

# IL-1 $\beta$ u bolesnika s arterijskom hipertenzijom

---

**Kuliš, Krešimir**

**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:171:540575>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KREŠIMIR KULIŠ**

**INTERLEUKIN-1 $\beta$  U BOLESNIKA S ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2023./2024.**

**Mentor:  
Izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	2
1.1. Arterijska hipertenzija.....	2
1.1.1. Definicija i dijagnoza.....	2
1.1.1.1. Primarna i sekundarna hipertenzija.....	6
1.1.2. Epidemiologija.....	9
1.1.3. Rizični čimbenici i primarna prevencija.....	9
1.1.4. Patofiziologija.....	10
1.1.4.1. Uloga bubrega u hipertenziji.....	11
1.1.4.2. Krvne žile u hipertenziji.....	13
1.1.4.3. Uloga središnjeg živčanog sustava u hipertenziji.....	15
1.1.4.4. Uloga oksidativnog stresa u hipertenziji.....	15
1.1.4.5. Genska podloga hipertenzije.....	16
1.1.4.6. Uloga natrija i soli u hipertenziji.....	16
1.1.4.7. Uloga mikrobioma u hipertenziji.....	17
1.1.5. Komplikacije hipertenzije.....	17
1.1.5.1. Kardiovaskularne komplikacije.....	17
1.1.5.2. Bubrežne komplikacije.....	22
1.1.5.3. Moždane komplikacije.....	22
1.1.5.4. Očne komplikacije.....	23
1.1.6. Liječenje.....	23
1.1.6.1. Nefarmakološko liječenje hipertenzije.....	23
1.1.6.2. Farmakološko liječenje hipertenzije.....	25
1.2. Interleukin-1 $\beta$ .....	29
1.2.1. Interleukin-1 $\beta$ u upali.....	29
1.2.2. Imunološka podloga hipertenzije.....	30
1.2.2.1. Interleukin-1 $\beta$ u hipertenziji.....	30
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	32
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	34
3.1. Dizajn istraživanja i ispitanici.....	34
3.2. Klinički i laboratorijski postupci.....	35
3.3. Statistička analiza podataka.....	36
4. REZULTATI.....	37
5. RASPRAVA.....	42

6. ZAKLJUČCI.....	46
7. LITERATURA.....	48
8. SAŽETAK .....	63
9. SUMMARY .....	65
10. ŽIVOTOPIS .....	67

## ZAHVALA

*Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Jošku Božiću, dr. med., na prilici za izradu diplomskog rada, na prijateljstvu, savjetima, i pomoći prilikom izrade.*

*Zahvaljujem svojoj obitelji što su me hrabрили i bili mi oslonac tijekom studiranja.*

*Zahvaljujem svim prijateljima koji su bili uz mene te mojoj Jeleni na ljubavi i bezuvjetnoj podršci.*

## **POPIS KRATICA**

- ACA** – Američko udruženje za kardiologiju (engl. *American college of cardiology*)
- ACE** – Enzim angiotenzin-konvertaza (engl. *angiotensin-convertin enzyme*)
- ADMA** – Asimetrični dimetilarginin
- AH** – Arterijska hipertenzija
- AHA** – Američko društvo za srce (engl. *American college of cardiology*)
- ARB** – Blokatori angiotenzinskih receptora
- AT2** – Angiotenzin 2
- BB** – Beta blokatori
- CasR** – Receptor senzibiliziran na kalcij (engl. *calcium sensing receptor*)
- CCB** – Blokatori kalcijevih kanala
- DAMP** – Molekularni uzorci povezani s patogenima (engl. *damage-associated molecular pattern*)
- DBP** – Dijastolički tlak
- ECM** – Izvanstanični matriks (engl. *extracellular matrix*)
- ESC** – Europsko društvo za kardiologiju (engl. *European society of cardiology*)
- ESH** – Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European society of hypertension*)
- GFR** – Brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerul filtration rate*)
- GPCR** – Receptori povezani s G-proteinom (engl. *G protein-coupled receptors*)
- HAART** – Vrlo djelotvorno antiretrovirusno liječenje
- IHA** – Internacionalno društvo za hipertenziju
- IL-1** – Interleukin 1
- IL-1R1** – Receptor za IL-1
- IL-1R2** – Tip 2 receptora za IL-1
- IL-1RA** – Antagonist receptora za IL-1
- IL-1RAcP** – Akcesorni protein za IL-1 receptor
- JGA** – Jukstaglomerularni aparat
- KMAT** – kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka
- LDL** – Lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins*)
- MAP** – Srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*)
- MEJ** – Mioendotelne propusne veze (engl. *myoendothelial junctions*)
- NADPH** – Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
- NHE3** – Izmjenjivač natrija i vodika 3 (engl. *sodium-hydrogen exchanger 3*)
- NLPR3** – NLP pirinska domena koja sadržava 3

**NO** – Dušikov oksid

**NOS** – Sintetaza dušikova oksida

**PAMP** – Molekularni uzorci povezani s patogenima (engl. *pathogen-associated molecular pattern*)

**PO** – Periferni otpor

**PRS** – Poligenski rizik (engl. *polygenic risk score*)

**PWV** – Brzina pulsnog vala (engl. *pulse wave velocity*)

**RAAS** – Renin-angiotenzin-aldosteron sustav

**ROS** – Reaktivne vrste kisika (engl. *oxygen-containing reactive species*)

**SMV** – Srčani minutni volumen

**SBP** – Sistolički tlak

**TLR3** – Receptor nalik na Tolla (engl. *toll like receptor 3*)

**VEGF** – Vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vasluclar endothelial growth factor*)

**VSMC** – Glatkomišićne stanice krvnih žila (engl. *vascular smooth muscle cells*)

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija

## **1. UVOD**



## 1.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (AH) zasigurno predstavlja jedan od najbitnijih čimbenika rizika za mnogo različitih uzroka morbiditeta i mortaliteta kao i jedan od glavnih faktora razvoja kardiovaskularnih bolesti. Dodatni problem predstavlja činjenica da je samo 50 % ljudi koji pate od AH poznata njihova dijagnoza te dio ne dobiva adekvatnu terapiju za svoju bolest. Etiologija same AH kompleksna je i multifaktorijalna, zahvaća različite organske sustave te ima gensku podlogu (1).

### 1.1.1. Definicija i dijagnoza

Srce funkcionira poput pumpe koja određenom frekvencijom izbacuje krv u aortu. Budući da radi na mahove, arterijski tlak u mirovanju može se izraziti sistoličkom, odnosno najvišom vrijednošću tlaka (engl. *systolic blood pressure*, SBP) te dijastoličkom, odnosno najnižom vrijednošću tlaka (engl. *diastolic blood pressure*, DBP) (2). Vrijednost srednjeg arterijskog tlaka (engl. *mean arterial pressure*, MAP) definira se kao prosječna ili srednja vrijednost tlaka kroz jedan srčani ciklus kojeg čine sistola i dijastola. Formula kojom izračunavamo MAP glasi:  $MAP = DBP + 1/3(SBP-DBP)$  (3). MAP u mirovanju prosječno iznosi 100 mmHg. Kako krv prolazi kroz krvožilni sustav, MAP pada te doseže 0 mmHg u ušću gornje i donje šuplje vene u desni atrij.

Klasični živin manometar standardan je alat za mjerenje tlaka još od 1846. g. kada ga je izumio Poiseuille. Krvni tlak definira se kao sila kojom krv djeluje na određenu površinu stijenku krvne žile. Ako je krvi tlak 100 mmHg, to bi označivalo silu koja bi stupac žive u manometru protiv gravitacije podigla na visinu od 100 mm. Koristeći se istim principom, krvni tlak može se izraziti i u centimetrima vode. U tom slučaju, krvi tlak od 10 cm vode označivao bi silu kojom se vodeni stupac može podići protiv gravitacije na visinu od 10 cm. Budući da je specifična gustoća žive 13,6 puta veća od specifične težine vode, tlak od 1 mmHg jednak je tlaku od 1,36 cm (13,6 mm) vode.

Živa u manometru ima preveliku inerciju da bi se registrirale promjene tlaka koje se događaju unutar 2-3 sekunde. Stoga se pri takvim mjerenjima koriste elektronički pretvarači koji pretvaraju promjene tlaka u električne signale i omogućuju bilježenje i manjih oscilacija u vrijednosti tlaka (2).

S obzirom na to da je hipertenzija najčešće asimptomatska, izostaje klinička slika bolesti sve do razvoja komplikacija bolesti. Neki od simptoma neliječene hipertenzije zbog kojih se pacijenti obrate svomu liječniku jesu glavobolja, vrtoglavica, palpitacije, umor, nervoza i

depresija. Ipak, najčešće se hipertenziju može otkriti samo mjerenjem vrijednosti arterijskog tlaka (4,5).

Kada tlak mjerimo prvi put, treba se mjeriti na obje ruke. Mjerimo dva puta, s pauzom od 1 do 2 minute između mjerenja. U slučaju da razlika izmjerenih vrijednosti bude veća od 5 mmHg, arterijski tlak mjeri se i treći put te se uzima aritmetička sredina vrijednosti posljednjih dvaju mjerenja. Pri prvom mjerenju treba se mjeriti tlak nakon jedne i tri minute stajanja. Fiziološki, SBP pri ustajanju raste dok DBP pada. Na taj način može se detektirati ortostatska hipertenzija koja može upućivati na neke sekundarne uzroke hipertenzije (feokromocitom, renovaskularna hipertenzija, aldosteronizam i dr.) ili u pacijenata sa šećernom bolesti na razvoj mikrovaskularnih komplikacija. Liječnik i pacijent trebali bi se pridržavati određenih pravila kako bi mjerenje bilo što preciznije i pouzdanije:

- Pacijent se treba pomokriti prije mjerenja.
- Ne bi trebao konzumirati alkohol, kavu ili pušiti cigarete barem sat vremena prije mjerenja.
- Prije nego što liječnik izmjeri tlak, pacijent treba mirno sjediti 3 do 5 minuta u prostoriji ugodne temperature a da nije prekrizio noge, po mogućnosti bez pričanja i pomicanja, i prije i između mjerenja.
- Pacijent treba osloboditi ruku od odjeće i prisloniti ju na tvrdi podlogu u razini desnog atrija.
- Manšeta tlakomjera treba biti duga 80 – 100 % te široka bar 40 % obujma nadlaktice.
- Mjesto ruba manšete treba biti 2-3 cm iznad kubitalne jame.
- Kada mjerimo tlak auskultacijskom metodom, prva faza Korotkoffljevih šumova označuje sistolički tlak, peta faza Korotkoffljevih šumova označuje dijastolički tlak.
- Nakon mjerenja tlaka palpacijom radijalne arterije mjerimo i puls tijekom 30 sekundi.

U Tablici 1 možemo vidjeti najčešće pogreške u položaju tijela prilikom mjerenja tlaka i promjene u vrijednosti tlaka koje posljedično nastaju:

**Tablica 1.** Utjecaj položaja tijela na arterijski tlak.

<b>POLOŽAJ ISPITANIKA</b>	<b>PROMJENA ARTERIJSKOG TLAKA</b>
Sjedenje bez naslanjanja leđa	↑ Dijastolički tlak za 6 mmHg
Prekrižene noge	↑ Sistolički tlak za 8 – 10 mmHg
Nepoduprta ruka	↑ Tlak za 8 – 10 mmHg
Ruka iznad razine desnog atrija	Lažno snižen tlak
Ruka ispod razine desnog atrija	Lažno povišen tlak
Prebrzo ispuhivanje balona	Sistolički tlak lažno ↓, dijastolički tlak lažno ↑

Preuzeto i prilagođeno prema: Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian society of hypertension of Croatian medical association and the working group on hypertension of the Croatian cardiac society. *Cardiol Croat.* 2017;12;413-51.

Osim u ordinaciji pacijent može sam sebi mjeriti tlak kod kuće. Kućno mjerenje tlaka samomjeračima nadopunjujuća je metoda kontinuiranom mjerenju tlaka te nam može pružiti više informacija o djelovanju terapije i postići veću suradljivost pacijenta. Postoji nekoliko važnih stavki na koje pacijent treba obratiti pozornost:

- Mjerenje tlaka treba provoditi tijekom 7 dana.
- Svaki put napraviti dva mjerenja.
- Mjeriti tlak ujutro i navečer.
- Odbaciti vrijednosti prvog mjerenja te izračunati srednju vrijednost tlaka.

Zlatni standard u dijagnostici AH jest kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) zbog činjenice da bolje korelira s komplikacijama i fatalnim ishodom hipertenzije, bolje predviđa asimptomatska oštećenja organa te bolje procjenjuje kardiovaskularni rizik. Uređaji za KMAT su potpuno automatski. Manšeta se postavlja na nedominantnu ruku te mjeri tlak svakih 15 – 20 minuta tijekom dana te svakih 30 minuta tijekom noći sljedećih 24 h (ili dulje ako je potrebno). Osoba bi trebala normalno obavljati svoje svakidašnje dužnosti uz napomenu da ne obavlja teretne aktivnosti i što rjeđe uzima teške predmete u ruku na koju je postavljen uređaj. Kontraindikacija za korištenje KMAT-a jest atrijska fibrilacija, najčešći poremećaj srčanog ritma. KMAT osim u dijagnostici AH možemo koristiti i u hipertoničara u svrhu reevaluacije terapije i praćenja tlaka, te u osoba koje nisu sposobne same sebi kući mjeriti tlak bilo zbog svog psihičkog ili fizičkog stanja. Također, koristan je pri dijagnosticiranju

„hipertenzije bijele kute”, fenomena pri kojem liječnik pacijentu u ordinaciji izmjeri povišene vrijednosti tlaka dok su one kod kuće normalne te „maskirane hipertenzije” prilikom koje liječnik u ordinaciji mjeri normalne vrijednosti tlaka dok su kod kuće one povišene. Maskirana hipertenzija češća je u mlađih osoba, pretilih, dijabetičara i pušača. Incidencija hipertenzije bijele kute jest oko 13 % u općoj populaciji.

Povišeni krvni tlak ili sistemska arterijska hipertenzija definira se po ESH – smjericama kao  $SBP \geq 140$  mmHg ili  $DBP \geq 90$  mmHg bez terapije, za mjerenje kod kuće  $\geq 135/95$  mmHg te  $\geq 130/90$  za 24-h ambulantno mjerenje tlaka. Potvrda dijagnoze jest 24-satno mjerenje tlaka bilo u ambulanti ili kod kuće (6–9).

U Tablici 2 vidi se nekoliko klasifikacija AH koje se međusobno razlikuju, poput ESC-ESH (engl. *European society of cardiology*, ESC – *European society of hypertension*, ESH) smjernica iz 2023. godine, ACA-AHA (engl. *American college of cardiology*, ACA – *American heart association*, AHA) smjernica iz 2017. godine te IHA (engl. *International hypertension association*, IHA) smjernica iz 2020. godine:

**Tablica 2.** Klasifikacije hipertenzije.

<b>ESC-ESH SMJERNICE</b>	
<b>Optimalan tlak</b>	< 120 i < 80 mmHg
<b>Normalan tlak</b>	120 – 129 i 80 – 84 mmHg
<b>Visoko normalan tlak</b>	130 – 139 i 85 – 89 mmHg
<b>Stadij 1 hipertenzije</b>	140 – 159 i 90 – 99 mmHg
<b>Stadij 2 hipertenzije</b>	160 – 179 i 100 – 109 mmHg
<b>Stadij 3 hipertenzije</b>	≥ 180 i ≥ 110 mmHg
<b>ACA-AHA SMJERNICE</b>	
<b>Normalan tlak</b>	< 120 i < 80 mmHg
<b>Povišen tlak</b>	120 – 129 i < 80 mmHg
<b>Stadij 1 hipertenzije</b>	130 – 139 i 80 – 89 mmHg
<b>Stadij 2 hipertenzije</b>	≥ 140 i ≥ 90 mmHg
<b>IHA SMJERNICE</b>	
<b>Normalan tlak</b>	< 130 i < 85 mmHg
<b>Visoko normalan tlak</b>	130 – 139 ili 85 – 89 mmHg ili oboje
<b>Stadij 1 hipertenzije</b>	140 – 159 ili 90 – 99 mmHg ili oboje
<b>Stadij 2 hipertenzije</b>	≥ 160 ili ≥ 100 mmHg ili oboje

ESC – od engl. *European society of cardiology*, ESH – od engl. *European society of hypertension*, ACA – od engl. *American college of cardiology*, AHA – od engl. *American heart association*, IHA – od engl. *International hypertension association*.

Preuzeto i prilagođeno prema: Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398; 249-61.

Iako se smjernice razlikuju, zajedničko im je što smatraju da početak liječenja treba početi pri tlaku od 140/90 mmHg (10), o čemu će biti govora u nastavku.

### **1.1.1.1. Primarna i sekundarna hipertenzija**

Primarna ili esencijalna hipertenzija može se definirati kao povećan krvni tlak bez poznatog uzroka. Obuhvaća gotovo 95 % svih slučajeva AH. To je heterogeni poremećaj, odnosno različiti pacijenti imaju različitu patofiziološku podlogu bolesti (11).

Oko 15 % bolesnika koji boluju od AH imaju reverzibilan uzrok te se liječenjem podležeće bolesti može izliječiti i hipertenzija. Taj tip hipertenzije zove se sekundarna hipertenzija (10).

Prevalencija sekundarne hipertenzije veća je u mlađoj životnoj dobi gdje iznosi 30 % u bolesnika od 18 do 40 godina (12). Postoji nekoliko znakova koji nas mogu upućivati da je riječ o sekundarnoj hipertenziji:

- Početak AH prije tridesete ili nakon šezdesete godine.
- Nagli početak AH, osobito visokih vrijednosti tlaka.
- Tvrdoglavost AH nakon dužeg vremena pokušavanja spuštanja tlaka.
- Izostanak noćnog pada ili porasta tlaka prilikom 24-satnog mjerenja tlaka.
- Drugi znakovi prilikom osnovne dijagnostičke obrade koji nas upućuju na sekundarnu hipertenziju.

U Tablici 3 prikazani su najčešći uzroci sekundarne hipertenzije, njihova prevalencija u populaciji bolesnika s hipertenzijom te primarna dijagnostička obrada i potvrdni testovi za pojedinu bolest.

**Tablica 2.** Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije.

UZROK	PREVALENCIJA	PRIMARNA DIJAGNOSTIČKA OBRADA	POTVRDNI TEST
Hiperaldosteronizam	1,4 – 10 %	Omjer aldosterona i renina te apsolutna vrijednost aldosterona.	– Test tolerancije natrijeva klorida – CT ili MR nadbubrežnih žlijezda – Uzimanje uzorka iz nadbubrežne vene.
Cushingov sindrom	0,5 %	Kortizol u 24-satnom urinu.	– Test supresije deksametazonom. – CT ili MR abdomena
Feokromocitom	0,2 – 0,5 %	Metanefrini u plazmi.	– <sup>123</sup> I-MIBG scintigrafija.
Bolesti štitne žlijezde	1 – 2 %	Serumski TSH, fT3 i fT4.	– Scintigrafija ili ultrazvuk štitne žlijezde.
Parenhimne bolesti bubrega	1,6 – 8 %	Ultrazvuk bubrega i analiza urina.	– Detaljna obrada funkcije bubrega.
Stenoza bubrežne arterije	1 – 8 %	Doppler ultrazvuk bubrega i bubrežnih arterija.	– CT ili MR bubrežnih arterija s kontrastom.
Apneja u snu	5 – 15 %	Poligrafija.	– Polisomnografija.
Stenoza ušća aorte	< 1 %	Razlika tlaka između ruku ili ruke i noge. Ehokardiografija.	– CT ili MR aorte s kontrastom.

CT-kompjutorizirana tomografija. MR-magnetna rezonanca. TSH-tireotropni hormon. fT3-slobodni trijodtironin. fT4-slobodni tiroksin. <sup>123</sup>I-MIBG-<sup>123</sup>jod-metajodbenzilgvanidin.

Preuzeto i prilagođeno prema: Jens J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:557-68.

Osim nabrojenih najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije postoje i rjeđi uzroci. Prehrana bogata natrijem (više od 2,4 g dnevno) (12), sladićem (3 g ili više dnevno) (13) ili

alkoholom (300 g ili više dnevno) povisuju krvni tlak (14, 15). Nadalje, lijekovi mogu biti uzrok sekundarne hipertenzije. Anti-VEGF (engl. *vasluclar endothelial growth factor*, VEGF) lijekovi koji se koriste za različite maligne bolesti, nesteroidni protuupalni lijekovi koji mogu inducirati hipertenziju ili interferirati s hipertenzivnom terapijom, antidepresivi, kortikosteroidi u višim dozama, oralni kontraceptivi, kofein, imunosupresivi, rekombinantni humani eritropoetin, HAART (engl. *highly active antiretroviral therapy*) te kokain (16).

### **1.1.2. Epidemiologija**

AH mogla bi se opisati kao najveći tihi ubojica u svijetu. Procjenjuje se da od AH boluje 1,32 milijarde ljudi između 30 i 79 godina. Situacija je time gora što su samo 54 % ljudi koji boluju od AH upoznati sa svojom dijagnozom, a manje od pola liječeni su. Samo petina ljudi s AH pravilno i uspješno regulira bolest (17). AH odgovorna je za 51 % cerebrovaskularnih bolesti i 45 % ishemijskih bolesti srca. Zbog životnih uvjeta, stresa i ostalih okolnosti dalo bi se zaključiti da je AH češća u zapadnim zemljama, no ipak zemlje sa srednjim i nižim prihodima po stanovniku imaju gotovo dvostruko veće prilike stradanja od posljedica AH (18).

Prevalencija AH u Republici Hrvatskoj viša je od prosjeka Europske unije te predstavlja važan javnozdravstveni problem. Prevalencija AH u Republici Hrvatskoj 2003. godine iznosila je 45,5 %. U Hrvatskoj ne postoji organizirana trijaža na arterijsku hipertenziju te društvo nije dovoljno osviješteno o problemu koji predstavlja neliječena arterijska hipertenzija. To naročito vrijedi za muškarce. Dvostruko više muškaraca u odnosu na žene u Republici Hrvatskoj nije dijagnosticiralo AH. Većina osoba u Hrvatskoj koje pate od hipertenzije pretile su i fizički neaktivne što doprinosi problemu (19–21).

Procjenjuje se da u svijetu godišnje od posljedica AH umre 10,8 milijuna ljudi. U tom segmentu prednjači među svim čimbenicima rizika ispred pušenja i povišenog šećera u krvi (22). Također, AH predstavlja jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj kronične bubrežne bolesti, cerebrovaskularnih inzulta i srčanih bolesti (23).

### **1.1.3. Rizični čimbenici i primarna prevencija**

Primarnu prevenciju AH treba shvatiti vrlo ozbiljno zbog mogućih bubrežnih, kardiovaskularnih i ostalih komplikacija. Rizične čimbenike možemo podijeliti na nepromjenjive i na one na koje možemo utjecati. U nepromjenjive rizike pripada dob, spol i rasa dok u promjenjive pripadaju povećana tjelesna masa, smanjena tjelesna aktivnost, povećan unos natrija, smanjen unos kalija, konzumacija alkohola (17) te pušenje koje ima direktan



hipertenzivni učinak poglavito stimulacijom centralnog živčanog sustava (25). Nadalje, povećan tlak može potencirati inzulinska rezistencija, stres, starenje te smanjen unos kalcija (24, 25). Mnogostruka istraživanja upućuju na činjenicu da se modifikacijom promjenjivih faktora može smanjiti vrijednosti krvnog tlaka ili u nekim slučajevima potpuno spriječiti razvijanje hipertenzije (26).

Primarna prevencija omogućuje prekid negativnog trenda visoke stope obolijevanja od AH te skupog liječenja komplikacija AH i regulacije tlaka (27, 28). Cook i sur. u svom radu prikazuju da sniženje DBP za 2 mmHg unutar populacije bijelaca u dobi od 35 do 64 godine u Sjedinjenim Američkim Državama posljedično smanjuje prevalenciju AH za 17 %, smanjuje učestalost moždanog udara i prolaznog ishemijskog napada za 14 % te učestalost koronarne srčane bolesti za 6 % (29). Primarna prevencija ponajprije usmjerena je na osobe s povećanim rizikom za razvoj AH. Postoji više dokazano pozitivnih mjera za prevenciju AH poput smanjenja unosa natrija, suplementacija kalija, pojačana tjelesna aktivnost, prestanak konzumiranja alkohola, gubitak tjelesne mase te prilagođavanje prehrambenih navika (27). Prekid pušenja predstavlja najbolju promjenu životnog stila koju možemo učiniti za prevenciju raznolikih kardiovaskularnih bolesti (30).

#### **1.1.4. Patofiziologija**

Sama cirkulacija ima svrhu održavanja protoka krvi kroz sva tkiva. Taj protok ostvaruje se razlikom tlakova koju stvara srčana pumpa. Odnos razlike tlakova i protoka krvi može se izraziti jednadžbom koju zovemo „Darcyjev zakon” koja glasi:

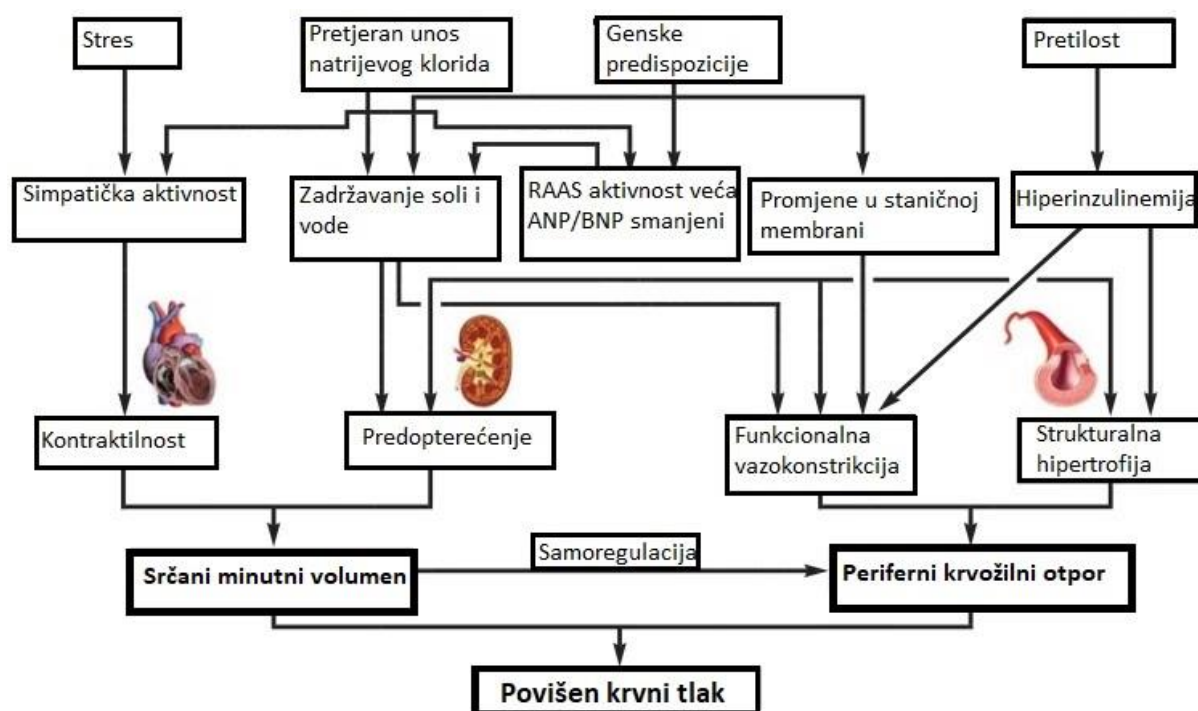
$$\Delta P = Q \times R.$$

( $\Delta P$ -razlika tlakova,  $Q$ -protok,  $R$ -otpor). Ista jednadžba može se drugačije izraziti da bi bila primjenjiva na cijelu sistemsku cirkulaciju:

$$MAP = SMV \times PO.$$

(MAP-srednji arterijski tlak, SMV-srčani minutni volumen, PO-periferni otpor) (31).

Zaključuje se da kronično povišeni krvni tlak ovisi o dvama čimbenicima: PO te SMV. Iz toga proizlazi da osobe s povišenim krvnim tlakom imaju ili povećan SMV ili PO ili pak oboje. U osoba starije dobi do AH češće dovodi povećan PO, dok u mlađih osoba povećan SMV (32). Oba čimbenika regulirana su kompleksnim humoralnim, endokrinim, neuralnim i hemodinamskim mehanizmima koji se isprepleću i razlikuju po učinku na krvni tlak. Povećana učestalost AH u pojedinoj obitelji ukazuje na kombinaciju genskih i okolišnih čimbenika koji zajedno određuju koliko će krvni tlak odskakati od normalnih vrijednosti (9).



**Slika 1.** Patofiziologija hipertenzije.

Preuzeto i prilagođeno iz: Jens J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2018;115:557-68.

#### 1.1.4.1. Uloga bubrega u hipertenziji

Regulacijom tekućine u tijelu, bubrezi određuju polaznu točku i centralnu ulogu regulacije krvnog tlaka, dok centralni živčani sustav, krvožilna regulacija i ostali čine važne modulatorne mehanizme (33). SMV određen je udarnim volumenom i srčanom frekvencijom. Udarni volumen ovisi o venskom povratu krvi, koji je pak uvelike reguliran bubrežnom funkcijom i homeostazom tekućine u organizmu. Ključna uloga bubrega u regulaciji tlaka potvrđena je različitim istraživanjima koja su pokazala da, ako transplantiramo bubreg hipertenzivne životinje u zdravu, s tim bubregom zdravoj životinji prenosimo i AH. Odnosno, AH prati bubreg (34, 35). Nadalje, transplantacija bubrega normotenzivnog pacijenta primatelju koji je u zatajenju bubrega zbog hipertenzivne nefroskleroze u nekim slučajevima može ispraviti hipertenziju i smanjiti oštećenja tkiva izazvana AH (36).

Bubreg regulira tlak minimalno četirima važnim mehanizmima. Prvi je produkcija renina (37). Hormonska kaskada renin-angiotenzin-aldosteron započinje u jukstaglomerularnom aparatu (JGA) koji se nalazi na aferentnoj bubrežnoj arterioli. JGA sintetizira renin kao preprohormon. Aktivna molekula renina nastaje proteolitičkim cijepanjem

N-kraja molekule prorenina i takav zreli oblik pohranjuje se u granulama unutar JGA gdje „čeka” da bude otpuštena u sistemski krvotok. Aktivna sekrecija renina regulirana je četirima glavnim faktorima:

Prvi je baroreceptor u aferentnoj arterioli koji reagira na pad tlaka te potiče lučenje renina. Drugi je pad koncentracije natrijeva klorida (NaCl) u distalnom tubulu kojeg registriraju stanice *maculae densae* koje čine dio JGA. Treći je pojačana aktivnost simpatičkog sustava koji preko beta-1 receptora potiče lučenje renina. Četvrti je negativna povratna sprega angiotenzina 2 (AT2) koji djeluje inhibitorno na lučenje renina direktno na stanice JGA. Renin cijepa molekulu angiotenzinogena, proteina koji se stvara primarno u jetri, u dekaeptid angiotenzin 1 – korak koji regulira brzinu kaskade renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). Stoga, regulacija lučenja renina predstavlja najbitnije mjesto regulacije aktivnosti cijelog RAAS-a. Nadalje, angiotenzin 1 neaktivan je protein. Enzim angiotenzin-konvertaza (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) hidrolizira angiotenzin 1 u oktaeptid AT2, protein koji je biološki aktivan. Preko angiotenzinskih receptora tip 1 (engl. *angiotensin receptor type 1*, AT1) ostvaruje svoj učinak. Na srce djeluje tako što mu povećava kontraktilnost i na taj način podiže tlak i potiče hipertrofiju srčane stijenke. Učinak na krvne žile očituje se vazokonstrikcijom i hipertrofijom stijenke čime također podiže vrijednosti tlaka. AT1 nalaze se i u bubrežima gdje AT2 potiče reapsorpciju natrija čime podiže tlak te inhibira daljnje lučenje renina djelovanjem na JGA. Naposljetku, AT2 potiče stvaranje hormona aldosterona koji regulira koncentraciju natrija i kalija i na taj način regulira reapsorpciju vode u bubrežnim tubulima te posljedično krvi tlak (38).

Druga važna uloga bubrega jest regulacija diureze i natriureze. Povećanje tlaka dovodi do tlačne diureze i natriureze što smanjuje AH (14). U slučaju AH, vrijednosti tlaka pri kojima tlačna diureza i natriureza vraćaju tlak u normalu prilagođene su na više vrijednosti (39). Jedan od važnijih mehanizama regulacije tlačne natriureze jest povećanje bubrežnog intersticijskog tlaka i redistribucije natrijskih transportera, poput izmjenjivača natrija i vodika 3 (engl. *sodium-hydrogen exchanger 3*, NHE3) u proksimalnom tubulu (40). Pri povećanju tlaka NHE3 pomiču se s luminalne na apikalnu stranu stanica tubula i time smanjuju reapsorpciju natrija i tekućine. U slučaju kronične AH, NHE3 ostaju na luminalnoj strani tubula i time podržavaju daljnju reapsorpciju natrija. Na sličan način zahvaćeni su različiti transportni mehanizmi regulacije natrija u bubrežnim tubulima (41). Oni mogu biti regulirani AT2, proupalnim citokinima, manjkom dušikova oksida i adrenergičkom stimulacijom. Promjene tlačne natriureze najčešće ne dovode do smanjenja ukupne bubrežne funkcije promatrajući kliničke parametre kao što su urea u krvi, kreatinin ili klirens kreatinina (16).

Nadalje, bubrezi moduliraju simpatički tonus aferentnim vlaknima. Velika većina bubrežnih živčanih vlakana jest eferentna, odnosno simpatikus šalje signale u bubreg i modulira reapsorpciju natrija, otpuštanje renina i vazomotorni tonus (42). Ipak, oko 10 % vlakana aferentna su i šalju informacije iz bubrega prema središnjem živčanom sustavu i na taj način mogu pojačati simpatički tonus i eferentne reflekse te poticati nastanak AH (43). Eferentna vlakna bubrega promoviraju stvaranje neoantigena u AH i na taj način bubreg postaje mjesto aktivacije imunološkog sustava. Prilikom AH inducirane AT2, on aktivira antigen-prezentirajuće dendritičke stanice u bubrežnom tkivu koje migriraju u sekundarne limfne organe i aktiviraju T-limfocite koji potom dolaze u bubrežno tkivo (44, 45).

#### **1.1.4.2. Krvne žile u hipertenziji**

Krvne žile na više načina doprinose razvoju AH. Najprije, povećan je broj vazokonstriktorskih hormona kao što su AT2, vazopresin i katekolamini. Tomu se pridružuju promjene krvožilne stijenke koje promoviraju vazokonstrikciju i umanjuju vazodilataciju. Valjalo bi istaknuti gene koji su povezani sa signalizacijom receptorima povezanim s G-proteinom (engl. *G protein-coupled receptors*, GPCR) koji pojačavaju odgovor na vazokonstriktore poput tromboksana A2, noradrenalina ili AT2 (22).

Vazodilatacija ovisna o endotelu te proizvodnja dušikova oksida (NO) smanjeni su u hipertenziji (46). Smanjena proizvodnja NO više pogađa veće krvne žile čiji mehanizam dilatacije ponajprije ovisi o proizvodnji NO. Poremećaji proizvodnje ili dostupnosti NO mogu biti zbog gubitka kofaktora NO – sintetaze (NOS), kao što su L-arginin i tetrahidrobiopterin (47, 48), ili zbog inhibicije NOS aktivnosti zbog asimetričnog dimetilarginina (engl. *asymmetrical dimethylarginine*, ADMA) ili zbog oksidativnog stresa koji inaktivira NOS (49). Poremećaji u sintezi NO ne utječu isključivo na krvne žile, već negativno djeluju na centralni živčani sustav te bubrege, što također pogoduje nastanku hipertenzije (22).

Vazodilataciju manjih arterija i arteriola posreduje hiperpolarizacija stanica endotela i stanica glatkih mišića stijenke krvnih žila. Točan mehanizam nije u potpunosti razjašnjen, no prepoznata je važna uloga propusnih veza, prozora između membrane stanica, u ovom slučaju endotela i glatkih mišićnih stanica krvnih žila (engl. *myoendothelial junctions*, MEJ) (50). Propusne veze služe kao mjesto komunikacije i prolaska različitih tvari među susjednim stanicama poput inozitol-3-fosfat receptora, o kalciju ovisnih kalijevih kanala (51), kao i mjesto prelaska hiperpolarizacijskih valova u stanice glatkih mišića stijenke krvne žile. Također, olakšavaju prolazak NO koji unutar stanica glatkih mišića regulira koneksin-43 koji je pak

modulator opće propusnosti propusnih veza (52). Dokazano je da dugotrajna simpatička stimulacija u uvjetima kroničnoga bubrežnog zatajenja smanjuje ekspresiju koneksina-43 na propusnim vezama što smanjuje njihovu funkciju i promovira vazokonstrikciju (53). Ovaj primjer i različiti animalni modeli prikazuju važnost propusnih veza u regulaciji mikrovaskularnog tonusa i njegova poremećaja, posljedično i utjecaj na razvoj AH (22).

Nadalje, hipertrofija glatke muskulature krvnih žila i popratno suženje lumena krvnih žila pogoduje nastanku AH (54). Ovaj fenomen možemo promatrati fundoskopski gdje se mogu vidjeti smanjenje omjera promjera arteriola i venula mrežnice (55) što je važan prediktivni i predisponirajući čimbenik za nastanak AH (56). Umjetnom inteligencijom uspješno je kvantificirana morfologija krvnih žila mrežnice i povezana poveznica između morfologije krvnih žila mrežnice i ishoda kardiovaskularnih bolesti (57). Remodeliranje krvnih žila posredovano je mnogim faktorima (58) poput djelovanja AT2 i katekolamina, oksidativne signalizacije (59) i drugih.

Na sličan način promjena krutosti velikih krvnih žila, ponajprije proksimalne aorte, mehanizmima koji nisu u potpunosti poznati, pridonosi nastanku AH. U fiziološkim uvjetima prilikom istiskivanja krvi iz lijeve klijetke, aorta zajedno s nekoliko većih proksimalnih krvnih žila pohranjuje oko 50 % udarnog volumena srca u sistoli. Potom u dijastoli, kada je srce u fazi punjenja i ne izbacuje krv prema aorti, stijenka aorte elastičnom silom otpušta pohranjeni udarni volumen te na taj način održava periferni krvni protok gotovo konstantnim. Opisana uloga aorte kao međuspremnik između srca i periferne cirkulacije naziva se Windkesselovom funkcijom. Ona je važna ne samo za perifernu cirkulaciju, već i za samo srce time što smanjuje naknadno opterećenje srca, poboljšava koronarni protok i pospješuje relaksaciju lijevog ventrikula (60). Povećanje krutosti aorte prirodno se događa starenjem, zbog ateroskleroze, povećanoga krvnog tlaka, dijabetesa, pušenja ili pretilosti (61–63). Povećanje krutosti aorte dovodi do povećanja SBP te smanjenja DBP tlaka zbog smanjenja elastičnosti stijenke. Također, povećana je brzina protoka krvi kroz aortu. Mjereći brzinu protoka, može se direktno procijeniti elastični otpor, odnosno krutost aorte (45). Sami mehanizmi oštećenja ciljanih organa zbog povećane krutosti aorte nisu posve jasni, no pronađena je veza između povećanog tlaka pulsa koji dolazi u mikrocirkulaciju zbog smanjene elastičnosti aorte s povećanim rizikom razvoja incidenta zbog kardiovaskularne bolesti (64).

Naposljetku, stijenke krvnih žila u AH postaju izvor odgovora i mjesto aktivacije imunološkog sustava. Smanjena je antitrombotska aktivnost stijenke te povećana ekspresija vaskularne adhezijske molekule 1 i aktivnost faktora XI. To potiče vezanje leukocita na stijenk

krvne žile (65). Inhibicija aktivnosti faktora XI na animalnome modelu dovodi do smanjenja adhezije trombocita, opće disfunkcije endotela, adhezije leukocita te AH (22).

#### **1.1.4.3. Uloga središnjeg živčanog sustava u hipertenziji**

Arterijski baroreceptori reagiraju na promjene napetosti krvne stijenke te šalju aferentne signale u vazomotorni centar u moždano deblo. Centar za regulaciju tlaka čini splet putova u moždanom deblu koji se grupiraju u najbitnijim točkama: solitarnoj jezgri, rostralnoj ventrolateralnoj produženoj moždini i paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa. Posljedično dolazi ili do povećanja tonusa parasimpatikusa preko vagusa, odnosno sniženja tlaka, ili povećanja tonusa simpatikusa odnosno povećanja tlaka. Ipak, najvažniji faktor centralne regulacije tlaka čini bazalna aktivnost simpatičkog i parasimpatičkoga živčanog sustava (66, 67). Hipertoničari često imaju povećan simpatički tonus i značajniju vazokonstrikciju koja je pod utjecajem katekolamina (68). U tom smjeru upućuje nas i činjenica da blokada simpatičkih ganglija pacijentima s AH u određenoj mjeri smanjuje vrijednosti tlaka (69). To osobito vrijedi u pretilih osoba (70). Mehanizmi kojima simpatikus pogoduje nastanku AH jesu vazokonstrikcija i remodeliranje stijenke krvnih žila, poticanje stvaranja renina, povećana apsorpcija natrija te poticanje aktivnosti imunološkog sustava (22). Osim navedenih eferentnih signala, postoje i aferentni signali koji promoviraju AH. Već su opisani aferentni signali podrijetla u bubrezima te aferentni signali iz masnog tkiva potaknuti prehranom bogatom mastima podižu vrijednosti tlaka i inzulinsku rezistenciju (71). Također, srčani aferentni signali sudjeluju patogenezi AH (72).

#### **1.1.4.4. Uloga oksidativnog stresa u hipertenziji**

Pod pojam reaktivne vrste kisika (engl. *Oxygen-containing reactive species*, ROS) pripada više molekula koje nastaju nepotpunom redukcijom kisika te uključuju superoksidni anion ( $O_2^-$ ), hidroksilni radikal ( $OH^-$ ) i vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ). Dokazano su toksični, ali služe i kao signalne molekule te imaju važnu ulogu u očuvanju cjelovitosti organizma te u procesu starenja (73). Dokazano je da postoji nekoliko enzimskih sustava koji su aktivni u tkivima hipertenzivnih životinja i ljudi. Tu pripadaju nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza (NADPH), mitohondriji te dušikova sintetaza. ROS mogu inaktivirati NO te oksidirati tetrahidrobiopterin koji je važan kofaktor dušikove sintetaze (74, 75). Nadalje, potiču vazokonstrikciju te utječu na reaktivnost i promjer krvnih žila kao i na njihovo ukrućivanje te na remodeliranje mikroaretriola (76, 77). Također, ROS potiče bubrežnu reapsorpciju natrija

(78) te na taj način povećavaju cirkulirajući volumen i SMV. Povećavaju i aktivnost izvanstaničnih metaloproteinaza te na taj način aktiviraju remodeliranje tkiva (79). ROS potiče aktivnost neurona u centrima regulacije tlaka u mozgu, tako mijenjajući neurološku kontrolu tlaka (80–82).

#### **1.1.4.5. Genska podloga hipertenzije**

Već se zna za nekolicinu jednogenskih mutacija, poput mutacija odgovornih za razvoj Liddlova sindroma, pseudohiperaldosteronizma, aldosteron-producirajućih adenoma i drugih, koje se nasljeđuju po Mendelskim pravilima nasljeđivanja te imaju visoku mogućnost nasljeđivanja (83). Iako se mogu povezati s patogenezom pojedinih oblika AH, ove mutacije ne objašnjavaju visoku prevalenciju AH koja se vidi u praksi. Nadalje, polimorfizmi jednog nukleotida vrlo često viđaju se na nekodirajućim regijama genoma gdje ne utječu na ekspresiju gena te funkciju proteina. Poznajemo više od tisuću polimorfizama koji se povezuju s AH (84). Kada više pojedinačnih polimorfizama kvantificiramo kao poligenski rizik (engl. *polygenic risk score*, PRS), tada mogu utjecati na tlak u vrijednosti do 13 mmHg, iako svaki pojedinačno nema veliki utjecaj. Dokazano je da se PRS može koristiti kao prediktivna vrijednost za razvoj hipertenzije toliko da osobe s najviših 2,5 % vrijednosti PRS imaju gotovo 3 puta veću mogućnost za razvoj hipertenzije dok niske vrijednosti PRS imaju protektivan učinak (85). Bolje razumijevanje PRS u budućnosti moglo bi omogućiti i bolje razumijevanje razvoja hipertenzije.

#### **1.1.4.6. Uloga natrija i soli u hipertenziji**

Postoji više istraživanja koja pokazuju da povećan unos soli povećava rizik od razvoja hipertenzije (86). Pretjeran unos natrija koji je prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (engl. *World health organization*, WHO) definiran kao unos > 5 g dnevno (87) povezuje se s ranim razvojem hipertenzije i njezinih komplikacija kao i velikim povećanjem vrijednosti tlaka (88, 89). Posljedično, smanjen unos soli smanjuje kardiovaskularni morbiditet i mortalitet te učestalost razvoja AH (90). Mehanizam kojim povećan unos natrija uzrokuje povećanje tlaka još nije usuglašen. Povećan unos natrija potiče zadržavanje vode te uzrokuje povećanje protoka tekućine kroz krvne žile. Posljedično, povećanje tlaka povećava i tlačnu natriurezu i izlučivanje vode (91). Opisano hemodinamsko opterećenje potiče mikrovaskularno remodeliranje (92). Nadalje, povećanje unosa natrija uzrokuje i promjene u PO te promovira upalu endotela i poremećaje u funkciji mikrovaskulature čak i normotenzivnim osobama (93). Opisane

promjene krvnih žila mogu uzrokovati AH osjetljivu na sol (94) u kojoj osobe prilikom smanjenog unosa soli ne mogu primjereno povećati PO (95) te prilikom povećanog unosa soli ne mogu smanjiti PO koliko je potrebno (96). Na taj način stvara se ovisnost regulacije tlaka o unosu soli. U takvih osoba postoji i nemogućnost supresije simpatičke aktivnosti prilikom povećanog unosa soli (97), kao i povećana aktivnost upalnih medijatora poput IL-17A koji proizvode T-limfociti (98).

#### **1.1.4.7. Uloga mikrobioma u hipertenziji**

Gastrointestinalni trakt, kao mjesto koje sadržava najveći dio imunološkog sustava u organizmu, predstavlja važnu točku susreta okoliša i domaćina (99). U zdravih pojedinaca, mikrobiom je u eubiozi, ravnoteži s okolnom u kojoj se nalazi (100). Suprotno tomu, mikrobiom koji je u disbiozi s okolinom može se uočiti u više bolesti, među kojima jest i hipertenzija. Postoji mnogo dokaza koji upućuju na činjenicu da mikrobiom ima ulogu u nastanku AH. Jedno je istraživanje dokazalo da unos dijetalnih vlakana potiče antiinflamatorne mehanizme i nastanak masnih kiselina kratkih lanaca (96) koje u ljudskom organizmu nastaju isključivo u mikrobiomu (101) te na taj način služi protektivno od nastanka AH, kao i post koji djelovanjem na mikrobiom crijeva može imati sličan konačni učinak (99). Studije izvedene na životinjama pokazuju da fekalnim transferom mikrobioma hipertenzivnih miševa u miševe koji nemaju razvijen mikrobiom posljedično činimo te miševe osjetljivim na hipertenziju (102). Povećan unos soli pak može promovirati AH utjecajem na mikrobiom (103), dok neke druge namirnice poput voća, povrća te spomenutih vlakana mogu spustiti tlak i smanjiti rizik od nastanka AH (104). Utjecaj mikrobioma i njegovih metabolita na krvni tlak i nastanak AH upućuje na razmišljanje kako se može u prevenciju i liječenje AH uključiti prebiotike, probiotike te antibiotike (38).

#### **1.1.5. Komplikacije hipertenzije**

##### **1.1.5.1. Kardiovaskularne komplikacije**

AH jest dobro poznati rizični čimbenik za koronarnu bolest. Pacijenti koji boluju makar i od blage AH imaju povećan rizik za kardiovaskularni incident koji može i ne mora dovesti do smrtnog ishoda. Pokazuje se da je SBP bolji prediktor kardiovaskularnog incidenta od DBP-a. Ta činjenica još je primjenjivija za osobe starije od 50 godina. Najnoviji podatci upućuju da bi liječenje AH trebalo biti vođeno procjenom rizika za kardiovaskularni incident, koji je u



hipertoničara dva do tri puta veći od rizika za razvoj cerebrovaskularnog incidenta (105). To se radi procjenom desetogodišnjeg rizika po HearthScore bodovnom sustavu za zemlje s visokim rizikom, među kojima je i Hrvatska (7). Na Slici 2 možemo vidjeti čimbenike rizika, oštećenje ciljanih organa te pobol koji utječe na procjenu ukupnog rizika:

<b>Čimbenici koji, osim na ordinacijski arterijski tlak, utječu na prognozu i stratifikaciju kardiovaskularnoga rizika</b>
Muški spol
Dob (muškarci ≥55; žene ≥65 godina)
Pušenje
Dislipidemija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ukupni kolesterol ≥ 4,9 mmol/L i/ili</li> <li>• LDL kolesterol &gt; 3 mmol/L i/ili</li> <li>• HDL kolesterol &lt; 1,0 mmol/L u muškaraca, &lt; 1,2 mmol/L u žena i/ili</li> <li>• trigliceridi &gt; 1,7 mmol/L</li> </ul>
Glukoza u krvi nataše 5,6 do 6,9 mmol/L
Abnormalan nalaz testa opterećenja glukozom
Pretilost (indeks tjelesne mase ≥30 kg/m <sup>2</sup> )
Abdominalna pretilost (opseg struka u muškaraca ≥ 102 cm, u žena ≥ 88 cm)
Obiteljska anamneza preuranjene kardiovaskularne bolesti (u muškaraca prije 55., u žena prije 65. godine)
<b>Asimptomatsko oštećenje organa</b>
Tlak pulsa ≥ 60 mmHg (u starijih)
Hipertrofija lijeve klijetke na temelju EKG nalaza: Sokolow-Lyonov indeks (S u V1 + R u V5/V6) >35 mm, RaVL >11 mm, Cornellov umnožak (S u V3 + R u aVL) >28 mm (muškarci); >20 mm (žene)
Ehokardiografski nalaz hipertrofije lijeve klijetke (indeks mase lijeve klijetke >115 g/m <sup>2</sup> za muškarce; >95 g/m <sup>2</sup> za žene)
Zadebljanje stijenke karotidne arterije (IMT >0,9 mm) ili aterosklerotski plak
Karotidno-femoralna brzina pulsno vala PWV >10 m/s
Pedobrahijalni indeks <0,9
Kronična bubrežna bolest: eGFR 30-60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Mikroalbuminurija (30 - 300 mg/24 sata) ili omjer albumin/kreatinin 30 - 300 mg/g; po mogućnosti iz prvoga jutarnjeg spot uzorka urina
<b>Šećerna bolest</b>
Glukoza u krvi natašte ≥7 mmol/L u dvama uzastopnim mjerenjima ili HbA1c >7 %
Glukoza u krvi na kraju testa opterećenja šećerom ≥11 mmol/L
<b>Bubrežna ili kardiovaskularna bolest</b>
Cerebrovaskularna bolest: ishemijski moždani udar, krvareći moždani udar, prolazni cerebralni poremećaj
Koronarna bolest srca: infarkt miokarda, angina pectoris, stanje nakon revaskularizacije perkutanom intervencijom ili kirurškim premoštenjem
Srčano popuštanje, uključujući zatajivanje srca s očuvanom ejskijskom frakcijom
Simptomatska aterosklerotska bolest arterija donjih udova
Kronična bubrežna bolest s eGFR <30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> i/ili proteinurija > 300 mg/24 h
Uznapredovala retinopatija (krvarenja, eksudati, edem papile)

**Slika 2.** Parametri za procjenu rizika za kardiovaskularni incident.

LDL kolesterol – lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins*), HDL – lipoproteini visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins*), EKG – elektrokardiogram, V1 – prvi prekordijski odvod, V3 – treći prekordijski odvod, V5 – peti prekordijski odvod, V6 – šesti prekordijski odvod, aVL – lijevi unipolarni odvod, IMT – debljina intime i medije (engl. *intima-media thickness*), PWV – brzina pulsno vala (engl. *pulse wave velocity*), eGFR – procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerul filtration rate*), HbA1c – hemoglobin A1c test (glikolizirani hemoglobin).

Preuzeto iz: Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian society of hypertension of Croatian medical association and the working Group on hypertension of the Croatian cardiac society. *Cardiol Croat.* 2017;12;413-51.

Prema Slici 3 može se stratificirati ukupni rizik na osnovi podataka o oštećenjima ciljanih organa, vrijednostima tlaka, pobolu te drugim rizičnim čimbenicima (7):

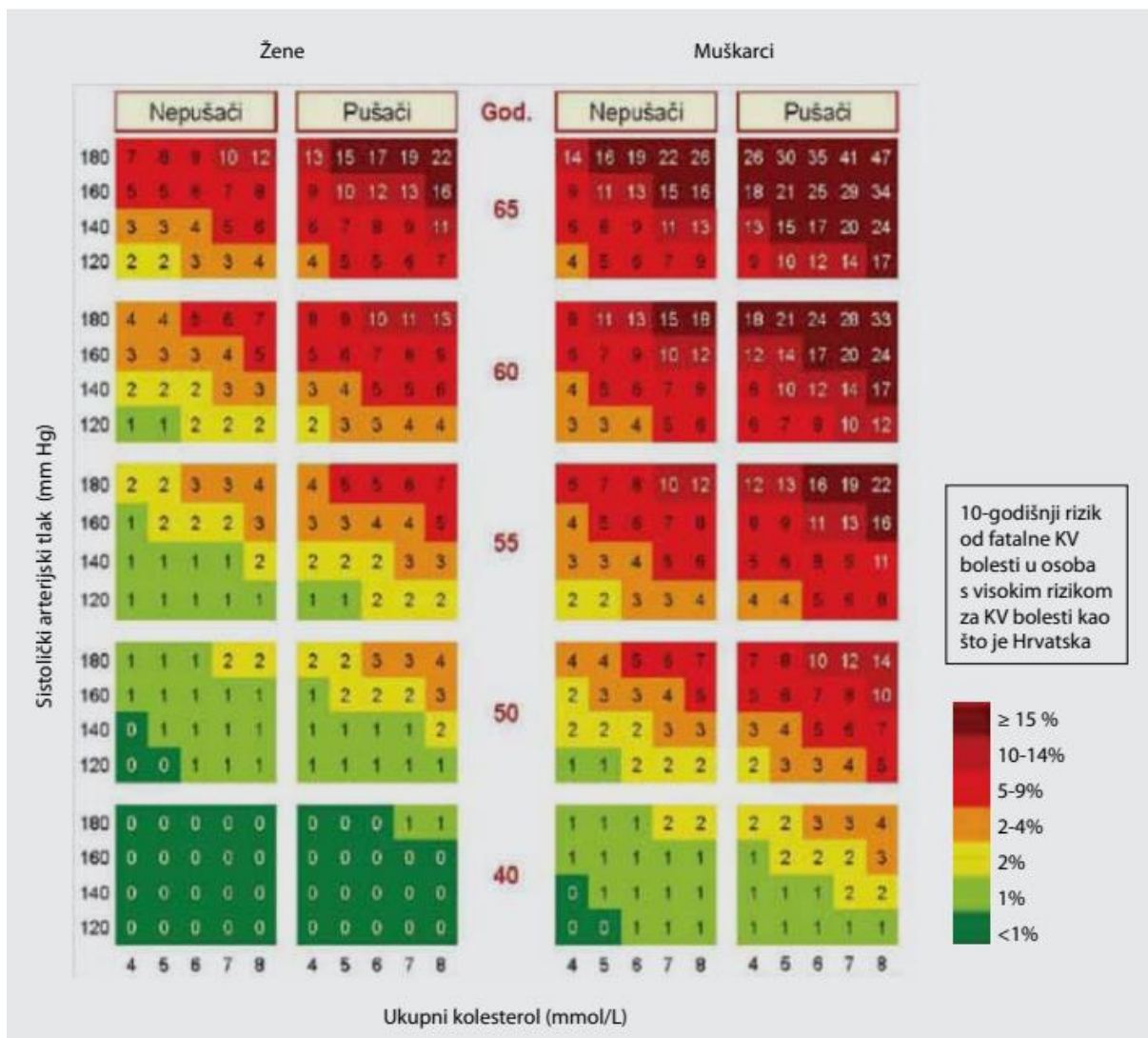
Drugi čimbenici rizika, asimptomatsko oštećenje organa ili bolest	Arterijski tlak			
	Visoko normalan SAT 130 - 139 i/ili DAT 85 - 89	Stupanj I. AH SAT 140 - 159 i/ili DAT 90 - 99	Stupanj II. AH SAT 160 - 179 i/ili DAT 100 - 109	Stupanj III. AH SAT ≥180 i/ili DAT ≥110
Bez drugih ČR-a	Nizak rizik	Nizak rizik	Umjeren rizik	Visok rizik
1 - 2 ČR	Nizak rizik	Umjeren rizik	Umjeren do visok	Visok rizik
≥3 ČR	Nizak do umjeren	Umjeren do visok	Visok rizik	Visok rizik
OCO, KBB stadij 3 ili ŠB	Umjeren do visok	Visok rizik	Visok rizik	Vrlo visok rizik
Simptomatska KBS, KBB ≥ 4 ili ŠB s OCO i/ili ČR	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik	Vrlo visok rizik

**Slika 3.** Procjena ukupnog rizika za kardiovaskularni incident.

SAT – srednji arterijski tlak, DAT – dijastolički arterijski tlak, AH – arterijska hipertenzija, ČR – čimbenici rizika, KBB – kronična bubrežna bolest, OCO – oštećenje ciljanih organa, ŠB – šećerna bolest, KBS – kronična bolest srca.

Preuzeto iz: Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian society of hypertension of Croatian medical association and the working group on hypertension of the Croatian cardiac society. *Cardiol Croat.* 2017;12;413-51.

Među osobe za koje se koristi *HeartScore* sustav pripadaju osobe bez dokazane kardiovaskularne bolesti, bez šećerne bolesti, bez kronične bubrežne bolesti te visokih vrijednosti pojedinih rizika zbog toga što takve osobe već imaju visok rizik za razvoj kardiovaskularnih incidenata (7). Za procjenu kardiovaskularne smrti unutar 10 godina za zemlje s visokim rizikom kardiovaskularne bolesti koristi se Slika 4:



**Slika 4.** Procjena kardiovaskularne smrti unutar deset godina.

Preuzeto iz: Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian society of hypertension of Croatian medical association and the working group on hypertension of the Croatian cardiac society. *Cardiol Croat.* 2017;12:413-51.

Da bi se procijenio desetogodišnji kardiovaskularni rizik, na Slici 4 potraži se spol, puši li osoba te dob, a potom odgovarajuće polje s vrijednostima koje su približne bolesnikovim vrijednostima tlaka i vrijednostima ukupnog kolesterola. Vrijednosti u poljima  $> 5$  smatramo vrijednostima visokog rizika i  $> 10$  vrlo visokog rizika. Vrijednosti kojima se treba težiti  $< 140/90$  mmHg, dok su za dijabetičare  $< 140/85$  mmHg. Ciljane vrijednosti lipoproteina niske gustoće (LDL) jesu:

- Za osobe niskog do umjerenog rizika, odnosno SCORE 0 – 5 u primarnoj prevenciji jesu  $< 3$  mmol/L.

- Za osobe visokog rizika, odnosno SCORE 5 – 10 u primarnoj prevenciji < 2,5 mmol/L.
- Za osobe vrlo visokog rizika, odnosno SCORE 10 – 15, za osobe s kroničnim bubrežnim zatajenjem te dijabetičare, u primarnoj prevenciji < 1,8 mmol/L.
- U sekundarnoj prevenciji teži se < 1,8 mmol/L ili 50 % početnih vrijednosti LDL-a (7).

### 1.1.5.2. Bubrežne komplikacije

Podatci nedvojbeno ukazuju na činjenicu da je povećan krvni tlak povezan s nastankom proteinurije i kronične bubrežne bolesti (106, 107) te smrtnosti vezane uz bubrežnu bolest (108). Oko 85 % osoba s kroničnom bubrežnom bolešću boluje od AH. Nadalje, osobe s proteinurijom povrh kronične bubrežne bolesti imaju veći arterijski tlak nego osobe koje boluju samo od kronične bubrežne bolesti (109, 110). Fiziološki bubreg održava normalan brzinu glomerulske filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) u različitom rasponu vrijednosti tlaka. To se naziva bubrežna autoregulacija GFR koja u različitim stanjima može biti poremećena. Neka su od stanja šećerna bolest, smanjena bubrežna masa, povećan unos soli, proteinurija. U slučajevima bolesnika s proteinurijom i povećanim tlakom, zbog smanjene bubrežne autoregulacije GFR-a, tlak se prenosi učinkovitije i češće na kapilare glomerula te na taj način bubrezi gube svoju funkciju brže od osoba koje nemaju proteinuriju uz AH (111). Nadalje, proteinurija potiče glomerulosklerozu te tubulointersticijsku fibrozu. Prilikom pada GFR i bubrežne mase, raste hemodinamsko opterećenje glomerula zbog pada otpora aferentne i povećanja otpora eferentne arteriole. Aktivacija lokalnog RAAS-a dodatno potiče opisani mehanizam u pokušaju da poveća GFR. Opisani mehanizmi posljedično uzrokuju oštećenje glomerula i ubrzano propadanje bubrega tijekom vremena (79).

### 1.1.5.3. Moždane komplikacije

AH povećava rizik za sve oblike moždanih udara, kao i prolazni ishemijski napad. Podatci upućuju na činjenicu da hipertoničari imaju triput veći rizik za razvoj moždanog udara, dok bolesnici s graničnim vrijednostima tlaka za 50 %. Taj rizik raste proporcionalno vrijednostima tlaka. Za razvoj navedenih komplikacija odgovorni su povećan SBP i DBP, kao i tlak pulsa. Ipak, povećanje SBP i izolirana sistolička hipertenzija najveći su rizični čimbenik za razvoj cerebrovaskularnih komplikacija (izuzev starije dobi). Nadalje, metaanalize pokazuju da je u neliječenih pacijenata SBP bolji prediktor cerebrovaskularnih komplikacija te mortaliteta od DBP. AH, osim što dokazano povećava cerebrovaskularni morbiditet i mortalitet, može posredovati nastanak demencije i različitih kognitivnih hendikepa. Na taj način uzrokuje

gubitak autonomije osobe. Regulacijom krvnog tlaka i prevencijom cerebralnih komplikacija dokazano smanjujemo učestalost moždanih udara bilo sa smrtnim završetkom ili ne (112).

#### **1.1.5.4. Očne komplikacije**

AH rizični je čimbenik za paletu različitih bolesti oka. Dugotrajno AH uzrokuje promjene krvnih žila u vidu zadebljanja elastične lamine te hijaline promjene koje su posebno vidljive na mrežnici. Na taj način opisujemo hipertenzivnu retinopatiju. Ipak, hipertenzivna retinopatija sama ne bi uzrokovala značajan gubitak vida već uz sekundarne poremećaje AH može nastati izrazit gubitak vida. Među sekundarne poremećaje pripadaju središnja mrežnična vaskularna okluzija, makroaneurizma mrežnice te ishemijska optička neuropatija. Nadalje, AH sinergistički djeluje s dijabetesom na razvoj oštećenja vida te se ubraja među rizične čimbenike za razvoj makularne degeneracije povezane s dobi. Prilikom zahvata na oku AH također povećava rizik za nastanak suprakoroidnog krvarenja. Može se zaključiti da je i oftalmolozima hipertenzija izrazito bitna (113).

#### **1.1.6. Liječenje**

Istraživanja pokazuju da liječenje AH smanjuje mogućnost nastanka moždanog udara za 35 – 40 %, mogućnost nastanka infarkta miokarda za 20 – 25 % te srčanog zatajenja za > 50 % (114). Liječenje AH uključuje farmakološke i nefarmakološke mjere.

##### **1.1.6.1. Nefarmakološko liječenje hipertenzije**

Ispravno je svako liječenje započeti nefarmakološkim mjerama te pridržavati ih se i nakon početka farmakološkog liječenja (115). Utjecaj mjera varira od osobe do osobe te su ovisne o vremenu. U Tablici 4 prikazani su najbolje nefarmakološke mjere za smanjenje vrijednosti tlaka te njihov utjecaj na tlak:

**Tablica 3.** Nefarmakološke mjere za smanjenje vrijednosti tlaka.

<b>NEFARMAKOLOŠKA MJERA</b>	<b>PREPORUKA</b>	<b>PROSJEČNO SMANJENJE SISTOLIČKOG TLAKA</b>
Smanjenje tjelesne mase	Održavati ITM 18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> .	5 – 20 mmHg / 10 kg
Dash dijeta	Dijeta bogata voćem i povrćem te mliječnim proizvodima niskog postotka ukupnih i zasićenih masti.	8 – 14 mmHg
Smanjen unos natrija	Ne više od 100 mmol dnevno (2,4 g natrija ili 6 g soli).	2 – 8 mmHg
Fizička aktivnost	Najmanje 30 minuta aerobne aktivnosti dnevno poput brzog hoda, gotovo svaki dan u tjednu.	4 – 9 mmHg
Umjeren unos alkohola	Ne više od dva pića dnevno za muškarce (npr. 0,7 L pive, 0,3 L vina) i jednog pića za žene ili muškarce manje tjelesne mase.	2 – 4 mmHg

ITM – indeks tjelesne mase, DASH – dijeta za prevenciju hipertenzije (engl. *dietary approaches to stop hypertension*)

Preuzeto i prilagođeno prema: Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, i sur. National high blood pressure education program coordinating committee. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.

Povrh svega, pacijente treba izrazito poticati da prestanu pušiti (116).

### 1.1.6.2. Farmakološko liječenje hipertenzije

Farmakološki pristup razlikuje se po smjernicama, no WHO savjetuje farmakološko liječenje započeti pri SBP  $\geq$  140 ili DBP  $\geq$  90 mmHg (ili oboje). Za bolesnike za koje je poznato da boluju od kardiovaskularnih bolesti, kronične bubrežne bolesti, oni koji imaju povećan kardiovaskularni rizik, te za dijabetičare, farmakološko liječenje treba započeti već pri SBP 130 – 139 mmHg. Ako neće odgoditi primjenu antihipertenzivne terapije, trebalo bi obaviti probir na komorbiditete te sekundarnu hipertenziju i učiniti prije opisanu stratifikaciju rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (117). Danas postoji 6 glavnih i još nekoliko komplementarnih skupina lijekova koji se koriste u liječenju AH.

Prva su skupina inhibitori ACE enzima pretežito prisutnog u plućnim krvnim žilama koji katalizira pretvorbu angiotenzina 1 u AT2. Na taj način inhibitori ACE smanjuju koncentraciju AT2 te ostvaruju antihipertenzivni učinak (118). Među najčešće korištene lijekove te skupine pripadaju ramipril, lizinopril, benazepril, kaptopril i drugi. Najčešće nuspojave ACE inhibitora jesu hipotenzija, hiperkalijemija, suhi kašalj, ginekomastija, agranulocitoza te eozinofilna pneumonija. Zbog hipotenzije ne bi ih trebali kombinirati s drugim inhibitorima RAAS-a. ACE inhibitori uzrokuju usporenu razgradnju bradikinina te se zbog tog razloga ne bi trebali davati pacijentima s pozitivnom anamnezom angioedema. Također, ACE inhibitori poznati su teratogeni te su kontraindicirani u trudnoći (119).

Druga su skupina blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotenzin receptor blockers*, ARB). Ovi lijekovi ostvaruju antihipertenzivni učinak blokiranjem AT1, podtipa receptora za AT2 (120). U tu skupinu lijekova pripadaju losartan, valsartan, azilsartan i drugi (121). Najčešće nuspojave ovih lijekova jesu vrtoglavica, glavobolja i hiperkalijemija. Neke manje česte nuspojave jesu osip, dispepsija, hipotenzija nakon prvog uzimanja lijeka, proljev, grčevi mišića, bolovi u mišićima, poremećaj funkcije jetre, bolovi u leđima, nesаница, smanjen hemoglobin, oštećenje bubrega, faringitis te začepjenost nosa. Kontraindicirani su pacijentima s bilateralnom stenozom renalnih arterija. Općenito puno rjeđe pacijenti prestaju uzimati lijek zbog nuspojava u odnosu na ACE inhibitore, između ostalog zbog manje učestalosti suhog kašlja pri uzimanju ARB-ova. Iako nije dokazana unakrsna reaktivnost s ACE inhibitorima, u pacijenata s angioedemom ARB-ove treba uzimati s oprezom (122–124).

Treća skupina lijekova jesu inhibitori renina. Vežanjem na aktivno mjesto molekule renina sprječavaju vezanje renina za angiotenzinogen. Na taj način prevenira se stvaranje angiotenzina 1 i AT2 te ostvaruju antihipertenzivni učinak. Jedini lijek odobren iz ove skupine jest aliskiren koji pokazuje utjecaj na tlak ovisan o dozi (125, 126). Moguće nuspojave jesu



glavobolja, proljev, vrtoglavica i umor. Ne savjetuje se koristiti aliskiren s ARB-ovima ili ACE inhibitorima u pacijenata s šećernom bolesti. Još nije prihvaćen kao standardna antihipertenzivna terapija (121).

Nakon tri skupine lijekova koje djeluju na RAAS, četvrta skupina lijekova jesu blokatori kalcijevih kanala (engl. *calcium channel blockers*, CCBs). Široka su skupina lijekova koju možemo podijeliti u dvije skupine: dihidropiridinske derivate poput nifedipina, amlodipina, nimodipina, izradipina i dr., te nedihidropiridinske poput verampamila te diltiazema. Obje skupine djeluju na o naponu ovisni L-tip kalcijevih kanala, dihidropiridinski primarno na krvne žile dok su nedihidropiridinski primarno kardioselektivni. Djelovanjem na ulazak kalcija u stanice krvnih žila smanjuju kontrakciju glatke muskulature krvnih žila tako smanjujući periferni otpor i arterijski tlak. Učinak na srce ostvaruju smanjujući aktivnost sinoatrijskog čvora i provodnost atrioventrikularnog čvora (121). Od nuspojava dihidropiridinske skupine najčešće mogu nastati periferni edem, crvenilo, tahikardija i vrtoglavica, dok su kod nedihidropiridinske skupine najčešći smanjenje srčane aktivnosti te atrioventrikularni blokovi. Lijekovi obaju skupina rijetko mogu izazvati hiperplaziju gingiva, disfunkciju jednjaka te blago povišenje jetrenih enzima. Kontraindicirani su u pacijenata s bolesti sinusnog čvora, teškom hipotenzijom, drugim ili trećim stadijem srčanog bloka, infarktom miokarda, plućnim edemom te akcesornim putem srčanoga provodnog sustava (127–129).

Peta skupina lijekova jesu diuretici. Mogu se podijeliti na inhibitore karboanhidraze, osmotske diuretike, tiazidske diuretike (hidroklortiazid, klortalidon), diuretike koji štede kalij (spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren) i diuretike petlje (furosemid, torsemid). Zadnje tri skupine indicirane su u terapiji hipertenzije. Svi diuretici blokiraju apsorpciju natrija i vode te tako smanjuju tlak, ali to čine različitim mehanizmima u različitim dijelovima nefrona. Tiazidski diuretici blokiraju Na-Cl kotransporter u distalnom tubulu (121). Neke moguće nuspojave tih diuretika jesu hiponatrijemija, hiperglikemija, hiperlipidemija, hiperuricemija i hiperkalcemija te su kontraindicirani u bolesnika s gihtom. Diuretici koji štede kalij ili blokiraju epitelne natrijske kanale (triamteren, amilorid) ili djeluju kao antagonisti mineralokortikoidnih, odnosno aldosteronskih receptora (eplerenon, spironolakton) u sabirnim kanalićima. Svi diuretici te skupine mogu dovesti do hiperkalijemije, ali blokatori aldosteronskih receptora mogu dovesti do smanjenja libida i ginekomastije te su kontraindicirani u pacijenata s hiperkalijemijom i u onih koji su na terapiji ACE inhibitorima ili ARB-ovima te u trudnoći. Diuretici petlje blokiraju Na-K-Cl kotransporter u uzlaznom kraku Henleove petlje. Najčešće mogu biti ototoksični te uzrokovati metaboličku alkalozu, hipokalijemiju i hipomagnezijemiju

te su kontraindicirani u gihtu i u trudnoći. Svi diuretici kontraindicirani su pacijentima s bubrežnim ili jetrenim zatajenjem (130).

Šestu skupinu lijekova, inhibitore adrenergičnih receptora mogu se podijeliti u dvije skupine: alfa blokatore i beta blokatore (BB). Neki od mehanizama djelovanja BB jesu učinak na srce gdje blokiraju beta-1 receptore tako djelujući negativno ionotropno i kronotropno te na bubrege gdje blokirajući beta-1 receptore smanjuju otpuštanje renina (121). Ipak, nekoliko velikih istraživanja pokazala su da su BB manje učinkoviti u liječenju nekomplikirane hipertenzije u odnosu na druge dostupne lijekove poput ACE inhibitora ili CCB-ova. Također, inferiorni su u kardioprotekciji te prevenciji hipertrofije lijeve klijetke i suboptimalno spuštaju arterijski tlak. Povrh svega imaju i neke negativne metaboličke učinke (131–134). Među selektivne beta-1 blokatore pripadaju atenolol, metoprolol, bisprolol. Zbog široke rasprostranjenosti beta receptora, postoji mnogo mogućih nuspojava poput pospanosti, poremećaja spavanja, depresije, halucinacija, zamućenja vida, bronhospazma u astmatičara, hladne okrajine, Raynaudov fenomen i dr. (135). BB kontraindicirani su u astmatičara (iako je odobreno korištenje selektivnih beta-1 blokatora u tih pacijenata) (136), prethodnih *Torsade de pointesa*, akutne ili kronične hipotenzije i/ili bradikardije, sindroma dugog QT intervala te kokainom-izazvana koronarnog vazospazma. Alfa blokatori primarno se koriste u liječenju benigne hiperplazije prostate (121) Postoji i kombinacija alfa i beta blokatora (labetalol) koji se koristi za liječenje hipertenzivnih uregencija i emergencija kao i za liječenje intraoperativnih i postoperativnih hipertenzija (137, 138).

Alfa-2-agonisti djeluju negativno na otpuštanje noradrenalina te na taj način smanjuju tlak. Najčešće korišteni lijekovi ove skupine jesu klonidin i metildopa. Česte nuspojave jesu sedacija, umor i hipotenzija te su kontraindicirani u bilo kakvim poremećajima autonomnoga živčanog sustava te ortostatskoj hipotenziji, kao i u pacijenata koji uzimaju inhibitore fosfodiesteraze. Metildopa je indicirana u liječenju hipertenzije u trudnoći (121).

Lijekovi koji se koriste kao suplementacija u regulaciji tlaka dosad opisanim skupinama lijekova jesu vazodilatatori. Djeluju na krvne žile produkcijom NO tako potičući vazodilataciju, smanjenje perifernog otpora te pad tlaka. Nitroglicerina je primarno venodilatator dok pri većim dozama djeluje i na arterije. Glavna indikacija za njegovo korištenje jest *angina pectoris*, no koristi se i u hipertenzivnim emergencijama povezanih s koronarnim sindromima kao i u liječenju plućnog edema. Hidralazin djeluje vazodilatacijski na arterije. Indiciran je prilikom srčanog zatajenja i u trudnoći, iako je izbačen iz upotrebe zbog neželjenih nuspojava poput sindroma sličnog lupusu (121).

Prema smjernicama ACC-AHA iz 2017. godine, prva linija liječenja hipertenzije jesu ACE inhibitori, ARB-ovi, tiazidni diuretici ili CCB. BB ne savjetuju se kao prva linija ako pacijent ne pati od koronarne srčane bolesti ili srčanog zatajenja (139). WHO savjetuje kombinaciju lijekova u jednoj tableti kao primarnu intervenciju. Kombinacija lijekova treba se izabrati i prilagoditi pacijentu između CCB-a, diuretika i ARB-a/ACE inhibitora (117).

Prema WHO, ciljne vrijednosti tlaka za sve osobe bez komorbiditeta treba biti < 140/90 mmHg, dok za osobe s poznatom kardiovaskularnom bolešću trebamo težiti sistoličkom tlaku < 130 mmHg, kao i za osobe koje boluju od kronične bubrežne bolesti, dijabetičare te osobe s visokim kardiovaskularnim rizikom. Pacijente treba pratiti jednom mjesečno dok se ne postignu ciljne vrijednosti tlaka ili svaki put kada se mijenja terapija. Kada se postigne željena vrijednost tlaka, dovoljno je dolaziti na konzultacije svakih 3 do 6 mjeseci (117).

Postoje novija istraživanja različitih suplemenata koji mogu utjecati na arterijski tlak. Jedan od takvih je kanabidiol, neopijajući spoj koji možemo pronaći u biljci marihuane. Ne izaziva ovisnost i nema ni ozbiljne nuspojave (140), a kao suplement pozitivno utječe na endotelnu funkciju i sniženje tlaka (141). Učinak kanabidiola na krvni tlak ovisi o dozi, duljini njegova korištenja kao i načinu primjene. Istraživanje pokazuje da uzimanje 600 mg kanabidiola oralno smanjuje SBP akutno kao i nakon sedmodnevne primjene te poboljšava endotelnu funkciju i smanjuje arterijsku krutost (142). Nadalje, u jednom istraživanju pokazalo se da kronična terapija kanabidiolom tijekom pet tjedana smanjuje vrijednosti MAP, dok nije utjecala na arterijsku krutost (141). Vazodilatacija je najkonstantniji utjecaj kanabidiola na kardiovaskularni sustav koji je primijećen na izoliranim ljudskim i životinjskim krvnim žilama. U animalnome modelu, kronična terapija kanabidiolom smanjuje arterijsku hipertrofiju, poboljšava vazodilataciju ovisnu o endotelu (143), povećava koncentraciju adiponektina u plazmi i srcu, smanjuje MAP, poboljšava funkciju lijevog ventrikula te djeluje kardioprotektivno kod štakora sa šećernom bolesti (140). Postoji još istraživanja na ovu temu (144–146). no ipak potrebna su dodatna istraživanja na populaciji bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije da bi se mogao proučiti utjecaj na krvne žile, srce i arterijski tlak te procijeniti terapijski potencijal kanabidiola u populaciji.

## 1.2. Interleukin-1 $\beta$

### 1.2.1. Interleukin-1 $\beta$ u upali

Skupina citokina interleukina 1 (IL-1) obuhvaća 11 proteina čija glavna uloga jest proinflamatorni odgovor bilo na molekularne uzorke povezane s patogenima (engl. *pathogen-associated molecular pattern*, PAMP) poput bakterija i virusa ili na molekularne uzorke povezane s oštećenjem (engl. *damage-associated molecular pattern*, DAMP). Stoga, važni su kao primarni imunološki odgovor organizma i njihova aktivnost konstantno je u ravnoteži (147). Iz te skupine IL-1 $\beta$  i IL-1 $\alpha$  predstavljaju najistraživanije članove ove skupine i ključne citokine za imunološki odgovor domaćina. Izlučuju ih različite stanice, no fokus istraživanja najčešće biva izlučivanje od makrofaga i monocita na podražaj izazvan PAMP-ovima i DAMP-ovima kao prekursor pre-IL-1 $\beta$ . Ovaj korak opisan je kao korak pripreme nakon kojeg mora uslijediti daljnji podražaj (preko PAMP-a i DAMP-a) stanica koje izlučuju isti prekursor da bi došlo do potpunog oslobađanja IL-1 $\beta$  i IL-1 $\alpha$  (148). IL-1 $\beta$  i IL-1 $\alpha$  vežu se za receptor za IL-1 (engl. *type 1 interleukine 1 receptor*, IL-1R1) koji je ubikvitarno izražen te preko njega ostvaruju svoj proinflamatorni učinak potičući ekspresiju mnogih gena u različitim stanicama poput monocita i makrofaga, epitelnih i endotelnih stanica, hondrocita i fibroblasta. Osim toga, potiču i ekspresiju vlastitih gena te se na taj način povećava autokrino i parakrino lučenje istih citokina pozitivnom povratnom spregom. Tip 2 receptora za IL-1 (engl. *type 2 interleukine receptor*, IL-1R2) nema citoplazmatsku komponentu i služi kao mamac. Osim toga, za IL-1R1 veže se sa sličnom specifičnošću i afinitetom i antagonist receptora za IL-1 (engl. *interleukin receptor 1 antagonist*, IL-1RA) koji ne aktivira nizvodne proinflamatorne putove. Bitno je spomenuti i akcesorni protein za IL-1 receptor (engl. *IL-1 receptor accessory protein*, IL-1RAcP) koji je važan za transdukciju signala preko IL1R, ne samo od IL-1 $\beta$  i IL-1 $\alpha$ , već i drugih citokina, poput IL-18 i IL-33 (113). Uz IL-1 $\beta$  i IL-1 $\alpha$ , proinflamatorno djeluju i drugi citokini poput IL-18, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  dok antiinflamatoran učinak imaju citokini IL-1Ra, IL-33, IL-36Ra, IL-37 i IL-38 (149). Kompleks IL-1/IL-1R/IL-1RAcP predstavlja važan put aktivacije imunološkog sustava prilikom infekcije, ozljede tkiva ili stresa aktivacijom samo deset ili manje receptora ili stanica. Negativna kontrola ovog kompleksa preko IL-1R2, IL-1RA, IL-36Ra ima suprotan učinak te doprinosi ravnoteži upalnog odgovora. Tomu doprinosi činjenica da rijetke mutacije povezane s manjkom IL-1RA dovode do povećane aktivnosti IL-1 te teškoga sistemskog upalnog odgovora. Nadalje, i manje promjene u ravnoteži ovog sustava imaju podlogu različitih kroničnih upalnih bolesti poput psorijaze, reumatoidnog artritisa,

dijabetesa tipa dva, upalne bolesti crijeva (150). Opće prihvaćena činjenica jest da je važnija ravnoteža proupalnih i protuupalnih mehanizama od same koncentracije citokina (151).

### **1.2.2. Imunološka podloga hipertenzije**

Uloga imunološkog sustava u hipertenziji promatra se već 50 godina. Da bi utjecao na vrijednosti tlaka, imunološki sustav mora utjecati direktno na glavne regulatore tlaka i njihovu funkciju, poput krvnih žila, bubrega, srca ili živčanog sustava. Istraživanja izvedena na životinjama pokazuju da različite vrste imunoloških stanica infiltriraju navedene organe te da ciljano smanjenje populacija određenih stanica imunološkog sustava ima antihipertenzivni učinak. Ipak, nije u potpunosti razjašnjeno kojim mehanizmima pojedine stanice imunološkog sustava utječu na tlak. Neke od stanica koje imaju ulogu u patofiziologiji hipertenzije jesu citotoksični T limfociti, pomagački T limfociti,  $\gamma\delta$ -T limfociti koji otpuštaju proinflammatorne citokine za koje je poznato da su važni u razvoju AH. Nadalje, B-limfociti ostvaruju hipertenzivni učinak primarno preko IgG-protutijela. Također, stanice prirođenoga imunološkog sustava poput monocita, makrofaga, dendritičkih stanica i dr. imaju ulogu u nastanku AH. Dio imunološkog sustava ima protektivan učinak, poput T-pomagačkih limfocita i supresorskih stanica izvedenih iz mijeloida. Nijedna od navedenih stanica samostalno ne uzrokuje hipertenziju niti oštećenja organa koja nastaju zbog AH (152).

#### **1.2.2.1. Interleukin-1 $\beta$ u hipertenziji**

IL-1 $\beta$  pronalazi se u visokim vrijednostima u pacijenata koji boluju od AH, kao i IL-1RA, što nas upućuje na postojeću borbu protiv inflamatornih učinaka IL-1 $\beta$  u pacijenata s AH. Povezuje se, ne samo sa sistemskom arterijskom hipertenzijom, već i s gestacijskom hipertenzijom i plućnom hipertenzijom. To upućuje na činjenicu da osim svojih inflamatornih učinaka, IL-1 $\beta$  ostvaruje i hipertenzivne učinke.

Vazokonstriktivni učinci IL-1 $\beta$  primijećeni su u bolesnika koji boluju od autosomno dominante policistične bolesti bubrega, gdje je koncentracija IL-1 $\beta$  korelativna pojavi hipertenzije. Također, u jednoj studiji napravljenoj s pretilim osobama dokazan je kratkoročni i dugoročni antihipertenzivni učinak anakinre, inhibitora IL-1R1, te su isti pacijenti imali niži ukupni PO te indeks pulsnooga sistemskog vaskularnog otpora (otpor krvožilnog sustava prilikom svakog otkucaja srca). To je popraćeno povećanjem vazodilatatora angiotenzina 1-7, implicirajući da inhibicija IL-1 utječe na RAAS.

IL-1 $\beta$  također potiče upalu u krvnim žilama te utječe na fenotip i funkciju glatkomišićnih stanica krvnih žila (engl. *vascular smooth muscle cells*, VSMC) kao i njihovo remodeliranje, preko upalnih i neupalnih mehanizama. Osim toga, ostvaruje učinak i na izvanstanični matriks (engl. *extracellular matrix*, ECM) koji zajedno VSMC ima važnu ulogu u regulaciji tlaka u fiziološkim uvjetima kao i u AH te njihove modulacije imaju važnu ulogu u progresiji bolesti (153). Istraživanja pokazuju da postoji povezanost između utjecaja IL-1 $\beta$  i povećane kontraktilnosti VSMC (154) te da VSMC postaju više proupalne u reakciji na IL-1 $\beta$  (155). Nadalje, smatra se da IL-1 $\beta$  potiče migraciju VSMC, važnog elementa vaskularnog remodeliranja koji doprinosi AH, preko mehanizma koji uključuje metaloproteinaze-2. Tomu doprinosi činjenica da inhibicijom metaloproteinaza-2 negira se utjecaj IL-1 $\beta$  na migraciju VSMC (156). Nekoliko istraživanja pokazuje povezanost NLP pirinske domene koja sadržava 3 (NLPR3) i proliferacije VSMC. Kada genskim poništavanjem receptora sličnih Tollu u štakora (engl. *toll like receptor 3*, TLR3) utječemo na NLPR3, smanjujemo im proliferaciju VSMC, koncentraciju IL-1 $\beta$  u krvi te krvni tlak (157). Drugo istraživanje pokazalo je da delecija kaspaze-1 koja je središnja komponenta NLPR3 inflamasona koji pretvara pro-IL-1 $\beta$  u njegov aktivni oblik IL-1 $\beta$  smanjuje proliferaciju VSMC, kao i hipoksijom-induciranu plućnu hipertenziju u nokaut-miševa (158).

Jednako važan element u patofiziologiji razvoja hipertenzije jest i remodeliranje ECM. U nokaut-miševa s blokiranim genom za receptor senzibiliziran na kalcij (engl. *calcium sensing receptor*, CasR) smanjena je produkcija kolagena, IL-1 $\beta$  te NLPR3 inflamasoni upućujući na poveznicu između influksa kalcija, IL-1 $\beta$  i remodeliranja krvnih žila (159). Također, primijećeni su smanjeni učinci na ECM prilikom smanjenja koncentracije IL-1 $\beta$  u štakora kondicioniranih ishemijski (160). Iz ovih primjera može se zaključiti da IL-1 $\beta$  ostvaruje hipertenzivne učinke primarno preko migracije VSMC te remodeliranja ECM.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj ovog istraživanja je usporediti serumske koncentracije IL-1 $\beta$  između ispitanika s arterijskom hipertenzijom i kontrolnih ispitanika. Dodatni je cilj utvrditi postoji li korelacija između serumskih razina IL-1 $\beta$  i pojedinih kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih varijabli.

Postavljene su sljedeće hipoteze:

1. Serumske koncentracije IL-1 $\beta$  bit će značajno više u ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije u usporedbi s kontrolnim ispitanicima.
2. Serumske koncentracije IL-1 $\beta$  bit će značajno više u ispitanika s arterijskom hipertenzijom koji imaju povećanu arterijsku krutost u odnosu na ispitanike s arterijskom hipertenzijom koji imaju normalnu arterijsku krutost.
3. Serumske koncentracije IL-1 $\beta$  bit će u pozitivnoj korelaciji sa sistoličkim arterijskim tlakom.
4. Serumske koncentracije IL-1 $\beta$  bit će u pozitivnoj korelaciji s brzinom pulsnog vala u ispitanika s arterijskom hipertenzijom.



### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### 3.1. Dizajn istraživanja i ispitanici

Ovo istraživanje provedeno je u na Katedri za patofiziologiju i Zavodu za integrativnu fiziologiju u razdoblju od veljače do srpnja 2022. godine. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Kliničkoga bolničkog centra Split te je provedeno u skladu sa svim postulatima Helsinške deklaracije (Klasa: 003-08/21-03/0003; Ur. broj: 2181-198-03-04-21-0091; 27. prosinca 2021.) i svim etičkim principima. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju.

U istraživanje je uključeno 50 zdravih ispitanika i 50 ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije koja je dijagnosticirana po ESC smjernicama (engl. *European society of cardiology*, ESC) (161). Kriteriji uključanja bili su: dijagnosticirana arterijska hipertenzija; dob od 40 do 70 godina; indeks tjelesne mase (BMI) od 18,5 kg/m<sup>2</sup> do 30 kg/m<sup>2</sup>; obavljanje < 150 minuta umjerene do teške aktivnosti tjedno.

Kriteriji isključenja bili su: teška arterijska hipertenzija (> 180/110 mmHg); hipertenzivna kriza tijekom posljednjih godinu dana; sekundarna hipertenzija; opstruktivna apneja tijekom spavanja; aktivno pušenje i/ili korištenje proizvoda na bazi nikotina i/ili korištenje kanabisa medicinski ili rekreativno; aktivna maligna bolest; kronična bubrežna bolest; kronična bolest probavnog sustava; srčano zatajenje; ciroza jetre; šećerna bolest; trudnoća ili dojenje; prethodna uporaba opioida; korištenje bilo kojih drugih lijekova; osobe koje ne žele ili ne mogu potpisati informirani pristanak. Kriteriji uključanja i isključenja procijenjeni su upitnikom, kliničkim pregledom i rezultatima laboratorijske analize krvi.

### 3.2. Klinički i laboratorijski postupci

Svi bitni podaci iz povijesti bolesti prikupljeni su od svih ispitanika u laboratoriju Zavoda za integrativnu fiziologiju gdje je obavljen i fizikalni pregled. Ispitanicima je određena tjelesna masa i tjelesna visina s pomoću kalibrirane medicinske vage s ugrađenim visinomjerom (Seca, Birmingham, UK). Svim ispitanicima određen je indeks tjelesne mase (ITM) prema formuli [ITM = tjelesna masa (kg) / tjelesna visina<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)]. Arterijski tlak izmjeren je prema smjernicama s pomoću uređaja WatchBP Home A (Microlife AG Swiss Corporation, Windau, Švicarska). Ispitanicima je postavljen uređaj za ambulantno 24-satno mjerenje arterijskog tlaka Schiller BR-102 plus PWA (Schiller AG, Baar, Switzerland) kojim su mjerene kontinuirane vrijednosti arterijskog tlaka izvan laboratorija. Uređaj je postavljen da mjeri vrijednosti arterijskog tlaka svakih 30 minuta tijekom dana od 8 do 23 sata te svakih sat vremena po noći. Ispitanicima je rečeno da drže ruku u razini srca kada uređaj očitava vrijednosti arterijskog tlaka te da vode dnevnik tjelesne aktivnosti tijekom dana ambulantnog mjerenja arterijskog tlaka.

Osim vrijednosti tlaka, uređaj je analizirao i pulsni val, posebice brzinu pulsno vala (engl. *pulse wave velocity*, PWV). Arterijska krutost izražena je kao visoka ( $PWV \geq 10$  m/s) i normalna ( $PWV < 10$  m/s).

Venska krv uzeta je iz kubitalne vene sterilnom iglom za jednokratnu upotrebu. Uzorkovano je 20 ml krvi. Proces vađenja krvi obavio je educirani laboratorijski tehničar. Dio uzorkovane krvi odmah je analiziran prema standardnim postupcima (za određivanje razina ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL-C-a i HDL-C-a) dok je dio alikvotiran i pohranjen na temperaturi od  $-80$  °C za naknadnu analizu serumskih razina IL-1 $\beta$ . Analiza IL-1 $\beta$  obavljena je uporabom ProcartaPlex multiplex imunotesta (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, SAD). Iskusni tehničar u istom biokemijskom laboratoriju analizirao je uzorke krvi po standardnim protokolima a da nije bio svjestan raspodjele ispitanika.

### **3.3. Statistička analiza podataka**

Za statističku analizu podataka korišten je MedCalc Statistical Software verzija 20.113 (MedCalc Software BV, Ostend, Belgija). Kvalitativni podatci izraženi kao cijeli broj i postotak, dok su kvantitativni podatci izraženi kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) ili medijan i interkvartilni raspon (IQR). Za usporedbu kvantitativnih varijabli korišten je Studentov t-test za nezavisne uzorke. Za usporedbu kvalitativnih varijabli korišten je hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test. Naposljetku, za određivanje korelacije IL-1 $\beta$  s ostalim parametrima korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. Statistička značajnost za sve usporedbe postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

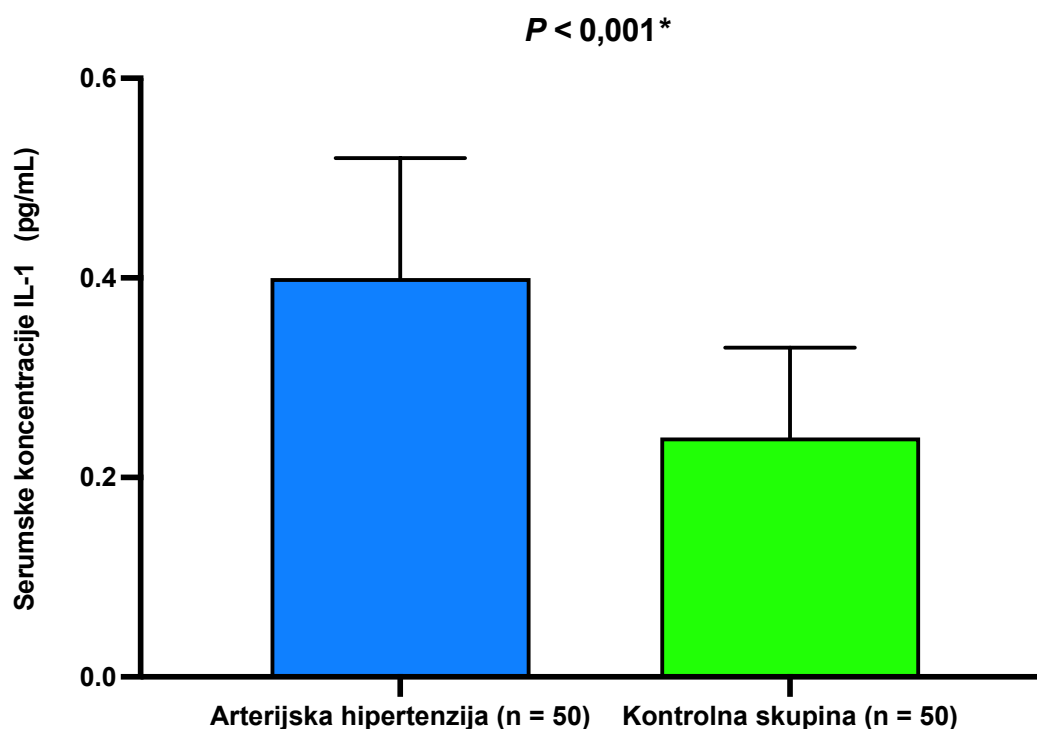
U ovo istraživanje uključeno je 100 ispitanika koji su podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina jest 50 ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije. Drugu skupina jest kontrolna skupina od 50 ispitanika. Skupina bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika ima statistički značajno povišene vrijednosti sistoličkog tlaka ( $121,8 \pm 11,9$  mmHg vs  $139,4 \pm 15,1$  mmHg,  $P < 0,001$ ), dijastoličkog tlaka ( $79,8 \pm 8,4$  mmHg vs  $88,6 \pm 10,4$  mmHg,  $P < 0,001$ ), brzine pulsog vala ( $6,1 \pm 1,9$  m/s vs  $9,1 \pm 2,3$  m/s,  $P < 0,001$ ), razine triglicerida ( $1,1 \pm 0,7$  mmol/L vs  $1,6 \pm 0,6$  mmol/L,  $P < 0,001$ ) te lipoproteina niske gustoće ( $3,1 \pm 1,1$  mmol/L vs  $4,0 \pm 1,6$  mmol/L,  $P = 0,001$ ). Nisu pronađene statistički značajne razlike ostalih varijabli (Tablica 1).

**Tablica 1.** Temeljne karakteristike ispitivane populacije.

Parametar	Kontrolna skupina (n = 50)	Bolesnici s arterijskom hipertenzijom (n = 50)	P*
Dob, godine	$57,2 \pm 11,1$	$55,6 \pm 10,8$	0,466
Muški spol, n (%)	22 (44,0)	30 (60,0)	0,109
Indeks tjelesne mase, kg/m <sup>2</sup>	$28,8 \pm 4,5$	$27,9 \pm 3,9$	0,287
Trajanje bolesti, godine	n/p	6 (4 – 7)	n/p
24-satni arterijski tlak			
Sistolički, mmHg	$121,8 \pm 11,9$	$139,4 \pm 15,1$	<0,001
Dijastolički, mmHg	$79,8 \pm 8,4$	$88,6 \pm 10,4$	<0,001
PWV, m/s	$6,1 \pm 1,9$	$9,1 \pm 2,3$	<0,001
Ukupni kolesterol, mmol/L	$5,6 \pm 1,2$	$5,9 \pm 1,6$	0,291
Trigliceridi, mmol/L	$1,1 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,6$	<0,001
HDL-C, mmol/L	$1,4 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,4$	0,272
LDL-C, mmol/L	$3,1 \pm 1,1$	$4,0 \pm 1,6$	0,001

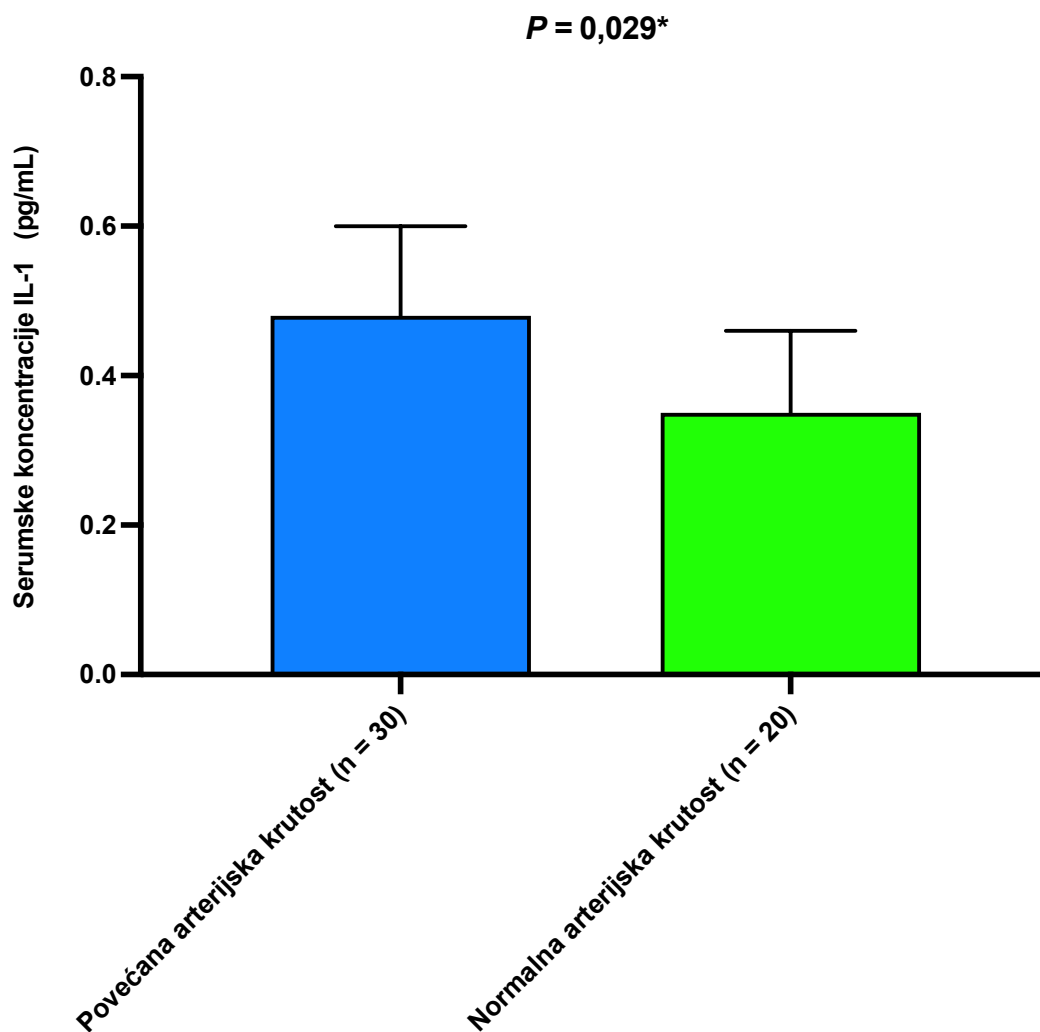
Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija ili cijeli broj (postotak); LDL-C: lipoprotein niske gustoće; HDL-C: lipoprotein visoke gustoće; KVB: kardiovaskularne bolesti; n/p: nije primjenjivo; PWV: brzina pulsog vala (engl. *pulse wave velocity*). \* t-test za nezavisne uzorke ili hi-kvadrat test

Skupina ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije imala je statistički značajno više serumske koncentracije IL-1 $\beta$  u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $0,40 \pm 0,12$  pg/ml vs  $0,24 \pm 0,90$  pg/ml,  $P < 0,001$ ) (Slika 1).



**Slika 1.** Usporedba serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  između bolesnika s arterijskom hipertenzijom i zdravih kontrola. \*Studentov t-test

Nadalje, skupinu ispitanika koji boluju od hipertenzije može se podijeliti na ispitanike koji imaju povećanu arterijsku krutost ( $n = 30$ ) te ispitanike s normalnom arterijskom krutosti ( $n = 20$ ). Pronađene su statistički značajno više serumske koncentracije IL-1 $\beta$  u ispitanika s povećanom arterijskom krutosti u odnosu na ispitanike s normalnom arterijskom krutosti ( $0,48 \pm 0,12$  pg/ml vs  $0,35 \pm 0,11$  pg/ml,  $P < 0,029$ ) (Slika 2).



**Slika 2.** Usporedba serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  između bolesnika s arterijskom hipertenzijom s povećanom i normalnom arterijskom krutosti. \*Studentov t-test

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  i sistoličkoga arterijskog tlaka ( $r = 0,412$ ,  $P < 0,001$ ), te brzine pulsog vala u bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije ( $r = 0,332$ ,  $P < 0,001$ ). Nije pronajena statistički značajna korelacija serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  s drugim kliničkim, antropometrijskim ili laboratorijskim varijablama (Tablica 2).

**Tablica 2.** Korelacijska analiza između serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  i kliničkih, antropometrijskih i laboratorijskih varijabli.

<b>Parametar</b>	<b>r-korelacijski koeficijent</b>	<b>P*</b>
Dob	-0,125	0,569
BMI	0,208	0,434
Ukupni kolesterol	-0,002	0,897
Sistolički arterijski tlak	0,412	<0,001
PWV <sup>†</sup>	0,332	<0,001

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



## **5. RASPRAVA**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je ispitati postoji li statistički značajno povećanje serumske koncentracije IL-1 $\beta$  između ispitanika koji boluju od hipertenzije u odnosu na kontrolnu skupinu. Rezultati pokazuju da ispitanici koji boluju od hipertenzije imaju statistički značajno povećanje serumske koncentracije IL-1 $\beta$ , što potvrđuje glavnu hipotezu. Krishnan i suradnici također su zaključili da postoji povećanje koncentracije IL-1 $\beta$  u bolesnika s arterijskom hipertenzijom (162). Nadalje, metaanaliza iz 2019. godine zaključuje da povišenje serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  ne pridonosi riziku razvoja hipertenzije (163), što govori protiv povišenja serumske koncentracije IL-1 $\beta$  kao uzroka hipertenzije te u korist tezi da je povišenje serumske koncentracije IL-1 $\beta$  posljedica hipertenzije. U suprotnosti s time, Mauno V. i suradnici u svom istraživanju dobili su rezultate koji govore u prilog činjenici da povišenje serumske koncentracije IL-1 $\beta$  prethodi povećanju sistoličkog tlaka u kontekstu razvoja hipertenzije (164). Uzevši u obzir naše rezultate i rezultate navedenih istraživanja, može se zaključiti da zasigurno postoji povezanost između serumske koncentracije IL-1 $\beta$  i arterijske hipertenzije. Ipak, ne možemo zaključiti je li dokazano povišenje serumske koncentracije IL-1 $\beta$  uzrok ili posljedica kroničnog povišenja tlaka ispitanika ili pak nusprodukt vaskularnih remodelacijskih ili drugih promjena koje se događaju prilikom hipertenzije.

Jedan od ciljeva ovog istraživanja bio je dokazati povišene serumske koncentracije IL-1 $\beta$  u bolesnika s arterijskom hipertenzijom koji imaju povećanu arterijsku krutost u odnosu na iste s normalnom arterijskom krutosti. Iz naših rezultata vidljivo je da među ispitanicima koji imaju arterijsku hipertenziju, skupina ispitanika koja ima povećanu arterijsku krutost (n = 30) ima statistički značajno višu serumsku koncentraciju IL-1 $\beta$  u odnosu na ispitanike s normalnom arterijskom krutosti (n = 20). U prilog ovim rezultatima ide i činjenica da naši rezultati pokazuju pozitivnu korelaciju između brzine pulsog vala i serumskih koncentracija IL-1 $\beta$ . Povezanost povećanja serumske koncentracije IL-1 $\beta$  i brzine pulsog vala, odnosno arterijske krutosti, u svom istraživanju dokazali su Barbaro Ruggeri N. i suradnici (165), što se slaže s našim rezultatima. Nadalje, u svom istraživanju Tutollomondo A. i suradnici također dokazuju pozitivnu korelaciju između arterijske krutosti i serumskih koncentracija IL-1 $\beta$ , kao drugih upalnih markera, kao i činjenicu da oni mogu utjecati na arterijsku krutost krvnih žila udaljenih od samih žila zahvaćenih patološkim procesom (166). Iz ovih rezultata moglo bi se zaključiti da IL-1 $\beta$  ima ulogu u povećanju arterijske krutosti. Dobiveni rezultati mogli bi nam pokazati alternativni pristup liječenju hipertenzije inhibiranjem proupalnih mehanizama i smanjivanjem serumske koncentracije IL-1 $\beta$ . Na taj način mogle bi se smanjiti promjene arterijske stijenke koje imaju ulogu u razvoju i progresiji arterijske hipertenzije. Tomu u prilog govore i rezultati istraživanja Tanase DM. i suradnika koji navode da liječenje hipertenzije treba biti usmjereno

na smanjenje oštećenja ciljanih organa koliko i na smanjenje vrijednosti tlaka (167). Istraživanje Rothman A. M. i suradnika pokazuje da korištenje inhibitora IL-1 $\beta$  smanjuje stopu kardiovaskularnih incidenata, ali ne utječe na vrijednosti tlaka u kontrolnom period od 12 mjeseci niti smanjuje incidenciju novonastale hipertenzije. Ti rezultati sugeriraju da primijećena korist od inhibiranja IL-1 $\beta$  nije ostvarena preko regulacije vrijednosti tlaka ili smanjenja incidencije hipertenzije. Nadalje, Urlić H. i suradnici u svom istraživanju pokazali su da kanabidiol sadržava protuupalna i imunomodulatorna svojstva. Njihovi rezultati pokazali su da uzimanjem orlanog kanabidiola tijekom pet tjedana značajno se smanjuju serumske vrijednosti IL-8, IL-10 i IL-18, dok su se vrijednosti IL-1 $\beta$  i IL-6 smanjile jednako kao i u placebo-skupini (168). Ovi rezultati upućuju nas na to da bi u budućnosti pacijenti mogli profitirati od lijekova koji smanjuju serumske koncentracije IL-1 $\beta$  i nekih drugih proupalnih citokina koji imaju ulogu u povišenju vrijednosti tlaka i oštećenju ciljanih organa.

Rezultati našeg istraživanja prikazuju pozitivnu korelaciju između serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  i vrijednosti sistoličkog tlaka, kao i već spomenutu pozitivnu korelaciju s brzinom pulsog vala. Pretraživanjem dostupne literature nije pronađeno istraživanje koje izolirano istražuje povezanost serumske koncentracije IL-1 $\beta$  sa sistoličkim tlakom. Može se pretpostaviti da pozitivnom korelacijom serumske koncentracije IL-1 $\beta$  s brzinom pulsog vala, odnosno povećanjem arterijske krutosti, rastu i vrijednosti sistoličkog tlaka. Tako bi se mogla objasniti i statistički značajna razlika između početnih vrijednosti sistoličkog tlaka, dijastoličkog tlaka i vrijednosti brzine pulsog vala između skupine ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije i kontrolne skupine. Nadalje, početne vrijednosti triglicerida i LDL-C-a statistički značajno više su u skupini bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije u odnosu na kontrolnu skupinu. U svom istraživanju Dalekos G. N. i suradnici primijetili su da skupina bolesnika koji boluju od esencijalne hipertenzije također imaju više početne vrijednosti triglicerida, ali u suprotnosti s našim ispitanicima i niže početne vrijednosti HDL-C-a (169). Autori ovog istraživanja smatraju da ovi podaci upućuju na činjenicu da je IL-1 $\beta$  dodatni rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze u bolesnika koji boluju od hipertenzije. To bi dodatno dalo na važnosti kontroli vrijednosti IL-1 $\beta$  u svrhu ostvarivanja boljih konačnih ishoda arterijske hipertenzije i povećanja kvalitete života pacijenata koji boluju od nje. Potrebna su dodatna istraživanja na ovom području.

Postoje određena ograničenja ovog istraživanja. Prvo ograničenje jest činjenica da je ovo presječno istraživanje, stoga ne možemo utvrditi uzročno-posljedične veze. Nadalje, istraživanje je provedeno u jednom centru s relativno malim brojem ispitanika ( $n = 100$ ). Iz tog razloga ne mogu se donositi zaključci za cjelokupnu populaciju bolesnika s hipertenzijom.

Mjerenje u više točaka te utvrđivanje povezanosti s ishodima, značajno bi doprinijelo razumijevanju uloge ovog biomarkera u bolesnika s hipertenzijom. Potrebno je provesti multicentrična istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se potvrdili rezultati.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Serumske koncentracije IL-1 $\beta$  više su u bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije u odnosu na kontrolnu skupinu.
2. Serumske koncentracije IL-1 $\beta$  više su u bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije i imaju povećanu arterijsku krutost u odnosu na iste s normalnom arterijskom krutosti.
3. Postoji pozitivna korelacija između serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  i sistoličkoga arterijskog tlaka.
4. Postoji pozitivna korelacija između serumskih koncentracija IL-1  $\beta$  i brzine pulsno g vala u bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije.

## **7. LITERATURA**

1. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifkova R, Dominiczak AF, i sur. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1–18.
2. Hall JE, Hall ME. *Guyton and hall textbook of medical physiology*. 14. izd. Elsevier: Health Sciences Division; 2020.
3. De Mers D, Wachs D. Physiology, mean arterial pressure. U: StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
4. Kjellgren KI, Ahlner J, Dahlof B, Gill H, Hedner T, Saljo R. Perceived symptoms amongst hypertensive patients in routine clinical practice – a population-based study. *J Intern Med*. 1998;244:325–32.
5. Middeke M, Lemmer B, Schaaf B, Eckes L. Prevalence of hypertension-attributed symptoms in routine clinical practice: a general practitioners-based study. *J Hum Hypertens*. 2007;22:252–8.
6. European society of cardiology. Definition of hypertension and pressure goals during treatment (ESC-ESH Guidelines 2018) [Internet] 2019. [Citirano 8. studenog. 2024.]. Dostupno na: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/definition-of-hypertension-and-pressure-goals-during-treatment-esc-esh-guidelin>
7. Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A. Practical guidelines for diagnosing arterial hypertension of the Croatian society of hypertension of Croatian medical association and the Working group on hypertension of the Croatian cardiac society. *Cardiol Croat*. 2017;12:413–51.
8. Viega E, Moura Acuri E, Cloutier L, Ferreira Santos J. Blood pressure measurement: arm circumference and cuff size availability. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17:455–61.
9. Jens J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115:557–68.
10. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398:249–61.
11. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. *Circulation*. 2000;101:329–35.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, i sur. Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
13. Imtiaz KE. Sweet root, bitter pill: liquorice-induced hyperaldosteronism. *QJM*. 2010;104:1093–5.



14. Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult-to-control or resistant hypertension. *Am Fam Physician*. 2009;79:863–9.
15. Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension: interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:556–66.
16. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: An unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*. 2012;125:14–22.
17. World Health Organization. who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension; 2024 [citirano 25.5.2024. g]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
18. Kumar J. Epidemiology of hypertension. *Clin Querris: Nephrol*. 2013;2:56–61.
19. Milicic B, Dapic K, Domislovic V, Brozovic M, Drenjancevic I, Dobrincic Z, i sur. Hypertension and cardiovascular risk factors in Croatia. Data from the 2017. World hypertension day. *J Hypertens*. 2018;36:33–4.
20. Ivičević Uhernik A, Kralj V, Čukelj P, Brkić-Biloš I, Erceg M, Tomislav Benjak, i sur. Undiagnosed hypertension in Croatia. *Croat Med J*. 2023;64:4–12.
21. Uhernik AI, Erceg M, Milanović SM. Association of BMI and nutritional habits with hypertension in the adult population of Croatia. *Public Health Nutr*. 2009;12:97–104.
22. World health organization. Global report on hypertension: the race against the silent killer. 2023.
23. Zhou B, Perel P, Mensah G, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Rew Card*. 2021;18:785–802.
24. Del Ben M, Angelico F, Intersalt research group. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT Study. The INTERSALT Co-operative research group. *J Hypertens*. 1988;6:584–6.
25. Sever PS, Poulter NR. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors. *J Hypertens*. 1989;7:9–12.
26. Slama M, Susic D, Frohlich ED. Prevention of hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2002;17:531–6.
27. National high blood pressure education program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med*. 1993;153:186-208.
28. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, i sur. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National high blood pressure education program. *JAMA*. 2002;288:1882–8.

29. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995;155:701–9.
30. Viridis A, Giannarelli C, Fritsch Neves M, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2010;16:2518–25.
31. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003;89:1104–9.
32. Delacroix S, Chokka R, Worthley S. Hypertension: Pathophysiology and treatment. *J Neurol Neurophysiol.* 2014;5:1–8.
33. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Liard JF, Norman R, Manning RD. Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension. *Ann Biomed Eng.* 1972;1:254–81.
34. Fasciolo JC, Houssay BA, Taquini AC. The blood-pressure raising secretion of the ischaemic kidney. *J Physiol.* 1938;94:281–93.
35. Dahl LK, Heine M, Thompson K. Genetic influence of renal homografts on the blood pressure of rats from different strains. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1972;140:852–6.
36. Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Kashgarian M, Welchel JD, Jones P, Diethelm AG. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1983;309:1009–15.
37. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of hypertension. *Circ Res.* 2021;128:847–63.
38. Atlas S. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007;13:9–20.
39. Guyton AC. Renal function curve—a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension.* 1987;10:1–6.
40. 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.
41. McDonough AA, Nguyen MT. Maintaining balance under pressure: integrated regulation of renal transporters during hypertension. *Hypertension.* 2015;66:450–5.
42. DiBona GF. Neural control of the kidney: functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279:1517–24.

43. 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.
44. 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.
45. Trott DW, Thabet SR, Kirabo A, Saleh MA, Itani H, Norlander AE, i sur. Oligoclonal CD8+ T cells play a critical role in the development of hypertension. *Hypertension.* 2014;64:1108–15.
46. Li Q, Youn JY, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens.* 2015;33:1128–36.
47. Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine and reactive oxygen species: unwelcome twin visitors to the cardiovascular and kidney disease tables. *Hypertension.* 2012;59:375–81.
48. Harrison DG, Chen W, Dikalov S, Li L. Regulation of endothelial cell tetrahydrobiopterin pathophysiological and therapeutic implications. *Adv Pharmacol.* 2010;60:107–32.
49. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:98–105.
50. Sandow SL, Hill CE. Incidence of myoendothelial gap junctions in the proximal and distal mesenteric arteries of the rat is suggestive of a role in endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses. *Circ Res.* 2000;86:341–6.
51. Ledoux J, Taylor MS, Bonev AD, Hannah RM, Solodushko V, Shui B, i sur. Functional architecture of inositol 1,4,5-trisphosphate signaling in restricted spaces of myoendothelial projections. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:9627–32.
52. Straub AC, Billaud M, Johnstone SR, Best AK, Yemen S, Dwyer ST, i sur. Compartmentalized connexin 43 s-nitrosylation/denitrosylation regulates heterocellular communication in the vessel wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:399–407.
53. Cao W, Wu L, Zhang X, Zhou J, Wang J, Yang Z, i sur. Sympathetic overactivity in CKD disrupts buffering of neurotransmission by endothelium-derived hyperpolarizing factor and enhances vasoconstriction. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31:2312–25.
54. 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.

55. Lehmann MV, Schmieler RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24:1267–73.
56. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, et al. Atherosclerosis risk in communities study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med*. 2004;140:248–55.
57. Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K, Liu Y, McConnell MV, Corrado GS, et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng*. 2018;2:158–64.
58. Heagerty AM, Heerkens EH, Izzard AS. Small artery structure and function in hypertension. *J Cell Mol Med*. 2010;14:1037–43.
59. 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.
60. Belz GG. Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1995;9:73–83.
61. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88:1456–62.
62. Agnoletti D, Lieber A, Zhang Y, Protogerou AD, Borghi C, Blacher J, et al. Central hemodynamic modifications in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2013;230:315–21.
63. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:109–11.
64. Cooper LL, Rong J, Benjamin EJ, Larson MG, Levy D, Vita JA, et al. Components of hemodynamic load and cardiovascular events: the Framingham heart study. *Circulation*. 2015;131:354–61.
65. Kossmann S, Lagrange J, Jackel S, Jurk K, Ehlken M, Schonfelder T, et al. Platelet-localized FXI promotes a vascular coagulation-inflammatory circuit in arterial hypertension. *Sci Transl Med*. 2017;9:1–16.
66. Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *BJA Educ*. 2004;4:71–5.
67. Guyenet P. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosc*. 2006;7:335–46.
68. Head GA. The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade. *J Hypertens*. 2003;21:1619–21.

69. Diedrich A, Jordan J, Tank J, Shannon JR, Robertson R, Luft FC, i sur. The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade. *J Hypertens*. 2003;21:1677–86.
70. Gamboa A, Figueroa R, Paranjape SY, Farley G, Diedrich A, Biaggioni I. Autonomic blockade reverses endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Hypertension*. 2016;68:1004–10.
71. Cao W, Shi M, Wu L, Li J, Yang Z, Liu Y, i sur. Adipocytes initiate an adipose-cerebral-peripheral sympathetic reflex to induce insulin resistance during high-fat feeding. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133:1883–99.
72. Chen WW, Xiong XQ, Chen Q, Li YH, Kang YM, Zhu GQ. Cardiac sympathetic afferent reflex and its implications for sympathetic activation in chronic heart failure and hypertension. *Acta Physiol*. 2015;213:778–94.
73. D'Autréaux B, Toledano M. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:813–24.
74. Laursen JB, Somers M, Kurz S, McCann L, Warnholtz A, Freeman BA, i sur. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation*. 2001;103:1282–8.
75. Somers MJ, Mavromatis K, Galis ZS, Harrison DG. Vascular superoxide production and vasomotor function in hypertension induced by deoxycorticosterone acetate-salt. *Circulation*. 2000;101:1722–8.
76. 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.
77. Wu J, Saleh MA, Kirabo A, Itani HA, Montaniel KR, Xiao L, i sur. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126:50–67.
78. Araujo M, Wilcox CS. Oxidative stress in hypertension: role of the kidney. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:74–101.
79. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest*. 1996;98:2572–9.

80. Lob HE, Schultz D, Marvar PJ, Davisson RL, Harrison DG. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2013;61:382–7.
81. Wang HW, Huang BS, White RA, Chen A, Ahmad M, Leenen FH. Mineralocorticoid and angiotensin II type 1 receptors in the subfornical organ mediate angiotensin II - induced hypothalamic reactive oxygen species and hypertension. *Neuroscience*. 2016;329:112–21.
82. Carvalho-Galvão A, Guimarães DD, De Brito Alves JL, Braga VA. Central inhibition of tumor necrosis factor alpha reduces hypertension by attenuating oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla in renovascular hypertensive rats. *Front Physiol*. 2019;10:1–9.
83. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545–56.
84. Cabrera CP, Ng FL, Nicholls HL, Gupta A, Barnes MR, Munroe PB, i sur. Over 1000 genetic loci influencing blood pressure with multiple systems and tissues implicated. *Hum Mol Genet*. 2019;28:151–61.
85. Vauraa F, Kaukoa A, Suvilaa K, Havulinna A, Marsd N, Salomaac V, i sur. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2021;77:1119–27.
86. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programs. *J Hum Hypertens*. 2009;23:363–84.
87. World Health Organization. *Guideline: Sodium Intake for Adults and Children*; World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2012.
88. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996;27:481–90.
89. Strazzullo P, D’Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:1–9.
90. Whelton PK, He J. Health effects of sodium and potassium in humans. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25:75–9.
91. Girardin E, Caverzasio J, Iwai J, Bonjour JP, Muller AF, Grandchamp A. Pressure natriuresis in isolated kidneys from hypertension-prone and hypertension-resistant rats (Dahl rats). *Kidney Int*. 1980;18:10–19.
92. Dajnowiec D, Langille BL. Arterial adaptations to chronic changes in haemodynamic function: coupling vasomotor tone to structural remodelling. *Clin Sci*. 2007;113:15–23.

93. Marketou ME, Maragkoudakis S, Anastasiou I, Nakou H, Plataki M, Vardas, i sur. Salt-induced effects on microvascular function: a critical factor in hypertension mediated organ damage. *J Clin Hypertens*. 2019;21:749–57.
94. Morris RC, Schmidlin O, Sebastian A, Tanaka M, Kurtz TW. Vasodysfunction that involves renal vasodysfunction, not abnormally increased renal retention of sodium, accounts for the initiation of salt-induced hypertension. *Circulation*. 2016;133:881–93.
95. Laffer CL, Scott RC, Titze JM, Luft FC, Elijevovich F. Hemodynamics and salt-and-water balance link sodium storage and vascular dysfunction in salt-sensitive subjects. *Hypertension*. 2016;68:195–203.
96. Schmidlin O, Forman A, Leone A, Sebastian A, Morris RC. Salt sensitivity in blacks: evidence that the initial pressor effect of NaCl involves inhibition of vasodilatation by asymmetrical dimethylarginine. *Hypertension*. 2011;58:380–5.
97. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM, Massry SG. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int*. 1982;21:371–8.
98. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, i sur. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*. 2013;496:513–7.
99. Avery EG, Bartolomaeus H, Maifeld A, Lajos M, Wiig H, Wilck N, i sur. The Gut microbiome in hypertension: Recent advances and future perspectives. *Circ Res*. 2021;128:934–50.
100. Human microbiome project consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486:207–14.
101. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, i sur. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*. 2009;461:1282–6.
102. Ferguson JF, Aden LA, Barbaro NR, Van Beusecum JP, Xiao L, Simmons AJ, i sur. High dietary salt-induced dendritic cell activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension. *JCI Insight*. 2019;4:1–16.
103. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, i sur. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551:585–9.
104. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, i sur. DASH-sodium collaborative research group. Effects on blood pressure of reduced dietary

- sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-sodium collaborative research group. *N Engl J Med*. 2001;344:3–10.
105. Girerd X, Giral P. Risk stratification for the prevention of cardiovascular complications of hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1137–42.
106. Martins D, Tareen N, Norris KC. The epidemiology of end-stage renal disease among African-Americans. *Am J Med Sci*. 2002;323:65–71.
107. Muirhead N. The rationale for early management of chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:51–6.
108. Flack JM, Neaton JD, Daniels B, Esunge P. Ethnicity and renal disease: lessons from the multiple risk factor intervention trial and the treatment of mild hypertension study. *Am J Kidney*. 1993;21:31–40.
109. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. African-American study of kidney disease and hypertension (AASK) study group: effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2774–6.
110. Duncan K, Ramappa P, Thornburg R, Singh K, Okoye C, Mann N, et al. The influence of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate on blood pressure response in drug-treated hypertensive patients in an academic hypertension clinic. *Am J Hypertens*. 2001;14:578–84.
111. Flack JM, Peters R, Shafi T, Alrefai H, Nasser A, Crook E. Prevention of hypertension and its complications: Theoretical basis and guidelines for treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:92–8.
112. Rigaud A, Seux M, Staessen J, Brikenhager WH. Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14:605–16.
113. Fraser-Bell S, Symes R, Vaze A. Hypertensive eye disease: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45:45–53.
114. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood pressure lowering treatment trialists collaboration. *Lancet*. 2000;356:1955–64.
115. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European society of hypertension (ESH). *Europ Heart J*. 2018;39:3021–104.



116. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, i sur. National high blood pressure education program coordinating committee. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
117. Al-Makki A, DiPette D, Whelton PK, Murad MH, Mustafa RA, Acharya S, i sur. Hypertension pharmacological treatment in adults: A World health organization guideline executive summary. *Hypertension*. 2022;79:293–301.
118. Aurell M, Rudin A, Tisell LE, Kindblom LG, Sandberg G. Captopril effect on hypertension in patient with renin-producing tumour. *Lancet*. 1979;2:149–50.
119. Gavras H, Gavras I. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Properties and side effects. *Hypertension*. 1988;11:37–41.
120. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT 1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14:73–86.
121. Ojha U, Ruddaraju S, Sabapathy N, Ravindran V, Worapongsatitaya P, Haq J, i sur. Current and emerging classes of pharmacological agents for the management of hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22:271–85.
122. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, i sur. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16–29.
123. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58:671–83.
124. Kaufman MB. ACE inhibitor-related angioedema: are your patients at risk. *P T*. 2013;38:170–2.
125. Jensen C, Herold P, Brunner HR. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:399–410.
126. Staessen JA, Li Y, Richart T. Oral renin inhibitors. *Lancet*. 2006;368:1449–56.
127. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res*. 2017;124:116–25.
128. Dougall HT, McLay J. A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. *Drug Saf*. 1996;15:91–106.
129. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:687–9.
130. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19:5–13.

131. Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, Julius S, Beevers G, de Faire U, i sur. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995–1003.
132. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, Wedel H, Beevers D, Caulfield M, i sur. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.
133. Khan N. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2006;174:1737–42.
134. Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*. 1991;14:203–9.
135. Messerli F, Bell D, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Phillips R, i sur. Body weight changes with  $\beta$ -blocker use: results from GEMINI. *Am J Med*. 2007;120:610–5.
136. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D, Collins K, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:127–248.
137. Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001;3:158–64.
138. Muzzi DA, Black S, Losasso TJ, Cucchiara RF. Labetalol and esmolol in the control of hypertension after intracranial surgery. *Anesth Analg*. 1990;70:68–71.
139. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, i sur. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:13–115.
140. Kicman A, Toczek M. The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease. *Int J Mol Sc*. 2020;21:1–39.
141. Kumric M, Bozic J, Dujic G, Vrdoljak J, Dujic Z. Chronic effects of effective oral cannabidiol delivery on 24-h ambulatory blood pressure and vascular outcomes in

- treated and untreated hypertension (HYPER-H21-4): study protocol for a randomized, placebo-controlled, and crossover Study. *J Pers Med.* 2022;12:1–11.
142. Sultan SR, O'Sullivan SE, England TJ. The effects of acute and sustained cannabidiol m dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: a randomised controlled trial. *Br J of Clin Pharmacol.* 2020;86:1125–38.
143. Baranowska-Kuczko M, Kozłowska H, Kloza M, Kusaczuk M, Harasim-Symbor E, Biernacki M, i sur. Vasoprotective endothelial effects of chronic cannabidiol treatment and its influence on the endocannabinoid system in rats with primary and secondary hypertension. *Pharmaceuticals.* 2021;14:1–25.
144. Dujic G, Kumric M, Vrdoljak J, Dujic Z, Bozic J. Chronic effects of oral cannabidiol delivery on 24-h ambulatory blood pressure in patients with hypertension (HYPER-H21-4): a randomized, placebo-controlled, and crossover study. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023.
145. Batinic A, Sutlović S, Kuret S, Burčul F, Kalajžić N, Matana A, i sur. Differences in plasma cannabidiol concentrations in women and men: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Mol Sci.* 2023;24:10273.
146. 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.
147. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) Pathway. *Sci Signal.* 2010;3:1–6.
148. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 $\beta$  secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011;22:189–95.
149. Melton E, Qiu H. Interleukin-1 $\beta$  in multifactorial hypertension: inflammation, vascular smooth muscle cell and extracellular matrix remodeling, and non-coding RNA regulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1–9.
150. Pfeiler S, Winkels H, Kelm M, Gerdes N. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease. *Cytokine.* 2019;122:1–8.
151. Peeters ACTM, Netea MG, Janssen MCH, Kullberg BJ, Van der Meer JWM, Thien T. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:31–6.
152. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:517–32.

153. Melton EM, Qiu H. Interleukin-1 $\beta$  in multifactorial hypertension: inflammation, vascular smooth muscle cell and extracellular matrix remodeling, and non-coding RNA regulation. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8639.
154. Postlethwaite AE, Raghow R, Stricklin GP, Poppleton H, Seyer JM, Kang AH. Modulation of fibroblast functions by interleukin 1: increased steady-state accumulation of type I procollagen messenger RNAs and stimulation of other functions but not chemotaxis by human recombinant interleukin 1 alpha and beta. *J Cell Biol.* 1988;106:311–8.
155. Alexander MR, Murgai M, Moehle CW, Owens GK. Interleukin-1 $\beta$  modulates smooth muscle cell phenotype to a distinct inflammatory state relative to PDGF-DD via NF- $\kappa$ B-dependent mechanisms. *Physiol Genomics.* 2012;44:417–29.
156. Wang Z, Kong L, Kang J, Vaughn DM, Bush GD, Walding AL, i sur. Interleukin-1 $\beta$  induces migration of rat arterial smooth muscle cells through a mechanism involving increased matrix metalloproteinase-2 activity. *J Surg Res.* 2011;169:328–36.
157. Qi HM, Cao Q, Liu Q. TLR4 regulates vascular smooth muscle cell proliferation in hypertension via modulation of the NLRP3 inflammasome. *Am J Transl Res.* 2021;13:314–25.
158. Udjus C, Cero FT, Halvorsen B, Behmen D, Carlson CR, Bendiksen BA, i sur. Caspase-1 induces smooth muscle cell growth in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;316:999–1012.
159. Zhang X, Hong S, Qi S, Liu W, Zhang X, Shi Z, i sur. NLRP3 Inflammasome is involved in calcium-sensing receptor-induced aortic remodeling in SHRs. *Mediat Inflamm.* 2019;1:1–16.
160. Gao Y, Ren C, Li X, Yu W, Li S, Li H, i sur. Ischemic Conditioning Ameliorated Hypertension and Vascular Remodeling of Spontaneously Hypertensive Rat via Inflammatory Regulation. *Aging Dis.* 2021;12:116–31.
161. 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 (ESC) and the European society of hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.
162. Krishnan SM, Sobey CG, Latz E, Mansell A, Drummond G. IL-1 $\beta$  and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension?. *Br J Pharmacol.* 2014;171:5589–602.

163. Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, Nazarzadeh M, Zargar MS, Shab-Bidar S. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies. *Heart*. 2019;105:686–92.
164. Mauno V, Hannu K, Esko K. Proinflammation and Hypertension: A Population-Based Study. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:1–7.
165. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, i sur. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood pressure*. 2014;24:7–13.
166. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, Serio A, D'Aguanno G, Pinto A, i sur. Immune-inflammatory markers and arterial stiffness indexes in subjects with acute ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2010;213:311–8.
167. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, i sur. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int J Hypertens*. 2019;2019:1–17.
168. 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;110:1–6.
169. Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos, KC. Increased serum levels of interleukin-1 $\beta$  in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? *J Lab Clin Med*. 1997;129:300–8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je usporediti serumske koncentracije IL-1 $\beta$  između skupine ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije i kontrolne skupine.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 50 ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije i 50 ispitanika u kontrolnoj skupini. Arterijski tlak izmjeren je po smjericama s pomoću WatchBP Home A uređaja. Ispitanicima je postavljen uređaj za ambulantno 24-satno mjerenje arterijskog tlaka Schiller BR-102 plus PWA kojim su mjerene kontinuirane vrijednosti arterijskog tlaka izvan laboratorija te vrijednosti brzine pulsnog vala. Educirani laboratorijski tehničar obavio je proces uzorkovanja 20 ml venske krvi iz kubitalne vene s pomoću sterilne igle za jednokratnu upotrebu. Iz uzorkovane krvi analiza IL-1 $\beta$  obavljena je uporabom ProcartaPlex multiplex imunotesta te su analizirani i drugi laboratorijski parametri.

**Rezultati:** Skupina ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije imala je statistički značajno više serumske koncentracije IL-1 $\beta$  u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $0,40 \pm 0,12$  pg/ml vs  $0,24 \pm 0,90$  pg/ml,  $P < 0,001$ ). Među bolesnicima koji boluju od arterijske hipertenzije pronađene su statistički značajno više serumske koncentracije IL-1 $\beta$  u ispitanika s povećanom arterijskom krutosti u odnosu na ispitanike s normalnom arterijskom krutosti ( $0,48 \pm 0,12$  pg/ml vs  $0,35 \pm 0,11$  pg/ml,  $P < 0,029$ ). Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  i sistoličkoga arterijskog tlaka ( $r = 0,412$ ,  $P < 0,001$ ), te brzine pulsnog vala u bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije ( $r = 0,332$ ,  $P < 0,001$ ). Nije pronađena statistički značajna korelacija serumskih koncentracija IL-1 $\beta$  s drugim kliničkim, antropometrijskim ili laboratorijskim varijablama.

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je serumska koncentracija IL-1 $\beta$  viša u ispitanika koji boluju od arterijske hipertenzije što upućuje na to da je IL-1 $\beta$  uključen u složenu patofiziologiju arterijske hipertenzije. Nadalje, pokazano je da vrijednosti sistoličkog tlaka i brzine pulsnog vala pozitivno koreliraju sa serumskim koncentracijama IL-1 $\beta$ . Ipak, potrebna su dodatna istraživanja na većem broju ispitanika da bi se to potvrdilo.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** Serum IL-1 $\beta$  concentrations in patients with arterial hypertension.

**Objectives:** The objective of the study was to compare serum concentrations of IL-1 $\beta$  between patients with arterial hypertension and control group.

**Methods:** Total of 100 subjects was divided into two groups, control group of 50 subjects and group of 50 subjects with arterial hypertension. Arterial pressure was measured by following guidelines using WatchBP Home A device. The subjects were fitted with a Schiller BR-102 plus PWA device for ambulatory 24-hour arterial pressure measurement, which measured continuous arterial pressure values and pulse wave velocity values outside the laboratory. A trained laboratory technician performed the process of sampling 20 ml of venous blood from the cubital vein using a sterile disposable needle. From the sampled blood, IL-1 $\beta$  analysis was performed using the ProcartaPlex multiplex immunoassay. Other laboratory parameters were also analyzed.

**Results:** Group of patients with arterial hypertension had statistically significant increased serum IL-1 $\beta$  concentrations in comparison with control group ( $0.40 \pm 0.12$  pg/ml vs  $0.24 \pm 0.90$  pg/ml,  $P < 0.001$ ). Among group of patients with arterial hypertension, group of patients with increased arterial stiffens had a statistically significant increased serum IL-1 $\beta$  concentrations in comparison with group of patients with normal arterial stiffness ( $0.48 \pm 0.12$  pg/ml vs  $0.35 \pm 0.11$  pg/ml,  $P < 0.029$ ). We found a statistically significant positive correlation between serum IL-1 $\beta$  concentrations and systolic pressure ( $r = 0.412$ ,  $P < 0.001$ ) and pulse wave velocity among patients with arterial hypertension ( $r = 0.332$ ,  $P < 0.001$ ). No statistical correlation serum IL-1 $\beta$  concentrations with other clinical, anthropometric or laboratory variables was found.

**Conclusion:** The results of this study show that the serum concentration of IL-1 $\beta$  is higher in subjects suffering from arterial hypertension, which indicates that IL-1 $\beta$  is involved in the complex pathophysiology of arterial hypertension. Furthermore, it was shown that the values of systolic pressure and pulse wave velocity positively correlate with serum concentrations of IL-1 $\beta$ . However, additional research on a larger number of subjects is needed to confirm this.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODACI:**

Ime i prezime: Krešimir Kuliš

Datum rođenja: 26.8.1998.

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Vukovarska 131, Split

E-mail adresa: kresokulis268@gmail.com

## **OBRAZOVANJE**

2005-2013: Osnova škola „Sućidar” Split

2013-2017: Nadbiskupijska klasična gimnazija „Don Frane Bulić” Split

2018-2024: Medicinski fakultet Split, studijski program medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE**

-B2 razina engleskog jezika

-vozačka dozvola B kategorije