

Serumske koncentracije urotenzina-II u bolesnika s primarnom hipertenzijom

Bilobrk, Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:895304>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Toni Bilobrk

**SERUMSKE KONCENTRACIJE UROTENZINA-II U BOLESNIKA S PRIMARNOM
HIPERTENZIJOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

dr. sc. Marko Kumrić, dr. med.

Split, srpanj 2024.

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Toni Bilobrk

**SERUMSKE KONCENTRACIJE UROTENZINA-II U BOLESNIKA S PRIMARNOM
HIPERTENZIJOM**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

dr. sc. Marko Kumrić, dr. med.

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Arterijski tlak.....	2
1.2. Definicija, klasifikacija i podjela arterijske hipertenzije.....	2
1.3. Epidemiologija arterijske hipertenzije	4
1.4. Rizični čimbenici za razvoj arterijske hipertenzije	5
1.4.1. Dob.....	5
1.4.2. Genetički čimbenici.....	5
1.4.3. Prekomjeren unos natrija	6
1.4.4. Pušenje	7
1.4.5. Alkohol	7
1.4.6. Nedostatak fizičke aktivnosti	8
1.4.7. Onečišćenje zraka.....	8
1.5. Sekundarne arterijske hipertenzije	8
1.5.1. Renovaskularna hipertenzija	9
1.5.2. Primarni aldosteronizam.....	10
1.5.3. Cushingov sindrom.....	11
1.5.4. Feokromocitom i paragangliom	12
1.6. Primarna (esencijalna) hipertenzija	12
1.6.1. Patofiziologija primarne hipertenzije	13
1.6.2. Obrada i dijagnostika primarne hipertenzije.....	16
1.6.3. Liječenje primarne hipertenzije	18
1.7. Urotenzin-II	22
2. CILJEVI I HIPOTEZE	25
3. ISPITANICI I POSTUPCI	27
3.1. Ustroj studije.....	28
3.2. Ispitanici.....	28
3.3. Postupci	29
4. REZULTATI	31
5. RASPRAVA	36
6. ZAKLJUČCI	39
7. LITERATURA.....	41
8. SAŽETAK	55
9. SUMMARY	57

ZAHVALA

„Znoj štedi suze i krv.“

Svoju zahvalu započinjem citatom koji sam čuo tek prije par godina, ali za kojeg smatram da me nesvjesno pratio cijelim putem moga dosadašnjeg obrazovanja. Putem koji je, kao i svaki put koji nešto vrijedi, bio na trenutke jako trnovit. Putem koji te formira prije svega kao osobu, a naposljetku i kao liječnika. Naravno, svako teško putovanje i težak put neopisivo je lakše izdržati i prijeći ako pored sebe imaš potporu kvalitetnih ljudi. Srećom, ja sam je imao, što je i razlog pisanja ove zahvale.

Svoje riječi hvale započeo bih zahvalom svojem mentoru, dr. sc. Marku Kumriću čija mi je stručnost, pristupačnost, ali i prijateljski odnos koji smo razvili uvelike olakšao izradu ovoga diplomskog rada.

Hvala mojoj djevojci i mojim prijateljima, koji su ponekad morali slušati moja nezadovoljstva i probleme s kojima sam tada bio suočen, a da pritom nikada nisu pokazali manjak podrške ili suosjećanja. Hvala Vam i na brojnim druženjima podsjećajući me tako da život postoji i izvan medicinskih knjiga i učenja.

Naposljetku, najveća zahvala ide mojoj obitelji. Čvrst kamen oslonac preblag je pojam kojim bih opisao Vašu podršku cijeloga života. Od čudnovatih hirova i praznovjerja prije ispita do beskrajne sreće nakon prolaza, sve ste to prošli sa mnom. Moje uspjehe slavili ste kao vlastite, ali upravo zato što to i jesu i vaši uspjesi.

POPIS OZNAKA I KRATICA

WHO: Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

CDC: Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*)

SNP: polimorfizam jednog nukleotida (engl. *single-nucleotide polymorphism*)

RAAS: renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (engl. *renin-angiotensin-aldosterone system*)

OSA: opstruktivna apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*)

NHE3: natrij-vodikov izmjenjivač 3 (engl. *sodium-hydrogen antiporter 3*)

GPCR: G protein-spregnuti receptor (engl. *G protein-coupled receptor*)

RGS: regulatori G protein signalizacije (engl. *regulators of G protein signaling*)

GTP: gvanozin-trifosfat (engl. *guanosine triphosphate*)

NO: dušikov oksid (engl. *nitric oxide*)

NOS: sintaza dušikova oksida (engl. *nitric oxide synthase*)

ADMA: asimetrični dimetilarginin (engl. *asymmetric dimethylarginine*)

HbA1c: hemoglobin A1c

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

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

GFR: brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*)

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

HMOD: hipertenzijom posredovano oštećenje organa (engl. *hypertension mediated organ damage*)

DASH: dijetetske mjere za prevenciju hipertenzije (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

ESC: Europsko kardiološko društvo (engl. *European Society of Cardiology*)

ESH: Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*)

U-II: urotenzin-II

BMI: indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

PWA: aktivnost pulsno vala (engl. *pulse wave activity*)

PWV: brzina pulsno vala (engl. *pulse wave velocity*)

cAIx-75: središnji indeks povećanja pri 75 otkucaja po minuti (engl. *central augmentation index at 75 bpm*)

pRes: periferni otpor (engl. *peripheral resistance*)

1. UVOD

1.1. Arterijski tlak

Arterijski tlak označava tlak kojim krv djeluje na unutrašnje stijenke arterija. U izostanku opstrukcije duž arterijskog stabla (stenoza, koarktacija, disekcija), arterijski tlak relativno je konstantan u svim arterijama od aorte do arteriola (1). S obzirom da arterijski tlak nije konstantan tijekom srčanog ciklusa, u kliničkoj praksi izdvajamo dvije vrijednosti: sistolički i dijastolički krvni tlak. Sistolički krvni tlak predstavlja vrijednost tlaka u arterijama prilikom srčane sistole (faza srčanog rada kada srce istiskuje krv u arterije) i primarno ovisi o udarnom volumenu i popustljivosti aorte dok dijastolički krvni tlak predstavlja vrijednost tlaka u arterijama prilikom srčane dijastole (faza relaksacije srca), a većinski je definiran tonusom arteriola (totalnim perifernim otporom) (2). Normalnim vrijednostima krvnoga tlaka smatraju se vrijednosti niže od 120/80 mm Hg, premda je optimalna vrijednost tlaka još uvijek predmet debate (3).

Arterijski tlak ubraja se u vitalne životne parametre te je osim akutnih, jako bitan i u kontekstu mogućeg razvitka kroničnih komplikacija u slučajevima loše regulacije. Dugotrajne visoke vrijednosti krvnog tlaka (arterijska hipertenzija) povezane su s oboljenjima brojnih organa i organskih sustava, u prvom redu kardiovaskularnog, živčanog i mokraćnog sustava (4-6). Štoviše, hipertenzija predstavlja rizični faktor koji globalno dovede do najvećeg broja smrti. Samim time, povišen krvni tlak i posljedice istog tema su brojnih istraživanja.

1.2. Definicija, klasifikacija i podjela arterijske hipertenzije

Definicija arterijske hipertenzije predstavlja vrijednost arterijskoga krvnog tlaka pri kojem su prednosti liječenja (farmakološki ili promjenom životnih navika) nepobitno veće od rizika liječenja. Same numeričke vrijednosti krvnog tlaka koje bi bile smatrane hipertenzijom nisu uvijek dostatno pouzdane, ali imaju ulogu pojednostavljivanja dijagnoze i odluke o liječenju. Stoga, hipertenzijom se najčešće smatraju ponavljane vrijednosti sistoličkoga krvnog tlaka iznad 140 mm Hg i/ili dijastoličkoga krvnog tlaka iznad 90 mm Hg (**Tablica 1**) (7). Unatoč tomu, postoji dokazana povezanost između moždanih i bubrežnih komplikacija (uključujući i smrt) s vrijednostima sistoličkoga krvnog tlaka >115 mm Hg i dijastoličkoga krvnog tlaka >75 mm Hg (8). Etiopatogenetski, arterijsku hipertenziju dijelimo na primarnu i sekundarnu.

Tablica 1. Klasifikacija hipertenzije prema važećim europskim smjernicama.

Kategorija	Sistolički tlak (mm Hg)		Dijastolički tlak (mm Hg)
Optimalan	<120	i	<80
Normalan	120-129	i	80-84
Visoko- normalan	130-139	i/ili	85-89
Hipertenzija 1. stupnja	140-159	i/ili	90-99
Hipertenzija 2. stupnja	160-179	i/ili	100-109
Hipertenzija 3. stupnja	≥180	i/ili	≥110
Izolirana sistolička hipertenzija	≥140	i	<90
Izolirana dijastolička hipertenzija	<140	i	≥90

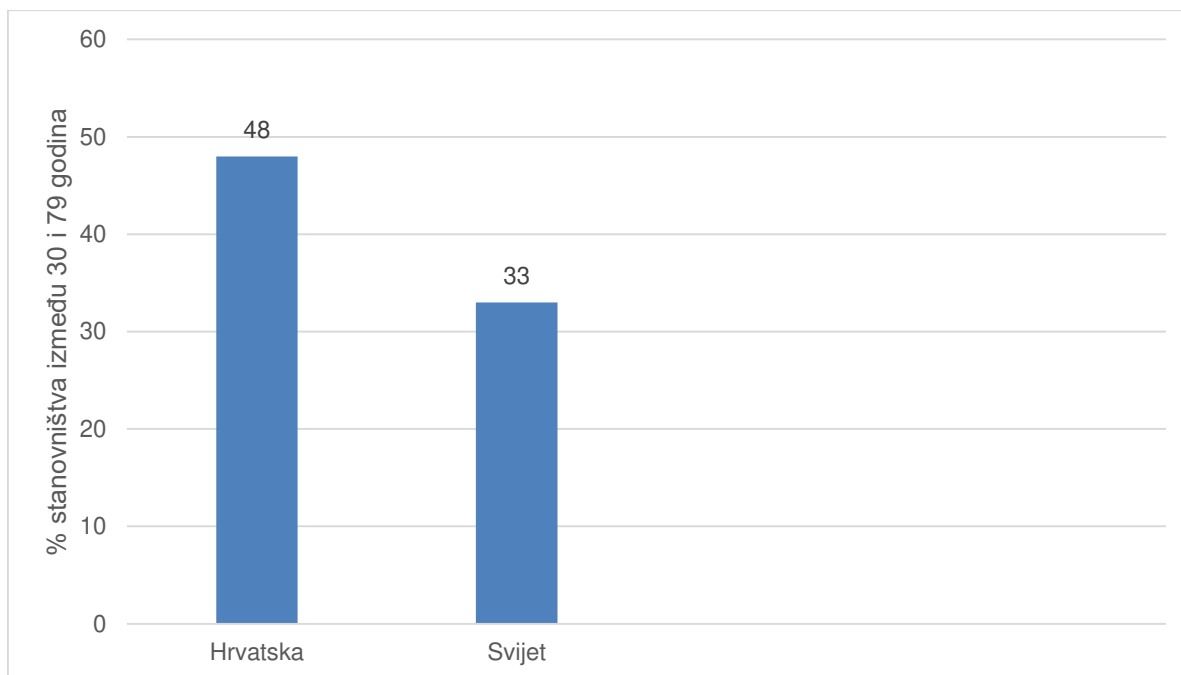
(Preuzeto i prilagođeno prema: Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41:1874–2071.)

1.3. Epidemiologija arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija velik je javnozdravstveni problem te s razlogom nosi nadimak „tihoga ubojice.“ Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), 1,28 milijardi ljudi u dobi između 30 i 79 godina u svijetu boluje od hipertenzije, a samo ih je 42 % dijagnosticirano i liječeno. Procjenjuje se da 46 % odraslih oboljelih od hipertenzije za istu ni ne zna, a samo 21 % oboljelih održavaju tlak unutar adekvatnog raspona. Hipertenzija je uzrok brojnih preuranjenih smrti diljem svijeta (9). Štoviše, 18 % svih smrti na razini svijeta može se pripisati hipertenziji (oko 9,4 milijuna ljudi) (10). Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC), prema podacima Državnog centra za zdravstvenu statistiku navodi kako je u 2021. godini arterijska hipertenzija bila primarni ili doprinjujući čimbenik u 691.095 smrti u SAD-u. Međutim, prema informacijama WHO-a, kada bi svaki čovjek u 2019. godini imao sistolički tlak između 110-115 mm Hg, čak 19 % smrti te godine bilo bi spriječeno (11).

Na razini Republike Hrvatske, prema podacima projekta EUROSTAT „Morbidity Statistics“, u 2017. godini incidencija arterijske hipertenzije iznosila je 1 % što je oko 989 oboljelih na 100.000 stanovnika, a prevalencija iznosila 31,1 % , što je ekvivalent 1.283.437 stanovnika (10). Ograničavanjem istraživanja na ciljnu populaciju između 30 i 79 godina, prevalencija za 2019. godinu u RH raste na čak 48 % u usporedbi sa svjetskih 33 % (**Slika 1**) (11). Osim toga, hipertenzija je jedan od glavnih čimbenika koji dovodi do kardiovaskularnih smrti, koje su u Republici Hrvatskoj ujedno i glavni uzrok smrtnosti. U 2020. godini bile su uzrok smrti u 40,0 % slučajeva. Umrlo je ukupno 22.817 osoba, od čega 13.106 žena i 9711 muškaraca (10).

Arterijska hipertenzija velik je trošak za zdravstvo svake države. Na razini SAD-a arterijska hipertenzija opterećuje američku državnu ekonomiju troškom od 131 milijardi dolara na godišnjoj razini (12). Međutim, uspostavom regulacije hipertenzije u 50 % oboljelih do 2050. godine troškovi liječenja smanjili bi se gotovo 18 puta (11).



Slika 1. Prevalencija hipertenzije u 2019. godini u Hrvatskoj i svijetu. (Preuzeto i prilagođeno prema: World Health Organization [Internet]. Ženeva, Švicarska: World Health Organization; 2023. Global report on hypertension: the race against a silent killer [citirano: 13.3.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>)

1.4. Rizični čimbenici za razvoj arterijske hipertenzije

1.4.1. Dob

Kao i u većine kroničnih stanja i bolesti, dob je jako bitan čimbenik u razvoju arterijske hipertenzije. Prevalencija arterijske hipertenzije raste s dobi, a porast tlaka iznad 60. godine života posebice se odražava porastom sistoličkoga krvnog tlaka (13-15). Međutim, porast incidencije arterijske hipertenzije s dobi multifaktorijalan je te se osim kroz prizmu dobi treba gledati i kroz prizmu porasta drugih pratećih stanja i bolesti s dobi (16).

1.4.2. Genetički čimbenici

Utjecaj genetike na podležuća stanja i bolesti uvijek je bio intrigantan i većinom nepoznat pa je takav slučaj bio i što se tiče hipertenzije. Međutim, kohortnim istraživanjem Niraanena i sur. uspoređivane su vrijednosti krvnog tlaka kroz tri generacije obitelji te je dokazano da se visoke vrijednosti krvnog tlaka u prve i druge generacije manifestiraju

povišenim rizikom u trećoj generaciji. Točnije, pojavnost hipertenzije u obitelji prije 55. godine predstavlja visok rizik za razvitak hipertenzije u potomstva i to neovisno o okolišnim i životnim rizičnim čimbenicima za koje je poznato da uzrokuju hipertenziju (manjak tjelesne aktivnosti, visok unos soli, konzumacija alkohola itd.) (17).

Projekt ljudskog genoma (engl. *Humane genome project*) i Međunarodni projekt HapMap povećali su interes i broj istraživanja, koja su između ostalog istraživala i genetske varijante kod oboljelih od hipertenzije. Novijim istraživanjima Ehreta i sur., Warrena i sur. te Hoffmana i sur. pronađeno je 280 genetskih varijanti povezanih s rizikom od arterijske hipertenzije ili nekih drugih oboljenja kao što je koronarna bolest srca kod kojih hipertenzija može biti uzročnik. Iako je doprinos svakog polimorfizma pojedinačnog nukleotida (engl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP) vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka obično vrlo malen, kada se zbroje njihov kumulativni učinak otkriva više (18-20). Tako istraživanje Warrena i sur. pokazuje da kumulativni učinak različitih SNP-ova ukazuje na razliku u sistoličkom tlaku od 10 mm Hg među pojedincima (19). Međutim, iako je genetika poznat i važan čimbenik u nastanku hipertenzije, točno određeni geni koji sudjeluju u razvoju hipertenzije nisu pronađeni, tj. postoji tzv. „missing heritability“ (21).

1.4.3. Prekomjerman unos natrija

Povezanost prekomjernog unosa kuhinjske soli (NaCl) i razvoja hipertenzije odavno je opisana i poznata. Pokazalo se da prekomjerna konzumacija natrija (definirana od strane WHO-a kao >5 g natrija dnevno) dovodi do značajnog povećanja krvnog tlaka i povezana je s pojavom hipertenzije i posljedičnih kardiovaskularnih komplikacija (22-24). Postoje brojni mogući mehanizmi kojima povišen unos soli povišuje krvni tlak, a to su: zadržavanje vode, povećanje sistemskog perifernog otpora, promjene u endotelnoj funkciji, promjene u strukturi i funkciji velikih elastičnih arterija, modifikacija u simpatičkoj aktivnosti i u autonomnoj neuronskoj modulaciji kardiovaskularnog sustava (25).

Velika meta-analiza pokazala je da skromno smanjenje unosa soli tijekom četiri ili više tjedana uzrokuje značajan pad krvnog tlaka i u hipertenzivnih i normotenzivnih osoba (bez obzira na spol i etničku skupinu), a veća smanjenja unosa soli povezana su s većim padom sistoličkoga krvnog tlaka (26). Reprezentativan primjer utjecaja smanjenog unosa soli na

znatno nižu incidenciju hipertenzije predstavljaju amazonska plemena čija se prehrana temelji na niskom unosu natrija i visokom unosu kalija. Posljedično, pojavnost hipertenzije u tim etničkim skupinama jako je rijetka (27).

1.4.4. Pušenje

Pušenje je vrlo važan čimbenik prilikom izračuna kardiovaskularnog rizika. Pušenje oštećuje funkciju endotela, povećava krutost arterija, uzrokuje upalu, ali i promjenu ravnoteže antitrombotičkih i protrombotičkih čimbenika. Također, pušenje ubrzava razvoj aterotrombotičkih procesa (28). Dokazano je da pušenje cigareta akutno povećava tlak, uglavnom aktivacijom simpatičkoga živčanog sustava (28-31). Glede utjecaja dugotrajnog pušenja na krvni tlak, dosadašnja istraživanja nisu ustanovila postojanje jasnih dokaza o izravnoj povezanosti između ova dva rizična čimbenika za razvoj kardiovaskularnih zbivanja. Unatoč tome, povećanjem arterijske krutosti pušenje može štetno utjecati na središnji krvni tlak, koji se više povezuje s oštećenjem ciljnih organa nego što je to slučaj s brahijalnim krvnim tlakom. Hipertoničari koji puše imaju veću vjerojatnost za razvitak teških oblika hipertenzije, među kojima su i maligna i renovaskularna hipertenzija. Glavnim uzrokom za to smatra se ubrzana ateroskleroza (28).

1.4.5. Alkohol

Iako alkohol akutno snizuje arterijski krvni tlak, par sati nakon ingestije dolazi do povišenja krvnog tlaka (32,33). Također, kronična konzumacija alkohola povezana je s visokom incidencijom hipertenzije, čak i kada se konzumira u niskim i umjerenim količinama (34,35). S obzirom na nedostatak kliničkih dokaza koji pokazuju blagotvoran učinak alkohola na velika kardiovaskularna zbivanja i uzimajući u obzir rizike od hipertenzije i drugih bolesti, unos alkohola kao prevenciju kardiovaskularnih zbivanja nije preporučen (11). Štoviše, posljednja istraživanja opovrgnula su dugogodišnju teoriju „francuskog paradoksa“ koja je nižu prevalenciju kardiovaskularnih zbivanja u Francuskoj pripisivala većoj konzumaciji vina u toj državi (36).

1.4.6. Nedostatak fizičke aktivnosti

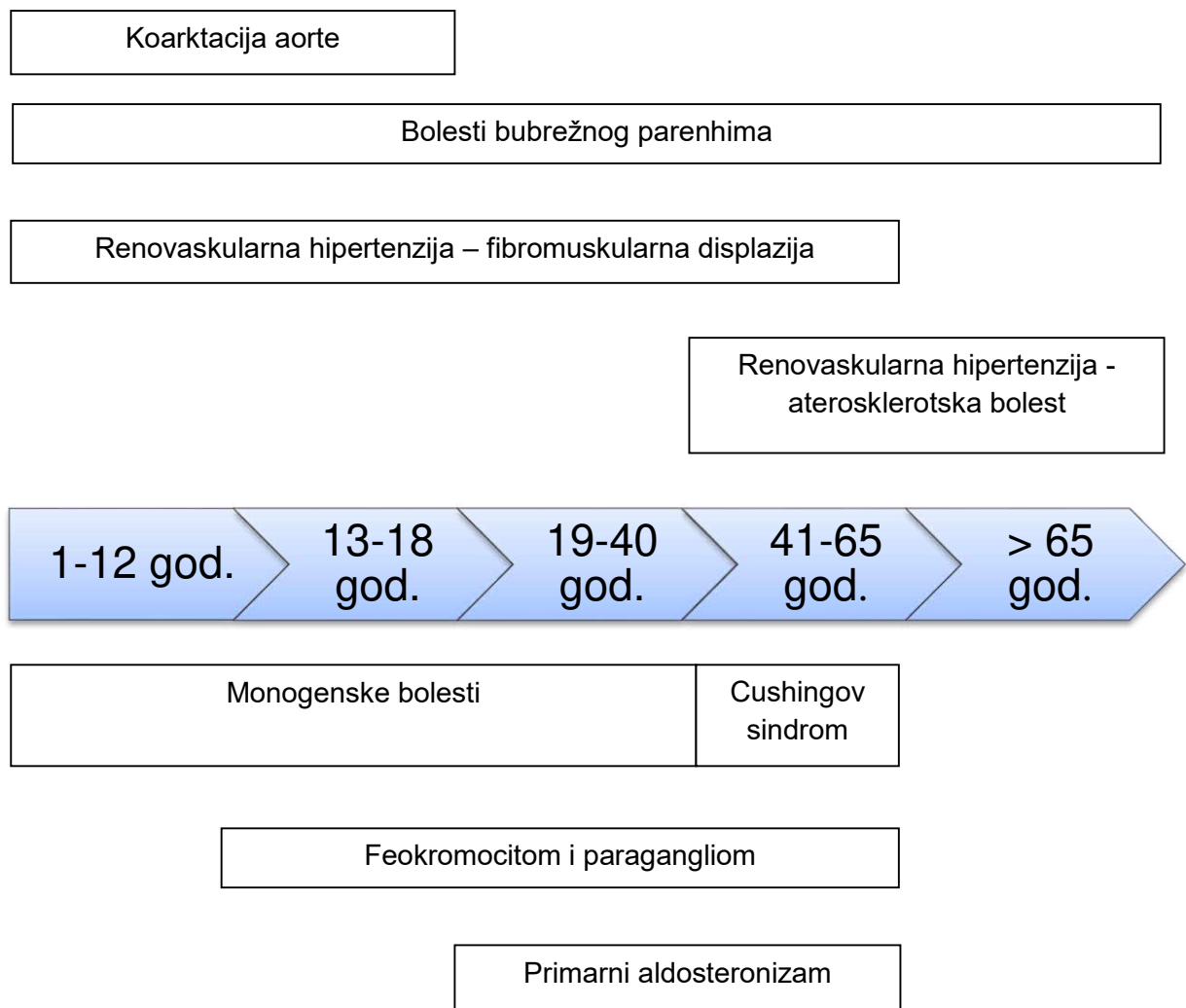
Fizička neaktivnost jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta u svijetu pa tako ima svoga udjela i u hipertenziji. Dokazano je da nedostatak fizičke aktivnosti izravno utječe na razvoj hipertenzije (37,38). U istraživanju Costa i sur., uspoređujući kontrolnu skupinu koja se ne bavi fizičkom aktivnošću i ljude s hipertenzijom koji vježbaju, vježbači su smanjili sistolički krvni tlak u prosjeku za 10 mm Hg, a dijastolički u prosjeku za 6 mm Hg (39). To dokazuje inverznu povezanost fizičke aktivnosti i krvnoga tlaka. Što se tiče intenziteta vježbanja, aerobno vježbanje umjerenog intenziteta (40-60% srčane rezerve) preporučuje se za prevenciju i liječenje hipertenzije (40).

1.4.7. Onečišćenje zraka

Onečišćenje zraka također je jedan od rizičnih čimbenika za razvoj hipertenzije. Istraživanja pokazuju da rizik za razvoj hipertenzije raste sa svakih 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ povećanja dugotrajnoj izloženosti česticama manjim od 2.5 mikrometara ($\text{PM}_{2.5}$), dok su podatci za kratkotrajnu izloženost nedosljedni (41-43).

1.5. Sekundarne arterijske hipertenzije

Sekundarni oblici hipertenzije čine samo mali dio ukupne prevalencije hipertenzije, u velikoj mjeri zbog visokog udjela primarne hipertenzije. Međutim, njihova prava prevalencija nije točno poznata zbog određenog broja nedijagnosticiranih slučajeva i različitih definicija za sekundarne oblike hipertenzije (7). Otkrivanje i liječenje sekundarnih oblika hipertenzije od iznimne je važnosti jer ti oblici često nose visok rizik od pobola i smrtnosti, a često se mogu izliječiti pravodobnim uzročnim liječenjem (44). Sekundarni oblici hipertenzije zahtijevaju specifične dijagnostičke postupke koji omogućuju otkrivanje uzroka i odabir optimalnog terapijskog pristupa za kontrolu ili potencijalno izliječenje hipertenzije. Sekundarni oblici hipertenzije čest su uzrok teške ili prave rezistentne hipertenzije te pogoršanja prethodno kontrolirane hipertenzije. Iako su sekundarni oblici hipertenzije osobito česti u mlađih bolesnika (mlađih od 40 godina) s povišenim krvnim tlakom, neki oblici (kao što je aterosklerotska renovaskularna bolest) češći su u starijoj životnoj dobi (**Slika 2**) (7).



Slika 2. Incidencija određenih tipova sekundarne hipertenzije ovisno o dobi. (Preuzeto i prilagođeno prema: Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41:1874–2071.)

1.5.1. Renovaskularna hipertenzija

1.5.1.1. Aterosklerotska renovaskularna bolest

Aterosklerotska renovaskularna bolest kombinacija je aterosklerotske stenoze renalnih arterija i bubrežne ishemije. Hipertenzija u ovom slučaju nastaje aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) koji dovodi do vazokonstrikcije i retencije soli. Do povišenja

krvnog tlaka ne dolazi dok stenoza ne iznosi barem 60%. Rizični čimbenici za razvoj aterosklerotske renovaskularne bolesti su dugotrajna primarna hipertenzija, šećerna bolest, pušenje i dislipidemija. Ne postoji idealan probirni test na aterosklerotsku renovaskularnu bolest. Dijagnostika se temelji na MR i CT angiografijama koje imaju visoku i specifičnost i osjetljivost, ali i visoku cijenu (45). Ultrasonografija se pokazala odličnim izborom u rukama iskusnog ultrasoničara za detekciju anatomskih lezija renalnih arterija i obično predstavlja prvi korak u dijagnozi (46). Liječenje je prilagođeno svakom pacijentu, a temelji se na kombinaciji promjena životnih navika, farmakološke terapije i invazivnim/kirurškim metodama liječenja (47).

1.5.1.2. Fibromuskularna displazija

Mehanizam nastanka hipertenzije kod fibromuskularne displazije istovjetan je onome kod aterosklerotske renovaskularne bolesti s obzirom na to da su to dva podtipa renovaskularne hipertenzije. Međutim, razlika je što je fibromuskularna displazija idiopatska, segmentalna, neupalna i ne-aterosklerotska bolest stijenki krvnih žila koja kao i aterosklerotska bolest dovodi do stenoze arterija (48). Razlikuju se tri tipa fibromuskularne displazije, a to su: intimalna fibroplazija, medijalna fibroplazija i perimedijalna displazija. Tip ovisi o tome koji sloj arterijskog zida obuhvaća sama displazija (49). Početna sumnja na stenozu uzrokovanu fibromuskularnom displazijom uspostavlja se kaptoprilnim testom, kaptoprilnom renalnom scintigrafijom, Doppler ultrasonografijom, MR i CT angiografijom. Potvrдна dijagnoza obavlja se digitalnom subtrakcijskom angiografijom (48). Liječenje se temelji na farmakološkoj terapiji i revaskularizaciji (48).

1.5.2. Primarni aldosteronizam

Primarni aldosteronizam ili Connov sindrom čest je uzrok sekundarne hipertenzije. U podlozi same bolesti nalazi se neprihvatljivo visoka sekrecija aldosterona s obzirom na fiziološke potrebe. Sekrecija aldosterona je autonomna i ne ovisi o RAAS-u (50). Temeljne odrednice primarnog aldosteronizma kako ih je definirao Conn su hipertenzija, povećana nadbubrežna sekrecija aldosterona i supresija renina (51). Oboljeli mogu imati hipokalijemiju

(do 28 % slučajeva) ili mogu imati uredne koncentracije kalija u plazmi pa se stoga izostanak hipokalijemije ne može uzeti kao isključni kriterij (52).

Prilikom sumnje na primarni aldosteronizam, inicijalna obrada temelji se na određivanju omjera koncentracije aldosterona u plazmi i koncentracije renina u plazmi. Kada je ovaj omjer povišen, određuje se autonomna proizvodnja aldosterona jednim od aldosteronskih supresijskih testova (opterećenje solju, fludrokortizon supresijski test). Nakon uspostavljanja dijagnoze primarnog aldosteronizma, podtip se određuje CT snimanjem (53).

Unilateralni podtipovi (koji zahvaćaju samo jednu nadbubrežnu žlijezdu) liječe se operativno, unilateralnom adrenalektomijom, dok se bilateralni i obiteljski podtipovi liječe farmakološki, tj. antagonistima mineralokortikoidnih receptora (52).

1.5.3. Cushingov sindrom

Cushingov sindrom karakteriziran je hipersekrecijom glukokortikoida čiji je uzrok najčešće tumor hipofize (tada se zove Cushingova bolest) ili rjeđe adrenalni ili neki ektopični neuroendokrini tumor (54). Cushingov sindrom može biti i egzogenog podrijetla, prilikom dugotrajnog uzimanja glukokortikoida, što je danas vrlo često s obzirom na širok dijapazon indikacija kortikosteroida (55).

Cushingov sindrom obično se prezentira debljanjem, zastojeu u rastu, hirsutizmom, strijama, aknama i hipertenzijom (54). Hipertenzija u Cushingovom sindromu rezultat je međudjelovanja nekoliko patofizioloških mehanizama koji reguliraju volumen plazme, periferni vaskularni otpor i minutni volumen srca i uzrokuju povećanje svih navedenih parametara. Glukokortikoidi uzrokuju hipertenziju preko nekoliko mehanizama: putem njihove intrinzične mineralokortikoidne aktivnosti, putem aktivacije RAAS-a, povećanjem kardiovaskularne reaktivnosti na vazokonstriktore, supresijom vazodilatatornih mehanizama i mnogim drugim (56,57). U Cushingovom sindromu dolazi i do pojave inzulinske rezistencije kao posljedice metaboličkog sindroma te do opstruktivne apneje tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA) zbog nakupljanja masnog tkiva u području glave, vrata i struka. Inzulinska rezistencija i OSA tako sudjeluju u razvoju i održavanju hipertenzije u ovih pacijenata (58,59).

Hipertenzija u Cushingovom sindromu obično se povlači kirurškim uklanjanjem tumora, no nekim je bolesnicima potrebno farmakološko antihipertenzivno liječenje (prije i postoperativno) kako bi se smanjio krvni tlak i trajanje hipertenzije (56). U pravilu, što dulje traje hipertenzija, manja je vjerojatnost da će uslijed uklanjanja etiološkog faktora doći do smanjenja tlaka jer s vremenom dolazi do remodeliranja arterija.

1.5.4. Feokromocitom i paragangliom

Feokromocitomi i paragangliomi rijetki su tumori koji nastaju u stanicama koje potječu iz neuralnog grebena. Prvi su smješteni u srži nadbubrežne žlijezde, a drugi u simpatičkom i parasimpatičkom živčanom sustavu. Ove vrste tumora mogu lučiti višak katekolamina, uključujući adrenalin, noradrenalin, dopamin i/ili njihove metabolite metanefrin, normetanefrin i 3-metoksitiramin (60). Klasične kliničke značajke feokromocitoma sastoje se od epizodnih hipertenzija, glavobolje, dijaforeze i crvenila, ali se ove značajke javljaju samo u oko 40% slučajeva (61). Početna dijagnoza ovih tumora uspostavlja se mjerenjem katekolamina i njegovih metabolita u krvi i urinu. Najveća dijagnostička osjetljivost može se postići mjerenjem slobodnih metanefrina u plazmi, u kojih je rezultat osjetljivosti u rasponu od 97-99 % (62). Konačna potvrda uspostavlja se slikovnim metodama, točnije CT-om i MR-om i to najosjetljivije kada se kombiniraju s ¹²³I meta-jodobenzinilguanidin scintigrafijom (63). Resekcija tumora zlatni je standard za liječenje bolesti povezanih s feokromocitomom i paragangliomom i to je jedini potencijalno kurativni terapijski modalitet (64). Za liječenje hipertenzije pred- i intraoperativno propisuju se antihipertenzivi, a antihipertenzivi izbora su alfa-blokatori (65).

1.6. Primarna (esencijalna) hipertenzija

Esencijalna, primarna ili idiopatska hipertenzija definirana je kao visoki krvni tlak u kojem nisu prisutni sekundarni uzroci poput renovaskularne bolesti, zatajenja bubrega, feokromocitoma, aldosteronizma ili drugih uzroka sekundarne hipertenzije ili mendelskih (monogenih) oblika (66). Esencijalna hipertenzija čini 95% svih slučajeva hipertenzije i predstavlja heterogeni poremećaj, pri čemu različiti pacijenti imaju različite uzročne čimbenike

koji dovode do visokoga krvnog tlaka (66). Podrijetlo esencijalne hipertenzije ovisi o složenoj interakciji između genetske pozadine, velikog broja čimbenika okoliša i procesa starenja (67,68).

1.6.1. Patofiziologija primarne hipertenzije

1.6.1.1. Uloga bubrega i tjelesnih tekućina

Bubrezi imaju više mehanizama za održavanje krvnog tlaka pa tako i za razvoj hipertenzije. Jedan je proizvodnja renina, asparaginske proteaze koja cijepa angiotenzinogen u angiotenzin I, koji je prekursor angiotenzina II, snažnog vazokonstriktora. Renin je ograničavajući čimbenik za aktivaciju RAAS-a, a njegova sinteza i izlučivanje u bubrežima strogo su regulirani (69). U normalnim uvjetima, renin proizvode gotovo isključivo specijalizirane jukstaglomerularne stanice aferentne arteriole. Oslobađa se kao odgovor na smanjenje perfuzijskog tlaka ili isporuke natrijevog klorida u stanice makule dense, ili povećanjem simpatičke stimulacije (70). Iako se renin normalno oslobađa gotovo isključivo iz jukstaglomerularnog aparata bubrega, proksimalni tubuli mogu postati važno mjesto proizvodnje renina tijekom oksidativnog stresa ili kao odgovor na povećanu glomerularnu filtraciju proteina (71).

Drugi bubrežni mehanizam regulacije krvnog tlaka je regulacija tlačne diureze i natriureze. Kao što su izvorno opisali Guyton i sur., porast krvnog tlaka uzrokuje jaku diurezu i natriurezu, čime se krvni tlak vraća na normalne vrijednosti (72). Iako su mehanizmi za tlačnu natriurezu i njezino ponovno postavljanje multifaktorijalni, značajni dokazi impliciraju povećanje bubrežnog intersticijalnog tlaka i promjene transportera natrija, kao što su NHE3 (natrij-vodikov izmjenjivač 3) i natrij-fosfat kotransporter izoforma 2 u proksimalnom tubulu (73). Međutim, tijekom kronične hipertenzije ti se transporteri premještaju s luminalne stanične membrane na bazu apikalnih mikrovila u proksimalnom tubulu, gdje pojačavaju reapsorpciju natrija i vjerojatno tako održavaju hipertenziju (74).

Treća, nedavno prepoznata uloga bubrega u mogućem razvoju hipertenzije je modulacija sistemskog simpatičkog tonusa generiranjem refleksnih signala putem bubrežnih aferentnih živaca. Otprilike 90% bubrežnih živaca su eferentni živci koji šalju simpatičke

signale u bubrege, čime se pojačava tubularna resorpcija natrija, otpuštanje renina i vazomotorni tonus (75). Međutim, manji udio bubrežnih živaca su aferentni koji generiraju signale iz bubrega i prenose ih u moždano deblo gdje mogu pokrenuti reflekse koji potiču povećanje tonusa eferentnog simpatičkog živčanog sustava te samim time izazvati hipertenziju (76).

Također, važna uloga bubrega u hipertenziji je da služi kao mjesto imunološke aktivacije. Hipertenzija izazvana angiotenzinom II aktivira antigen-prezentirajuće dendritične stanice u bubrege koje migriraju u sekundarne limfne organe kako bi aktivirale T stanice koje se potom vraćaju natrag u bubrege. Ovaj proces blokiran je renalnom denervacijom, što sugerira da eferentni renalni živci potiču stvaranje neoantigena u bubrežima kod hipertenzije (77).

1.6.1.2. Uloga vaskularnih mehanizama

U hipertenziji pronalazimo povišene koncentracije vazokonstriktornih hormona, uključujući angiotenzin II, katekolamine i vazopresin, zajedno s promjenama u vaskularnoj funkciji koje potiču vazokonstrikciju i smanjuju vazodilataciju. Od posebnog interesa su geni koji moduliraju G protein-spregnuti receptor (engl. *G protein-coupled receptor*, GPCR) signalizaciju, uključujući regulatore G protein signalizacije (engl. *regulators of G protein signaling*, RGS), koji induciraju gvanozin-trifosfat (GTP) hidrolizu da prekine G protein signalizaciju. RGS proteini 1 i 2 povezani su s GPCR-ima koji pojačavaju odgovore na vazokonstriktore uključujući tromboksan, angiotenzin II i noradrenalin (78,79).

Također, hipertenzija je povezana i s poremećenom vazodilatacijom. Vazodilatacija ovisna o endotelu i signalizacija pomoću dušikovog oksida (NO) smanjeni su kod hipertenzije (80). Postoje temeljne razlike u mehanizmima koji leže u podlozi vazodilatacije ovisne o endotelu između većih arterija, njihovih ogranaka i arteriola. Veće žile pretežno koriste NO, dok su manje arterije i arteriole modulirane hiperpolarizacijom ovisnom o endotelu i vazodilatatorskim prostaglandinima (81). U većim krvnim žilama nedostaci u sintezi i bioraspoloživosti NO uključuju gubitak kritičnih kofaktora za NO sintazu, inhibiciju aktivnosti NO sintaze (engl. *Nitric oxide synthase*, NOS) asimetričnim dimetilargininom (engl. *asymmetric dimethylarginine*, ADMA) i oksidativnu inaktivaciju NO (82,83). Treba naglasiti da se promjene proizvodnje NO protežu izvan vaskulature i imaju implikacije na disfunkciju bubrega i središnjeg živčanog sustava kod hipertenzije (81).

Poremećaj strukturne građe krvnih žila također je jedan od čimbenika u razvoju hipertenzije. Naime, davno je dokazano da hipertrofija glatkih mišića arteriola suzuje njihov lumen te tako povećava sustavni periferni otpor (84). Postoji više mehanizama arteriolarnog remodeliranja u hipertenziji kao što su djelovanje angiotenzina II i katekolamina u nastanku hipertrofije, oksidativna signalizacija te modulacija preko upalnih citokina (85,86).

Otvrdnuće stijenki aorte i velikih arterija patološki je nalaz brojnih hipertoničara. Poznato je da stijenka aorte otvrdne kod nekih podležućih stanja kao što su dob, šećerna bolest, pretilost i pušenje (87-90). Međutim, dokazano je i da dolazi do očvršćivanja stijenke aorte kod miševa kao posljedica hipertenzije (91). Istraživanje Humphreya i sur. tako dokazuje da se otvrdnuće stijenke arterija može pojaviti i kao uzrok i kao posljedica hipertenzije (92).

1.6.1.3. Uloga neuralnih mehanizama

Istraživanja koja ispituju neizravne i izravne markere simpatičke funkcije pružile su uvjerljive dokaze da u ranim fazama hipertenzije ili kod mladih hipertoničara dolazi do aktivacije simpatičkoga živčanog sustava. U istraživanjima Juliusa i sur., mladi ispitanici s graničnom hipertenzijom imali su ubrzan broj otkucaja srca koji je često bio povezan s povišenjem noradrenalina u plazmi (93). Naknadna istraživanja koja su koristila mikroneurografiju ili mjerenja prelijevanja noradrenalina (engl. *norepinephrine spillover*) u mladih odraslih osoba s graničnom ili uspostavljenom hipertenzijom također su pokazale izraženu simpatičku aktivaciju (94-96). Također, mikroneurografske studije su gotovo univerzalno dokazale povišenu aktivnost simpatičkih živaca kod utvrđene hipertenzije u srednjoj životnoj dobi te kod starijih i mladih pacijenata (97-99). Ovo otkriće sugerira da neuroadrenergički čimbenici mogu doprinijeti održavanju i progresiji, kao i razvoju hipertenzivne bolesti.

U ljudskom tijelu tlak se akutno kontrolira preko arterijskog barorefleksa. Primarna svrha arterijskog barorefleksa je osigurati brzu i učinkovitu stabilizaciju arterijskoga krvnog tlaka na bazi otkucaja do otkucaja pomoću karotidnih i aornih baroreceptora. Poremećeni barorefeksi dovode do povećane varijabilnosti krvnog tlaka (100). Međutim, tijekom duljeg razdoblja (24 h) nije pronađena značajna povezanost između osjetljivosti barorefleksa i varijabilnosti krvnog tlaka (101). Uloga barorefleksa u dugoročnoj kontroli krvnog tlaka

karakterizirana je sposobnošću arterijskih baroreceptora da se resetiraju prema bilo kojoj trajnoj novoj razini krvnog tlaka u hipotenziji ili hipertenziji (102).

1.6.2. Obrada i dijagnostika primarne hipertenzije

Obrada pacijenta s hipertenzijom počinje detaljnom anamnezom (**Tablica 2**) te potom fizikalnim pregledom (**Tablica 3**). Prilikom anamneze i fizikalnog pregleda, vrlo je važno isključiti moguće uzroke sekundarne hipertenzije.

Tablica 2. Sastavni dijelovi prilikom uzimanja opsežne anamneze.

Osobna anamneza
<ul style="list-style-type: none">• Vrijeme prve dijagnoze hipertenzije, uključujući evidenciju svih prethodnih medicinskih pregleda i potencijalnih hospitalizacija• Stabilan ili brzo rastući krvni tlak• Zapisi trenutnih i prošlih vrijednosti krvnog tlaka putem samomjerenja krvnog tlaka• Sadašnji/prošli antihipertenzivni lijekovi uključujući njihovu učinkovitost i nepodnošljivost• Pridržavanje terapije• Ranija hipertenzija u trudnoći/preeklampsija
Rizični čimbenici
<ul style="list-style-type: none">• Obiteljska povijest hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara ili bolesti bubrega• Pušenje• Povijest prehrane, konzumacija alkohola• Nedostatak tjelesne aktivnosti/sjedilački način života• Dobitak ili gubitak tjelesne mase u prošlosti• Povijest erektilne disfunkcije• Povijest spavanja, hrkanje, apneja za vrijeme spavanja (informacije također od partnera)• Subjektivna razina stresa
Povijest i simptomi HMOD-a, KVB-a, moždanog udara i bolesti bubrega
<ul style="list-style-type: none">• Mozak i oči: glavobolja, vrtoglavica, sinkopa, oštećenje vida, TIA, senzorni ili motorički deficit, moždani udar, revaskularizacija karotida, kognitivno oštećenje, gubitak pamćenja, demencija (kod starijih osoba)• Srce: bol u prsima, otežano disanje, edem, infarkt miokarda, koronarna revaskularizacija, sinkopa, povijest lupanja srca, aritmije (osobito AF), zastoj srca• Bubrezi: žeđ, poliurija, nokturija, hematurija, infekcije urinarnog trakta• Periferne arterije: hladni ekstremiteti, intermitentna klaudikacija, hodanje bez bola, bol u mirovanju, ulkus ili nekroza, periferna revaskularizacija
Povijest moguće sekundarne hipertenzije
<ul style="list-style-type: none">• Rani početak hipertenzije stupnja 2 ili 3 (<40 godina), ili iznenadni razvoj hipertenzije ili brzo pogoršanje krvnog tlaka u starijih bolesnika• Povijest ponavljajuće bolesti bubrega/mokraćnog trakta• Ponavljajuće epizode znojenja, glavobolje, tjeskobe ili lupanja srca, što ukazuje na feokromocitom• Povijest spontane hipokalemije ili hipokalemije izazvane diureticima, epizode mišićne slabosti i tetanije (hiperaldosteronizam). Simptomi koji upućuju na bolest štitnjače ili hiperparatiroidizmu• Povijest ili trenutna trudnoća, status u postmenopauzi i korištenje oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucije

Liječenje ili uporaba lijekova (osim antihipertenzivnih lijekova)

- Rekreativna zloraba droga/opojnih sredstava, istodobna terapija uključujući lijekove bez recepta, npr. glukokortikoidi, NSAID/COX-2 inhibitori, paracetamol (acetaminofen), imunosupresivni lijekovi, lijekovi protiv raka, nazalni vazokonstriktori

Kratice: HMOD: hipertenzijom posredovano oštećenje organa; KVB: kardiovaskularna bolest; TIA: tranzitorna ishemijska ataka; AF: fibrilacija atrijska; NSAID: nesteroidni protuupalni lijekovi; COX: ciklooksigenaza (Preuzeto i prilagođeno prema: Mancina G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41:1874–2071.)

Tablica 3. Sveobuhvatni fizikalni pregled za hipertenziju.

Tjelesni habitus

- Tjelesna masa i visina izmjerene na kalibriranoj vagi, uz izračun BMI
- Opseg struka

Znakovi oštećenja organa posredovanog hipertenzijom

- Neurološki pregled i kognitivni status
- Fundoskopski pregled hipertenzivne retinopatije u hitnim slučajevima
- Auskultacija srca i karotidnih arterija
- Palpacija karotidnih i perifernih arterija
- Brahijalni indeks gležnja (ABI)

Znakovi sekundarne hipertenzije

- Pregled kože: café-au-lait mrlje kod neurofibromatoze (feokromocitom)
- Palpacija bubrega za znakove povećanja bubrega kod policistične bolesti bubrega
- Auskultacija srca i bubrežnih arterija na šumove ili modrice koji ukazuju na koarktaciju aorte ili renovaskularnu hipertenziju
- Znakovi Cushingove bolesti ili akromegalije
- Znakovi bolesti štitnjače

Kratice: BMI: indeks tjelesne mase; ABI: brahijalni indeks gležnja (Preuzeto i prilagođeno prema: Mancina G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41:1874–2071.)

Osim anamneze i fizikalnog pregleda, potrebno je u obradu uključiti i standardne laboratorijske parametre: hemoglobin i/ili hematokrit, glukozu u krvi natašte i HbA1c (hemoglobin A1c), lipide u krvi (ukupni kolesterol, LDL - lipoprotein niske gustoće (engl. *low-density lipoprotein*) kolesterol, HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high-density lipoprotein*) kolesterol, trigliceridi), koncentracije kalija i natrija u krvi, koncentraciju mokraćne kiseline u krvi, koncentraciju kreatinina u krvi (i/ili cistatin C) za procjenu brzine glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) GFR i eGFR (engl. *estimated glomerular filtration rate*) formulama, koncentraciju kalcija u krvi te analizu urina (7).

S obzirom na postojanje varijabilnosti krvnog tlaka, dijagnozu hipertenzije u ordinaciji (sistolički krvni tlak >140 mm Hg ili dijastolički krvni tlak >90 mm Hg) treba potvrditi nakon najmanje dva do tri posjeta, osim ako su vrijednosti krvnog tlaka zabilježene tijekom prvog posjeta izrazito povišene (hipertenzija 3. stupnja) ili je kardiovaskularni rizik visok, uključujući prisutnost HMOD-a. Osim ordinacijskog mjerenja tlaka, pozornost treba posvetiti i kućnim vrijednostima arterijskog tlaka, prvenstveno radi različitih fenotipova arterijskog tlaka (kao što su hipertenzija bijele kute i maskirana hipertenzija). Tako kombinacija ordinacijskog i kućnog mjerenja tlaka te kontinuiranog 24-satnog mjerenja arterijskog tlaka (KMAT) daje najpotpuniji uvid u vrijednosti krvnog tlaka pojedinca (7).

1.6.3. Liječenje primarne hipertenzije

1.6.3.1. Promjena životnih navika i stila života

Usvajanje načina života zdravog za srce temeljno je važan pristup za sprječavanje ili odgađanje početka hipertenzije, smanjujući tako povišene vrijednosti krvnog tlaka i smanjujući s tim povezani kardiovaskularni (KV) rizik (103,104). Pojedinci koji zadovoljavaju kriterije zdravog načina života imaju približno 4-5 mm Hg niži krvni tlak (bez obzira na genetski rizik) od onih s nepovoljnim životnim stilom (105). Nadalje, mjere zdravog načina života mogu povećati učinak snižavanja krvnog tlaka farmakološkim intervencijama i smanjiti broj lijekova potrebnih za kontrolu krvnog tlaka (106,107). Svaka od promjena životnih navika ima veću učinkovitost pri višim početnim razinama krvnog tlaka. Međutim, promjene načina života nikada ne bi trebale odgoditi početak medikamentozne terapije u bolesnika kod kojih je zabilježen zaštitni učinak antihipertenziva i s tim povezane koristi zahtijevaju sniženje krvnog tlaka koje se ne može postići samo promjenama koje ovise o načinu života. Najvažnije promjene životnih navika za koje se pokazalo da smanjuju preuranjeni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet su: sniženje tjelesne mase, DASH prehrana (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, tj. dijetetski pristupi za zaustavljanje hipertenzije), smanjenje unosa soli, povećanje unosa kalija, bavljenje redovitom tjelesnom aktivnošću i umjerena konzumacija alkohola (108-117). Osim toga, prestanak pušenja i druge mjere također su važne. Razne druge nefarmakološke intervencije (npr. dijetarne komponente kao što su polifenoli, kava i čaj ili

terapije za smanjenje stresa) snižavaju krvni tlak, ali razina i i/ili kvaliteta kliničkih ispitivanja nije toliko uvjerljiva (7).

1.6.3.2. Antihipertenzivna terapija

Iako poboljšanje ili korekcija životnih navika može sniziti krvni tlak i ukupni KV rizik, većina bolesnika s hipertenzijom zahtijeva i antihipertenzivno liječenje uz intervencije u načinu života (118). Veliki broj RCT-ova (engl. *Randomised controlled trial*, randomizirano kontrolirano ispitivanje) podržava prevenciju kardiovaskularnih bolesti liječenjem lijekovima (119-121). Meta-analize su pokazale da u pacijenata s hipertenzijom, prosječno smanjenje ordinacijskoga sistoličkog krvnog tlaka od 7 mm Hg značajno je smanjilo velika KV zbivanja, tj. moždani udar, koronarnu bolest i srčano zatajenje, kao i sveukupnu smrtnost. RCT-ovi su također pokazali zaštitni učinak protiv asimptomatskih oštećenja srca i bubrega, a dokazi podupiru i prevenciju narušavanja kognitivne funkcije i demencije (119-123). Ovi zaštitni učinci primijećeni su bez obzira na početnu vrijednost krvnog tlaka unutar raspona hipertenzije, razinu KV rizika, prisutnost komorbiditeta (npr. dijabetes, dislipidemija i kronična bubrežna bolest), dob, spol i nacionalnost.

Sve se smjernice slažu da se pacijentima s hipertenzijom 2. ili 3. stupnja treba ponuditi antihipertenzivno liječenje uz intervencije u načinu života (7,124-127). Smjernice su također dosljedne u preporuci da pacijente sa 1. stupnjem hipertenzije i visokim KV rizikom treba liječiti i modifikacijama načina života i lijekovima za snižavanje krvnog tlaka. Međutim, američke i europske smjernice ponešto se razlikuju oko definicije same hipertenzije, tj. američke smjernice imaju nešto „niži prag“ prilikom kategorizacije po stupnjevima. Tako je „cut-off“ vrijednost tlaka u 1. stupnju hipertenzije 130/80 mm Hg u američkim smjernicama, a u europskim 140/90 mm Hg. Samim time, ponešto se razlikuju i terapijski ciljevi pa je tako prema američkim smjernicama ciljna vrijednost arterijskoga tlaka 130/80 mmHg, a prema europskim 140/90 mm Hg (7,127). Farmakološko snižavanje krvnog tlaka kod pacijenata s hipertenzijom 1. stupnja i niskim do umjerenim KV rizikom (bez KV bolesti, dijabetesa, kronične bubrežne bolesti ili oštećenja organa uzrokovanog hipertenzijom (engl. *hypertension mediated organ damage*, HMOD)) uskraćeno je u prošlosti i još uvijek je donekle kontroverzno. Međutim, u novijoj meta-analizi, u kojoj su ispitanici bili bolesnici s hipertenzijom 1. stupnja i niskim KV rizikom, pokazalo je 31% kombinirano smanjenje pojavnosti moždanog udara i

koronarne bolesti sa smanjenjem sistoličkoga krvnog tlaka za oko 7 mm Hg (128). Na temelju gore navedenih podataka, preporučuje se da u svih bolesnika s hipertenzijom, savjet o načinu života bude popraćen liječenjem lijekovima za snižavanje krvnog tlaka i to bi trebalo uključivati i bolesnike s hipertenzijom 1. stupnja, bez obzira na KV rizik. Međutim, u pacijenata s 1. stupnjem hipertenzije, u nižem rasponu krvnog tlaka te bez HMOD-a i s niskim KV rizikom, može se razmotriti mogućnost liječenja samo promjenom životnih navika. Trajanje same intervencije temeljene na promjeni životnih navika može biti nekoliko mjeseci (npr. 3 do 6 mjeseci) i ovisit će o razinama krvnog tlaka unutar raspona 1. stupnja. Ako se kontrola krvnog tlaka ne postigne unutar nekoliko mjeseci pristupa koji se temelji na načinu života, liječenje lijekovima bit će potrebno (7).

Smjernice Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) i Europskog društva za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*, ESH) iz 2018. preporučuju pet glavnih skupina lijekova kao lijekove prve linije za liječenje hipertenzije, a to su: ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori kalcijevih kanala, tiazidi/diuretici slični tiazidima i beta-blokatori. Međutim, preporuke su uključivale dvije posebne odrednice unutar ove skupine klasa lijekova. Prvo, uporaba inhibitora RAAS-a (ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora), ako nije kontraindicirana, smatralo se uobičajenom komponentom opće strategije kombiniranog liječenja, a drugo, uporaba beta-blokatora je bila ograničeno na posebna klinička stanja ili situacije. Odabir ovih pet klasa lijekova temeljio se na sljedećim kriterijima:

1. Dokazana sposobnost snižavanja krvnog tlaka kao monoterapija.
2. Dokazi iz RCT studija da smanjuju morbiditet i mortalitet.
3. Povoljan profil podnošljivosti i sigurnosti (124).

Optimalna antihipertenzivna terapija individualizira se svakom pacijentu te se u obzir uzimaju kontraindikacije i mjere opreza za svaku skupinu antihipertenziva (**Tablica 4**).

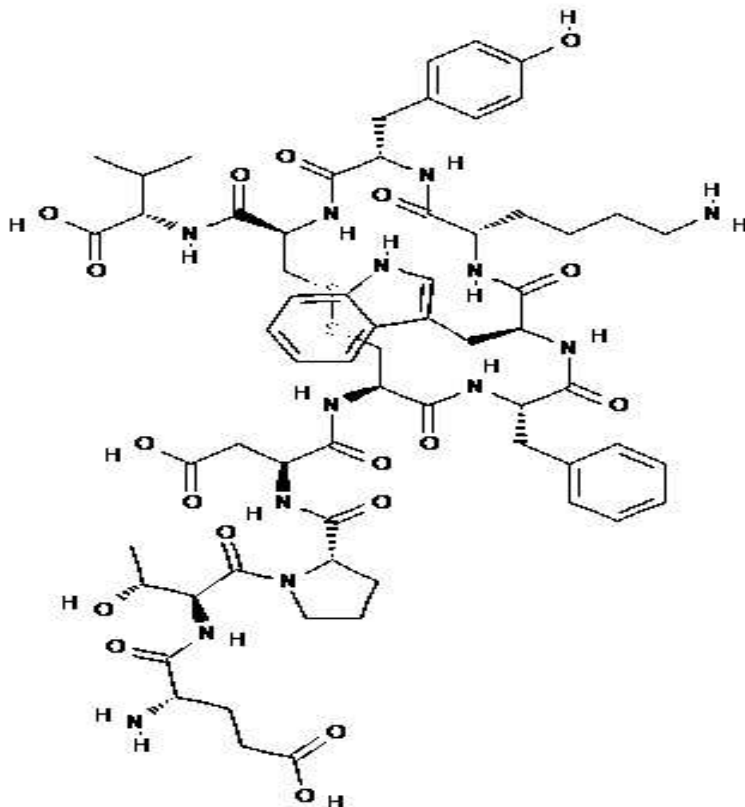
Tablica 4. Kontraindikacije i stanja koja zahtijevaju opreznu upotrebu lijekova za snižavanje krvnog tlaka.

Skupina lijeka	Kontraindikacije	Mjere opreza
ACE-inhibitori	<ul style="list-style-type: none"> • Trudnoća • Žene koje planiraju trudnoću • Prethodni angioneurotski edem • Teška hiperkalijemija (npr. kalij >5,5 mmol/l) • Bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza u solitarnom (funkcionalnom) bubregu 	<ul style="list-style-type: none"> • Žene u reproduktivnoj dobi bez pouzdane kontracepcije
Blokatori angiotenzinskih receptora	<ul style="list-style-type: none"> • Trudnoća • Žene koje planiraju trudnoću • Teška hiperkalijemija (npr. kalij >5,5 mmol/l) • Bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza u solitarnom (funkcionalnom) bubregu 	<ul style="list-style-type: none"> • Žene u reproduktivnoj dobi bez pouzdane kontracepcije
Beta-blokatori	<ul style="list-style-type: none"> • Teška astma • Bilo koji sino-atrijski ili atrioventrikularni blok visokog stupnja • Bradikardija (npr. broj otkucaja srca <60 u minuti) 	<ul style="list-style-type: none"> • Astma • Netolerancija glukoze • Sportaši i fizički aktivni bolesnici
Dihidropiridinski blokatori kalcijjskih kanala		<ul style="list-style-type: none"> • Tahiaritmija • Zatajenje srca (HFrEF, klasa III ili IV) • Već postojeći teški edem nogu
Nedihidropiridinski blokatori kalcijjskih kanala (verapamil, diltiazem)	<ul style="list-style-type: none"> • Bilo koji sino-atrijski ili atrioventrikularni blok visokog stupnja • Teška LV disfunkcija (LVEF <40%), HFrEF • Bradikardija (npr. broj otkucaja srca <60 u minuti) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zatvor
Tiazidi/Diuretici slični tiazidima	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatrijemija • KBB zbog opstruktivne uropatije • Alergija na sulfonamide 	<ul style="list-style-type: none"> • Gušavost • Netolerancija glukoze • Trudnoća • Hiperkalcemija • Hipokalijemija • Onkološki bolesnici s metastazama u kosti

Kratice: ACE: angiotenzin konvertirajući enzim; HFrEF: srčano zatajenje sa smanjenom ejeckijskom frakcijom; LV: lijevi ventrikul; LVEF: ejeckijska frakcija lijevog ventrikula; P-gp: P-glikoprotein; CYP3A4: citokrom P450 3A4 (Preuzeto i prilagođeno prema Mancina G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2023;41:1874-2071)

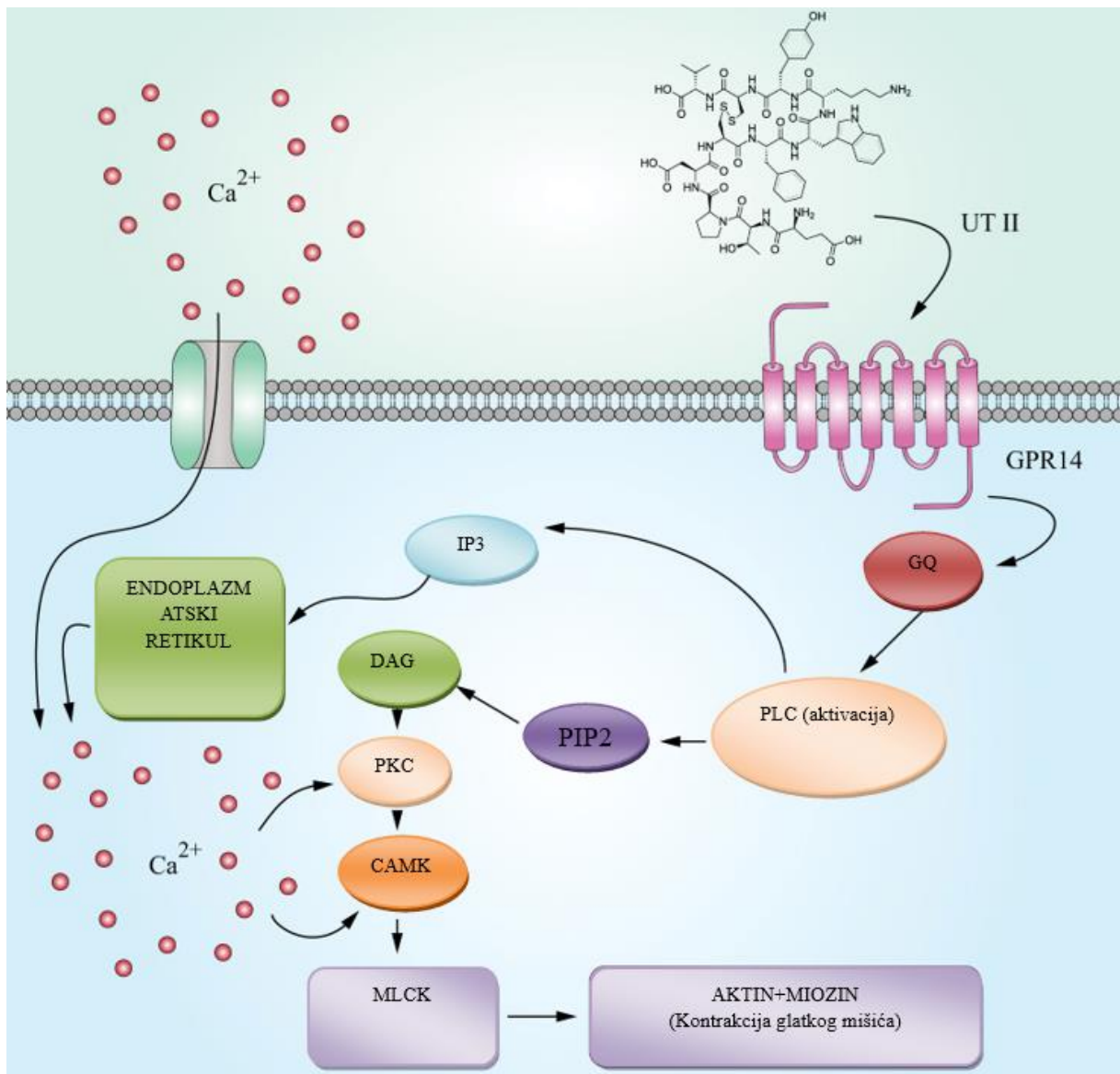
1.7. Urotenzin-II

Urotenzin-II najjači je poznati endogeni vazokonstriktor, jači čak i od endotelina-1 (129,130). Prvi put izoliran je iz urofize ribe glavoča (*Gillichthys mirabilis*) (131). Humani urotenzin-II (U-II) ciklički je peptid od 11 aminokiselina, nastao proteolitičkim cijepanjem prekursora prohormona (Slika 3).



Slika 3. Kemijska struktura urotenzina-II. (Preuzeto i prilagođeno prema: National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information [Internet]. Bethesda, SAD: National Library of Medicine; 2010. PubChem Compound Summary for CID 46225600, urotensin-II [citirano: 1.6.2024.]. Dostupno na: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/urotensin-II.](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/urotensin-II))

Eksprimira se u središnjem živčanom sustavu kao i u drugim tkivima, poput bubrega, slezene, tankog crijeva, timusa, prostate, hipofize i nadbubrežne žlijezde te cirkulira u ljudskoj plazmi. Učinak U-II na krvožilni sustav je varijabilan, ovisno o vrsti jedinke te vrsti i veličini krvne žile. Konačni učinak na vaskularni tonus ravnoteža je između vazokonstrikcije neovisne o endotelu i vazodilatacije ovisne o endotelu. U-II je također i neuropeptid te može igrati ulogu u razvoju tumora (132). U-II se veže na klasu receptora povezanih s G proteinom poznatih kao GPR14 ili urotenzin receptor (Slika 4).



Slika 4. Vežanje U-II za receptor i mehanizam aktivacije u stanici. Kratice: UT II: urotenzin-II; GPR14: receptor za urotenzin-II; GQ: gq protein; PLC: fosfolipaza C; PIP2: fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat; IP3: inozitol-trifosfat; DAG: diacilglicerol; CAMK: Ca²⁺/kalmodulin-ovisna protein kinaza; MLCK: miozin-kinaza lakog lanca; Ca²⁺: ion kalcija (Preuzeto i prilagođeno prema: Svistunov AA, Tarasov VV, Shakhmardanova SA, Sologova SS, Bagaturiya ET, Chubarev VN i sur. Urotensin II: molecular mechanisms of biological activity. *Curr Protein Pept Sci.* 2018;19:924–934.)

Fiziološki mehanizmi U-II na neki su način slični drugim snažnim medijatorima, poput endotelina-1. Na primjer, oba spoja izazivaju snažnu vazokonstrikciju ovisnu o glatkim mišićima krvnih žila putem oslobađanja iona kalcija. U-II također ima širok raspon djelovanja u drugim sustavima, kao što je proliferacija vaskularnih glatkih mišićnih stanica, fibroblasta i stanica raka. Utjecaj U-II odražava se i tako što: 1) pojačava stvaranje pjenastih stanica, kemotaksiju upalnih stanica te inotropne i hipertrofične učinke na srčani mišić; 2) inhibira

otpuštanje inzulina, modulira glomerularnu filtraciju i otpuštanje katekolamina; i 3) može pomoći u reguliranju unosa hrane i ciklusa spavanja. Povišene razine U-II u plazmi i povećane razine ekspresije U-II i U-II receptora pokazane su u brojnim bolesnim stanjima, uključujući hipertenziju, aterosklerozu, zatajenje srca, plućnu hipertenziju, dijabetes, zatajenje bubrega i metabolički sindrom. Neka istraživanja tako sugeriraju da je U-II marker aktivnosti bolesti. Kao takav, U-II receptor se pojavljuje kao obećavajući cilj za terapijsku intervenciju (129).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Glavni cilj ovoga istraživanja bio je usporediti serumske koncentracije urotenzina-II između bolesnika s primarnom hipertenzijom i zdravih kontrola.

Sporedni ciljevi istraživanja:

- Utvrditi postoji li povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i prosječnog 24-satnog tlaka (dijastoličkog)
- Utvrditi postoji li povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i indeksa tjelesne mase
- Utvrditi postoji li povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i brzine pulsog vala
- Utvrditi postoji li povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i postotka tjelesne masti.

Glavna hipoteza istraživanja je da će serumske koncentracije urotenzina-II biti više u bolesnika s primarnom hipertenzijom u odnosu na zdrave kontrole istih dobno-spolnih i antropometrijskih karakteristika.

Sporedne hipoteze:

- Serumske koncentracije urotenzina-II bit će više u ispitanika s većim indeksom tjelesne mase
- Serumske koncentracije urotenzina-II pozitivno će korelirati s prosječnim 24-satnim dijastoličkim tlakom
- Serumske koncentracije urotenzina-II pozitivno će korelirati s brzinom pulsog vala i postotkom tjelesne masti u populaciji bolesnika s primarnom hipertenzijom.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj studije

Ovo istraživanje osmišljeno je kao presječno istraživanje. Cjelokupni tijek studije izveden je na Katedri za patofiziologiju i Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Vremenski period trajanja istraživanja je od siječnja 2022. godine do siječnja 2023. godine. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu te je provedena u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije. Prije samog početka istraživanja, svaki je sudionik bio informiran o postupcima, tijeku, ciljevima i potencijalnim komplikacijama ovog istraživanja te je svaki osobno potpisao informirani pisani pristanak.

3.2. Ispitanici

U opisanom istraživanju sudjelovalo je 50 bolesnika s dijagnosticiranom primarnom hipertenzijom i dobi između 40 i 70 godina te 50 zdravih kontrolnih ispitanika. Svi bolesnici uključeni u studiju dijagnosticirani su u skladu s ESC/ESH smjericama za liječenje arterijske hipertenzije (7).

Uključni kriteriji prilikom odabira bolesnika bili su: hipertenzija 1. ili 2. stupnja (**Tablica 1**); BMI između 18,5 i 35 kg/m²; dob između 40 i 70 godina; tjedna tjelesna aktivnost trajanja < 150 minuta umjerenog do snažnog intenziteta.

Isključni kriteriji obuhvaćali su: hipertenziju 3. stupnja (**Tablica 1**); sekundarne hipertenzije (uključujući OSA-u); zastoj srca; prisutnost barem jedne hipertenzivne krize u protekloj godini; aktivno pušenje i/ili korištenje proizvoda na bazi pare; medicinska ili rekreacijska konzumacija kanabisa; šećerna bolest; giht; ciroza; aktivna maligna bolest; kronična gastrointestinalna bolest (npr. upalna bolest crijeva); kroničnu bubrežnu bolest; trenutna dijagnoza ili povijest bilo koje vrste napadaja; trudnoća ili dojenje; povijest uporabe opioida; dvojna antihipertenzivna terapija osim ACE inhibitora s diureticima ili ACE inhibitora s blokatorima kalcijevih kanala s ili bez diuretika; korištenje bilo kojih drugih lijekova; nesposobnost ili nemogućnost ispunjavanja dokumentacije o informiranom pristanku. Gore navedeni kriteriji za uključivanje i isključivanje procijenjeni su pomoću preliminarnoga

medicinskog upitnika za vrijeme kliničkog pregleda te povezanih rezultata biokemijske analize krvi.

3.3. Postupci

Inicijalna procjena sastojala se od temeljite anamneze i detaljnog fizikalnog pregleda. Temeljna antropometrijska mjerenja obavljena su pomoću mjerne vrpce (GIMA SpA, Bologna, Italija), visinomjera (Seca, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo) i bioimpedancijske vage Tanita DC-360 S (Tanita, Tokio, Japan). Opseg struka mjeren je u razini središnje linije između donjeg ruba luka rebra u središnjoj aksilarnoj liniji i vrha ilijačnih krista. Opseg kukova mjeren je u razini najvećeg opsega iznad linije koja spaja velike trohantere bedrene kosti. Pacijenti su bili u uspravnom stojećem položaju tijekom oba mjerenja. Na temelju tih mjerenja, BMI i omjer struka i bokova izračunati su prema standardnim formulama.

Sudionicima istraživanja postavljen je sustav za 24-satno praćenje krvnog tlaka Schiller BR-102 plus PWA (Schiller AG, Baar, Švicarska), koji je korišten za kontinuirano mjerenje krvnog tlaka izvan laboratorija. Uređaj je programiran da obavlja mjerenja svakih 30 minuta tijekom dana (od 8 do 23 sata) i svaki sat tijekom noći (od 23 do 8 sati). Sudionici su zamoljeni da drže ruku mirno i u razini srca za vrijeme očitavanja rezultata. Osim toga, svi su ispitanici morali ispuniti dnevnik tjelesne aktivnosti za odgovarajući dan ambulantnog mjerenja krvnog tlaka. Prema preporukama europskih smjernica, za valjano ambulantno mjerenje krvnog tlaka bilo je potrebno barem 70% upotrebljivih rezultata mjerenja krvnog tlaka (124). Analizu su provela dva neovisna istraživača s medicinskom diplomom koji nisu bili upoznati s rasporedom ispitanika (hipertoničari i kontrolna skupina). Osim ambulantnih vrijednosti krvnog tlaka, uređaj je analizirao pulsne valove (engl. *pulse wave activity*, PWA). Točnije, izračunati su brzina pulsnog vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV), središnji indeks povećanja pri 75 otkucaja po minuti (engl. *central augmentation index at 75 bpm*, cAIx-75) i periferni otpor (engl. *peripheral resistance*, pRes).

Uzorci krvi za osnovne laboratorijske parametre i serumski urotenzin-II uzeti su iz kubitalne vene pomoću sterilne igle za jednokratnu upotrebu. Dio uzorkovane krvi odmah je podvrgnut analizi, dok je dio uzorka alikvotiran i pohranjen na -80 °C za naknadnu analizu biomarkera, uključujući urotenzin-II koji je bio glavni ishod ovoga istraživanja. Sve uzorke krvi analizirao je iskusni biokemičar u istome priznatom biokemijskom laboratoriju koristeći

standardne protokole. Biokemičar nije bio upoznat s rasporedom sudionika. Koncentracije urotenzina-II u serumu (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, Kalifornija, SAD) određene su ELISA testom. Osjetljivost testa urotenzin-II bila je 0,06 ng/mL s linearnim rasponom od 0,06-8,2 ng/mL. Također, križna reaktivnost s endogenim ljudskim urotenzinom-II bila je 100% s koeficijentima varijabilnosti unutar i između ispitivanja < 10%, odnosno < 15%.

3.4. Statistička analiza

Statističke analize provedene su u statističkom programu SPSS za Windows (verzija 29.0, IBM, Armonk, NY, SAD). Normalnost distribucije testirana je Shapiro-Wilkovim testom. S obzirom na to da su varijable od interesa pratile normalnu distribuciju, za usporedbu između skupina koristili smo t-test za neovisne uzorke (Studentov t-test). Nadalje, s ciljem utvrđivanja neovisnosti razlika između skupina o mogućim zbunjujućim faktorima, poput dobi, spola i BMI-ja proveli smo analizu kovarijance (ANCOVA). Konačno, da bismo utvrdili povezanost serumskih koncentracija urotenzina-II i različitih kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih varijabli značajnost je postavljena na $P < 0,05$ u svim analizama.

4. REZULTATI

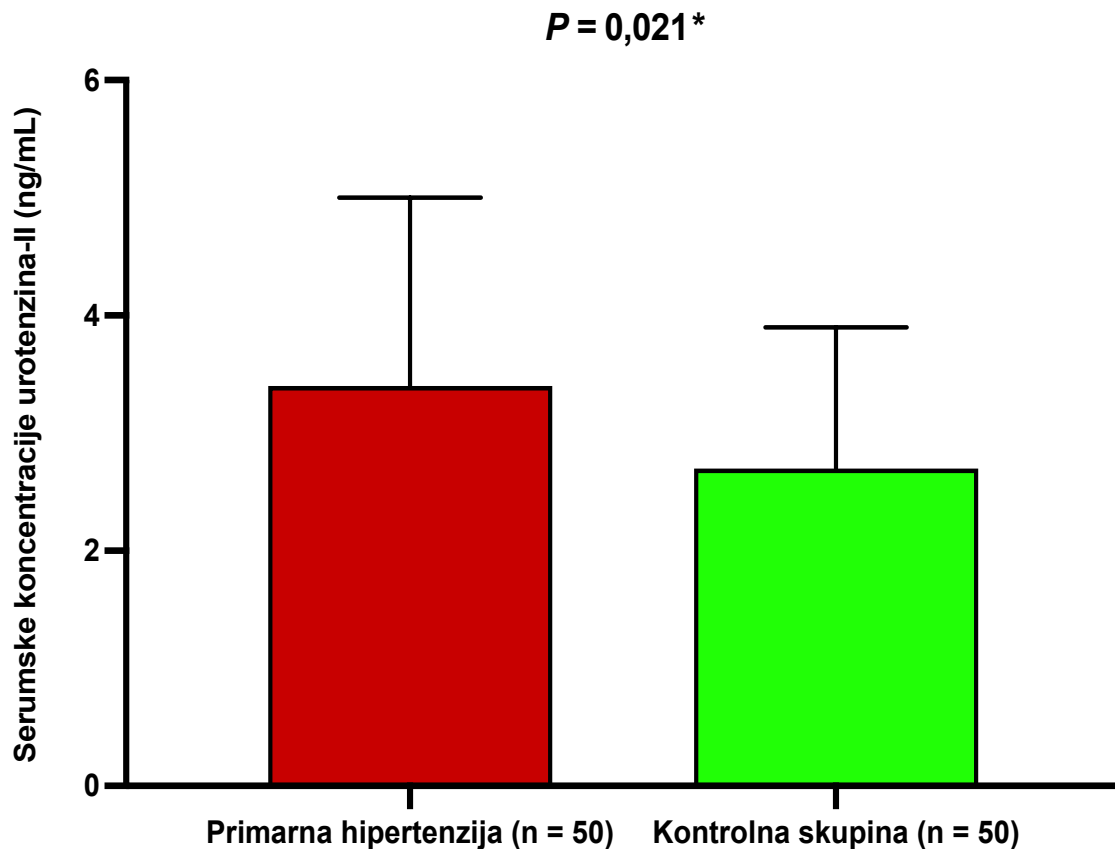
Temeljne karakteristike ispitivane populacije prikazane su u **Tablici 5**. Statistički značajne razlike između kontrolne i hipertenzivne skupine izražene su u sljedećim parametrima: sistoličkom arterijskom tlaku, dijastoličkom arterijskom tlaku, srednjem arterijskom tlaku, brzini pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV) i trigliceridima u krvi.

Tablica 5. Osnovna obilježja ispitivane skupine prvog dijela istraživanja.

Parametar	Kontrolna skupina (n = 50)	Hipertenzivna skupina (n = 50)	P*
Dob, <i>godine</i>	57,8 ± 9,4	56,6 ± 9,8	0,562
Muški spol, <i>n (%)</i>	26 (52)	31 (62)	0,443
Indeks tjelesne mase, <i>kg/m²</i>	27,1 ± 3,8	27,2 ± 3,6	0,756
Vrijeme od dijagnoze, <i>godine</i>	n/p	5 (3 – 6)	n/p
24-satni arterijski tlak			
SBP, <i>mm Hg</i>	123,2 ± 10,3	135,8 ± 14,1	<0,001
DBP, <i>mm Hg</i>	80,4 ± 7,8	86,3 ± 11,4	<0,001
MAP, <i>mm Hg</i>	93,5 ± 7,9	106,5 ± 12,8	<0,001
PWV, <i>m/s</i>	6,6 ± 2,4	8,2 ± 2,2	<0,001
Glukoza na tašte, <i>mmol/L</i>	5,1 ± 1,1	5,2 ± 1,2	0,106
Ukupni kolesterol, <i>mmol/L</i>	5,4 ± 1,5	5,5 ± 1,5	0,068
LDL-C, <i>mmol/L</i>	3,3 ± 1,4	3,4 ± 1,5	0,432
HDL-C, <i>mmol/L</i>	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,7	0,213
Trigliceridi, <i>mmol/L</i>	1,2 ± 0,9	1,5 ± 0,8	0,025
Antihipertenzivna terapija, <i>n (%)</i>			
ACE inhibitor	n/p	32 (64)	n/p
Blokator kalcijских kanala	n/p	24 (48)	n/p
Tiazidni diuretik	n/p	7 (14)	n/p

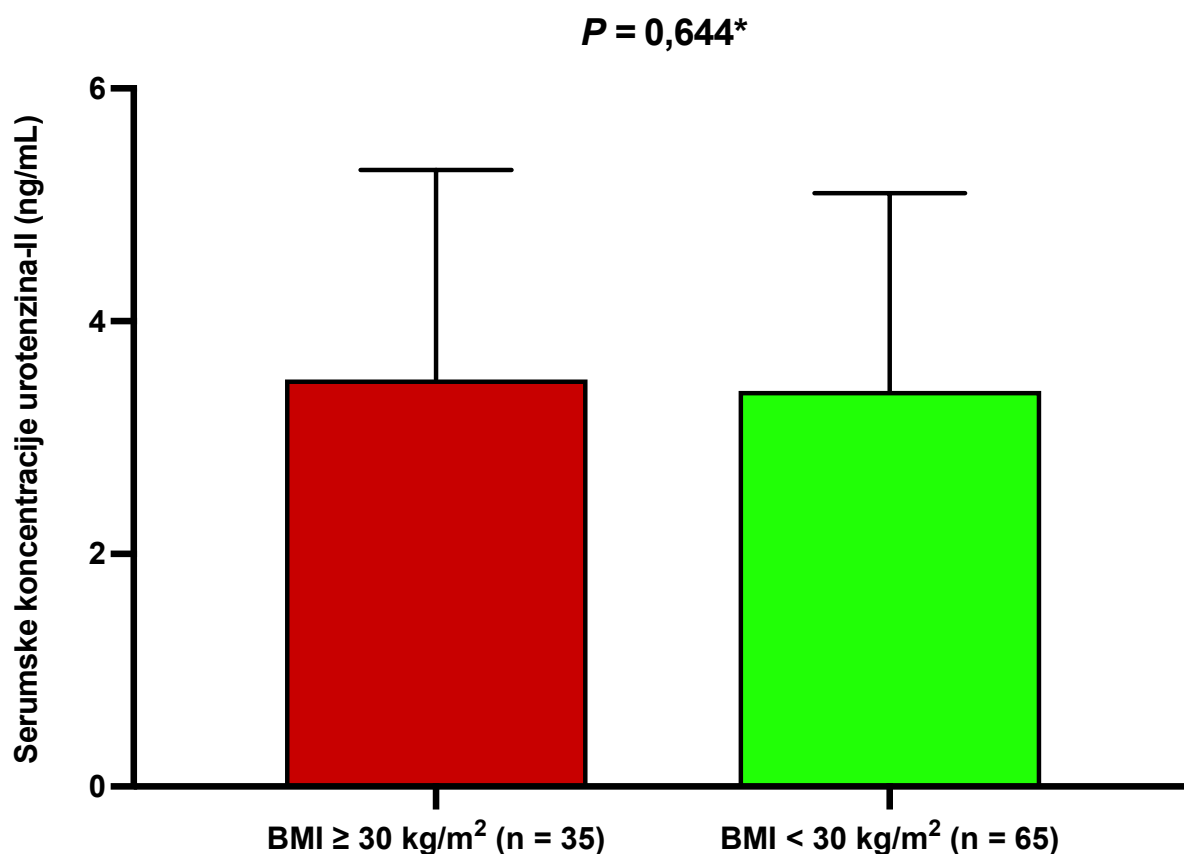
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija ili cijeli broj (postotak). KVB: kardiovaskularne bolesti; SBP: sistolički arterijski tlak (engl. *systolic blood pressure*); DBP: dijastolički arterijski tlak (engl. *diastolic blood pressure*); MAP: srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*); PWV: brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*); n/p: nije primjenjivo; LDL-C: lipoprotein niske gustoće; HDL-C: lipoprotein visoke gustoće; ACE: angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*) * t-test za nezavisne uzorke ili hi-kvadrat test

Serumske koncentracije urotenzina-II bile su veće u bolesnika s primarnom hipertenzijom u odnosu na zdrave kontrole ($3,4 \pm 1,6$ ng/mL vs. $2,7 \pm 1,2$ ng/mL, $P = 0,021$). Nadalje, ANCOVA analiza pokazala je da je navedena razlika značajna neovisno o dobi, spolu, BMI-ju i dijastoličkom arterijskom tlaku.



Slika 4. Usporedbe serumskih koncentracija urotenzina-II između bolesnika s primarnom hipertenzijom i zdravih kontrola. Podaci su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. * Studentov t-test

Serumske koncentracije urotenzina-II nisu se razlikovale između ispitanika s većom ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i manjom tjelesnom masom ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) ($3,5 \pm 1,8$ ng/mL vs. $3,4 \pm 1,7$ ng/mL, $P = 0,644$).



Slika 5. Usporedbe serumskih koncentracija urotenzina-II između ispitanika s većom (BMI ≥ 30 kg/m²) i manjom tjelesnom masom (BMI < 30 kg/m²). Podaci su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. BMI: indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*). * Studentov t-test

Rezultati korelacijske analize između serumskih koncentracija urotenzina-II i raznih kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih varijabli prikazani su u **Tablici 6**. Utvrđena je pozitivna korelacija između serumskih koncentracija urotenzina-II i BMI-ja ($r = 0,188$, $P = 0,024$) te dijastoličkog arterijskog tlaka ($r = 0,342$, $P < 0,001$). S druge strane, nije utvrđena statistički značajna povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i dobi, ukupnog kolesterola, PWV-a (mjera arterijske krutosti) i postotka tjelesne masti.

Tablica 6. Korelacijska analiza između serumskih koncentracija urotenzina-II i kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih varijabli.

Parametar	r–korelacijski koeficijent	P*
Dob	0,095	0,749
BMI	0,188	0,024
Ukupni kolesterol	0,442	0,547
Postotak tjelesne masti	-0,133	0,674
Dijastolički arterijski tlak	0,342	<0,001
PWV	0,424	0,535

BMI: indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*); PWV: brzina pulsno vala (engl. *pulse wave velocity*) *Pearsonov koeficijent korelacije

5. RASPRAVA

Uloga urotenzina-II u kontekstu regulacije vaskularnog tonusa i krvnog tlaka tema je brojnih istraživanja i publikacija. Činjenica da je urotenzin-II najsnažniji poznati vazokonstriktor u ljudskom tijelu intrigirajuća je sama po sebi pa samim time otvara potencijalno velik prostor za istraživanje, ali i moguće terapijske implikacije (129). Ovo istraživanje pokušalo je dokazati postojanje uloge urotenzina II u razvoju i održavanju primarne hipertenzije.

Rezultati provedenog istraživanja pokazali su statistički značajnu razliku u vrijednostima prosječnog 24-satnog tlaka, PWV-u i razini triglicerida u krvi između hipertenzivne i kontrolne skupine. Pri tome, hipertenzivna skupina imala je više vrijednosti svih prije navedenih parametara. Uzimajući u obzir prethodno opisanu patofiziologiju primarne hipertenzije i rizične čimbenike za razvoj hipertenzije, navedeni rezultati su i očekivani te impliciraju da je hipertenzivna skupina reprezentativna. Nadalje, relativno velika razlika u tlakovima u odnosu na zdravu populaciju slične dobi, posljedica je činjenice da smo u istraživanje uključili značajan broj ispitanika s neliječenom hipertenzijom. Navedeni rezultati također su u skladu s prijašnjim istraživanjima. Primjerice Li i suradnici su značajnu razliku u navedenim parametrima dokazali na populacijama djece, adolescenata i odraslih ljudi s primarnom hipertenzijom (133,134). Povišene razine triglicerida u hipertenzivnoj skupini također su već opisane i u skladu s rezultatima ovog istraživanja, premda valja istaknuti da iste nisu primarna posljedica bolesti već česti pratioc koji reflektira životni stil bolesnika s hipertenzijom (135,136).

Usporedba serumskih koncentracija urotenzina-II u kontrolnoj i hipertenzivnoj skupini pokazala je da su serumske koncentracije urotenzina-II bile veće u bolesnika s primarnom hipertenzijom u odnosu na zdrave kontrole, što odgovara studiji Penga i suradnika, ali i drugim sličnim istraživanjima (137-140). Veće koncentracije urotenzina II u hipertenzivnih bolesnika, u odnosu na kontrolnu skupinu, u ovom istraživanju bile su neovisne o dobi, spolu, BMI-ju i dijastoličkom tlaku. Također, uspoređujući samo serumske koncentracije urotenzina-II i BMI svih ispitanika, nije pronađena značajna razlika u serumskim koncentracijama urotenzina II između ispitanika s većom ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i manjom tjelesnom masom ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$). Navedeni rezultati potvrđuju glavnu hipotezu postavljenu prije samog provođenja istraživanja te dokazuju ulogu urotenzina-II u patofiziologiji primarne hipertenzije.

Korelacijskom analizom uspoređivali smo rezultate serumskih koncentracija urotenzina-II i raznih kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih varijabli kao što su dob, BMI, ukupni kolesterol, dijastolički arterijski tlak i PWV. Utvrđena je pozitivna korelacija između serumskih koncentracija urotenzina-II i BMI-ja te dijastoličkoga arterijskog tlaka. S druge strane, nije utvrđena statistički značajna povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i dobi, ukupnog kolesterola, PWV-a (mjera arterijske krutosti) i postotka tjelesne masti. Takvi rezultati potvrđuju da postoji povezanost između viših serumskih koncentracija urotenzina-II i višeg prosječnog 24-satnog dijastoličkog tlaka, ali opovrgavaju hipotezu o povezanosti serumskih koncentracija urotenzina-II, mjera arterijske krutosti i postotka tjelesne masti. Nedostatak povezanosti serumskih koncentracija urotenzina-II i mjera arterijske krutosti već je opisan u dosadašnjoj literaturi te je u sprezi s ovim istraživanjem (141). Međutim, u literaturi nismo pronašli studije koje su istraživale korelaciju serumske koncentracije urotenzina-II i postotka tjelesne masti pa usporedba s našim rezultatima nije moguća.

Ova studija limitirana je nekolicinom čimbenika. Prvo, iako je izračun veličine uzorka pokazao da je potrebno 30 ispitanika za pokazati razliku u serumskim razinama urotenzina-II, veći broj ispitanika omogućio bi bolju primjenjivost rezultata. Sukladno tomu, uključivanje ispitanika iz više centara te bolesnika s hipertenzijom 3. stupnja dodatno bi povećalo primjenjivost. Konačno, presječni dizajn studije limitira donošenje kauzalnih zaključaka.

Konačno, rezultati ove studije potvrđuju postojanje uloge urotenzina-II u primarnoj hipertenziji. Takvi rezultati obećavajući su u kontekstu razmišljanja o potencijalnoj terapijskoj primjeni modulatora urotenzina-II i/ili njegova receptora u liječenju hipertenzije, ali iziskuju daljnja istraživanja kako bi nam potpuna uloga i mehanizam urotenzina-II u nastanku i održavanju primarne hipertenzije bila poznata.

6. ZAKLJUČCI

1. Serumske koncentracije urotenzina-II veće su u bolesnika s primarnom hipertenzijom nego u zdravih kontrola istih dobno-spolnih i antropometrijskih karakteristika.
2. Serumske koncentracije urotenzina-II nisu se razlikovale između ispitanika s većim i manjim indeksom tjelesne mase.
3. Serumske koncentracije urotenzina-II pozitivno koreliraju s prosječnim 24-satnim dijastoličkim tlakom.
4. Serumske koncentracije urotenzina-II ne koreliraju s brzinom pulsnog vala i postotkom tjelesne masti u populaciji bolesnika s primarnom hipertenzijom.

7. LITERATURA

1. Molnar C, Gair J. 21.4. Blood flow and blood pressure regulation. U: Molnar C, Gair J, urednici. Concepts of biology. Prvo kanadsko izdanje. Britanska Kolumbija: BCcampus; 2015. str. 1245–52.
2. Centers for diseases control and prevention (CDC) [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health & Human Services; 2021. High blood pressure symptoms and causes. [citirano 11.3.2024.]. Dostupno na : <https://www.cdc.gov/bloodpressure/about.htm>
3. Heart.org. [Internet]. Dallas, TX: American Heart Association, Inc.; 2023. Understanding blood pressure readings. [citirano 11.3.2024.]. Dostupno na: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
4. Rigaud AS, Seux AL, Staessen JA, Birkenhager WA, Forette F. Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000;14:605–16.
5. Chen T, Knicely D, Grams M. Chronic kidney disease diagnosis and management. *JAMA.* 2019;322:1294–304.
6. Messerli F, Rimoldi S, Bangalore S. The transition From hypertension to heart failure. *JACC: Heart Failure.* 2017;9:543–51.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A i sur. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41:1874–2071.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–13.
9. World Health Organization [Internet]. Ženeva, Švicarska: World Health Organization; 2023. Hypertension. [citirano 12.3.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) [Internet]. Zagreb, Hrvatska: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. Svjetski dan hipertenzije – 17. svibnja 2022. – „Mjeri svoj krvni tlak, kontroliraj ga i živi dulje.“ [citirano 13.3.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/svjetski-dan-hipertenzije-17-svibnja-2022-mjeri-svoj-krvni-tlak-kontroliraj-ga-i-zivi-dulje/>
11. World Health Organization [Internet]. Ženeva, Švicarska: World Health Organization; 2023. Global report on hypertension: the race against a silent killer [citirano: 13.3.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081062>

12. Centers for diseases control and prevention (CDC) [Internet]. Atlanta, SAD: U.S. Department of Health & Human Services; 2021. Facts about hypertension. [citirano: 13.3.2024]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/bloodpressure/facts.htm>
13. Anderson, Gunnar H. Effect of age on hypertension: analysis of over 4,800 referred hypertensive patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 1999;10:286–97.
14. Kumric M, Supe-Domic D, Vrdoljak J, Dujic G, Urlic H, Dujic Z i sur. Effects of chronic cannabidiol dosing on brain blood flow: insights from the HYPER-H21-4 trial. *J Hypertens.* 2024;42:e220.
15. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA.* 2005;294:466–72.
16. Mohamed SF, Uthman OA, Mutua MK, Asiki G, Abba MS, Gill P. Prevalence of uncontrolled hypertension in people with comorbidities in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11:e045880.
17. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, Lakdawala NK, Vasani RS i sur. Risk for hypertension crosses generations in the community: a multi-generational cohort study. *Eur Heart J.* 2017;38:2300–8.
18. 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.
19. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B i sur. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017;49:403–15.
20. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, Ranatunga D, Schaefer C, Kwok PY i sur. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet.* 2017;49:54–64.
21. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorf LA, Hunter DJ i sur. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461:747–53.
22. World Health Organization. [Internet]. Ženeva, Švicarska: World Health Organization; 2012. Guideline: Sodium intake for adults and children. [citirano 14.3.2024.]. Dostupno na: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/77985/9789241504836_eng.pdf
23. Puljiz Z, Kumric M, Borovina Marasovic T, Mastelic T, Rakusic M, Pavela G i sur. Mediterranean Diet Adherence, Physical Activity, and Advanced Glycation End Products

- in Complex PTSD: A Comprehensive Examination of Lifestyle and Cardiovascular Risk in War Veterans. *Nutrients*. 2024;16:1791.
24. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567.
 25. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium intake and hypertension. *Nutrients*. 2019;11:1970.
 26. He F J, Li J, MacGregor G A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
 27. Fleming-Moran M, Coimbra Júnior CE. Blood pressure studies among Amazonian native populations: a review from an epidemiological perspective. *Soc Sci Med*. 1990;31:593–601.
 28. Viridis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16:2518–25.
 29. 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.
 30. Urlic H, Kumric M, Dujic G, Vrdoljak J, Supe-Domic D, Dujic Z i sur. Antihypertensive effects of CBD are mediated by altered inflammatory response: A sub-study of the HYPER-H21-4 trial. *J Funct Foods*. 2023;110:105873.
 31. 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;12:1204.
 32. Rosito GA, Fuchs FD, Duncan BB. Dose-dependent biphasic effect of ethanol on 24-h blood pressure in normotensive subjects. *Am J Hypertens*. 1999;12:236–40.
 33. Tasnim S, Tang C, Musini VM, Wright JM. Effect of alcohol on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD012787.
 34. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2001;37:1242–50.

35. Fuchs FD, Fuchs SC. The effect of alcohol on blood pressure and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2021;23:42.
36. Petyaev IM, Bashmakov YK. Could cheese be the missing piece in the French paradox puzzle? *Med hypotheses.* 2012;79:746–49.
37. Gamage AU, Seneviratne RdA. Physical inactivity, and its association with hypertension among employees in the district of Colombo. *BMC Public Health.* 2021;2186.
38. Aljadhey H. Physical inactivity as a predictor of high prevalence of hypertension and health expenditures in the United States: a cross-sectional study. *Trop J Pharm Res.* 2012;11:983–90.
39. Costa EC, Hay JL, Kehler DS, Boreskie KF, Arora RC, Umpierre D i sur. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre- to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Sports Med.* 2018;48:2127–42.
40. Comellisen VA, Buys R, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e004473.
41. Qin P, Luo X, Zeng Y, Zhang Y, Li Y, Wu Y i sur. Long-term association of ambient air pollution and hypertension in adults and in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2021;796:148620.
42. Zhao M, Xu Z, Guo Q, Gan Y, Wang Q, Liu JA. Association between long-term exposure to PM_{2.5} and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Environ Res.* 2022;204:112352.
43. U.S. Environmental Protection Agency [Internet]. Washington, SAD: U.S. Environmental Protection Agency; 2019. Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter [citirano 21.6.2024.]. Dostupno na: <https://assessments.epa.gov/risk/document/&deid=347534>
44. Januszewicz A, Mulatero P, Dobrowolski P, Monticone S, Van der Niepen P, Sarafidis P i sur. Cardiac phenotypes in secondary hypertension: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:1480–97.
45. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, Maki JH, Leiner T i sur. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med.* 2004;141:674–82.

46. Radermacher J, Chavan A, Schäffer J, Stoess B, Vitzthum A, Kliem V i sur. Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure. *Clin Nephrol.* 2000;53:333–43.
47. Vassallo D, Kalra P. Atherosclerotic renovascular disease – epidemiology, treatment and current challenges. *Adv Interv Cardiol.* 2017;13:191–201.
48. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:28.
49. Olin JW, Sealove BA. Diagnosis, management, and future developments of fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg.* 2011;53:826–36.
50. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17:591–605.
51. Conn JW. Presidential address: part I. Painting background part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45:3–17.
52. Young Jr WF. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern med.* 2019;285:126–48.
53. Mattsson C, Young Jr WF. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:198–208.
54. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrin Metab Clin.* 2008;37:135–49.
55. Bista B, Beck N. Cushing syndrome. *Indian J Pediatr.* 2014;81:158-64.
56. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010;92:44–9.
57. Magiakou MA, Smyraki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:467–82.
58. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:713–18.
59. Heffernan A, Duplancic D, Kumric M, Ticinovic Kurir T, Bozic J. Metabolic crossroads: unveiling the complex interactions between obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2024;25:3243.
60. Cerqueira A, Seco T, Costa A, Tavares M, Cotter J. Pheochromocytoma and paraganglioma: a review of diagnosis, management and treatment of rare causes of hypertension. *Cureus.* 2020;12.

61. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665–75.
62. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:553–8.
63. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, Van Berkel A, Vezzosi D, Amar L. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono study): a european network for the study of adrenal tumors retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:2367–74.
64. Renard J, Clerici T, Licker M, Triponez F. Pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *J Visc Surg*. 2011;148:409–16.
65. Mannelli M. Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:405–16.
66. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101:329–35.
67. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int*. 2017;91:1324–35.
68. Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun SAG, Hellwege JN i sur. Insights from a large-scale whole-genome sequencing study of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and hypertension. *Hypertension*. 2022;79:1656–67.
69. Guessoum O, de Goes Martini A, Sequeira-Lopez MLS, Gomez RA. Deciphering the identity of renin cells in health and disease. *Trends Mol Med*. 2021;27:280–92.
70. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev*. 2010;90:607–73.
71. Cao W, Zhou QG, Nie J, Wang GB, Liu Y, Zhou ZM i sur. Albumin overload activates intrarenal renin-angiotensin system through protein kinase C and NADPH oxidase-dependent pathway. *J Hypertens*. 2011;29:1411–21.
72. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Liard JF, Norman RA, Manning RD. Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension. *Ann Biomed Eng*. 1972;1:254–81.

73. Wilcox CS, Sterzel RB, Dunckel PT, Mohrmann M, Perfetto M. Renal interstitial pressure and sodium excretion during hilar lymphatic ligation. *Am J Physiol*. 1984;247:344–51.
74. McDonough AA, Nguyen MT. Maintaining balance under pressure: integrated regulation of renal transporters during hypertension. *Hypertension*. 2015;66:450–5.
75. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279:1517–24.
76. Cao W, Li A, Wang L, Zhou Z, Su Z, Bin W i sur. A salt-induced reno-cerebral reflex activates renin-angiotensin systems and promotes CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1619–33.
77. Xiao L, Kirabo A, Wu J, Saleh MA, Zhu L, Wang F i sur. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2015;117:547–57.
78. Heximer SP, Knutsen RH, Sun X, Kaltenbronn KM, Rhee MH, Peng N i sur. Hypertension and prolonged vasoconstrictor signaling in RGS2-deficient mice. *J Clin Invest*. 2003;111:445–52.
79. Gurley SB, Griffiths RC, Mendelsohn ME, Karas RH, Coffman TM. Renal actions of RGS2 control blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1847–51.
80. Li Q, Youn JY, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2015;33:1128–36.
81. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of hypertension: the mosaic theory and beyond. *Circulation Research*. 2021;128:847–63.
82. Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine and reactive oxygen species: unwelcome twin visitors to the cardiovascular and kidney disease tables. *Hypertension*. 2012;59:375–81.
83. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000;2:98–105.
84. Folkow B, Grimby G, Thulesius O. Adaptive structural changes of the vascular walls in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance. *Acta Physiol Scand*. 1958;44:255–72.
85. Eagerty AM, Heerkens EH, Izzard AS. Small artery structure and function in hypertension. *J Cell Mol Med*. 2010;14:1037–43.

86. Li L, Feng D, Luo Z, Welch WJ, Wilcox CS, Lai EY. Remodeling of afferent arterioles from mice with oxidative stress does not account for increased contractility but does limit excessive wall stress. *Hypertension*. 2015;66:550–6.
87. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE i sur. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88:1456–62.
88. Agnoletti D, Lieber A, Zhang Y, Protogerou AD, Borghi C, Blacher J i sur. Central hemodynamic modifications in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2013;230:315–21.
89. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:109–11.
90. Yun M, Li S, Sun D, Ge S, Lai CC, Fernandez C i sur. Tobacco smoking strengthens the association of elevated blood pressure with arterial stiffness: the Bogalusa heart study. *J Hypertens*. 2015;33:266–74.
91. Wolinsky H. Response of the rat aortic media to hypertension. Morphological and chemical studies. *Circ Res*. 1970;26:507–22.
92. Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, Lacolley P, Laurent S. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence. *Circ Res*. 2016;118:379–81.
93. Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C i sur. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;9:77–84.
94. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G i sur. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11:3–20.
95. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans: evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension*. 1988;14:1277–83.
96. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens*. 1993;11:647–55.
97. 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.

98. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115:1999–2005.
99. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108:560–5.
100. Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26:7–16.
101. Conway J, Boon N, Davies C, Vann Jones J, Sleight P. Neural and humoral mechanisms in blood pressure variability. *J Hypertens*. 1984;2:203–8.
102. Krieger EM. Arterial baroreceptor resetting in hypertension (The JW McCubbin memorial lecture). *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989;15:3–17.
103. 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953–2041.
104. 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 (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–81.
105. Pazoki R, Dehghan A, Evangelou E, Warren H, Gao H, Caulfield M i sur. Genetic predisposition to high blood pressure and lifestyle factors: associations with midlife blood pressure levels and cardiovascular events. *Circulation*. 2018;137:653–61.
106. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, Mihos CC, Dimitriadis KS, Sotiropoulou LI i sur. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2020;11:1150–60.

107. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:632–47
108. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:878–84.
109. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Craighead L, Lin PH, Johnson J i sur. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension*. 2010;55:1199–205.
110. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Naska A, Orsini N, Vinceti M. Blood pressure effects of sodium reduction: dose-response meta-analysis of experimental studies. *Circulation*. 2021;143:1542–67.
111. Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2015;33:1509–20.
112. Filippini T, Naska A, Kasdagli MI, Torres D, Lopes C, Carvalho C i sur. Potassium intake and blood pressure: a dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015719.
113. Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31:639–48.
114. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D i sur. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med*. 2019;53:859–69.
115. Noone C, Leahy J, Morrissey EC, Newell J, Newell M, Dwyer CP i sur. Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: a network meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:247–55.
116. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2:108–20.
117. Zhong L, Chen W, Wang T, Zeng Q, Lai L, Lai J i sur. Alcohol and health outcomes: an umbrella review of meta-analyses base on prospective studies. *Front Public Health*. 2022;10:859–947.

118. Prabhakaran D, Anand S, Watkins D, Gaziano T, Wu Y, Mbanya JC i sur. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from disease control priorities. *Lancet*. 2018;391:1224–36.
119. Etehad 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.
120. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Yang JY, Chen HY, Chiu YL i sur. Association of intensive blood pressure control and kidney disease progression in nondiabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:792–9.
121. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T i sur. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435–43.
122. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CRG, Kaplan RF, Bohannon RW i sur. Effects of intensive versus standard ambulatory blood pressure control on cerebrovascular outcomes in older people (INFINITY). *Circulation*. 2019;140:1626–35.
123. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK i sur. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:553–61.
124. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–104.
125. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D i sur. 2020 International Society of Hypertension Global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–57.
126. Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, Mourad JJ, Chiang CE, Zhang W i sur. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs*. 2014;74:2033–51.
127. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2018;71:1269–324.
128. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–304.
 129. Ross B, McKendry K, Giaid A. Role of urotensin II in health and disease. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010;298:1156–72.
 130. Kumric M, Dujic G, Vrdoljak J, Supe-Domic D, Bilopavlovic N, Dolic K i sur. Effects of CBD supplementation on ambulatory blood pressure and serum urotensin-II concentrations in caucasian patients with essential hypertension: a sub-analysis of the HYPER-H21-4 trial. *Biomed Pharmacother*. 2023;164:115016.
 131. Pearson D, Shively JE, Clark BR, Geschwind II, Barkley M, Nishioka RS i sur. Urotensin II: a somatostatin-like peptide in the caudal neurosecretory system of fishes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:5021–4.
 132. Russell FD. Urotensin II in cardiovascular regulation. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:775–85.
 133. Li Y, Haseler E, McNally R, Sinha MD, Chowienczyk PJ. A meta-analysis of the haemodynamics of primary hypertension in children and adults. *J Hypertens*. 2023;41:212–9.
 134. Li Y, Gu H, Sinha MD, Chowienczyk, P. Hemodynamic characterization of primary hypertension in children and adolescents. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015097.
 135. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, Buring JE, Stampfer MJ, Gaziano JM. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006;47:45–50.
 136. Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, Ridker PM, Gaziano JM. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Arch Intern Med*. 2005;165:2420–7.
 137. Peng H, Zhang M, Cai X, Olofindayo J, Tan A, Zhang Y. Association between human urotensin II and essential hypertension—a 1:1 matched case-control study. *PLoS One*. 2013;8:e81764.
 138. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension. *J Hypertens*. 2004;22:1341–4.

139. Mosenkis A, Kallem RR, Danoff TM, Aiyar N, Bazeley J, Townsend RR. Renal impairment, hypertension and plasma urotensin II. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;26:609–14.
140. Rdzanek A, Filipiak KJ, Karpinski G, Grabowski M, Opolski G. Exercise urotensin II dynamics in myocardial infarction survivors with and without hypertension. *Int J Cardiol*. 2006;110:175–8.
141. Affolter JT, Newby DE, Wilkinson IB, Winter MJ, Balment RJ, Webb DJ. No effect on central or peripheral blood pressure of systemic urotensin II infusion in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:617–21.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovoga istraživanja bio je usporediti serumske koncentracije urotenzina-II između bolesnika s primarnom hipertenzijom i zdravih kontrolnih ispitanika te ustanoviti moguću povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i prosječnog 24-satnog dijastoličkoga krvnog tlaka, arterijske krutosti i postotka tjelesne masti.

Ispitanici i postupci: Osmišljena kao presječno istraživanje, ova studija obuhvatila je 50 zdravih ispitanika i 50 bolesnika s primarnom hipertenzijom te izvedena na Katedri za patofiziologiju i Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u razdoblju od siječnja 2022. do siječnja 2023. godine. Nakon anamneze i fizikalnog pregleda, svim ispitanicima obavljena su antropometrijska mjerenja, postavljen uređaj za 24-satno mjerenje tlaka te uzet uzorak krvi iz vene za analizu.

Rezultati: Dokazana je povišena serumska koncentracija urotenzina-II u bolesnika s primarnom hipertenzijom u odnosu na zdrave kontrole ($3,4 \pm 1,6$ ng/mL vs. $2,7 \pm 1,2$ ng/mL, $P = 0,021$). Međutim, serumske koncentracije urotenzina-II nisu se razlikovale između ispitanika s većom ($\text{BMI} \geq 30$ kg/m²) i manjom tjelesnom masom ($\text{BMI} < 30$ kg/m²) ($3,5 \pm 1,8$ ng/mL vs. $3,4 \pm 1,7$ ng/mL, $P = 0,644$). U drugom dijelu istraživanja, utvrđena je pozitivna korelacija između serumskih koncentracija urotenzina-II i BMI-ja ($r = 0,188$, $P = 0,024$) te dijastoličkog arterijskog tlaka ($r = 0,342$, $P < 0,001$). S druge strane, nije utvrđena statistički značajna povezanost između serumskih koncentracija urotenzina-II i dobi, postotka tjelesne masti, ukupnog kolesterola i brzine pulsno vala (mjera arterijske krutosti).

Zaključci: Istraživanje je dokazalo postojanje uloge urotenzina-II u primarnoj hipertenziji te povezanost serumskih koncentracija urotenzina-II i prosječnoga 24-satnog dijastoličkog tlaka. Povezanost serumskih koncentracija urotenzina-II, mjera arterijske krutosti i postotka tjelesne masti nije pronađena.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Serum concentrations of urotensin-II in patients with primary hypertension

Objectives: The aim of this research was to compare serum concentrations of urotensin-II between patients with primary hypertension and healthy control subjects and to establish a possible correlation between serum concentrations of urotensin-II and average 24-hour diastolic blood pressure, arterial stiffness and body fat percentage.

Subjects and methods: This cross-sectional study included 50 healthy subjects and 50 patients with primary hypertension and was conducted at the Department of Pathophysiology and the Department of Integrative Physiology of the University of Split School of Medicine in the period from January 2022 to January 2023. After the anamnesis and physical examination, anthropometric measurements were performed on all subjects, a device for 24-hour blood pressure measurement was installed, and a blood sample was taken for analysis.

Results: Elevated serum concentration of urotensin-II was demonstrated in patients with primary hypertension compared to healthy controls (3.4 ± 1.6 ng/mL vs. 2.7 ± 1.2 ng/mL, $P = 0.021$). However, serum concentrations of urotensin-II did not differ between subjects with higher ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) and lower body mass ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) (3.5 ± 1.8 ng/mL vs. 3.4 ± 1.7 ng/mL, $P = 0.644$). In the second part of the study, a positive correlation was found between serum concentrations of urotensin-II and BMI ($r = 0.188$, $P = 0.024$) and diastolic arterial pressure ($r = 0.342$, $P < 0.001$). No statistically significant association was found between serum concentrations of urotensin-II and age, body fat percentage, total cholesterol and pulse wave velocity (measure of arterial stiffness).

Conclusions: The research proved the existence of the role of urotensin-II in primary hypertension and the connection between serum concentrations of urotensin-II and average 24-hour diastolic pressure. No association was found between serum concentrations of urotensin-II, measures of arterial stiffness and body fat percentage.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Toni Bilobrk

Datum rođenja: 27. travnja 1999.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Put sv. Ižidora 118, Split

E-adresa: tnbilobrk@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2006. – 2014. Osnovna škola „Pujanki“, Split

2014. – 2018. IV. Gimnazija „Marko Marulić“, Split

2018. – 2024. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE:

- aktivno korištenje engleskog jezika
- poznavanje talijanskog jezika
- vozačka dozvola B kategorije

AKTIVNOSTI:

- Glavni autor prikaza slučaja „Perforacija crvuljka uzrokovana infekcijom bakterijom *Comamonas kerstersii*“ prezentiranog na MedLaw konferenciji u Splitu