

Serumske koncentracije LOX-1 u bolesnika s arterijskom hipertenzijom

Šabašov, Pascal Daniel

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:783612>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-04**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Pascal Daniel Šabašov

**SERUMSKE KONCENTRACIJE LOX-1
U BOLESNIKA S ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM**

Diplomski rad

Akadska godina 2022./2023.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2023.

SADRŽAJ

| | | |
|----------|---|----|
| 1. | UVOD..... | 1 |
| 1.1. | Arterijska hipertenzija..... | 2 |
| 1.1.1. | Epidemiologija..... | 2 |
| 1.1.2. | Rizični faktori za nastanak arterijske hipertenzije..... | 4 |
| 1.1.3. | Patofiziologija arterijske hipertenzije..... | 4 |
| 1.1.3.1. | Intravaskularni volumen..... | 4 |
| 1.1.3.2. | Autonomni živčani sustav..... | 5 |
| 1.1.3.3. | Renin-angiotenzin-aldosteron sustav..... | 6 |
| 1.1.3.4. | Natriuretski peptidi..... | 9 |
| 1.1.3.5. | Endotel krvnih žila..... | 10 |
| 1.1.3.6. | Imunosni mehanizmi, upala i oksidativni stres..... | 11 |
| 1.1.4. | Patofiziološke posljedice hipertenzije..... | 13 |
| 1.1.4.1. | Posljedice na srce..... | 13 |
| 1.1.4.2. | Posljedice na mozak..... | 14 |
| 1.1.4.3. | Posljedice na bubrege..... | 14 |
| 1.1.4.4. | Posljedice na periferne arterije..... | 15 |
| 1.1.5. | Dijagnostika arterijske hipertenzije..... | 15 |
| 1.1.6. | Nefarmakološko liječenje arterijske hipertenzije - Promjene načina života..... | 20 |
| 1.1.6.1. | Ograničvanje unosa soli..... | 20 |
| 1.1.6.2. | Povećani unos kalija..... | 21 |
| 1.1.6.3. | Umjerena konzumacija alkohola..... | 21 |
| 1.1.6.4. | Smanjenje tjelesne mase..... | 21 |
| 1.1.6.5. | Redovita tjelesna aktivnost..... | 22 |
| 1.1.7. | Farmakološko liječenje arterijske hipertenzije..... | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 1.2. LOX-1..... | 24 |
| 1.2.1. Interakcija ox-LDL i RAS u hipertenziji..... | 25 |
| 1.2.2. Regulacija LOX-1..... | 25 |
| 1.2.3. Učinci LOX-1..... | 26 |
| 1.2.3.1. Učinak na endotelne stanice..... | 26 |
| 1.2.3.2. Učinak na makrofage..... | 29 |
| 1.2.3.3. Učinak na glatke mišićne stanice..... | 31 |
| 1.2.3.4. Učinak na trombocite i fibroblaste..... | 32 |
| 1.2.4. LOX-1 kao dijagnostički marker i terapijski cilj..... | 33 |
| 1.2.5. LOX-1 inhibitori..... | 33 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA..... | 35 |
| 3. ISPITANICI I POSTUPCI..... | 37 |
| 4. REZULTATI..... | 40 |
| 5. RASPRAVA..... | 45 |
| 6. ZAKLJUČCI..... | 49 |
| 7. LITERATURA..... | 51 |
| 8. SAŽETAK..... | 67 |
| 9. SUMMARY..... | 69 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 71 |

*Od srca se zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću
na ukazanoj prilici da izradim diplomski rad pod njegovim mentorstvom.*

POPIS KRATICA

AH - Arterijska hipertenzija

KV - Kardiovaskularni

SMV - Srčani minutni volumen

NaCl - Natrijev klorid

RAAS - Renin-angiotenzin-aldosteron sustav

Ang II - Angiotenzin II

AT1R - Angiotenzin II tipa 1 receptor

AT2R - Angiotenzin II tipa 2 receptor

ACE2 - Angiotenzin-konvertirajući enzim 2

Ang-(1-7) - Angiotenzin-(1-7)

MAPK - Mitogen-aktivirana protein kinaza

PI3K-AKT - Fosfatidilinozitol-3-kinaza

NADPH - Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

TGF- β 1 - Transformirajući čimbenik rasta beta1

EGF - Epidermalni čimbenik rasta

NF- κ B - Nuklearni čimbenik kapa-lakih lanaca aktiviranih B stanica

NP - Natriuretski peptid

NPR - Natriuretski peptid receptori

cGMP - Ciklički gvanozin-monofosfat

SNP - Polimorfizam jednog nukleotida

Pro-ANP - Proatrijski natrijuretski peptid

NT-proBNP - N-terminalni moždani natrijuretski peptid

NO - Dušikov oksid

PGI2 - Prostaciklin 2

ET-1 - Endotelin-1

eNOS - Endotelijalna sintetaza dušikovog oksida

IFN- γ - Interferon- γ

TNF α - Faktor tumorske nekroze-alfa

PAB - Periferna arterijska bolest

KMAT - Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

SBP - Sistolički krvni tlak

DBP - Dijastolički krvni tlak

ARB - Blokatori receptora angiotenzina

ox-LDL - Oksidirani lipoprotein niske gustoće

LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1

ROS - Reaktivni kisikovi radikali

VCAM-1 - Vaskularna stanična adhezijska molekula-1

MCP-1 - Monocitni kemotaksijski-protein-1

ICAM-1 - Intracelularna adhezijska molekula 1

miRNA - Mikro-ribonukleinska kiselina

CRP - C reaktivni protein

ITM - Indeks tjelesne mase

LDL – Lipoprotein niske gustoće

1. UVOD

1.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (AH), obično poznata kao visoki krvni tlak, kronično je zdravstveno stanje koje pogađa značajan udio svjetske populacije (1). Esencijalna (primarna ili idiopatska) hipertenzija, čini većinu slučajeva AH i karakteriziraju je trajno povišene razine krvnog tlaka bez ikakvog prepoznatljivog uzroka ili zdravstvenog stanja. AH je povezana s povećanom stopom obolijevanja i smrtnosti od kardiovaskularnih (KV) bolesti.

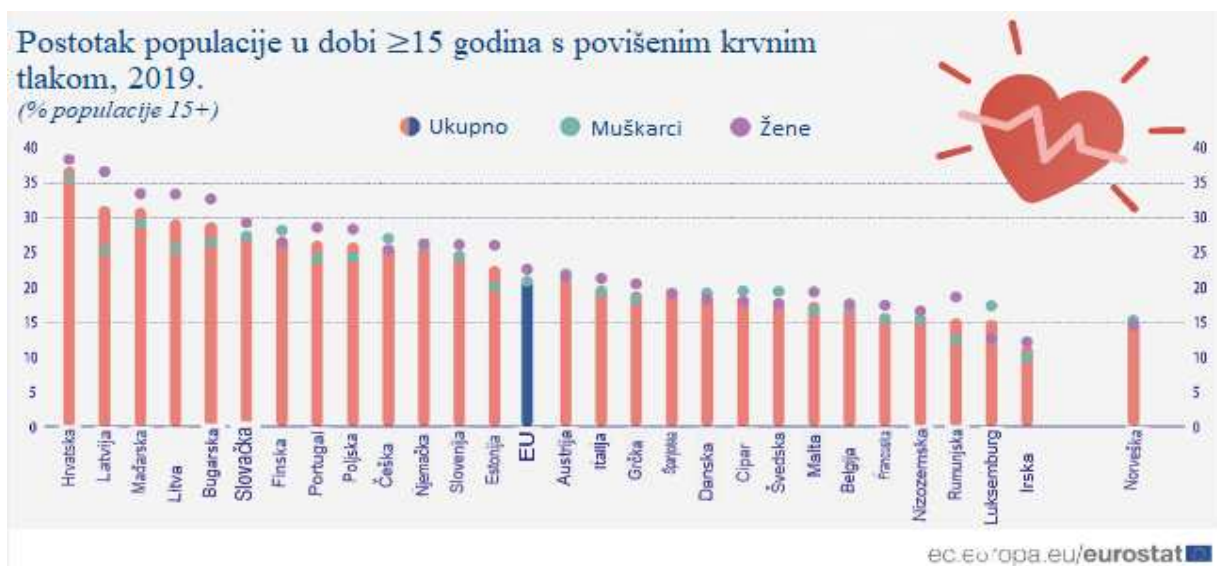
1.1.1. Epidemiologija

AH je prisutna u gotovo svakom kutku zemaljske kugle, a podaci o prevalenciji razlikuju se među državama pa čak i među subpopulacijama unutar iste zemlje. U SAD-u na temelju kriterija za definiranje hipertenzije prije 2018. godine oko 78 milijuna odraslih osoba je imalo AH. Prevalencija hipertenzije je 33,5% u Afroamerikanaca, 28,9% među bijelcima, a 20,7% u Hispanoamerikanaca. U općoj populaciji u dobi ≥ 60 godina, prevalencija je 65,4%. U Afroamerikanaca, AH se javlja ranije, općenito je teža i rezultira većim stopama morbiditeta i mortaliteta (1). Postotak populacije u dobi ≥ 15 godina s povišenim krvnim tlakom u 2019. godini je prikazan na Slici 1.

Među europskim zemljama najveći udio stanovništva s povišenim krvnim tlakom zabilježen je u Hrvatskoj (37% osoba u dobi ≥ 15 godina), te podjednako u Latviji i Mađarskoj (32%). Nasuprot tome, najmanje AH je u Irskoj (12%), Luksemburgu, Rumunjskoj i Nizozemskoj (16%). U 2019. godini udio žena u Europi koje su imale visoki krvni tlak bio je nešto veći od udjela muškaraca (23% u odnosu na 21%). Najveći udio žena s povišenim krvnim tlakom zabilježen je u Hrvatskoj (38%), Latviji (37%) i Mađarskoj (34%). S druge strane, najveći udio muškaraca s povišenim krvnim tlakom zabilježen je u Hrvatskoj (36%), Mađarskoj (29%) i Finskoj (28%) (2).

Bolesti srca i krvnih žila vodeći su uzrok smrti u cijelome svijetu. U Hrvatskoj su također na vrhu ljestvice smrtnosti i od njih je 2016. godine umrlo 23.190 osoba, odnosno 45% od ukupno umrlih. Analiza po spolu pokazuje da su uzrok smrti 50,1% umrlih žena (13 136) i 39,7% umrlih muškaraca (10 054). Vodeće dijagnostičke podskupine su ishemijska bolest srca s udjelom od 20,2 % (10 396) i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 12,8 % (6 594) u

ukupnom mortalitetu. Posljednjih 15-tak godina prisutan je pozitivan trend smanjenja smrtnosti od KV bolesti u Hrvatskoj, što je izraženije za cerebrovaskularne bolesti, nego za ishemijsku bolest. Po mortalitetu od KV bolesti Hrvatska sa standardiziranom stopom smrtnosti od 314/100.000 spada među zemlje u Europi koje imaju srednje visoke stope smrtnosti. Prosjek za zemlje Europske regije iznosi 332,7/100.000, a za zemlje EU 192,1/100.000, a raspon stopa za zemlje EU je od 101-541/100.000 (Francuska-Bugarska). U usporedbi sa susjednim državama RH ima višu stopu smrtnosti od Republike Slovenije 218, Austrije 187, Italije 159/100.000, a nižu stopu od npr. Mađarske – 380/100.000 (3).



Slika 1. Postotak populacije u dobi ≥ 15 godina s povišenim krvnim tlakom, 2019.

Preuzeto i prilagođeno iz: Products Eurostat News – Eurostat. Dostupno na <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210929-1>

1.1.2. Rizični faktori za nastanak arterijske hipertenzije

AH je povezana s mnogo poznatih rizičnih čimbenika. Primjerice, rizik za razvoj AH raste s dobi (4). Otprilike do 64. godine AH je češća u muškaraca dok žene imaju veću vjerojatnost da će je razviti nakon 65. godine. Rizik od AH je veći za osobe koje imaju opterećenu obiteljsku anamnezu na AH. Poznato je da pretilost, nedovoljna tjelesna aktivnost, konzumacija alkohola i pušenje povećavaju rizik od nastanka AH. Kronične bolesti bubrega, dijabetes, trudnoća i apneja za vrijeme spavanja neka su od stanja koja su također povezana s AH (4).

1.1.3. Patofiziologija arterijske hipertenzije

Za razumijevanje patofiziologije i mogućnosti liječenja AH, važno je razumjeti čimbenike uključene u regulaciju arterijskog tlaka. Srčani minutni volumen (SMV) i periferni otpor dvije su determinante arterijskog tlaka. SMV određen je udarnim volumenom i frekvencijom srca. Udarni volumen povezan je s kontraktilnošću miokarda i veličinom vaskularnog odjeljka. Periferni otpor određen je funkcionalnim i anatomskim promjenama u malim arterijama (promjer lumena 100-400 μm) i arteriolama (1).

1.1.3.1. Intravaskularni volumen

Natrij je pretežno izvanstanični ion i predstavlja primarnu determinantu volumena izvanstanične tekućine (1). Učinak natrija na tlak ostvaruje se u spoju s kloridom dok nekloridne soli natrija imaju mali ili nikakav učinak na krvni tlak. Visoka koncentracija natrija u plazmi potiče zadržavanje vode, što rezultira povećanjem volumena krvi i krvnog tlaka. Kada unos natrijevog klorida (NaCl) premašuje kapacitet bubrega za izlučivanje natrija, vaskularni volumen se u početku može proširiti, a SMV se poveća. Ovo početno povišenje krvnog tlaka kao odgovor na povećanje vaskularnog volumena može biti povezano s većim SMV-om, no s vremenom se povećava periferni otpor i SMV se vraća u normalu. Jasno je da NaCl može aktivirati niz neuralnih, endokrinih/parakrinih i vaskularnih mehanizama koji imaju mogućnost povećanja arterijskog tlaka (1). Za razliku od mehanizama koji brzo prilagođavaju

tlak iz trenutka u trenutak poput krvnih žila i srca, dugoročna regulacija krvnog tlaka usko je povezana s homeostazom soli i vode. Ključni element ovog sustava povratnih informacija je učinak povišenog krvnog tlaka na povećanje izlučivanja natrija/vode putem bubrega, tzv. tlačna diureza/natriureza. Iako je poremećena natriureza potrebna za održavanje kronične hipertenzije, zadržavanje natrija ne mora uvijek povisiti krvni tlak. U patofiziološkim stanjima kao što su kronično zatajenje srca i ciroza, zadržavanje soli i vode javlja se bez hipertenzije. U tim slučajevima retencija soli i vode posljedica je kompenzacijskih mehanizama zbog neadekvatne srčane ili vaskularne funkcije koje smanjenju krvni tlak (5).

1.1.3.2. Autonomni živčani sustav

Fiziološke studije su dokumentirale ključnu ulogu autonomnog živčanog sustava u modulaciji KV funkcija i u kontroli krvnog tlaka, kako u mirovanju tako i kao odgovor na podražaje iz okoline. Eksperimentalna i klinička istraživanja testirala su hipotezu da su podrijetlo, progresija i ishod ljudske AH povezani s disfunkcionalnom autonomnom KV kontrolom, a posebno s abnormalnom aktivacijom simpatičkog djela (6). Da je AH posljedica poremećaja simpatičke i parasimpatičke KV regulacije jedna je od najpriznatijih i najprovjerenijih hipoteza u KV istraživanjima. U životinjskim modelima hipertenzije i povećana aktivnost simpatičkog živca i smanjenje vagalnog srčanog tonusa povezani su i odgovorni za pojavu i održavanje visokog krvnog tlaka, pri čemu se njihova uloga proširuje na posljedice povezane s hipertenzijom (7-9).

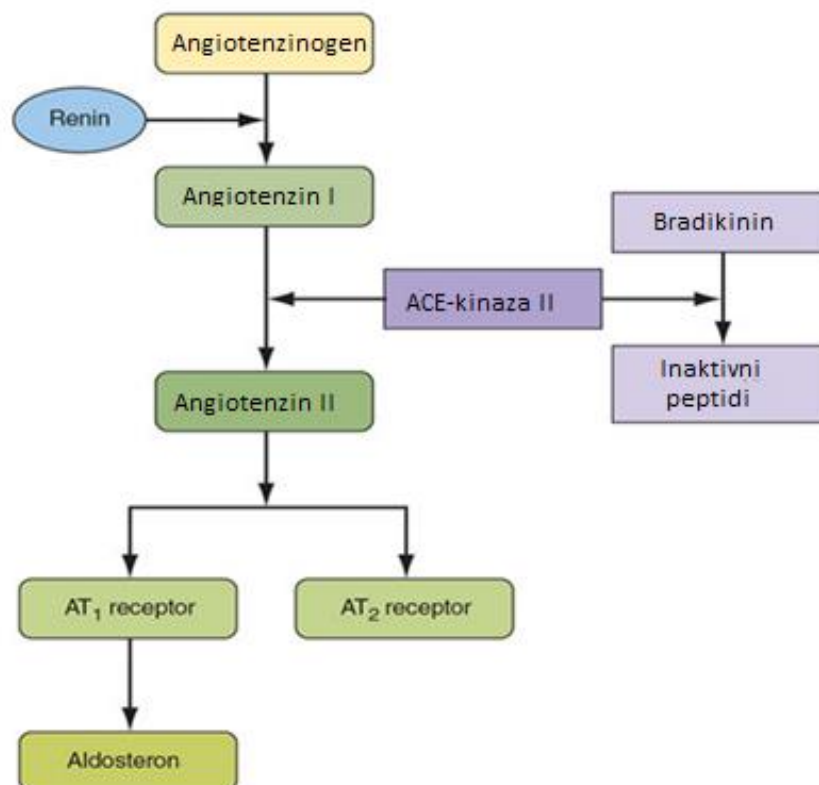
U autonomnoj disfunkciji u prehipertenziji abnormalna povećanja cirkulirajućih razina adrenergičkih neurotransmitera noradrenalina i adrenalina u plazmi opetovano su pokazana u normotenzivnih osoba s opterećujućom obiteljskom anamnezom na AH. Štoviše, te se abnormalnosti mogu otkriti kada se mjere tijekom manevara koji aktiviraju autonomnu KV kontrolu (10). Uz to, studije pokazuju da se obrasci kompenzacijske simpatičko-parasimpatičke regulacije razlikuju između Afroamerikanaca i bjelačke američke populacije (11,12). U mikroneurografskim studijama čiji je cilj bio kvantificirati promet postganglijskih simpatičkih živaca u cirkulaciji skeletnih mišića uključujući normotenzivne kontrole, pokazalo se da su i broj i amplituda simpatičkih izbijanja veći ne samo u osoba s opterećujućom obiteljskom anamnezom na AH (13) nego i u onih s AH zbog bijele kute i maskirane hipertenzije (14-17). Prema tome, centralna simpatička hiperaktivnost prisutna je u pojedinaca predisponiranih za

razvoj visokog krvnog tlaka zbog genetske podloge, ali i kod specifičnog fenotipa krvnog tlaka. Zanimljivo je da će ova simpatička hiperaktivnost vjerojatno biti popraćena oslabljenim vagalnim utjecajem na srce. Dokazi za navedeno dolaze iz studija na normotenzivnom potomstvu roditelja s hipertenzijom koji imaju smanjenje niskofrekventnih fluktuacija u brzini otkucaja srca (18,19). Dakle, oba dijela autonomnog živčanog sustava mogu biti promijenjeni u pojedinaca koji imaju veći rizik od razvoja AH, čak i kada se abnormalnost krvnog tlaka još ne može otkriti. Predloženo je nekoliko mehanizama za objašnjenje simpatičke hiperaktivnosti koja se vidi u osoba s esencijalnom hipertenzijom. Jedna hipoteza je da hiperaktivnost ovisi o pretjeranom adrenergičkom odgovoru na podražaje iz okoline, što u početku dovodi do veće varijabilnosti krvnog tlaka, a kasnije do dugotrajnog hipertenzivnog stanja (20). Također je predloženo da simpatička hiperaktivnost potječe od smanjenog inhibitornog utjecaja arterijskih baroreceptora jer stanično oštećenje ili ukrućenje arterijske stijenke gdje su ti baroreceptori smješteni smanjuje njihovu reakciju na promjene krvnog tlaka. U nekoliko životinjskih vrsta, međutim, arterijska baroreceptorska denervacija je praćena značajnim povećanjem varijabilnosti krvnog tlaka, s malim ili nikakvim promjenama u dugoročnim srednjim vrijednostima krvnog tlaka (21-23). Sukladno tome, smatra se da je ovaj refleksni mehanizam više uključen u stabilizaciju krvnog tlaka nego u određivanju njegovih prosječnih razina (24). Nadalje, u hipertenzivnih ljudi, arterijski barorefleks gubi velik dio svoje sposobnosti kontrole otkucaja srca, ali nastavlja učinkovito modulirati krvni tlak i simpatičku aktivnost. Stimulacija kemoreceptora odavno je predložena kao uzrok hipertenzije (25). Dokazi o njegovoj potencijalnoj ulozi simpatostimulirajućeg čimbenika nedavno su ojačani opažanjem da je hipoksija važna za povećanu simpatičku aktivnost koja se vidi u osoba s apnejom za vrijeme spavanja, stanjem koje se često povezuje s pretilošću (26). Najnoviji su i dokazi iz studija na životinjama i ljudima da inzulin i leptin povećavaju postganglijski simpatički odgovor (27).

1.1.3.3. Renin-angiotenzin-aldosteron sustav

Renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS) jedan je od najmoćnijih sustava u tijelu za reguliranje ravnoteže natrija i krvnog tlaka što dokazuje učinkovitost blokatora RAAS-a u smanjenju reapsorpcije natrija u bubrežnim tubulima i snižavanju krvnog tlaka u normotenzivnih kao i hipertenzivnih osoba (5). Iako RAAS ima mnogo komponenti, njegovi najvažniji učinci na izlučivanje natrija i kroničnu regulaciju krvnog tlaka vrše angiotenzin II (Ang II) i aldosteron. Ang II i aldosteron snažno povećavaju reapsorpciju natrija, dok Ang II

također ima važne bubrežne hemodinamske učinke koji doprinose njegovom antinatriuretskom djelovanju i dugoročnoj regulaciji krvnog tlaka (5). Renin je aspartil proteaza koja se sintetizira kao enzimatski neaktivan prekursor, prorenin. Većina renina u cirkulaciji se sintetizira u bubrežnoj aferentnoj arterioli. Prorenin se može izlučiti izravno u cirkulaciju ili se može aktivirati unutar sekretornih stanica i osloboditi kao aktivni renin. Tri su primarna podražaja za lučenje renina: 1. smanjen transport NaCl u distalnom dijelu debelog uzlaznog kraka Henleove petlje koji se naslanja na odgovarajuću aferentnu arteriolu (makula densa), 2. smanjeni pritisak ili istežanje unutar bubrežne aferentne arteriole (baroreceptorski mehanizam), i 3. stimulacija simpatičkog živčanog sustava koji izlučuje renin putem $\beta 1$ adrenoreceptora. Obrnuto, lučenje renina inhibirano je povećanim transportom NaCl u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje, pojačanim rastežanjem unutar bubrežne aferentne arteriole, blokada $\beta 1$ adrenoreceptora te prisutnost Ang II. U cirkulaciji, aktivni renin cijepa supstrat, angiotenzinogen, za stvaranje neaktivnog dekapeptida, angiotenzina I (Slika 2.). Pretvarajući enzim, smješten prvenstveno, ali ne i isključivo u plućnoj cirkulaciji, pretvara angiotenzin I na aktivni oktapeptid, angiotenzin II, otpuštanjem C-terminalnog histidil-leucin dipeptida. Isti konvertirajući enzim cijepa niz drugih peptida, uključujući i time inaktivaciju vazodilatatora bradikinina. Ang II djeluje primarno preko angiotenzin II tipa 1 receptora (AT1R) na staničnim membranama. Ang II je snažan regulator tlaka i primarni je faktor za sekreciju aldosterona u zoni glomerulosa nadbubrežne žlijezde. Koristeći razne kaskade prijenosa signala, vjeruje se da AT1R najviše posreduje funkciji Ang II, što rezultira hipertenzijom, KV remodeliranje i oštećenje krajnjih organa. Angiotenzin II tipa 2 receptor (AT2R) ima suprotne funkcionalne učinke od AT1R. AT2R izaziva vazodilataciju, izlučivanje natrija i inhibiciju staničnog rasta i formiranje matriksa. AT2R može poboljšati krvožilni sustav stimuliranjem apoptoze glatkih mišićnih stanica i regulacijom glomerularne filtracije. AT1R blokada izaziva povećanje aktivnosti AT2R (1).



Slika 2. Renin-angiotenzin-aldosteron sustav.

Preuzeto i prilagođeno iz: Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM. Harrison's principles of Internal Medicine. 21. izdanje. London: McGraw-Hill; 2022. 7631-32. Kratice: ACE2 - Angiotenzin-konvertirajući enzim 2, AT1R - Angiotenzin II tipa 1 receptor, AT2R - Angiotenzin II tipa 2 receptor.

Angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) pojavio se kao ključni igrač u patofiziologiji AH, KV i bubrežne bolesti zbog njegove uloge u metaboliziranju angiotenzina II u angiotenzin-(1-7) (Ang-(1-7)). Ang-(1-7) izaziva diurezu, natriurezu, regionalnu i sustavnu vazodilataciju, te ima antiproliferativne učinke i učinke protiv rasta vaskularnih glatkih mišićnih stanica, srčanih miocita te fibroblasta kao i glomerularnih i proksimalnih tubularnih stanica. Ang-(1-7) uz navedeno ima i kardiorenalne zaštitne učinke koji su posredovani mas receptorom kroz signalne putove koji uključuju mitogen-aktiviranu protein kinazu (MAPK), fosfatidilinozitol-3-kinazu (PI3K-AKT), nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidazu, transformirajući čimbenik rasta beta 1 (engl. *Transforming growth factor beta 1*, TGF- β 1), epidermalni čimbenik rasta (engl. *Epidermal growth factor*, EGF) receptor i aktivnost nuklearnog čimbenika kapa-laganih-lanaca aktiviranih B stanica (engl. *Nuclear factor kappa-*

light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B). Pokazalo se da ACE inhibitori i antagonisti AT1 receptora povećavaju razinu Ang-(1-7) u plazmi i urinu normotenzivnih životinja i pojačavaju bubrežnu aktivnost ACE2. Studije na glodavcima i ljudima s nedijabetičnom bubrežnom bolešću sugeriraju da pojačana regulacija ACE2 može odgoditi napredovanje bolesti bubrega (28). Aldosteron, posljedna sastavnica RAAS-a, pridonosi regulaciji arterijskog tlaka i ravnoteži natrija i kalija u plazmi djelujući primarno na mineralokortikoidne receptore u distalnim tubulima i sabirnim kanalčićima nefrona. Aldosteron pokazuje genomske i negenomske učinke na KV i bubrežni sustav. Genomski učinci su oni posredovani transkripcijom gena i treba 60 do 90 minuta nakon što se aktivira mineralokortikoidni receptor. Genomski učinci aldosterona uključuju sintezu i umetanje Na⁺/K⁺-ATPaze u bazolateralnu membranu kao i natrijeve kanale osjetljive na amilorid u luminalnoj membrani glavnih stanica, što dovodi do povećanja bubrežne reapsorpcija natrija i sekrecija kalija. Iako membranski receptor i mehanizmi stanične signalizacije su odgovorni za negenomsko djelovanje aldosterona, nisu dobro proučeni, ti učinci su brzi. Npr. aldosteron može aktivirati izmjenjivač Na⁺-H⁺ u glatkim krvnim žilama mišića za manje od četiri minute (5).

1.1.3.4. Natriuretski peptidi

Izvorno identificirani kao komponente sekretornih granula u tkivu atrija (29,30), natriuretski čimbenici - natriuretski peptidi (NP) A i B funkcioniraju kao hormoni koje stvara miokard s višestrukim biološkim učincima na različita ciljna tkiva. Članovi obitelji NP aktiviraju receptore vezane za membranu nazvane NP receptori (NPR). Nakon aktivacije vezanjem NP, NPR funkcioniraju kao gvanilat ciklaze koje kataliziraju unutarstanično stvaranje cikličkog gvanozin-monofosfata (cGMP) (31). Ovaj cGMP modulira efektorske proteine uključujući ionske kanale, cGMP-regulirane fosfodiesteraze, itd. (32). Aktivacija NPR regulira mnoštvo fizioloških procesa specifičnih za tkivo, uključujući relaksaciju arteriola, promicanje natriureze i izravnu inhibiciju hipertrofije miokarda i fibroze. Povezani peptid urodilatin, proizvod gena za atrijski natriuretski peptid, podvrgava se različitoj obradi u bubrežnom tkivu i sadrži dodatne aminokiseline, što ga može učiniti snažnijim u induciranju bubrežne natriureze i otpornosti na enzimsku razgradnju endopeptidazama (31,33). Natriuretski peptidi povećavaju brzinu glomerularne filtracije putem povećanje tonusa eferentne arteriole u stanjima povećanog volumena i inhibiraju bubrežnu reapsorpciju natrija kroz izravne i neizravne učinke. Izravno djelovanje uključuje smanjenje aktivnosti kotransportera natrij-glukoze u proksimalnom

tubulu, smanjenje ekspresije Na-ATPaze, i inhibiciju epitelnog kanala za natrij u distalnom nefronu. Neizravno djelovanje uključuje inhibiciju otpuštanja aldosterona i renina. Nedostatak NP, potiče hipertenziju, inzulinsku rezistenciju i dijabetes melitus tipa 2. Pretilost je povezana s relativnim nedostatkom NP, vjerojatno preko pojačane regulacije receptora za sakupljanje NP u masnom tkivu. Metabolički učinci NP i njihov terapijski potencijal za metabolički sindrom su nedavno opisani (34,35). Analiza 2,5 milijuna genotipiziranih polimorfizama jednog nukleotida u 69 395 osoba europskog podrijetla iz 29 studija pokazalo je da većina polimorfizama jednog nukleotida (engl. *Single nucleotide polymorphism*, SNP) povezanih s regulacijom krvnog tlaka i KV rizikom uključuje NP (36). Novija studija analizirala je 28272 SNP-a u 201529 jedinki europskog podrijetla, a genotipovi od dodatnih 140886 pojedinaca korišteni su za validaciju. Studija je identificirala 66 lokusa s ulogom u kontroli krvnog tlaka kroz modulaciju vaskularnog tonusa (37). Korin je serinska proteaza koja se eksprimira u srcu i pretvara proatrijski natriuretski peptid (pro-ANP) i N-terminalni moždani natriuretski peptid (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) na njihove aktivne oblike. Nedostatak korina je povezan s preopterećenjem natrijem, zatajenjem srca i hipertenzijom osjetljivom na sol (38). Nadalje, kliničke studije su uočile povezanost između određenih polimorfizama gena korin i rizika za preeklampsiju i hipertenziju osobito među Afroamerikancima, ali ne i među kineskim stanovništvom (39).

1.1.3.5. Endotel krvnih žila

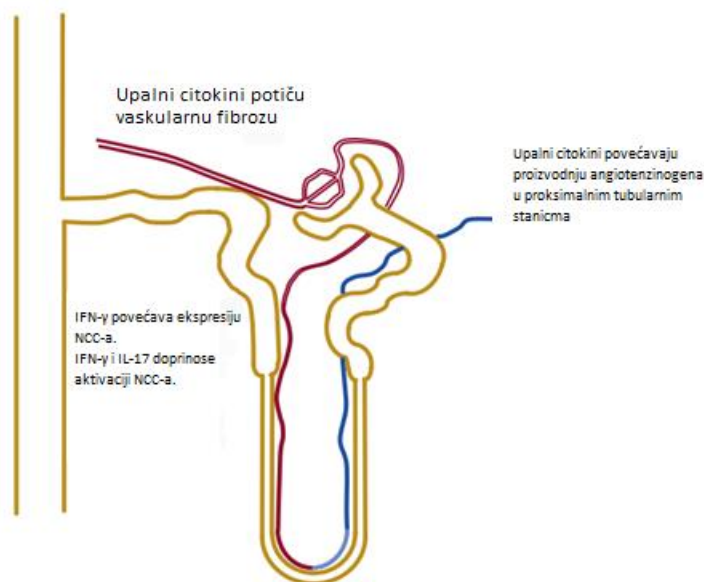
Endotel ima važnu ulogu u patogenezi hipertenzije. U njemu se sintetizira niz vazoaktivnih tvari od kojih su najvažniji: dušikov oksid (NO), prostaciklin 2 (PGI₂) i endotelin-1 (ET-1). Kontinuirano oslobađanje NO iz endotela određuje tonus perifernih krvnih žila. Sustavnom inhibicijom sinteze ili uklanjanjem NO kroz oksidativni stres uzrokuje porast arterijskog krvnog tlaka (40). Endotelne stanice kontinuirano otpuštaju NO kao odgovor na stres, što dovodi do opuštanja glatkih mišićnih stanica krvnih žila aktiviranjem enzima gvanilat ciklaze i stvaranjem intracelularnog cikličkog gvanozin monofosfata (40,41). Prekid sinteze dušikovog oksida inhibicijom enzima endotelijalne sintetaze dušikovog oksida (engl. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) rezultira povišenjem krvnog tlaka i razvojem hipertenzije u životinja i ljudi. Istraživanja za procjenu aktivnosti NO u ljudi koristeći ultrazvučnu procjenu vazodilatacije protoka brahijalne arterije (engl. *brachial artery flow-mediated vasodilation*) i mjerenje koncentracije NO metabolita u urinu, pokazale su smanjenje

proizvodnje te molekule u bolesnika s hipertenzijom u usporedbi s normotenzivnim kontrolama (42,43). Moćni vazodilatator PGI 2 poznat je i kao najpotentniji endogeni inhibitor agregacije trombocita. PGI 2 je cirkulirajući hormon koji se kontinuirano otpušta iz pluća u arterijsku cirkulaciju. Cirkulirajući trombociti su stoga stalno podvrgnuti stimulaciji prostaciklinom i preko ovog mehanizma kontrolira se agregacija trombocita in vivo (44). Endotelin 1 je potentan vazokonstriktor koji aktivira ET-A receptore u vaskularnom glatkom mišiću (45). Cirkulirajuće koncentracije ET-1 nisu dosljedno povišen u hipertenziji, ali postoji proces povećanja osjetljivosti na vazokonstriktorne učinke ET-1 u hipertenzivnih subjekata (45). Ostale vazodilatacijske tvari poput peptida srodnog genu kalcitonina, adrenomedulin i tvar P djeluju primarno povećavajući oslobađanje NO iz endotelnih stanica. Hormon gastrointestinalnog sustava, glukagonu sličan peptid-1 koji regulira glukozu, isto posjeduje vazodilatacijska svojstva. Ravnotežom ovih čimbenika, zajedno s NO i ET-1, određuje se konačni učinak na vaskularni tonus (45-48).

1.1.3.6. Imunosni mehanizmi, upala i oksidativni stres

U proteklih nekoliko godina postalo je očito da je hipertenzija često popraćena upalnim procesom u kojem se uključuju imunološke stanice i mijenjaju funkciju i strukturu bubrega i krvožilnog sustava. Upala je biološki odgovor na invaziju organizama, iritacije ili ozljedu, a ključna je za borbu protiv mikroorganizama, stranih tijela i neoplazmi. Nažalost, upala povremeno postaje pretjerana i dugotrajna, pridonoseći brojnim kroničnim degenerativnim promjenama. Znakovi upale su bol, vrućina, crvenilo i otok. To su većinom vaskularni fenomeni posredovani vazodilatacijom, pojačanom propusnošću i u nekim slučajevima oslobađanje medijatora boli kao što su ET-1 i supstanca P iz vaskularnih stanica. Temelj upale je infiltracija stanica imunološkog sustava kroz stijenku žile u intersticij zahvaćenog tkiva, kojom upravlja endotelna proizvodnja adhezijskih molekula koje potiču inicijalno ljepljenje imunoloških stanica na endotelne površine i kemokini koji potiču dijapedezu tih stanica kroz spojeve između endotelnih stanica (5). I urođeni i adaptivni imunološki odgovori sudjeluju u stvaranju reaktivnih spojeva i upalnih promjene u bubrezima, krvnim žilama i mozgu u hipertenziji (49,50). Urođeni imunološki odgovori, posebno oni posredovani makrofagima, povezani su s hipertenzijom induciranom angiotenzinom II, aldosteronom i NO. Redukcija infiltracije makrofagima u bubregu ili periadventicijskog prostora aorte i srednje velikih arterija dovodi do smanjenja krvnog tlaka i osjetljivosti na sol (49). Adaptivni imunološki odgovori putem T

stanica također su povezani s nastankom hipertenzije i oštećenjem ciljnih organa. T stanice izražavaju AT1 receptore i posreduju angiotenzinu II ovisnu hipertenziju (50). Pokazano je da deplecija zrelih limfocita poboljšava hipertenziju i smanjuje oštećenje bubrega kao rezultat prehrane bogate solju u Dahl SS štakora (51). Jedna ideja je da CD8⁺ T stanice igraju važnu ulogu putem mehanizama koji nisu u potpunosti shvaćeni. Miševi s nedostatkom CD8⁺ T stanice su zaštićeniji od hipertenzije od miševa kojima nedostaju CD4⁺ T stanice (52). Zapaženo je da cirkulirajuće CD8⁺ T stanice proizvode velike količine interferon- γ (IFN- γ) uzrokujući oštećenje bubrega i promovirajući proizvodnju angiotenzinogena u bubregu (4). Dakle, ravnoteža između proupalne reaktivnosti CD8⁺ T stanica i supresije upale izazvane CD4⁺ T regulatornih stanica određuje razvoj hipertenzije, što je demonstrirano poboljšanjem hipertenzije nakon prijenosa CD4⁺ T regulatornih stanica u nekoliko životinjskih modela (51,52). Limfociti B također su uključeni u hipertenziju. Chen i suradnici otkrili su da je hipertenzija izazvana Ang II povezana s izrazitim porastom IgG u serumu i u adventiciji aorte te da je hipertenzivni odgovor na Ang II oslabljen u miševa kojima nedostaju B stanice (53). Točne uloge B stanica, njihova proizvodnja protutijela i sposobnost prezentiranja antigena T stanicama u hipertenziji ostaju nejasne. U preeklampsiji agonistička protutijela za AT1R igraju važnu ulogu u povišenju krvnog tlaka (54).



Slika 3. Promjene u renalnoj vaskularnoj i tubularnoj funkciji uzrokovano inflamatornim citokinima.

Preuzeto i prilagođeno iz: George L. Bakris, Matthew J. Sorrentino, Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease. 3. izdanje. Philadelphia; Elsevier, 2018.

Dominantna uloga gotovo svih imunoloških stanica je oslobađanje raznih citokina. Oni su izuzetno moćni i djeluju lokalno na stanice, uključujući vaskularne i bubrežne tubularne stanice (Slika 3.). Nekoliko citokina izvedenih iz T stanica, makrofaga i dendritičnih stanica upleteno je u hipertenziju, uključujući interleukine 6, 17-A i γ (IL-6, IL-17A, IFN- γ) i faktor tumorske nekroze-alfa (engl. *Tumor necrosis factor*; TNF α). U miševa kojima nedostaje IL-17A ne uočavaju se promjene u vazodilataciji ovisne o endotelu ili povećanje proizvodnje vaskularnog superoksida kao odgovor na infuziju Ang II (55). Izravna primjena IL-17A na vaskularne segmente inhibira endotelni NO proizvodnju i povisuje krvni tlak putem mehanizama koji uključuju aktivaciju Rho kinaze (56). IFN- γ je umiješan u izazivanje endotelne disfunkcije i oštećenja tkiva u hipertenziji. Ang II-inducirana hipertenzija povećava proizvodnju IFN- γ u T stanicama u štakora i miševa, a upleten je u oštećenje srca i bubrega (57-59). Slično, miševi kojima nedostaje IL-6 su zaštićeni od Ang II-inducirane hipertenzija putem mehanizama koji uključuju Janus kinaze 2/transdukciju signala i aktivaciju transkripcijskog puta JAK2/STAT3 (60). TNF- α je pleiotropni citokin koji postaje povišen u kroničnim upalnim stanjima kao što su hipertenzija i dijabetes. Visoke razine TNF- α smanjuju krvni tlak, dok su umjerena povećanja TNF- α povezana s povećanim zadržavanjem NaCl i hipertenzijom. Objašnjenje ovih različitih učinaka nije jasno, pretpostavlja se da to može biti posljedica različitih koncentracija TNF- α unutar bubrega, fiziološkog statusa subjekta ili vrste podražaja koji pokreće upalni odgovor. TNF- α mijenja bubrežnu hemodinamiku i transport unutar nefrona, utječući na aktivnost i ekspresiju transportera. Također posreduje u oštećenju organa stimuliranjem infiltracije imunoloških stanica i stanične smrt (61).

1.1.4. Patofiziološke posljedice hipertenzije

1.1.4.1. Posljedice na srce

Najčešći uzrok smrti u hipertenzivnih pacijenata su bolesti srca. Hipertenzivna bolest srca posljedica je strukturnih i funkcionalnih prilagodbi koje dovode do hipertrofije lijeve klijetke, povećane veličina atrija, kroničnog zatajenja srca, aterosklerotske bolesti koronarnih arterija, mikrovaskularne bolesti i srčanih aritmija poput atrijske fibrilacije. Neovisno o krvnom tlaku, osobe s hipertrofijom lijeve klijetke su pod povećanim rizikom za razvitak kronične srčane bolesti, moždanog udara i češća je vjerovatnost iznenadne smrti. Kontrolom hipertenzije može se zaustaviti hipertrofija lijeve klijetke i smanjiti rizik od već spomenutih bolesti. Kronično zatajenje srca može biti povezano sa sistoličkom disfunkcijom, dijastoličkom

disfunkcijom ili kombinacijom to dvoje. Abnormalnosti dijastoličke funkcije koje se očituju u rasponu od asimptomatske bolesti do teškog zatajenja srca, česta je u hipertenzivnih bolesnika. Otprilike jedna trećina bolesnika s kroničnim zatajenjem srca imaju normalnu sistoličku funkciju, ali abnormalnu dijastoličku funkciju. Dijastolička disfunkcija je rana posljedica srčane bolesti povezane s hipertenzijom (1,5).

1.1.4.2. Posljedice na mozak

Povišeni krvni tlak je najjači faktor rizika za moždani udar. Učestalost moždanog udara progresivno raste s povećanjem razine krvnog tlaka, osobito sistoličkog krvnog tlaka u osoba starijih od 65 godina. Liječenjem hipertenzije smanjuje se učestalost ishemijskih i hemoragijskih moždanih udara. Hipertenzija je također povezana s oštećenjem kognitivnih funkcija, a longitudinalne studije podupiru povezanost između hipertenzije u srednjoj životnoj dobi i kognitivnog pada u kasnoj životnoj dobi. Uz to, hipertenzija je povezan s taloženjem beta amiloida, jednog od glavnih patoloških čimbenika u nastanku demencije. Nekoliko kliničkih ispitivanja sugerira da antihipertenzivna terapija ima povoljan učinak na kognitivnu funkciju (1,5).

1.1.4.3. Posljedice na bubrege

Hipertenzija je faktor rizika za oštećenje bubrega i terminalu bubrežnu bolest. Bubrežni rizik proporcionalno raste s povećanjem krvnog tlaka (1). Od procijenjenih 93 000 slučajeva završnog stadija bubrežne bolesti dijagnosticiranih godišnje u Americi, procjenjuje se da ih je više od 25% zbog hipertenzije (5). Aterosklerotske, s hipertenzijom povezane vaskularne lezije u bubregu prvenstveno zahvaćaju preglomerularne arteriole, što dovodi do ishemijskih promjena u glomerulima i postglomerularnim strukturama. Glomerularna ozljeda može biti i posljedica izravnog oštećenja glomerularnih kapilara zbog glomerularne hiperperfuzije. Klinički, makroalbuminurija (omjer albumin/kreatinin u mokraći >300 mg/g) i mikroalbuminurija (omjer albumin/kreatinin u mokraći 30-300 mg/g) rani su markeri bubrežnih ozljeda. Oni su također čimbenici rizika za napredovanje bubrežne i KV bolesti (1,5).

1.1.4.4. Učinak na periferne arterije

Krvne žile su ciljni organ aterosklerotične bolesti zbog dugotrajno povišenog krvnog tlaka. Arterijska krutost povezana je s moždanim udarom, bolestima srca i zatajenjem bubrega. Hipertenzivni bolesnici s arterijskom bolešću donjih ekstremiteta su pod povećanim rizikom od budućih KV bolesti. Klinički, periferna arterijska bolest (PAB) se može prepoznati po simptomu klaudikacije. Brahijalni indeks gležnja (omjer gležnja i brahijalnog sistoličkog krvnog tlaka) je koristan pristup za procjenu PAB. Brahijalni indeks gležnja $<0,90$ smatra se dijagnostikom PAB i povezan je s $>50\%$ stenozom u barem jednoj većoj krvnoj žili donjih ekstremiteta (1,5).

1.1.5. Dijagnostika

Esencijalna hipertenzija u većini slučajeva je asimptomatska bolest, stoga je preporuka javnog zdravstvenog sustava pregled svih osoba starijih od 45 godina (62). Hipertenzija se najčešće dijagnosticira na temelju ponavljanih mjerenja krvnog tlaka u ambulantama obiteljske medicine. Točno mjerenje i bilježenje krvnog tlaka bitno je za kategorizaciju razine krvnog tlaka, utvrđivanje rizika od KV bolesti povezanih s krvnim tlakom i procjenu učinka terapije. U zadnjem desetljeću uvode se metode mjerenja tlaka izvan ambulate liječnika obiteljske medicine zbog što ranije dijagnoze i početka liječenja (62,63). Mjerenje krvnog tlaka izvan ambulate omogućila je identificiranje različitih fenotipova krvnog tlaka kao što su hipertenzija bijele kute, maskirana hipertenzija, itd. (64). Sve češće se prakticira preciznije i dugoročno mjerenje vrijednosti arterijskog tlaka pa „zlatni standard“ u dijagnostici AH postaje kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT). Dugoročna istraživanja potvrdila su da je KMAT bolji u predviđanju asimptomatskih oštećenja ciljnih organa te bolje procjenjuje KV rizik u hipertoničara i u normotoničara. S ovim uređajem mjerenje se obavlja svakih 15 – 20 minuta tijekom dana i omogućeno je mjerenje tlaka svakih 30 minuta tijekom noći. Korist od KMAT-a je višestruka jer snima i prikazuje varijacije arterijskog tlaka u 24 sata, što je daleko bolje od jednokratnog povremenog ambulantnog mjerenja tlaka. Nadalje olakšava identifikaciju osoba s hipertenzijom bijele kute i maskiranom hipertenzijom, pojednostavljuje otkrivanje hipotenzivnih kriza uzrokovanih antihipertenzivnom terapijom te pokazuje odgovor na liječenje (65).

Kriteriji za postavljanje dijagnoze esencijalne hipertenzije različito su definirani. Američko udruženje - The American Heart Association i the American College of Cardiology (AHA/ACC) preporučuju vrijednost od 130/80 mmHg, u usporedbi s vrijednosti od 140/90 mmHg u Kanadi i Europi za dijagnozu hipertenzije, što rezultira većom prevalencijom hipertenzije u Americi (66). Krvni tlak može biti vrlo varijabilan, stoga dijagnozu hipertenzije ne treba temeljiti na jednom nizu očitavanja krvnog tlaka tijekom jednog posjeta liječniku, osim ako je krvni tlak znatno povišen i postoje jasni dokazi hipertenzivne retinopatije s eksudatima i krvarenjima, ili hipertrofije lijevog ventrikula, ili vaskularno ili bubrežno oštećenje. Za sve ostale, ponavljajuće mjerenje krvnog tlaka pri redovitim kontrolama dugogodišnja je strategija potvrđivanja povišenja krvnog tlaka, kao i za klasifikaciju statusa AH u kliničkoj praksi (67). U praksi se granične vrijednosti krvnog tlaka koriste iz pragmatičnih razloga kako bi se pojednostavila dijagnoza i odluke o liječenju. Međutim, AH se definira kao razina krvnog tlaka pri kojoj prednosti liječenja (bilo s intervencijama u načinu života ili lijekovima) nedvosmisleno nadmašuju rizike liječenja. Prema Europskim društvima - European Society of Cardiology i European Society of Hypertension (ESC/ESH) hipertenzija je vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (engl. *systolic blood pressure*, SBP) ≥ 140 mmHg i/ili vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka (engl. *diastolic blood pressure*, DBP) ≥ 90 mmHg. Ista se klasifikacija koristi u srednjoj i starijoj dobi, dok se centili krvnog tlaka koriste u djece i tinejdžera. Pojednosti o klasifikaciji krvnog tlaka u dječaka i djevojčica ≤ 16 godina mogu se pronaći u ESH smjernicama za djecu i adolescente iz 2016. (Tablica 1.) (67,68).

| KATEGORIJA | SISTOLIČKI TLAK (mmHg) | | DIJASTOLIČKI TLAK (mmHg) |
|---|------------------------|-------|--------------------------|
| Optimalan | <120 | i | <80 |
| Normalan | 120-129 | i/ili | 80-84 |
| Visok normalni | 130-139 | i/ili | 85-89 |
| Arterijska hipertenzija 1. stupnja | 140-159 | i/ili | 90-99 |
| Arterijska hipertenzija 2. stupnja | 160-179 | i/ili | 100-109 |
| Arterijska hipertenzija 3. stupnja | >180 | i/ili | >110 |
| Izolirana sistolička hipertenzija | >140 | i | <90 |

Tablica 1. Klasifikacija hipertenzije prema ESC/ESH smjernicama

Preuzeto i prilagođeno iz: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;1;39(33):3021-104.

Kada se uspoređuju smjernice, definicija normalnog (kao što se koristi u smjernicama ACC/AHA) ili optimalnog krvnog tlaka (kako se koristi u smjernicama ESC/ESH) ista je za SBP (<120 mm Hg) i DBP (<80 mm Hg) (Tablica 2.).

| | ACC/AHA | ESC/ESH |
|--|---|--|
| Definicija hipertenzije (mmHg) | $\geq 130/80$ | $\geq 140/90$ |
| Normalni rasponi krvnoga tlaka (mmHg) | Normalan: $< 120/80$ Povišen: $120-129/< 80$ | Optimalan: $< 120/80$ Normalni: $120-129/80-84$ Visoki normalni: $130-139/85-89$ |
| Stadiji hipertenzije (mmHg) | Stadij 1: $130-139/80-89$ Stadij 2: $\geq 140/90$ | Stadij 1: $140-159/90-99$ Stadij 2: $160-179/100-109$ Stadij 3: $\geq 180/110$ |
| Ciljani krvni tlak specifičan za dob (mmHg) | < 65 godina: $< 130/80$ ≥ 65 godina: $< 130/80$ | < 65 godina: $< 120-129/70-79$ ≥ 65 godina: $< 130-139/70-79$ |

Tablica 2. Usporedba ACC/AHA i ESC/ESH smjernica

Preuzeto i prilagođeno iz: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;1;39(33):3021-104.

Smjernice ACC/AHA zamjenjuju „predhipertenziju“ s „povišenim krvnim tlakom“ za razine krvnog tlaka $120-129/80-89$ mmHg, dok ESC/ESH definira ovu kategoriju kao „normalan krvni tlak“. Američka granična vrijednost za definiciju hipertenzije spuštenu je na $\geq 130/80$ mmHg s rasponom krvnog tlaka $130-139/80-89$ mmHg koji se sada klasificira kao stadij 1 hipertenzije. Dok je snižavanje razine praga krvnog tlaka za dijagnozu i liječenje hipertenzije izazvalo kontroverzu u američkoj javnosti, postoje snažni dokazi za povećan KV rizik za razine SBP između $130-139$ mmHg i DBP između $80-89$ mmHg (69). Štoviše, klinička ispitivanja pokazala su dodatne dobrobiti agresivnog snižavanja krvnog tlaka na < 130 mmHg, ciljani krvni tlak preporučen u smjernicama ACC/AHA iz 2017. godine revidiran je na $< 130/80$ mmHg. Nasuprot tome, smjernice ESC/ESH iz 2018. godine ne snižavaju definiciju praga hipertenzije ($> 140/90$ mmHg), ali priznaju da je $130-139/80-89$ mmHg visoki normalni tlak. Dublje proučavanje europskih preporuka otkriva slične ciljeve liječenja krvnog tlaka ($< 130/80$ mm Hg) za hipertenzivne bolesnike s koegzistirajućim bolestima poput koronarne arterijske bolesti, kronične bubrežne bolesti, dijabetesom, itd. (70). Nakon postavljanja dijagnoze AH,

procjena KV rizika je sljedeći korak. Određena vrijednost krvnog tlaka zajedno s rizičnim čimbenicima, mogućim oštećenjima ciljnih organa i pridruženim komorbiditetima utječe na odluku o vrsti terapije za bolesnika. Po ESH/ESC smjernicama iz 2018. godine, KV rizik podijeljen je u šest kategorija: nizak, nizak do umjeren, umjeren, umjeren do visok, visok i vrlo visok rizik (Tablica 3.) (67,71).

| Stupanj bolesti arterijske hipertenzije | Drugi rizični faktori (RF) ili bolesti | Arterijski tlak (BP) izražen u mmHg | | | |
|---|---|---|-------------------------------------|---|--|
| | | Visoki normalni SBP 130-139 DBP 85-89 | Stupanj 1 P 140-159 DBP 90-99 | Stupanj 2 SBP 160-179 DBP 100-109 | Stupanj 3 SBP \geq 180 or DBP \geq 110 |
| Stupanj 1 (ne kompliciran) | Bez rizičnih faktora | Nizak rizik | Nizak rizik | Umjeren rizik | Visok rizik |
| | 1-2 RF | Nizak rizik | Umjeren rizik | Umjeren do visok rizik | Visok rizik |
| | \geq 3 RF | Nizak do umjeren rizik | Umjeren do visok rizik | Visok rizik | Visok rizik |
| Stupanj 2 (asimptomatska bolest) | Multipla organska bolest, 3 stupanj KBZ ili diabetes mellitus bez oštećenja organa | Umjeren do visok rizik | Visok rizik | Visok rizik | Vrlo visok rizik |
| Stupanj 3 (ustaljena bolest) | Utemeljena kardiovaskularna bolest, KBZ \geq 4 st. ili diabetes mellitus sa oštećenjem organa | Vrlo visok rizik | Vrlo visok rizik | Vrlo visok rizik | Vrlo visok rizik |

Tablica 3. Podjela kardiovaskularnog rizika prema ESH/ESC smjernicama iz 2018. godine

Preuzeto i prilagođeno iz: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M,

Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur

Heart J. 2018;39:3021-104.

1.1.6. Nefarmakološko liječenje hipertenzije - Promjene načina života

Pojavu hipertenzije i smanjenje KV rizika može spriječiti odabir zdravog načina života (72,73). Učinkovite promjene u načinu života mogu biti dovoljne da odgode ili spriječe potrebu za medikamentoznom terapijom u pacijenata s hipertenzijom 1. stupnja. One nadalje mogu amplificirati djelovanje terapije za snižavanje krvnog tlaka. Unatoč tome, nikada ne bi trebali odgoditi početak primjene terapije u bolesnika s visokim KV rizikom ili hipertenzijom posredovano oštećenje organa. Preporučene mjere koje su dokazane da snižuju krvni tlak su: ograničenje unosa soli, umjerena konzumacija alkohola, konzumacija voća i povrća, prestanak pušenja, smanjenje tjelesne mase i održavanje idealne tjelesne mase te redovita tjelesna aktivnost (72).

1.1.6.1. Ograničavanje unosa soli

Brojni su dokazi o uzročno-posljedičnoj vezi između krvnog tlaka i unosa natrija. Prekomjernu konzumaciju natrija >5 g dnevno (npr. čajna žličica soli) povezujemo s povećanom prevalencijom AH i porastom SBP-a s godinama (74). Nasuprot tome, ograničenje unosa natrija pokazalo se djelotvornim u snižavanju krvnog tlaka u brojnim ispitivanjima. Meta-analize ovih ispitivanja pokazale su da je ograničenje natrija na 4,4 g soli/dan bilo povezano s prosječnim smanjenjem SBP/DBP od 4,2/2,1 mmHg, s izraženijim učinkom u osoba s hipertenzijom (75). Učinak ograničavanja natrija na snižavanje krvnog tlaka veći je u Afroamerikanaca, starijih bolesnika, bolesnika s dijabetesom, metaboličkim sindromom i kroničnom bubrežnom bolešću (76). U osoba s medikamentoznom terapijom hipertenzije, učinkovita restrikcija natrija može smanjiti broj ili dozu lijekova potrebnih za snižavanje i kontrolu krvnog tlaka (77,78). Učinkovito smanjenje soli nije lak postupak u terapiji i često se loše procijeni koja hrana sadrži visoke razine soli. Savjet je izbjegavati dodanu sol i hranu s visokim udjelom soli. Smanjenje unosa soli među stanovništvom ostaje javnozdravstveni prioritet, ali zahtijeva zajedničke napore prehrambene industrije i javnosti općenito jer 80% potrošnje soli uključuje skrivenu sol u obrađenoj hrani (66).

1.1.6.2. Povećani unos kalija

Povećani unos kalija povezuje se sa sniženjem krvnog tlaka i može imati zaštitni učinak, čime se mijenja povezanost između unosa natrija, krvnog tlaka i KV bolesti (79). Učinak kalija na krvni tlak ovisi o unosu soli. Postoji veće smanjenje krvnog tlaka s povećanim unosom kalija u kontekstu manjeg unosa soli. Stoga je najbolja strategija povećati unos kalija i smanjiti unos natrija u isto vrijeme. Kalij snižava krvni tlak u većoj mjeri u Afroamerikanaca nego u bijelaca (80). Preferirana strategija za povećanje kalija je povećati konzumaciju voća i povrća koje je bogato kalijem, umjesto korištenja prehrambenih dodataka (81).

1.1.6.3. Umjereni unos alkohola

Istraživanja upućuju na to da unos ≤ 2 standardna alkoholna pića/dan za muškarce i ≤ 1 standardno piće/dan za žene također može pridonijeti smanjenju krvnog tlaka za 2-4 mmHg (82). Ipak, s obzirom na to da dugoročna konzumacija alkohola sa sobom nosi i velik broj štetnih posljedica čak i pri relativno malim količinama, narativ stručnih društava se promijenio i trenutne smjernice Svjetske zdravstvene organizacije savjetuju protiv korištenja alkohola u prevenciji KV bolesti i savjetuju da za konzumaciju alkohola vrijedi pravilo „Što manje, to bolje“ (83).

1.1.6.4. Smanjenje tjelesne mase

Prekomjerna tjelesna masa općenito povišuje krvni tlak u osjetljivih pojedinaca. Pretilim hipertenzivnim osobama potrebno je više antihipertenzivnih lijekova za kontrolu krvnog tlaka i vjerojatnije je da će biti otporni na terapiju (84). Umjereni smanjenje tjelesne mase snižava sistolički tlak u prosjeku za 2-4 mmHg, međutim, odgovor se znatno razlikuje među pojedincima. Intervencije u načinu života, uključujući hipokalorične dijetu i tjelesne vježbe, obično se preporučuju pacijentima s pretilošću i hipertenzijom (85). Održavanje zdrave tjelesne mase, odnosno indeksa tjelesne mase (engl. *Body mass index*) od 20 - 25 kg/m² u osoba <60 godina, opsega struka <94 cm za muškarce i <80 cm za žene preporučuju se u sprječavanju AH (86).

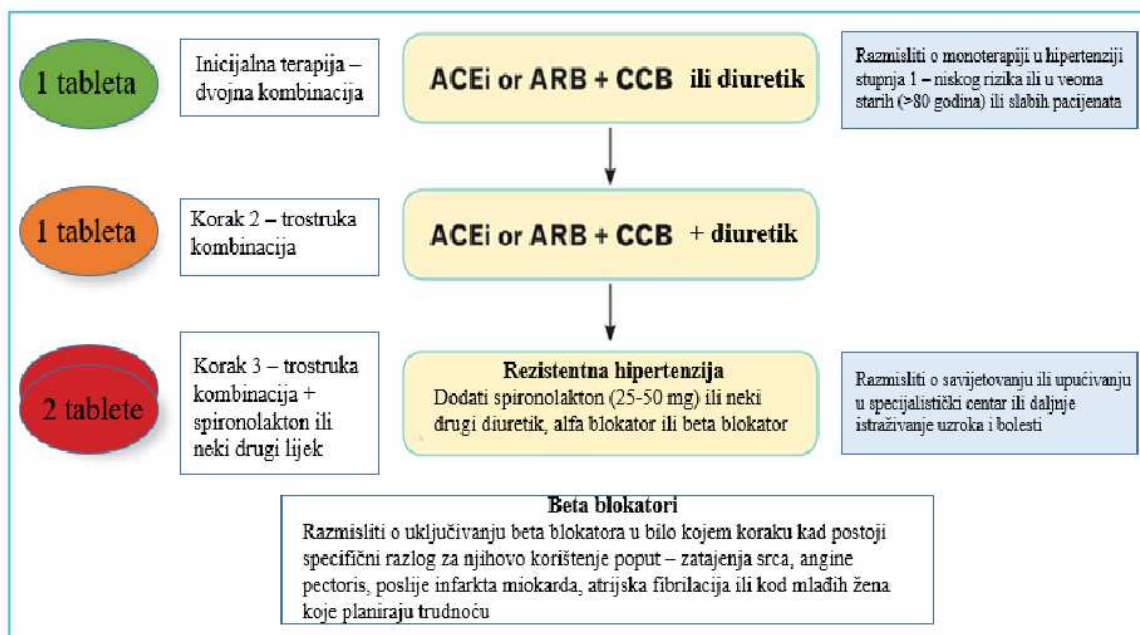
1.1.6.5. Redovita tjelesna aktivnost

Redovita tjelesna aktivnost snižava krvni tlak u hipertenzivnih i normotenzivnih osoba. Pregled 27 randomiziranih kliničkih ispitivanja u hipertoničara pokazao je da redovita aerobna aktivnost srednjeg do visokog intenziteta snižuje krvni tlak u prosjeku za 11/5 mmHg (87). Vježbanje u trajanju od 40-60 minuta izvedeno najmanje tri puta u tjedan dana imalo je najveći učinak na krvni tlak. Tri randomizirana kontrolirana ispitivanja izometrijskih vježbi pokazala su slične rezultate sniženja krvnog tlaka u hipertoničara (87). Meta-analiza 64 kontroliranih studija procijenila je učinkovitost dinamičkog treninga s otporom kao samostalnu antihipertenzivnu terapiju gdje je pokazano smanjenje krvnog tlaka usporedivo ili veće od aerobnog vježbanja. Do većih sniženja krvnog tlaka došlo je u osoba s inicijalno višim krvnim tlakom u mirovanju (približno 6/5 mmHg za hipertenziju i 3/3 mmHg za pre-hipertenziju) i u osoba koje nisu bijele rase (88).

1.1.7. Farmakološko liječenje hipertenzije

Antihipertenzivna farmakoterapija razvijala se tijekom nekoliko desetljeća potaknuta razvojem različitih skupina antihipertenzivnih lijekova i opsežnih ispitivanja ishoda koja dokazuju njihovu korist u smanjenju KV morbiditeta i mortaliteta (89). Kliničari su suočeni s mnoštvom antihipertenzivnih lijekova različitih klasa i raznih kombinacija doza. Tipično, farmakoterapija se započinje antihipertenzivnim lijekovima prve linije, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji (90). Kombinirana terapija može biti poželjnija u bolesnika s višim razinama krvnog tlaka pri početku liječenja. Antihipertenzivi prve linije uključuju ACE inhibitore, blokatore receptora angiotenzina II (ARB, „sartani“), dihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala i tiazidne diuretike (91). Beta-blokatori su također indicirani u bolesnika sa zatajenjem srca i smanjenom ejeckijskom frakcijom ili nakon infarkta miokarda (72,92). Izbor bi se trebao temeljiti na individualnoj učinkovitosti i podnošljivosti. Etnička pripadnost utječe na odgovor na antihipertenzivne lijekove, a pretpostavlja se da blokatori kalcijevih kanala i diuretici mogu biti prvi izbor u Afroamerikanaca (93,94). Nadalje, u specifičnim kliničkim situacijama, npr. hipertenzija u trudnica, poželjni su drugi lijekovi u terapiji jer su neki lijekovi prve linije, npr. ACE inhibitori i ARB, kontraindicirani zbog povećanog rizika od teratogenosti (34).

U mnogih bolesnika krvni tlak se ne može kontrolirati monoterapijom, osobito u onih s teškim oblikom hipertenzije. Kombiniranjem antihipertenzivnih lijekova važno je razmotriti hoće li lijekovi imati dodatni učinak na krvni tlak ili nuspojave te ima li pacijent komorbiditete koji nalažu određeni izbor lijekova (72). ACE inhibitori ili ARB, tiazidni diuretici i dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala aditivni su u snižavanju krvnog tlaka, a mogu se kombinirati kao dvostruke ili trostruke kombinirane terapije. Nasuprot tome, kombiniranje ACE inhibitora i ARB ima vrlo malu prednost u snižavanju krvni tlaka dok kombinacija povećava rizik od hiperkalemije i bubrežne disfunkcije (34). Slično tomu, kombiniranje inhibitora RAAS s beta-blokatorima ili blokatorima adrenoreceptora pridonosi malom dodatnom sniženju krvnog tlaka. Ova je kombinacija indicirana u bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda ili zatajenja srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom lijeve klijetke (Slika 4.) (34). Vrijedno je spomenuti i razne dodatke terapiji koji imaju utjecaj na snižavanje krvnog tlaka. Nedavne studije kao jedan od dodataka spominju kanabidiol s pozitivnim utjecajem na AH (95,96).



Slika 4. Osnovna strategija liječenja nekomplikirane hipertenzije lijekovima

Preuzeto i prilagođeno iz: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-104.

1.2. LOX-1

Hipertenzija je povezana s povećanim vaskularnim oksidativnim stresom. Oksidativni stres potiče proliferaciju i hipertrofiju vaskularnih glatkih mišićnih stanica i taloženja kolagena, što dovodi do zadebljanja vaskularne medije i sužavanje vaskularnog lumena. Oksidativni stres također oštećuje endotel, narušava o endotelu ovisnu relaksaciju i povećava vaskularnu kontraktilnu aktivnost. Nadalje, oksidativni stres također oksidira lipoprotein niske gustoće (LDL)-kolesterola. Pokazalo se da oksidirani lipoprotein niske gustoće (ox-LDL) aktivira RAS, a angiotenzin II putem angiotenzin receptora tipa 1 aktivira ox-LDL receptor LOX-1 (97). Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1 (LOX-1) prvobitno je identificiran na endotelnim stanicama kao receptor za ox-LDL (98). LOX-1 je 50 kD tip II transmembranski protein s tipičnom strukturom lektina C-tipa na izvanstaničnom C-kraju.

Nedavne studije sugeriraju da se LOX-1 također izražava u makrofagima, vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, trombocitima, fibroblastima i kardiomiocitima (98–103). Njegova ekspresija je minimalna u fiziološkim uvjetima, ali može biti povećana u patološkim stanjima, kao što su ateroskleroza, hipertenzija, miokardijalna ishemijsko-reperfuzijska ozljeda, preeklampsija i KV komplikacije šećerne bolesti (104-108). Receptor je pozitivno reguliran ox-LDL, Ang II i proupalnim citokinima (109-112). Vezanje LOX-1 na njegove multiple ligande dovodi do oksidativnog stresa (107). Pokazano je da visoke razine ox-LDL-a, koje se obično viđaju u dislipidemiji, i Ang II putem AT1R, induciraju transkripciju LOX-1. Odnos između ox-LDL i Ang II može biti relevantan u patogenezi hipertenzije i drugih povezanih bolesti kao npr. metaboličkog sindroma (113).

1.2.1. Interakcija ox-LDL i RAS u hipertenziji

Ox-LDL ima važnu ulogu u aterogenezi, inhibira sintezu dušikovog oksida i doprinosi stvaranju reaktivnih kisikovih radikala (engl. *Reactive oxygen species*, ROS) iz stanica (114,115). Uzrokuje i indukciju ekspresije adhezijskih molekula na endotelnim stanicama, proliferaciju makrofaga, stvaranje kolagena, migraciju glatkih mišićnih stanica i aktivaciju trombocita. Nakupljanje ox-LDL u krvnim žilama pojačava ekspresiju i aktivaciju komponenti RAS sustava. S druge strane, aktivacija RAS-a potiče nakupljanje LDL-a i njegovu oksidaciju u ox-LDL u krvnim žilama. Pojedinačno ox-LDL i aktivacija RAS-a izaziva oksidativni stres i upalnu kaskadu, dok njihova kombinacija djeluje sinergistički na nastanak hipertenzije. Ovaj koncept uzajamnog djelovanja između ox-LDL/hiperlipidemije i aktivacije RAS-a dokazan je na laboratorijskim životinjama (114).

1.2.2. Regulacija LOX-1

Ekspresija LOX-1 niska je u uobičajenim fiziološkim uvjetima. Međutim, u upalnom miljeu, postoji pojačana regulacija transkripcije i translacije gena LOX-1 (116). Ox-LDL je najjači aktivator LOX-1. Vezivanje ox-LDL na LOX-1 rezultira povećanom ekspresijom adhezijskih molekula poput vaskularne stanične adhezijske molekule-1 (engl. *Vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) i citokina uključujući monocitni kemotaksijski-protein-1

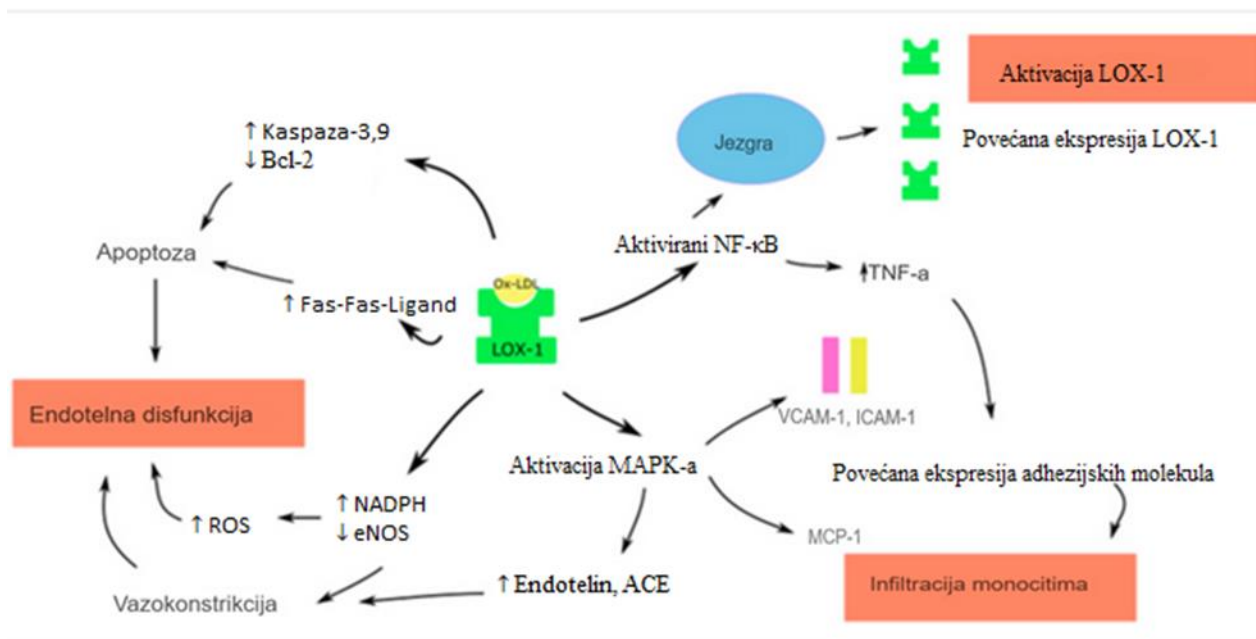
(MCP-1) (117). Ove proupalne molekule same uzrokuju povećanu ekspresiju LOX-1 u endotelnim stanicama, što rezultira ponavljajućim ciklusom između ox-LDL i LOX-1 (118). Određene druge proupalne i proaterogene molekule poput IL-1 i 6 i TNF- α također pojačavaju ekspresiju LOX-1 u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila. Osim toga, aktivacija LOX-1 pogoršava oksidacijski stres, što dovodi do stvaranja više ox-LDL (116). Osim upale i ateroskleroze, ekspresija LOX-1 regulirana je s nekoliko epigenetskih mehanizama. Mikro-ribonukleinska kiselina (engl. *Micro-ribonucleic acid*, miRNA) su nekodirajuće RNA koje su odgovorne za modulaciju ekspresije gena nakon transkripcije. Nekoliko je studija pokazalo da različite miRNA kao miR-155, miR-590-5P i let-7 g reguliraju ekspresiju LOX-1 (119,120). DNA metilacija potiskuje transkripciju i još je jedan epigenetski mehanizam odgovoran za modulaciju ekspresije LOX-1. Ox-LDL smanjuje DNK metilaciju LOX-1 promotora, čime se povećava proizvodnja LOX-1 (121). Analogno tomu, izloženost endotelnih stanica homocisteinu smanjuje aktivnost DNA metiltransferaze i povećava ekspresiju LOX-1 (122). Studije sugeriraju da aterogeni podražaji imaju potencijal povećati razine LOX-1 potiskivanjem metilacije DNA (119).

1.2.3. Učinci LOX-1

1.2.3.1. Učinak na endotelne stanice

Putem LOX-1, ox-LDL uzrokuje endotelnu disfunkciju višestrukim putovima (123-125) (Slika 5.) (125). Put ox-LDL–LOX-1 aktivira MAPK, uzrokujući povećanje ekspresije MCP-1 i adheziju monocita. Uz povećanu ekspresiju molekula stanične adhezije kao što su VCAM-1 i intracelularna adhezijska molekula-1 (engl. *Intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1), monociti migriraju i diferenciraju se u makrofage, što je kritični korak u aterogenezi (126). Ox-LDL povećava stvaranje vazokonstriktora kao što su ACE i ET-1 (127,128). Endotelne stanice ljudskih koronarnih arterija (Human Coronary Artery Endothelial Cells) inkubirane s ox-LDL, pokazale su povećanu ekspresiju ACE. Tretiranje HCAEC antitijelom na LOX-1 uspješno se blokira djelovanje ox-LDL. Nativni LDL nije imao veći učinak na ekspresiju ACE u tim stanicama. Ovaj učinak ox-LDL vjerojatno je posredovan aktivacijom MAPK, budući da je prethodna obrada HCAEC inhibitorom MAPK p42/44 smanjila ekspresiju ACE (127). Ox-LDL također stvara višak ROS povećanjem aktivnosti NADPH oksidaze uzrokujući inaktivaciju NO.

Osim toga, ox-LDL uzrokuje disfunkciju enzima eNOS (129,130). Dakle, povećano stvaranje vazokonstriktora i ROS-a, te smanjenje NO, dovodi do endotelne disfunkcije. Ox-LDL aktivira kaspazu-3 i kaspazu-9 u intrinzičnom apoptotičkom putu i inhibira antiapoptotičke proteine kao što su B-stanični limfom 2 i stanični inhibitor apoptoznog proteina 1 (131). Pokazalo se da ox-LDL pojačava Fas ekspresiju u ekstrinzičnom apoptotskom putu na površini endotelnih stanica, što dovodi do apoptoze posredovane Fas-om (132). Dakle, ox-LDL potiče apoptozu endotelnih stanica unutaršnjim i vanjskim putevima. Ox-LDL aktivira NF- κ B, a njegova aktivacija zauzvrat povećava ekspresiju TNF- α , adhezijskih molekula i LOX-1 u endotelnim stanicama. Gen LOX-1 ima mjesto vezivanja NF- κ B na svojoj 5' regiji, pa stoga ox-LDL povećava ekspresiju LOX-1 kroz NF- κ B, što dovodi do začaranog kruga proupalne signalizacije (117).

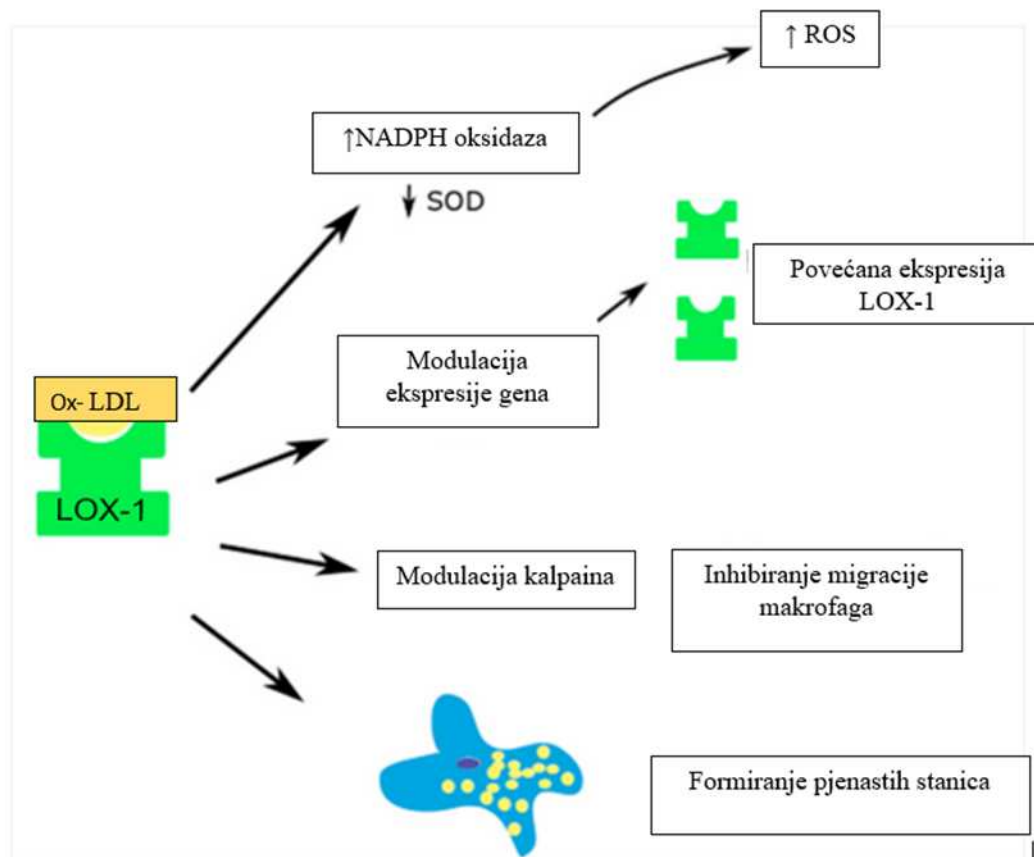


Slika 5. Učinak ox-LDL–LOX-1 interakcije u endotelnim stanicama. Kratice: LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1, ox-LDL - Oksidirani lipoprotein niske gustoće, NF-κB - Nuklearni čimbenik kapa-lakih lanaca aktiviranih B stanica, VCAM-1 - Vaskularna stanična adhezijska molekula-1, ICAM-1 - Intracelularna adhezijska molekula 1, ROS - Reaktivni kisikovi radikali, ACE - Angiotenzin-konvertirajući enzim, MAPK - Mitogen-aktivirana protein kinaza, NADPH - Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat, eNOS - Endotelijalna sintetaza dušikovog oksida.

Preuzeto i prilagođeno iz: Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants*. 2019;11;8(7):218.

1.2.3.2. Učinak na makrofage

U normalnim okolnostima, LOX-1 izražen u makrofagima doprinosi 5-10% unosa ox-LDL. Međutim, u proinflamatornim stanjima, ekspresija LOX-1 je pozitivno regulirana i doprinosi oko 40% unosa ox-LDL od strane makrofaga (123,133). Proupalni citokini i hiperglikemija pojačavaju ovaj fenomen i povećavaju unos ox-LDL-a, pridonoseći tako nakupljanju lipida i stvaranju pjenastih stanica (134). Preko LOX-1, ox-LDL modulira stanično ovisne proteaze kao što su kalpaini, koji su važni u migraciji makrofaga (Slika 6.) (125). Ox-LDL uzrokuje povećano pričvršćivanje makrofaga, povećava koncentraciju kalcija u stanicama i inhibira migraciju makrofaga. Pokazalo se da su te funkcije ox-LDL u makrofagima poništene s delecijom LOX-1 (135).

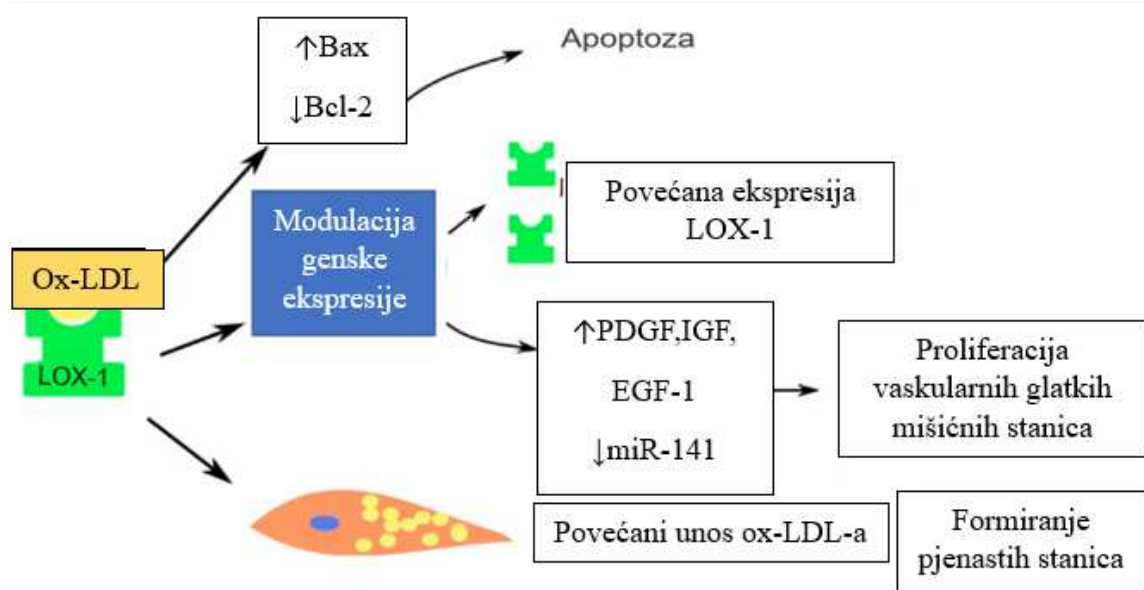


Slika 6. Učinak ox-LDL-LOX-1interakcije u makrofagima. Kratice: LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1, ox-LDL - Oksidirani lipoprotein niske gustoće, ROS - Reaktivni kisikovi radikali, SOD – Superoksid dismutaza.

Preuzeto i prilagođeno iz: Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants*. 2019;11;8(7):218.

1.2.3.3. Učinak na glatke mišićne stanice

Poput endotelnih stanica i makrofaga, LOX-1 se eksprimira na staničnoj membrani glatkih mišićnih stanica krvnih žila i pojačava se u upalnim stanjima kao odgovor na citokine koji su proupalni kao što su TNF- α , IL-1 i IFN- γ (136). Pokazalo se da mikro RNA let-7g, koja inhibira gen LOX-1, smanjuje migraciju i proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica posredovanu ox-LDL (137). Nasuprot tome ox-LDL inducira otpuštanje čimbenika rasta kao što su inzulinu sličan čimbenik rasta (engl. *Insulin like growth hormone-1*), trombocitni faktor rasta (engl. *Platelet-derived growth factor*) i EGF, što dovodi do proliferacije glatkih mišićnih stanica (115,136,138). Isti učinak se ostvaruje i potiskivanjem ekspresije miR-141 od strane ox-LDL-a (139) (Slika 7.) (125). Glatke mišićne stanice krvnih žila također mogu formirati pjenaste stanice nakupljanjem kapljica lipida. Anti-LOX-1 antitijelo može značajno smanjiti unos ox-LDL i stvaranje pjenastih stanica od glatkim mišićnim stanicama krvnih žila (140).



Slika 7. Uloga LOX-1 u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila u nastanku ateroskleroze. Kratice: LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1, ox-LDL - Oksidirani lipoprotein niske gustoće, EGF-1 - Epidermalni čimbenik rasta 1, IGF – Inzulinu-sličan faktor rasta, PDGF – Trombocitni faktor rasta.

Preuzeto i prilagođeno iz: Kattoor AJ, Goel A, (Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants*. 2019;11;8(7):218.

1.2.3.4. Učinak na trombocite i fibroblaste

U aktiviranim trombocitima, LOX-1 posreduje u vezivanju i internalizaciji ox-LDL (141). Aktivirani trombociti induciraju ekspresiju adhezijskih molekula, induciraju stvaranje pjenastih stanica i pridonose endotelnoj disfunkciji (142,143). LOX-1 je važan u stvaranju tromba pridonoseći ADP-induciranoj aktivaciji fibrinogenskih receptora kao što su alfa (IIb)beta(3) i alfa(2)beta(1) integrini. Pokazalo se da anti-LOX-1 antitijelo inhibira ADP-induciranu agregaciju trombocita (144). Također je zamijećeno da aspirin i statini smanjuju ekspresiju LOX-1 u trombocitima. Aktivirani trombociti također doprinose endotelnoj disfunkciji induciranjem endotelina-1 u endotelnim stanicama, kroz njegovu interakciju s LOX-1 i CD40 (145). U fibroblastima anti-LOX-1 antitijelo smanjuje učinke sinteze kolagena

posredovane TGF- β (146). Dakle, ekspresija LOX-1 u fibroblastima doprinosi stvaranju kolagena.

1.2.4. LOX-1 kao dijagnostički marker i terapijski cilj

Izvanstanični dio LOX-1 receptora može se odcijepiti djelovanjem ADAM10 metaloproteinaze i formirati sLOX-1. Mjerenje sLOX-1 istražuje se kao dijagnostički marker za razne KV bolesti. Postoje izvješća da se sLOX-1 može koristiti kao rani prediktor endotelne disfunkcije u metaboličkom sindromu (147). Povišene razine sLOX-1 povezane su s hipertenzijom, dijabetes melitusom tipa 2 i pušenjem u raznim studijama; međutim, tumačenje ovih rezultata je teško jer navedeni čimbenici rizika često postoje istodobno (148-150). Postoje izvješća o korelaciji između razina receptora sLOX-1 u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. U studiji koju su proveli Hayashida i sur., razine sLOX-1 bile su značajno više u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ($n = 521$) i pokazale su raniji vrhunac vrijednosti nego troponina T. To sugerira da se sLOX-1 može smatrati ranim markerom nestabilnost plaka (151). Utvrđeno je da su razine sLOX-1 veće u koronarnoj cirkulaciji nego u sustavnoj cirkulaciji u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i anginom pri naporu, što ukazuje na njegovo podrijetlo iz koronarne cirkulacije (152). Stoga, uporaba sLOX-1 bi mogla biti od pomoći u procjeni koronarnih događaja u ovoj skupini bolesnika i dijagnosticiranju KV bolesti u kliničkoj praksi (153).

1.2.5. LOX-1 inhibitori

Budući da sudjeluje u višestrukim putevima aterogeneze i srodnih bolesti, LOX-1 se smatra potencijalnom terapijskom metom. Mnoge od trenutnih terapija kao što su aspirin, statin i oralni hipoglikemici imaju neizravan učinak na ekspresiju LOX-1 (154,155). Prirodni spojevi i uobičajeno korišteni biljni lijekovi modificiraju ekspresiju LOX-1 i utječu na različite korake u aterosklerozi (156). Trenutno se razvijaju sintetski modulatori LOX-1 na temelju tehnika interferencije RNA, dizajna lijekova temeljenog na strukturi i upotrebe monoklonskih protutijela. U strukturi LOX-1 postoji hidrofobni „tunel“ koji djeluje kao primarno vezno mjesto za fosfolipidni dio ox-LDL. Molekule koje se vežu u tzv. tunelu sprječavaju interakciju

ox-LDL i LOX-1 i trenutno se proučavaju. Jedna takva molekula koju su razvili Falconi i suradnici, fosfolipid PLAzPC, značajno je smanjila interakciju između ox-LDL i LOX-1 (157). Thakkar i suradnici odabrali su pet molekula koje potencijalno mogu inhibirati LOX-1. Među njima, pokazalo se da dvije molekule značajno inhibiraju nizvodnu signalizaciju, ekspresiju LOX-1 mRNA i unos ox-LDL u endotelne stanice (158).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja bio je usporediti serumske koncentracije LOX-1 između skupine neliječenih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i bolesnika koji se od iste liječe antihipertenzivnim lijekovima.

Sporedni cilj bio je utvrditi povezanost serumskih koncentracija LOX-1 i kliničkih i laboratorijskih parametara.

Hipoteze:

1. Serumske koncentracije LOX-1 bit će veće u bolesnika s neliječenom hipertenzijom u odnosu na bolesnike koji boluju od hipertenzije, a liječe se antihipertenzivima.
2. Serumske koncentracije LOX-1 pozitivno će korelirati s dijastoličkim arterijskim tlakom.
3. Serumske koncentracije LOX-1 pozitivno će korelirati s koncentracijom LDL-kolesterola.

3.ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Dizajn studije i ispitanici

Ova presječna studija je u potpunosti provedena na Katedri za patofiziologiju i Zavodu za integrativnu fiziologiju od veljače do svibnja 2022. godine. Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu je odobrilo istraživanje, koje je provedeno prema svim postulatima Helsinške deklaracije. Svaki uključeni ispitanik je potpisao informirani pristanak prije uključanja u studiju.

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 40 ispitanika u dobi od 40-70 godina s dijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom prema ESC smjernicama (engl. *European Society of Cardiology*) (67). Od uključenih ispitanika, 20 je bilo neliječeno, dok je 20 liječeno ACE inhibitorima s ili bez tijazidnog diuretika u terapiji, ili kombinacijom ACE inhibitora s blokatorom kalcijevih kanala s ili bez tijazidnog diuretika.

Kriteriji uključanja bili su: blaga (1. stupanj) hipertenzija (140/90 do 159/99 mmHg) ili umjerena (2. stupanj) hipertenzija (160/100 do 179/109 mmHg); indeks tjelesne mase (BMI) između 18,5 i 30 kg/m²; dob između 40 i 70 godina; i podvrgavanje < 150 minuta umjerene do snažne aktivnosti tjedno.

Kriteriji isključenja bili su: teška (3. stupanj) hipertenzija (>180/110 mmHg); sekundarna hipertenzija (uključujući opstruktivnu apneju tijekom spavanja); hipertenzivna kriza u protekloj godini; pozitivan pušački status i/ili korištenje proizvoda na bazi nikotina i/ili medicinski ili rekreacijski korisnik kanabisa; aktivna maligna bolest; giht; kronična bolest bubrega; kronična gastrointestinalna bolest (npr. upalna bolest crijeva); zatajenje srca; ciroza; šećerna bolest; trudnoća ili dojenje; povijest uporabe opioida; dvojna terapija krvnog tlaka osim ACE inhibitora s diuretikom ili ACE inhibitora s blokatorima kalcijevih kanala (CCB) s ili bez diuretika (npr. ACE inhibitori s beta blokatorima); korištenje bilo kojih drugih lijekova; i ispitanici ne žele ili ne mogu ispuniti dokumentaciju o informiranom pristanku. Gore navedeni kriteriji za uključivanje i isključivanje procijenjeni su pomoću upitnika i tijekom kliničkog pregleda i rezultata osnovnih biokemijskih analiza krvi.

3.2. Klinički i laboratorijski postupci

Fizikalni pregled i relevantne informacije iz povijesti bolesti prikupljene su od svih pacijenata tijekom posjeta laboratoriju Zavoda za integrativnu fiziologiju. Visina je mjerena korištenjem visinomjera (Seca, Birmingham, UK), a tjelesna masa je mjerena

bioimpedancijskom vagom Tanita DC-360 S (Tanita, Tokyo, Japan). Indeks tjelesne mase izračunat je dijeljenjem vrijednosti tjelesne mase (kg) s kvadratom visine (m^2). Opseg struka mjereno je na razini središnje linije između donje linije prsnog koša, u središnjoj aksilarnoj liniji i vrha ilijačnih krista. Opseg kukova mjereno je na razini najvećeg opsega iznad linije koja spaja velike trohantere bedrene kosti. Pacijenti su stajali uspravno tijekom oba mjerenja. Omjer struka i bokova izračunat je dijeljenjem izmjenjenog opsega struka i bokova. Arterijski tlak mjereno je prema smjernicama za mjerenje krvnog tlaka, pomoću uređaja WatchBP Home A (Microlife AG Swiss Corporation, Widnau, Švicarska).

Uzorak venske krvi uzet je iz kubitalne vene pomoću sterilne igle za jednokratnu upotrebu. Izvađeno je 20 mL krvi, a cijeli proces vađenja krvi obavio je educirani laboratorijski tehničar. Dio uzorkovane krvi odmah je analiziran prema standardnim postupcima (za određivanje razina LDL kolesterola i glukoze), dok je dio uzoraka alikvotiran i pohranjen na $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ za naknadnu analizu serumskih razina LOX-1. Analiza LOX-1 provedena je uporabom ProcartaPlex multiplex imunotesta (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, SAD). Uzorke krvi analizirao je iskusni biokemičar koji nije bio svjestan raspodjele sudionika prema standardnim protokolima u istom biokemijskom laboratoriju.

3.3. Statistička obrada podataka

MedCalc Statistical Software verzija 20.113 (MedCalc Software BV, Ostend, Belgija) korišten je za statističku analizu podataka. Kvantitativni podaci izraženi su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (SD) ili medijan i interkvartilni raspon (IQR), dok su kvalitativni podaci izraženi kao cijeli broj i postotak. Za procjenu normalnosti distribucije podataka korišten je Shapiro-Wilkov test. Za usporedbu kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat (χ^2) test. Za usporedbu kvantitativnih varijabli korišten je Studentov t-test za neovisne uzorke i Mann-Whitneyjev U test ovisno o normalnosti distribucije podataka. Konačno, za određivanje korelacije LOX-1 s ostalim parametrima korišten je Spearmanov koeficijent korelacije. Statistička značajnost postavljena je na $p < 0,05$ za sve usporedbe.

4. REZULTATI

U istraživanje je ukupno uključeno 40 ispitanika s dijagnozom esencijalne hipertenzije. Prosječna dob ispitanika bila je $56,7 \pm 9,5$ godina. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o tome jesu li prethodno primali antihipertenzivnu terapiju ili ne. Temeljne karakteristike ispitanika, s usporedbom između liječene i neliječene skupine s hipertenzijom prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4. Osnovne karakteristike ispitanika.

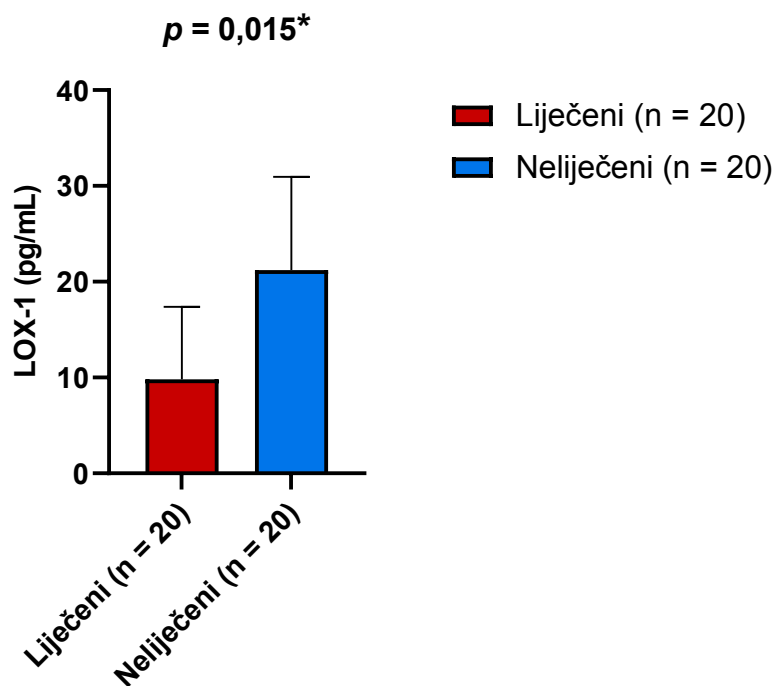
| Parametar | Ukupna populacija (n = 40) | Liječena hipertenzija (n = 20) | Neliječena hipertenzija (n = 20) | p |
|---|---|---|---|----------|
| Dob, godine | $56,7 \pm 9,5$ | $56,9 \pm 9,2$ | $57,5 \pm 9,4$ | 0,654* |
| Ženski spol, n (%) | 20 (50) | 12 (60) | 8 (40) | 0,070** |
| Indeks tjelesne mase, kg/m ² | $26,7 \pm 3,0$ | $26,5 \pm 2,8$ | $26,9 \pm 3,1$ | 0,538* |
| Omjer struka i bokova | $0,94 \pm 0,35$ | $0,92 \pm 0,37$ | $0,96 \pm 0,38$ | 0,532* |
| Sistolički tlak, mmHg | $130,7 \pm 9,5$ | $125,7 \pm 9,5$ | $138,7 \pm 10,5$ | <0,001* |
| Dijastolički tlak, mmHg | $81,7 \pm 6,3$ | $87,7 \pm 6,4$ | $77,7 \pm 6,5$ | <0,001* |
| Srednji arterijski tlak, mmHg | $97,5 \pm 7,2$ | $105,7 \pm 9,8$ | $92,5 \pm 7,0$ | <0,001* |
| LDL-kolesterol | 3,3 (2,1-4,2) | 3,2 (2,0-4,1) | 3,5 (2,2-4,5) | 0,654*** |
| Glukoza u krvi | $5,1 \pm 0,8$ | $5,0 \pm 0,9$ | $5,2 \pm 0,8$ | 0,237* |
| Stupanj hipertenzije, n (%) | | | | |
| Stupanj 1 | 23 (58) | 12 (60) | 11 (55) | 0,745** |
| Stupanj 2 | 17 (42) | 8 (40) | 9 (45) | |

Podaci su prikazani kao n (%), aritmetička sredina \pm SD i medijan (interkvartilni raspon).

Kratice: LDL – Lipoprotein niske gustoće (engl. *Low-density lipoprotein*, LDL).

*Studentov t-test **hi-kvadrat test ***Mann-Whitneyjev U test

Bolesnici koji nisu prethodno liječeni antihipertenzivnom terapijom imali su značajno veće serumske razine LOX-1 u odnosu na bolesnike koji su se od iste liječili ACE inhibitorima s ili bez blokatora kalcijjskih kanala (21,2 (14,8-30,8) pg/mL vs. 9,8 (8,5-17,0) pg/mL, $p = 0,015$) (Slika 8.).

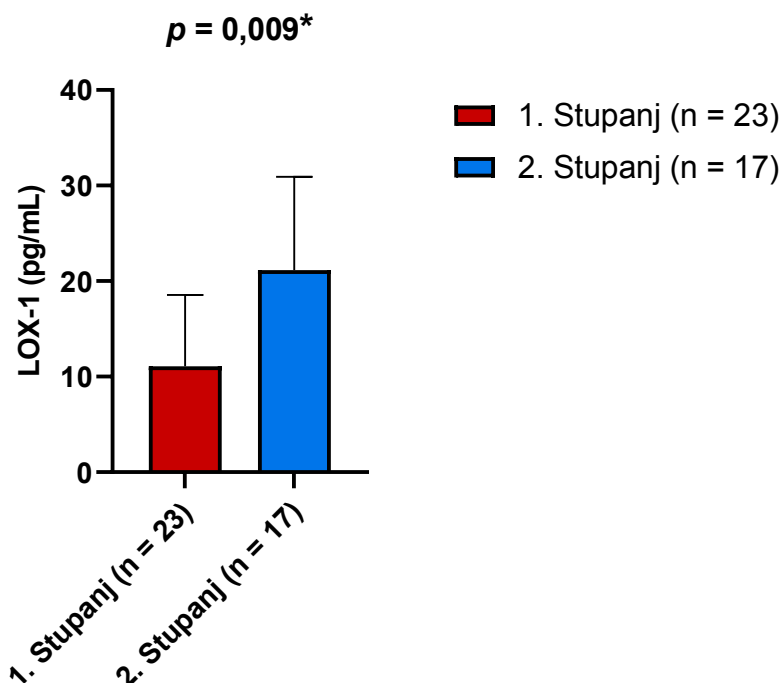


Slika 8. Usporedba serumskih koncentracija LOX-1 između liječenih i neliječenih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon.

Kratice: LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1.

*Mann-Whitneyjev U test

Bolesnici s hipertenzijom prvog stupnja (140/80 – 159/89 mmHg) imali su značajno niže razine LOX-1 u serumu u odnosu na bolesnike s hipertenzijom drugog stupnja (160/90 – 180/99 mmHg) 11,1 (9,2-18,4) pg/mL vs. 21,1 (11,8-30,8) pg/mL, $p = 0,009$ (Slika 9.).



Slika 9. Usporedba serumskih koncentracija LOX-1 s obzirom na težinu hipertenzije. Podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon. Kratice: LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1. *Mann-Whitneyjev U test

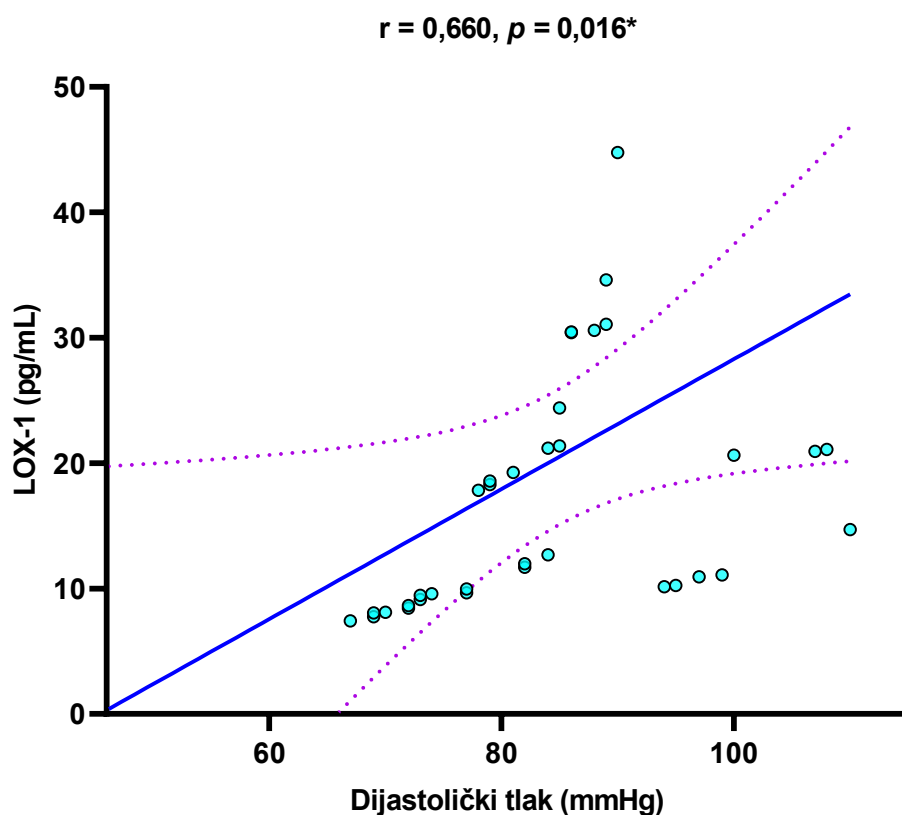
Nisu pronađene statističke značajne korelacije između serumskih koncentracija LOX-1 i serumskih razina CRP-a, indeksa tjelesne mase i LDL-kolesterola.

Tablica 5. Povezanost LOX-1 u serumu i odabranih antropometrijskih i laboratorijskih parametara.

| Parametar | r –korelacijski koeficijent | p^* |
|---|-----------------------------|-------|
| C-reaktivni protein, mg/L | 0,078 | 0,636 |
| Indeks tjelesne mase, kg/m ² | -0,142 | 0,381 |
| LDL-kolesterol, mmol/L | -0,120 | 0,468 |

Kratice: CRP – C reaktivni protein, ITM – Indeks tjelesne mase, LDL - Lipoprotein niske gustoće (engl. *Low-density lipoprotein*), LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1. *Spearmanov korelacijski koeficijent

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih razina LOX-1 i prosječnog 24-satnog dijastoličkog tlaka ($r = 0,660$; $p = 0,016$) (Slika 10.).



Slika 10. Korelacija između serumskih koncentracija LOX-1 i dijastoličkog tlaka u bolesnika s hipertenzijom. Plava crta predstavlja linju regresije, ljubičasta crta predstavlja 95% interval pouzdanosti, a svijetlo plave točke pojedinačne vrijednosti. Kratice: LOX-1 - Lektinu sličan oksidirani lipoprotein niske gustoće receptor-1..*Spearmanov korelacijski koeficijent.

5. RASPRAVA

U našoj studji bilo je uključeno 40 bolesnika s esencijalnom hipertenzijom koji su bili podijeljeni u dvije skupine ovisno jesu li prethodno primali antihipertenzivnu terapiju ili ne. Ističemo da bolesnici koji nisu prethodno liječeni antihipertenzivnom terapijom su imali značajno veće serumske razine LOX-1 u odnosu na bolesnike liječene ACE inhibitorima s ili bez blokatora kalcijjskih kanala. Nedavna studija koju su proveli Rueckschloss i suradnici, također je pokazala da je razina LOX-1 smanjena u arterijama pacijenata koji su podvrgnuti terapiji ACE inhibitorima (159). Morawietz i suradnici u svom istraživanju dolaze do zaključka da je LOX-1 reguliran Ang II in vitro i in vivo, da je indukcija LOX-1 posredovana AT1R i da represija LOX-1 dugotrajnim liječenjem ACE inhibitorom može doprinijeti smanjenju aterosklerotskog procesa (160). Opažanja Li i suradnika pružaju izravan dokaz da ox-LDL putem aktivacije LOX-1 inducira ekspresiju ACE gena, bitne komponente u nastanku hipertenzije, a aktivacija MAPK ima ulogu prijenosa signala u ovom procesu. Pokazalo se da Ang II olakšava preuzimanje ox-LDL u endotelnim stanicama. Ova zapažanja daju snažne dokaze o međusobnoj povezanosti između Ang II i ox-LDL s LOX-1 (161).

Nadalje, bolesnici s hipertenzijom prvog stupnja imali su značajno niže razine LOX-1 u serumu u odnosu na bolesnike s hipertenzijom drugog stupnja. Pretraživanjem dostupne literature nismo pronašli studiju u kojoj se uspoređivala serumska razina LOX-1 u različitim stadijima hipertenzije. Pirillo i suradnici navode da razine LOX-1 pozitivno koreliraju s razinama upalnih citokina, proaterogenim stimulusima, odnosno stanjima s povišenim oksidativnim stresom, što bi odgovaralo težim stupnjevima hipertenzije te u dislipidemiji i dijabetesu (162). Također Ranheim i suradnici uočavaju da se LOX-1 nalazi u različitim tipovima stanica unutar aterosklerotskog plaka, kako kod ljudi tako i kod životinja, a njegova razina raste progresijom plaka. Podaci pokazuju da postoji složena interakcija između LOX-1 i niza različitih procesa, poput upale, nakupljanja lipida i oksidativnog stresa (163).

U našoj studiji serumske koncentracije LOX-1 nisu u statistički značajnoj korelaciji sa serumskom razinom CRP-a, ITM-a i LDL-kolesterola. U usporedbi s istraživanjem Li i suradnika, koji nalaze suprotno, a to je da se CRP povećao preko LOX-1. Ovi autori zaključuju da CRP pojačava endotelnu ekspresiju LOX-1 i predlažu novi mehanizam kojim CRP može pospješiti endotelnu disfunkciju indukcijom LOX-1 (164). Stancel i suradnici uočavaju da CRP i LOX-1 putem pozitivne povratne sprege s ox-LDL sudjeluju u aterogenezi, pri čemu povećane razine aterogenog LDL-a u bolesnika s kardiovaskularnim rizicima potiču endotelne stanice na ekspresiju CRP-a, što zauzvrat može povećati ekspresiju LOX-1 (165). Isto tako i istraživanje Fujita i suradnika pokazuju da CRP i LOX-1 međusobno djeluju ostvarujući isti učinak. Dva

čimbenika rizika za ishemijske bolesti srca, CRP i ox-LDL, dijele zajedničku molekulu, LOX-1, kao svoj receptor (166). Nadalje, istraživanje Yan i suradnika ukazuje na to da je regulacija LOX-1 vitalni čimbenik nastanka pretilosti i njezinih komplikacija. Yan i suradnici tvrde da je LOX-1 usko povezan s pretilošću i da je potreban za nastanak upale masnog tkiva. Isti autori sugeriraju da je visoki ITM u korelaciji s visokim razinama ox-LDL u serumu što ukazuje na sistemski oksidativni stres zbog povećane mitohondrijske proizvodnje ROS-a u masnom tkivu (167). Takanabe-Mori i suradnici otkrili su da razine LOX-1 u masnom tkivu bile izrazito povećane kod pretilih miševa hranjenih dijetom s visokim udjelom masti u usporedbi s onima hranjenim normalnom hranom. LOX-1 je bio potreban za indukciju ekspresije proupalnih citokina u masnom tkivu pretilih miševa (168). Brinkley i suradnici kažu da pretile žene imaju više razine LOX-1, što može odražavati povećanu ekspresiju LOX-1 u masnom tkivu. Razine LOX-1 u plazmi pokazale su pozitivnu korelaciju s tjelesnom masom, ITM-om, ukupnom tjelesnom masnoćom i masnoćom trupa. Razine LOX-1 u plazmi bile su više kod pretilih žena u usporedbi s mršavim ženama i ženama s prekomjernom tjelesnom masom. Tjelesna masa i ITM ostali su značajno povezani s razinama LOX-1 i nakon prilagodbe za dob (169). Aoyama i suradnici navode da povećane razine LOX-1 povećavaju LDL preko NF- κ B. Vežanje ox-LDL na LOX-1 rezultira povećanom ekspresijom adhezijskih molekula kao što je VCAM-1 i MCP-1. Ove proupalne molekule same uzrokuju povećanu ekspresiju LOX-1 u endotelnim stanicama, što rezultira samoodržavajućim ciklusom između ox-LDL, LOX-1 i NF- κ B. Osim toga, aktivacija LOX-1 pogoršava oksidativni stres, što rezultira stvaranjem više ox-LDL i ciklus se amplificira (117).

U našem istraživanju serumska razina LOX-1 statistički značajno pozitivno korelira s prosječnim 24-satnim dijastoličkim tlakom. Pretraživanjem dostupne literature nismo pronašli studiju koja je izolirano istraživala povezanost dijastoličkog tlaka i LOX-1. Ipak studija Otsuki i suradnika pokazala je da povišene razine LOX-1 rezultiraju arterijskom krutosti (170). Na osnovu toga može se pretpostaviti da se preko učinaka na povećanu arterijsku krutost utječe na dijastolički tlak.

Unatoč novim informacijama o LOX-1 i njegovom odnosu s hipertenzijom što je prikazala naša studija, moramo biti svjesni i njenih ograničenja. Jedno od ograničenja je relativno malen uzorak ispitanika (n=40) koji nam ne dopušta donošenje zaključaka o cjeloukupnoj populaciji. Također, ograničenje je i presječni tip istraživanja pa nemamo mogućnost utvrditi uzročno posljedične veze. Nadalje, studija je provedena u jednome centru

te se ne može poopćiti na cjelokupnu populaciju bolesnika s hipertenzijom. Potrebno je provesti multicentrična istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se ovi nalazi mogli potvrditi.

6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici koji nisu prethodno liječeni antihipertenzivnom terapijom imali su veće serumske razine LOX-1 u odnosu na bolesnike koji su se liječili ACE inhibitorima s ili bez blokatora kalcijских kanala.
2. Bolesnici s hipertenzijom prvog stupnja imali su niže razine LOX-1 u serumu u odnosu na bolesnike s hipertenzijom drugog stupnja.
3. Nisu pronađene statističke značajne korelacije između serumskih koncentracija LOX-1 i serumskih razina CRP-a, indeksa tjelesne mase i LDL-kolesterola.
4. Pronađena je korelacija između serumskih razina LOX-1 i prosječnog 24-satnog dijastoličkog tlaka.

7. LITERATURA

1. Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM. Harrison's principles of Internal Medicine. 21. izdanje. London: McGraw-Hill; 2022. str. 7631-32.
2. Products Eurostat News – Eurostat. 22% of people in the EU have high blood pressure. [Internet] [citirano 15. svibnja 2023]. Dostupno na: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210929-1>
3. Odjel za srčano-žilne bolesti-HZJZ. [Internet] [citirano 15. svibnja 2023]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/>
4. AskMayoExpert. Hypertension (adult). Mayo Clinic; 2021. [Internet] [citirano 15. svibnja 2023]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20373410>
5. Bakris GL, Sorrentino MJ. Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease. 3. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2018.
6. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014;114:1804-14.
7. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev.* 1982;62:347-504.
8. Oparil S. The sympathetic nervous system in clinical and experimental hypertension. *Kidney Int.* 1986;30:437-52.
9. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl.* 1996;14:159-65.
10. McCrory WW, Klein AA, Rosenthal RA. Blood pressure, heart rate, and plasma catecholamines in normal and hypertensive children and their siblings at rest and after standing. *Hypertension.* 1982;4:507-13.
11. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward healthy people 2020 goals. *Circulation.* 2014;130:1692-9.
12. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ i sur. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:e28-e292.
13. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, Matsukawa T, Shionoiri H, Ishii M i sur. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1988;6:S525-28.
14. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:126-32.

15. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:217-22.
16. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C i sur. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension.* 2007;50:537-42.
17. Mancia G, Bombelli M, Sega R, Grassi G. White coat and masked hypertension. U: Black HR, Elliott WJ. *Hypertension. A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2012. str. 64-8.
18. Piccirillo G, Viola E, Nocco M, Durante M, Tarantini S, Marigliano V. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure in normotensive offspring of hypertensive subjects. *J Lab Clin Med.* 2000;135:145-52.
19. Maver J, Struci M, Accetto R. Autonomic nervous system in normotensive subjects with a family history of hypertension. *Clin Auton Res.* 2004;14:369-75.
20. Julius S, Sanchez R, Malayan S, Hamlin M, Elkins M, Brant D i sur. Sustained blood pressure elevation to lower body compression in pigs and dogs. *Hypertension.* 1982;4:782-88.
21. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreflexes in humans. U: Shepherd JT, Abboud FM. *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System.* Bethesda, MD: American Physiological Society; 1983. str. 755-93.
22. Ramirez AJ, Bertinieri G, Belli L, Cavallazzi A, Di Rienzo M, Pedotti A i sur. Reflex control of blood pressure and heart rate by arterial baroreceptors and by cardiopulmonary receptors in the unanaesthetized cat. *J Hypertens.* 1985;3:327-35.
23. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.* 1992;72:231-300.
24. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension.* 2009;54:690-97.
25. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension.* 1992;19:562-66.
26. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia -implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens A.* 1988;10:413-22.
27. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. *Hypertension.* 1999;33:537-41.

28. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74:1610-16.
29. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol.* 1964;23:151-72.
30. Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1979;161:508-11.
31. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol Rev.* 2016;96:751-804.
32. Hofmann F. The biology of cyclic GMP-dependent protein kinases. *J Biol Chem.* 2005; 280:1-4.
33. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of “urodilatin”, a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Wien Klin Wochenschr.* 1988;66:752-59.
34. Kumric M, Vrdoljak J, Dujic G, Supe-Domic D, Ticinovic Kurir T, Dujic Z i sur. Serum Catestatin Levels Correlate with Ambulatory Blood Pressure and Indices of Arterial Stiffness in Patients with Primary Hypertension. *Biomolecules.* 2022;12(9):1204.
35. Schlueter, N, de Sterke A, Willmes DM, Spranger J, Jordan J, Birkenfeld AL. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacol Ther.* 2014;144:12-27.
36. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478:103-9.
37. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, Jackson AU, Schmidt EM, Johnson T i sur. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat Genet.* 2016;48:1171-84.
38. Armaly Z, Assady S, Abassi Z. Corin: a new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22:713-22.
39. Dries DL. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation.* 2005;112:2403-10.
40. Spieker LE, Flammer AJ, Lüscher TF. The vascular endothelium in hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2006;176:249-83.

41. Ait-Aissa K, Nguyen QM, Gabani M, Kassan A, Kumar S, Choi S-K i sur. MicroRNAs and obesity-induced endothelial dysfunction: key paradigms in molecular therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:136.
42. Ayub T, Khan SN, Ayub SG, Dar R, Andrabi KI. Reduced nitrate level in individuals with hypertension and diabetes. *J Cardiovasc Dis Res.* 2011;2:172-6.
43. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation.* 1993;87:1475-81.
44. Moncada S, Vane JR. The role of prostacyclin in vascular tissue. *Fed Proc.* 1979;38:66-71.
45. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86:896-904.
46. Lazich, I. & Bakris, G. L. Endothelin Antagonism in Patients with Resistant Hypertension and Hypertension Nephropathy. *Contributions to Nephrology* 223-234 (2011).
47. Popolo A, Autore G, Pinto A, Marzocco S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radic Res.* 2013;47:346-56.
48. Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens.* 2003;21:1125-35.
49. Harrison, DG, Bernstein KE. Inflammation and immunity in hypertension. U: *Hypertension: A companion to Braunwald's heart disease.* 3. izdanje, Elsevier; 2018. str. 60-69.
50. Rodriguez-Iturbe B. Autoimmunity in the Pathogenesis of Hypertension. *Hypertension.* 2016;67:477-83.
51. Mattson DL, Lund H, Guo C, Rudemiller N, Geurts AM, Jacob H. Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;304:R407-14.
52. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, Saleh MA, Itani H, Norlander AE i sur. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension.* 2014;64:1108-15.
53. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, Ferens D, Kett MM, Diep H i sur. Obligatory role for B cells in the development of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension.* 2015;66:1023-33.

54. LaMarca B, Wallace K, Granger J. Role of angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies (AT1-AA) in preeclampsia. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11:175-9.
55. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2010;55:500-7.
56. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;97:696-704.
57. Shao J, Nangaku M, Miyata T, Inagi R, Yamada K, Kurokawa K i sur. Imbalance of T-cell subsets in angiotensin II-infused hypertensive rats with kidney injury. *Hypertension*. 2003;42:31-38.
58. Crowley SD, Song YS, Lin EE, Griffiths R, Kim HS, Ruiz P. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298:R1089-97.
59. Marko L, Kvakan H, Park JK, Qadri F, Spallek B, Binger KJ i sur. Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension*. 2012;60:1430-36.
60. Brands MW, Banes-Berceli AK, Inscho EW, Al-Azawi H, Allen AJ, Labazi H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension*. 2010;56:879-84.
61. Verma MK, Jaiswal A, Sharma P, Kumar P, Singh AN. Oxidative stress and biomarker of TNF- α , MDA and FRAP in hypertension. *J Med Life*. 2019;12:253-59.
62. ABC-H Investigators, Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G i sur. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13 844 patients with hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:2332-40.
63. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R i sur. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement. *J Hypertens*. 2016;34:1665-77.
64. 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;31:1731-68.
65. Kožljan M, Cerovečki V, Ivančić A, Tiljak H. KMAT – Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka u ordinaciji obiteljskog liječnika. *Med Fam Croat*. 2017;25:56-62.

66. Fayol A, Boutouyrie P. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle: normes et divergences internationales [Diagnosis and treatment of high blood pressure: international standards and divergences]. *Rev Prat.* 2019;69:1083-86.
67. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur.. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;39:3021-104.
68. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A i sur. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34:1887-920.
69. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C i sur. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71:1269-324.
70. Sharma G, Ram CVS, Yang E. Comparison of the ACC/AHA and ESC/ESH Hypertension Guidelines. American College of Cardiology. [Internet] [citirano 9. lipnja 2023]. Dostupno na: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/11/25/08/57/comparison-of-the-acc-aha-and-esc-esh-hypertension-guidelines>
71. Pavletić Peršić M, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Arterijska hipertenzija. *Medicina Fluminensis* 2010;46:376-389.
72. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.
73. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL i sur. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
74. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H i sur. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1996;312:1249-53.
75. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD004937.

76. Suckling RJ, He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Modest salt reduction lowers blood pressure and albumin excretion in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus: a randomized double-blind trial. *Hypertension*. 2016;67:1189-95.
77. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*. 2012;25:1-15.
78. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*. 2003;42:1093-99.
79. O'Donnell M, Mentz A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L i sur. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371:612-23.
80. Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens*. 1991;9:465-73.
81. Appel LJ. ASH Position Paper: Dietary Approaches to Lower Blood Pressure. *J Clin Hypertens*. 2009;11:358-68.
82. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38:1112-7.
83. World Health Organization. No level of alcohol consumption is safe for our health. [Internet][citirano 9. lipnja 2023]. Dostupno na: <https://www.who.int/europe/news/item/04-01-2023-no-level-of-alcohol-consumption-is-safe-for-our-health>
84. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124:1046-58.
85. Stevens VJ. Long-Term Weight Loss and Changes in Blood Pressure: Results of the trials of hypertension prevention, Phase II. *Ann Intern Med*. 2001;134(1):1-11.
86. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL i sur; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.

87. Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med.* 2016;50:356-61.
88. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ i sur. Dynamic resistance training as stand-alone antihypertensive lifestyle therapy: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003231.
89. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957-67.
90. Garjón, J, Saiz LC, Azparren A, Gaminde I, Ariz MJ, Erviti J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2:CD010316.
91. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J i sur. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. *JAMA* 2014;311:507-20.
92. Hypertension in adults: diagnosis and management. Guidance and guidelines.NICE. [Internet] [citirano 9. lipnja 2023] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>
93. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP i sur. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010;363:905-17.
94. Flack JM, Sica DA, Bakris G, Brown AL, Ferdinand KC, Grimm RH J i sur. Management of high blood pressure in blacks: an update of the International Society on Hypertension in blacks consensus statement. *Hypertension.* 2010;56:780-800.
95. Kumric M, Dujic G, Vrdoljak J, Svagusa K, Kurir TT, Supe-Domic D i sur. CBD supplementation reduces arterial blood pressure via modulation of the sympatho-chromaffin system: A substudy from the HYPER-H21-4 trial. *Biomed Pharmacother.* 2023;160:114387.
96. Dujic G, Kumric M, Vrdoljak J, Dujic Z, Bozic J. Chronic Effects of Oral Cannabidiol Delivery on 24-h Ambulatory Blood Pressure in Patients with Hypertension (HYPER-H21-4): A Randomized, Placebo-Controlled, and Crossover Study. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023.
97. Luo P, Yan M, Frohlich ED, Mehta JL, Hu C. Novel Concepts in the Genesis of Hypertension: Role of LOX-1. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25:441-9.

98. Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y i sur. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*. 1997;386:73-7.
99. Yoshida H, Kondratenko N, Green S, Steinberg D, Quehenberger O. Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor. *Biochem J*. 1998;334:9-13.
100. Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K i sur. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectinlike Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:955-60.
101. Chen M, Kakutani M, Naruko T, Ueda M, Narumiya S, Masaki T i sur. Activation-dependent surface expression of LOX-1 in human platelets. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282:153-8.
102. Hu C, Dandapat A, Sun L, Khan JA, Liu Y, Hermonat PL i sur. Regulation of TGFbeta1-mediated collagen formation by LOX-1: studies based on forced overexpression of TGFbeta1 in wild-type and lox-1 knock-out mouse cardiac fibroblasts. *J Biol Chem*. 2008;283:10226-31.
103. Hu CP, Dandapat A, Liu Y, Hermonat PL, Mehta JL. Blockade of hypoxia-reoxygenation-mediated collagen type I expression and MMP activity by overexpression of TGF-beta1 delivered by AAV in mouse cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1833-8.
104. Hu CP, Mehta JL. Biology of LOX-1 in relation to atherogenesis. *Future Lipidol*. 2008;3:689-96.
105. Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;237:496-8.
106. Hu C, Chen J, Dandapat A, Fujita Y, Inoue N, Kawase Y i sur. LOX-1 abrogation reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44:76-83.
107. Sankaralingam S, Xu H, Jiang Y, Sawamura T, Davidge ST. Evidence for increased methylglyoxal in the vasculature of women with preeclampsia: role in upregulation of LOX-1 and arginase. *Hypertension*. 2009;54:897-904.
108. Navarra T, Del Turco S, Berti S, Basta G. The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: cardio-vascular implications. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:317-31.

109. Aoyama T, Fujiwara H, Masaki T, Sawamura T. Induction of lectin-like oxidized LDL receptor by oxidized LDL and lysophosphatidylcholine in cultured endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:2101-14.
110. Chen J, Liu Y, Liu H, Hermonat PL, Mehta JL. Molecular dissection of angiotensin II-activated human LOX-1 promoter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1163-8.
111. Hofnagel O, Luechtenborg B, Stolle K, Lorkowski S, Eschert H, Plenz G i sur. Proinflammatory cytokines regulate LOX-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1789-95.
112. Murase T, Kume N, Korenaga R, Ando J, Sawamura T, Masaki T i sur. Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res.* 1998;83:328-33.
113. Goyal F, Deshmukh A, Shah S, Mehta JL. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria death by overeating. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2303-8.
114. Chen J, Li D, Schaefer R, Mehta JL. Cross-talk between dyslipidemia and renin-angiotensin system and the role of LOX-1 and MAPK in atherogenesis studies with the combined use of rosuvastatin and candesartan. *Atherosclerosis.* 2006;184:295-301.
115. Goyal T, Mitra S, Khaidakov M, Wang X, Singla S, Ding Z i sur. Current concepts of the role of oxidized LDL receptors in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:150-9
116. Xu S, Ogura S, Chen J, Little PJ, Moss J, Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70:2859-72.
117. Aoyama T, Sawamura T, Furutani Y, Matsuoka R, Yoshida MC, Fujiwara H i sur. Structure and chromosomal assignment of the human lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor-1 (LOX-1) gene. *Biochem J.* 1999;339:177-84.
118. Feng Y, Cai Z, Tang Y, Hu G, Lu J, He D i sur. TLR4/NF- κ B signaling pathway-mediated and oxLDL-induced up-regulation of LOX-1, MCP-1, and VCAM-1 expressions in human umbilical vein endothelial cells. *Genet Mol Res.* 2014;13:680-95.
119. Tian K, Ogura S, Little PJ, Xu S, Sawamura T. Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: Current knowledge and future perspectives. *Ann NY Acad Sci.* 2019;1443:34-53.
120. Huang RS, Hu GQ, Lin B, Lin ZY, Sun CC. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2010;58:961-7.

121. Mitra S, Khaidakov M, Lu J, Ayyadevara S, Szwedlo J, Wang XW i sur. Prior exposure to oxidized low-density lipoprotein limits apoptosis in subsequent generations of endothelial cells by altering promoter methylation. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2011;301:H506-13.
122. Yang XL, Tian J, Liang Y, Ma CJ, Yang AN, Wang J i sur. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1. *Genet Mol Res*. 2014;16;13:3787-99.
123. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:152786.
124. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:42.
125. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants*. 2019;11;8:218.
126. Li D, Mehta JL. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2000;101:2889-95.
127. Singh RM, Chen H, Kazzaz N, Li D, Liu L, Mehta JL. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2003;57:238-43.
128. Pernow J, Shemyakin A, Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sci*. 2012;91:507-16.
129. Blair A, Shaul PW, Yuhanna IS, Conrad PA, Smart EJ. Oxidized low density lipoprotein displaces endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) from plasmalemmal caveolae and impairs eNOS activation. *J Biol Chem*. 1999;274:32512-19.
130. Ryoo S, Bhunia A, Chang F, Shoukas A, Berkowitz DE, Romer LH. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis*. 2011;214:279-87.
131. Chen J, Mehta JL, Haider N, Zhang X, Narula J, Li D i sur. Role of caspases in ox-LDL–induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells. *Circ Res*. 2004;94:370-6.
132. Salvayre R, Auge N, Benoist H, Negre-Salvayre A. Oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Cell Biol Lipids*. 2002;1585:213-21.

133. Schaeffer DF, Riazy M, Parhar KS, Chen JH, Duronio V, Sawamura T i sur. LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. *J Lipid Res.* 2009;50:1676-84.
134. Yang HY, Bian YF, Zhang HP, Gao F, Xiao CS, Liang B i sur. LOX-1 is implicated in oxidized low-density lipoprotein-induced oxidative stress of macrophages in atherosclerosis. *Mol Med Rep.* 2015;12:5335-41.
135. Wang X, Ding Z, Lin J, Guo Z, Mehta JL. LOX-1 in macrophage migration in response to ox-LDL and the involvement of calpains. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467:135-9.
136. Eto H, Miyata M, Kume N, Minami M, Itabe H, Orihara K i sur. Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in smooth muscle cells after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;341:591-8.
137. Ding Z, Wang X, Khaidakov M, Liu S, Mehta JL. MicroRNA hsa-let-7g targets lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression and inhibits apoptosis in human smooth muscle cells. *Exp Biol Med.* 2012;237:1093-100.
138. Sun Y, Chen X. Ox-LDL-induced LOX-1 expression in vascular smooth muscle cells: Role of reactive oxygen species. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25:572-9.
139. Zhang Y, Chen B, Ming L, Qin H, Zheng L, Yue Z i sur. MicroRNA-141 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through targeting PAPP-A. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:14401-8.
140. Yang H, Mohamed ASS, Zhou SH. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 2012;11:85.
141. Chen M, Kakutani M, Naruko T, Ueda M, Narumiya S, Masaki T i sur. Activation-Dependent Surface Expression of LOX-1 in Human Platelets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;282:153-8.
142. Daub K, Seizer P, Stellos K, Krämer BF, Bigalke B, Schaller M i sur. Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* Stuttgart, Germany: Thieme Medical Publishers; 2010. str. 146-56.
143. Kakutani M, Masaki T, Sawamura T. A platelet-endothelium interaction mediated by lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:360-4.
144. Marwali MR, Hu CP, Mohandas B, Dandapat A, Deonikar P, Chen J i sur. Modulation of ADP-induced platelet activation by aspirin and pravastatin: role of lectin-like oxidized

- low-density lipoprotein receptor-1, nitric oxide, oxidative stress, and inside-out integrin signaling. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322:1324-32.
145. Sakurai K, Cominacini L, Garbin U, Fratta Pasini A, Sasaki N, Takuwa Y i sur. Induction of endothelin-1 production in endothelial cells via co-operative action between CD40 and lectin-like oxidized LDL receptor (LOX-1). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:173.
146. Hu C, Dandapat A, Sun L, Khan JA, Liu Y, Hermonat PL i sur. Regulation of TGFbeta1-mediated collagen formation by LOX-1: Studies based on forced overexpression of TGFbeta1 in wild-type and lox-1 knock-out mouse cardiac fibroblasts. *J Biol Chem.* 2008;283:10226-31.
147. Civelek S, Kutnu M, Uzun H, Erdenen F, Altunoglu E, Andican G i sur. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor 1 as a possible mediator of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2015;29:184-90.
148. Takanabe-Mori R, Ono K, Wada H, Takaya T, Ura S, Yamakage H i sur. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 plays an important role in vascular inflammation in current smokers. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20:585-90.
149. Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M, Erman H, Altıparmak MR, Korkmazer B i sur. Endothelial damage in white coat hypertension: role of lectin-like oxidized low-density lipoprotein. *J Hum Hypertens.* 2015;29:92-8.
150. Tan KCB, Shiu SWM, Wong Y, Leng L, Bucala R. Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in type 2 diabetes mellitus. *J Lipid Res.* 2008;49:1438-44.
151. Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T i sur. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. *Circulation.* 2005;112:812-8.
152. Misaka T, Suzuki S, Sakamoto N, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H i sur. Significance of soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 levels in systemic and coronary circulation in acute coronary syndrome. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-7.
153. Balin M, Celik A, Kobat MA, Baydas A. Circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels predict percutaneous coronary intervention-related periprocedural myocardial infarction in stable patients undergoing elective native single-vessel PCI. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34:483-90.
154. Mehta JL, Chen J, Yu F, Li DY. Aspirin inhibits ox-LDL-mediated LOX-1 expression and metalloproteinase-1 in human coronary endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2004;64:243-9.

155. Li D, Chen H, Romeo F, Sawamura T, Saldeen T, Mehta JL. Statins modulate oxidized low-density lipoprotein-mediated adhesion molecule expression in human coronary artery endothelial cells: role of LOX-1. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:601-5.
156. Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, Arulandu A, Varughese KI, Mehta JL. LOX-1 in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia: Biology, Genetics, and Modulation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:2759-68.
157. Falconi M, Ciccone S, D'Arrigo P, Viani F, Sorge R, Novelli G i sur. Design of a novel LOX-1 receptor antagonist mimicking the natural substrate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;438:340-5.
158. Thakkar S, Wang X, Khaidakov M, Dai Y, Gokulan K, Mehta JL i sur. Structure-based design targeted at LOX-1, a receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Sci Rep.* 2015;5:16740.
159. Rueckschloss U, Morawietz H, Hadi H, Hakim K, Zerkowski HR, Holtz J. The endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein is downregulated in arteries of patients under therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors. *InCirculation* 1997;96:115.
160. Morawietz H, Rueckschloss U, Niemann B, Duerrschmidt N, Galle J, Hakim K i sur. Angiotensin II induces LOX-1, the human endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Circulation.* 1999;100:899-902.
161. Li D, Singh RM, Liu L, Chen H, Singh BM, Kazzaz N i sur. Oxidized-LDL through LOX-1 increases the expression of angiotensin converting enzyme in human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2003;57:238-43.
162. Pirillo A, Uboldi P, Ferri N, Corsini A, Kuhn H, Catapano AL. Upregulation of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human endothelial cells by modified high density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;428:230-3.
163. Ranheim T, Halvorsen B. LOX-1--en aktør ved hjerte- og karsykdommer? [Lox-1--an actor in cardiovascular disease?]. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2006;126:753-5.
164. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2004;95:877-83.
165. Stancel N, Chen CC, Ke LY, Chu CS, Lu J, Sawamura T i sur. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clin Chem.* 2016;62:320-7.

166. Fujita Y, Kakino A, Nishimichi N, Yamaguchi S, Sato Y, Machida S,. Oxidized LDL receptor LOX-1 binds to C-reactive protein and mediates its vascular effects. *Clin Chem.* 2009;55:285-94.
167. Yan M, Mehta JL, Hu C. LOX-1 and obesity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;5:469-76.
168. Takanabe-Mori R, Ono K, Sowa N, Wada H, Takaya T, Horie T i sur. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 is required for the adipose tissue expression of proinflammatory cytokines in high-fat diet-induced obese mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;398:576-80.
169. Brinkley TE, Kume N, Mitsuoka H, Phares DA, Hagberg JM. Elevated soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) levels in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2008;6:1454-6.
170. Otsuki T, Maeda S, Mukai J, Ohki M, Nakanishi M, Yoshikawa T. Association between plasma sLOX-1 concentration and arterial stiffness in middle-aged and older individuals. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;57:151-5.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je usporediti serumske koncentracije LOX-1 između skupine neliječenih bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i bolesnika koji se od iste liječe antihipertenzivnim lijekovima.

Materijali i metode: U istraživanje je ukupno uključeno 40 ispitanika s dijagnozom esencijalne hipertenzije. Prosječna dob ispitanika bila je $56,7 \pm 9,5$ godina. Od uključenih ispitanika, 20 je bilo neliječeno, dok je 20 liječeno ACE inhibitorima s ili bez tijazidnog diuretika u terapiji, ili kombinacijom ACE inhibitora s blokatorom kalcijских kanala s ili bez tijazidskog diuretika. Arterijski tlak mjeren je pomoću uređaja WatchBP Home A. Educirani laboratorijski tehničar uzimao je 20 ml venske krvi iz kubitalne vene pomoću sterilne igle za jednokratnu upotrebu iz čega je analizirana serumska koncentracija LOX-1 i drugih laboratorijskih parametara.

Rezultati: Bolesnici koji nisu prethodno liječeni antihipertenzivnom terapijom imali su značajno veće serumske razine LOX-1 u odnosu na bolesnike koji su se od iste liječili ACE inhibitorima s ili bez blokatora kalcijских kanala (21,2 (14,8-30,8) pg/mL vs. 9,8 (8,5-17,0) pg/mL, $p = 0,015$). Bolesnici s hipertenzijom prvog stupnja imali su značajno niže razine LOX-1 u serumu u odnosu na bolesnike s hipertenzijom drugog stupnja 11,1 (9,2-18,4) pg/mL vs. 21,1 (11,8-30,8) pg/mL, $p = 0,009$). Nisu pronađene statističke značajne korelacije između serumskih koncentracija LOX-1 i serumskih razina CRP-a, indeksa tjelesne mase i LDL-kolesterola. Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih razina LOX-1 i prosječnog 24-satnog dijastoličkog tlaka ($r = 0,660$; $p = 0,016$).

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja upućuju da bi LOX-1 mogao biti uključen u složenu patofiziologiju esencijalne hipertenzije, no potrebna su dodatna istraživanja na većem broju ispitanika kako bi se to potvrdilo.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Serum LOX-1 concentrations in patients with arterial hypertension

Objectives: The aim of the study was to compare serum concentrations of LOX-1 between a group of untreated patients with essential hypertension and patients treated with antihypertensive drugs with essential hypertension.

Methods: A total of 40 subjects diagnosed with essential hypertension were included in the research. The average age of the subjects was 56.7 ± 9.5 years. Of the included subjects, 20 were untreated, while 20 were treated with ACE inhibitors with or without a thiazide diuretic in therapy, or with a combination of an ACE inhibitor with a calcium channel blocker with or without a thiazide diuretic. Arterial pressure was measured using the WatchBP Home A device. A trained laboratory technician collected 20 ml of venous blood from the cubital vein using a sterile disposable needle from which the serum concentration of LOX-1 and other laboratory parameters were analyzed.

Results: Patients who were not previously treated with antihypertensive therapy had significantly higher LOX-1 serum levels compared to patients who were treated with ACE inhibitors with or without calcium channel blockers (21.2 (14.8-30.8) pg/mL vs. 9.8 (8.5-17.0) pg/mL, $p = 0.015$). Patients with hypertension of the first stage had significantly lower levels of LOX-1 in serum compared to patients with hypertension of the second stage 11.1 (9.2 -18.4) pg/mL vs. 21.1 (11.8-30.8) pg/mL, $p = 0.009$). No statistically significant correlations were found between serum concentrations of LOX-1 and serum levels of CRP, body mass index and LDL-cholesterol. A statistically significant positive correlation was found between serum levels of LOX-1 and average 24-hour diastolic pressure ($r = 0.660$; $p = 0.016$).

Conclusion: The results of this study indicate that LOX-1 could be involved in the complex pathophysiology of essential hypertension, but additional research on a larger number of subjects is needed to confirm this.

10. ŽIVOTOPIS

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]