AT ali ne i s porastom dijastoličkoga AT tijekom dana.

5.4.5. Usporedbe vrijednosti parametara arterijske krutosti mjerene ordinacijski i tijekom 24 sata

U nastavku su provedene tri analize varijance za ponovljena mjerenja, u kojima su uspoređene vrijednosti dobivene različitim mjerama: (1) PWV, (2) sistoličkoga CAT-a i (3) AiX.

U okviru svake od analiza, uspoređene su, dakle, tri metode mjerenja pobrojanih parametara.

U slučaju dijastoličkoga AT, budući da je trebalo usporediti samo dvije aritmetičke sredine, za tu svrhu je korišten t-test za zavisne (uparene) uzorke.

Kada je riječ o PWV mjenenoga pomoću tri načina, vrijednost i značajnost F-testa ukazuje na postojanje bar jedne statistički značajne razlike ($F = 154,657$, $p < 0,001$).

Da bi se ispitalo između kojih mjera PWV (odnosno, između kojih aritmetičkih sredina) postoje statistički značajne razlike, proveden je LSD test, čiji rezultati su prikazani u tablici 25.

Tablica 25. Rezultati analize varijance za ponovljena mjerenja (PWV)

Parovi mjera PWV (m/s)	ΔM^*	p
SphygmoCor – Arteriograph 24 sata	-0,307	0,091
SphygmoCor– Mobil-O- Graph 24 sata	1,670	0,000
SphygmoCor- ePWV	1,870	0,089
Arteriograph 24 sata – Mobil-O- Graph 24 sata	1,947	0,000

PWV=brzina pulsog vala , engl. *Pulse Wave Veolcity*; ePWV=procijenjena brzina pulsog vala jednadžbom, engl. *estimated Pulse Wave Velocity*,

* razlika između aritmetičkih sredina prvonavedene i drugonavedene mjere PWV

Rezultati LSD testa (tablica 25) ukazuju na postojanje statistički značajne razlike u vrijednostima PWV dobivenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a i Mobil-O-Graph-a (tijekom 24 sata), u korist prvog načina mjerenja. Dakle, vrijednosti PWV dobivene ordinacijski statistički su značajno veće od prosječnih 24 satnih vrijednosti dobivenih mjerenjem pomoću Mobil-O-Graph-a.

Prosječne vrijednosti PWV dobivene mjernejem pomoću Arteriograph-a (kontinuirano, tijekom 24 sata) bile su statistički značajno više u usporedbi s onima dobivenim pomoću Mobil-O-Graph-om. S druge strane, nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima PWV kada je uspoređeno ordinacijsko mjerenje pomoću SphygmoCor-a s prosječnim vrijednostima dobivenim tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a.

Kada je riječ o sistoličkome CAT-u, i ovdje je dobiveno da postoji bar jedna statistički značajna razlika među uspoređivanim mjerama ovog pokazatelja krutosti krvnih žila ($F = 42,338$, $p < 0,001$).

Tablica 26. Rezultati analize varijance za ponovljena mjerenja (sistolički CAT)

Parovi mjera sistoličkog CAT (mmHg)	ΔM^*	p
SphygmoCor– Arteriograph (24 sata)	-0,708	0,565
SphygmoCor – Mobil-O-Graph (24 sata)	7,195	0,000
Arteriograph (24 sata) – Mobil-O- Graph (24 sata)	7,903	0,000

CAT= centralni aortni tlak

* razlika između aritmetičkih sredina prvonavedene i drugonavedene mjere sistoličkog CAT-a

Kao i u slučaju PWV, ni za sistolički CAT nije dobivena statistički značajna razlika među vrijednostima mjerenim ordinacijski pomoću SphygmoCor-a i Arteriograph-a tijekom 24 sata. Tako su prosječne vrijednosti sistoličkoga CAT-a dobivene ordinacijski bile statistički značajno više od onih dobivenih pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata.

Prosječne vrijednosti dobivene pomoću Arteriograph-a tijekom 24 sata bile su također statistički značajno više od onih dobivenih Mobil-O-Graph-om tijekom 24 sata.

Tablica 27. Rezultati analize varijance za ponovljena mjerenja (dijastolički CAT)

Parovi mjera dijastoličkog CAT (mmHg)	ΔM^*	t	p
Arteriograph (24 sata) – Mobil-O-Graph (24 sata)	-0,610	-0,735	0,464

CAT= centralni aortni tlak

* razlika između aritmetičkih sredina prvonavedene i drugonavedene mjere dijastoličkog CAT-a

Kao što je vidljivo iz tablice 27 nema statistički značajne razlike u prosječnim vrijednostima dijastoličkoga CAT-a mjenoga Arteriograph-om i Mobil-O-Graph-om tijekom 24 sata.

Rezultati analize varijance za ponovljena mjerenja upućuju na postojanje bar jedne statistički značajne razlike u vrijednostima dobivenim različitim mjerama AiX. Dvije razlike bile su statistički značajne, kako je ustvrđeno pomenutim post hoc testom i prikazano u tablici 27.

Tablica 28. Rezultati analize varijance za ponovljena mjerenja (AiX)

Parovi mjera AiX	ΔM^*	p
SphygmoCor– Arteriograph (24 sata)	-3,279	0,000
SphygmoCor– Mobil-O-Graph (24 sata)	-2,793	0,004
Arteriograph (24 sata) – Mobil-O-Graph (24 sata)	0,486	0,376

AiX=augmentacijski indeks

* razlika između srednjih vrijednosti prvonavedene i drugonavedene mjere AiX

Na osnovi predznaka razlika srednjih vrijednosti, kao i visine p-vrijednosti (tablica 28), može se uočiti da su vrijednosti AiX mjerene ordinacijski statistički značajno niže u odnosu na one dobivene pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata.

S druge strane, srednje vrijednosti AiX dobivene pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata nisu se međusobno razlikovale statistički značajno.

5.4.6. Usporedbe vrijednosti parametara arterijske krutosti prema spolu

U naredne tri tablice prikazani su rezultati t-testa za neovisne uzorke, provedenog u cilju ispitivanja spolnih razlika u PWV i visini CAT-a, mjerenih ordinacijski SphygmoCor-om, kao i kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a.

Tablica 29. Spolne razlike u PWV mjerenih ordinacijski SphygmoCor-om, te tijekom 24 sata (Arteriograph i Mobil-O-Graph)

PWV (m/s)	Spol	M	SD	t	p
SphygmoCor	Muški	8,43	2,38	1,255	0,212
	Ženski	7,93	2,00		
Arteriograph (24 sata)	Muški	8,79	2,27	1,773	0,078
	Ženski	8,11	2,00		
Mobil-O-Graph (24 sata)	Muški	6,57	1,81	-0,757	0,450
	Ženski	6,80	1,45		
ePWV	Muški	7,78	2,34	1,234	0,678
	Ženski	7,92	2,18		

PWV=brzina pulsno vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV= procijenjena brzina pulsno vala, engl. *estimated Pulse Wave Velocity*

Nisu dobivene statistički značajne spolne razlike u PWV mjerenom ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, niti procijenjenog jednadžbom (ePWV), kao ni mjerena tijekom 24 sata (pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a) (tablica 29).

Dakle, muškarci i žene se, međusobno, ne razlikuju statistički značajno kada se usporede prosjeci vrijednosti PWV mjerenih ordinacijski, jednadžbom ili tijekom 24 sata.

Tablica 30. Spolne razlike u vrijednostima CAT-a mjenog ordinacijski SphygmoCor-om, te kontinuirano tijekom 24 sata (Arteriograph i Mobil-O-Graph)

CAT (mmHg)	Spol	M	SD	t	p
SphygmoCor	Muški	125,61	13,60	-2,248	0,026
	Ženski	131,00	13,96		
Sistolički CAT (Arteriograph, 24 sata)	Muški	127,95	10,00	-0,014	0,989
	Ženski	127,98	10,58		
Dijastolički CAT (Arteriograph, 24 sata)	Muški	76,48	9,69	-0,738	0,462
	Ženski	77,72	9,55		
Sistolički CAT (Mobil-O-Graph, 24 sata)	Muški	119,69	8,84	-0,733	0,465
	Ženski	120,89	10,50		
Dijastolički CAT (Mobil-O-Graph, 24 sata)	Muški	77,94	9,85	0,855	0,394
	Ženski	76,38	11,64		

CAT= centralni aortni tlak, M=medijana, SD=standardna devijacija

Na osnovi podataka prikazanih u tablici 30, primjećuje se da nisu dobivene statistički značajne spolne razlike u visini sistoličkoga i dijastoličkoga CAT-a niti mjerenih Arteriograph-om ni Mobil-O-Graph-om tijekom 24 sata. S druge strane, statistički značajna razlika u korist žena dobivena je u slučaju kada je CAT mjereno ordinacijski SphygmoCor-om.

Tablica 31. Spolne razlike u vrijednostima AiX i APP mjerenih ordinacijski SphygmoCor-om, te kontinuirano tijekom 24 sata (Arteriograph i Mobil-O- Graph)

Parametri/varijable	Spol	M	SD	t	p
APP	Muški	144,20	28,45	3,275	0,001*
	Ženski	128,94	21,84		
AiX (SphygmoCor, 24h)	Muški	11,42	13,26	-6,118	< 0,001
	Ženski	25,45	11,07		
AiX (Mobil-O-Graph, 24h)	Muški	16,44	6,69	-5,940	< 0,001
	Ženski	24,31	9,28		
AiX (Arteriograph, 24h)	Muški	16,84	7,59	-5,580	< 0,001
	Ženski	24,98	9,84		

AiX=augmentacijski indeks; APP= amplifikacija pulsog tlaka, engl. *Amplification Pulse Pressure*

Na osnovi rezultata prikazanih u tablici 31, muškarci su, u prosjeku, imali statistički značajno više vrijednosti APP nego žene (144,20 vs. 128,94, $t = 3,275$, $p < 0,01$). S druge strane, za žene su, u prosjeku, dobivene statistički značajno više vrijednosti AiX u odnosu na one dobivene za muškarce, i to mjerenjem: pomoću SphygmoCor-a ($t = -6,118$, $p < 0,001$), tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a ($t = -5,940$, $p < 0,001$) i Arteriograph-a ($t = -5,580$, $p < 0,001$).

5.4.7. Povezanost kronološke dobi i parametara arterijske krutosti

U narednoj tablici prikazani su koeficijenti korelacije dobi ispitanika s PWV-om i CAT-om, mjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te kontinuirano tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph).

Tablica 32. Korelacije dobi s PWV i CAT mjerenih ordinacijski i tijekom 24 sata

Pokazatelji arterijske krutosti	Dob (godine)
ePWV (m/s)	0,123
PWV SphygmoCor (m/s)	0,437**
PWV Arteriograph, 24 sata (m/s)	0,221*
PWV Mobil-O-Graph, 24 sata (m/s)	0,602**
CAT SphygmoCor (mmHg)	0,426**
Sistolički CAT Arteriograph, 24 sata (mmHg)	0,080
Dijastolički CAT Arteriograph, 24 sata (mmHg)	0,148
Sistolički CAT Mobil-O-Graph, 24 sata (mmHg)	0,106
Dijastolički CAT Mobil-O-Graph, 24 sata (mmHg)	0,130

PWV=brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; CAT=centralni aortni tlak

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$

Iz tablice 32 vidljivo je da je dob ispitanika statistički značajno i pozitivno korelirala s četiri pokazatelja arterijske krutosti: umjerena korelacija s PWV izmjenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, niskoj korelaciji s PWV mjerenim pomoću Arteriograph-a tijekom 24 sata, umjerenj korelaciji s PWV mjerenog pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata i umjerenj korelaciji s CAT mjerenim ordinacijski pomoću SphygmoCor-a. Dakle, s povećanjem dobi rastu vrijednosti PWV mjerenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a, a rastu i vrijednosti CAT-a mjerenog ordinacijski.

5.4.8. Povezanost jutarnjega skoka brzine pulsnoaga vala i jutarnjega skoka arterijskog tlaka

Slijedi prikaz jutarnjega skoka PWV u odnosu na kategorije jutarnjega skoka AT te povezanost jutarnjega skoka arterijske krutosti mjerene PWV-om i jutarnjeg skoka AT.

Tablica 33. Jutarni skok PWV izmjeren pomoću Mobil-O-Graph-a s obzirom na jutarnji skok AT

Normalni skok AT	n	Jutarnji skok PWV		Uspoređene skupne	ΔM^{**}	p
		M	SD			
(1) Bez patologije (≤ 20 mmHg)	31	0,95	0,93	(1) – (2)	-0,46	<0,001
(2) Intermedijarni skok (od 21 do 50 mmHg)	88	1,42	0,50	(1) – (3)	-0,89	<0,001
(3) Patološki skok (> 50 mmHg)	34	1,84	0,53	(2) – (3)	-0,43	<0,001
F* = 16,908, p = 0,000						

AT= arterijski tlak; PWV=brzina pulsnoaga vala, engl. *Pulse Wave Velocity*

* rezultat dobiven na osnovi ANOVA-e; ** rezultati dobiveni primjenom post hoc (LSD) testa

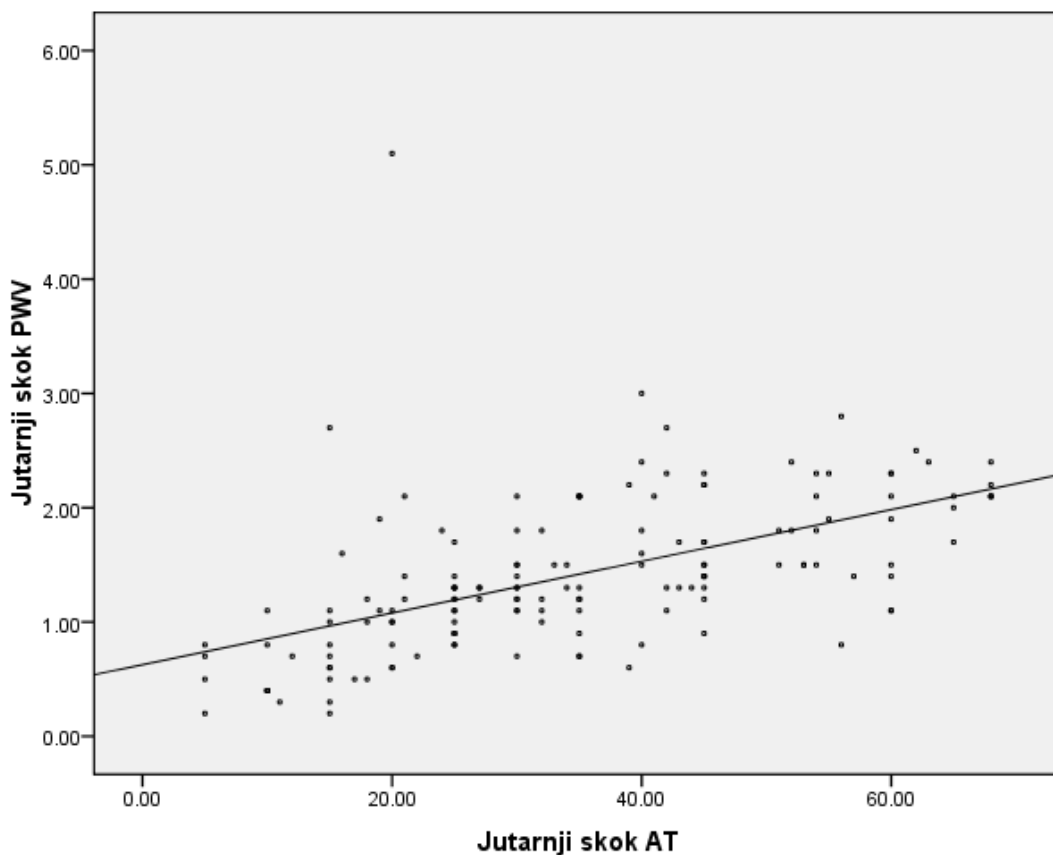
Rezultati jednosmjerne varijance (ANOVA) u kojoj je jutarnji skok AT nezavisna varijabla (s tri razine, odnosno kategorije), a jutarnji skok PWV zavisna varijabla prikazani su u tablici 32. Nakon što je provedena ANOVA, post hoc (LSD) testom je ispitano postojanje statistički značajnih razlika između parova skupina, odnosno kategorija jutarnjeg skoka AT, a u pogledu jutarnjeg skoka PWV.

Iz tablice 33 može se očitati da je najviša srednja vrijednost jutarnjega skoka PWV dobivena u kategoriji ispitanika s patološkim jutarnjim skokom AT ($M = 1,84$), a najniža u kategoriji onih kod kojih nije bilo patološkog jutarnjeg skoka AT ($M = 0,95$). Usporedbom prosječnih vrijednosti jutarnjega skoka PWV među ove tri kategorije pacijenata, dobiven je statistički značajan rezultat ($F = 16,908$, $p < 0,001$). Dakle, dobiveno je da bar između dvije uspoređivane skupine postoji statistički značajna razlika u jutarnjem skoku PWV.

Detaljniji rezultati dobiveni su primjenom LSD testa: sve skupine su se međusobno statistički značajno razlikovale s obzirom na jutarnji skok PWV. Razlike u aritmetičkim sredinama kretale su se od $\Delta M = -0,43$ (skupina bez patološkog skoka u odnosu na skupinu s intermedijarnim jutarnjim skokom AT) do $\Delta M = -0,89$ (skupina bez patološkog skoka u odnosu na skupinu s patološkim jutarnjim skokom AT), a u svim slučajevima vrijedilo je $p < 0,001$.

Dakle, skupina s patološkim skokom jutarnjeg AT ima u prosjeku, statistički značajno viši jutarnji skok PWV u odnosu na skupine s intermedijarnim skokom AT i bez patološkog skoka AT. Također, skupina s intermedijarnim skokom jutarnjeg AT ima statistički značajno viši jutarnji skok PWV u odnosu na skupinu bez patološkog jutarnjeg skoka AT.

Korelacija između ove dvije varijable bila je umjerena pozitivna i statistički značajna ($r = 0,549$, $p < 0,001$), što je prikazano na Slici 13. Stoga je zajednička varijanica jutarnjega skoka AT i PWV iznosila 30, 14%. Na Slici 13 prikazan je dijagram raspršenja i jednadžba regresijskoga pravca.



Slika 13: Regresijski pravac za jutarnji skok AT odnosno PWV

$$PWV_{\text{jutarnji skok}} = 0,627 + 0,023 * AT_{\text{jutarnji skok}}$$

5.4.9. Povezanost hipertenzije bijele kute i maksirne hipertenzije s fenomenima krutosti bijele kute i maskirne krutosti za brzinu pulsnoaga vala mjerenu kontinuirano, tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a.

U narednim tablicama slijedi prikaz povezanosti WCE fenomena i fenomena MC za PWV u odnosu na iste fenomene za AT (WCE za sistolički i dijastolički AT i MH) mjenjenih tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a.

Tablica 34. Povezanost WCE za PWV mjenjenog pomoću Mobil-O-graph-a s WCE za sistolički AT

WCE za sistolički AT	WCE za PWV (Mobilograph)	
	Prisutan	Nije prisutan
Prisutan	14	11
Nije prisutan	16	106
$\chi^2 = 23,492, p = 0,000$		

PWV=brzina pulsnoaga vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; WCE=efekt bijele kute, engl. *White Coat Effect*

Iz tablice 34 vidljivo je da je povezanost dvije navedene varijable statistički značajna ($\chi^2 = 23,492, p < 0,001$).

Tablica 35. Povezanost WCE za PWV mjenog pomoću Arteriograph-a s WCE za sistolički AT

WCE za sistolički AT	WCE za PWV (Arteriograph)	
	<i>Prisutan</i>	<i>Nije prisutan</i>
Prisutan	19	6
Nije prisutan	11	109
$\chi^2 = 56,319, p = 0,000$		

PWV=brzina pulsna vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; WCE=efekt bijele kute, engl. *White Coat Effect*

Kao i u prethodnom slučaju, dobivena je statistički značajna povezanost i među varijablama za koje su rezultati prikazani u tablici 35 ($\chi^2 = 56,319, p < 0,001$).

Tablica 36. Povezanost WCE za PWV mjenog pomoću Mobil-O-Graph-a sa WCE za dijastolički AT

WCE za dijastolički AT	WCE za PWV (Mobil-O-Graph)	
	<i>Prisutan</i>	<i>Nije prisutan</i>
Prisutan	10	12
Nije prisutan	20	105
$\chi^2 = 9,992, p = 0,002$		

PWV=brzina pulsna vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; WCE =efekt bijele kute, engl. *White Coat Effect*

Rezultat hi- kvadrat testa ukazao je na statistički značajnu povezanost i u slučaju varijabli iz tablice 36 ($\chi^2 = 9,992, p < 0,01$).

Tablica 37. Povezanost WCE za PWV mjenog pomoću Arteriograph-a s WCE za dijastolički AT

WCE za dijastolički AT	WCE za PWV (Arteriograph)	
	<i>Prisutan</i>	<i>Nije prisutan</i>
Prisutan	16	6
Nije prisutan	14	109
$\chi^2 = 42,799, p = 0,000$		

AT=arterijski tlak; PWV=brzina pulsna vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; WCE=efekt bijele kute, engl. *White Coat Effect*

Vrijednost hi-kvadrat testa dobivena analizom podataka iz tablice 37 također je ukazala na statistički značajnost povezanosti prikazanih varijabli ($\chi^2 = 42,799, p < 0,001$).

Tablica 38. Povezanost MC za PWV mjenog pomoću Mobil-O-Graph-a sa MH

Maskirna AH	MC za PWV (Mobilograph)	
	<i>Prisutan</i>	<i>Nije prisutan</i>
Prisutan	2	6
Nije prisutan	10	127
$\chi^2 = 3,120, p = 0,007$		

PWV=brzina pulsna vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; MC=maksima krutost; AH= arterijska hipertenzija

Na osnovi podataka prikazanih u tablici 38, također je dobivena statistički značajna povezanost među ispitivanim varijablama ($\chi^2 = 3,120, p < 0,01$).

Tablica 39. Povezanost MC za PWV mjenog pomoću Arteriograph-a s maskirnim AT

Maskirni AH	MC za PWV (Arteriograph)	
	<i>Prisutan</i>	<i>Nije prisutan</i>
Prisutan	0	8
Nije prisutan	9	130
$\chi^2 = 0,552, p = 0,458$		

PWV=brzina pulsnoaga vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; MC=maksima krutost; AH= arterijska hipertenzija

Za razliku od prethodnih analiza, povezanost varijabli za koje su podaci prikazani u tablici 39 nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 0,552, p > 0,05$).

Rezultati prethodnih analiza učinjenih pomoću hi-kvadrat testa pokazali su da postoji statistički značajna povezanost između fenomena mjerenih tijekom 24 sata i za AT i za PWV, osim kada je u pitanju fenomen MC za PWV mjeren pomoću Arteriograph-a u odnosu na fenomen MH.

5.5. Povezanost arterijskoga tlaka i parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski, kontinuirano tijekom 24 sata te procijenjenih pomoću jednadžbe s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike

U narednim tablicama je prikaz povezanosti AT i parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata te PWV procijenjen pomoću jednadžbe s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike.

5.5.1. Povezanost arterijskoga tlaka mjenog ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

U narednoj tablici prikazana je povezanost sistoličkoga i dijastoličkoga AT mjenog ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike uz prikaz grafova dijagrama raspršenja s regresijskim pravcima i jednadžbi regresijskih pravaca u kojoj je 24 satna albuminurija kriterijska varijabla.

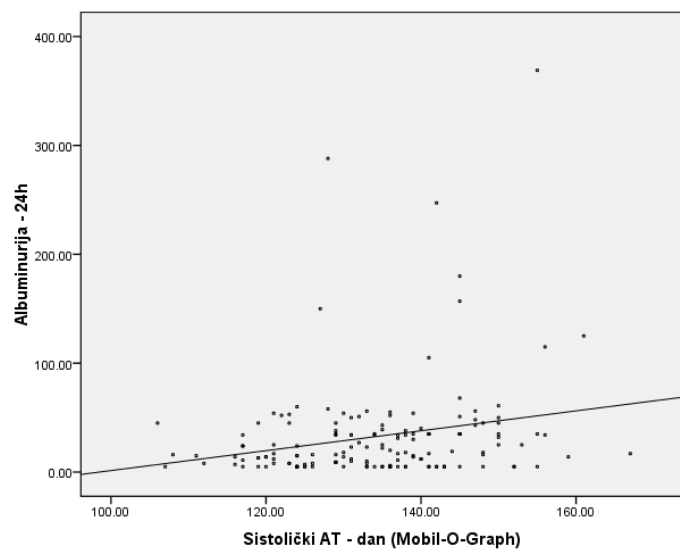
Tablica 40. Povezanost sistoličkoga i dijastoličkoga AT mjenenog ordinacijski i tijekom 24 sata Mobil-O-Graph-om s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

Pokazatelji oštećenja ciljnih organa	Ordinacijsko mjerenje		Kontinuirano mjerenje AT pomoću Mobil-O-Graph-a					
	Sistolički AT	Dijastolički AT	Sistolički AT 24 sata	Dijastolički AT 24 sata	Sistolički AT dan	Dijastolički AT dan	Sistolički AT noć	Dijastolički AT noć
CKD-EPI eGFR (ml/min/1.73m ²)	-0,026	-0,123	0,135	-0,123	0,094	-0,123	0,040	-0,165*
eGFR (BSA) (ml/min)	-0,052	-0,115	0,174*	-0,094	0,146	-0,073	0,066	-0,144
Albuminurija 24sata (mg/dU)	0,129	-0,042	0,212**	0,178*	0,222**	0,198*	0,202*	0,094
NT pro-BNP (ng/mL)	-0,007	0,109	-0,102	0,001	-0,107	-0,009	-0,141	0,112
IV septum (mm)	0,014	-0,028	0,164	0,170*	0,153	0,183*	0,173*	0,089
EF (%)	-0,041	0,008	-0,199*	-0,197*	-0,185*	-0,153	-0,196*	-0,137
EKG Sokolow-Lyon	0,140	0,038	0,086	0,109	0,066	0,181*	0,094	0,050
EKG – Cornell	0,211**	0,049	0,030	0,126	0,019	0,213**	0,002	0,150
LVM (g)	-0,048	-0,162	0,093	0,046	-0,003	-0,061	0,094	0,081
cITM lijevo (mm)	-0,102	0,009	0,163*	0,090	0,181*	0,184*	0,111	0,150
cITM desno (mm)	-0,092	-0,002	0,108	0,073	0,116	0,131	0,071	0,153
ABI lijevo	-0,201*	-0,022	0,013	0,035	-0,025	-0,004	0,060	-0,021
ABI desno	-0,195*	-0,020	-0,023	0,098	-0,053	0,041	0,004	0,010

AT= arterijski tlak; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)= procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, engl. *Body Surface Area*; NT proBNP= engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*; cITM- debljina intime i medije karotidnih arterija, engl. *carotid Intima Media Thickness*; ABI indeks engl. *Ankle-Brachial Indeks*; EFLV= ejekcijska frakcija lijeve klijetke; EKG= elektrokardiogram; LVM= masa lijeve klijetke, engl. *Left Ventricle Mass*.

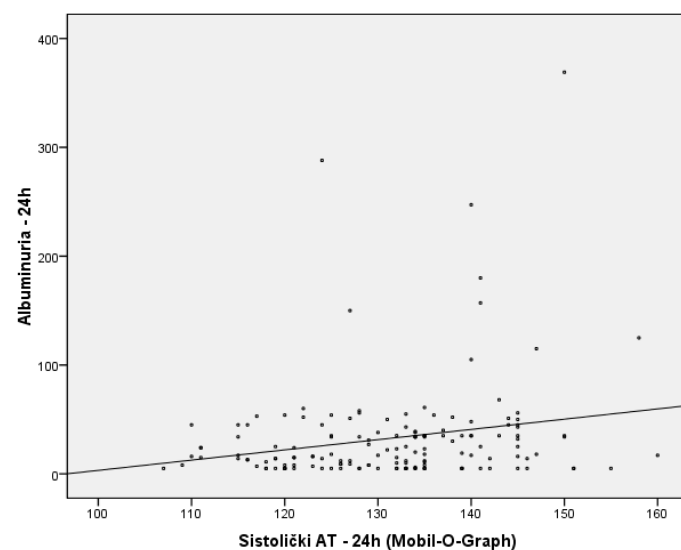
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Na slijedećim slikama 14, 15 i 16 su prikazani dijagrami raspršenja s regresijskim pravcima uz jednadžbe regresijskih pravaca u kojoj je 24 satna albuminurija kriterijska varijabla



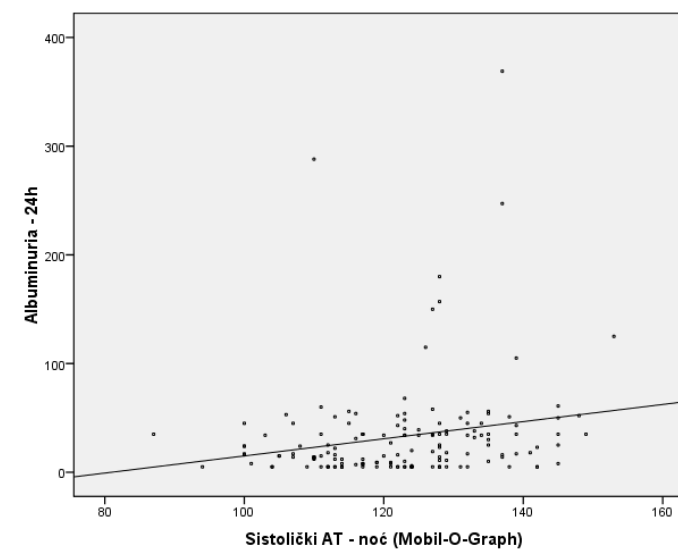
Slika 14: Sistolički AT tijekom dana (Mobil-O-Graph) u odnosu na 24 satnu albuminuriju

$$ALB(24h)' = 90,858 + 0,941 * SAT(24h)_{Mobil-O-Graph}$$



Slika 15: Sistolički AT tijekom 24h (Mobil-O-Graph) u odnosu na 24 satnu albuminuriju

$$ALB(24h)' = -90,858 + 0,941 * SAT(24h)_{Mobil-O-Graph}$$



Slika 16: Sistolički AT tijekom noći (Mobil-O-Graph) u odnosu na 24 satnu albuminuriju

$$ALB(24h)' = -63,849 + 0,789 * SAT(noć)_{Mobil-O-Graph}$$

Tablica 41. Povezanost sistoličkoga i dijastoličkoga AT mjenog ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata Mobil-O-Graph-om s parametrima hemodinamike

Parametri hemodinamike	Ordinacijsko mjerenje		Kontinuirano mjerenje AT pomoću Mobil-O-Graph-a					
	Sistolički AT	Dijastolički AT	Sistolički AT 24 sata	Dijastolički AT 24 sata	Sistolički AT dan	Dijastolički AT dan	Sistolički AT noć	Dijastolički AT noć
CO (L/min)	0,058	-0,044	0,102	0,008	0,050	-0,027	-0,002	0,027
SV (ml)	0,058	-0,051	-0,052	-0,166*	-0,086	-0,175*	-0,197*	-0,143
SVR (dynes/s/cm ⁻⁵)	0,064	0,100	0,115	0,113	0,015	0,038	0,067	0,098

CO= srčani minutni volumen, *engl. Cardiac Output*; SV= udarni volumen, *engl. Stroke Volume*; SVR= sistemska vaskularna rezistencija, *engl. Systematic Vascular Resistance*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Povezanost ordinacijskih (prosjeak tri mjerenja) vrijednosti AT, te 24 satnoga KMAT pomoću Mobil-O-Graph-a s pokazateljima oštećenja ciljnih organa prikazana je u tablici 40. Analizirajući ordinacijske vrijednosti AT samo su tri koeficijenta korelacije bila statistički značajna. Sistolički AT je bio u niskim, negativnim i statistički značajnim korelacijama s ABI lijeve i desne noge, a u niskoj, pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji s postojanjem HLK prema EKG Cornell kriteriju.

Mjerenjem pomoću Mobil-O-Graph-a vrijednosti 24 satnoga sistoličkog AT pokazale su statistički značajne korelacije s četiri pokazatelja oštećenja ciljnih organa. Više vrijednosti 24 satnoga sistoličkoga AT bile su praćene porastom eGFR prema individualnoj BSA, višim vrijednostima 24 satne albuminurije i većim zadebljanjem intime i medije lijeve karotidne arterije, te nižim vrijednostima EF. Analizirajući dnevno-noćne vrijednosti sistoličkoga AT zaključujemo da je porast sistolička AT tijekom dana bio praćen s porastom 24 satne albuminurije, povećanjem debljine intime i medije lijeve karotidne arterije, te smanjenjem EF. S druge strane, povećanje noćnih vrijednosti sistoličkoga AT bilo je praćeno povećanjem 24 satnom albuminurije, uz smanjenje EF.

Porast vrijednosti 24 satnoga dijastoličkoga AT bio je praćen porastom 24 satne albuminurije, zadebljanjem IV septuma, te sniženjem EF. Porast dnevnih vrijednosti dijastoličkoga AT pokazao je statistički značajne korelacije s pet pokazatelja oštećenja ciljnih organa uz napomenu da su koeficijenti korelacije bili niski (s porastom 24 satne albuminurije, sa zadebljanjem intime i medije desne karotidne arterije, zadebljanjem IV septuma, te postojanjem HLK kako prema EKG nalazu (Sokolow-Lyon i Cornell kriteriji), dok je porast noćnih vrijednosti dijastoličkoga AT pokazao statistički značajne korelacije s jednim pokazateljem oštećenja ciljnih organa niska, negativna korelacija s eGFR prema CKD-EPI formuli.

Uzimajući u obzir visinu i statističku značajnost koeficijenata korelacije moguće je zaključiti da su sistolički i dijastolički AT mjereni pomoću Mobil-O-Graph-a nešto bolji pokazatelji 24 satne albuminurije i debljine intime i medije lijeve karotidne arterije. Međutim u oba načina mjerenja dobiveni koeficijenti korelacije bili su niski, te rezultate treba tumačiti s oprezom.

Analizirajući povezanost ordinacijskog mjerenja AT, te kontinuiranog mjerenja pomoću KMAT-a s parametrima hemodinamike (tablica 41) utvrđeno je da je povećane dijastoličkoga AT tijekom 24 sata, tijekom dana te povećanje sistoličkoga AT tijekom noći bilo praćeno sniženjem SV. I navedeni koeficijenti korelacije bili su niski pa ih treba tumačiti s oprezom.

5.5.2. Povezanost parametara arterijske krutosti s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike

Povezanost parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa prikazana je u narednim tablicama uz prikaz grafova regresijskih pravaca za korelacije najveće statističke značajnosti te pripadajuće jednadžbe.

5.5.2.1. Povezanost PWV-a mjenenoga ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, kontinuirano tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) i procijenjenoga pomoću jednadžbe (ePWV) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike

U narednoj tablici prikazana je povezanost PWV mjenenoga ordinacijski, kontinuirano tijekom 24 sata te procijenjena pomoću jednadžbe s pokazateljima oštećenja ciljnih organa.

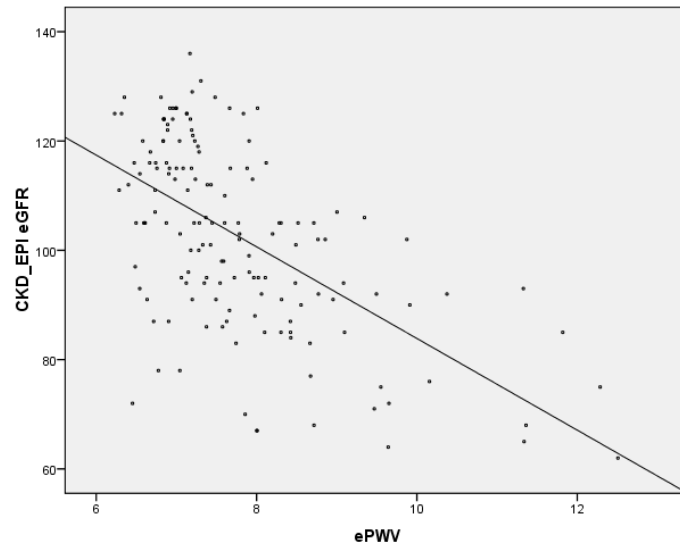
Tablica 42. Povezanost PWV mjenenoga ordinacijski SphygmoCor-om, kontinuirano tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) i procijenjenog pomoću jednadžbe (ePWV) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

Pokazatelji oštećenja ciljnih organa	Ordinacijsko mjerenje	Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a			Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriograph-a			Procijena jednadžbom
	PWV SphygmoCor	PWV 24 sata	PWV dan	PWV noć	PWV 24 sata	PWV dan	PWV noć	ePWV
CKD-EPI ePWV (ml/min/1.73m²)	-0,317**	-0,433***	-0,422***	-0,442***	-0,089	-0,081	-0,111	-0,584**
GFR (BSA) (ml/min)	-0,269**	-0,392***	-0,404***	-0,398***	-0,093	-0,094	-0,126	-0,566**
Albuminurija 24sata (mg/dU)	0,018	0,089	0,090	0,083	0,027	0,033	0,036	0,147
NTproBNP (ng/L)	0,222*	0,274***	0,293***	0,267***	0,117	0,119	0,130	0,356**
IV septum (mm)	0,056	0,151	0,161	0,169*	-0,030	-0,029	-0,004	0,103
EFLV (%)	-0,132	-0,104	-0,109	-0,098	0,038	0,032	0,022	-0,048
EKG Sokolow-Lyon	0,073	0,121	0,134	0,125	0,199*	0,189*	0,179*	0,152
EKG – Cornell	0,163*	0,135	0,152	0,131	0,169*	0,143	0,180*	0,208*
LVM (g)	0,050	0,046	0,044	0,034	-0,027	0,025	-0,009	0,091
cIMT lijevo (mm)	0,040	0,155	0,181*	0,168*	-0,042	-0,011	-0,027	0,242*
cIMT desno (mm)	0,074	0,179*	0,201*	0,192*	-0,012	0,017	0,011	0,244*
ABI lijevo	0,092	0,085	0,080	0,079	0,003	-0,021	-0,015	0,031
ABI desno	0,156	0,068	0,067	0,059	0,023	-0,026	0,002	0,019

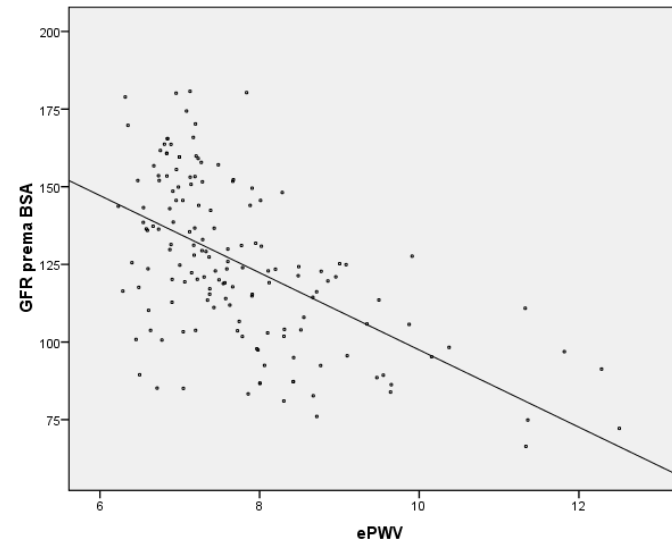
PWV = brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV= procijenjena brzina pulsog vala prema jednadžbi, engl. *estimated Pulse Wave velocity*; eGFR CKD-EPI=procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*; NT pro-BNP- engl. N terminal pro Brain natriuretic peptide; cITM = debljina intime i medije karotidnih arterija, engl. *Carotid Intima Media Thickness*; ABI indeks engl. *Ankle-Brachial Index*; EFLV= ejekcijska frakcija lijeve klijetke; EKG= elektrokardiogram; LVM= masa lijeve klijetke, engl. *Left Ventricle Mass*

*p<0.05, ** p<0,01; *** p<0,001

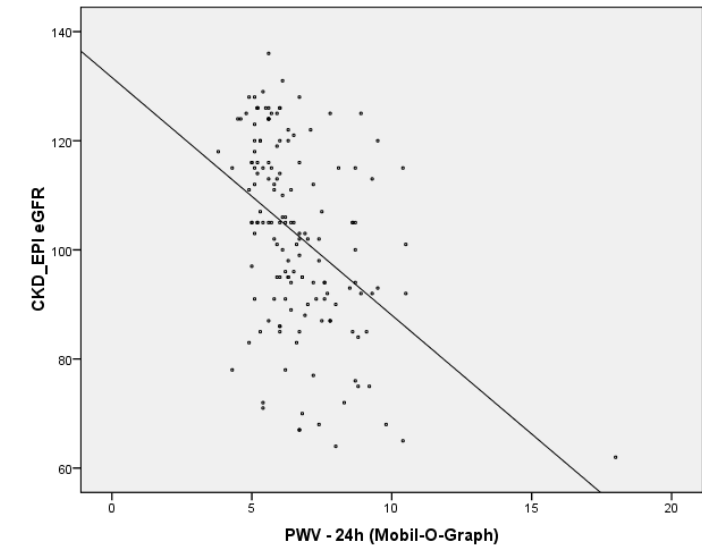
Na Slikama 17, 18 i 19 su prikazani dijagrami raspršenja s regresijskim pravcima za vrijednosti PWV dobijene tijekom 24h pomoću Mobil-O-Graph-a i ePWV uz jednadžbe regresijskih pravaca u kojoj su CKD-EPI eGFR i GFR prema BSA kriterijske varijable



Slika 17: ePWV u odnosu na eGFR CKD-EPI
 $CKD_EPI_{eGFR}' = 167,731 - 8,386 * ePWV.$



Slika 18: ePWV u odnosu GFR prema individualnoj BSA
 $GFR_{premaBSA}' = 221,727 - 12,427 * ePWV.$



Slika 19: PWV dobivene Mobil-O-Graph-om tijekom 24h u odnosu na CKD-EPI eGFR
 $CKD_EPI_{eGFR}' = 131,592 - 4,356 * PWV(24h)_{Mobil-O-Graph}.$

Tablica 43. Povezanost PWV mjenoga ordinacijski SphygmoCor-om, tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) i procijenjenog pomoću jednadžbe (ePWV) s parametrima hemodinamike

Parametri hemodinamike	Ordinacijsko Mjerenje	Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a			Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriograph-a			Procijena jednadžbom
	<i>PWV SphygmoCor</i>	<i>PWV 24 sata</i>	<i>PWV dan</i>	<i>PWV noć</i>	<i>PWV 24 sata</i>	<i>PWV dan</i>	<i>PWV noć</i>	<i>ePWV</i>
CO (L/min)	-0,027	-0,025	-0,028	-0,030	0,114	0,086	0,108	-0,016
SV (mL)	-0,086	-0,194*	-0,202*	-0,200*	0,044	0,013	0,015	-0,103
SVR (dynes/s/cm ⁻⁵)	0,283**	0,214**	0,210**	0,204*	0,153	0,167*	0,173*	0,120

CO= srčani minutni volumen, engl. *Cardiac Output*; SV= udarni volumen, engl. *Stroke Volume*; SVR = sistemska vaskularna rezistencija, engl. *Systemic Vascular Resistance*.

*p<0,05, ** p<0,01; *** p<0,001

Iz tablice 42 može se očitati povezanost PWV mjenjenoga ordinacijski, kontinuirano tijekom 24 sata i procijenjenoga jednadžbom (ePWV) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa. Uzimajući u obzir PWV mjenjen pomoću SphygmoCor-a utvrđena je statistički značajna povezanost s četiri pokazatelja oštećenja ciljnih organa. Veća brzina PWV-a mjenjenoga SphygmoCor-om je praćena nižim vrijednostima GFR prema CKD-EPI formuli i prema individualnoj BSA, s višim vrijednostima NTpro-BNP kao pokazateljem mogućega početnog srčanog popuštanja, kao i većom mogućnošću za postojanje HLK prema EKG nalazu (Cornell kriterij). Više vrijednosti PWV tijekom 24 sata određene pomoću Mobil-O-Graph-a bile su praćene smanjenjem eGFR prema CKD-EPI formuli te prema individualnoj BSA, s porastom vrijednosti NTpro-BNP, te povećanjem debljine intime i medije desne karotidne arterije. Vrijednosti dobivene mjerenjem pomoću Arteriograph-a tijekom 24 sata bile su u niskim, pozitivnim i statistički značajnim korelacijama sa postojanjem HLK prema EKG nalazu (Sokolow-Lyon i Cornell kriteriji), što je bio slučaj i za vrijednosti PWV dobivene Arteriographom tijekom noći, dok su vrijednosti dobivene tijekom dana bile u korelaciji samo s postojanjem HLK prema EKG nalazu prema Sokolow-Lyon kriteriju. Više vrijednosti ePWV bile su praćene nižim vrijednostima procijenjene GFR prema CKD-EPI formuli, te prema BSA, porastom vrijednosti NT pro-BNP, s povećanjem debljine intime i medije obje karotidne arterije i povećanjem mogućnosti za postojanje HLK prema EKG nalazu (Cornell kriterij).

Analizirajući jačinu koeficijenata korelacije prikazanih u tablici 42, te broj statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, PWV mjenjen pomoću Mobil-O-Graph-a može se smatrati nešto boljim prediktorom oštećenja ciljnih organa u odnosu na PWV mjenjen Arteriograph-om i SphygmoCor-om. Zanimljivo je da ePWV ima veći broj korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u odnosu na PWV mjenjen pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata ali je jačina koeficijenata korelacija veća kod PWV mjenjenoga pomoću Mobil-O-Graph-a uz nešto veći broj korelacija analizirajući dnevno-noćne vrijednosti PWV.

Uzimajući u obzir navedeno PWV mjenjen kontinuirano, tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a može se smatrati nešto boljim prediktorom oštećenja ciljnih organa i u odnosu na ePWV.

Analizirajući dnevne i noćne vrijednosti PWV mjenjenih pomoću Mobil-O-Graph-a sukladno spomenutim kriterijima (jačina koeficijenta korelacije i broj statistički značajnih korelacija) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa nije nađeno razlike između dnevnih i noćnih vrijednosti PWV u predikciji oštećenja ciljnih organa.

Analizirajući povezanost PWV dobijenog na ova četiri načina s parametrima hemodinamike utvrđeno je da više vrijednosti PWV mjenjene ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te pomoću

Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata i tijekom dana su povezane s povećanje SVR (na nivou umjerene statističke značajnosti), dok su više vrijednosti PWV-a dobivene pomoću Mobil-O-Grapha tijekom noći, te dobijene pomoću Arteriograph-a tijekom dana i noći povezane s višim vrijednostima SVR ali na nivou niske statističke značajnosti, te ovaj rezultat treba tumačiti s oprezom. Više vrijednosti PWV mjenjenih pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata, tijekom dana i noći bile su u niskim, negativnim korelacijama s SV. Sve navedeno je prikazano u tablici 43.

5.5.2.2. Povezanost CAT mjenjenoga ordinacijski SphygmoCor-om i tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike

U tablicama 44 i 45 prikazana je povezanost CAT-a mjenjenoga ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te sistoličkoga i dijastoličkoga CAT-a mjenjenih kontinuirano, tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Grapha i Arteriograph-a s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike uz grafove i jednadžbe regresijskih pravaca za korelacije najveće statističke značajnosti.

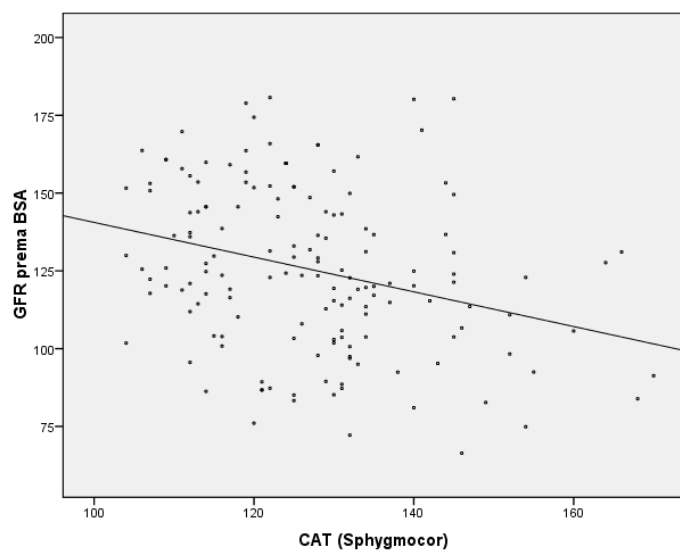
Tablica 44. Povezanost CAT mjenenog ordinacijski SphygmoCor-om, te kontinuirano tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

Pokazatelji oštećenja ciljnih organa	Ordinacijsko mjerenje	Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a						Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriograph-a					
	CAT SphygmoCor	Sistolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Dijastolički CAT dan	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT noć	Sistolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Dijastolički CAT dan	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT noć
CKD-EPI eGFR ml/min/1.73m ²	-0,348***	-0,046	-0,037	-0,039	0,016	-0,101	-0,088	-0,078	-0,158	-0,046	-0,181*	-0,100	-0,250**
GFR (BSA) (ml/min)	-0,295***	-0,018	0,003	0,003	0,049	-0,037	-0,056	-0,002	-0,077	0,002	-0,110	-0,002	-0,200*
Albuminurija 24sata (mg/dU)	0,254**	0,145	-0,036	0,161*	-0,042	0,135	-0,029	-0,004	-0,016	0,000	0,001	0,040	0,025
NT pro-BNP (ng/dU)	0,258**	0,057	0,061	0,043	0,033	0,006	0,079	0,112	0,052	0,069	0,053	0,167*	0,178*
IV septum (mm)	-0,002	0,131	-0,154	0,134	-0,101	0,182*	-0,053	0,043	0,046	0,058	0,074	0,108	0,101
EF (%)	-0,060	-0,170*	-0,098	-0,167*	-0,071	-0,163*	-0,081	-0,026	0,003	-0,046	-0,027	-0,058	-0,104
EKG – Sokolow-Lyon	0,138	0,042	0,139	0,073	0,172*	0,027	0,055	0,069	0,058	0,088	0,069	0,055	0,112
EKG – Cornell	0,181*	0,033	0,172*	0,056	0,216**	0,073	0,114	0,068	0,132	0,048	0,119	0,032	0,148
LVM (g)	-0,044	0,026	0,023	0,015	0,052	0,119	0,122	-0,020	-0,011	-0,035	-0,074	0,038	-0,009
cITM lijevo (mm)	0,221**	0,215**	-0,153	0,254**	-0,132	0,211*	-0,073	0,295***	0,095	0,297***	0,187*	0,276***	0,181*
cITM desno (mm)	0,241**	0,169*	-0,135	0,190*	-0,135	0,180*	-0,044	0,278***	0,099	0,273***	0,176	0,285***	0,185*
ABI lijevo	-0,072	0,085	0,012	0,073	-0,015	0,053	-0,013	0,160*	0,020	0,127	0,011	0,142	-0,093
ABI desno	-0,087	0,037	0,047	0,044	0,054	-0,002	0,017	0,132	0,015	0,073	0,007	0,179*	0,006

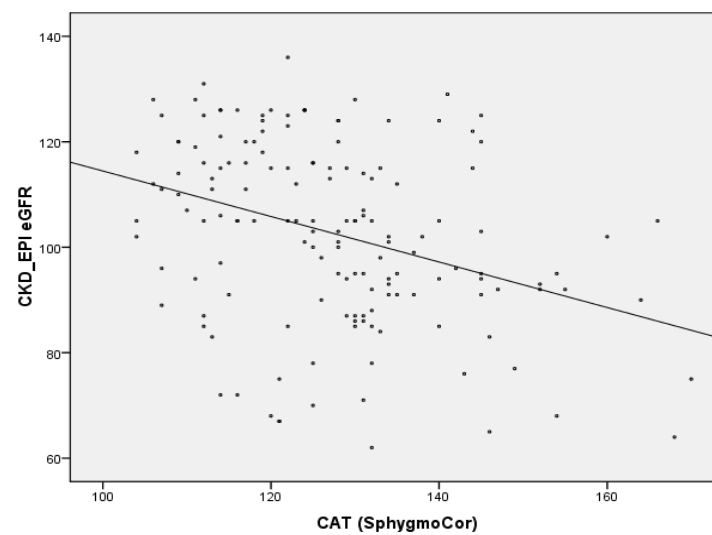
CAT =centralni aortni tlak; eGFR CKD-EPI=procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, *eng. Body Surface Area*; NT pro-BNP= *engl. N terminal proBrain natriuretic peptide*; cITM=debljina intime i medije karotidnih arterija, *engl. carotid Intima Media Thickness*; ABI indeks, *engl. Ankle-Brachial Index*; EFLV= ejekcijska frakcija lijeve klijetke; EKG= elektrokardiogram; LVM= masa lijeve klijetke, *engl. Left Ventricle Mass*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

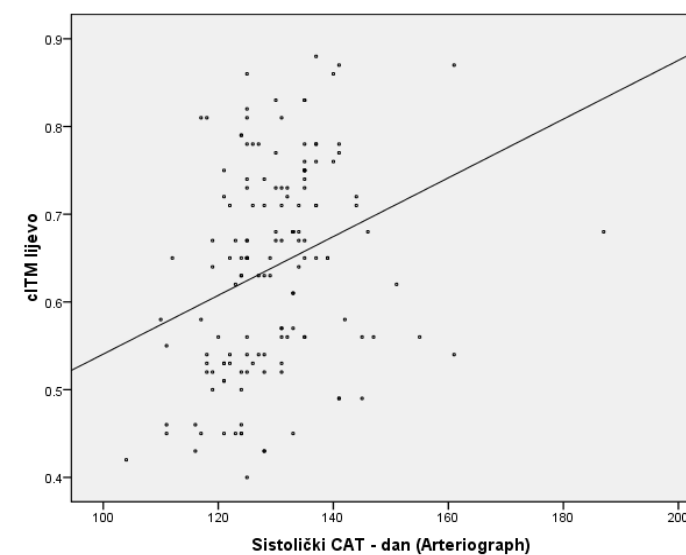
Na Slikama 20, 21 i 22 su prikazani dijagrami raspršenja s regresijskim pravcima za vrijednosti CAT dobijene pomoću SphygmoCor-a, Arteriograph-a uz jednadžbe regresijskih pravaca u kojoj su CKD-EPI eGFR, cITM lijevo i GFR prema BSA kriterijske varijable



Slika 20: CAT mjerene SphygmoCor-om u odnosu na CKD-EPI eGFR
 $CKD_EPI_{eGFR}' = 157,610 - 0,431 * CAT_{SphygmoCor}$



Slika 21: CAT mjerene SphygmoCor-om u odnosu na GFR prema BSA
 $GFR_{prema\ BSA}' = 196,356 - 0,558 * CAT_{SphygmoCor}$



Slika 22: Siistolički CAT mjerene Arteriograph-om u odnosu na cITM lijevo
 $cITM_{lijevo}' = 0,206 - 0,003 * sysCAT_{Arteriograph}$

Tablica 45. Povezanost CAT-a mjenenoga ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te kontinuirano tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) s parametrima hemodinamike

	Ordinacijsko mjerjenje	Kontinuirano mjerjenje pomoću Mobil-O-Graph-a						Kontinuirano mjerjenje pomoću Arteriograph-a					
Parametri hemodinamike	<i>CAT SphygmoCor</i>	<i>Sistolički CAT 24 sata</i>	<i>Dijastolički CAT 24 sata</i>	<i>Sistolički CAT dan</i>	<i>Dijastolički CAT dan</i>	<i>Sistolički CAT noć</i>	<i>Dijastolički CAT noć</i>	<i>Sistolički CAT 24 sata</i>	<i>Dijastolički CAT 24 sata</i>	<i>Sistolički CAT dan</i>	<i>Dijastolički CAT dan</i>	<i>Sistolički CAT noć</i>	<i>Dijastolički CAT noć</i>
SV (ml)	-0,167*	-0,131	-0,148	-0,143	-0,155	-0,131	-0,143	-0,129	-0,287***	-0,125	-0,277***	-0,192*	-0,290***
CO (L/min)	-0,077	0,075	0,007	0,051	-0,005	0,052	0,009	-0,013	-0,121	0,000	-0,095	-0,051	-0,148
SVR (dynes/s/cm⁻⁵)	0,121	0,105	0,220**	0,095	0,211**	0,043	0,158	0,119	0,142	0,094	0,113	0,126	0,122

CO= srčani minutni volumen, *engl. Cardiac Output*; SV= udarni volumen, *engl. Stroke Volume*; SVR= sistemska vaskularna rezistencija, *engl. Systemic Vascular Resistance*;

Porast vrijednosti CAT-a mjenoga ordinacijski SphygmoCor-om korelirao je s pet pokazatelja oštećenja ciljnih organa. Korelirao je sa smanjenjem eGFR prema CKD-EPI formuli i s eGFR procijenjenoj prema individualnoj BSA. Radilo se o umjerenim, statistički značajnim korelacijama, dok su ostali koeficijenti bili niski ali statistički značajni, te je porast CAT-a izmjerenoga ordinacijski bio praćen s porastom 24 satne albuminurije, debljine intime i medije karotide obostrano, porastom NT pro-BNP, te porastom mogućnosti za postojanje HLK prema EKG Cornell kriteriju. Povišene vrijednosti 24 satnoga sistoličkoga CAT procijenjene pomoću Mobil-O-Graph-a bile su praćene povećanom debljinom intime i medije karotide obostrano i sniženjem EF. Više vrijednosti dijastoličkoga CAT-a bile su praćene većom mogućnošću nastanka HLK prema EKG Cornell kriteriju. Vrijednosti sistoličkoga CAT-a tijekom dana određene pomoću Mobil-O-Grapha bile su praćene povišenim vrijednostima 24 satne albuminurije, a porast vrijednosti dijastoličkoga CAT-a tijekom dana bio je praćen većom mogućnošću za HLK prema EKG nalazu (Sokolow-Lyon i Cornell kriteriji). Porast vrijednosti sistoličkoga CAT-a tijekom noći bio je praćen zadebljanjem IV septuma.

Kada su u pitanju vrijednosti CAT-a procijenjene pomoću Arteriographa-, povećanje sistoličkoga CAT-a tijekom 24 sata bilo je praćeno s povećanjem debljine intime i medije obje karotidne arterije, te s povećanjem ABI lijeve noge. Kada su u pitanju dnevno-noćne vrijednosti sistoličkoga CAT-a mjenoga pomoću ovog uređaja, sistolički CAT tijekom dana bio je u pozitivnim korelacijama s tri pokazatelja oštećenja ciljnih organa (debljina intime medije lijeve i desne karotide, ABI indeks lijeve noge). Nešto veći broj statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa verificiran je kod sistoličkog CAT-a tijekom noći (pozitivne korelacije s debljinom intime i medije lijeve i desne karotidne arterije, s ABI desne noge, vrijednostima NT pro-BNP-a). Vrijednosti i ovih koeficijenata korelacije bile su niske. Povećanje dijastoličkoga CAT-a tijekom 24 sata određenoga pomoću Arteriograph-a bilo je praćeno smanjenjem eGFR prema CKD-EPI formuli.

Kada su u pitanju dnevno-noćne vrijednosti dijastoličkoga CAT-a, dijastolički CAT tijekom dana pokazao je statistički značajne korelacije s dva pokazatelja oštećenja ciljnih organa (pozitivne korelacije s debljinom intime i medije desne karotidne arterije, te u negativnim korelacijama s eGFR prema CKD-EPI formuli i SV).

Dijastolički CAT tijekom noći pokazao je nešto veći broj statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, ali su kao i prethodno i ovdje koeficijenti korelacije bili niski (pozitivne korelacije s debljinom intime i medije i desne i lijeve karotidne arterije, s vrijednostima NT pro-BNP-a, te negativne korelacije s eGFR prema CKD-EPI formuli i prema individualnoj BSA).

Uzimajući u obzir visinu koeficijenata korelacije prikazanih u tablici 44, kao broj statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, CAT mjenoga ordinacijski SphygmoCor-om može se smatrati nešto boljim prediktorom oštećenja ciljnih organa u odnosu na CAT mjenoga kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a.

Vrijednosti sistoličkoga CAT-a tijekom 24 sata izmjerene pomoću Arteriograph-a mogu se smatrati nešto boljim prediktorom oštećenja ciljnih organa kada je u pitanju 24 satni procijenjeni CAT objema metodama za 24 satno kontinuirano mjerenje CAT-a.

S druge strane, analizirajući dnevno noćne vrijednosti verificirano je da su noćne sistoličke i dijastoličke vrijednosti CAT-a pokazale bolju povezanost s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u odnosu na dnevne sistoličke i dijastoličke vrijednosti CAT-a određene pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a, kada se uzme u obzir broj statistički značajnih korelacija ali su koeficijenti korelacija uglavnom bili niski.

Analizirajući parametre centralne hemodinamike i njihovu povezanost s CAT-om izmjerenim ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriographa-a) utvrđeno je da je povećanje CAT-a izmjerenoga ordinacijski pomoću SphygmoCor-a bilo povezano sa smanjenim SV-a, dok su povećane vrijednosti dijastoličkoga CAT-a izmjerene pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata bile praćene s povećanjem SVR. Sistolički i dijastolički CAT tijekom dana, te dijastolički CAT tijekom 24 sata bili su u negativnim korelacijama sa SV, no radilo se o niskim vrijednostima koeficijenta korelacije pa navedene rezultate treba tumačiti s oprezom (tablica 45).

5.5.2.3. Povezanost augmentacijskoga indeksa mjenoga ordinacijski i tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametara hemodinamike

Slijedi prikaz povezanosti AiX mjenog ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike uz prikaz grafova i jednadžbi regresijskih pravaca sa statistički najznačajnijim korelacijama s pokazateljima oštećenja ciljnih organa.

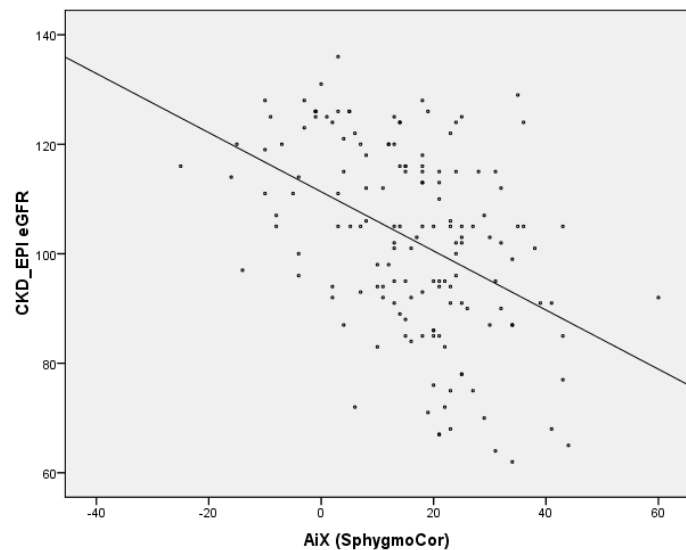
Tablica 46. Povezanost vrijednosti AiX mjenenog ordinacijski SphygmoCor-om, te pomoću metoda za 24 satnu procjenu AiX (Mobil-O-Graph i Arteriograph) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

Pokazatelji oštećenja ciljnih organa	Ordinacijsko mjerenje	Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a			Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriograph-a		
	<i>AiX</i>	<i>AiX</i> 24 sata	<i>AiX</i> dan	<i>AiX</i> noć	<i>AiX</i> 24 sata	<i>AiX</i> dan	<i>AiX</i> noć
CKD-EPI eGFR (ml/min/1.73m ²)	-0,442***	-0,211**	-0,188*	-0,280***	-0,273***	-0,276***	-0,262**
GFR (prema BSA) (ml/min)	-0,442***	-0,276***	-0,268***	-0,289***	-0,378***	-0,370***	-0,383***
Albuminurija 24 sata (mg/dU)	0,095	0,044	0,066	0,004	0,017	0,036	-0,024
NT pro-BNP (ng/L)	0,260**	0,216**	0,201*	0,249**	0,188*	0,184*	0,193*
IV septum (mm)	-0,056	-0,156	-0,167*	-0,075	-0,049	-0,024	-0,056
EF (%)	0,100	0,137	0,126	0,126	0,138	0,132	0,167*
EKG – Sokolow-Lyon	0,143	0,040	0,074	0,004	0,032	0,047	0,030
EKG – Cornell	0,160	0,016	0,071	0,040	0,037	0,057	0,017
LVM (g)	0,129	0,170	0,151	0,215*	0,145	0,141	0,190
cITM lijevo (mm)	0,257**	0,089	0,099	0,139	0,196*	0,253**	0,112
cITM desno (mm)	0,261**	0,085	0,091	0,130	0,215**	0,264**	0,149
ABI lijevo	0,045	-0,154	-0,224**	0,060	-0,073	-0,062	-0,048
ABI desno	0,045	0,091	-0,138	0,071	-0,087	-0,074	-0,017

AiX=augmentacijski indeks; eGFR CKD-EPI=procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*; NT proBNP=engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*; cITM= debljina intime i medije karotidnih arterija, engl. *Carotid Intima Media Thickness*; ABI indeks engl. *Ankle-Brachial Index*; EFLV= ejekcijska frakcija lijeve klijetke; EKG= elektrokardiogram; LVM= masa lijeve klijetke, engl. *Left Ventricle Mass*

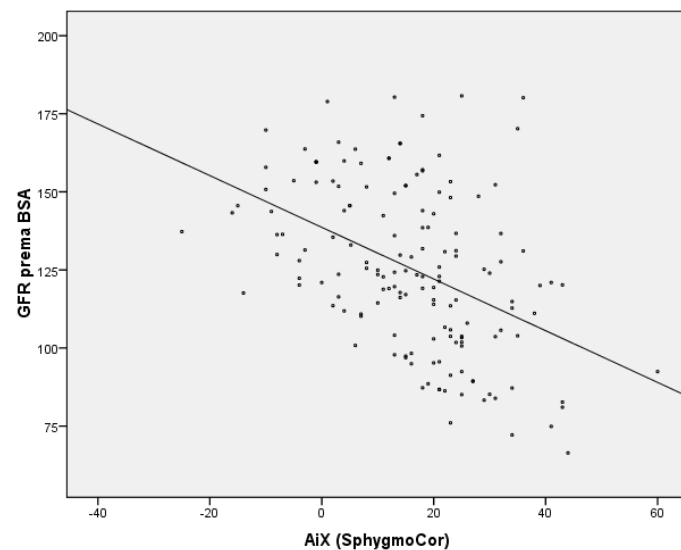
p<0.05, ** p<0,01; *** p<0,001

Na Slikama 23, 24 i 25 su prikazani dijagrami raspšenja s regresijskim pravcima za vrijednosti AiX mjerene pomoću SphygmoCor-a i Arteriographa-a tijekom noći uz jednadžbe regresijskih pravaca u kojoj su CKD-EPI eGFR, GFR prema BSA kao kriterijske varijable



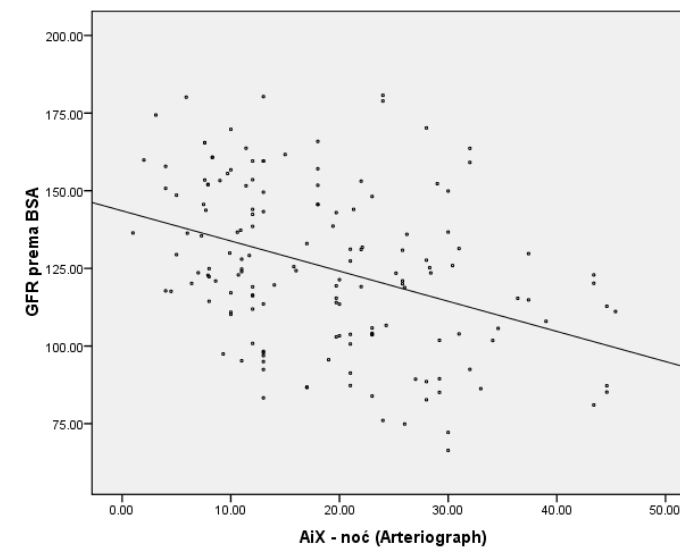
Slika 23: AiX mjereno pomoću SphygmoCor-a u odnosu na CKD-EPI eGFR u odnosu na GFR prema BSA

$$\text{CKD_EPI}_{\text{eGFR}}' = 111,322 - 0,540 * \text{AiX}_{\text{SphygmoCor}}$$



Slika 24: AiX mjereno pomoću SphygmoCor-a u odnosu na GFR prema BSA,

$$\text{GFR}_{\text{premaBSA}}' = 138,643 - 0,828 * \text{AiX}_{\text{SphygmoCor}}$$



Slika 25: AiX mjereno pomoću Arteriographa tijekom noći

$$\text{GFR}_{\text{premaBSA}}' = 143,530 - 0,971 * \text{AiX}(\text{noć})_{\text{Arteriograph}}$$

Tablica 47. Povezanost vrijednosti AiX mjenog ordinacijski SphygmoCor-om, te pomoću metoda za 24 satnu procjenu AiX (Mobil-O-Graph i Arteriograph) s parametrima hemodinamike

Parametri hemodinamike	Ordinacijsko mjerenje	Kontinuirano pomoću Mobil-O-Graph-a			Kontinuirano pomoću Arteriograph-a		
	AiX SphygmoCor	AiX 24 sata	AiX dan	AiX noć	AiX 24 sata	AiX dan	AiX noć
SV (ml)	-0,036	-0,018	-0,031	-0,012	-0,087	-0,081	-0,044
CO (L/min)	-0,020	0,100	0,086	0,108	-0,028	-0,038	0,019
SVR (dynes/s/cm⁻⁵)	0,126	0,046	0,052	0,002	0,003	-0,007	0,000

AiX=augumentacijski indeks; CO= srčani minutni volumen, engl. *Cardiac Output*; SV= udarni volumen, engl. *Stroke Volume*; SVR= sistemska vaskularna rezistencija, engl. *Systematic Vascular Resistance*

Iz tablice 46. vidi se da je povećanje vrijednosti AiX mjerenoga ordinacijski SphygmoCorom bilo praćeno s povećanjem četiri pokazatelja oštećenja ciljnih organa (GFR (procijenjene prema BSA), povećanjem NTpro-BNP-a, te zadebljanjem intime i medije obje karotidne arterije) na nivou umjerene statističke značajnosti.

Povećanje procijenjene 24 satne vrijednosti AiX određenoga pomoću Mobil-O-Graph-a bio je praćen s povećanjem vrijednosti NT pro-BNP-a te sa sniženjem eGFR prema CKD-EPI formuli i GFR procijenjene prema individualnoj BSA.

Uzimajući u obzir dnevno-noćne vrijednosti AiX izmjerene pomoću Mobil-O-Graph-a možemo zaključiti da su dnevne vrijednosti AiX pokazale statistički značajne korelacije s pet pokazatelja oštećenja ciljnih organa (negativne korelacije s eGFR prema CKD-EPI formuli, te prema individualnoj BSA, pozitivnim korelacijama s NT pro-BNP, zadebljanjem IV septuma i ABI lijeve noge), dok su noćne vrijednosti AiX pokazale povezanost na nivou statističke značajnosti s dva pokazatelja oštećenja ciljnih organa (negativne korelacije s GFR procijenjenu preko CKD-EPI formule te prema individualnoj BSA). Navedeni koeficijenti korelacije bili su niski, ali statistički značajni.

Kada je u pitanju određivanje pomoću Arteriographa, povećanje AiX tijekom 24 sata bilo je praćeno smanjenjem procijenjene GFR prema individualnoj BSA (radilo se o umjerenim, statistički značajnim korelacijama), te smanjenjem eGFR prema CKD- EPI formuli (ali su koeficijenti korelacije bili niski), te povećanjem debljine intime i medije karotidnih arterija obostrano.

AiX izmjeren pomoću Arteriographa tijekom dana pokazao je povezanost s pet pokazatelja oštećenja ciljnih organa (negativne korelacije s eGFR prema CKD-EPI formuli, te prema individualnoj BSA, te pozitivnim korelacijama s NT proBNP-om, debljinom intime i medije lijeve i desna karotidne arterije). Jačina koeficijanata korelacije bila je umjerena u odnosu prema GFR (prema individualnoj BSA) formuli, dok se ostalo radilo o niskim koeficijentima korelacije. Kada su u pitanju noćne vrijednosti AiX izmjerene pomoću Arteriographa verificirana je statistički značajna korelacija s četiri pokazatelja oštećenja ciljnih organa ali su koeficijenti korelacije bili niski (negativna s GFR prema individualnoj BSA, te prema CKD-EPI formuli, te pozitivna korelacija s NT pro-BNP i EF).

Uzimajući u obzir visinu koeficijenata korelacije prikazanih u tablici 46, kao i statističku značajnost navedenih koeficijenata, možemo zaključiti da je AiX mjeren SphygmoCor-om pokazao nešto bolju povezanost s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u odnosu na sve metode mjerenja.

Kada su u pitanju 24 satne metode za kontinuirano određivanja AiX, procjena pomoću Arteriograph-a se pokazala boljim pokazateljem oštećenja ciljnih organa u odnosu na procjenu pomoću Mobil-O-Graph-a.

Kada su u pitanju dnevno-noćne vrijednosti AiX a uzimajući u obzir broj statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa a posebno jačinu koeficijanata korelacije možemo zaključiti da postoji bolja povezanost između dnevnih vrijednosti AiX s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u odnosu na noćne vrijednosti.

Analizirajući ukupnu povezanost parametara arterijske krutosti s pokazateljima oštećenja ciljnih organa možemo zaključiti na osnovi broja statistički značajnih korelacija te na osnovi visine koeficijenta korelacije da je najbolji prediktor oštećenja ciljnih organa AiX mjereno ordinacijski pomoću SphygmoCor-a.

Kada je u pitanju analiza dnevno-noćnih vrijednosti parametara arterijske krutosti i analizirajući povezanost prema prethodno navedenim kriterijima možemo zaključiti da su dnevne vrijednosti AiX pokazale nešto bolju povezanost s pokazateljima oštećenja ciljnih organa.

Uzimajući u obzir parametre hemodinamike nisu nađene stastički značajne korelacije s AiX mjerenim ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata (tablica 47).

5.6. Razlike između vrijednosti arterijskoga tlaka i parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i tijekom 24 sata u predikciji oštećenja ciljnih organa i parametara hemodinamike

U naredne dvije tablice prikazane su usporedbe između vrijednosti AT i parametara arterijske krutosti mjerene ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata (pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a) u predikciji oštećenja ciljnih organa.

5.6.1. Razlike u korelaciji između arterijskoga tlaka i brzine pulsnooga vala mjerenih ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

U tablici 48 i 49 prikazane su razlike u korelaciji između AT i PWV mjerenih ordinacijski i tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i parametrima hemodinamike.

Tablica 48. Povezanost vrijednosti AT mjenoga ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Grapha i PWV mjenoga ordinacijski, kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a), procijenjenoga pomoću jednadžbe (ePWV) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

Pokazatelji oštećenja ciljnih organa	Ordinacijsko mjerenje			Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a									Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriograph-a			Procijenjena jednadžbom
	Sistolički AT	Dijastolički AT	PWV SphymoCor	Sistolički AT 24 sata	Dijastolički AT 24 sata	Sistolički AT dan	Dijastolički AT dan	Sistolički AT noć	Dijastolički AT noć	PWV 24 sata	PWV dan	PWV noć	PWV 24 sata	PWV dan	PWV noć	
CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	-0,026	-0,123	-0,317**	0,135	-0,123	0,094	-0,123	0,040	-0,165*	-0,433***	-0,422***	-0,442***	-0,089	-0,081	-0,111	-0,584**
GFR (BSA) (ml/min)	-0,052	-0,115	-0,269**	0,174*	-0,094	0,146	-0,073	0,066	-0,144	-0,392***	-0,404***	-0,398***	-0,093	-0,094	-0,126	-0,566**
Albuminurija 24 sata (mg/dU)	0,129	-0,042	0,018	0,212**	0,178*	0,222**	0,198*	0,202*	0,094	0,089	0,090	0,083	0,027	0,033	0,036	0,147
NT proBNP (ng/L)	-0,007	0,109	0,222*	-0,102	0,001	-0,107	-0,009	-0,141	0,112	0,274***	0,293***	0,267***	0,117	0,119	0,130	0,356**
IV septum (mm)	0,014	-0,028	0,056	0,164	0,170*	0,153	0,183*	0,173*	0,089	0,151	0,161	0,169*	-0,030	-0,029	-0,004	0,103
EFLV (%)	-0,041	0,008	-0,132	-0,199*	-0,197*	-0,185*	-0,153	-0,196*	-0,137	-0,104	-0,109	-0,098	0,038	0,032	0,022	-0,048
EKG Sokolow-Lyon	0,140	-0,038	0,073	0,086	0,109	0,066	0,181*	0,094	0,050	0,121	0,134	0,125	0,199*	0,189*	0,179*	0,152
EKG Cornell	0,211**	0,049	0,163*	0,030	0,126	0,019	0,213**	0,002	0,150	0,135	0,152	0,131	0,169*	0,143	0,180*	0,208*
LVM (g)	-0,048	-0,162	0,050	0,093	0,046	-0,003	-0,061	0,094	0,081	0,046	0,044	0,034	-0,027	0,025	-0,009	0,091
cITM lijevo (mm)	-0,102	0,009	0,040	0,163*	0,090	0,181*	0,184*	0,111	0,150	0,155	0,181*	0,168*	-0,042	-0,011	-0,027	0,242*
cITM desno (mm)	-0,092	-0,002	0,074	0,108	0,073	0,116	0,131	0,071	0,153	0,179*	0,201*	0,192*	-0,012	0,017	0,011	0,244*
ABI lijevo	-0,201*	-0,022	0,092	0,013	0,035	-0,025	-0,004	0,060	-0,021	0,085	0,080	0,079	0,003	-0,021	-0,015	0,031
ABI desno	-0,195*	-0,020	0,156	-0,023	0,098	-0,053	0,041	0,004	0,010	0,068	0,067	0,059	0,023	-0,026	0,002	0,019

AT=arterijski tlak; PWV=brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV= procijenjena brzina pulsog vala pomoću jednadžbe engl. *estimated Pulse Wave Velocity*; eGFR CKD-EPI=procijenjena brzina glomerularne filtracije engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, engl. *Body Surface Area*; NT pro-BNP= engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*; cITM=debljina intime i medije karotidnih arterija, engl. *carotid Intima Media Thickness*; ABI=indeks engl. *Ankle-Brachial Index*; EFLV= ejectionjska frakcija lijeve klijetke; EKG= elektrokardiogram; LVM= masa lijeve klijetke, engl. *Left Ventricle Mass*
p<0,05, ** *p*<0,01; *** *p*<0,001

Tablica 49. Povezanost vrijednosti AT mjenoga ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Grapha i PWV mjenoga ordinacijski, kontinuirano tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a), procijenjenoga pomoću jednadžbe (ePWV) s parametrima hemodinamike

Parametri hemodinamike	Ordinacijsko mjerenje			Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a									Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriographa			Procjena jednadžbom
	Sistolički AT	Dijastolički AT	PWV SphymoCor	Sistolički AT 24 sata	Dijastolički AT 24sata	Sistolički AT dan	Dijastolički AT dan	Sistolički AT noć	Dijastolički AT noć	PWV 24 sata	PWV dan	PWV noć	PWV 24sata	PWV dan	PWV noć	ePWV
CO (L/min)	0,058	-0,044	-0,027	0,102	0,008	0,050	-0,027	-0,002	0,027	-0,025	-0,028	-0,030	0,114	0,086	0,108	-0,016
SV (ml)	0,058	-0,051	-0,086	-0,052	-0,166*	-0,086	-0,175*	-0,197*	-0,143	-0,194*	-0,202*	-0,200*	0,044	0,013	0,015	-0,103
SVR (dynes/s/cm ⁻⁵)	0,064	0,100	0,283**	0,115	0,113	0,015	0,038	0,067	0,098	0,214**	0,210**	0,204*	0,153	0,167*	0,173*	0,120

AT=arterijski tlak; PWV=brzina pulsnoga vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV=procijenjena brzina pulsnoga vala, engl. *estimated Pulse Wave Velocity*; CO= srčani minutni volumen, engl. *Cardiac Output*; SV= udarni volumen, engl. *Stroke Volume*; SVR= sistemska vaskularna rezistencija, engl. *Systemic Vascular Resistance*
p<0.05, ** *p*<0,01; *** *p*<0,001

U tablici 48 prikazana je povezanost PWV i AT mjerenih ordinacijski i tijekom 24 sata s oštećenjem ciljnih organa.

Uzimajući u obzir ordinacijsko mjerenje AT i PWV možemo zaključiti da PWV mjeren ordinacijski pomoću SphygmoCor-a pokazao bolju povezanost s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u odnosu AT (i sistolički i dijastolički) mjeren ordinacijski. Ovo je zaključeno na osnovi broja statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenjem ciljnih organa, te na osnovi jačine koeficijenata korelacije.

Sukladno navedenim kriterijima, PWV mjeren tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a pokazao je bolju korelaciju s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i u usporedbi s KMAT-om pomoću Mobil-O-Graph-a i u usporedbi s PWV mjerenim kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a. Procijenjeni PWV pomoću jednadžbe (ePWV) pokazao je nešto veći broj korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa no vrijednosti koeficijenata korelacije su bili niski pa navedene rezultate treba tumačiti s oprezom.

Uzimajući u obzir jačinu koeficijenata korelacije PWV mjerenog pomoću Mobil-O-Grapha tijekom 24 sata te dnevno-noćne vrijednosti PWV mjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a i njihove korelacije s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, kao i jačinu koeficijenata korelacije možemo zaključiti da je PWV mjeren pomoću Mobil-O-Graph-a nešto bolji prediktor oštećenja ciljnih organa u odnosu na ePWV.

Zaključno, uzimajući u obzir ordinacijsko i kontinuirano 24 satno mjerenje PWV i AT na osnovi broja korelacija, te na osnovi jačine koeficijenta korelacije, PWV procijenjen pomoću Mobil-O-Graph-a je nešto bolji prediktor oštećenja ciljnih organa u odnosu na ordinacijsko i kontinuirano mjerenje AT i PWV-a.

Uzimajući u obzir povezanost s parametrima hemodinamike (tablica 49) najveći broj korelacija te najbolje koeficijente korelacije pokazao je PWV mjeren pomoću Mobil-O-Graph-a kontinuirano, tijekom 24 sata i tijekom dana.

5.6.2. Razlike u korelaciji između arterijskoga tlaka i centralnoga aortnog tlaka mjerenih ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

Slijedi prikaz korelacija AT i CAT mjerenih ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa.

Tablica 50. Povezanost vrijednosti AT mjenenog ordinacijski i tijekom 24h pomoću Mobil-O-Grapha i vrijednosti CAT-a mjenenih ordinacijski, tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriographa) s pokazateljima oštećenja ciljnih organa

Pokazatelji oštećenja ciljnih organa	Ordinacijsko mjerenje			Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Graph-a												Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriograph-a					
	Sistolički AT	Dijastolički AT	CAT SphygmoCor	Sistolički AT 24 sata	Dijastolički AT 24 sata	Sistolički AT dan	Dijastolički AT dan	Sistolički AT noć	Dijastolički AT noć	Sistolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Dijastolički CAT noć	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT noć	Sistolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Dijastolički CAT dan	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT noć
eGFR CKD-EPI (ml/min/1.73m)	-0,026	-0,123	0,348	0,135	-0,123	0,094	-0,123	0,040	-0,165*	-0,046	-0,037	-0,039	0,016	-0,101	-0,088	-0,078	-0,158	-0,046	-0,181*	-0,100	-0,250**
GFR (BSA) (ml/min)	-0,052	-0,115	-0,295***	0,174*	-0,094	0,146	-0,073	0,066	-0,144	-0,018	0,003	0,003	0,049	-0,037	-0,056	-0,002	-0,077	0,002	-0,110	-0,002	-0,200*
Albuminurija 24sata (mg/dU)	0,129	-0,042	0,254**	0,212**	0,178*	0,222**	0,198*	0,202*	0,094	0,145	-0,036	0,161*	-0,042	0,135	-0,029	-0,004	-0,016	0,000	0,001	0,040	0,025
NT pro-BNP (ng/L)	-0,007	0,109	0,258**	-0,102	0,001	-0,107	-0,009	-0,141	0,112	0,057	0,061	0,043	0,033	0,006	0,079	0,112	0,052	0,069	0,053	0,167*	0,178*
IV septum (mm)	0,014	-0,028	-0,002	0,164	0,170*	0,153	0,183*	0,173*	0,089	0,131	-0,154	0,134	-0,101	0,182*	-0,053	0,043	0,046	0,058	0,074	0,108	0,101
EF (%)	-0,041	0,008	-0,060	-0,199*	-0,197*	-0,185*	-0,153	-0,196*	-0,137	-0,170*	-0,098	-0,167*	-0,071	-0,163*	-0,081	-0,026	0,003	-0,046	-0,027	-0,058	-0,104
EKG – Sokolow-Lyon	0,140	-0,038	0,138	0,086	0,109	0,066	0,181*	0,094	0,050	0,042	0,139	0,073	0,172*	0,027	0,055	0,069	0,058	0,088	0,069	0,055	0,112
EKG – Cornell	0,211**	0,049	0,181*	0,030	0,126	0,019	0,213**	0,002	0,150	0,033	0,172*	0,056	0,216**	0,073	0,114	0,068	0,132	0,048	0,119	0,032	0,148
LVM (g)	-0,048	-0,162	-0,044	0,093	0,046	-0,003	-0,061	0,094	0,081	0,026	0,023	0,015	0,052	0,119	0,122	-0,020	-0,011	-0,035	-0,074	0,038	-0,009
cITM lijevo (mm)	-0,102	0,009	0,221**	0,163*	0,090	0,181*	0,184*	0,111	0,150	0,215**	-0,153	0,254**	-0,132	0,211*	-0,073	0,295***	0,095	0,297***	0,187*	0,276***	0,181*
cITM desno (mm)	-0,092	-0,002	0,241**	0,108	0,073	0,116	0,131	0,071	0,153	0,169*	-0,135	0,190*	-0,135	0,180*	-0,044	0,278***	0,099	0,273***	0,176	0,285***	0,185*
ABI lijevo	-0,201*	-0,022	-0,072	0,013	0,035	-0,025	-0,004	0,060	-0,021	0,085	0,012	0,073	-0,015	0,053	-0,013	0,160*	0,020	0,127	0,011	0,142	-0,093
ABI desno	-0,195*	-0,020	-0,087	-0,023	0,098	-0,053	0,041	0,004	0,010	0,037	0,047	0,044	0,054	-0,002	0,017	0,132	0,015	0,073	0,007	0,179*	0,006

AT= arterijski tlak; CAT= centralni aoirotni tlak; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*; NT pro-BNP= engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*; cITM= debljina intime i medije karotidnih arterija, engl. *carotid Intima Media Thickness*; ABI indeks engl. *Ankle-Brachial Index*; EFLV= ejakcijska frakcija lijeve klijetke; EKG= elektrokardiogram; LVM= masa lijeve klijetke engl. *Left Ventricle Mass*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tablica 51. Povezanost vrijednosti AT mjenenog ordinacijski i tijekom 24h pomoću Mobil-O-Grapha i vrijednosti CAT-a mjenenih ordinacijski, tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriographa) s parametrima hemodinamike

Parametri hemodinamike	Ordinacijsko mjerenje			Kontinuirano mjerenje pomoću Mobil-O-Grapha												Kontinuirano mjerenje pomoću Arteriograph-a					
	Sistolički AT	Dijastolički AT	CAT SphymoCor	Sistolički AT 24 sata	Dijastolički AT 24 sata	Sistolički AT dan	Dijastolički AT dan	Sistolički AT noć	Dijastolički AT noć	Sistolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Dijastolički CAT noć	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT noć	Sistolički CAT 24 sata	Dijastolički CAT 24 sata	Sistolički CAT dan	Dijastolički CAT dan	Sistolički CAT noć	Dijastolički CAT noć
SV (ml)	0,058	-0,044	-0,167*	0,102	0,008	0,050	-0,027	-0,002	0,027	-0,131	-0,148	-0,143	-0,155	-0,131	-0,143	-0,129	-	-0,125	-0,277***	-0,192*	-0,290***
CO (L/min)	0,058	-0,051	-0,077	-0,052	-0,166*	-0,086	-0,175*	-	-0,143	0,075	0,007	0,051	-0,005	0,052	0,009	-0,013	-0,121	0,000	-0,095	-0,051	-0,148
SVR (dynes/s/cm ⁻⁵)	0,064	0,100	0,121	0,115	0,113	0,015	0,038	0,067	0,098	0,105	0,220**	0,095	0,211**	0,043	0,158	0,119	0,142	0,094	0,113	0,126	0,122

AT=arterijski tlak; CAT=centralni aortni tlak; CO= srčani minutni volumen, engl. *Cardiac Output*; SV= udarni volumen engl. *Stroke Volume*; SVR= sistemska vaskularna rezistencija, engl. *Systematic Vascular Resistance*
 * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Prema rezultatima iz tablice 50, uzimajući u obzir ordinacijsko mjerenje AT-a i CAT-a verificirano je da CAT mjeren ordinacijski pomoću SphygmoCor-a ima bolju povezanost s indikatorima oštećenja ciljnih organa kada se uzme u obzir broj statističkih značajnih korelacija te jačina koeficijentata korelacije. Sistolički AT mjeren ordinacijski bio je u negativnim i statistički značajnim korelacijama s ABI i lijeve i desne noge, no između navedenih varijabli dobivena je slaba povezanost. S druge strane, eGFR (CKD-EPI) je bila u umjerenim, negativnim i statistički značajnim korelacijama s CAT-om mjerenim ordinacijski, a sličan trend dobiven je i za GFR (prema BSA). Ostali koeficijenti korelacije bili su niski, statistički značajni i tako je albuminurija tijekom 24 sata, NT pro-BNP, te debljina desne i lijeve karotidne arterije bila u pozitivnoj korelaciji s CAT-om mjerenim ordinacijski.

Uzimajući u obzir povezanost 24 satnoga mjerenja AT-a i CAT-a pomoću Mobil-O-Graph-a s pokazateljima oštećenja ciljnih organa koeficijenti korelacije su bili niski ali je broj korelacija bio veći kod CAT-a procijenjenog tijekom 24 sata u odnosu na vrijednosti AT tijekom 24 sata mjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a. Vrijednosti eGFR (CKD-EPI) bile su u negativnoj, statistički značajnoj korelaciji s dijastoličkim AT, dok su vrijednosti GFR (prema individualnoj BSA) bile u pozitivnoj, statistički značajnoj korelaciji sa sistoličkim AT tijekom 24 sata. Više vrijednosti 24 satne albuminurije bile su praćene s višim vrijednostima sistoličkoga i dijastoličkoga AT tijekom 24 sata. Niže vrijednosti EF bile su praćene s povećanjem sistoličkoga AT i dijastoličkoga AT tijekom 24 sata, dok je povećanje debljine intime i medije desne karotide bilo praćeno s povećanjem 24 satnog sistoličkoga AT, sistoličkoga AT tijekom dana, te dijastoličkoga AT tijekom noći. S druge strane, povećanje albuminurije tijekom 24 sata bilo je praćeno povećanjem sistoličkoga CAT-a tijekom dana, dok je zadebljanje IV septuma bilo praćeno s povećanjem sistoličkoga CAT-a tijekom noći. Smanjenje EF bilo praćeno s povećanjem sistoličkoga CAT-a tijekom 24 sata, tijekom dana i noći. Povećanje debljine intime i medije karotidnih arterija obostrano bilo je praćeno s povećanjem sistoličkoga CAT-a tijekom 24 sata te tijekom dana i noći.

Vrijednosti CAT-a mjerenih tijekom 24 sata pomoću Arteriographa pokazale su veliki broj korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa. Koeficijenti korelacija su bili niski ali statistički značajni. Tako su vrijednosti eGFR (prema CKD-EPI formuli) bile u negativnim korelacijama s dijastoličkim CAT-om mjerenim tijekom dana i noći, a vrijednosti GFR (prema individualnoj BSA) u negativnoj korelaciji s dijastoličkim CAT-om tijekom noći. NT pro-BNP bio je u pozitivnim korelacijama sa sistoličkim i dijastoličkim CAT-om tijekom noći. Debljina intime i medije lijeve i desne karotidne arterije je pokazala pozitivne korelacije sa sistoličkim CAT-om tijekom 24 sata, dana i noći te s dijastoličkim CAT-om tijekom dana i noći.

ABI lijeve noge je bio u pozitivnoj korelaciji sa sistoličkim CAT-om tijekom 24 sata, a desne noge sa sistoličkim CAT-om tijekom noći.

Uspoređujući povezanost AT mjenenoga ordinacijski i tijekom 24 sata Mobil-O-Graph-om, te vrijednosti CAT-a mjenenih ordinacijski pomoću ShygmCor-a, te tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a zaključuje se na osnovi broja statistički značajnih korelacija, te jačine koeficijenata korelacije da je nešto bolji prediktor oštećenja ciljnih organa CAT izmjeren ordinacijski pomoću SphygmCor-a u odnosu na ordinacijska i kontinuirana mjerenja AT i CAT-a.

5.7. Povezanost arterijskoga tlaka i parametara arterijske krutosti mjenenih ordinacijski i tijekom 24 sata s različitim zbrojevima ukupnoga kardiovaskularnoga i rizika za pogoršanje bubrežne funkcije, s porodom težinom, terminom porođaja i inzulinskom rezistencijom

U narednim tablicama prikazana je povezanost AT i parametara arterijske krutosti mjenenih ordinacijski i tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) s različitim zbrojevima kardiovaskularnoga i rizika za pogoršanje bubrežne funkcije uz prikaz grafova i jednadžbi regresijskih pravaca za korelacije najveće statističke značajnosti.

5.7.1. Povezanost arterijskoga tlaka i parametara arterijske krutosti mjenenih ordinacijski i tijekom 24 sata sa zbrojevima kardiovaskularnoga rizika i rizika za pogoršanje bubrežne funkcije

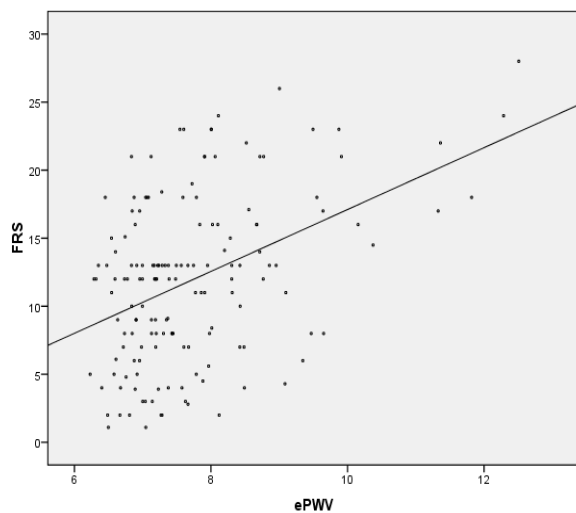
Slijedi prikaz povezanosti AT i parametara arterijske krutosti sa zbrojevima kardiovaskularnoga i rizika za pogoršanje bubrežne funkcije.

Tablica 52. Povezanost AT i parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i kontinuirano, tijekom 24 sata s zbrojevima kardiovaskularnoga i rizika za pogoršanje bubrežne funkcije

Arterijski tlak i parametri krutosti	FRZ	ASCVD zbroj	Rizik za pogoršanje bubrežne funkcije
Sistolički AT ordinacijski (mmHg)	0,145	0,219	0,092
Dijastolički AT ordinacijski (mmHg)	0,055	-0,214	0,004
Sistolički AT Mobilograph 24h (mmHg)	0,160*	0,057	0,235**
Dijastolički AT Mobil-O-Graph 24h (mmHg)	0,102	-0,085	-0,261**
Sistolički AT Mobil-O-Graph dan (mmHg)	0,154	0,054	0,244**
Dijastolički AT Mobil-O-Graph dan (mmHg)	0,170*	-0,016	0,287***
Sistolički AT Mobil-O-Graph noć (mmHg)	0,142	0,033	0,216**
Dijastolički AT Mobil-O-Graph noć (mmHg)	0,153	0,005	0,121
PWV SphygmoCor	0,368***	0,272*	-0,071
ePWV	0,432***	0,271*	-0,033
PWV Arteriograph 24 sata (m/s)	0,210**	0,182	-0,005
PWV Arteriograph dan (m/s)	0,221**	0,189	-0,001
PWV Arteriograph noć (m/s)	0,185*	0,190	-0,035
PWV Mobil-O-Graph 24 sata (m/s)	0,359***	0,211	-0,063
PWV Mobil-O-Graph dan (m/s)	0,368***	0,232	-0,069
PWV Mobil-O-Graph, noć (m/s)	0,351***	0,193	-0,055
CAT SphygmoCor (mmHg)	0,350***	0,216	0,064
Sistolički CAT Arteriograph 24 sata (mmHg)	0,235**	0,016	-0,002
Dijastolički CAT Arteriograph 24 sata (mmHg)	0,159	0,094	0,090
Sistolički CAT Arteriograph dan (mmHg)	0,244**	0,051	0,003
Dijastolički CAT Arteriograph dan (mmHg)	0,217**	0,152	0,092
Sistolički CAT Arteriograph noć (mmHg)	0,179*	0,013	0,065
Dijastolički CAT Arteriograph noć (mmHg)	0,215**	0,230	0,020
Sistolički CAT Mobil-O-Graph 24 sata (mmHg)	0,226**	0,033	0,235**
Dijastolički CAT Mobil-O-Graph, 24 sata (mmHg)	0,123	-0,059	0,261**
Sistolički CAT Mobil-O-Graph dan (mmHg)	0,225**	0,073	0,244**
Dijastolički CAT Mobil-O-Graph dan (mmHg)	0,099	0,020	0,287***
Sistolički CAT Mobil-O-Graph noć (mmHg)	0,228**	-0,001	0,216**
Dijastolički CAT Mobil-O-Graph noć (mmHg)	0,163*	0,068	0,121
AiX SphygmoCor	0,283***	0,170	-0,074
AiX Arteriograph 24 sata	0,063	0,040	-0,069
AiX Arteriograph dan	0,039	0,008	-0,062
AiX Arteriograph noć	0,057	-0,048	-0,070
AiX Mobil-O-Graph 24 sata	0,134	0,056	0,010
AiX Mobil-O-Graph dan	0,133	0,077	0,027
AiX Mobil-O-Graph noć	0,198*	0,082	-0,081
APP	-0,372***	-0,354**	0,109

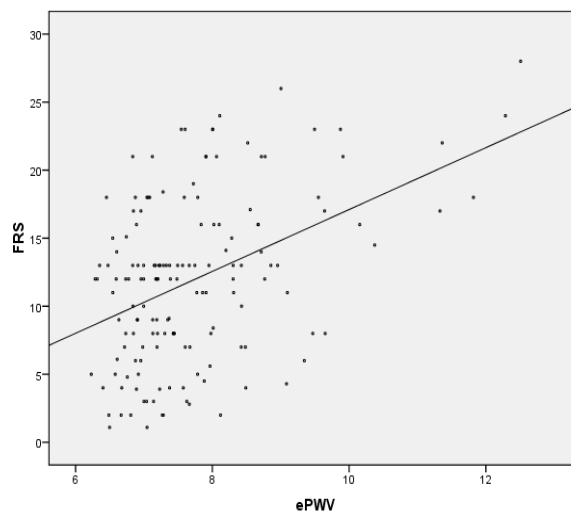
AT= arterijski tlak; CAT=centralni aortni tlak, AiX=augmentacijski indeks; APP= amplifikacija pulsa tlaka, engl. *Pulse Pressure Amplification*, p < 0,05; ** p < 0,01, *** p<0,001; za AVSCD su uzete u obzir vrijednosti sudionika dobi od 40.do 70.godine

Na Slikama 26, 27 i 28 su prikazani dijagrami raspršenja s regresijskim pravcima za vrijednosti PWV mjerene pomoću SphygmoCor-a i Mobil-O-Graph-a tijekom dana, te ePWV uz jednadžbe regresijskih pravaca u odnosu na FRS



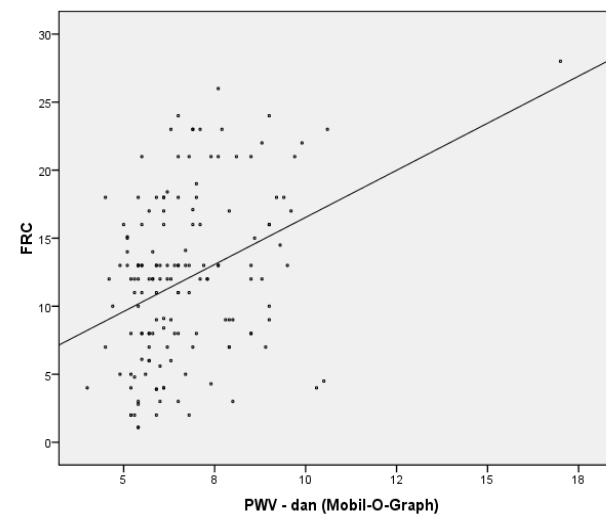
Slika 26: ePWV u odnosu na FRS

$$FRS' = -5,633 + 2,274 * ePWV.$$



Slika 27: PWV pomoću SphygmoCor-a u odnosu na FRS.

$$FRS' = 3,695 - 1,000 * PWV_{SphygmoCor}.$$



Slika 28: PWV mjereno pomoću Mobil-O-Grapha tijekom dana u odnosu na FRS

$$FRS' = 2,691 + 1,384 * PWV(dan)_{Mobil-O-Graph}.$$

Prema rezultatima iz tablice 52, uzimajući u obzir jačinu koeficijenata statistički značajnih korelacija, te broj statistički značajnih korelacija zaključeno je da postoji bolja povezanost PWV mjerenog ordinacijski, procijenjenog pomoću jednadžbe (ePWV) i tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a (umjerene, statistički značajne korelacije) s FRZ u odnosu na AT mjeren i ordinacijski i tijekom 24 sata.

Verificirana je i povezanost između ordinacijskih vrijednosti PWV i ASCVD zbroja, ali se radilo o niskim (statistički značajnim) korelacijama. PWV mjeren pomoću Arteriographa (tijekom 24 sata, tijekom dana i noći) pokazao je niske, pozitivne i statistički značajne korelacije s FRZ.

S druge strane, uzimajući u obzir navedene kriterije, može se zaključiti da je PWV imao bolju povezanost s FRZ u odnosu na CAT mjeren ordinacijski i tijekom 24 sata, kontinuirano pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a. Vrijednosti ASCVD zbroja pokazali su statistički značajnu povezanost samo s APP kada je u pitanju ordinacijsko mjerenje pomoću SphygmoCor-a.

Procijenjeni rizik za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije nije pokazao statistički značajnu povezanost ni s mjerenjima AT niti s parametrima arterijske krutosti niti mjerenim i ordinacijski tijekom niti mjerenim tijekom 24 sata.

5.7.2. Povezanost parametara arterijske krutosti s inzulinskom rezistencijom

Na osnovi rezultata analize povezanosti vrijednosti PWV mjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, procijenjenih pomoću jednadžbe, te mjerenih tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a primjećuje se da nijedan koeficijent korelacije između vrijednosti HOMA-IR indeksa i PWV nije bio statistički značajan.

Analiza povezanosti CAT-a i AiX mjerenih ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a, te APP mjerenog ordinacijski je pokazala da je samo jedan koeficijent korelacije između HOMA-IR indeksa i CAT, AiX i APP bio je statistički značajan. Visina HOMA-IR indeksa bila je u niskoj pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji s visinom AiX mjerenog Mobil-O-Graph-om tijekom 24 sata. Pored toga, nisu dobivene statistički značajne korelacije CAT (mjerenog na sve navedene načine), niti APP (mjerenog ordinacijski) s HOMA-IR indeksom.

5.7.3. Povezanost parametara arterijske krutosti s porodnom težinom i terminima poroda

Porodna težina i termin poroda nisu bili statistički značajno povezani s PWV mjenim bilo kojom tehnikom. Porodna težina bila je u niskoj negativnoj i statistički značajnoj korelaciji sa sistoličkim CAT-om mjenim pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom noći. Drugim riječima, viši sistolički CAT korespondirao je nižoj porodnoj težini. Termin poroda bio je u niskim negativnim i statistički značajnim korelacijama sa sistoličkim CAT mjenim pomoću Arteriograph-a tijekom noći, kao i mjenim pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata, tijekom dana i noći. Dakle, viši sistolički CAT mjen na navedene načine bio je karakterističniji za prijevremene porode.

AiX i APP mjeni ordinacijski SphygmoCor-om, te AiX mjen tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) nisu pokazali statistički značajne korelacije s porodnom težinom niti s terminom poroda.

5.8. Multiple regresijske analize

U ovom dijelu prikazujemo niz multiplih regresijskih analiza u kojima su parametri arterijske krutosti mjeni ordinacijski i tijekom 24 sata uključeni kao kategorijske varijable.

5.8.1. Multiple regresijske analize u kojima je brzina pulsnoa vala mjerena ordinacijski SphygmoCor-om, procijenjena jednadžbom (ePWV) i mjerena kontinuirano, tijekom 24 sata (pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a) definiran kao kategorijska varijabla

Slijedi serija multiplih regresijskih analiza gdje su kao kriterijske varijable, redom, uključene: PWV mjen ordinacijski SphygmoCor-om, procijenjen pomoću jednadžbe (ePWV), te pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a (tijekom 24 sata).

Prediktorske varijable bile su: dob, spol (1 – muški, 2 – ženski), potom obiteljsko-anamnestički podaci za AH, KVB, CVB, KBB, smrt od KVB i smrt od CV bolesti (svi podaci kodirani su kao 1 – da, 2 – ne), pušenje (1 – da, 2 – bivši pušač, 3 – ne), ITM, urati, kolesterol, trigliceridi, OS, HDL, LDL, eGFR (CKD-EPI), eGFR (BSA), PWV i CAT mjeni ordinacijski. Navedene prediktorske varijable su uključene kako bi se utvrdila njihova povezanost s parametrima arterijske krutosti.

Sve regresijske analize prilagođene su upotrebi inhibitora RAAS sustava u liječenju.

Prije uključivanja pobrojanih prediktorskih varijabli u regresijsku analizu, provjereno je (nakon isključivanja RAAS inhibitora) da li su one korelirale s kriterijskim varijablama, tj. PWV-om mjerenom na pomenute načine (Tablica 48).

Tablica 53. Matrica korelacija prediktorskih varijabli s PWV

Prediktori	PWV			
	SphygmoCor	Jednadžba	Arteriograph	Mobil-O-Graph
Dob (godine)	0,545***	0,905***	0,418**	0,633***
Spol	-0,160	0,298	-0,275	-0,020
AH-obitelj	-0,121	0,044	0,003	-0,048
KVB- obitelj	-0,169	-0,250	-0,124	-0,271
CVB- obitelj	-0,222	-0,143	-0,222	-0,263
BB-obitelji	0,068	0,054	0,162	0,065
Smrt KVB -obitelj	-0,220	-0,143	-0,282	-0,120
Smrt CVB -obitelj	-0,106	0,147	-0,083	0,102
Pušenje	0,187	0,219	0,101	0,050
ITM (kg/m ²)	0,173	0,135	0,083	0,159
Mokraćna kisjelina (umol/L)	0,245	0,045	0,094	0,139
Ukupni kolesterol (mmol/L)	0,077	0,224	-0,216	0,024
Trigliceridi (mmol/L)	0,228	0,036	0,360*	-0,120
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,105	0,059	0,222	0,086
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,236	0,046	0,360*	-0,226
OS (cm)	0,154	0,162	0,104	0,037
eGFR (CKD-EPI)	-0,346*	-0,676**	-0,222	-0,391*
eGFR(BSA)	-0,283	-0,645**	-0,185	-0,357*
NTproBNP	0,040	0,300	0,063	0,115
CAT (SphygmoCor)	0,381*	0,636**	0,217	0,404*

AH= arterijska hipertenzija; KVB=kardiovaskularne bolesti; CVB=cerebrovaskularne bolesti; ITM=indeks tjelesne mase; HDL= lipoprotein visoke gustoće, engl. *High Density Lipoprotein*; LDL=lipoprotein male gustoće, engl. *Low Density Lipoprotein*; OS- obim struka; CAT= centralni aoiirtni tlak; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*; NT pro-BNP- engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Tri su varijable statistički značajno korelirale s PWV mjerenim pomoću SphygmoCor-a: dob, eGFR (CKD-EPI) i CAT mjeren pomoću SphygmoCor-a. Pomenute varijable uključene su u

multiplu regresijsku analizu kao prediktori PWV mjenog pomoću SphygmoCor-a. Rezultati pomenute analize prikazani su u tablici 54.

Tablica 54. Rezultati regresijske analize za PWV mjerene pomoću SphygmoCor-a, s obzirom na dob, eGFR(CKD-EPI) i CAT (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob	0,586	0,014*
eGFR (CKD-EPI)	0,134	0,525
CAT (SphygmoCor)	0,097	0,503
F = 5,235, p = 0,004; R = 0,557, R ² = 0,310		

CAT= centralni aortni tlak; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl.Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*

*p<0,05

Iz tablice 54 jasno je da je model statistički značajan (F = 5,235, p < 0,01), te da su prediktori skupa objasnili 31% varijance PWV mjenog SphygmoCor-om.

Jedini statistički značajan prediktor, bila je dob, koja je uz to bila u pozitivnoj korelaciji sa kriterijskom varijablom ($\beta = 0,586$, p < 0,05).

Četiri su varijable statistički značajno korelirale s PWV-om procijenjenom pomoću jednadžbe: dob, eGFR (CKD-EPI), eGFR (prema BSA) i CAT mjenog pomoću SphygmoCor-a, te su navedene varijable uključene u multiplu regresijsku analizu kao prediktori PWV procijenjenog pomoću jednadžbe. Rezultati pomenute analize su prikazani u tablici 55.

Tablica 55. Rezultati regresijske analize za ePWV procijenjene jednadžbom, s obzirom na dob, eGFR(CKD-EPI), eGFR (prema BSA) i CAT (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
dob	0,829	0,000**
eGFR (CKD-EPI)	-0,083	0,631
eGFR (prema BSA)	0,103	0,540
CAT (SphygmoCor)	0,151	0,093
F = 43,186, p = 0,000; R = 0,914, R ² = 0,836		

CAT= centralni aortni tlak; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl.Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, *eng. Body Surface Area*

** p < 0,01;

Iz tablice 55 vidi se da je regresijski model bio i u ovom slučaju statistički značajan (F = 43,186, p < 0,001), pri čemu su prediktori objasnili čak 83,6% varijance PWV procijenjene jednadžbom. I ovdje je jedini statistički značajan prediktor bila dob, koja je bila u visokoj pozitivnoj korelaciji s kriterijskom varijablom ($\beta = 0,829$, p < 0,001).

Tri su varijable statistički značajno korelirale s PWV mjerenim pomoću Arteriograph-a: dob, trigliceridi i LDL. Pomenute varijable uključene su u multiplu regresijsku analizu kao prediktori PWV mjerene Arteriograph-om. Rezultati pomenute analize prikazani su u tablici 56.

Tablica 56. Rezultati regresijske analize za PWV mjenom pomoću Arteriograph-a tijekom 24 sata, a obzirom na dob, trigliceride i LDL-kolesterol

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob (godine)	0,460	0,001**
Trigliceridi (mmol/l)	0,258	0,071
LDL-kolesterol (mmol/l)	0,328	0,024*
F = 7,881, p = 0,000; R = 0,635, R ² = 0,403		

LDL= lipoprotein male gustine engl. *Low Density Lipoprotein*

* Preciznije, p iznosi 0,0013, te u ovome slučaju vrijedi **p < 0,01; *p<0,05

Iz rezultata u tablici 56 jasno je da je ovaj regresijski model bio statistički značajan (F = 7,881, p < 0,001), dok je koeficijent multiple korelacije iznosio R = 0,635, a multiple determinacije R² = 0,403. Sukladno tomu, prediktorske varijable objašnjavaju 40,3% varijance PWV mjerene s pomoću Arteriographa.

Dobivena su dva statistički značajna prediktora – dob sudionika istraživanja, koja je bila u umjerenoj pozitivnoj korelaciji s PWV mjenom pomoću Arteriograph-a (β = 0,460, p < 0,01) i LDL čije su vrijednosti bile u umjerenoj pozitivnoj korelaciji s PWV mjenom na pomenuti način (β = 0,328, p < 0,05).

Četiri su varijable statistički značajno korelirale s PWV-om mjerenim pomoću Mobil-O-Graph-a (dob, eGFR (CKD-EPI). eGFR (prema BSA) i CAT određen pomoću SphygmoCor-a), te su navedene varijable uključene u regresijski model kao prediktori PWV-a mjenom pomoću Mobil-O-Graph-a (tablica 57).

Tablica 57. Rezultati regresijske analize za PWV mjerene Mobil-O-Graphom, s obzirom na dob, eGFR(CKD-EPI), eGFR (prema BSA) i CAT (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
dob	0,755	0,001**
eGFR (CKD-EPI)	-0,012	0,970
eGFR (prema BSA)	0,230	0,468
CAT (SphygmoCor)	0,059	0,718
F = 6,265, p = 0,001*; R = 0,651, R ² = 0,424		

CAT= centralni aortni tlak; CKD-EPI eGFR= procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl.Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, *eng. Body Surface Area*

*egzaktne vrijednosti bile su niže od 0,001, pa za obje vrijedi **p < 0,001

Iz tablice 57 očitavamo da je regresijski model bio statistički značajan (F = 6,265, p < 0,001), a objašnjena varijanca kriterijske varijable (PWV mjenog Mobil-O-Graphom) iznosila je 42,4%. I ovdje se dob izdvojila kao jedini statistički značajan prediktor ($\beta = 0,755$, p < 0,001).

5.8.2. Multiple regresijske analize u kojima centralni aortni tlak mjenen ordinacijski SphygmoCor-om i kontinuirano, tijekom 24 sata (Mobil-O-Graph i Arteriograph) definiran kao kategorijska varijabla

Sljedeća serija multiplih regresijskih analiza planirana je s istim prediktorskim varijablama, ali kriterijske varijable bile su, redom, CAT mjenen ordinacijski SphygmoCor-om, potom sistolički i dijastolički CAT mjeneni pomoću Arteriograph-a, odnosno Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata.

Tablica 58. Matrica korelacija prediktorskih varijabli s CAT

Prediktori	CAT (SphygmoCor)	<i>Arteriograph</i>		<i>Mobil-O-Graph</i>	
		Sistolički CAT	Dijastolički CAT	Sistolički CAT	Dijastolički CAT
Dob (godine)	0,597***	0,306	0,278	0,367*	0,251
Spol	0,401*	0,022	0,140	0,197	-0,048
AH- obitelj	0,076	0,012	0,104	0,074	0,157
KVB- obitelj	0,323*	0,206	0,143	0,071	-0,081
CVB- obitelj	0,076	0,405*	0,166	-0,073	0,038
BB- obitelj	0,069	0,097	-0,128	0,221	0,023
Smrt KVB-obitelj	0,118	0,163	0,064	0,149	-0,199
Smrt CVB- obitelj	-0,143	-0,162	-0,193	0,180	0,008
Pušenje	0,255	0,260	0,142	0,094	0,112
ITM (kg/m ²)	0,157	0,142	0,160	0,074	0,036
Mokraćna kisjelina (umol/L)	0,017	0,098	0,127	0,069	-0,016
Kolesterol (mmol/L)	0,001	0,206	0,028	0,238	0,060
Trigliceridi (mmol/L)	0,032	0,141	0,204	0,304	0,189
HDL-kolesterol (mmol/L)	-0,050	0,023	0,045	0,034	0,089
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,003	0,192	0,227	0,120	0,080
OS (cm)	-0,100	-0,170	-0,041	0,073	0,180
eGFR (CKD-EPI)	-0,491**	-0,198	-0,342*	-0,365*	-0,230
GFR(BSA)	-0,486**	-0,205	-0,358*	-0,248	-0,144
NTproBNP	0,307	0,056	-0,290	0,092	0,071
PWV (SphygmoCor)	0,381*	0,320*	0,075	0,303	0,217

CAT= centralni aortni tlak; AH=arterijska hipertenzija; KVB= kardiovaskularne bolesti; CVB=cerebrovaskularne bolesti; BB= bubrežne bolesti; ITM=indeks tjelesne mase; HDL= lipoprotein velike gustoće engl. *High Denisty Lipoprotein*; LDL=lipoprotein male gustoće engl. *Low Denisty Lipoprotein*; OS =obim struka; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*; NT pro-BNP= engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*

*p < 0,05; ** p < 0,001

Pet je varijabli statistički značajno koreliralo s CAT-om izmjerenim pomoću SphygmoCor-a (dob, spol, KV bolesti u obitelji, eGFR (CKD-EPI), e GFR (prema ukupnoj BSA), PWV mjenen pomoću SphygmoCor-a)), te su navedene varijable uključene u regresijski model kao prediktori CAT-a mjenenog pomoću SphygmoCor-a (tablica 59).

Tablica 59. Rezultati regresijske analize za CAT mjereno SphygmoCor-om, s obzirom na dob, spol, kardiovaskularne bolesti u obitelji, eGFR(CKD-EPI), GFR (prema BSA) i PWV (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob	0,373	0,127
Spol	0,294	0,121
KVB- obitelji	-0,145	0,339
eGFR (CKD-EPI)	-0,114	0,731
eGFR (prema BSA)	0,178	0,622
PWV (SphygmoCor)	0,211	0,259
F = 4,145, p = 0,003; R = 0,661, R ² = 0,437		

KVB=kardiovaskularne bolesti ; PWV=brzina pulsno vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)= procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*

Premda je iz tablice 59 jasno da je regresijski model statistički značajan (F = 4,145, p < 0,01), te da prediktori skupa objašnjavaju 43,7% varijance CAT mjenog pomoću SphygmoCor-a, nijedan prediktor nije bio statistički značajan.

Samo su dvije varijable bile u statističkim značajnim korelacijama sa sistoličkim CAT-om mjenim pomoću Arteriograph-a: KVB u obitelji i PWV izmjeren pomoću Mobil-O-Graph-a, te su uključene u regresijski model u tablici 60.

Tablica 60. Rezultati regresijske analize za sistolički CAT mjereno Arteriographom, s obzirom na KVB u obitelji i PWV (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
KVB u obitelji	-0,351	0,026
PWV (SphygmoCor)	0,242	0,118
F = 5,060, p = 0,012; R = 0,468, R ² = 0,219		

KVB=kardiovaskularne bolesti ; PWV=brzina pulsno vala, engl. *Pulse Wave Velocity*

Imajući u vidu rezultate prikazane u tablici 60, možemo zaključiti da je regresijski model bio statistički značajan (F = 5,060, p < 0,05), a objašnjena varijanca 21,9%. Od dva prediktora koja su uvrštena u regresijsku analizu, KVB u obitelji izdvojile su se kao statistički značajan prediktor sistoličkoga CAT mjenoga Arteriograph-om (β = -0,351, p < 0,05).

Dvije su varijable bile u statistički značajnim korelacijama s dijastoličkim CAT-om mjenim pomoću Arteriograph-a (eGFR (CKD-EPI), eGFR (prema BSA)), te su navedene varijable uključene u regresijski model kao prediktori za dijastolički CAT mjenom pomoću Arteriograph-a (tablica 61).

Tablica 61. Rezultati regresijske analize za dijastolički CAT mjeran Arteriograph-om, s obzirom na eGFR(CKD-EPI) i eGFR (prema BSA)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
eGFR (CKD-EPI)	-0,099	0,788
eGFR (prema BSA)	-0,268	0,470
F = 2,684, p = 0,082; R = 0,360, R ² = 0,130		

eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl.Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, *eng. Body Surface Area*

Na osnovi rezultata u tablici 61, vidimo da regresijski model nije bio statistički značajan (F = 2,684, p > 0,05), niti se neki od prediktora pokazao statistički značajnim.

Dvije su varijable pokazale statistički značajnu korelaciju sa sistoličkim CAT-om mjerenim pomoću Mobil-O-Graph-a (dob i eGFR (CKD-EPI)), te su navedene varijable uključene u regresijski model.

Tablica 62. Rezultati regresijske analize za sistolički CAT mjeran pomoću Mobil-O-Graph-a, s obzirom na dob i eGFR(CKD-EPI)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob	0,214	0,353
eGFR (CKD-EPI)	-0,207	0,368
F = 3,282, p = 0,049; R = 0,393, R ² = 0,154		

eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl.Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*

Iako je, kako se vidi iz tablice 62, regresijski model bio statistički značajan (F = 3,282, p < 0,05; objašnjena varijanca: 15,4%), uz napomenu da je p bilo blizu granične vrijednosti, nije dobiveno da su prediktori bili statistički značajni.

5.8.3. Multiple regresijske analize u kojima su augmentacijski indeks mjeran ordinacijski i tijekom 24 sata i amplifikacija pulsnoaga tlaka određeni kao kategorijske varijable

Naredna serija regresijskih analiza urađena je također s istim prediktorima, s tim što je kriterij bio AiX, mjeran ordinacijski, te kontinuirano, tijekom 24 sata pomoću Arteriographa i Mobil-O-Graph-a, kao i APP mjenog ordinacijski, SphygmoCor-om.

Tablica 63. Matrica korelacija prediktorskih varijabli sa AiX i APP mjenjenog ordinacijski

Prediktori	Augmentacijski indeks (AiX)			APP
	SphygmoCor	Arteriograph	Mobil-O-Graph	
Dob (godine)	0,631***	0,377*	0,367*	-0,599***
Spol	0,585***	0,433**	0,358*	-0,592***
AH- obitelj	0,029	-0,008	-0,045	0,064
KVB- obitelj	0,359*	0,116	0,009	-0,324*
CVB- obitelj	-0,054	-0,081	0,049	-0,019
BB- obitelj	-0,166	-0,116	0,067	0,225
Smrt KVB -obitelj	0,020	0,048	0,084	-0,085
Smrt CVB -obitelj	-0,149	-0,013	0,005	0,032
Pušenje	0,143	0,163	0,072	0,033
ITM (kg/m ²)	0,215	0,358*	0,452**	-0,105
Mokraćna kisjelina (umol/L)	-0,116	-0,142	-0,206	0,116
Kolesterol (mmol/L)	0,312	0,171	0,304	-0,419**
Trigliceridi (mmol/L)	0,051	-0,082	0,181	-0,371*
HDL-kolesterol (mmol/L)	0,238	0,353*	0,097	-0,076
LDL-kolesterol (mmol/L)	0,170	0,015	0,087	-0,304
OS (cm)	0,116	-0,046	0,152	-0,050
eGFR (CKD-EPI)	-0,623***	-0,404*	-0,345*	0,651***
GFR(BSA)	-0,663***	-0,411**	-0,271	0,643***
NTproBNP	0,284	0,234	0,381*	-0,220
PWV (SphygmoCor)	0,312	0,181	0,155	-0,117
CAT (SphygmoCor)	0,606***	0,362*	0,408**	-0,428**

AiX= augmentacijski indeks; APP= amplifikacija pulsog tlaka, engl. *Pulse Pressure Amplification*; PWV=brzina pulnog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; CAT=centralni aoortni tlak; AH= arterijska hipertenzija; KVB=kardiovaskularne bolesti; CVB=cerebrovaskularne bolesti; BB= bubrežne bolesti; ITM= indeks tjelesne mase; HDL= lipoprotein velike gustoće engl. *High Density Lipoprotein*; LDL= lipoprotein male gustoće engl. *Low Density Lipoprotein*; OS=obim struka; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*; NT proBNP- engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*.

* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Šest varijabli (dob, spol, KVB u obitelji, eGFR (CKD-EPI), eGFR (prema BSA), CAT izmjeren pomoću SphygmoCor-a)) su pokazali statistički značajnu povezanost s AiX mjerenim pomoću SphygmoCor-a te su uključeni u regresijski model.

Tablica 64. Rezultati regresijske analize za AiX mjeren SphygmoCor-om, s obzirom na dob, spol, kardiovaskularne bolesti u obitelji, eGFR(CKD-EPI), GFR (prema BSA) i CAT (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob	0,195	0,300
Spol	0,264	0,071
KVB u obitelji	-0,061	0,635
eGFR (CKD-EPI)	-0,048	0,865
eGFR (prema BSA)	-0,177	0,563
CAT (SphygmoCor)	0,255	0,090
F = 8,016, p = 0,000; R = 0,775, R ² = 0,600		

KVB=kardiovaskularne bolesti; CAT=centralni aortni tlak; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*

Na osnovi rezultata prikazanih u tablici 64 može se konstatirati da je regresijski model bio statistički značajan (F = 8,016, p < 0,001), uz objašnjenu varijancu od 60%. Međutim, ispostavilo se da nijedan prediktor nije bio statistički značajan, premda značajnost spola bila najbliža graničnoj vrijednosti budući da je iznosila 0,017.

Sedam je varijabli pokazalo statistički značajnu povezanost s AiX mjernim pomoću Arteriograph-a (dob, spol, ITM, HDL, eGFR (CKD-EPI), GFR(BSA) i CAT mjeren pomoću SphygmoCor-a), te su uključeni u regresijski model kao prediktori za AiX mjeren pomoću Arteriograph-a.

Tablica 65. Rezultati regresijske analize za AiX mjeren pomoću Arteriographa, s obzirom na dob, spol, ITM, HDL-kolesterol, eGFR(CKD-EPI), GFR (prema BSA) i CAT (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob	-0,052	0,821
Spol	0,169	0,347
ITM	0,512	0,008
HDL-kolesterol	0,231	0,159
eGFR (CKD-EPI)	0,465	0,267
GFR (prema BSA)	0,640	0,175
CAT (SphygmoCor)	0,173	0,334
F = 3,720, p = 0,005; R = 0,676, R ² = 0,456		

CAT= centralni aortni tlak; ITM= indeks tjelesne mase; HDL= lipoprotein velike gustoće engl. *High Density Lipoprotein*; eGFR CKD-EPI= procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR (BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, eng. *Body Surface Area*

I u ovom slučaju, regresijski model bio je statistički značajan ($F = 3,720$, $p < 0,01$; tablica 67), uz objašnjenu varijancu AiX-a mjenog pomoću Arteriograph-a, od 45,6%.

Jedini statistički značajan prediktor bio je indeks tjelesne mase – ITM, koji je sa kriterijskom varijablom bio u pozitivnoj korelaciji ($\beta = 0,512$, $p < 0,01$).

Šest je varijabli pokazalo statistički značajnu povezanost s AiX izmjerenim pomoću Mobil-O-Graph-a (dob, spol, ITM, eGFR (CKD-EPI), NT pro-BNP i CAT mjenom pomoću SphygmoCor-a), te uključene u regresijsku analizu kao prediktori za AiX izmjeren pomoću Mobil-O-Graph-a.

Tablica 66. Rezultati regresijske analize za AiX mjenom Mobil-O-Graph-om, s obzirom na dob, spol, ITM, eGFR(CKD-EPI), NTproBNP i CAT (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob	0,041	0,857
Spol	0,286	0,124
ITM	0,425	0,013
eGFR (CKD-EPI)	0,014	0,949
NT pro-BNP	0,016	0,928
CAT (SphygmoCor)	0,204	0,256
$F = 3,465$, $p = 0,009$; $R = 0,628$, $R^2 = 0,394$		

CAT=centralni aortni tlak; ITM= indeks tjelesne mase; eGFR CKD-EPI =procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; NT pro-BNP- engl. *N terminal proBrain natriuretic peptide*.

Iz tablice 66 vidi se da je regresijski model statistički značajan ($F = 3,465$, $p < 0,01$), a objašnjena varijanica 39,4%. I u ovom slučaju, jedini statistički značajan prediktor bio je ITM ($\beta = 0,425$, $p < 0,05$).

Osam je varijabli pokazalo statistički značajnu povezanost s APP (dob, spol, KVB u obitelji, ukupni kolesterol, trigliceridi, eGFR (CKD-EPI) i CAT mjenom pomoću SphygmoCor-a) te su uključeni u regreijsku analizu kao prediktori APP.

Tablica 67. Rezultati regresijske analize za APP, s obzirom na dob, spol, KVB u obitelji, kolesterol, trigliceride, eGFR(CKD-EPI), eGFR (prema BSA) i CAT (SphygmoCor)

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dob	-0,225	0,222
Spol	-0,225	0,131
KVB u obitelji	0,046	0,710
Kolesterol ukupni	-0,007	0,962
Trigliceridi	-0,353	0,021
eGFR (CKD-EPI)	0,056	0,848
eGFR (prema BSA)	0,314	0,351
CAT (SphygmoCor)	0,003	0,985
F = 7,073, p = 0,000; R = 0,808, R ² = 0,654		

CAT=centralni aortni tlak; KVB=kardiovaskularne bolesti; eGFR CKD-EPI=procijenjena brzina glomerularne filtracije, *engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR(BSA)=procijenjena brzina glomerularne filtracije prema površini tijela, *eng. Body Surface Area*

Na osnovi podataka prikazanih u tablici 67 možemo ustvrditi da je regresijski model statistički značajan (F = 7,073, < 0,001), a objašnjena varijanca 65,4%.

Trigliceridi su se izdvojili kao jedini statistički značajan prediktor APP-a koji je uz to bio u negativnoj korelaciji sa njim ($\beta = -0,353$, p < 0,05).

5.8.4. Matrica korelacija prediktorskih varijabli s jutarnjim skokom brzine pulsnoaga vala

Naredna korelacijska analiza učinjena je sa serijom prediktorskih varijabli a kategorijska varijabla je jutarnji skok PWV.

Tablica 68. Povezanost jutarnjeg skoka PWV s prediktorskim varijablama (isključeni su blokatori RAAS sustava)

Prediktorske varijable	Jutarnji skok PWV
Dob	0,085
Spol	-0,095
Pušenje	-0,187
Kolesterol-ukupni	0,099
Trigliceridi	0,028
HDL	0,101
LDL	0,029
Termin porođaja	0,059
Porodna masa	0,136
ITM	-0,063
Obim struka	-0,028
HOMA-IR	-0,066
HR	0,104
eGFR(CKD-EPI)	-0,047
Sistolički AT	0,272
Dijastolički AT	-0,048
Dipping za sistolički AT	-0,070
Dipping za dijastolički AT	-0,055
Sistolički CAT (Mobil-O-Graph)	0,148
Dijastolički CAT (Mobil-O-Graph)	0,330*

AT=arterijski tlak; CAT=centralni aortni tlak; PWV=brzina pulsnoaga vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; CAT=centralni aortni tlak; LDL=lipoprotein male gustine; engl. *Low Density Lipoprotein*; HDL=lipoprotein velike gustine; engl. *High Density Lipoprotein*; ITM=indeks tjelesne mase; HOMA-IR= indeks inzulinske rezistencije, engl. *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, %*; HR=srčana frekvencija; engl. *Heart Rate*; eGFR CKD-EPI=procijenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Estimated Glomerular Filtration Rate*

* $p < 0,05$

U regresijsku analizu uključene su dvije varijable (dijastolički CAT mjereno pomoću Mobil-O-Graph-a, i jutarnji skok AT) zbog statistički značajnih korelacija s jutarnjim skokom PWV.

Tablica 69. Rezultati regresijske analize za jutarnji skok PWV, s obzirom na dijastolički CAT (Mobil-O-Graph) i jutarnji skok AT

Prediktori	Standardizirani regresijski koeficijenti (β)	p
Dijastolički CAT (Mobil-O-Graph)	0,004	0,981
Jutarnji skok AT	0,434	0,011
F = 4,102, p = 0,025; R = 0,436, R ² = 0,190		

AT= arterijski tlak; CAT=centralni aortni tlak

Iz tablice 69 očitavamo da je regresijski model bio statistički značajan (F = 4,102, p < 0,05), a objašnjena varijanca kriterija je iznosila 19%.

Jutarnji skok AT bio je statistički značajan prediktor jutarnjeg skoka PWV, a među ove dvije varijable dobivena je pozitivna korelacija ($\beta = 0,434$, p < 0,05).

5.9. ROC analiza i pripadajuće analize u cilju utvrđivanja optimalnih odsječnih vrijednosti za parametre arterijske krutosti u odnosu na hipertrofiju lijeve klijetke i 24 satnu albuminuriju

Slijedi prikaz rezultata ROC analiza parametara arterijske krutosti u odnosu na HLK i 24 satnu albuminuriju prikazani tabelarno i ROC krivuljama.

5.9.1. ROC analiza parametara arterijske krutosti u odnosu na hipertrofiju lijeve klijetke

U tablici 70 prikazani su rezultati ROC analize parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski, izračunatih pomoću jednadžbe i tijekom 24 sata u odnosu na HLK na osnovi mase lijeve klijetke prema nalazu UZV.

Tablica 70. Rezultati ROC analize (PWV, ePWV, CAT i AiX mjereni pomoću SphygmoCor-a i kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a, u odnosu na masu lijeve klijetke (prema nalazu ultrazvuka srca)

Varijable	Optimalne odsječne vrijednosti	Senzitivnost (Se)	Specifičnost (Sp)	Površina ispod krivulje (AUC)
PWV SphygmoCor (m/s)	7,95	0,409	0,489	0,369
ePWV (m/s)	7,15	0,667	0,356	0,420
PWV Mobil-O-Graph (m/s)	5,75	0,697	0,267	0,372
PWV Arteriograph (m/s)	8,55	0,561	0,467	0,507
CAT SphygmoCor (mmHg)	127,5	0,439	0,489	0,426
Sistolčki CAT Mobil-O-Graph (mmHg)	117,5	0,621	0,422	0,472
Dijastolički CAT Mobil-O-Graph (mmHg)	79,5	0,500	0,578	0,517
Sistolčki CAT Arteriograph (mmHg)	134,5	0,227	0,822	0,417
Dijastolički CAT Arteriograph (mmHg)	76,5	0,455	0,378	0,489
AiX SphygmoCor	19,7	0,503	0,511	0,509
AiX (Mobil-O-Graph)	19,5	0,439	0,556	0,479
AiX Arteriograph	15,9	0,530	0,511	0,386

PWV=brzina pulsog vala, engl. *Pulse Wave Velocity*; ePWV=brzina pulsog vala, engl. *estimated Pulse Wave Velocity*, CAT= centralni aortni tlak

U nalazu ROC analize u tablici 70 prikazane su optimalne odsječne vrijednosti za parametre arterijske krutosti, a na osnovi ovih odsječnih vrijednosti postižu se odgovarajuće senzitivnosti i specifičnosti te su prikazane vrijednosti vezane za površinu ispod krivulje.

Ovdje treba napomenuti da u našem slučaju senzitivnost predstavlja sposobnost svake od navedenih varijabli (imajući u vidu odgovarajuće odsječne vrijednosti) za detekciju osoba s HLK, dok specifičnost predstavlja njihovu sposobnost za detekciju osobe bez HLK. Za ispitivanje optimalnih odsječnih vrijednosti u okviru svake prediktorske varijable, korišten je kriterij koji podrazumijeva da je to ona odsječna vrijednost kojoj odgovara maksimalni produkt njegove senzitivnosti i specifičnosti.

Analizirajući PWV, najnižu odsječnu vrijednost imao je PWV izmjeren pomoću Mobilograph-a i iznosila je 5,75. Ova je vrijednost bila povezana s senzitivnošću 0,697, uz nisku specifičnost od 0,267 i AUC od 0,372. Najvišu odsječnu vrijednost ima PWV izmjeren tijekom 24 sata

pomoću Arteriograph-a uz pripadajuću senzitivnost 0,561 i nešto nižu specifičnost 0,467 i AUC 0,507.

Analizirajući CAT, najnižu odsječnu vrijednost je imao sistolički CAT izmjeren pomoću Mobil-O-Graph-a i iznosila je 117,5, uz pripadajuću senzitivnost 0,621 i nešto nižu specifičnost 0,422 i AUC 0,472. Najvišu odsječnu vrijednost je imao sistolički CAT izmjeren pomoću Arteriograph-a i iznosila je 134,5, uz nisku senzitivnost 0,227 i visoku specifičnost 0,882, te AUC 0,417.

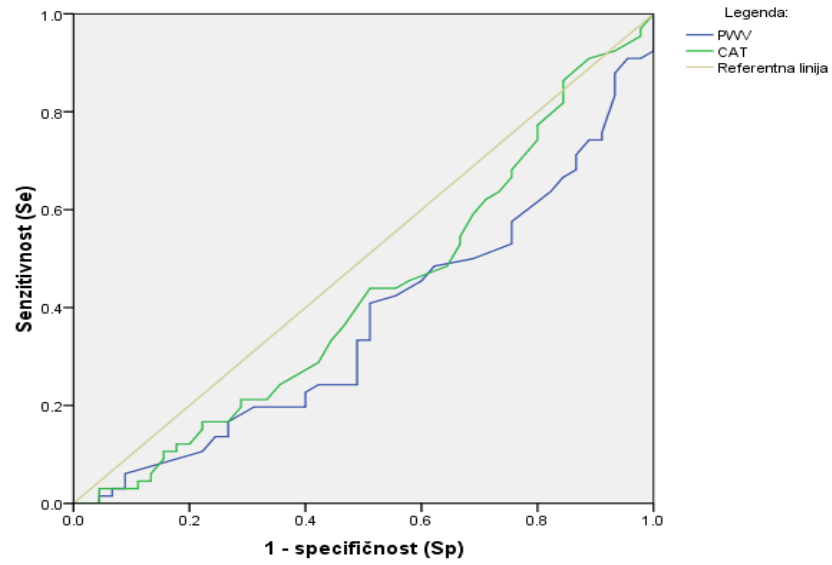
Odsječne vrijednosti dijastoličkog CAT-a nisu se značajno razlikovale pomoću metoda za 24 satnu procjenu arterijske krutosti (Mobil-O-Graph i Arteriograph) uz nešto bolju senzitivnost i specifičnost dijastoličkog CAT-a procijenjenoga pomoću Mobil-O-Grapha, te AUC 0,472.

AiX izmjeren pomoću Arteriographa je imao višu odsječnu vrijednost uz više vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na AiX izmjerenog pomoću Mobil-O-Graph-a ali je površina ispod krivulje bila manja.

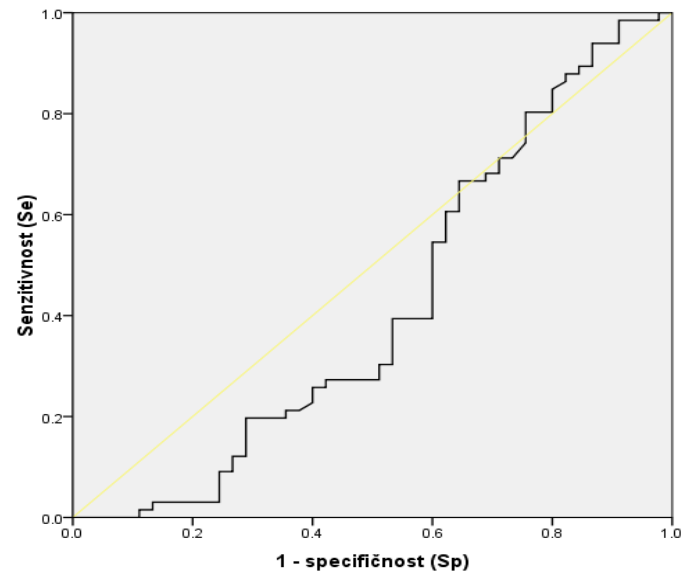
Na osnovi senzitivnosti i specifičnosti optimalnih odsječnih vrijednosti, a uz analizu površine ispod krivulje (AUC) može se reći da je prediktivna moć u procjeni HLK, PWV izmjerenog pomoću Arteriograph-a, te AiX izmjerenog pomoću iste metode, te sistoličkoga i dijastoličkoga CAT-a izmjerenih pomoću Mobil-O-Grapha nešto bolja, odnosno prihvatljivija u odnosu na ostale metode procjene arterijske krutosti.

Slijede slike na kojima su prikazane ROC krivulje paramatera arterijski krutosti mjerenih ordinacijski i tijekom 24 sata, te izračunate pomoću jednadžbe (ePWV) u odnosu na HLK procijenjenu na osnovu ultrazvučnog nalaza (LVM).

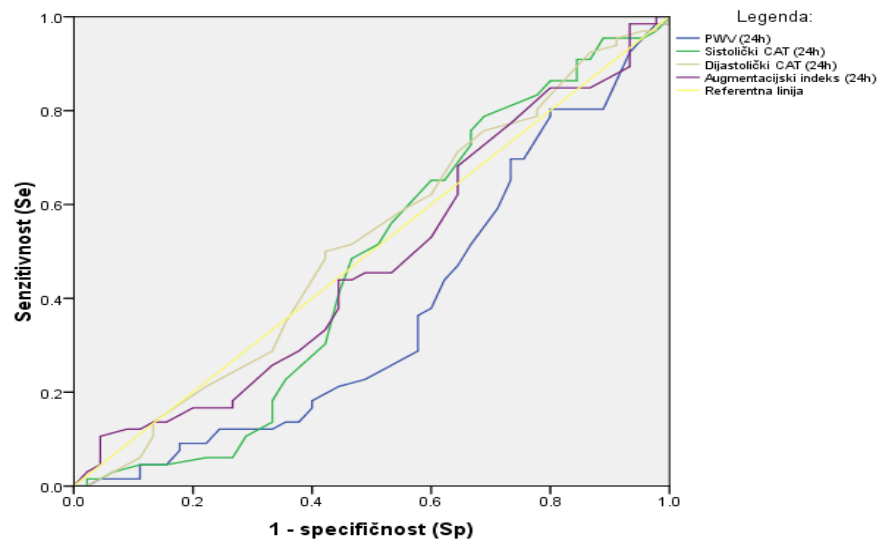
Na apscisi se nalaze vrijednosti 1- specifičnosti (Sp), dok su na ordinati vrijednosti senzitivnosti (Se) svake od varijabli.



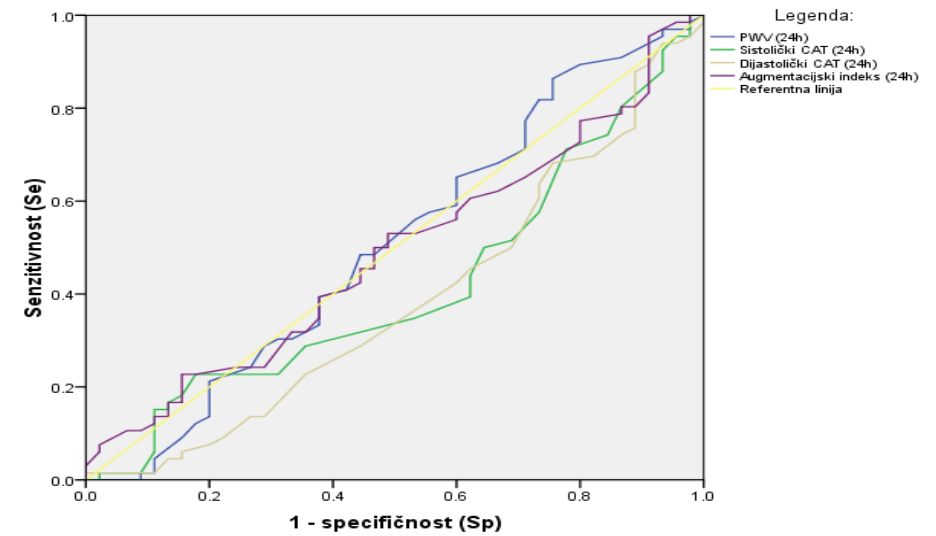
Slika 29: ROC krivulja za PWV i CAT mjerene ordinacijski u odnosu na HLK



Slika 30: ROC krivulja za ePWV procijenenu jednađbom (crna izlomljena u odnosu na HLK linija)



Slika 31: ROC krivulje za PWV, sistolički i dijastolički CAT i Aix mjerene pomoću Mobil-O-Graph-om u odnosu na HLK



Slika 32: ROC krivulje za PWV, sistolički i dijastolički CAT mjerene pomoću Arteriographa u odnosu na HLK

5.9.2. ROC analize parametara arterijske krutosti u odnosu na 24 satnu albuminuriju

U tablici 71 nalaze se optimalne odsječne vrijednosti, senzitivnost, specifičnost i površine ispod krivulje za PWV, CAT i AiX mjerene ordinacijski SphygmoCor-om, tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a), te PWV procijenjen pomoću jednadžbe (ePWV) u odnosu na 24 satnu albuminuriju.

Tablica 71. Rezultati ROC analize PWV, ePWV i CAT mjerenih SphygmoCor-om i tijekom 24 sata, u odnosu na 24-satnu albuminuriju

Varijable	Optimalna odsječna vrijednost	Senzitivnost (Se)	Specifičnost (Sp)	Površina ispod krivulje (AUC)
PWV(m/s) SphygmoCor	8,05	0,507	0,605	0,524
ePWV (m/s)	7,64	0,575	0,728	0,665
PWV (m/s) Mobil-O-Graph	6,85	0,425	0,765	0,553
PWV (m/s) Ateriograph	8,95	0,411	0,605	0,463
CAT (mmHg) SphygmoCor	130,5	0,493	0,728	0,627
Sistolički CAT (mmHg) Mobil-O-Graph	120,5	0,658	0,617	0,640
Dijastolički CAT (mmHg) Mobil-O-Graph	78,5	0,493	0,593	0,532
Sistolički CAT (mmHg) Arteriograph	128,5	0,479	0,580	0,509
Dijastolički CAT (mmHg) Arteriograph	76,5	0,562	0,519	0,544
AiX SphygmoCor	19,4	0,561	0,520	0,545
AiX Mobil-O-Graph	17,5	0,630	0,617	0,583
AiX Arteriograph	21,70	0,446	0,691	0,574

PWV= brzina pulsnog vala, *engl. Pulse Wave Velocity*; ePWV= procijenjena brzina pulsnog vala, *engl. estimated Pulse Wave Velocity*; CAT= centralni aortni tlak

U nalazu ROC analize u tablici 71 prikazane su optimalne odsječne vrijednosti za parametre arterijske krutosti, a na osnovi ovih odsječnih vrijednosti postižu se odgovarajuće senzitivnosti i specifičnosti te su prikazane vrijednosti vezane za površinu ispod krivulje u odnosu na 24 satnu albuminuriju. Pri tome, vrijednosti albuminurije koje su iznosile do 30 bile su kodirane kao “0” (normalna albuminurija), a vrijednosti iznad 30 kao “1” (umjereno i izrazito povišena 24-satna albuminurija).

Analizirajući PWV, najnižu odsječnu vrijednost imao je PWV prema nalazu Mobilograph-a i iznosila je 6,85. On je povezan sa senzitivnošću 0,425, uz visoku specifičnost od 0,765 i AUC od 0,553. Najvišu odsječnu vrijednost ima PWV izmjeren tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a (8,95) uz pripadajuću senzitivnost 0,411 i nešto bolju specifičnost 0,605 i AUC 0,463.

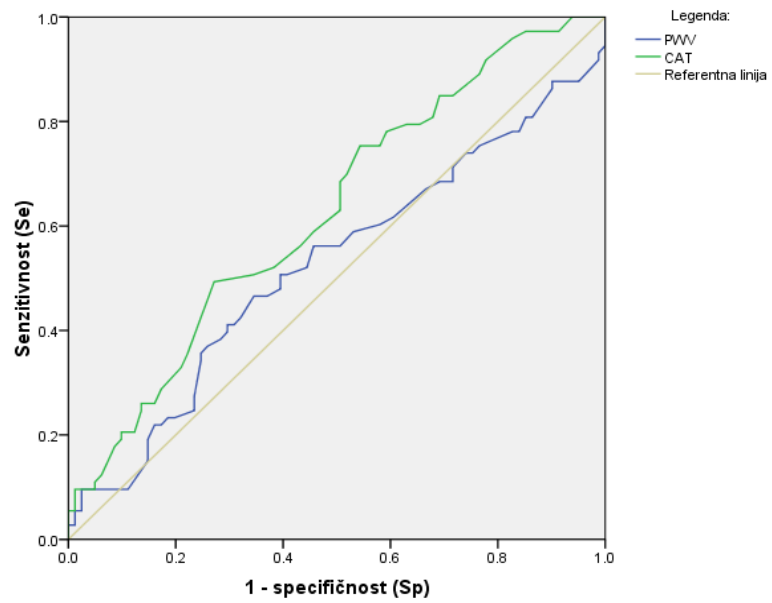
Analizirajući CAT, najnižu odsječnu vrijednost je imao sistolički CAT izmjeren pomoću Mobil-O-Graph-a i iznosila je 120,5, uz pripadajuću senzitivnost 0,658 i specifičnost 0,617 i AUC 0,640. Najvišu odsječnu vrijednost je imao CAT izmjeren ordinacijski pomoću SphygmoCor-a i iznosila je 130,5, uz senzitivnost 0,493 i optimalnu specifičnost 0,728, te AUC 0,627.

Odsječne vrijednosti dijastoličkog CAT-a nisu se značajno razlikovale pomoću metoda za 24 satnu procjenu arterijske krutosti (Mobil-O-Graph i Arteriograph) uz nešto bolju senzitivnost i dijastoličkoga CAT-a procijenjenog pomoću Arteriograph-a te bolju specifičnost pomoću dijastoličkoga CAT-a procijenjenog pomoću Mobil-O-Graph-a, pri čemu je površina ispod krivulje bila veća pri mjerenju Arteriograph-om.

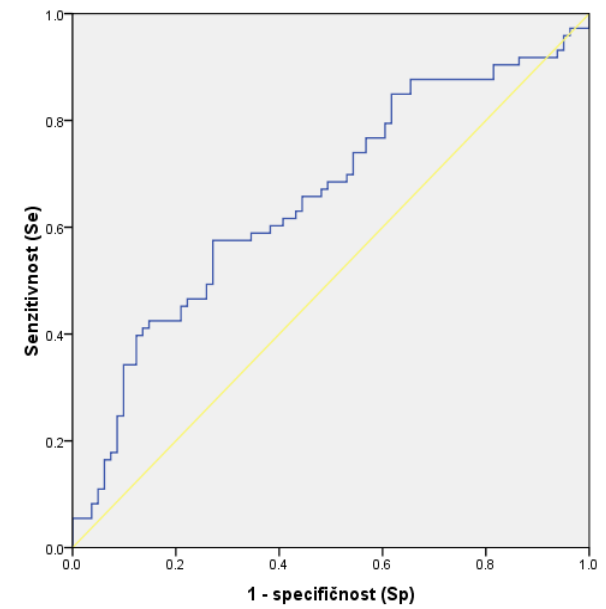
Augumentacijski indeks određen pomoću Arteriographa je imao višu odsječnu vrijednost uz niže vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na AiX izmjerenog pomoću Mobil-O-Graph-a, te manju površinu ispod krivulje.

Na osnovi senzitivnosti i specifičnosti optimalnih odsječnih vrijednosti, a uz analizu površine ispod krivulje može se reći da je prediktivna moć u pogledu procjene 24 satne albuminurije sistoličkog i dijastoličkog CAT-a pomoću Mobil-O-Grapha, AiX pomoću Mobil-O-Graph-a, ePWV, te PWV mjerenog ordinacijski pomoću Sphygmo-Cora nešto bolja, odnosno prihvatljivija u odnosu na ostale metode procjene arterijske krutosti.

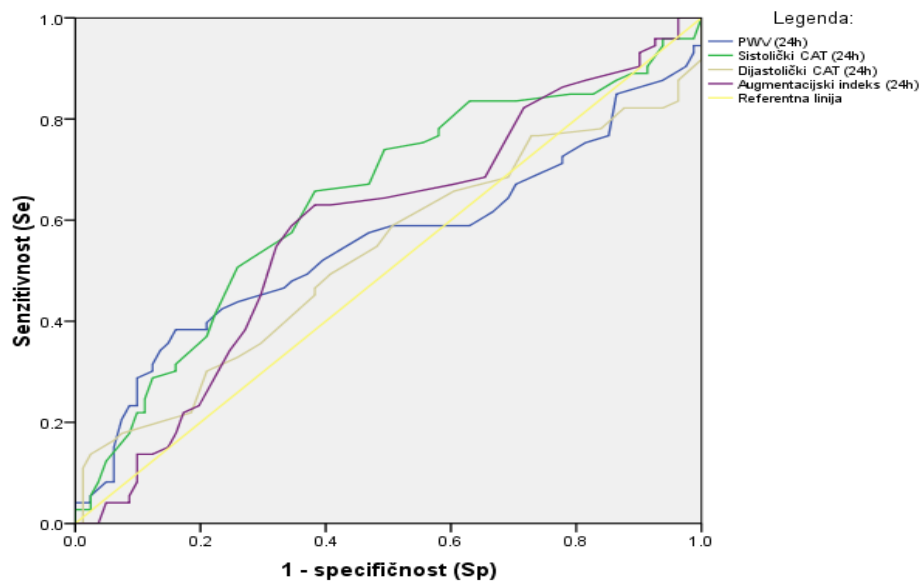
Slijede slike prikaza ROC krivulja za PWV i CAT mjerenih ordinacijski i tijekom 24 sata u odnosu na 24 satnu albuminuriju.



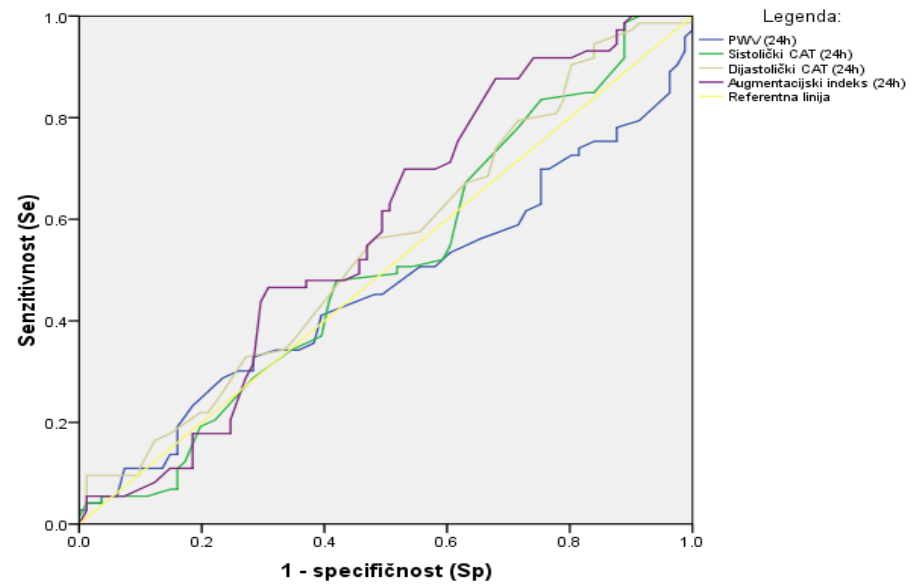
Slika 33: ROC krivulja za PWV i CAT mjerene ordinacijski, u odnosu na albuminuriju tijekom 24 sata.



Slika 34: ROC krivulja za ePWV (plava izlomljena linija), a u odnosu na albuminuriju.



Slika 35: ROC krivulja za PWV, sistolički i dijastolički CAT i AiX mjenjenih pomoću Mobil-O-Grapha odnosu na albuminuriju tijekom 24 sata.



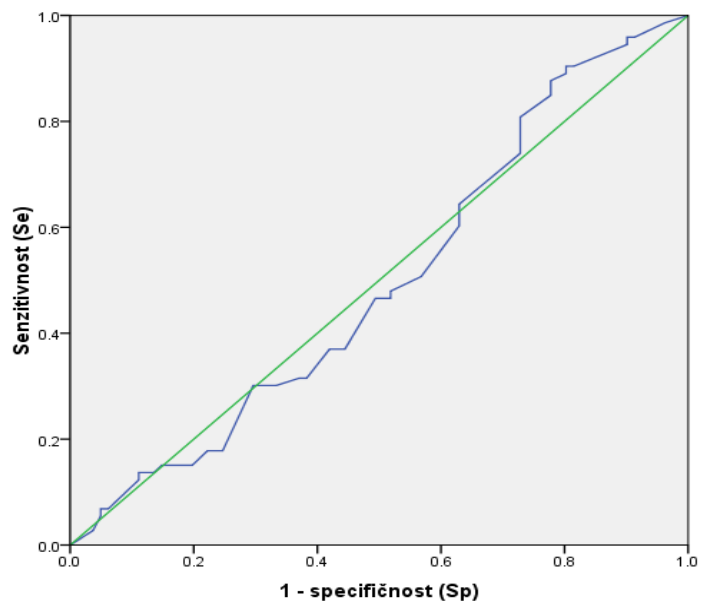
Slika 36: ROC krivulja za PWV, sistolički i dijastolički CAT i AiX mjenjenih pomoću Arteriographa u odnosu na albuminuriju tijekom 24 sat

5.9.3. ROC analiza jutarnjeg skoka arterijskog tlaka u odnosu na 24 satnu albuminuriju i hipertrofiju lijeve klijetke

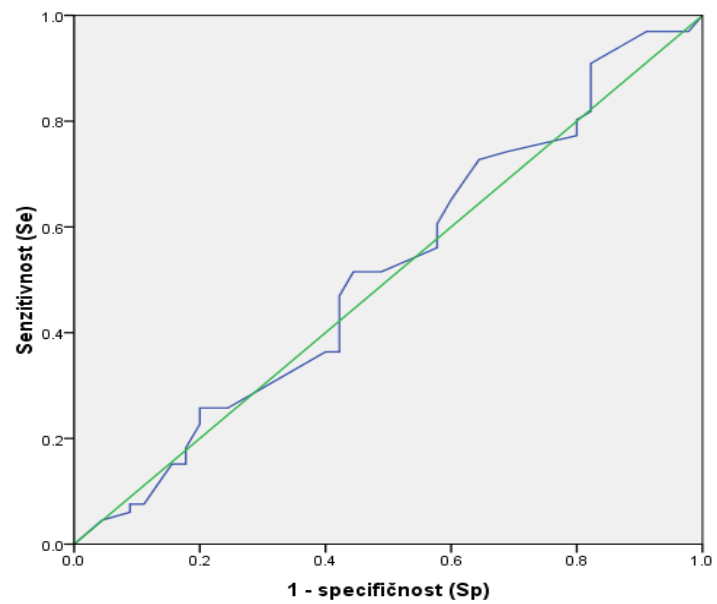
Slijedi prikaz ROC analize jutarnjeg skoka AT u odnosu na 24 satnu albuminuriju i HLK.

Na Slici 37 prikazana je ROC analiza jutarnjeg skoka AT u odnosu na HLK. Površina ispod krivulje (AUC) prikazane plavom bojom na slici i iznosi 0,517 i nešto je veća od površine pod dijagonalnom linijom (zelena boja). Optimalna odsječna vrijednost jutarnjega skoka AT iznosi 39,50, a odgovaraju mu senzitivnost od 0,515 i specifičnost koja je nešto veća i koja iznosi $Sp = 0,556$.

Na Slici 38 prikazana je ROC analiza jutarnjega skoka AT u odnosu na 24 satnu albuminuriju. Površina ispod krivulje (plava boja) na slici iznosi 0,497 i nešto je manja od površine pod dijagonalnom linijom (zelena boja). Optimalna odsječna vrijednost jutarnjega skoka AT u ovom slučaju iznosi 34,5, a odgovaraju mu senzitivnost koja iznosi 0,466 i nešto veća specifičnost ($Sp = 0,506$).



Slika 37: ROC krivulja za jutarnji skok AT, u odnosu na HLK



Slika 38: ROC krivulja za jutarnji skok AT, u odnosu na 24-satnu albuminuriju

5.9.4. ROC analize jutarnjeg skoka brzine pulsnoa vala u odnosu na 24 satnu albuminuriju i hipertrofiju lijeve klijetke

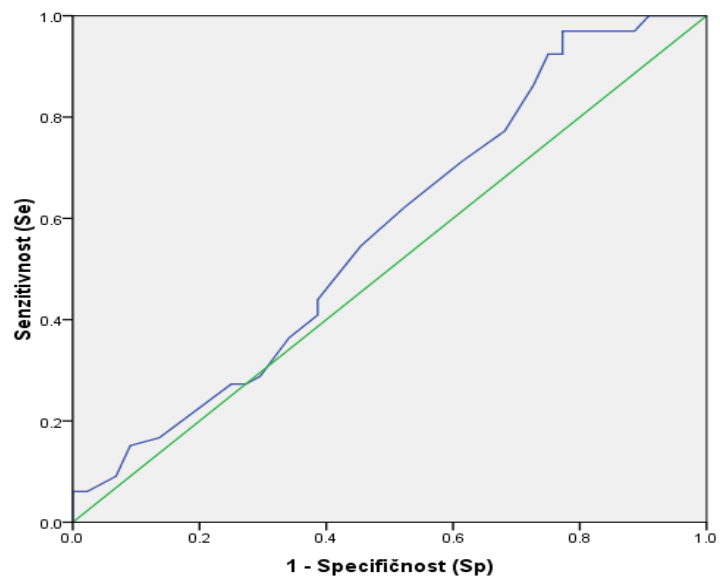
Slijedi prikaz ROC krivulja jutarnjeg skoka PWV pomoću Mobil-O-Graph-a u odnosu na 24 satnu albuminuriju i LVM

Na Slici 39 plavom linijom prikazan je jutarnji skok PWV, dijagonalna linija je zelene boje, a ishodna varijabla je 24-satna albuminurija. Površina ispod krivulje iznosi $AUC = 0,468$, što, zbog nedovoljnog odstupanja od površine ispod dijagonalne linije (koja iznosi 0.500) govori u prilog tvrđenju da jutarnji skok PWV nije dobar prediktor 24-satne albuminurije.

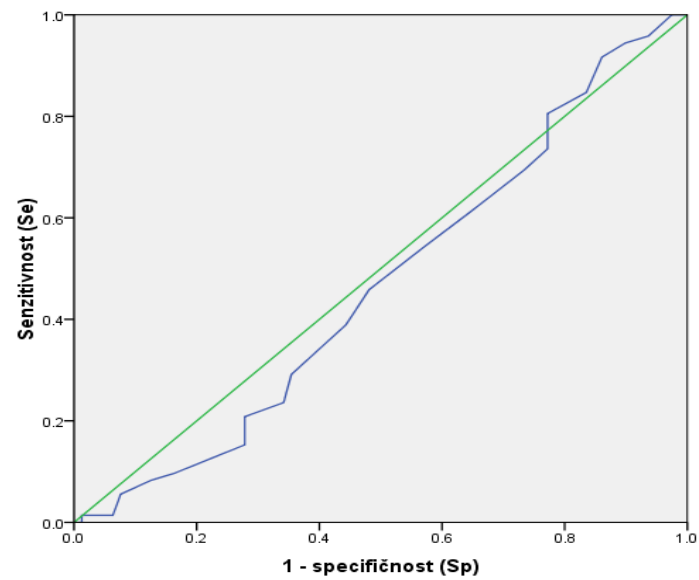
Optimalna odsječna vrijednost iznosi 1,35, uz pripadajuću senzitivnost koja iznosi $Se = 0,458$ i veću specifičnost ($Sp = 0,519$).

Na Slici 40 prikazan je jutarnji skok PWV (plava linija), u odnosu ultrazvučni nalaz kao ishodišnu varijablu. Površina ispod krivulje iznosi 0,571, te se ni u ovom slučaju jutarnji skok PWV nije pokazao kao dovoljno dobar prediktor (odnosno HLK utvrđene pomoću UZV).

Optimalna odsječna vrijednost iznosi 1,45, uz senzitivnost koja je jednaka specifičnosti ($Se = Sp = 0,545$).



Slika 39: ROC krivulja za jutarnji skok PWV, u odnosu na 24-satnu albuminuriju.



Slika 40: ROC krivulja za jutarnji skok PWV, u odnosu na HLK (UZV srca)

6. RASPRAVA

U provedenome istraživanju sudjelovalo je 154 ispitanika s primarnom AH. Ispitivana je povezanost 24 satnoga mjerenja PWV s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u usporedbi s vrijednostima ordinacijskoga mjerenja PWV i utvrđeno je da je 24 satno mjerenje PWV bolji pokazatelj oštećenja ciljnih organa u odnosu na ordinacijsko mjerenje PWV, čime je potvrđena hipoteza ovog istraživanja. Ovo je potvrđeno za PWV mjeren tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a a uzimajući u obzir broj korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, te jačinu koeficijentata korelacija. Vrijednosti PWV-a mjenenoga tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a) bile su statistički značajno niže u odnosu na vrijednosti PWV mjerene ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, dok nije nađena statistički značajna razlika u usporedbi s PWV mjenenim tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a. Vrijednosti PWV-a mjerene tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a bile su statistički značajno više u odnosu na 24 satne vrijednosti mjerene pomoću Mobil-O-Graph-a. Prosječne dnevne vrijednosti PWV bile su veće u odnosu na prosječne noćne vrijednosti PWV, na nivou statističke značajnosti mjerene pomoću obje oscilometrijske metode (Mobil-O-Graph i Arteriograph). Dnevno-noćni obrazac PWV-a pratio je dnevno-noćni obrazac AT. Analizirajući fenomene arterijske krutosti kao što je jutarnji skok krutosti verificirana je snažna povezanost s jutarnjim skokom AT (bez utjecaja drugih metaboličkih čimbenika, dobi, spola, termina poroda i porođajne mase u univarijatnome korelacijskom modelu analize), te je također verificirana statistički značajna korelacija između „efekta bijele kute“ za krutost mjerenu PWV-om i efekta „maskirne krutosti“ za PWV odnosu na iste fenomene AT-a tijekom 24 satnog mjerenja, čime je odgovoreno na zadane ciljeve istraživanja.

6.1. Dob i krutost krvnih žila

Ispitanici u ovom istraživanju su bili pretežno mlađi, s prosječnom dobi od 38,75 godina. Rezultati su pokazali da s povećanjem kronološke dobi, tj. sa starenjem rastu vrijednosti PWV mjenenoga pomoću SphygmoCor-a ali i prosječne 24 satne vrijednosti PWV-a mjenenoga oscilometrijski (pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a). Verificiran je porast vrijednosti CAT-a mjenenoga ordinacijski sukladno dobi, dok 24 satno mjerenje CAT-a pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a nije pokazalo porast sukladno dobi na nivou statističke značajnosti. Dobiveni rezultati koreliraju s rezultatima drugih studija.

Studija kineskih autora (Lu Y i sur.) koja je obuhvatila 80 415 zdravih sudionika, pokazala je da su dob i sistolički AT najznačajniji prediktori povećane arterijske krutosti mjerene PWV-om, dok su ostali tradicionalni čimbenici rizika kao što je LDL bili od manjeg prognostičkoga značaja (301). Isto je potvrdila i studija Wu i sur. koja je obuhvatila 17 862 ispitanika kineske populacije u periodu praćenja od 2010. do 2016. godine. Rezultati ove longitudinalne studije pokazali su pozitivnu korelaciju između povećane arterijske krutosti, životne dobi i AT. Uočili su da povećana arterijska krutost može povisiti vrijednosti AT (302).

Dob je i u multivarijantnome regresijskom modelu pokazala pozitivnu (statistički značajnu) korelaciju s PWV, AiX i APP mjerenih SphygmoCor-om, procijenjenim pomoću jednadžbe (ePWV), te PWV izmjerenu kontinuirano tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a. Dobiveni rezultati ukazuju na značaj dobi kao prediktora EVA sindroma odnosno povećane arterijske krutosti što je u skladu s rezultatima drugih studija (303, 304, 305).

Starenjem se dešavaju degenerativne promjene u svim dijelovima zida krvne žile te samim tim raste i arterijska krutost. Ukoliko se degenerativne promjene u zidu krvnih žila događaju brže od kronološke dobi onda govorimo o EVA sindromu, koji direktno korelira sa subkliničkim oštećenjem ciljnih organa. Ponekad je arterijsko starenje sporije od kronološke dobi i tada govorimo o SUPERNOVA sindromu koji obrnuto korelira sa subkliničkim oštećenjem ciljnih organa, te s brojem neželjenih KV događaja.

6.2. Spolne razlike i parametri krutosti krvnih žila

Verificirane su spolne razlike s aspekta usporedbe s parametrima arterijske krutosti u provedenome istraživanju. Procentualno su bili više zastupljeni muškarci s učešćem 69,5%.

Analizirani parametri arterijske krutosti, u prvom redu PWV koji je mjeran ordinacijski i tijekom 24 sata nisu pokazali statistički značajnu razliku među spolovima.

S druge strane, više vrijednosti CAT-a mjerene ordinacijski bile su karakterističnije za osobe ženskog spola no nije nađeno statistički značajnih korelacija kada je u pitanju procjena CAT-a tijekom 24 sata. Rezultati drugih studija uglavnom su sukladni s dobivenima rezultatima našega istraživanja. Prema rezultatima studije Kim JY i sur. koja je obuhvatila 1588 sudionika (prosječne dobi 46,5 godina, s procentualnim učešćem osoba ženskog spola od 51%) pokazano je da su aortna PWV i APP značajno viši kod osoba muškoga spola u odnosu na osobe ženskog spola, dok žene imaju više vrijednosti AiX. No neovisno o spolu, vrijednosti AiX i aortne PWV su bile značajno više kod osoba u grupi s povišenim KV rizikom (306).

Slično su potvrdili i rezultati ENIGMA studije, koja je obuhvatila 3144 sudionika (dobi od 18 do 40 godina) koja je pokazala da su povišeni AT i AH kao kardijalni fenotip bili karakterističniji za muški spol, dok je vaskularni fenotip predstavljen višim aortnim PWV i AiX bio karakterističniji za žene (307).

Studija Vlachoupoulousa i sur. koja je obuhvatila 455 muškaraca bez verificiranih KV događaja pokazala je kako je smanjena serumska koncentracije testosterona povezana s većom arterijskom krutošću (mjerenom c-f PWV), posebno u populaciji mladih bolesnika s AH (308). S aspekta utjecaja spola na arterijsku krutost svakako treba uzeti u obzir metabolizam estrogena i progesterona koji imaju sposobnost da preko svojih receptora u zidu arterija mijenjaju biokemijske karakteristike zida krvnih žila u smislu promjene elasticiteta, a metabolizam navedenih hormona može biti modificiran u slučaju dislipidemije, hiperglikemije što u konačnici ima utjecaj na arterijsku krutost. Ne treba zanemariti ni estrogensku involuciju kod žena u menopauzi. Supstitucijska terapija s estrogenskim derivatima prema rezultatima dvije studije dovodi do snižavanja arterijske krutosti u žena post-menopauzalno, dok nisu verificirane razlike kod žena s očuvanim menstrualnim ciklusom (309, 310).

Moguće objašnjenje zašto nije nađena statistički značajna razlika u vrijednostima PWV između osoba muškog i ženskog spola u našem istraživanju uz razliku u CAT-u i AiX je zbog toga što su ispitanici osobe mlađe životne dobi, te su žene imale očuvanu vaskuloprotektivnu estrogensku komponentu. Ipak direktno mjerenje estrogena nije rađeno u ovom istraživanju. Moguća spolna razlika u visini AiX može nastati kao posljedica povećane refleksije pulsni valova koja je spolno determinirana, te viša kod žena. U cilju boljeg razjašnjenja navedenoga trebalo bi napraviti longitudinalnu studiju s daljim praćenjem bolesnika u duljim vremenskim intervalima kako bi se jasnije utvrdio daljnji hormonski utjecaj i dao odgovor na pitanje da li je struktura arterija neovisna od spolno determiniranoga hormonskog utjecaja ili je taj utjecaj značajan i na samu arterijsku krutost i na ukupni KV rizik.

6.3. Povezanost arterijske krutosti i metaboličkih parametara

U našem istraživanju napravili smo multivarijantnu regresijsku analizu gdje su kao kriterijske varijable uzeti parametri arterijske krutosti mjereni ordinacijski i tijekom 24 sata, a među predikacijskim parametrima od metaboličkih parametara uzeti su kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol i urati. Od parametara dislipidemije kao prediktora povišene arterijske krutosti mjenjenih ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata jedino su se trigliceridi izdvojili kao značajan prediktor APP, gdje su više vrijednosti triglicerida bile povezane s nižom

amplifikacijom pulsno­g tlaka. Slično su pokazali rezultati drugih studija kada je u pitanju lipidni status.

Zhao i sur. u studiji koja je obuhvatila 1133 ispitanika iz Kine dobi od 50 do 90 godina su pokazali da postoji korelacija između nižih razina HDL-kolesterola i povećanog b-a PWV, dok ostali parametri lipidnog profila (kolesterol, trigliceridi, LDL-kolesterol) nisu bili povezani s markerima arterijske krutosti (311). Studija Zhan i sur. obuhvatila je 140171 sudionika s AH iz CSPPT registra. Pokazala je da je HDL-kolesterol u negativnoj korelaciji s PWV-om, dok su ukupni kolesterol, trigliceridi i nonHDL bili u pozitivnoj korelaciji s PWV-om. Rezultati ove studije su pokazali da su non-HDL, trigliceridi i ukupni kolesterol u pozitivnoj korelaciji s povećanom arterijskom krutošću kod kineske populacije s AH, dok je HDL-kolesterol bio u negativnoj korelaciji s arterijskom krutošću (312).

Na kraju, povećani ITM bio je praćen višim vrijednostima AiX mjernih pomoću Mobil-O-Graph-a u našem istraživanju. Nije utvrđena statistički značajna povezanost s drugim parametrima centralne hemodinamike. U multivarijantnome regresijskom modelu navedeno je i potvrđeno. Indeks tjelesne mase je pokazao pozitivne korelacije s AiX mjerenim tijekom 24 sata pomoću obje metode (Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a). Urati nisu pokazali statistički značajne povezanosti s parametrima arterijske krutosti. Navedeni rezultati nisu u cijelosti sukladni s rezultatima drugih studija.

Kada je u pitanju ITM nekoliko studija je potvrdilo pozitivnu, statistički značajnu korelaciju s PWV-om, što nije potvrđeno u našem istraživanju. Studija Agbaje i sur. obuhvatila je 3862 adolescenta prosječne dobi 17,7 godina u periodu praćenja 17 godina. Ova studija je pokazala da je PWV nakon 17 godina praćenja neovisno povezan s 20%-tnim povećanjem KV i ukupnoga rizika kod osoba s prekomjernom tjelesnom masom odnosno kod pretilih osoba (313).

Studija Tanga i sur. koja je obuhvatila 578 sudionica prosječne dobi 48,3 godina (28,3% bilo s prekomjernom tjelesnom masom i pretilo) pokazala je da postoji statistički značajna pozitivna korelacija između PWV i ITM. Dakle bolesnici s povećanim ITM, odnosno s pretilošću imaju veći PWV. Pokazano je također da je ITM statistički značajan i da pozitivno korelira s PWV-om, sistoličkim i dijastoličkim AT, CAT-om, no nije nađena korelacija s ABI indeksima (314). Rezultati studije Fernberga i sur. su bili u korelaciji s našim provedenim istraživanjem. Studija je obuhvatila 834 sudionika (dobi od 18 do 25 godina) i pokazala da mlađi Šveđani s pretilošću i s nižom razinom KV kapaciteta imaju statistički značajnije više vrijednosti PWV i AiX u odnosu na ne-pretile mlade bolesnike sa srednjim i višim nivoom KV kapaciteta, a odnos s AiX i višim ITM je nađen i u našem istraživanju (315). Hiperuricemija je, prema rezultatima

nekoliko studija, pokazala jasnu povezanost s povećanom arterijskom krutošću (316, 317, 318, 319), no dobiveni rezultati nisu bili u korelaciji s rezultatima našega istraživanja, gdje se serumske razine urata nisu izdvojili u multivarijantnom regresijskom modelu kao metabolički parametar od statističke značajnosti.

6.4. Povezanost porodne težine i termin porođaja s arterijskom krutošću

Prema rezultatima provedenoga istraživanja porodna težina i termin porođaja nisu korelirali s PWV mjerenim ordinacijski, izračunatim pomoću jednadžbe (ePWV) i pomoću metoda 24 satne procjene (Mobil-O-Graph i Ateriograph).

Navedeni rezultati nisu bili u skladu s rezultatima ARIA studije koja je obuhvatila 750 ljudi rođenih 70-tih godina u Nizozemskoj. Rezultati ove studije pokazali su pozitivnu korelaciju između porodne težine i PWV nakon prilagodbe modela (isključenja sudionika iz trudnoćama s gestacijskim DM). Pokazano je da djeca rođena prije termina imaju veću arterijsku krutost mjerenu aortnim PWV-om, neovisno od AT. Isto je potvrdila studija Sperlinga i Nilssona koja je obuhvatila 1598 ispitanika, od kojih je 340 bilo sudionika starije životne dobi iz Malmö registra i 1258 sudionika mlađe životne dobi. Ovdje je potvrđena pozitivna korelaciju između porodne težine i c-f PWV nakon potpune prilagodbe i ova značajnost je bila bitna kod bolesnika mlađe životne dobi od 18-27 godina (320).

S druge strane, u našem istraživanju, kada su uzeti u obzir parametri centralne hemodinamike, tj. u prvome redu CAT, porodna težina je bila u negativnoj i statistički značajnoj korelaciji sa sistoličkim CAT-om mjerenim pomoću Mobil-O-Graph-a (koeficijenti korelacije su bili niski). Viši sistolički CAT korelirao je s nižom porodnom težinom. Rezultati provedenoga istraživanja pokazali su i da viši sistolički CAT mjereno na sve navedene načine karakterističniji za porođaje prije termina. No ipak, navedno nije potvrđeno u rezultatima regresijske analize gdje je termin poroda i porođajna težina uzeta kao prediktor parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i kontinuirano tijekom 24 sata. Ne postoji veliki broj istraživanja koji je ispitivao odnos CAT-a s terminom porođaja i porodnom težinom. Studija Kowalskog i sur. koja je obuhvatila 76 ispitanika koji su rođeni prije termina i 42 koji su rođeni u terminu je pokazala da su adolescenti rođeni prije termina imali viši sistolički i dijastolički CAT, dok nije verificirana statistički značajna razlika između grupa analizirajući druge parametre arterijske krutosti kao što su PWV i AiX (321).

Mogući patofiziološki mehanizam koji povezuje parametre arterijske krutosti, porodnu težinu i termin porođaja je sljedeći: kod kompromitiranoga intrauterinog razvoja dolazi do poremećaja sinteze elastina, te smanjena sinteza elastina vodi ka nedekvatnom razvoju zida i tonusa većih arterija ali i srčanih struktura i kardiomiocita što se u konačnici u odrasloj životnoj dobi može manifestirati poremećajima centralne hemodinamike i kardijalne funkcije.

6.5. Arterijska krutost i upotreba inhibitora RAAS sustava

U našoj studiji ukupno je 74,7% sudionika bilo na terapiji inhibitorima RAAS sustava. Prema rezultatima provedenoga istraživanja na nivou niske statističke značajnosti verificirano je da liječenje inhibitorima RAAS sustava bilo praćeno manjim brzinama PWV mjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a. Korištenje RAAS inhibitora bilo je također povezano s nižim vrijednostima AiX mjerenim tijekom 24 sata mjerenih i pomoću Arteriograph- i Mobil-O-Graph-a.

S druge strane, nisu dobivene statistički značajne korelacije parametara centralne hemodinamike CAT-a niti APP s korištenjem RAAS inhibitora. Dobiveni rezultati uglavnom koreliraju s rezultatima drugih studija. Studija presjeka koju su proveli Koumaras i sur. je obuhvatila 72 sudionika (predominantno muškog spola, prosječne dobi 47,6 godina). Uočili su da RAAS inhibitori značajnije snižavaju parametre centralne hemodinamike kao što je APP, te AiX i PWV u kontrolnim mjerenjima nakon 10 tjedana u odnosu na beta-blokatore (322).

Nekoliko velikih studija ASCOT, CAFE, LIFE pokazali su značajni utjecaj RAAS inhibitora (ali i blokatora kalcijevih kanala) na snižavanje arterijske krutosti posebno kada su u pitanju parametri centralne hemodinamike odnosno CAT, neovisno od utjecaja na snižavanje AT, čim je potvrđen njihov vaskuloprotektivni efekt (323, 324, 325, 326).

Vaskuloprotektivni učinci inhibitora RAAS sustava dobro su poznati odavno, ali se u zadnje vrijeme sve češće navode antiupalni i antioksidantni efekti koji se ostvaruju preko AT1 receptora, a obuhvaćaju mehanizme vazodilatacije i smanjeno odlaganja kolagena čime se poboljšava endotelna funkcija i smanjuje arterijska krutost (327).

Parametri arterijske krutosti mogli bi se razmotriti i kao značajan element za bolje praćenje terapijskoga učinka antihipertenzivne terapije, naročito na PWV. To su pokazali rezultati SPARTE studije. Studija SPARTE (strategija za prevenciju KV i renalnih neželjenih događaja bazirana na procjeni krutosti arterija) obuhvatila je ispitanike dobi od 55-75 godina s umjerenim do izrazito velikim KV rizikom, s dijagnozom primarne AH iz 25 centara za AH u Francuskoj koji su randomizirani u dvije grupe: intervencijska grupa gdje je cilj terapijske strategije bio normalizacija c-f PWV (PWV grupa, n=264) i kontrolna grupa gdje je terapija

ordinirana prema ESH-ESC smjernicama, bez obaziranja na PWV (konvencionalna grupa, n=272). U PWV grupi terapijska strategija je podrazumijevala korištenje kombinacije RAAS blokatora (ACE inhibitora i ARB) te blokatora kalcijских kanala u maksimalnim preporučenim dozama. Primarni ishod je bio kombinirani ishod koji je uključivao moždani udar i neželjene događaje na koronarnim krvnim žilama. Sekundarni ishod je podrazumijevao vremenski ovisne promjene ambulantnih vrijednosti brahijalnog AT, PWV i terapiju. Nakon medijane praćenja od 48,3 mjeseca, nije bilo razlike u primarnom ishodu među grupama. U PWV grupi kombinacija RAAS blokatora i blokatora kalcijских kanala ordinirana je u većoj dozi, ambulantni i ordinacijski sistolički i dijastolički AT su bili niži. PWV se manje povećao u odnosu na konvencionalnu grupu. SPARTE studija je pokazala da terapija vođena PWV-om može omogućiti daljnje smanjenje ambulantnog AT i prevenirati EVA kod pacijenata s AT koji imaju umjereni do veoma visoki KV rizik (328).

Rezultati ove studije, a također i rezultati koji su dobiveni u našem istraživanju gdje je upotreba inhibitora RAAS sustava bila u korelaciji s nižim vrijednostima PWV ukazuje na mogući značaj parametara arterijske krutosti, u prvom redu PWV u praćenju adekvatnog terapijskog učinka antihipertenziva, u prvome redu RAAS inhibitora.

6.6. Usporedba ordinacijskoga i 24 satnog mjerenja parametara arterijske krutosti

Usporedba vrijednosti PWV-a mjenenoga ordinacijski SphygmoCor-om i tijekom 24 sata jedan je od specifičnih ciljeva ovog istraživanja. Verificirano je postojanje statistički značajne razlike u vrijednostima PWV mjenenoga SphygmoCor-om i tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i to u korist prvoga načina mjerenja. S druge strane, vrijednosti PWV dobivene Arteriograph-om bile su statistički značajno više od vrijednosti PWV dobivenih pomoću Mobil-O-Graph-a, no nije verificirana statistički značajna razlika u vrijednosti PWV u usporedbi ordinacijskoga mjerenja s 24 satnim mjerenjem pomoću Arteriograph-a.

Analizirajući CAT dobiveno je da su vrijednosti sistoličkoga CAT-a mjerene ordinacijski više od onih dobivenih Mobil-O-Graph-om. Vrijednosti mjerene Arteriograph-om su značajno više od prosječnih 24 satnih procijenjenih vrijednosti sistoličkoga CAT-a dobivenih Mobil-O-Graph-om (na nivou statističke značajnosti). Rezultati iz literature nisu konzistentni.

Prema rezultatima studije Giorno i suradnika koja je obuhvatila 1162 sudionika nisu nađene značajne razlike u vrijednostima ordinacijskoga i 24 satnoga mjerenja PWV (tonometrijsko i oscilometrijsko mjerenje) (329).

U studiji Hoshide i sur. koja je obuhvatila 155 sudionika iz Japana prosječne dobi 58 godina, uz predominantnu zastupljenost osoba ženskoga spola nisu nađene statistički značajne razlike u vrijednostima sistoličkog CAT-a kada je njegova procjena učinjena pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata u odnosu na tonometrijsku metodu ordinacijskog mjerenja Sphygmo-O-Cor-om (330).

Rezultati studije Berukstasisa i sur. koja je obuhvatila 82 sudionika pokazala je da su vrijednosti 24 satnoga mjerenja PWV koji je učinjen pomoću Mobil-O-Grapha značajno niže od ordinacijskih vrijednosti, dok kod određivanja AiX nije nađena statistički značajna razlika prilikom ordinacijskoga i 24 satnoga mjerenja, što korelira s rezultatima našeg istraživanja (331).

U našem istraživanju pomoću Bland-Altmanove metode učinjena je procjena povezanosti PWV mjerena ordinacijski SphygmoCor-om s ePWV, te vrijednostima dobivenim pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a. Brzina pulsog vala mjerena ordinacijski SphygmoCor-om (zlatni standard) prema visini koeficijenta korelacije usklađenosti (CCC) i indeksa totalne devijacije (TDI) može zaključiti da je najveći stupanj preklapanja (odnosno slaganja) s vrijednostima PWV izmjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a (49% varijance), potom između PWV mjerena ordinacijski SphygmoCor-om i Arteriograph-om, a najmanji stupanj preklapanja je s ePWV. Druga istraživanja pokazala su slične rezultate. Del Giorna i sur. su pokazali da postoji adekvatni nivo povezanosti između metoda za procjenu PWV, odnosno u ovom konkretnom slučaju između ordinacijskog mjerenja i 24 satnog oscilometrijskoga mjerenja pomoću Mobil-O-Graph-a.

Blind-Altmanova analiza je pokazala umjerenu povezanost između 24 satnog oscilometrijskoga mjerenja PWV i tonometrijskoga c-f PWV (95% interval slaganja je bio 4,23-6,22) (329).

Studija Grila i sur. je uspoređivala kratkoročnu reproducibilnost aortne PWV mjerene sa šest različitih uređaja kod starijih bolesnika s visokim KV rizikom. Rezultati ove studije su pokazali da svi uređaji imaju dobru reproducibilnost za procjenu PWV. Reproducibilnost je veća za uređaje koji su oscilometrijski (BPLab, Mobil-O-Graph) u usporedbi s uređajima koji su mjerili c-f PWV tonometrijski (Sphygmocor, Complior, Pulse Pen).

Razlike u vrijednostima PWV mjerene ordinacijski pomoću SphygmoCor-a i pomoću Mobil-O-Graph-a mogu se objasniti i različitim metodama mjerenja, od kojih je jedna metoda mjerenja tonometrijska, a druga je oscilometrijska. To može dijelom objasniti razlike u vrijednostima parametara arterijske krutosti (332).

Ipak rezultati naše studije su pokazali na osnovi različitih metoda slaganja tonometrijskoga i oscilometrijskoga mjerenja PWV ordinacijski i tijekom 24 sata slabo slaganje, te možemo zaključiti da ove metode nisu zamjenjive što ukazuje na potrebu novih istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se vidjela prava klinička vrijednost 24 satnoga određivanja PWV.

Nekoliko je aspekata koji mogu biti uzrok razlike u ordinacijskom i 24 satnom određivanju parametara arterijske krutosti. Mjerenje c-f PWV je tonometrijsko i radi se pomoću uređaja koji se naziva SphygomoCor, gdje se radi analiza PWV između karotidne i femoralne arterije, tj. njegove brzine kretanja uz sukladnost s EKG valovima. Ova procedura uključuje mjerenje dva rastojanja: sternalno-femoralnog i sternalno-karotidnog, tako da ishod mjerenja imaju tjelesna visina, a dijelom i tjelesna masa.

S druge strane, kontinuirana 24 satna, oscilometrijske metode mjerenja PWV-a pomoću Mobil-O-Graph-a je bazirana na određivanju promjene pulsativnog tlaka u brahijalnoj arteriji i naknadnoj analizi pulsnih valova, te određivanje CAT-a preko ARSCSolver Algoritma koji je integriran u softverski sistem Mobil-O-Graph-a. Moguće razlike u vrijednostima parametara arterijske krutosti mjerene pomoću ove dvije metode mogu nastati i kao posljedica razlika u strukturi zida različitih dijelova arterijskog stabla posebno u pogledu onih struktura koje su odgovorne za elasticitet zida arterija (centralne arterije su pretežno bogate elastinom, dok su periferne arterije bogate pretežno glatkim mišićnim stanicama). Mjerenje pomoću tonometrijske metode vrši se u karotidnim i femoralnim arterijama koje su bogate elastinom, dok se oscilometrijsko mjerenje vrši na brahijalnoj arteriji koja je bogata glatkim mišićnim stanicama.

Osim razlike u tehničkim modalitetima metoda i građi krvnih žila, kao razlog viših vrijednosti pri ordinacijskim mjerenjima može se navesti i emocionalna komponenta odnosno predominacija aktivacije simpatičkoga živčanog sustava kada je u pitanju ordinacijsko mjerenje u odnosu na 24 satno mjerenje koje je zapravo 24 satna objektivizacija i daje vrijednost procijenjene prosječne PWV (333, 334).

Jedan od nedostataka ove studije je što uređaji za 24 satno oscilometrijsko mjerenje arterijske krutosti (Mobil-O-Graph i Arteriograph) nisu bili postavljeni istovremeno ispitanicima, što je tehnički bilo izazovno i gotovo nemoguće, to može dijelom objasniti i moguće razlike u vrijednostima 24 satnog procijenjenog i 24 satnog direktnog mjerenja parametara arterijske krutosti.

S druge strane, potencijalne razlike u vrijednostima PWV i CAT mjerene pomoću Arteriograph-a i Mobil-O-Graph-a, iako su obje oscilometrijske metode, može biti uzorkovana razlikama u: 1. procjeni povratka reflektiranog vala (vrijeme razlike između ranog sistoličkog

pika); 2. kalibracije PWV i CAT prema dobi i sistoličkome i dijastoličkome AT ili sistoličkome AT-u koji se koristi za druge oscilometrijske uređaje; 3. jednadžbi za generaliziranu transfernu funkciju koja se koristi za računanje CAT od brahijalnog arterijskog tlaka.

Dakle različiti kalibracijski modeli mogu imati utjecaj na različite rezultate posebno kada je u pitanju određivanje CAT-a. Drugi nedostatak je relativno mali broj sudionika u studiji, te će biti potrebne veće studije koje će potvrditi ili negirati dobiveno.

6.7. Usporedba karakteristika 24 satne arterijske krutosti (dnevno-noćni obrazac, jutarnji skok krutosti, „efekat bijele kute” krutosti i maskrina krutost) s karakteristikama 24 satnog mjerenja arterijskoga tlaka i istima fenomenima

6.7.1. Jutarnji skok AT i jutarnji skok arterijske krutosti

Jutarnji skok AT-a smatra se neovisnim čimbenikom rizika za dugoročni KV ishod kod bolesnika s AH, a kao glavni mehanizmi pomoću kojega jutarnji skok AT utječe na KV ishod navode se oštećenja ciljnih organa, te povezanost s HLK, ishemijom miokarda, mikroalbuminurijom i endotelnom disfunkcijom. Ovo su potvrdili rezultati nekoliko studija (335, 336, 337). Studije su također potvrdile jaku povezanost između jutarnjega skoka AT i arterijske krutosti, kao glavne poveznice s oštećenjem ciljnih organa, mehanizmima povećanog hemodinamskoga stresa i endotelne lezije (338, 339, 340).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su snažnu (statistički značajnu) povezanost između jutarnjega skoka PWV kao mjere arterijske krutosti s kategorijama jutarnjeg skoka AT. Univarijatna korelacijska analiza nije pokazala statistički značajnu povezanost s drugim prediktorskim varijablama (dob, spol, dislipidemija, termin poroda, porodna težina, obim struka, ITM, HOMA-IR indeks, ordinacijski mjereni sistolički i dijastolički AT, sistolički i dijastolički CAT mjereni kontinuirano pomoću Mobil-O-Graph-a) čime je verificirano da u našem istraživanju najznačajniji utjecaj na jutarnji skok PWV ima povišen jutarnji skok AT. Navedeno je potvrđeno i u regrejskom modelu.

No, jutarnji skok PWV-a pokazao je slabu prediktorsku vrijednost u odnosu na definirane ishode (HLK i 24 satnu albuminuriju). ROC analizom nešto bolja prediktorska vrijednost verificirana je za jutarnji skok AT u odnosu na prethodno definirane ishode. S obzirom na navedeno potreban je oprez prilikom tumačenja rezultata. Neophodne su multicentrične studije s većim brojem ispitanika.

6.7.2. „Efekt bijele kute” i arterijska krutost

Hipertenzija bijele kute smatrala se benignom pojavom koja se odnosi na izoliranu ordinacijsku hipertenziju koja se verificira tijekom kliničkih posjeta. No danas postoji određen broj studija koje povezuju ovaj fenomen s poremećajima kao što su metabolički sindrom, inzulinska rezistencija i intolerancija na glukozu, te se može smatrati značajnim čimbenikom za oštećenja ciljnih organa, odnosno u ukupnome KV morbitetu i mortalitetu (341, 342).

Povezanost između WCE za AT i arterijske krutosti potvrdili su rezultati nekoliko studija (343, 344, 345), dok s druge strane neke studije nisu potvrdile povezanost između WCE za AT i arterijske krutosti (346, 347).

Arterijska krutost je neovisni čimbenik rizika za neželjene KV događaje, te je ova povezanost značajna s aspekta ukupnoga KV rizika. Rezultati našeg istraživanja pokazali su statistički značajnu povezanost između WCE za AT i za PWV, kao parametra arterijske krutosti mjerenoga tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i pomoću Arteriograph-a.

Mogući uzrok koji dovodi do povećanoga WCE za AT mogla bi se smatrati povećana simpatička aktivacija, što u konačnici se može smatrati i mehanizmom koji dovodi i do povećanje arterijske krutosti u ovoj skupini bolesnika.

6.7.3. Maskirna hipertenzija i arterijska krutost

Maskirna hipertenzija je čimbenik rizika za neželjene KV događaje (348,349).

Nije baš jasan mehanizam kako MH dovodi do povišenog KV rizika. Studija (African-PREDICT study) Thompsona i sur. pokazala je na kohorti od 352 ispitanika da je MH povezana s čimbenicima vaskularne lezije kao što su PWV, CAT, AiX (258, 350).

Rezultati našeg istraživanja koreliraju s rezultatima navedene studije gdje je verificirana jasna povezanost između fenomena MH i prisustva maskirne krutosti mjerene pomoću PWV-a.

Slično je potvrdila i studija Kolliosa i sur. koja je u maloj kohorti ispitanika (djeca i adolescenti) potvrdila da je MH neovisno povezana s povećanjem PWV tijekom 24 sata u usporedbi s WCE fenomenom i normotenzivnim fenotipom (260).

Povezanost između MH i fenomena maskirne krutosti može biti od velikog značaja za procjenu KV rizika kod mladih bolesnika. U cilju potvrde navedenoga potreban je veći broj studija s većim brojem ispitanika.

6.8. Parametri arterijske krutosti i oštećenje ciljnih organa

6.8.1. Arterijska krutost i albuminurija

Albuminurija je marker endotelne lezije i bitna je za procjenu KV rizika. U provedenom istraživanju vrijednosti albuminurije nisu pokazale statistički značajnu korelaciju s parametrima arterijske krutosti i centralne hemodinamike ni pri ordinacijskome niti pri 24 satnim mjerenjima. Dobiveni rezultati nisu sukladni rezultatima drugih studija.

Rezultati studije Ye i sur. koja je obuhvatila 1343 ispitanika (prosječne životne dobi 58,9 godina) pokazali su jasnu pozitivnu korelaciju između umjereno povišene albuminurije i c-f PWV uz visoku razinu statističke značajnosti. Ova studija je pokazala da umjereno povišena albuminurija može biti rani pokazatelj arterijske krutosti, posebno kod starijih osoba, muškog spola (350).

Rezultati istraživanja Lina i sur. koja je obuhvatila 1116 sudionika starijih od 40 godina u periodu praćenja 6 godina i 6 mjeseci je pokazala da kod 652 osobe u periodu praćenja došlo do razvoja povišene arterijske krutosti. Kod osoba muškog spola inicijalna albuminurija je bila povezana s povećanjem arterijske krutosti. Rezultati ove studije ukazali su na povezanost albuminurije i povećanog rizika za arterijsku krutost kod osoba muškog spola (351).

Povezanost između arterijske krutosti i pogoršanja albuminurije potvrđena je i u studiji Huanga i sur. u populaciji bolesnika nešto starije životne dobi, što je opaženo i u drugim studijama (352, 353, 354).

ROC analizom parametara arterijske krutosti kao prediktorskih varijabli u odnosu na 24 satnu albuminuriju definiranu kao ishod, određene su optimalne odsječne vrijednosti, uz odgovarajuću senzitivnost i specifičnost a poštujući vrijednosti vezane za površinu ispod krivulje. Utvrđeno je da je prediktivna moć sistoličkoga i dijastoličkoga CAT-a i AiX izmjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a te ePWV i PWV izmjerenih SphygmoCor-om nešto bolja odnosno prihvatljivija u odnosu na ostale metode. Analizirajući dobivene vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti, te također poštujući vrijednosti vezane za površinu ispod krivulje možemo zaključiti da je prediktivna vrijednost svih navedenih parametara arterijske krutosti te sistoličkoga i dijastoličkoga AT slaba i trebamo je tumačiti s oprezom uz neophodnost studija s većim brojem ispitanika kako bi se navedeni prediktivni utjecaj objektivnije sagledao.

Ispitanici naše studije su bili pretežno mlađe životne dobi, uglavnom manjega do umjerenoga KV rizika, a da bi došlo do razvoja albuminurije potrebno je dugogodišnje trajanje čimbenika

rizika npr. AH, što različitim patofiziološkim mehanizmima oštećuje endotel krvnih žila te se u konačnici manifestira albuminurijom. To je moguće objašnjenje zašto u našem istraživanju nije nađena statistički značajna korelacija između stupnja albuminurije i parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i mjerenjem tijekom 24 sata, ali rezultati ROC analize samo dijelom (uzevši u obzir niske vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti) daju potvrdu značaja parametara arterijske krutosti u predikciji endotelne disfunkcije u ovoj skupini ispitanika.

6.8.2. Parametri arterijske krutosti i bubrežna funkcija

Glomerularna hiperfiltracija je prediktor lošega KV ishoda, te se ova grupa bolesnika može smatrati ekvivalentima onima s uznapredovalim stadijima KBB. Većina ispitanika u našem istraživanju eGFR (CKD-EPI formula) su bili u stadiju glomerularne hiperfiltracije s procentualnim učešćem od 78,4%.

Povezanost glomerularne hiperfiltracije i lošeg KV ishoda potvrdili su rezultati studije Dupuisa i sur. koja je obuhvatila 9515 zdravih ispitanika iz Cartagena studije. Prema njihovim rezultatima, glomerularna hiperfiltracija je pokazala značajnu statističku povezanost s povišenim KV rizikom uglavnom kod bolesnika srednje životne dobi (355). Slično je potvrđeno i u studijama u kojima su uključene populacije ispitanika mlađe životne dobi (356, 357).

Prema rezultatima našeg istraživanja dobivena je negativna i statistički značajna korelacija između eGFR (CKD-EPI) i GFR indeksirane prema individualnoj BSA s parametrima arterijske krutosti, u prvom redu PWV i CAT koji su mjereni ordinacijski SphygmoCor-om i pomoću Mobil-O-Graph-a. Rezultati naše studije u skladu su s rezultatima drugih studija. Studija Wanga i sur. je provedena na 102 bolesnika s KBB i ovdje je u multivarijantnom regresijskom modelu pokazano da su niska eGFR (CKD-EPI) i povišen sistolički AT neovisno povezani s povišenom PWV kod pacijenata s KBB. Prema rezultatima ove studije, eGFR (CKD-EPI) i sistolički AT su glavne kliničke determinantne povećane arterijske krutosti kod pacijenata s KBB (358).

S druge strane, longitudinalna studija Lina i sur. koja je obuhvatila 9136 ispitanika starije životne dobi je pokazala da je glomerularna hiperfiltracija (definirana najvišim dobno-specifičnim kvartilima procijenjene GFR) udružena s 23-39% većom PWV u multivarijantnom regresijskom modelu (359).

Ovo nije u korelaciji s rezultatima našeg istraživanja iako je većina ispitanika bilo u stadiju glomerularne hiperfiltracije. Ipak treba istaći da je glomerularna hiperfiltracija nedvosmisleno,

a to su potvrdio i veliki broj studija značajan čimbenik KV rizika, a razlike dobivene u raznim istraživanjima vrlo vjerojatno su posljedica korištenja raznih definicija glomerularne hiperfiltracije (360, 361, 362, 363).

Parametri arterijske krutosti, PWV i CAT nisu pokazali statistički značajnu povezanost s petogodišnjim rizikom za pogoršanje bubrežne funkcije, prema rezultatima naše studije. Ne postoji veliki broj studija koja je ispitala utjecaj parametara arterijske krutosti na pogoršanje bubrežne funkcije. Taal i sur. u studiji koja je obuhvatila mali broj sudionika ispitali su utjecaj vaskularne lezije na rizik za pogoršanje bubrežne funkcije u periodu praćenja od 12,4 mjeseci. Verificirana su dva markera krutosti krvnih žila kao neovisni čimbenici rizika za progresiju KBB u terminalni stadij, a to su PWV i AiX što sugerira da vaskularna bolest, koja je predstavljena markerima arterijske krutosti, može doprinositi pogoršanju bubrežne funkcije (364).

Značaj procjene arterijske krutosti na pogoršanje bubrežne funkcije proučavali su i Briet i sur. koji su pokazali u kohoti od 121 hipertenzivnog bolesnika bez KBB i 57 normotenzivnih bolesnika da se zadebljanje zida arterija, te povećana arterijska krutost događa paralelno s pogoršanjem bubrežne funkcije iz umjerenog u srednje teški stadij KBB. Rezultati studije Karrasa i sur. koja je obuhvatila 439 bolesnika s KBB, prosječne dobi od 59,8 godina uz eGFR (CKD-EPI) 37 ml/min/1.73 m² pokazala je da je arterijska krutost povezana s ukupnim mortalitetom te s rizikom za fatalne i ne-fatalne KV događaje (365).

Sve navedeno može dovesti do zaključka da se parametri arterijske krutosti mogu razmotriti kao bitan element za adekvatniju procjenu rizika za pogoršanje bubrežne funkcije posebno u skupini bolesnika s AH. Parametri arterijske krutosti mogu biti i bitan pokazatelj procjene KV rizika u slučaju pogoršanja bubrežne funkcije. Također, potrebne su velike, multicentrične studije, s velikim brojem sudionika u cilju potvrde navedenog.

6.8.3. Arterijska krutost i parametri kardijalne funkcije

Prema rezultatima našeg istraživanja, analizirajući parametre kardijalne funkcije a ako uzmemo u obzir ordinacijski mjerene vrijednosti arterijske krutosti, dobili smo da su više vrijednosti SVR bile praćene višim vrijednostima PWV koji je mjereno SphygmoCor-om. No, statistički značajna korelacija nije nađena s CO, SV, debljinom IV septuma i procijenjenom EF. Analizirajući parametre centralne hemodinamike, verificirano je da su vrijednosti CAT-a mjerene pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata pokazala značajne korelacije s parametrima kardijalne funkcije. Tako je debljina intraventrikularnog septuma bila u

pozitivnim korelacijama sa sistoličkim CAT mjerenim tijekom noći. Porast SVR pratio je porast dijastoličkoga CAT tijekom 24 sata i tijekom dana, a također pad EF bio je praćen porastom sistoličkoga CAT-a tijekom 24 sata. Sličan trend je verificiran i mjerenjem CAT-a tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a, no nije nađeno statističke značajnosti. Mjerenjem CAT tijekom 24 sata pomoću Arteriographa pokazalo je povezanost sa SV u smislu da je niži SV bio povezan s porastom dijastoličkoga CAT-a tijekom 24 sata, te u intervalnim mjerenjima tijekom dana i noći, kao i da je bio praćen porastom sistoličkoga CAT tijekom noći.

Prema rezultatima ENIGMA studije (obuhvatila 1008 ispitanika, prosječne dobi od 17- 27 godina) pokazano je da su u ovoj grupi bolesnika s ISH, aortna PWV, CO i SV bili statistički značajnije viši u odnosu na grupu normotenzivnih ispitanika (366).

Rezultati ove studije koreliraju s rezultatima naše studije u smislu da je povišena arterijska krutost povezana s kardijalnim hemodinamskim čimbenicima kao što su SV i CO. Pad vrijednosti EF verificiran u našim rezultatima može biti samo odraz tlačnog opterećenja miokarda, a ne realan pad sistoličke funkcije LK.

6.8.4. Arterijska krutost i hipertrofija lijeve klijetke

Kao parametar kardijalnog oštećenja, HLK je bila prisutna kod velikog broja ispitanika prema različitim metodama procjene to je pokazatelj da je kod najvećeg broja ispitanika, iako pretežno mlađe životne dobi, već došlo do oštećenja ciljnih organa. U provedenom istraživanju HLK imalo je 59.5% sudionika prema ehokardiografskom nalazu (LVM), dok je prema EKG Sokolowim kriterijima HLK verificirana u 46,1% sudionika, a prema Cornellovim kriterijima u 43,5% slučajeva.

Prema rezultatima našega istraživanja vrijednosti PWV dobivenih tijekom 24 sata preko Mobil-O-Graph-a su bili u negativnim i statistički značajnim korelacijama s postojanjem HLK prema ehokardiografskom nalazu, a isto je verificirano i pri mjerenju PWV ordinacijski, te određivanjem ePWV preko jednadžbe u usporedbi s ehokardiografski verificiranom HLK, te elektrokardiografski verificiranom HLK prema Cornell kriterijima. Najslabija korelacija je dobivena između PWV mjerene ordinacijski SphygmoCor-om i HLK prema EKG Sokol-Lyonovom kriteriju, a najjača korelacija između PWV mjerene tijekom dana pomoću Mobil-O-Grapha i postojanja HLK prema Cornellovom kriteriju.

No, dobiveni rezultati provedenog istraživanja nisu sukladni rezultatima drugih studija. Studija Yucela i sur. (obuhvatila 140 bolesnika s esencijalnom AH) koji su bili podijeljeni u dvije grupe sukladno ehokardiografskim kriterijima (sa ili bez HLK) je pokazala da je PWV bila

veća kod bolesnika koji su imali HLK u odnosu na grupu bolesnika bez HLK (367). Slična potvrda je dobivena i u studiji Vasana i sur. koja je obuhvatila 6203 ispitanika iz Framingamove studije (prosječne dobi 50 godina, od čega su 54% bila žene) gdje je povećanje PWV sa 1.23 na 1.54 SD bilo u korelaciji sa značajnim subkliničkim oštećenjem ciljnih organa, a također je uočeno da je CAT u korelaciji s HLK.

U okviru ROC analize parametara arterijske krutosti u odnosu na HLK kao ciljnog ishoda, najnižu odsječnu vrijednost je imao PWV određen pomoću Mobil-O-Grapha, a najvišu PWV određen pomoću Arteriograph-a. Optimalna odsječna vrijednost u okviru prediktorske varijable je ona kojoj odgovara maksimalni produkt specifičnosti i senzitivnosti, uz poštovanje vrijednosti površina ispod krivulje. U našem istraživanju dobivene su niske vrijednosti senzitivnosti i specifičnosti te je vrijednosti ispitivanih parametara arterijske krutosti i njihovih odsječnih vrijednosti kao prediktorskih varijabli ograničena i slaba. Moguće objašnjene bilo bi to da su u našem istraživanju uglavnom bili mlađi bolesnici s manjim do umjerenim KV rizikom. Hipertrofija lijeve klijetke je značajan marker oštećenja ciljnih organa, te međukorak do HF, AF i ishemičkog moždanog udara. Prisustvo HLK verificirano u našem istraživanju ukazuje na prisustvo oštećenja ciljnih organa iako se radi o pretežno mladim bolesnicima. No ipak nije nađena pozitivna korelacija između parametara arterijske krutosti i HLK, a navedena ROC analiza je pokazala ograničeni utjecaj parametara arterijske krutosti kao prediktorske varijable. Kako su koeficijenti korelacije bili niski, dobivene rezultate treba tumačiti s oprezom, uz neophodnost većih istraživanja.

6.8.5. Arterijska krutost i zadebljanje karotidnih arterija

Zadebljanje karotidnih arterija predstavlja jedan od pokazatelja subkliničkog oštećenja ciljnih organa, bitan s aspekta ukupne procjene KV rizika. Prema rezultatima provedenoga istraživanja, debljina intime i medije karotidnih arterija nije pokazala statistički značajnu povezanost s PWV mjerenim ordinacijski SphygmoCor-om. S druge strane, debljina intime i medije karotidnih arterija obostrano je bila u pozitivnim korelacijama sa sistoličkim CAT-om tijekom 24 sata mjerenih pomoću Mobil-O-Graph-a.

Kada je u pitanju korelacija AT mjerenoga pomoću Mobil-O-Grapha, nađena je samo slaba povezanost (ali na nivo statističke značajnosti) između sistoličkoga i dijastoličkoga AT tijekom 24 sata i debljine intime i medije lijeve karotide, dok kod desne karotidne arterije nije nađeno statistički značajnih korelacija. Studija Del Brutta i sur. koja je uključila 320 sudionika dobi iznad 60 godina pokazala je povezanost između povećanja PWV i zadebljanja intime i

medije karotidnih arterija, što nije nađeno u rezultatima našega istraživanja (368). Studija Zureika i sur. koja je obuhvatila 564 sudionika (prosječne dobi 52,8 godina, od čega su 31,9 % bile osobe muškog spola a 53,2 % su bili s AH) pokazala je pozitivnu korelaciju između PWV i c-f PWV. Međutim, kada je u multivarijantni model uvedeno prisustvo karotidnih plakova, onda je PWV pokazao bolju povezanost s debljinom karotidnih plakova nego sa zadebljanjem intime i medije karotidnih arterija (369).

Analizirajući parametre centralne hemodinamike, rezultati našeg istraživanja bili su sukladni rezultatima drugih većih studija. Tako su Sun i sur. u svojoj studiji koja je obuhvatila 953 sudionika, prosječne dobi od 52,11 godina, pokazao da je sistolički CAT neovisno povezan sa zadebljanjem intime i medije karotidnih arterija, u odnosu na periferni AT (370).

Sukladno navedenome, rezultati našeg istraživanja ukazuju da bi mjere arterijske krutosti (predstavljene u prvom redu parametrima centralne hemodinamike, odnosno CAT-om u ovom slučaju) trebale biti razmotrene kao bolji pokazatelj zadebljanja karotidnih arterija kao markera subkliničkog oštećenja ciljnih organa u odnosu na brahijalni AT.

6.8.6. Arterijska krutost i gležanjско-brahijalni indeks donjih ekstremiteta, kao pokazatelj periferne arterijske bolesti

Gležanjско-brahijalni indeks donjih ekstremiteta je parametar insuficijencije periferne arterijske cirkulacije donjih ekstremiteta. Prema rezultatima našega istraživanja nije nađena značajna statistička povezanost između PWV kao parametara arterijske krutosti i gležanjско-brahijalnog indeksa, ali ipak pokazana je korelacija (ali ne na nivou statističke značajnosti) između ABI indeksa desne noge i PWV-a tijekom noći i nešto bolja korelacija između ABI indeksa lijeve noge i PWV-a tijekom 24 sati mjerenog pomoću Mobil-O-Graph-a.

Prema rezultatima studije Zahnera i sur. koja je obuhvatila 134 bolesnika pokazano je da bolesnici u grupi s verificiranom PAB imaju veću arterijsku krutost mjerenu centralnim i perifernim AiX, te PWV-om, dok je u multivarijantnom regresijskom modelu pokazano da je samo AiX neovisno povezan s PAB nakon prilagodbe za druge aterosklerotične čimbenike rizika (371). S druge strane, studija Zagure i sur. koja je provedena na uzorku od 88 sudionika ispitala je povezanost metaboličkih čimbenika kardiovaskularnoga rizika s arterijskom krutošću, te u usporedbi između bolesnika s PAB i zdravih sudionika. Rezultati tog istraživanja su pokazali da je aortno mjerena PWV neovisno udružena s serumskom razinom tirozina i oxLDL kod muških pacijenata s PAB (372).

Arterijska krutost ima značajnu ulogu u predikciji KV i ukupnoga morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika s verificiranom PAB. Ovo su potvrdili rezultati studije Kalsa i ispitanika koja je obuhvatila 117 muškaraca, prosječne životne dobi 62,3 godine sa simptomatskom PAB u periodu praćenja od 4,2 godine, kada su verificirana 32 fatalna događaja. Studija je pokazala da je arterijska krutost, predstavljena smanjenim elasticitetom mišićnih arterija, neovisni prediktor ukupnoga i KV mortaliteta (373).

Ovaj međuodnos između metaboličkih parametara, arterijske krutosti i PAB ukazuje na značaj različitih metaboličkih parametara u odnosu prema markerima arterijske krutosti, a sve to u smislu procjene periferne arterijske bolesti, kao jednog od pokazatelja oštećenja ciljnih organa. Pregledom literature nije nađeno rezultata istraživanja koji su nedvosmisleno pokazali povezanost između parametara krutosti krvnih žila i gležanjско-brahijalnog indeksa donjih ekstremiteta, kao dijagnostičkog sredstva za procjenu postojanja PAB, te za procjenu njene težine.

6.8.7. Arterijska krutost i procjena kardiovaskularnoga ishoda

Rezultati provedene studije koji su pratili povezanost parametara arterijske krutosti sa zbrojevima KV rizika pokazali su da je CAT mjeren ordinacijski pomoću SphygmoCor-a bio u umjerenj, pozitivnoj i statistički značajnoj korelaciji s FRZ KV rizika, a više vrijednosti FRZ bile su praćene nižim vrijednostima APP.

S druge strane, analizirajući parametre arterijske krutosti tijekom 24 sata, prema rezultatima našega istraživanja pokazane su niske, pozitivne ali i statistički značajne korelacije sa sistoličkim i dijastoličkim CAT-om koji je mjeren pomoću Arteriograph-a tijekom 24 sata.

Ista je korelacija nađena sa sistoličkim CAT-om mjerenim pomoću Mobil-O-Graph-a tijekom 24 sata.

Kada je u pitanju rizik za aterosklerotske KV bolesti (ASCVD), rezultati su pokazali da bolesnici dobi od 40 do 70 godina, s višim vrijednostima ASCVD zbroja imaju nižu APP mjerenu pomoću SphygmoCor-a što je od značaja u razmatranju parametara arterijske krutosti u procjeni ukupnoga KV rizika. Nisu nađene statistički značajne korelacije navedenog zbroja niti s ordinacijskim, niti s 24 satnim mjerenjima PWV-a i CAT-a. Postoji mali broj studija koje su ispitivale prognostičku vrijednost arterijske krutosti u odnosu na različite profile rizika za aterosklerotske KV bolesti. Studija Kima i sur. koja je obuhvatila 11 767 ispitanika (prosječne dobi 58 godina, 58% ispitanika su bile osobe muškog spola) ispitala je povezanost PWV s

tradicionalnim čimbenicima rizika u grupama sa ili bez aterosklerotske KV bolesti. Rezultati ove studije su pokazali da je PWV povezan s pojavom neželjenih KV događaja neovisno od KV profila rizika. Navedeno sugerira da je PWV koristan za ukupnu procjenu rizika u probiru na KV bolesti u općoj populaciji. Ovo je prva velika studija koja je ukazala na navedeno (374). Uzimajući u obzir FRZ procijenjenog KV rizika, prema rezultatima našega istraživanja pokazane su statistički značajne korelacije pri ordinacijskom mjerenju parametara centralne hemodinamike, dakle u prvom redu CAT-a i AiX. Posebno treba naglasiti statistički značajne korelacije koje su nađene s vrijednostima 24 satnoga mjerenja CAT-a. Centralni aortni tlak se može razmotriti kao značajan parametar za procjenu ukupnoga KV rizika, neovisno od tradicionalnim čimbenicima rizika.

Postoje brojne longitudinalne i multicentrične studije koje su ukazale na značajnu povezanost između parametra arterijske krutosti, u prvome redu PWV-a, i ukupnoga KV rizika u usporedbi s vrijednostima perifernog AT, te s tradicionalnim čimbenicima rizika u općoj populaciji (375, 376, 377).

Navedene studije nisu bile u korelaciji s rezultatima našeg istraživanja jer u provedenome istraživanju nije verificirana uloga PWV mjenenoga ordinacijski i tijekom 24 sata u procjeni KV rizika.

S druge strane u našem istraživanju je pokazano da je PWV tijekom 24 sata izmjeren pomoću Mobil-O-Graph-a najbolji pokazatelj oštećenja ciljnih organa, čime je i potvrđena i hipoteza ovog istraživanja da je PWV mjenen tijekom 24 sata bolji pokazatelj oštećenja ciljnih organa od PWV mjenenog ordinacijski.

Laurent i sur. pokazali su direktan utjecaj povećanoga PWV na ukupni i KV mortalitet kod bolesnika s AH. Ova studija, koja je obuhvatila 1980 bolesnika je ukazala na nedvosmislenu i direktnu povezanost između povećane arterijske krutosti i mortaliteta u većoj kohorti ispitanika. Dokazano je i da arterijska krutost može biti od značaja u stratifikaciji individualnoga KV rizika kod bolesnika s AH. Značaj neovisne predikcije arterijske krutosti je kvantificiran u studijskoj populaciji, te za povećanje PWV od 5 m/s verificira se za porast ukupnoga mortaliteta za 1,4 puta i KV mortaliteta za 1,51 puta. Univarijantni model logističke regresije pokazao je povećanje ukupnoga rizika za mortalitet jer povećanje PWV za 5 m/s odgovara vaskularnome starenju od 10 godina. Multivarijantni model logističke regresije pokazao je da je PWV značajno povezan s KV mortalitetom, neovisno od prethodnih KV bolesti, dobi i DM (378).

U metaanalizi koja je obuhvatila 17 longitudinalnih studija (15877 sudionika s medijanom praćenja od 7,7 godina) Vlachopoulos i sur. su pokazali da je PWV snažan prediktor KV i

ukupnoga mortaliteta, te neželjenih KV događaja (infarkt miokarda, moždani udar, sindromi aorte). Za svakog od ispitanika s povišenim PWV, rizik je dvostruko ili višestruko veći u odnosu na bolesnike s nižom PWV. Prediktivna vrijednost povećane arterijske krutosti veća je kod onih osoba s povećanim rizikom (npr. KBB). Povećanjem PWV za 1 m/s ili za 1 standardnu devijaciju, rizik od neželjenih KV događaja, KV i ukupnoga mortaliteta raste za više od 10 do 40%. Rezultati ove studije ukazali su na praktičnu kliničku korist mjerenja arterijske krutosti. Rizik udružen s povećanom arterijskom krutosti sličan je riziku od već definiranih prediktora koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kao što je HLK. Značajan rezultat ove studije da je arterijska krutost snažan prediktor ukupnoga mortaliteta vezano primarno za KV bolesti. Interesantno je da je KV mortalitet činio 50-55% ukupnog mortaliteta (379).

Metanaliza Ben Shloma i sur. obuhvatila je 17 635 sudionika iz 16 studija s ciljem da ispita poboljšava li aortna PWV predikciju KV bolesti u odnosu na konvencionalne čimbenike rizika. Glavni i najznačajniji rezultat ove metaanalize je opažanje da mjerenje aortne PWV može biti prediktor budućih neželjenih KV događaja i mortaliteta, čak i nakon prilagodbe drugim, već poznatim, KV čimbenicima rizika. Prediktivna vrijednost aortnog PWV bila je veća kod mlađih u odnosu na starije hipertoničare i nije se mijenjala ko-faktorima kao što su AH, pušenje, šećerna bolest, spol i KBB.

Uključivanjem aortne PWV u model predikcije rizika povećan je broj ispitanika studije koji su bili adekvatno stratificirani, posebno u grupi mlađih ljudi s umjerenim KV rizikom. To je unaprijedilo ukupnu 10-godišnju stratifikaciju za 13%. Ova studija je razmatrala prognostičku vrijednost aortnog PWV u usporedbi s tradicionalnim čimbenicima rizika. P

okazano je da je povećanje aortnoga PWV za 1 m/s udruženo s povećanjem neželjenih KV događaja za 7% u 60-godišnjeg muškarca (nepušač, nedijabetičar, bez antihipertenzivne terapije, sa sistoličkim AT 120 mmHg, ukupnim kolesterolom 5,5 mmol/l i HDL 1.3 mmol/l). Pokazano je da je aPWV bolji prediktor mortaliteta kod mlađih hipertoničara u odnosu na starije hipertoničare.

To bi se moglo objasniti utjecajem ostalih kofaktora koji smanjuju značaj aPWV kao što su starenje, sistolički AT jer je u multivarijantnim modelima nakon što su uključene navedene varijable verificirano da aPWV ima manji statistički značaj (380).

Centralni aortni tlak je pokazao pri mjerenjima tijekom 24 sata značajnu povezanost s pokazateljima oštećenja ciljnih organa čime se mogao razmotriti njegov utjecaj na ukupni KV rizik. Usporedbom povezanosti CAT-a mjenenoga ordinacijski i tijekom 24 sata s brahijalnim AT mjenenim također ordinacijski i tijekom 24 sata s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, prema rezultatima našega istraživanja, sistolički CAT izmjeren pomoću Arteriograph-a tijekom

24 sata (uzimajući u obzir broj korelacija i jačinu korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa) pokazao se najboljim indikatorom oštećenja ciljnih organa. Studija Ntinerija i sur. potvrdila je povezanost 24 satnog CAT-a sa subkliničkom oštećenjem ciljnih organa posebno u grupi adolescenata i mlađih sudionika, ali i njegovu superiornost u odnosu na brahijalni AT. Prema rezultatima istraživanja 24 satna procjena CAT-a pokazala je značajniju povezanost s ranim kardijalnim i karotidnim lezijama u odnosu na periferni AT. Ovo ukazuje na značajnu ulogu CAT-a, posebno njegovo 24 satno određivanje u stratifikaciji ukupnoga kardiovaskularnog rizika posebno u populaciji mlađih bolesnika. Rezultati navedene studije su u korelaciji s našim istraživanjem i potvrđuju značaj parametara centralne hemodinamike u boljem sagledavanju KV rizika, posebno ukoliko uzmemo u obzir i 24 satno određivanje (380). Slično je potvrdila i studija Blancha i sur. u smislu povezanosti CAT-a sa subkliničkim oštećenjem ciljnih organa (predstavljenim HLK i dijastoličkom disfunkcijom), ali ovdje nije verificirana superiornost CAT-a u odnosu na periferni AT u procjeni oštećenja ciljnih organa (381).

Postoji čitav spektar čimbenika koji utječu na parametre arterijske krutosti, te je potpuno jasno da je arterijska krutost značajan integrator različitih „netradicionalnih“ čimbenika rizika: genskih, epigenetskih, čimbenika okoliša, fetalnog programiranja. Zbog toga procjena arterijske krutosti (prije svega pomoću PWV) je dobila svoje mjesto u ESH smjernicama od 2023. kao pretraga koju je potrebno učiniti u proširenom probiru radi boljeg i sveobuhvatnijeg sagledavanja KV rizika. S druge strane PWV i CAT su pokazali superiornost u odnosu na periferni AT u pogledu procjene oštećenja ciljnih organa, kada se uzme u obzir broj korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa te jačina koeficijentata korelacija.

Rezultati našeg istraživanja potvrđuju da parametri arterijske krutosti, u prvome redu PWV i CAT imaju svoje mjesto u svakodnevnom kliničkom radu radi što boljeg, sveobuhvatnijeg sagledavanja ukupnoga KV rizika, što može biti i dio kliničkoga doprinosa našeg istraživanja. Treba istaći i značaj korelacije koja je nađena s 24 satnim CAT, te u tom kontekstu sagledati značaj 24 satne procjene CAT-a kao boljeg, preciznijeg parametra 24 satnog mjerenja koji je pouzdaniji i objektivniji u odnosu na mjerenje CAT ordinacijski u jednoj točki vremena. Dakle 24 satno mjerenje CAT-a bi se moglo pokazati kao optimalan parametar za bolje sagledavanje ukupnoga KV rizika i u odnosu na ordinacijsko mjerenje CAT-a i u odnosu na tradicionalne čimbenike rizika, koji ne integriraju mnoge druge čimbenike koji mogu utjecati na KV rizik, a isti su sadržani u parametrima procjene arterijske krutosti.

S druge strane u našem istraživanju nije nađena korelacija između PWV i zbrojeva za procjenu KV rizika, što možda upućuje na nova istraživanja.

7. ZAKLJUČAK

1. Usporedbom PWV s vrijednostima AT mjerenih kontinuirano pomoću Mobil-O-Graph-a, utvrđeno je da je porast 24 satnoga PWV bio praćen porastom sistoličkoga i dijastoličkoga AT tijekom 24 sata. Kada se analizira dnevno-noćni interval uočili smo da je tijekom dana porast PWV bio praćen porastom sistoličkoga i dijastoličkoga AT (ali se radilo o statistički neznačajnoj korelaciji). Porast PWV izmjeren tijekom noći bio je praćen porastom sistoličkoga i dijastoličkoga AT. Možemo zaključiti da je dnevno-noćni obrazac PWV pratio dnevno-noćni obrazac vrijednosti sistoličkoga i dijastoličkoga AT.
2. Usporedbom vrijednosti parametara arterijske krutosti mjerenih ordinacijski i tijekom 24 sata dobiveno je da su vrijednosti PWV i CAT-a mjerene ordinacijski SphygmoCor-om više od vrijednosti PWV i CAT-a mjerenih Mobil-O-Graph-om na nivou statističke značajnosti. S druge strane, vrijednosti AiX dobivene ordinacijskim mjerenjima bile su statistički značajno niže u odnosu na one dobivene tijekom 24 satnog mjerenja Arteriograph-om i Mobil-O-Graph-om. Nije nađeno statistički značajne razlike usporedbom PWV mjenog ordinacijski SphygmoCor-om i procijenjenog pomoću jednadžbe (ePWV). Vrijednosti parametara arterijske krutosti razlikuju se ovisno o metodi koja je korištena, pa se u kliničkom radu jedna metoda ne može zamijeniti drugom, a to je važno i prilikom usporedbe rezultata raznih studija.
3. Usporedbom oscilometrijskih, 24 satnih mjerenja arterijske krutosti dobiveno je da su vrijednosti PWV izmjerene tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a bile statistički značajno niže od vrijednosti PWV izmjerenih tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a. Kada je u pitanju sistolički CAT, vrijednosti dobivene tijekom 24 satnog mjerenja Arteriograph-om bile su statistički značajno više od onih dobivenih mjerenjem pomoću Mobil-O-Graph-a. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima dijastoličkoga CAT-a prema navedenim metodama 24 satnog oscilometrijskoga mjerenja. Prosječne vrijednosti AiX mjerene tijekom 24 sata navedenim metodama se nisu statistički značajno razlikovale. Vrijednosti 24 satnoga mjerenja arterijske krutosti razlikuju se između metoda pa se u kliničkom radu jedna metoda ne može zamijeniti drugom, a to je važno i prilikom usporedbe rezultata raznih studija.
4. Nije uočena korelacija 24 satne albuminurije, kao biljega endotelne disfunkcije s vrijednostima PWV, CAT i APP ni ordinacijski niti 24 satnim mjerenjem (tijekom dana

i noći), ali je uočena pozitivna korelacija sa svim kontinuiranim mjerenjima sistoličkoga i dijastoličkoga AT tijekom 24 sata.

5. Uočena je povezanost debljine intime i medije karotidnih arterija obostrano s PWV tijekom dana i noći pomoću Mobil-O-Graph-a. Navedene korelacije nisu dobivene mjerenjem pomoću Arteriograph-a i ordinacijski. Uočena je povezanost debljine intime i medije s 24 satnim mjerenjem CAT-a pomoću Mobil-O-Graph-a no isto nije verificirano za 24 satno mjerenje pomoću Arteriograph-a niti za vrijednosti AiX mjerene ordinacijski i tijekom 24 sata. Mjerenje parametara arterijske krutosti pomoću Mobil-O-Graph-a pokazalo je bolju povezanost s debljinom intime i medije karotidnih arterija nego mjerenja pomoću Arteriograph-a.
6. Uočena je korelacija između ABI desne noge i PWV mjenog tijekom noći pomoću Arteriograph-a, no nisu uočene korelacije između ovog parametra PAB i PWV mjenog ordinacijski i pomoću Mobil-O-Graph-a. Uočena je korelacija između 24 satnog sistoličkoga CAT mjenog pomoću Arteriograph-a s ABI lijeve noge, te je uočena povezanost između ABI desne noge sa sistoličkim CAT tijekom noći. Nije uočena korelacija s AiX mjenim ni ordinacijski ni tijekom 24 sata. S druge strane, parametri PAB su pokazali povezanost s vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog AT mjerene ordinacijski, ali ne i tijekom 24 sata. Mjerenja parametara arterijske krutosti pomoću Arteriograph-a pokazala su bolju povezanost s ABI indeksima u odnosu na mjerenja pomoću Mobil-O-Graph-a.
7. Uočena je korelacija između eGFR (CKD-EPI) i PWV mjenog ordinacijski SphygmoCor-om, a isto je uočeno i kada je GFR indeksirana prema individualnoj BSA. Navedena korelacija nije verificirana kada je procjena učinjena pomoću obje oscilometrijske metode za 24 satno mjerenje PWV. Uočena je povezanost između vrijednosti CAT mjenih pomoću Arteriograph-a tijekom dana, te s CAT-om mjenim tijekom noći pomoću navedene metode.
GFR indeksirana prema individualnoj BSA pokazala je povezanost s AiX mjenim tijekom 24 sata (pomoću obje metode).
Uočena je povezanost između eGFR (CKD-EPI) s dijastoličkim AT mjenim tijekom noći, te povezanost GFR (prema individualnoj BSA) s sistoličkim AT mjenim tijekom 24 sata.
8. Kada su u pitanju hemodinamski i strukturni parametri kardijalne funkcije, uočena je povezanost između CO, SV, SVR s 24 satnim PWV, PWV tijekom dana i noći kada je mjerenje učinjeno pomoću Mobil-O-Graph-a, a također je verificirana i povezanost

između debljine IV septuma s PWV tijekom noći istom metodom mjerenja. Mjerenjem pomoću Arteriograph-a uočena je povezanost između PWV tijekom dana i noći sa SVR. Pri ordinacijskim mjerenjima PWV također uočena je niska, statistički značajna korelacija s vrijednostima SVR. Kada su u pitanju parametri centralne hemodinamike, uočena je povezanost između 24 satnog CAT-a mjenenoga pomoću Mobil-O-Graph-a s debljinom IV septuma, SVR i procijenjenom EF. Mjerenjem pomoću Arteriograph-a tijekom 24 sata CAT-a verificirana je povezanost sa SV. Parametri 24 satne procjene sistoličkoga i dijastoličkoga AT nisu pokazali povezanost sa SVR, ali jesu s debljinom IV septuma i procijenjenom EF. Parametri arterijske krutosti određeni pomoću Mobil-O-Graph-a pokazali su značajniju povezanost s hemodinamskim i strukturnim parametrima kardijalne funkcije u odnosu na parametre određene pomoću Arteriograph-a.

9. Analizirajući jačinu koeficijenta korelacije, te broj statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, može se zaključiti da je PWV mjenen tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a nešto bolji prediktor oštećenja ciljnih organa u odnosu na ordinacijsko mjerenje PWV pomoću SphygmoCor-a, procijenjenu vrijednost PWV pomoću jednadžbe (ePWV) i oscilometrijsko mjerenje pomoću Arteriograph-a. Analizirajući dnevno-noćne intervale nije nađena statistički značajna razlika između dnevnih i noćnih vrijednosti PWV u predikciji oštećenja ciljnih organa.
10. Uzimajući u obzir jačinu koeficijenta korelacije kao i broj statistički značajnih korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, CAT mjenen ordinacijski SphygmoCor-om može se smatrati nešto boljim prediktorom stupnja oštećenja ciljnih organa u odnosu na CAT mjenen tijekom 24 sata Arteriograph-om i Mobil-O-Graph-om. Vrijednosti sistoličkoga CAT-a tijekom 24 sata izmjerenoga pomoću Mobil-O-Graph-a mogu se smatrati boljim pokazateljem oštećenja ciljnih organa u odnosu na mjerenja pomoću Arteriograph-a.
S druge strane dnevne sistoličke vrijednosti CAT-a pokazale su bolju povezanost s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u odnosu na noćne sistoličke i dijastoličke vrijednosti CAT-a određene Mobil-O-Graph-om i Arteriograph-om.
11. U odnosu na sve metode mjerenja AiX mjenen pomoću SphygmoCor-a pokazao je bolju korelaciju s pokazateljima oštećenja ciljnih organa. Kada su u pitanju 24 satne metode određivanja AiX, procjena pomoću Arteriograph-a se pokazala boljim prediktorom oštećenja ciljnih organa u odnosu na procjenu pomoću Mobil-O-Graph-a.

12. Usporedbom ordinacijskoga mjerenja AT i PWV možemo zaključiti da je PWV mjeren ordinacijski pomoću SphygmoCor-a pokazao bolju korelaciju s pokazateljima oštećenja ciljnih organa u odnosu na AT (i sistolički i dijastolički) mjeren ordinacijski. Mjeren tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a PWV je pokazao bolju povezanost s pokazateljima oštećenja ciljnih organa i u usporedbi s 24 satnim AT mjerenim pomoću Mobil-O-Graph-a i u usporedbi s PWV mjerenim tijekom 24 sata, Arteriograph-om, te procijenjenim ePWV pomoću jednadžbe. Na osnovu broja korelacija i na osnovu jačine koeficijenta korelacije, PWV procijenjen pomoću Mobil-O-Graph-a je najbolji prediktor oštećenja ciljnih organa.
13. Uspoređujući povezanost AT mjerenog ordinacijski i tijekom 24 sata Mobil-O-Graph-om, te vrijednosti CAT-a mjerenog ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, te tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a i Arteriograph-a zaključuje se na osnovi broja statistički značajnih korelacija, te jačine koeficijenata korelacije da je najbolji prediktor oštećenja ciljnih organa CAT izmjeren pomoću Arteriograph-a, uz najveći značaj sistoličkoga CAT-a tijekom 24 sata.
14. Uzimajući u obzir jačinu koeficijenata statistički značajnih korelacija, te broj statistički značajnih korelacija zaključeno je da postoji bolja povezanost PWV mjerenog ordinacijski i tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a (umjerene, statistički značajne korelacije) s FRZ u odnosu na AT mjeren ordinacijski i tijekom 24 sata. Verificirana je i povezanost između ordinacijskih vrijednosti PWV i ASCVD zbroja, ali se radilo o niskim (statistički značajnim) korelacijama. PWV izmjeren pomoću Arteriograph-a (tijekom 24 sata, tijekom dana i noći) pokazao je niske, pozitivne i statistički značajne korelacije s FRZ.
- Uzimajući u obzir gore navedene kriterije, može se zaključiti da je PWV imao bolju povezanost s FRZ u odnosu na CAT mjeren ordinacijski i tijekom 24 sata (pomoću Arteriographa i Mobil-O-Graph-a). Vrijednosti ASCVD zbroja pokazali su statistički značajnu povezanost samo s APP kada je u pitanju ordinacijsko mjerenje.
- Rizik za petogodišnje pogoršanje bubrežne funkcije nije pokazao statistički značajnu korelaciju niti s mjerenjima AT niti s parametrima arterijske krutosti mjerenim i ordinacijski i tijekom 24 sata.
15. Kada su u pitanju termin poroda i porođajna težina verificirano je da sistolički CAT mjeren Mobil-O-Graph-om korelirao s nižom porodnom težinom, dok je viši sistolički CAT mjeren objema oscilometrijskim metodama bio karakterističniji za prijevremene

porode (radilo se o niskim statistički značajnijim korelacijama). Korelacije nisu verificirane s ostalima parametrima arterijske krutosti.

16. Ispitanici koji su bili na terapiji imali RAAS inhibitorima imali su niže vrijednosti PWV mjenog pomoću Mobil-O-Grapha, te niže vrijednosti AiX mjenog pomoću Mobil-O-Grapha i Arteriograph-a tijekom 24 sata i tijekom dana. Nije nađena statistički značajna korelacija između upotrebe inhibitora RAAS sustava i parametara centralne hemodinamike.

7.1. Zaključak prema ciljevima

1. PWV mjen oscilometrijski tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a pokazao se boljim prediktorom oštećenja ciljnih organa u odnosu na ordinacijsko mjerenje PWV pomoću SphygmoCor-a, kada se uzme u obzir jačina koeficijenta korelacije i broj korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa čime je potvrđena hipoteza našega istraživanja da je PWV mjen tijekom 24 sata bolji prediktor oštećenja ciljnih organa u odnosu na ordinacijsko mjerenje PWV. Druga metoda 24 satnog, oscilometrijskoga mjerenja PWV pomoću Arteriograph-a nije pokazala superiornost u odnosu na ordinacijsko mjerenje kada je u pitanju predikcija oštećenja ciljnih organa a uzevši u obzir navedene kriterije.
2. Analizirajući 24 satni PWV i fenomene arterijske krutosti kao što su jutarnji skok krutosti, efekt bijele kute, maskirna krutost verificirana je snažna povezanost na nivou statističke značajnosti s istima fenomenima AT. Jutarnji skok krutosti pokazao je najveću statistički značajnu povezanost s jutarnjim skokom AT dok u univarijantnome regresijskom modelu nije pokazao povezanost s drugim potencijalnim čimbenicima kao što su dob, spol, metabolički čimbenici, porodna težina i termin poroda.
3. Vrijednosti PWV mjerene ordinacijski pomoću SphygmoCor-a su bile stastički značajno više u odnosu na vrijednosti PWV mjerene tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a, dok statistički značajna razlika nije verificirana u usporedbi ordinacijskog mjerenja s vrijednostima PWV mjenim tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a. Vrijednosti PWV mjerene tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a su bile statistički značajnije više u odnosu na 24 satne vrijednosti PWV mjerene pomoću Mobil-O-Graph-a.

4. Analiza 24 satne PWV pratila je dnevno-noćni obrazac arterijskog tlaka, te je porast PWV tijekom dana bio praćen porastom i sistoličkog i dijastoličkog AT tijekom dana, a isti je trend verificiran kada su u pitanju noćne vrijednosti PWV.

8. SAŽETAK

Procjena krutosti velikih krvnih žila mjerenjem brzine pulsno vala (PVW) uvrštena je u međunarodne smjernice procjene ukupnog kardiovaskularnog rizika na temelju velikih opservacijskih studija, te intervencijskih kliničkih pokusa. Zadnjih nekoliko godina posebno mjesto pridodaje se novoj metodi mjerenja PVW, koja obuhvaća dinamičko, 24h određivanje brzine pulsno vala, čime se dobijaju podaci o cirkardijarnom ritmu, o noćnim vrijednostima, te o varijabilnosti. U istraživanje će uključeno 154 bolesnika s dijagnozom esencijalne arterijske hipertenzije, starijih od 18 godina s potpisanom informiranom pristankom.

Glavni cilj istraživanja je bio odrediti povezanost 24h mjerenja PVW sa znakovima oštećenja ciljnih organa. Dodatni ciljevi su podrazumijevali analizu karakteristika 24h PVW u našoj skupini ispitanika: varijabilnost, cirkardijarni obrazac, noćnu krutost, jutarnji skok krutosti, maskirnu krutost, te „krutost bijele kute“, te usporedbu vrijednosti PVW izmjenoga tijekom 24 sata s vrijednostima izmjerenim u ordinaciji.

Dobiveni rezultati potvrdili će kliničku vrijednost 24 satnog mjerenja PVW u liječenih hipertoničara. Utvrđeno je da je 24 satno mjerenje PVW bolji pokazatelj oštećenja ciljnih organa u odnosu na ordinacijsko mjerenje PVW. Ovo je potvrđeno za PVW mjereno tijekom 24 sata pomoću Mobil-O-Graph-a a uzimajući u obzir broj korelacija s pokazateljima oštećenja ciljnih organa, te jačinu koeficijentata korelacija. Vrijednosti PVW-a mjenoga tijekom 24 sata (pomoću Mobil-O-Graph-a) bile su statistički značajno niže u odnosu na vrijednosti PVW mjerene ordinacijski pomoću SphygmoCor-a, dok nije nađena statistički značajna razlika u usporedbi s PVW mjerenim tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a. Vrijednosti PVW-a mjerene tijekom 24 sata pomoću Arteriograph-a bile su statistički značajno više u odnosu na 24 satne vrijednosti mjerene pomoću Mobil-O-Graph-a. Prosječne dnevne vrijednosti PVW bile su veće u odnosu na prosječne noćne vrijednosti PVW, na nivou statističke značajnosti mjerene pomoću obje oscilometrijske metode (Mobil-O-Graph i Arteriograph). Dnevno-noćni obrazac PVW-a pratio je dnevno-noćni obrazac AT-a. Analizirajući fenomene arterijske krutosti kao što je jutarnji skok krutosti verificirana je snažna povezanost s jutarnjim skokom AT (bez utjecaja drugih metaboličkih čimbenika, dobi, spola, termina poroda i porođajne mase u univarijatnome korelacijskom modelu analize), te je također verificirana statistički značajna korelacija između „efekta bijele kute“ za krutost mjerenu PVW-om i efekta „maskirne krutosti“ za PVW odnosu na iste fenomene AT-a tijekom 24 satnog mjerenja, čime je odgovoreno na zadane ciljeve istraživanja.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, 24 satna brzina pulsno-g vala, krutost krvnih žila, kardiovaskularni rizik, oštećenje ciljnih organa.

9. SUMMARY

Arterial stiffness and target organ damage in treated hypertensive patients

Vladimir Prelevic, 2024

Estimation of arterial stiffness by measuring pulse wave velocity (PVW) has been included in international guidelines for assessment of general cardiovascular risk based on large observational studies and interventional clinical trials. In the last few years, a special attention has been given to a new method of measuring PVW, i.e. dynamic, 24-hour measurement of the pulse wave velocity, which provides data on circadian rhythm, night values, and variability. It was included 154 patients with primary arterial hypertension, older than 18 years with signed informed consent.

The main goal of the study was to determine the association of 24 hours PVW measurements with target organ damages. Additional goals include analysis of 24 hours PVW characteristics in our group of subjects: variability, circadian pattern, night stiffness, increased morning stiffness, masked stiffness, and "white coat stiffness", and comparison of PVW values measured during 24 hours with values measured in the office.

The obtained results confirmed the clinical value of 24 hours PVW measurements in treated hypertensive patients. It was found that 24 hours PWV measurement is a better indicator of target organ damages compared to office PWV measurement. This was confirmed for PWV measured over 24 hours using the Mobil-O-Graph, taking into account the number of correlations with indicators of target organ damage, and the strength of the correlation coefficients. Pulse wave velocity values measured during 24 hours (using Mobil-O-Graph) were statistically significantly lower compared to PWV values measured in the office using SphygmoCor, while no statistically significant difference was found compared to PWV measured during 24 hours using Arteriograph. PWV values measured over 24 hours using the Arteriograph were statistically significantly higher compared to 24 hour values measured using the Mobil-O-Graph. An average daytime PWV values were higher compared to an average nighttime PWV values, at the level of statistical significance measured using both oscillometric methods (Mobil-O-Graph and Arteriograph). The day-night pattern of PWV followed the day-night pattern of arterial pressure. Analyzing the phenomena of arterial stiffness such as the morning surge in stiffness, a strong association with the morning surge in arterial pressure was verified (without the influence of other metabolic factors, age, sex, date

of birth and birth weight in the univariate correlation model of the analysis), and a statistically significant correlation was also verified between "white coat effect" for stiffness measured by PWV and the effect of "masked stiffness" for PWV in relation to the same phenomena in arterial pressure during 24 hours measurement, what answered the main goals of the research.

Keywords: arterial hypertension, 24 hours pulse wave velocity, arterial stiffness, cardiovascular risk, target organ damage.

10. POPIS LITERATURE

1. McCormack T, Boffa JR, Jones NR, Carville S, McManus RJ. The 2018 ESC/ESH hypertension guideline and the 2019 NICE hypertension guideline, how and why they differ. *Eur Hearth J* 2019; 40:3456-8.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, i sur. 2023 ESH Guidelines 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; 41:000–000. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rasei EA, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39:3021-3104.
4. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 785–802.
5. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, i sur. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017; 2:775–781.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2013; 360:1903–13.
7. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36:825–37.
8. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K, i sur. Global prevalence of hypertension in children. A systematic review and metaanalysis. *JAMA Pediatr.* 2019; 7:1–10.
9. Gallineo L, Zeljkovic Vrkic T, Kos J, Stevanovic R, Knezevic T, Krtalic B, i sur. Home and office blood pressure measurement in epidemiological study-results from the epidemiology of hypertension in Croatia (EHUH study). *J Hypertens.* 2019; 37.
10. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who and how to screen? *Eur Heart J.*2014; 35:1245-54.
11. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, i sur. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011; 58:811-7.

12. Borgel J, Springer S, Ghafoor J, Arndt D, Duchna H-W, Barthel A, i sur. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence. *Clin Res Cardiol.* 2010; 99:499-506.
13. Hirsch JS, Hong S. The demystification of secondary hypertension: diagnostic strategies and treatment algorithms. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.*2019; 90:21.
14. John Camm, ur. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. The European Society of Cardiology Series.* 3. izd. Oxford; 2018.
15. Boffa RJ, Constanti M, Floyd CN, Wierzbicki AS; Guideline Committee. Hypertension in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 21:367.
16. Smulyan H, Mookherjee S, Safar ME. The two faces of hypertension: role of aortic stiffness. *J Am Soc Hypertens.*2016; 20:2.
17. Yano Y, Lloyd-Jones DM. Isolated Systolic Hypertension in Young and Middle-Aged Adults. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 78:18
18. McEniery CM, Franklin SS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Isolated systolic hypertension in the young: a need for clarity. *J Hypertens.* 2013; 31:1909–21.
19. Sorof JM. Prevalence and consequence of systolic hypertension in children. *Am J Hypertens.* 2002; 15:57–60.
20. Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Pickering TG. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: The 1999–2004 US National Health and Nutrition Examination Survey. *J Hypertens.* 2010; 28:15–23.
21. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, i sur. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens.* 1991; 9:77 – 84.
22. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014; 114:1804 –14.
23. Saladini F, Palatini P. Isolated Systolic Hypertension in Young Individuals: Pathophysiological Mechanisms, Prognostic Significance, and Clinical Implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2017; 24:133-9.
24. Nakagomi A, Imazeki, F, Nishimura M, Sawabe Y, Matsushita K, Murata A, i sur. Central blood pressure and pulse wave velocity in young and middle-aged Japanese adults with isolated systolic hypertension. *Hypertens Res.* 2020;43: 207–12
25. Hirofumi T, Kazuki S, Hiroki N, Yoichi I, Chisa M, Masatsune F, i sur. Arterial stiffness and pressure wave reflection in the development of isolated diastolic hypertension. *J Hypertens.* 2020; 38(10): 2000-07.

26. Lee H, Yano Y, Cho SMJ, Park HJ, Park S, Lloyd-Jones DM, i sur. Cardiovascular risk of Isolated Systolic and Diastolyc Hypertension in Young adults. *Circulation*. 2020; 141:1778–86
27. Pucci G, Curcio R, D'Abbondanza M, Vaudo G. Association between isolated systolic hypertension in young adults and future cardiovascular mortality: three clues prove it. *J Hum Hypertens*. 2022; 36:341–3.
28. Bruno MR, Nilsson PM, Engström G, Wadström BN, Empana J-P, Boutouyrie P, i sur. Early and supernormal vascular ageing: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. *Hypertension*. 2020; 76:1621-4.
29. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017; 13:8–15.
30. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013; 31(8):1517-26.
31. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, i sur. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27:2588–2605.
32. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, Vila I, Boutouyrie P, Laurent S, i sur. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens*. 2015; 33:1438–45.
33. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, i sur. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017; 70:267–74.
34. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, i sur. Metabolic Syndrome, Arteries Research (MARE) Consortium. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery Reasearch Consortium. *J Hypertens*. 2018; 36:2340–9.
35. Koivistoinen T, Lyytikäinen LP, Aatola H, Luukkaala T, Juonala M, Viikari J, i sur. Pulse wave velocity predicts the progression of blood pressure and development of hypertension in young adults. *Hypertension*. 2018; 71(3):451-6.
36. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, Backer GD, i sur. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987–1003.

37. Goel A, Maroules CD, Mitchell GF, Peshock R, Ayers C, McColl R, i sur. Ethnic difference in proximal aortic stiffness: an observation from the dallas heart study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017; 10:54–61.
38. Lobo-Rudnicka M, Jaroch J, Bociaga Z, Kruszynska E, Ciecierzynska B, Dziuba M, i sur. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J*. 2013; 20:394–401.
39. Zanolli L, Mikhailidis DP. Aortic Stiffening Is an Extraintestinal Manifestation of Inflammatory Bowel Disease: Review of the Literature and Expert Panel Statement. *Angiology*. 2020; 71(8):689-697.
40. Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, Lüscher TF. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2015; 36:3392–3403.
41. Alfaras I, Di Germanio C, Bernier M, Csiszr A, Ungvari Z, Lakatta EG, i sur. Pharmacological strategies to retard cardiovascular aging. *Circ Res*. 2016; 118:1626–1642.
42. Logan JG, Teacvhamn BA, Liu X, Farber CR, LiuZ, Annex BH. Acute psychological stress, autonomic function and arterial stiffness among woman. *Int J Psychophysiol*. 2020; 155:219-26
43. Lechner K, von Schacky C, McKenzie A, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, i sur. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(4):394-406.
44. Staudt A, Stock K, Gande N, Berner B, Hochmayr C, Pechlaner R, i sur. Impact of lifestyle and cardiovascular risk factors on early atherosclerosis in a large cohort of healthy adolescents: The Early Vascular Ageing (EVA)-Tyrol Study. *Atherosclerosis*. 2020; 305:26-33.
45. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Ageing. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:1-13.
46. Oh, Y.S. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2018; 24:17
47. Del Campo L, Sánchez-López A, Salices M, von Kleeck RA, Exposto E, Gonzalez-Gomez C, i sur. Vascular smooth muscle cell-specific progerin expression in a mouse model of Hutchinson–Gilford progeria syndrome promotes arterial stiffness: Therapeutic effect of dietary nitrite. *Aging Cell*. 2019; 18: e12936.
48. Laurent S, Boutuyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:5.

49. Barton M, Husmann, M, Meyer MR. Accelerated Vascular Aging as a Paradigm for Hypertensive Vascular Disease: Prevention and Therapy. *Can J Cardiol.* 2016; 32:5.
50. Bruno RM, Nilsson P, Engström GW, i sur. Difference between chronological and vascular age as a predictor for cardiovascular events-identification of patients with supranormal vascular ageing (SUPERNOVA). *J Hypertens.* 2021; 39:55-6.
51. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touya RM. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol.* 2016; 32:659-668.
52. Zhazykbayeva S, Pabel S, Mügge A, Sossalla S, Hamdani N. The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophys Rev.* 2020; 12:947–968.
53. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Glavan V, Csiszar A. Mechanisms of vascular ageing. *Circ Res.* 2018; 123:849-67.
54. Masi S, Uliana M, Viridis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol.* 2019;115: 13-7.
55. Giorno S, Kim SK, Infante M, i sur. Role of aldosterone and mineralocorticoid receptor in cardiovascular aging. *Front Endocrinol.* 2019; 10:584.
56. Kostov K. The causal relationship between endothelin-1 and hypertension: focusing on endothelial dysfunction, arterial stiffness, vascular remodeling and blood pressure regulation. *Life.* 2021; 11(9):986.
57. Brouwers FP, De Boer RA, Van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, i sur. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013; 34:1424– 31.
58. Wallace YS, McEniery CM, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, Ashby MJ, i sur. Matrix Metalloproteinase-9, MMP-2 and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscl Throm Vasc Biol.* 2005; 25:372-8.
59. Wang M, Monticone RE, McGraw KR. Proinflammatory arterial stiffness syndrome: a signature of large artery aging. *J Vasc Res.* 2018; 55:210–23.
60. Thijssen DHJ, Carter SE, Green DJ. Arterial structure and function in vascular ageing: are you old as your arteries? *J Physiol.* 2015;594 (8): 2275-84.
61. Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial Oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(7):15918-53.

62. Neves MF, Cunha AR., Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W, i sur. The Role of Renin-Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018; 25:137–145
63. Meani P, Maloberti A, Sormani P, Colombo G, Giupponi L, Stucchi M, i sur. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity progression in hypertensive patients over a 3.7 years follow-up. *Blood Press.* 2018; 27:132-40.
64. Papaioannou TG, Thymis J, Benas D, Triantafyllidi H, Kostelli G, Pavlidis G, i sur. Measurement of central augmentation indeks by three different methods and techniques: agreemnt among Arteriograph, Complior, Mobil-O-graph devices. *J Clinic Hypertension.* 2019; 21:1:1386-92.
65. Terentes-Printzios D, Gardikioti V, Vlachopoulos C. Central over peripheral blood pressure: an emerging issue in hypertension reserch. *Heart Lung Circ.* 2021; 30(11):1667-74.
66. Cheng HM, Park S, Huang O, Hoshide S, Wang J-G, Kario K, i sur. Vascular aging and hypertension: Implications for the clinical application of central blood pressure, *Int J Cardiol.* 2017; 230:209-213
67. Guo QH, Muhammad IF, Borne Y, Sheng C-S, Persson M, Wang J-G, i sur. Difference in the risk profiles of carotid-femoral pulse wave velocity: results from two community-based studies in China and Sweden. *J Hum Hypertens.* 2020; 34(3):207-13.
68. Choi HS, Cho YH, Lee SY, Park EJ, Kim YJ, Lee JG, i sur. Association between new anthropometric parameters and arterial stiffness based on brachial-ankle pulse wave velocity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12:1727-33.
69. Robert C, Ling L-H, Tan E SJ, Gyanwali B, Venketasubramanian N, Lim SL, i sur. Effects of carotid artery stiffness and cerebral small-vessel disease and cognition. *J Am Heart Assoc.* 2022; 23(11):6.
70. Wang HY, Meng Q, Yang Ch, Wang Y, Kong G, Zhao Y, i sur. Association between pulse pressure, systolic blood pressure and the risk of rapid decline of kidney function among general population without hypertension: results from the China health and retirement longitudinal study (CHARLS). *J Transl Med.* 2021; 512:19.
71. Saeed S, Waje-Andreassen U, Nilsson PM. The association of the metabolic syndrome with target organ damage: focus on the heart, brain, and central arteries. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020; 18:9, 601-614

72. Jeroncic A, Gunjaca G, Mrcic DB, Mudnic I, Brizic I, Polasek O, i sur. Normative equations for central augmentation index: assessment of inter-population applicability and how it could be improved. *Sci Rep.* 2016; 6:27016.
73. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparasion with SphygmoCor devise. *Blood Press Monit.* 2012; 17(3):128-31.
74. Berukstis A, Jarasunas J, Dasevicitue A, Rylliskyte L, Baranauskas A, Steponeniene R, i sur. How to interpret 24-h arterial stiffness markers: comparasion of 24-h ambulatory Mobil-O-graph with SphygmoCor office values. *Blood Press Monit.* 2019; 24(2):93-8.
75. Lajemi M, Labat C, Gautier S, Lacolley P, Safar M, Asmar R, i sur. Angiotensin II type 1 receptor-153A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects. *J Hypertens.* 2001; 19(3):407–13.
76. Ng E, Lu Y, Hambly B, Jelinek HF, Yu B, Matthews S, i sur. Angiotensin-converting enzyme gene DD genotype is associated with increased systolic blood pressure in an Australian Rural Type 2 Diabetic Cohort. *Hypertens Res* 2013; 36:381–382
77. Sie MP, Yazdanpanah M, Mattace-Raso FUS, Uitterlinden AG, Hofman A, Hoeks APG, i sur. Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Arterial Stiffness. The Rotterdam Study. *Clin Exp Hypertens.* 2009; 31:5:389-99.
78. Benetos A, Giron A, Joly L, Temmar M, Nzietchueng R, Pannier B, i sur. Influence of the AGTR1 A1166C Genotype on the Progression of Arterial Stiffness: A 16-Year Longitudinal Study. *Am J Hypertens.* 2013; 26(12):1421-7.
79. Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Beta-adrenergic receptor genes are associated with arterial stiffness in black and white adults: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens.* 2007; 20(12):1251–1257.
80. Yuan M, Ohishi M, Ito N, Sugimoto K, Takagi T, Terai M, i sur. Genetic influences of beta-adrenoceptor polymorphisms on arterial functional changes and cardiac remodeling in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2006; 29(11): 875-81.
81. Karas RH., Patterson BL, Mendelsohn, ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation.* 1994; 89(5):1943–50.
82. Losordo DW, Kearney M, Kim EA, Jekanowski J, Isner JM. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation.* 2004; 89(4):1501–10.
83. Schiffrin EL. Does endothelin-1 raise or lower blood pressure in humans? *Nephron* 2018; 139:47–50.

84. Gupta RM, Hadaya J. A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*. 2017; 170: 522–33.
85. Wang R. Role of thioredoxin-interacting protein in mediating endothelial dysfunction in hypertension. *Genes Dis*. 2022; 9:753-76.
86. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC, et al. Oxidative stress. A unifying paradigm in hypertension. *Can J Cardiol*. 2020; 36: 659-70.
87. Zhu H, Yan W, Tan Y, Li K, Kapuku G, Treiber FA, et al. Adhesion molecule polymorphisms and pulse wave velocity in American youth. *Resear Hum Genet*. 2008; 11(5):517–23.
88. Cocciolone AJ, Hawes JZ, Striculescu MC, Johnson E, Murshed M, Wagenseil JE. Elastin, arterial mechanics and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018; 315(2):189-205
89. Logan JG, Engler MB, Kim H. Genetic Determinants of Arterial Stiffness. *J Cardiovasc Trans Res*. 2015; 8:23–43
90. Wang M, Kim SH, Monticone RE, Lakatta E. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in ageing, hypertension and atherosclerosis. *Hypertension*. 2015; 65:698-703.
91. Rossiello F, Jurk D, Passos JF, di Fagagna FA. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nat Cell Biol*. 2022; 24:135–47.
92. Hayflick L, Moorhead P. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res*. 1961; 25: 585–621
93. Min H, Kang S, Cheng R, Eckfeldt JH, Thyagarajan B, Leindecker-Foster C, et al. Heritability of telomere length in a study of long-lived families. *Neurobiol Aging*, 2015; 36:10.
94. Blasco M, Martinez P. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol*. 2017; 216 (4): 875–87
95. Morgan RG, Donato AJ, Walker AE. Telomere uncapping and vascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018; 315:1-5.
96. Zhang W, Song M, Qu J, Liu GH. Epigenetics in Cardiovascular Aging and Diseases. *Circ Res*. 2018; 123:773-86.
97. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 2013; 14:204–220
98. Lawrence M, Daujat S, Schneider R. Lateral thinking: how histone modifications regulate gene expression. *Trends Genet*. 2016; 32:42– 56.

99. Zhang F, Zhang R, Zhang X, Wu Y, Li X, Zhang S, i sur. Comprehensive analysis of circRNA expression pattern and circRNA-miRNA-mRNA network in the pathogenesis of atherosclerosis in rabbits. *Aging*. 2018; 10:2266–83
100. Raucci A, Macrì F, Castiglione S, Badi I, Vinci MC, Zuccolo E, i sur. MicroRNA-34a: the bad guy in age-related vascular diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 78:7355–78.
101. Caliri AW, Caceres A, Tommasi S, Besaratinia A. Hypomethylation of LINE-1 repeat elements and global loss of DNA hydroxymethylation in vapers and smokers. *Epigenetics*. 2020;15:816–29.
102. Zhang W, Song M, Qu J, Liu G-H. Epigenetics Modification in Cardiovascula Aging and Disease. *Circulation Research*. 2018;123:773-786.
103. Ozturk HNO, Turker PF. Fetal programming: could intrauterin life affect health status in adulthood? *Obstet Gynaecol Sci*. 2021; 64(6):473-83.
104. Barker D. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995;311:171.
105. Miles LK, McDonnell B, Maki-Petaja KM, Cockcroft JR, Wilkinskon IB, McEniery CM, i sur. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the Enigma Study. *J Hypertens*. 2011; 29:2324-31.
106. Vogel PJ, Oladapo OT, Manu A, Gulmezoglu, Bahl R. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *The Lancet Global Health*. 2015.
107. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, i sur. Global, regional and nationa estimates of level of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Glob Health*. 2019; 7:37-46.
108. Crump, C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020; 40: 833–43.
109. Liefke J, Steding-Ehrenborg K, Sjöberg P, Ryd D, Morsing E, Arheden H, i sur. Higher blood pressure in adolescent boys after very preterm birth and fetal growth restriction. *Pediatr Res*. 2023; 93:20192027.
110. Simoncini S, Coppola H, Rocca A, Bachmann I, Gulliot E, Zippo L, i sur. Endothelial Colony-Forming Cells Dysfunctions Are Associated with Arterial Hypertension in a Rat Model of Intrauterine Growth Restriction. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(18):10159.
111. Baier J, Gwellem AC, Haase R, Volkmer I, Bartling B, Staege MS. (Co-Culture of Peripheral Blood Mononuclear Cells and Endothelial Colony Forming Cells from Cord Blood of Preterm Born Babies. In: Stock, P., Christ, B. (eds) *In Vitro Models for Stem Cell Therapy*. *Methods Mol Biol*. 2021; 5:2269

112. Burchert H, Lewandowski AJ. Preterm Birth Is a Novel, Independent Risk Factor for Altered Cardiac Remodeling and Early Heart Failure: Is it Time for a New Cardiomyopathy? *Curr Treat Options Cardio Med.* 2019; 21:8.
113. Grandi MS, Filion K, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, i sur. Cardiovascular disease-related morbidity and mortality in women with a history of pregnancy complications. Systematic review and meta-analysis. *Circulation.*2019; 139:1069-79.
114. Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *Eur Heart J.* 2019; 40(14): 1107–12
115. Brian B. Nephrogenesis in malnutrition. U: Michael S. Goligorsky, ur. *Regenerative Nephrology.* 2.izd. Academic Press. 2022;33-52.
116. Ferreira de Almeida L, Machado Coimbra T. Neonatal hyperoxia: effects on nephrogenesis and the key role of klotho as an antioxidant factor. *J of Matern-Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(15):3020-22.
117. Tsuboi N, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Kankazi G, Yokoo T, i sur. Assessment of nephron number and single-nephron glomerular filtration rate in a clinical setting. *Hypertens Res.* 2021; (44):605–17.
118. Kumar Das S, Mannan M, Golem Faruque AS, Ahmed T, McIntyre HD, i sur. Effect of birth weight on adulthood renal function: A bias-adjusted meta-analytic approach. *Nephrology.* 2016; 21(7): 547-65.
119. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med.* 2000; 160:1472–76
120. Schutte AS, Kruger R, Gafane-Matemane LF, Breet Y, Strauss-Kruger M, Cruickshank KJ. Ethnicity and arterial stiffness. *Arterioscl Thrombn Vas Biol.* 2020; 40:1044-54.
121. Lopez Montero MP, Mora-Urda AI, Mill GJ, Silva AMBT, Batista MS, Molina MDCB, i sur. Arterial Stiffness and Blood Pressure in a Multicultural Child Sample (Angola, Brasil and Spain). *Am J Hypertens.* 2019; 32:3.
122. Lefferts WK, Augustine JA, Spartano NL, Atallah-Yunes NH, Heffernan KS, Gump BB. Racial differences in aortic stiffness in children. *J Pediatr* 2017; 180:62–65.
123. Mokwatsi GG, Schute AE, Kruger R. Ethnic differences regarding arterial stiffness of 6-8-year old black and white boys. *J Hypertens.* 2017; 35:960-7.
124. Cruickshank JK, Silva MJ, Molaodi OR, Enayat ZE, Cassidy A, Karamnos A, i sur. Ethnic differences in and childhood influences on early adult pulse wave velocity: the

- determinants of adolescent, now young adult, social wellbeing, and Health Longitudinal Study. *Hypertension*. 2016; 67:1133-41.
125. Breet Y. Pulse pressure amplification and its relationship with age in young, apparently healthy black and white adults: the African- PREDICT study. *Int J Card*. 2017; 249: 387-91.
 126. Mitchell, G.F. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014; 64(2):210-4.
 127. Coutinho T. Arterial stiffness and its implications in women. *Can J Cardiol*. 2014; 30(7): 756-64.
 128. Visniauskas B, Kilanowski-Doroh I, Ogola BO, McNally AB, Horton AC, Sugi AI, et al. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens*. 2022;37(8)609-18.
 129. Corrigan FE, Al Mheid I, Eapen DJ, Hayel SS, Sher S, Martin GS, et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and microvascular function. *Int J Cardiol*. 2015; 194: 94-9.
 130. Zimmerman MA, Budish RA, Kashyap S, Lindsey SH. GPER-novel membrane oestrogen receptor. *Clin Sci*. 2016;130(12):1005-16.
 131. Ghadie NM, St-Pierre JP, Labrosse MR. The Contribution of Glycosaminoglycans/Proteoglycans to Aortic Mechanics in Health and Disease: A Critical Review. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2021;68 (12): 3491-3500.
 132. Moreau K, Meditz A, Deane KD, Kohrt WM. Tetrahydrobiopterin improves endothelial function and decreases arterial stiffness in estrogen-deficient postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(5):1211-18.
 133. Hilderth KL, Kohrt W, Moreau K. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition. *Menopause*. 2014;21(6): 624–32.
 134. Xiang D, Liu Y, Zhou S, Zhou E, Wang Y. Protective effects of estrogen on cardiovascular disease mediated by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 28:2021:5523516.
 135. Ogola BO, Zimmerman MA. Sex differences in cardiovascular and cerebrovascular physiology, disease and signaling mechanisms. New insight into arterial stiffening: does sex matter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018; 315:1073-87.
 136. Monteiro R, Teixeira D, Calhau C. Estrogen Signaling in Metabolic Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:615917.
 137. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Testosterone deficiency in the aging male. *Ther Adv Urol*. 2016; 8:47–60

138. Klein S, Flanagan K. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16:626–38.
139. Moreau KL., Babcock MC, Hildreth KL. Sex differences in vascular aging in response to testosterone. *Biol Sex Differ.* 2020; 11:18.
140. Cunha FS, Bachega TASS, Frade Costa EM. Arterial Stiffness in Transgender Men Receiving Long-term Testosterone Therapy. *J Endocr Soc.* 2023; 5:7.
141. Laakkonen E, Karppinen JE, Lehti S, Lee E, Pesonen E, Juppi H-K, i sur.. Association of seks hormones and hormonal status with arterial stiffness in a sfemale sample from reproductive years to menopause. *Front Endocrinol.* 2021; 12:765916.
142. Ioakeimidis N, Angelis A. Effect of long-term testosterone replacement therapy on arterial stiffness and systemic endothelial function in male patients with hypogonadism. *Eur Heart J.* 2021; 42.
143. Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T, Myoenzono K, Tanahashi K, Akazawa N,i sur. Relationship between serum testosterone concentration and microvascular endothelial function in Japanese men. *J Mens Health.* 2021; 17(2):64–9.
144. Yaron M, GreenmanY, Rosenfeld JB, Izhakov E, Limor R, Osher E. Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160 (5):839-46.
145. dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(2):89-103
146. Wang T, Li Y, Zheng X. Association of socioeconomic status woth cradiovascular disease and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health.* 2023;5:18.
147. Münzel T, Hahad O, Sorensen M, Lelieveld J, Duerr GD, Nieuwenhuijsen M, i sur. Environmental risk factors and cardiovascular diseases: a comprehensive expert review. *Cardiovasc Res.* 2022; 18(14):2880–902.
148. Walli-Attai M, Joseph P. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study: *The Lancet.* 2020; 396:10244.
149. Lona G, Hauser C, Köchli S, Infanger D, Endes K, Schmidt-Trucksass A, i sur. Association of blood pressure, obesity and physical activity with arterial stiffness in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2022; 91:502–12.
150. Din- Dzietham R, Liao D, Diez-Roux A, Nieto FJ, Paton C, Howard G, i sur. Association of educational achivement with pulsative arterial diameter change of the common carotid

- artery: the atherosclerosis risk in the communities (ARIC) study: 1987-1992. *American J Epidemiol.* 2000;152:617-27.
151. Kochli S, Endes K, Grenacher J, Streeese L, Lona G, Hauser C, i sur. Socioeconomical Status and Parental Lifestyle Are Associated with Vascular Phenotype in Children, *Front Public Health.* 2021;9:610268
 152. Saeedi P, Haszard J, Stoner L, Skeaff S, Black KE, Davison B, i sur. Relationships between Dietary Patterbs and Indices of Arterial Stiffness and Central Arterial Wave Reflection in 9-11-Year-Old Children. *Children.* 2020; 7(6): 66.
 153. Tarullo A, Tuladhar C, Kao K, Drury E, Meyer J. Cortisol and socioeconomic status in early childhood: a multidimensional assessment. *Dec Psychopathol.* 2020; 32 (5): 1876-87.
 154. Liu RS, Burgner DP, Sabin MA, Magnussen CG, Cheung M, Hutri-Kahonen, i sur. Childhood infections, socieconomics status and adult cardiometabolic risk. *Pediatrics.* 2016; 137:6.
 155. Hwang CL, Muchira J, Hibner BA, Phillips SA, Piano MR. Alcohol Consumption: A New Risk Factor for Arterial Stiffness? *Cardiovasc Toxicol.* 2022; 22:236–45.
 156. Munzel T, Hahad O, Daiber A. Double hazard of smoking and alcohol on vascular function in adolescents. *Eur Heart J.* 2019; 40(4): 354-6.
 157. Puolakka E, Pahkala K, Laitinen TT. Childhood socioeconomic status and arterial stiffness in adulthood. The cardiovascular risk in Young Finns Study. *Hypertension.* 2017; 70:729-735.
 158. GBD 2019 Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019, *The Lancet.* 2020; 396:1135-55.
 159. Lee H-D. The effect of obesity on arterial stiffness. *Cardiometab Syndr J.* 2022; 2(1):58-9.
 160. Lin DS, Lin FJ, Lin YS, Lee JK, Lin YH. The effects of mineralocorticoid receptor antagonists on cardiovascular outcomes in patients with end-stage renal disease and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(1):98-107.
 161. Kumar R, Thomas CM, Yong QC, Chen W, Baker KM. The intracrine renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123:273-84.
 162. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10:364–76.

163. Gomez-Hernandez A, Beneit N, Diaz-Costroverde S, Escribano O. Differential Role of Adipose Tissues in Obesity and Related Metabolic and Vascular Complications. *Int J Endocrinol.* 2016; 2016:1216783.
164. Koenen M, Hill M, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circulation Research.* 2021; 951-68.
165. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *J Cardiol.*2012;59:235-42.
166. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sue Z, Jia G, Parrish AR, i sur. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2021; 119: 29-46.
167. Poon AK, Meyer ML, Tanaka H, Selvin E, Pankow J, Zeng D, i sur. Association of insulin resistance, from mid-life to late-life, with aortic stiffness in late-life: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19:11.
168. Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR, Sinaiko AR, Kelly AS, Steinberger J. Relation among adiposity and insulin resistance with flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children. *J Pediatr.* 2016; 168:205-11.]
169. Davis LC, Litwin Sh E, Pollock NK, Waller JL, Zhu H, Dong Y, i sur. Exercise effects on arterial stiffness and hearth health in children with excess weight: The SMART RTC. *Int J Obes.* 2020; 44:1152-63.
170. Antonio-Vill Ne, Bello-Chavolla OY, Vargas- Vazquez A, i sur. Increased viscelar fat accumulation modifies the effect of insulin resistance on arterial stiffness and hypertension risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31: 506-17.
171. Urbina EM, Gao Z, Khoury PR, Martin LJ, Dolan LM. Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults. *Diabetologia.* 2012; 55: 625-31.
172. Adeva-AndanyM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Ameneiros-Rodríguez E, Domínguez-Montero A. Subclinical vascular disease in patients with diabetes is associated with insulin resistance. *Diabetes, Metabolic Syndrome: Clin Res Rev.* 2019; 13:2198-2206.
173. Chavolla-Bello OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Velasquez A, Martagon AJ, Mehta R, Arellano-Campos O, i sur. Prediction of incident hypertension and arterial stiffness using non-insulin-based metabolic score for insulin resistance (METS-IR) indeks. *J Clin Hypertens.* 2019; 21:1063-70.
174. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, dyslipidemia and cardiovascular disease: New Insights. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21:69.

175. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, i sur. 2016 ESC EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidemias of European Society of cardiology (ESC) nad European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Society for cardiovascular prevention and rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016; 253:281-344.
176. Joshua KB, Matthew JB. Atherosclerosis: pathophysiology of insulin resistance, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia and inflammation. *J Diabetes*. 2020;12:2.
177. Qu G, Zhang Z, Zhu H. Discordance between apolipoprotein B or non-HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in middle-aged and elderly Chinese patients predicts arterial stiffness. *Lipids Health Dis*. 2021; 20:80.
178. Wen J, Huang Y, Lu Y, Yuan H. Associations of non-high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and the total cholesterol/HDL-c ratio with arterial stiffness independent of low-density lipoprotein cholesterol in a Chinese population. *Hypertens Res* 2019; 42:1223–30.
179. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 8-14.
180. Chaudhary K, Malhrota K, Sowers J, Aroor A. Uric acid key integrand in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013; 3:208-20.
181. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu PT, Niculae A, Checherita IA. Uric Acid and oxidative stress- relationship with cardiovascular, metabolic and renal impairment. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6):3188
182. Albu A, Para I, Porojan M. Uric Acid and arterial stiffness. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16:39-54.
183. Bredemeier M, Loper LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R, i sur. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review nad meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*.2018;18:24.
184. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, third edition. Geneva: World Health Organization; 2019.
185. Nakhae S, Amirabadizadeh A. Comparison of serum concentrations of essential and toxic elements between cigarette smokers and non-smokers. *Environ Sci Pollut Res* 2021; 28, 37672–8.

186. Munzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effect of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020; 41(41): 4057-70.
187. Mahmoodi BK, Cushman M. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant data meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2017;135(1):7-16.
188. Hahad O, Schmitt V, Arnold N, Keller K, Prochaska JH, Wild PS, et al. Chronic cigarette smoking is associated with increased arterial stiffness in men and women: evidence from a large population-based cohort. *Clin Res Cardiol*. 2023; 112(2): 270-84.
189. Ikonomidis I, Vlastos D, Kourea K, Kostelli G, Varoudi M, Pavlidis G, et al. Electronic cigarette smoking increases arterial stiffness and oxidative stress to a lesser extent than a single conventional cigarette. *Circulation* 2018; 137: 303-6.
190. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of peripheral artery disease and polyvascular disease. *Circ Res*. 2021; 128 (12):1818-32.
191. Mishra N. Use of ABI to detect peripheral arterial disease in diabetes- a recommendation for primary care physicians. *J Family Med Prim Care*. 2021; 10(1):154-7.
192. Scandale G, Dimitrov G. Arterial stiffness and 5-year mortality in patients with peripheral arterial disease. *J Hum Hypertens*. 2020; 34:505–11.
193. Simon A, Megnein JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30:182-5.
194. Rabelink T, de Zeeuw D. The glycocalyx—linking albuminuria with renal and cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2015; 11:667–76.
195. Konno S, Munakata M. Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age: the Watari study. *PLoS One*. 2015; 10: e0123893.
196. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtsey S, Frimat M, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15: 87–108
197. Li Y, Guo X, Liang S, Li P, Chen P, Zheng Y, et al. Endothelial function, arterial stiffness and Framingham risk score in chronic kidney disease: A prospective observational cohort study. *Hypertens Res*. 2023; 46:868–78.
198. Heerspink HJ, Ninomiya T, Persson F, Brenner BM, Brunel P, Chaturvedi N, et al. Is a reduction in albuminuria associated with renal and cardiovascular protection? A post hoc analysis of the ALTITUDE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18:169-177.

199. Zhang X, Low S, Fang Sum C, Tavintharan S, Yeoh LY, Liu J, i sur. Arterial stiffness is an independent predictor for albuminuria progression among Asians with type 2 diabetes—A prospective cohort study. *J Diabetes Complicat.* 2017; 6:31
200. Kalaitzidis RG, Karasavvidou D, Tatsioni A, Pappas K, Katatsis G, Lontos A, i sur. Albuminuria as a marker of arterial stiffness in chronic kidney disease patients. *World J Nephrol.* 2015; 4(3):406-14.
201. Georgianos PI, Sarafidis P, Liakopoulos V. Arterial stiffness: a novel risk factor for kidney injury progression? *Am J Hypertens.* 2015; 28(8):958-65.
202. Breit M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci.* 2012; 123: 399-416.
203. Silswal N, Touchberry CD. FGF23 directly impaires endothelium-depedent vasorelaxation by increasing superoxide levels and reducing nitric oxide bioavailability. *Am J Phsyiol Endcorinol Metab.* 2014; 307: 426-36.
204. Pateinakis P, Papagianni A. Association of fetuin-A and osteoprotegerin with arterial stiffness and aearly atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *BMC nephrol.* 2013; 14:122.
205. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kindy Int* 2014; 85:536-46.
206. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Narchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103:987-92.
207. Georgianos PI, Pikilidou. Arterial stiffness in end-stage renal disease—pathogenesis, clinical epidemiology, and therapeutic potentials. *Hypertens Res.* 2018; 41:309–19.
208. Ivey ME, Osman N, Little PJ. Endothelin-1 signalling pathways in vascular smooth muscle cells. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; 5:45-52.
209. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015; 39:84-92.
210. Fan-Chi C, Wen-Chic C, Ming-Hsuan T. Angiotensin-2-induced arterial stiffness in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(6):1198-1209.
211. László A, Reusz G, Nemcsik J. Ambulatory arterial stiffness in chronic kidney disease: a methodological review. *Hypertens Res.* 2016; 39:192–8.

212. Peyster E, Chen J, Feldman H, Go AS, Gupta J, Mitra N, i sur. on behalf of the CRIC Study Investigators, Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens.* 2017; 30:400–8.
213. Sarafidis P, Charalampos L, Karpetas A, Tzanis G, Piperidou A, Koutroumpas G, i sur. Ambulatory pulse wave velocity is a stronger predictor of cardiovascular events and all-cause mortality than office and ambulatory blood pressure in hemodialysis patients. *Hypertension.* 2017; 70:148-157.
214. Sedaghat S, Mattace-Raso F, Hoorn E, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, i sur. Arterial stiffness and decline in kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(12):2190-7.
215. Aoka Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Heterogeneity of hemodynamic parameters in untreated primary hypertension, and individualization of antihypertensive therapy based on noninvasive hemodynamic measurements. *Clin Ex Hypertens.* 2013; 35:61-6.
216. London GM, Safar ME, Bouthier JL, Gitelman RM. Cardiac output, oxygen consumption and renal blood flow in essential hypertension. *Clin Sci.* 1984; 67:313-9.
217. Li Y, Haseler E, McNally R, i sur. A meta-analysis of the hemodynamics of primary hypertension in children and adults. *J Hypertens.* 2022; 40: 000-000.
218. Gonzales A, Ravassa S. Myocardial remodeling in Hypertension. *Hypertension.* 2018; 72:549-558.
219. Mahajan S, Gu J, Lu Y, i sur. Hemodynamic phenotypes of hypertension based on cardiac output and systematic vascular resistance. *Am J Med.* 2020; 133(4):127-39.
220. Aristizábal-Ocampo D, Álvarez-Montoya D, Madrid-Muñoz C. Hemodynamic profiles of arterial hypertension with ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Res.* 2023; 46:1482–92.
221. Fadl Elmula FE, Rebora P, Talvik A. A randomized and controlled study of noninvasive hemodynamic monitoring as a guide to drug treatment of uncontrolled hypertensive patients. *J Hypertens.* 2015; 33:2534-45.
222. Weber T. Systolic and diastolic function as related to arterial stiffness. *Artery Res.* 2010; 124 (4):122-7.
223. Tritakis V, Tzortazis S, Ikonomidis I, Dima K, Pavlidis G, Trivilou P, i sur. Association of arterial stiffness with coronary flow reserve in revascularized coronary artery disease patients. *World J Cardiol.* 2016; 8:231-9.
224. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, i sur. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assesment, clinical

- implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Disease, European Association of Cardiovascular Imaging and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21:402-24.
225. Yucel C, Demisr S, Tufnek M, Nas K, Molnar F, Illyes M, i sur. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. *British Med J* 2015; 116 (12): 714-18
 226. Weber T, Protogerou A. Left ventricular hypertrophy, arterial stiffness and blood pressure: exploring the Bermuda triangle. *J Hypertension* 2019;37:280-1.
 227. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of hearth failure: the prevalence of hearth failure and ventricular dysfunction in older over the time: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18:242-52.
 228. Shash SJ, Lam C SP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S, i sur. Prevalance and correlates of coronary microvascular dysfunction in hearth failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 2018; 39(37):3439-50.
 229. Zhou W, Brown JM, Bajaj NS. Hypertensive coronary microvascular dysfunction: a subclinical marker of end damage and heart failure. *Eur Heart J.* 2020; 41(25): 2366-75.
 230. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review. *J Geriatr Cardiology* 2021; 18(2):135-140.
 231. Wang Y, Zhang Y, Wang Z, Wang C, Ma D. Endothelial-cell-mediated mechanism of coronary microvascular dysfunction leading to heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2023; 28:169–178.
 232. Tsao CW, Lyass A, Larson MG. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community. *J Am Hearth Assoc.* 2015; 4:e002189.
 233. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, i sur. Arterial stiffness and risk of coronary hearth disease and stroke. The Rotterdam Astudy. *Circulation.* 2006; 113:657-63.
 234. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ. Cross-sectional correlation of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 115:2628-36.
 235. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, i sur. Arterial stiffness, wave reflection, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2004; 184-9.
 236. Canepa M, Al Ghatrif M. From Arterial Stiffness to Hearth Failure: Still a Long Way to Go. *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e 002807.

237. Aisu H, Saito M, Inaba S, Morofuji T, Takahashi K, Sumimoto T, i sur. Association of worsening arterial stiffness with incident hearth failure in asymptomatic patients with cardiovascular risk factors. *Hypertens Res.* 2017; 40:173-180.
238. Tokitsu T, Yamamoto E, Oike F, Hirata Y, Tsujita K, Yammamuro M, i sur. Clinical significance of brachial- ankle pulse wave velocity in patients with hearth failure with preserved left ventricule ejection fraction. *J Hypertens* 2017; 35: 000-000.
239. Schott A, Kluttig A, Mikolajczyk R, Greiser KH, Werdan K, Sedding D, i sur. Association of arterial stiffness and hearth failure with preserved ejection fraction in the elderly population- results from teh CARLA study. *J Hum Hypert.* 2013; 37(6):463-71.
240. Chester RC, Gornbein JA, Hundley WG, Srikanthan P, Watson KE, Horwich T. Reflection Magnitude, a Measure of Arterial Stiffness, Predicts Incident Heart Failure in Men but Not Women: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Card Fail.* 2017; 23(5): 353-62.
241. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Levy D, Hamburg NM, Vita JA, i sur. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community. *J Am Heart Assoc.* 2015; 11:4
242. Pandey A, Shah SJ, Butler J, Kellogg Jr DL, Lewis GD, Forman DE, i sur. Exercise Intolerance in Older Adults with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: JACC State-of-the-Art Review *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(11):1166-87.
243. Feistritzter HJ, Klug G, Reinstadler SJ, Reindl M, Niess L, Nalbach T, i sur. Prognostic value of aortic stiffness in patients after ST elevation myocardial infarction. *J Am Hearth Assoc.* 2017; 6(9).e005590.
244. Chirinos, J. Ventricular-Arterial Coupling in Heart Failure: Time to Close the Loop and Catch the Wave? *J Am Coll Cardiol Img.* 2022;15(9):1560–2.
245. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control.* 2018; 47-56.
246. Kario K. Prognosis in relation to blood pressure variability: pro side of the argument. *Hypertension.* 2015; 65:1163-9
247. Kario K, Saito I, Kushiro T, Termukai S, Ishikawa Y, Mori Y, i sur. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST. *Hyzpertension.* 2014; 64:989-96
248. Lambert EA, Chatzivlastou K, Schaich M, LambertG, Head GA. Morning surge in blood pressure is associated with reactivity of sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2014; 27:783-92.

249. Grillo A, Lonati LM, Guida V, Parati G. Cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) and 24-h blood pressure profiles. *Eur Hear J Suppl.* 2017;19:B17-B23.
250. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. *A J P Hear Circ Physiol.* 2013; 305:793-802.
251. Huang YL, Huang WJ, Mai WY, Cai X, An D, Liu Z i sur. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens* 2017; 35:677–88.
252. Cai P, Peng Y, Wang Y, Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(42):e12888.
253. Ribeiro L, Gama G, Santos A, i sur. Arterial distensibility in subjects with white-coat hypertension with and without diabetes or dyslipidaemia: comparison with normotensives and sustained hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; 5:11–7.
254. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G. When office blood pressure is not enough: the case of masked hypertension: *Am J Hypertens.* 2019; 32(3): 225-33.
255. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension.* 2002; 40:795-6.
257. Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Tziomalos K, Kotsis V. Masked hypertensives: A disguised arterial stiffness population. *J Clin Hypertens.* 2019; 21(10):1473-80.
258. Thompson JES, Smith W, Ware LJ, Mels CMC, van Rooyen JM, Huisman HW, i sur. Masked hypertension and its associated cardiovascular risk in young individuals: the African- PREDICT study. *Hypertens Res.* 2016;3): 158-65.
259. Andrikou I, Tsioufis C, Kyriakis D, Syrseloudis D, Valenti P, Almiroudi M, i sur. Similar levels of low-grade inflammation and arterial stiffness in masked and white coat hypertension compared with sustained hypertension and normotension. *Blood Press Monit.* 2011;16(5): 218-23.
260. Kollios K, Nika T, Kotsis V, Chrysaidou K, Antza C, Stabouli S. Arterial stiffness in children and adolescents with masked and sustained hypertension. *J Hum Hypertens.* 2021; 35(1):85-93.
261. Tomiyama H, Ishizu T, Kohro T, Matsumoto C, Higashi Y, Takase B, i sur. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol.* 2018; 253: 161-6
262. Lee GP, Kim H-Y. Incremental value of the measures of arterial stiffness in cardiovascular risk assesment. *Rev Cardiovasc Med.* 2022; 23:1:6.

263. Nagueh SF. Heart failure with preserved ejection fraction: insight into diagnosis and pathophysiology. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(4):999-1014
264. Mehta S, Khoury PR, Madsen NL, Dolan LM, Kimbal TR, Urbina EM. Arterial Thickness and stiffness are independently associated with left ventricular strain. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018; 31(1):99-104.
265. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc Pharmacol.* 2016; 77: 1-7.
266. Valencia-Hernandez CA, Lindbohm JV, Shipley MJ. Aortic pulse wave velocity as Adjunct Risk Marker for Assessing Cardiovascular Disease Risk: Prospective Study. *Hypertension.* 2022; 79(4):836-43.
267. Gyöngyösi H, Kőrösi B. Comparison of Different Cardiovascular Risk Score and Pulse Wave Velocity-Based Methods for Vascular Age Calculation. *Heart Lung Circ.* 2021; 30(11):1744-51.
268. Aizawa K, Gates PE, Mawson DM, Elyas S. Carotid-femoral pulse wave velocity acquisition methods and their associations with cardiovascular risk factors and subclinical biomarkers of vascular health. *J Hypertens.* 2022; 40(4):658-65.
269. Haarala A, Kähönen E, Koivisto T. Pulse wave velocity is related to exercise blood pressure response in young adults. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Blood Press.* 2020; 29(4):256-263.
270. Cecelja M, Sriswan R, Kulkarni B, Kinra S, Nitsch D. Association of pulse wave velocity and intima-media thickness with cardiovascular risk factors in young adults. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020; 22(2):174-184.
271. Mahmood S, Levy D, Vasan R, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Disease: A Historical Perspective. *Lancet* 2014; 383:999-1008.
272. Vasan R, Short M, Niiranen T. Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e012141.
273. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O’Brein E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39:1293–1302.

274. Wilkinson IB, McEniery C, Schillaci G. ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Res.* 2010; 4:34-40.
275. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002; 15:445-52.
276. Greve SV, Blicher MK, Kruger R, Sehestedt T, Gram-Kampmann, 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.
277. O’Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, i sur. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013; 31(9):1731-68.
278. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and Management of blood pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 10:143-55.
279. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control.* 2018; 11:47–56.
280. Weis W, Gohlisch C, Harsch-Gladish C. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit.* 2012; 17(3):128-31.
281. Salvi P, Furlanis G, Grillo A. Unreliable Estimation of Aortic Pulse Wave Velocity Provided by the Mobil-O-Graph Algorithm-Based System in Marfan Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e011440.
282. Ring M, Eriksson M, Nyberg G, Caldahi K. Importance of software version for measurement of arterial stiffness: Arteriograph as an example. *Plos One* 2018;13:5.
283. Huang L, Crino M, Wu JHY. Mean population salt intake estimated from 24-h urine samples and spot urine samples: A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2016; 45:239–250.
284. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27(6):1487—95
285. Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022; 69(2):107-13.
286. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55:622–7.

287. Palatini P, Dorigatti F. Factors Associated with Glomerular Hyperfiltration in the Early Stage of Hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25 (9):1011–101.
288. Schillaci G, Battista F, Pucci G. A review of the role of electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Electrocardiol.* 2012;45(6):617-23.
289. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi B. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur J Heart J.* 2015;16(3):233-71.
292. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR. Noninvasive Doppler Determination of Cardiac Output in Man. Clinical Validation. *Circulation.* 1983; 67:593-602.
293. Hill LK, Sollers JJ, Thayer JF. Resistance reconstructed: estimation of total peripheral resistance from computationally derived cardiac output. *Biomed Sci Instrum.* 2013; 49:216–23.
294. D’Agostino RB, Vasan SR, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 743-53
295. Tangri N, Grams M, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, et al. Multinational Assessment of Accuracy of equation for predicting risk of kidney failure: a meta-analysis. *JAMA* 2016; 315(2):164-74.
296. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020; 97:1117-29.
297. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 24:49-73.
298. Wong ND, Budoff MK, Ferdinand K, Graham IM, Michos ED, Reddy T, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *Am J Prev Cardiol.* 2022; 10: 100335.
299. Touboul PJ, Hennerici MG. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(4):290-6.
300. Kollias A, Xilomenos A. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res.* 2011; 34: 825–30.

301. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML E, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, i sur. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2018; 39(9):763-816.
302. Lu Y, Pechlaner R, Cai J, Yaung H, Huang Z, Yang G, i sur. Trajectories of age-related arterial stiffness in chinese men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(8):870-80.
303. Wu S, Jin C, Li S, Zheng X, Zhang X, Cui L, i sur. Ageing, arterial stiffness and blood pressure association in chinese adults. *Hypertension*. 2019; 73:893-99.
304. Hamczyk M, Nevado R, Baretino A, Fuster V, Andres V. Biological Versus Chronological Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(8): 919-30.
305. Campos- Arias, De Buyezere M L, Chirinos JA, Rietzschel ER, Segers P. Longitudinal Changes of Input Impedance, Pulse Wave Velocity and Wave Refelection in Middle-Aged Population. The Askepios Study. *Hypertension*. 2021; 77:1154–65.
306. Analysis of Vascular Ageing in Arterial Hypertension- Population-based study: preliminary results. *Artery Res*. 2019; 25:3.
307. Kim J, Park J, Kim DS, Kim KS, Jeong JW, Park JC, i sur. Gender Difference in Arterial Stiffness in a Multicenter Cross-Sectional Study: The Korean Arterial Aging Study (KAAS). *Pulse* 2014;2:11-17.
308. Nardin C, Maki-Petaja K, Miles KL, McDonnell BJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB, i sur. Cardiovascular phenotype of elevated blood pressure differs markedly between young males nad females. The Enigma Study. *Hypertension*. 2018; 72:1277-84.
309. Vlachopoulos Ch. Testosteron deficiency: A determinant of aortic stiffness in men. *Atherosclerosis*. 2014; 233:278-83.
310. Yoon B-K, Sung J, Song Y-M. Effects of menopausal hormone therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal Korean women with grade 1 hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Hypertens*. 2021; 27:18
311. Gompel A, Boutouyrie P, Joannides R, Christian-Maitre S, Kearny-Swartz A, Kanz K, i sur. Association of menopause and hormone replacement therapy with large artery remodeling. *Fertil Steril*. 2011; 96(6):1445-50.
312. Su Y, Wang S, Sun J, Zhang Y, Ma S, Li M, i sur. Triglyceride glucose indeks associated with arterial stiffness in chinese community-dwelling elderly. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8.

313. Zhan B, Huang X, Wang J. Association between lipid profiles and arterial stiffness in chinese patients with hypertension: Insight from the CSPPT. *Angiology*. 2019; 70:6.
314. Agbaje A. Aterial stiffness precedes hypertension and metabolic risk in youth: a review. *J Hyperten*. 2020; 40(10):1887-96.
315. Tang B, Luo F, Zhao J. Relationship between body mass indeks and arterial stiffness in a health assessment Chinese population. *Medicine*. 2020;99:3.
316. Fernberg U, Fernström M, Hurtig-Wennlöf A. Arterial stiffness is associated to cardiorespiratory fitness and body mass index in young Swedish adults: The Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24:1809-18.
317. Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Ei-Ichi Toda, Hideki Hashimoto, Ryozo Nagai, Minoru Yamakado, Higher serum uric acid is associated with increased arterial stiffness in Japanese individuals. *Atherosclerosis*. 2007; 192: 131-7.
318. Choi HY, Kim S-h, Choi AR, Kim SG, Kim H, Lee JE, i sur. Hyperuricemia and risk of increased arterial stiffness in healthy women based on health screening in Korean population. *PLoS ONE* 2017; 12(6): e0180406.
319. Cicero AFG, Rosticci M, Fogacci F, Grandi E, D'Addato S, Borgh C. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*. 2017;37: 38-42.
320. Albu A, Para I, Porojan M. Uric Acid and Arterial Stiffness. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16:39-54.
321. Sperling, Johannes; Nilsson, Peter M. Does early life programming influence arterial stiffness and central hemodynamics in adulthood? *J Hypertens*. 2020; 38(3): 481-8.
322. Kowlaski R. Beare R, Doyle LW, Smolich JJ, Cheung M. Elevated blood pressure with reduced left ventricular and aortic dimensions in adolescents born extremely preterm. *J Pediatr*. 2016;172:75-80.
323. Koumaras C, Tziomalos K, Stavrinou E, Katsiki N, Athyros VG, Mikhailidis DP, i sur. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and beta-blockers on markers of arterial stiffness. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 2:74-82.
324. Ghiadoni L, Bruno RM, Stea F, Virdis A, Taddei S. Central blood pressure, arterial stiffness, and wave reflection: new tar- gets of treatment in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2009; 11(3):190–6.
325. Dahlöf B, Sever PS. Prevention of cardiovascular events with an antihyper- tensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-

- Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9489):895–906.
326. Greve AM, Olsen MH. Contrasting hemodynamic mechanisms of losartan- vs. atenolol-based antihypertensive treatment: a LIFE study. *Am J Hypertens*. 2012;25(9):1017–23.
 327. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25.
 328. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The Role of Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018; 25: 137–145.
 329. Laurent S, Chatellier G, Azizi M, Calvet D, Choukroun G, Danchin N, et al. SPARTE study: Normalization of Arterial Stiffness and Cardiovascular Events in Patients With Hypertension at Medium to Very High risk. *Hypertension*. 2021; 78:983-95.
 330. 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.
 331. Hoshida S, Komori T, Ogata Y, Eguchi K, Kario K. Evaluation of central blood pressure in an asian population: Comparison between brachial oscillometry and radial tonometry methods. *Pulse*. 2018; 6: 98–102.
 332. Berukstis A, Jarasunas J, Daskeviciute A. How to interpret 24-h arterial stiffness markers: comparison of 24-h ambulatory Mobil-O-Graph with SphygmoCor office values. *Blood Press Monit*. 2019; 24:93-8.
 333. Ageenkova OA, Purygina MA. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by oscillometry. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7:649–656.
 334. Zhang Y, Agnoletti D. Characteristics of pulse wave velocity in elastic and muscular arteries: a mismatch beyond age. *J Hypertens*. 2013; 31(3):554–9.
 335. Ye C, Pan Y, Xu X. Pulse wave velocity in elastic and muscular arteries: tracking stability and association with anthropometric and hemodynamic measurements. *Hypertens Res*. 2016; 39:786–91.
 336. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension*. 2010; 56:765–773.

337. Polonia J, Amado P, Barbosa L, Nazare J, Silva JA, Bertoquini S, i sur. Morning rise, morning surge and daytime variability of blood pressure and cardiovascular target organ damage. A cross-sectional study in 743 subjects. *Rev Port Cardiol*. 2005; 24:65 – 78.
338. Andreadis EA, Geladari CV, Angelopoulos ET. Morning Surge and Peak Morning Ambulatory Blood Pressure Versus Automated Office Blood Pressure in Predicting Cardiovascular Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26:209–215.
339. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 2010; 56:765–773.
340. Polonia J, Amado P, Barbosa L, Nazare J, Silva JA, Bertoquini S, i sur. Morning rise, morning surge and daytime variability of blood pressure and cardiovascular target organ damage. A cross-sectional study in 743 subjects. *Rev Port Cardiol* 2005; 24:65 – 78.
341. Andreadis EA, Geladari CV, Angelopoulos ET. Morning Surge and Peak Morning Ambulatory Blood Pressure Versus Automated Office Blood Pressure in Predicting Cardiovascular Disease. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019; 26:209–215.
342. Huang YL, Huang WJ, Mai WY, Cai X, Liu Z, Huang H, i sur. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017; 35:677–88
343. Kent ST, Burkholder GA. Mechanisms influencing circadian blood pressure patterns among individuals with HIV. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17:88.
344. Barochiner J, Aparicio LS, Alfie J. Arterial stiffness in treated hypertensive patients with white-coat hypertension. *J Clin Hypertens*. 2017;19(1):6-1
345. Maseko MJ, Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Brooksbank R, Majane OH, Norton GR. Relations between white coat effects and left ventricular mass index or arterial stiffness: role of nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens*. 2013;26(11):1287-1294.
346. Maseko MJ, Woodiwiss AJ, Majane OH, Libhaber CD, Brooksbank R, Norton GR. Isolated increases in in-office pressure account for a significant proportion of nurse-derived blood pressure-target organ relations. *J Hypertens*. 2013; 31(7):1379-86.
347. Silveira A, Mesquita A, Maldonado J, Silva JA, Polónia J. White coat effect in treated and untreated patients with high office blood pressure. Relationship with pulse wave velocity and left ventricular mass index. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(5):517-30.
348. Lantelme P, Milon H, Vernet M, Gayet C. Difference between office and ambulatory blood pressure or real white coat effect: does it matter in terms of prognosis? *J Hypertens*. 2000;18(4):383-9.

349. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 795–6.
350. Papadopoulos DP, Makris TK. Masked hypertension definition, impact, outcomes: a critical review. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 956–63.
351. Ye Ch, Gong J, Ye C, Gong J, Wang T, Luo L, i sur. Relationship between high-normal albuminuria and arterial stiffness in Chinese population. *J Clin Hypertens.* 2020; 22(9):1674-81.
352. Lin C, Tang K, Li C, Liu C-S, Lai M-M, Lin W-Y, i sur. Gender Difference in the Relationship of Albuminuria and Arterial Stiffness in Chinese Adults - a 6.6-Year Follow-Up Longitudinal Study. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43:1479-87.
353. Huang N, Foster MC. Aortic stiffness and change in glomerular filtration rate and albuminuria in older people. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(4): 677–84.
354. Nagarajarao HS, Musani S, Cobb KE. Kidney Function and Aortic Stiffness, Pulsatility, and Endothelial Function in African Americans: The Jackson Heart Study, *Kidney Med.* 2021; 3(5):702-11.
355. Zuo J, Hu Y, Chang G, i sur. Relationship between arterial stiffness and chronic kidney disease in patients with primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 2020; 34:577–85.
356. Dupuis ME, Nadeau-Fredette AC, Madore F. Association of Glomerular Hyperfiltration and Cardiovascular Risk in Middle-Aged Healthy Individuals. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4).
357. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C. Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk, *Kidney Int.* 2007; 71(8):816-21.
358. Kanbay M, Ertuglu LA, Afsar B. Renal hyperfiltration defined by high estimated glomerular filtration rate: A risk factor for cardiovascular disease and mortality. *Diabetes Obes Metabol.* 2019; 21:2368-2383.
359. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3):494-501.
360. Lin L, Kui P, Rui D, Huang X, Sun W, Ding L, i sur. High glomerular filtration rate is associated with arterial stiffness in Chinese population. *J Hypertens.* 2017; 35(2):385-91.
361. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia G, Nunez B. Glomerular hyperfiltration indicates early target organ damage in essential hypertension. *JAMA.* 1990; 264:2775-80.

362. Choi HM, Hyun YY, Lee KB, Kim H. High estimated glomerular filtration rate is associated with coronary artery calcification in middle-aged Korean men without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30:996-1001.
363. Kwon SS, Lee H. Association of glomerular hyperfiltration with carotid artery plaque in the general population, *Atherosclerosis*. 2023; 369: 30-6.
364. Adeva-Andany MM, Fernández-Fernández C, Carneiro-Freire N, Castro-Quintela E, Pedre-Piñeiro A, Seco-Filgueira M. Insulin resistance underlies the elevated cardiovascular risk associated with kidney disease and glomerular hyperfiltration. *Rev Cardiovasc Med*. 2020; 21(1):41–56.
365. Taal MW, Sigrist MK, Fakis A, Fluck RJ, McIntyre CW. Markers of arterial stiffness are reisk factors for progression to end-stage renal disease among patients with chronic kidney stages 4 and 5. *Nephron Clin Pract*. 2007; 107:177-81.
366. Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacqout C, MaruaniG, i sur. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular event sin chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012; 60:1451-7.
367. McEniery CM, Sharon Wallace Y. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005; 46:221–6.
368. Yucel C, Demir S, Demir M, Tufenk M, Nas K, Molnar F, i sur. Left ventricula hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. *Bratisl Med J*. 2015; 116(12):714-8.
369. Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Mera RM. The association between aortic arterial stiffness, carotid intima-media thickness and carotid plaques in community-dwelling older adults: A population-based study. *Vascular*. 2020; 28(4):405-12.
370. Zureik M, Mohammed T, Adamopoulos C. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness are indepedently associated with aortic stiffness. *J Hypertens*. 2002; 20(1):85-93.
371. Sun P. Noninvasive central systolic blood pressure, not peripheral systolic blood pressure, independently predicts teh progression of carotid intima-media thickness in a Chinese community based population. *Hypertens Res*. 2019; 42:392-9.
372. Zahner GJ, Gruendl M, Spaulding K, Schaller MS, Hills NK, Gasper WJ, i sur. Association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by radial artery tonometry. *J Vasc Surg*. 2017; 66(85):1518-26.

373. Zagura M, Kals J, Kilk K, Serg M, Kampus P, Eha J, i sur.. Metabolomic signature of arterial stiffness in male patients with peripheral arterial disease. *Hypertens Res.* 2015; 38: 840–846.
374. Kals J, Kampus P, Kals M, Pulges A, Teesalu R, Zilmer M. Effects of stimulation of nitric oxide synthesis on large artery stiffness in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 2006; 185(2):368-74.
375. Kim HM, Rhee TM, Kim HL. Integrated approach of brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk scores for predicting the risk of cardiovascular events. *PLOS ONE* 2022; 17(4).
376. Jin L, Chen J, Zhang M, Sha Li, Cao M, Tong L, i sur. Relationship of Arterial Stiffness and Central Hemodynamics with Cardiovascular Risk in Hypertension. *Am J Hypertens.* 2023; 36(4):201-8.
377. Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodriguez J, Rodriguez-Sanches L, Recio-Rodriques JI, i sur. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study, *Revista Española de Cardiología (English Edition).* 2020; 73:1.
378. Niiranen T, Kalesan B. Relative contributions of pulse pressure and arterial stiffness to cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2019; 73:3.
379. Laurent S, Boutouryie P, Gautier I, Laloux P, Guize L, Ducimetiere P, i sur. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2001; 37:1236-41.
380. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanidis C. Prediction of Cardiovascular Events and All- Cause Mortality with Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55:1318-27.
381. Ben-Sholmo Y, Spears M, Boustread C, i sur. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:636-46.
382. Ntineri A, Kollias A, Bountzona I, Servos G, Moysakis I, Destounis A, i sur. Twenty-four-hour ambulatory central blood pressure in adolescents and young adults: association with peripheral blood pressure and preclinical organ damage. *J Hypertens.* 2020; 38:1980-88.
383. Blanch P, Amario P, Olivares A. Association of either left ventricular hypertrophy or diastolic dysfunction with 24-hour central and peripheral blood pressure. *Am J Hypertens.* 2019; 31: 12.

11. ŽIVOTOPIS

Vladimir Prelević je rođen 18.12.1984. u Podgorici. Osnovnu školu i Gimnaziju „Slobodan Škerović“ završio je u Podgorici. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Crnoj Gori.

Zaposlen je na Klinici za nefrologiju, Kliničkog centra Crne Gore od 2013. godine. Specijalizaciju iz nefrologije završio je na Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, KBC Zagreb 2023. godine.

Znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisao je 2019. godine a sve ispite položio 2022. godine. Završio je i poslijediplomski specijalistički studij iz nefrologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno je sudjelovao na brojnim nacionalnim i međunarodnim stručnim i znanstvenim skupovima te pohađao radionice iz područja nefrologije i hipertenzijologije između ostalog i na ljetnjoj školi hipertenzije „ESH Summer School“ 2021. godine u Srbiji, te prestižnom tečaju iz akutnog oštećenja bubrega u Vincenzi 2019. godine.

Autor je ili koautor blizu 30 stručnih radova (od toga prvi autor u 8 radova u CC časopisima). Za istraživanje iz svog doktorata „Krutost krvnih žila i rizik za pogoršanje bubrežne funkcije“ laureat je Hrvatskog društva za aterosklerozu za 2023. godinu.

Član je Hrvatske lige za hipertenziju, Hrvatskog društva za bubrege, Evropske asocijacije za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega (ERA-EDTA), Evropskog društva za hipertenziju (ESH).

Govori crnogorski i engleski jezik, a služi se njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme proučava povijest umjetnosti.