

Pregled literature

Bubreg i hipertenzija

Dijana B. Jovanović

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija
Nefrološka klinika, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Hipertenzija može biti uzrok i posledica bolesti bubrega. U današnjem društvu su i hipertenzija i bolest bubrega postale epidemijske i udružene sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Poslednjih dekada brojne kliničke, eksperimentalne i genetske studije pokazuju da bubreg igra važnu ulogu u esencijalnoj hipertenziji. Međutim, malo se zna o direktnom mehanizmu na koji bubreg indukuje hipertenziju ili zašto krvni pritisak raste kod bolesnika sa bolestima bubrega. U ovom radu je opisana patofiziologija esencijalne hipertenzije i njena veza sa hroničnim bolestima bubrega i kardiovaskularnim bolestima. Posebno je opisan uticaj natrijuma, renin angiotenzin aldosteron sistema, simpatikusa kao i medijatora vazokonstrikcije i vazodilatacije na razvitak hipertenzije uzrokovane bubrezima. Sem toga, opisani su i medijatori koji započinju i održavaju progresiju hroničnih bolesti bubrega kao i njihov uticaj na hipertenziju.

Ključne riječi: esencijalna hipertenzija, bubrežna insuficijencija, kardiovaskularna bolest

Uvod

Hipertenzija je uz dijabetes jedna od najčešćih bolesti današnjice i moglo bi se reći da se javlja gotovo epidemijski. Preko 65 miliona ljudi u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ima hipertenziju, a svake godine se dijagnostikuje oko 2 miliona novih bolesnika [1,2]. Najčešća je esencijalna hipertenzija koja nastaje kao posledica kompleksnih interakcija multiplih sistema bez jasne etiologije i predstavlja jedan od kardiovaskularnih (KV) faktora rizika. The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC 7) definiše dva stadijuma hipertenzije:

stadijum 1 hipertenzije – sistolni krvni pritisak 140-159 mmHg i dijastolni krvni pritisak 90-99 mmHg, i stadijum 2 hipertenzije – sistolni krvni pritisak \geq 160 mmHg i dijastolni krvni pritisak \geq 100 mmHg [2]. Adekvatna kontrola krvnog pritiska je potrebna u cilju prevencije KV komplikacija (infarkta miokarda, srčane insuficijencije), ali i moždanog udara i bolesti bubrega.

Hroničnu insuficijenciju bubrega (HIB) ima 25 miliona stanovnika u SAD, a u terminalnoj fazi insuficijencije bubrega je preko 500 000. Hipertenzija je, pored dijabetesa, vodeći uzrok HIB koja se definiše kao smanjenje izračunate

jačine glomerulske filtracije (JGF) ispod 60 ml/min/1,73 m². Ovo smanjenje JGF je udruženo sa KV komplikacijama, povećanim brojem hospitalizacija, ali i povećanim mortalitetom [3]. The National Kidney Foundation KDOQI vodiči preporučuju skrining svih bolesnika sa HIB na hipertenziju. Visina krvnog pritiska kod ovih bolesnika mora biti bolje kontrolisana i njihove vrednosti moraju biti niže nego u opštoj populaciji: ispod 130/80 mmHg kod bolesnika bez proteinurije i ispod 125/75 mmHg kod bolesnika sa proteinurijom [4].

Najnovijim ispitivanjima utvrđeno je da su hronične bolesti bubrega i hipertenzija dve bolesti predodređene još u detinjstvu. Podaci iz „The National Health and Nutrition Examination Survey“ potvrđuju da krvni pritisak kod dece i adolescenata u SAD raste i to sa prevalencijom hipertenzije oko 4% i pre-hipertenzije oko 10% [5]. Približno 50% dece sa HIB ima hipertenziju koja uzrokuje bržu progresiju bolesti [6]. Rani znak oštećenja bubrega kod dece sa hipertenzijom smatra se pojava mikroalbuminurije [7].

Povezanost između HIB i hipertenzije kod odraslih je jasnija. U studiji Ridao i sar [8]. čak 60,5% bolesnika sa HIB imaju stepen 1 hipertenzije. Proteinurija je dobar prediktor povišenog sistolnog krvnog pritiska kod bolesnika sa HIB [9]. Hronične bolesti bubrega su kako uzrok tako i posledica hipertenzije, ali kako bubrežne bolesti uzrokuju porast krvnog pritiska, odnosno kako je bubreg odgovoran za ovaj porast krvnog pritiska, još uvek nije u

potpunosti razjašnjeno [10].

Mehanizmi esencijalne hipertenzije

Mehanizmi odgovorni za nastanak esencijalne hipertenzije uključuju različite sisteme odgovorne za regulaciju arterijskog pritiska i balans natrijuma, kao i hormonske, genske i vaskularne činioce. Ključni element u ranom razvitku esencijalne hipertenzije je zadržavanje natrijuma. U poslednje vreme je utvrđeno da je većina odraslih genetski predisponirana da zadržava natrijum. Na povećani unos natrijuma bubrezi odgovaraju povećanjem krvnog pritiska u cilju povećanja filtracije u bubregu i oslobađanja natrijuma preko tubula. Genetski polimorfizam povezan sa tubulskom retencijom natrijuma uključuje određene gene, odnosno polimorfizam gena [11,12]. Tabela 1 prikazuje opisane genetske polimorfizme povezane sa esencijalnom hipertenzijom.

Dugo vremena se polemise šta prethodi razvitku hipertenzije: povećan periferni vaskularni otpor ili bubrežno oštećenje, a s druge strane, postavlja se pitanje da li je hipertenzija uzrok oštećenja bubrega. Najbolji dokaz da je povišen krvni pritisak inicijalni događaj i uzrok oštećenja burega potiče od Hsu i sar. [13]. Oni su proučavali preko 300 000 bolesnika između 1964. i 1985. godine sa bazalno normalnom funkcijom bubrega i utvrdili da kao rezultat povišenog krvnog pritiska nastaje različito oštećenje bubrega. Bolesnici u pre-hi-

Tabela 1. Genetski polimorfizam povezan sa esencijalnom hipertenzijom

	Gen	Polimorfizam
RAAS	Angiotenzin konvertirajući enzim (ACE)	I/D 287
	Angiotenzinogen (AGT)	M235T, T174M
	Tip 1 angiotenzinskih receptora (AT1R)	A1166C
	Aldosteron sintetaza	CYP 11B2, C344T
	Mineralokortikoidni receptor (MR)	S810L
Transport Na	Alfa aducin	Gly460Trp
	Natrijum-kalijum-hlor kotransporter (NKCC2)	T481S
	Epitelijalni natrijumski kanal (EnaC)alfa	G2139A
	Epitelijalni natrijumski kanal (EnaC)beta	T594M
	Epitelijalni natrijumski kanal (EnaC) gama	G(-173)A
Natrijum bikarbonat kotransporter (NBC3)	SLC4A5	
Vaskularni	Endotelin-1 (ET-1)	Lys198Asn
	Endotelijalna azot oksid sintetaza (eNOS)	Glu298Asp
Drugi	WNK 1 i 4 [With no lysine (K)]	C14717T
	G protein beta 3 subjedinica (GNB3)	C825T
	Citohrom P450 (CYP3A5)	A6986G

Adresa autora:
Prof. Dr Dijana Jovanović
Nefrološka klinika, KC Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
dijanaj@eunet.rs

pertenzivnom periodu imali su relativni rizik od pogoršanja bolesti do terminalne faze HIB 1,62 (krvni pritisak 120-129/80-84 mmHg) i 1,98 (krvni pritisak 130-139/85-80 mmHg) u poređenju sa normotenzivnim bolesnicima. Relativni rizik za pogoršanje bolesti do terminalne faze HIB je 2,59 i 3,88 za ispitanike sa stadijumom 1 i stadijumom 2 hipertenzije. Postoje i dokazi da je povišen krvni pritisak nezavisni faktor rizika za progresiju bubrežne bolesti [14,15]. Jafar i saradnici [14] u meta analizi 11 randomiziranih ispitivanja koja su obuhvatila 1860 ne-dijabetičnih bolesnika nalaze da adekvatna kontrola krvnog pritiska (sistolni 110-129 mmHg) usporava progresiju hronične bubrežne bolesti. Sem toga, Tracy [16] je proučavao bubrege osoba sa esencijalnom hipertenzijom i pretpostavio da postoji veza između hipertenzije i arterionefroskleroze i da to oštećenje bubrežne vaskulature može voditi aktivaciji renin angiotenzin aldosteron sistema (RAAS) i nastanku hipertenzije. I na kraju, monitoringom noćnog krvnog pritiska kod 75 bolesnika sa tip I dijabetesom Lubre i sar. [17] pokazuju da porast noćnog sistolnog krvnog pritiska prethodi razvitku mikroalbuminurije (spot urin albumin/kreatinin > 30 mg/g). Bolesnici koji imaju normalni noćni sistolni krvni pritisak ne razvijaju mikroalbuminuriju ni posle 5 godina praćenja.

Bubrežni mehanizmi koji uzrokuju hipertenziju proučavaju se još od sedamdesetih godina dvadesetog veka. Studije na životinjama pokazuju da se hipertenzija može preneti bubregom hipertenzivne životinje normotenzivnom recipijentu preko genetskog faktora [18-20]. Dahl [18] opisuje dve različite vrste pacova u zavisnosti od njihovog odgovora na unos soli: hipertenzivna vrsta osetljiva na unos soli (DS) i na hipertenziju otporna vrsta, tj. vrsta rezistentna na unos soli (DR). Transplantacija bubrega DS pacova DR pacovima ima za posledicu skok krvnog pritiska kod DR pacova, dok transplantacija bubrega DR pacova DS recipijentu, rezultuje smanjenjem krvnog pritiska kod DS pacova. Studija Bianchi i sar. [19] na Milanskim hipertenzivnim pacovima (MHS) potvrđuje Dahl-ove studije pokazujući da bubrezi MHS donora povećavaju krvni pritisak kod normotenzivnih recipijenata, odnosno bubrezi normotenzivnih pacova smanjuju krvni pritisak kod MHS recipijenta. Retting i sar. [20] nešto kasnije, na pacovi-

ma sa spontanom arterijskom hipertenzijom (SHR) proučavaju bubrežni perfuzioni pritisak pre transplantacije, koji ukoliko je visok može poremetiti prethodne nalaze. Ovi autori su kontrolisali krvni pritisak SHR pre transplantacije i utvrdili da bubrezi SHR još uvek indukuju povećanje krvnog pritiska kod normotenzivnih donora [20]. Ove eksperimentalne studije su kasnije proširene na studije u humanoju populaciji. Strandgaard i Hansen [21] su utvrdili da bubrezi donora sa esencijalnom hipertenzijom indukuju porast krvnog pritiska kod normotenzivnih recipijenata. Alternativno, Curtis i sar. [22] pokazuju da bubrežni kalem normotenzivnih osoba smanjuje krvni pritisak kod bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom. Ovo se slaže sa Dahl-ovim i Bjanki-jevim eksperimentalnim studijama na pacovima, ali kojim mehanizmom bubreg prenosi hipertenziju na normotenzivne recipijente još uvek nije u potpunosti razjašnjeno. Van Hooft i sar. [23] su proučavali normotenzivne osobe čiji roditelji imaju esencijalnu hipertenziju i utvrdili da imaju smanjen bubrežni protok krvi, povišenu frakciju filtracije i povišeni bubrežni vaskularni otpor, što pokazuje da su strukturne promene prisutne u bubrezima čak i pre razvitka hipertenzije.

Brojne studije su bile usmerene ka ispitivanju *angiotenzina II* (Ang II) kao uzročnika povišenog krvnog pritiska [24-26]. Ang II je dobro poznati regulator balansa natrijuma i regulacije krvnog pritiska koje postiže dejstvom na Tip 1 angiotenzinskih receptora (AT1R). Coffman i Crowely [24] su utvrdili da je većina AT1 receptora nađena u bubrezima i da su ovi receptori potrebni za razvitak hipertenzije kod životinja. Tako se može zaključiti da bubrezi sadrže genetski kontrolisane faktore koji mogu indukovati hipertenziju.

Genetske studije, koje su već pomenute (Tabela 1), su identifikovale preko 20 gena koji su udruženi sa pojavom esencijalne hipertenzije i regulacijom krvnog pritiska kod ljudi. Većina tih gena je povezana sa komponentama koje su u vezi sa preuzimanjem natrijuma od strane bubrega i sa retkim genetskim sindromima (npr. Liddle-ov i Barter-ov). Sem toga, eksperimentalne studije, rađene uglavnom na miševima, identifikovale su preko 30 gena koji su odgovorni za reapsorpciju natrijuma. Ti geni enkodiraju proteine koji zahtevaju transportere kao što su epitelijalni natrijumski kanal i

Na-H izmenjivač. I drugi transporteri kao npr. Na-K-Cl kotransporter, takođe se pominju kao uzročnici hipertenzije kod transgeničnih miševa [27]. Dok studije na životinjama identifikuju jednu gensku mutaciju odgovornu za reapsorpciju natrijuma na specifičnim transportnim mestima, esencijalna hipertenzija kod ljudi verovatno uključuje multiple gene i kompleks genskih interakcija. Može se reći da od kada su genetska istraživanja identifikovala gene odgovorne za hipertenziju, kao one uključene u preuzimanje natrijuma, imamo više dokaza o bubregu kao regulatoru krvnog pritiska.

Dalji dokazi da bubreg ima centralnu ulogu u nastanku hipertenzije vezuje se za *smanjenje broja nefrona* ili *mase bubrega*. Killer i sar. [28] analizirali su autopsijski materijal: bubrege osoba sa i bez hipertenzije i utvrdili manji broj glomerula i veću zapreminu glomerula kod osoba sa hipertenzijom. Iako je mehanizam još nejasan, predispozicija fetusa ili mala težina na rođenju bile su predmet ispitivanja, a naročito smanjen broj nefrona kod predisponiranih osoba. Zandi-Nejad i sar. [29] pretpostavljaju da kod predisponiranih osoba postoji kongenitalno mali broj nefrona koji vodi hipertrofiji preostalih glomerula što ima za posledicu pojavu bubrežne bolesti i hipertenzije. Liew i sar. [30] nalaze da je mala težina na rođenju udružena sa smanjenim dijametrom arteriola retine. Tako bi strukturne alteracije u arteriolarnoj mikrocirkulaciji mogle biti potencijalni mehanizam odgovoran za redukciju fetalnog rasta sa posledičnim rizikom od hipertenzije. Međutim, da li je bubrežna mikrocirkulacija poremećena kod osoba sa malom težinom na rođenju i da li je ona odgovorna za nastanak hipertenzije potrebno je utvrditi studijama na većem broju bolesnika.

Bubregom uslovljena hipertenzija

Bubreg može usloviti povećanje krvnog pritiska uzrokujući retenciju natrijuma koja može nastati preko nekoliko mehanizama: oštećeno preuzimanje natrijuma i vode, smanjenje broja nefrona, renovaskularna ili renoparenhimska bolest.

Bubrežna vaskulatura je dizajnirana tako da napravi gradijent u koncentraciji natrijuma. Natrijum i voda i njihovo preuzimanje od strane bubrega dobro su proučeni u prošlosti.

Natrijum se slobodno filtruje kroz glomerulske kapilare i 99% reapsorbuje u tubulima pomoću Na-K ATP-azne pumpe u plazmu. 67% natrijuma se reapsorbuje u proksimalnim tubulima aktivnim transportom Na-H izmenjivača i kontratransportom sa drugim rastvorima kao što su aminokiseline, glukoza i bikarbonati. Ang II i simpatička aktivnost stimulišu ovu Na-H izmenu. Izoosmotska reapsorpcija stvara efektivni gradijent koji pokreće vodu kroz proksimalne tubule. Glomerulsko tubulski balans omogućava da se konstantna količina filtrovanog rastvora reapsorbuje u proksimalnim tubulima. Dvadeset pet posto filtrata se absorbuje u debelom kraku Henle-jeve petlje preko Na-K-Cl kotransporta, što je takođe stimulirano i simpatikusom. Distalni tubul je oblast fine regulacije gde se 5% filtrovanog natrijuma reapsorbuje Na-Cl kotransportom. Preostalih 3% se resorbuje u glavnim ćelijama distalnih tubula i sabirnim kanalčićima. Aldosteron se vezuje za mineralokortikoidne receptore na glavnim ćelijama indukujući natrijumove kanale i ATPaznu pumpu da apsorbuje natrijum [31].

Dobro je poznato da porast koncentracije natrijuma u plazmi vodi povećanju zapremine ekstracelularne tečnosti i arterijskog pritiska. Ovo povećanje krvnog pritiska se viđa kada je unos natrijuma preko 100 mmol/dan. Suprotno, smanjen unos natrijuma uzrokuje smanjenje krvnog pritiska [32]. Kao odgovor na povišeni krvni pritisak, aktivnost simpatikusa se smanjuje, a atriopeptin se povećava vodeći dilataciji aferentne arteriole i konstrikciji eferentne arteriole što vodi povećanju JGF i smanjenju absorpcije natrijuma preko multiplih mehanizama. Sem toga, postoji i smanjenje peritubularnog onkotskog kapilarnog pritiska i aktivnosti RAAS što vodi daljoj ekskreciji natrijuma. Oštećenje na bilo kom nivou može voditi retenciji natrijuma i povećanju srednjeg arterijskog pritiska što vodi esencijalnoj hipertenziji [11]. Gayton [33] je u svojoj studiji o perfuziji bubrega pokazao da je regulacija krvnog pritiska udružena sa održavanjem adekvatnog balansa natrijuma i vode, odnosno da ako unos natrijuma i srednji arterijski pritisak rastu u cilju održavanja homeostaze, raste i ekskrecija natrijuma. Ovo je nazvano "natriureza u vezi sa pritiskom". Ako je ovaj mehanizam oštećen, viši krvni pritisak je potreban da održi ekskreciju natrijuma za dato op-

terećenje natrijumom što rezultuje hroničnim povećanjem krvnog pritiska [33]. Hipertenzija predstavlja ravnotežu između unosa natrijuma i izlučivanja natrijuma preko bubrega što vodi poremećaju srednjeg arterijskog pritiska [34].

Povišena apsorpcija natrijuma i vode vodi oslobađanju faktora sličnog digitalisu (ouabaina) iz kore nadbubrežne žlezde. *Ouabain* aktivira bazolateralnu Na-K ATPaznu pumpu u tubulima bubrega što vodi daljoj retenciji natrijuma. Njegov visok nivo nađen je kod bolesnika sa esencijalnom hipertenzijom. *Ouabain* inhibira Na-K ATPaznu pumpu u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova što vodi povećanju intraćelijskog natrijuma i povećanju influksa kalcijuma što za posledicu ima kontrakciju glatkih mišića [35]. Kontrakcija ćelija glatkih mišića vodi povećanju perifernog vaskularnog otpora i povećanju srednjeg arterijskog pritiska.

Dugotrajna hipertenzija vodi HIB preko arterionefroskleroze i smanjenja broja nefrona. Usled gubitka nefrona dolazi do kompenzatorne hiperfiltracije preostalih nefrona u cilju održavanja JGF i perfuzionog pritiska. Hiperfiltracija se postiže glomerulskom hipertrofijom i povećanjem glomerulskog kapilarnog pritiska. Sem toga, gubitak nefrona zahteva kompenzatorno povećanje ekskrecije natrijuma i vode, od strane preostalih nefrona, kako bi se održala ravnoteža ekstracelularnog natrijuma i vode sa oštećenom JGF. Povećano ekstraćelijsko opterećenje i filtracija vode mogu voditi daljem gubitku nefrona, JGF i proteinuriji. Ovaj maladaptivni odgovor vodi oštećenju glomerulotubulske ravnoteže, retenciji natrijuma i terminalnoj HIB ukoliko se ne leči [11]. Tako se može reći da RAAS igra centralnu ulogu u ovom začaranom krugu i predstavlja glavni terapijski cilj.

Renovaskularna bolest uzrokuje smanjenje perfuzionog pritiska u bubrezima aktivirajući multiple mehanizme u cilju popravljivanja bubrežnog protoka krvi. Ovi mehanizmi uključuju aktivaciju *simpatikusa* kao i RAAS koji deluju zajedno u cilju povećanja apsorpcije natrijuma, ekstraćelijskog volumena, ali i krvnog pritiska. Bolesti kao arterioskleroza ili fibromuskularna displazija mogu voditi stenozi bubrežne arterije i već spomenutim posledicama. Skov i Mulvany [36] ukazuju da renovaskularna bolest vodi nastanku hipertenzije. Oni opisuju da SHR imaju sužene

aferentne arteriole. Sem toga, kod hibrida SHR i normotenzivnih životinja sa suženim aferentnim arteriolama posle 7 nedelja dolazi do nastanka hipertenzije.

Natrijum deluje na endotelijum krvnih sudova stimulišući oslobađanje *TGF beta 1*, vodeći fibrozi krvnih sudova i vazokonstrikciji koja može dalje smanjiti krvni protok ka bubregu [37]. Povišena koncentracija natrijuma je udružena sa smanjenom sintezom azot oksida (NO), što takođe vodi perifernoj vazokonstrikciji [38] i smanjenju bubrežnog protoka krvi, a to može uzrokovati oksidativni stres vodeći disfunkciji endotelijalnih ćelija i dalje uzrokovati vazokonstrikciju smanjenjem sinteze NO [39]. Ovi mehanizmi vode retenciji natrijuma i povećanju srednjeg arterijskog pritiska.

Bubrežne parenhimske bolesti mogu biti uzrok vaskularnih bolesti bubrega, vodeći ka ishemiji bubrega. Ishemija bubrega uzrokuje inflamaciju, oslobađanje reaktivnih oksigenskih vrsta, oštećenje preuzimanja natrijuma i poremećaj balansa između vazoaktivnih materija koje favorizuju vazokonstrikciju. Bubrežna mikrovaskulatura i tubulointersticijsko oštećenje može voditi retenciji natrijuma aktivacijom *simpatikusa* i RAAS. Slično oštećenje se viđa kada se Ang II daje u infuziji pacovima. Oštećenje bubrega ima za posledicu infiltraciju makrofaga i limfocita i oslobađanje oksidanata koji stimulišu stvaranje Ang II vodeći retenciji natrijuma [40]. Sem toga, "osetljivost na so" koja se definiše kao preterani rast krvnog pritiska kao odgovor na unos soli, može biti posledica oštećenja renalne mikrovaskulature ili tubulointesticijskog oštećenja [41].

Porast krvnog pritiska sa progresivnim oštećenjem bubrega

Hronične bolesti bubrega su progresivne i vode glomerulosklerozi, gubitku nefrona i fibrozi. Hipertenzija ubrzava pad JGF, a kako bolest bubrega napreduje krvni pritisak ostaje povišen. U uznapredovaloj HIB oštećena je sposobnost bubrega da ekskretuje natrijum, tako da povećano opterećenje natrijumom vodi vazokonstrikciji i porastu krvnog pritiska [42]. Rani poremećaj koji nastaje kao posledica porasta krvnog pritiska na bubreg je bubrežna arterioskleroza. Ako je oštećenje privremeno,

bubreg može povratiti normalno preuzimanje natrijuma, međutim, kao posledica ostaje povišeni krvni pritisak [40]. Produžena izloženost povišenom krvnom pritisku vodi vazokonstrikciji, retenciji natrijuma i oštećenju bubrega. Inicijalni događaj je onaj koji nastaje kao posledica aktivnosti *simpatikusa* [41,42] ili *povećanja Ang II*. Funkcija bubrega se pogoršava kao posledica: *hronične adrenergičke aktivnosti*, *povišenog nivoa endotelina* [43], oksidativnog stresa i RAAS. Ovo vodi gubitku nefrona [42], inflamaciji i TGF beta indukovanoj fibrozi [38]. Proces fibroze je posredovan preko pericita, podocita i makrofaga koji sekretuju galectin-3, moćni parakrini signal koji stimuliše ćelije makrofaga i indukuje sekreciju prokolagena I, prekursora kolagenu što predstavlja bazu fibroze bubrega.

Simpatikus doprinosi održavanju tonusa glatkih mišića krvnih sudova bubrega i perifernih krvnih sudova. Sem toga, *simpatikus* održava krvni pritisak tako što stimuliše reapsorpciju natrijuma preko Na-H izmenjivača u proksimalnim tubulima i stimuliše Na-K-Cl kontratransport u debelom kraku Henle-jeve petlje. Aferentni signali iz bubrega i aferentni signali iz mozga regulišu RBF, JGF i balans natrijuma [44]. Međutim, u HIB aktivnost *simpatikusa* je oslabljena, jer postoji smanjeno stvaranje renalase, značajnog enzima koji je normalno odgovoran za razgradnju kateholamina [45]. Campese [46] ukazuje da smanjena aktivnost *simpatikusa* počinje u aferentnoj arterioli i dalje se ponovo šalje u mozak na obradu. On ukazuje na veću norepinefrinsku aktivnost u mozgu pacova sa hroničnim ili akutnim oštećenjem bubrega nego u kontrolnoj grupi. Sa denervacijom bubrega *simpatička* aktivnost je obrnuta i razvitak hipertenzije kod pacova sa HIB je sprečena. I na kraju, Campese [46] zaključuje da aferentni signali poslani iz bubrega u zadnji režanj hipotalamusa vode porastu Interleukina 1 beta i smanjenju nivoa NO što rezultuje hroničnim povećanjem krvnog pritiska preko eferentnih *simpatičkih* vlakana. Klein i sar. [47] podržavaju nalaz povišene aktivnosti *simpatikusa* kod HIB. Oni proučavaju normovolemične hipertenzivne bolesnike sa HIB i utvrđuju da je *simpatička* aktivnost neadekvatno povišena merenjem mišićne *simpatičke* nervne aktivnosti.

Bubrežne parenhimske ili bubrežne vaskularne bolesti mogu biti uzrok povišene *sim-*

patičke aktivnosti.

Pokazano je da ishemija bubrega aktivira *simpatikus* oslobađanjem adenozina [48, 49]. Katholi i sar. [50] su davali infuziju adenozina u bubrežnu arteriju pasa i utvrdili da on povećava aktivnost *simpatikusa*, a potom i krvni pritisak. Druge studije na životinjama su pokazale da snižen krvni protok ka aferentnoj arterioli povećava *simpatičku* aktivnost u aferentnoj arterioli i posledično povišen krvni pritisak [51]. Aktivacija *simpatikusa* je kompenzatorni mehanizam u cilju povećanja perfuzije u bubrezima povećanjem retencije natrijuma i efektivnog pritiska u bubregu.

Međutim, hronično povišena *simpatička* aktivnost doprinosi oštećenju krvnih sudova tako što prouzrokuje proliferaciju glatkih mišića krvnih sudova i adventicijalnih fibroblasta i utiče na remodelovanje vaskularnog endotelijuma [52]. Ovo može voditi razvitku ateroskleroze u krvnim sudovima bubrega i daljoj progresiji HIB. Dalje potencijalno mesto oštećenja povećanom *simpatičkom* aktivnosti mogu biti podociti glomerula. Podociti sadrže adrenergičke receptore i oštećenje tih struktura može inicirati glomerulsku sklerozu [53]. Tako, oštećenje bubrega može biti posledica *simpatikusom* posredovane hipertenzije ili preko povišene adrenergičke aktivnosti u tkivima bubrega [54].

Endotelin je vazokonstriktor koji se vezuje za dva različita receptora ETAR i ETBR. Oba su nađena u ćelijama glatkih mišića, a samo ETBR u endotelnim i tubulskim ćelijama bubrega. U ćelijama glatkih mišića endotelin se vezuje za oba receptora uzrokujući vazokonstrikciju [55]. Suprotno, aktivacija ETBR receptora u endotelnim ćelijama uzrokuje vazodilataciju [56]. U normalnom bubregu endotelin favorizuje vazodilataciju. Endotelin se produkuje u sabirnim kanalčićima bubrega kao odgovor na povišen perfuzioni pritisak ili opterećenje solju [57]. Vezivanje endotelina za ETBR indukuje natriurezu u sabirnim kanalčićima inhibicijom Na-K ATPazne pumpe što ima za posledicu ekskreciju natrijuma [58]. Vezivanje endotelina za ETBR stimuliše NO sintetazu (NOS) da oslobađa NO i uzrokuje vazodilataciju [59]. U HIB postoji povećana produkcija intrarenalnog i ekstrarenalnog endotelina i smanjen klirens endotelina od strane bubrega [60]. Tako postoji neravnoteža između ETBR vazodilatatora i ETAR vazokonstriktora te se favorizuje

vazokonstrikcija. Ovo vodi aktivaciji RAAS i retenciji natrijuma što ima za posledicu porast krvnog pritiska.

NO je odgovoran za vazodilaciju krvnih sudova glatkih mišića, ali on, takođe, reguliše ekskreciju natrijuma i vode, bubrežni protok krvi, sekreciju renina i JGF [61]. NO se stvara iz L-arginina u endotelnim i epitelnim ćelijama bubrega uz pomoć enzima NOS [62]. Asimetrični dimethylarginine (ADMA) inhibira NOS i tako smanjuje produkciju NO [63]. U zdravim bubrezima, povećanje unosa soli stimuliše oslobađanje NO iz endotelnih ćelija. NO tada indukuje natriurezu preko dilatacije aferentne arteriole i tako održava normalan krvni pritisak [64]. Produkcija bubrežnog NO opada posle akutnog oštećenja bubrega zahvaljujući smanjenoj ekspresiji NOS u oštećenim endotelnim ćelijama [61]. Povećan unos soli je udružen sa niskim nivoom NO, koji može doprineti nastanku hipertenzije zavisne od unosa soli kod ljudi. Ovo može biti posledica povećane koncentracije ADMA što vodi supresiji aktivnosti NOS u endotelnim ćelijama [65]. ADMA se stvara uz pomoć enzima protein metiltransferaze (PRMT) i metaboliše uz pomoć NGNG-dimetilarginin metilaminohidrolaze ili DDAH [66]. U HIB, nivo ADMA je povišen zbog povećanja ekspresije PRMT, smanjenja DDAH [63] ili smanjenja ADMA klirensa [67]. Tako, ukoliko dođe do opterećenja solju kod bolesnika sa HIB, nizak nivo NO može izazvati vazokonstrikciju i retenciju natrijuma vodeći povećanju krvnog pritiska.

Angiotenzin II je dobro poznati regulator balansa natrijuma i vaskularnog pritiska. Kao posledica smanjenja ekstraćelijske zapremine i bubrežnog protoka krvi, prekursor renina, prorenin se pretvara u renin u jukstaglomerularnim ćelijama aferentne arteriole. Renin se tada oslobađa u plazmu pretvarajući Angiotenzin u Angiotenzin I, a on se kasnije pretvara u Angiotenzin II uz pomoć angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) u bubrezima i plućima [11]. Ang II deluje na Tip 1 angiotenzinskih receptora (AT1) vodeći perifernoj vazokonstrikciji.

Proučavanja Coffman-a i Crowly-a [24] potvrđuju da AT1 receptori nisu samo nađeni u tkivu bubrega već i u nebubrežnom tkivu. Većina AT1 receptora je nađena u bubrezima i oni su odgovorni za razvitak hipertenzije kod pacova, dok periferni AT1 nisu. Iako je Ang II

nađen i sistemski i intrarenalno, bubrezi imaju mogućnost stvaranja Ang II u proksimalnim tubulima gde on može delovati kao parakrini faktor [68]. Gonzales i sar. [69] opisuju da hronična infuzija Ang II miševima značajno povećava intrarenalni Ang II preko ACE aktivnosti unutar bubrega. Tako se može zaključiti da intrarenalni Ang II deluje uglavnom preko AT1 receptora u bubregu uzrokujući povećanje pritiska usled smanjenog izlučivanja natrijuma, dok je doprinos ekstrabubrežnog tkiva u ovom slučaju mali.

Glavni mehanizam Ang II u reapsorpciji natrijuma je stimulacija Na-H izmenjivača i kontratransporta Na-HCO₃ u proksimalnim savijenim kanalićima. Sem toga, on stimuliše oslobađanje aldosterona iz kore nadbubrežne žlezde koji deluje na mineralokortikoidne receptore u sabirnim kanalićima što ima za posledicu retenciju natrijuma. Ang II vrši vazokonstrikciju aferentne i eferentne arteriole što vodi smanjenju JGF i autoregulaciji tubuloglomerularnim mehanizmom povratne sprege u ćelijama makule dense [16]. On je uključen u natriurezu izazvanu pritiskom. Hall i sar. [70] pokazuju da hronična infuzija Ang II povećava arteriolarni pritisak uglavnom preko povećane reapsorpcije natrijuma u proksimalnim tubulima. Ang II indukuje i simpatički izliv iz mozga. Čak šta više, Ang II se vezuje za neuronske AT1 receptore u paraventricularnim jedrima stimulišući simpatički sistem preko transkripcije faktora NFκB i doprinosi porastu krvnog pritiska [71].

Pored balansa natrijuma i tonusa krvnih sudova, Ang II ima značajnu ulogu u indukciji inflamacije. Kada se Ang II veže za AT1 receptore u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova on stimuliše nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) oksidazu koja formira reaktivne oksigenske vrste. Ang II takođe stimuliše oslobađanje citokina i utiče na infiltraciju makrofaga u tkivo bubrega što vodi fibrozi [72]. Liao i sar. [73] pokazuju da monocitni hemotraktantni protein deluje na monocitni hemokini receptor što vodi inflamaciji, dok nedostatak ovih receptora kod miševa pokazuje značajno manje oštećenje bubrega kada se daje sa Ang II. Sem toga Ang II je stimulator TNF alfa preko makrofaga i vazokonstriktora tromboksana [74]. I na kraju, davanje Ang II utiče na formiranje superoksida što vodi smanjenju nivoa NO, vazokonstrikciji i daljem oštećenju

tubulointercijuma [75].

Hipertenzija, HIB i inflamacija su povezane centralnim faktorom - Ang II. Kod SHR, podatak o zapaljenju bubrega je utvrđen pre nego što se razvije hipertenzija. Inflamacija tubulointercijuma stimuliše intrarenalno stvaranja Ang II što za posledicu ima retenciju natrijuma i oštećenu (pritiskom izazvanu) natriurezu vodeći povećanju krvnog pritiska. A hipertenzija sama za sebe uzrokuje oksidativni stres koji dejstvom na endotelijum stvara novi stimulus za oslobađanje Ang II [76,77].

Renin ograničava produkciju Ang II [78]. Oslobađanje renina stimuliše simpatikus, a inhibira preko negativnog mehanizma povratne sprege Ang II - aldosteron ili povećan protok ka ćelijama makule dense [11]. I renin i prorenin se vezuju za proteinske receptore u ćelijama glatkih mišića krvnih sudova, tubulima bubrega i sabirnim kanalićima [79]. Huang i sar. [80] utvrđuju da aktivacija proreninskih receptora vodi TGF beta indukovanoj fibrozi. Sem toga, renin i prorenin mogu delovati nezavisno od Ang II vodeći daljem oštećenju bubrega. Mercure i sar. [81] opisuju da prorenin indukuje fibrozu bubrega preko aktivacije Ang II umesto samog prorenina. Tako je uloga renin/prorenin i njihovih efekata na proreninske receptore još uvek nerazjašnjena i zahteva dalje ispitivanje.

Aldosteron uzrokuje reapsorpciju natrijuma vezivanjem za mineralokortikoidne receptore na glavnim ćelijama koje se nalaze u distalnim savijenim kanalićima. Aldosteron može oštetiti mezangijske ćelije, fibroblaste i podocyte vodeći progresivnom oštećenju bubrega preko inflamacije i fibroze [82]. Aldosteronski receptori nađeni su u vaskularnom i endotelijalnom tkivu. Aldosteron može uticati na konstrikciju aferentne i eferentne arteriole bubrega. Infuzija aldosterona pacovima rezultuje oštećenju relaksacije endotelnih ćelija. Međutim, dejstvo aldosterona je vazokonstrikcija, ali i vazodilatacija u zavisnosti od kratkotrajnog ili dugotrajnog dejstva koje zavisi od tipa ćelija na koje deluje [83]. U slučaju gde je produkcija NO oštećena kao u HIB, aldosteron može voditi povećanju vaskularnog tonusa.

Dejstvo hronične bubrežne insuficijencije na kardiovaskularni sistem

Smanjenje JGF je povezano sa povišenim KV

morbiditetom i mortalitetom. Ninomiya i sar. [84] u studiji od 30657 ispitanika bez KVS bolesti i bez HIB, nalaze da osobe sa JGF manjom od 60 ml/min/1,73 m² imaju čak 57% veći rizik od KV događaja nego oni sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Hipertenzija nastala kao posledica bubrežnog oštećenja ima glavnu ulogu u KV oštećenjima uključujući i hipertrofiju levog srca (LVH) [85,86]. Kod bolesnika sa HIB, aktivacija RAAS i simpatikusa, retencija natrijuma i endotelijalna disfunkcija zajedno doprinose nastanku i održavanju hipertenzije. LVH je česta kod bolesnika sa HIB i koreliše sa pogoršanjem bubrežne funkcije. Levin i sar. [87] nalaze da je prevalenca LVH 38,9% kod bolesnika sa HIB: 26,7% kod osoba sa JGF > 50 ml/min, 30,8% kod osoba sa JGF od 25 do 49 ml/min, i 45,2% kod onih sa JGF < od 25 ml/min. Međutim, teško je razlikovati da li je LVH posledica HIB ili bubregom izazvane hipertenzije.

Proteinurija (naročito odnos albumina u urinu/kreatinin > 300 mg/g), je marker oštećenja bubrega i predstavlja nezavisni KV faktor rizika. Astor i sar. [88] u studiji na 14586 bolesnika, nalaze da je proteinurija nezavisni faktor rizika za KV smrt i svih uzroka mortaliteta u opštoj populaciji. Sem toga, povećana albuminurija je udružena sa povećanim KV rizikom kod bolesnika sa različitim stepenom oštećenja JGF.

HIB se povezuje sa KV bolestima preko nekoliko mehanizama od kojih svi vode endotelijalnoj disfunkciji, remodelovanju krvnih sudova i aterosklerozi. U HIB je povećana aktivnost RAAS, ali i inflamacija, oksidativni stres, ADMA i smanjena produkcija NO. Sem toga, HIB udružena dislipidemijom i vaskularnim kalcifikacijama doprinosi pojavi koronarne bolesti srca. Pored toga KV bolesti za sebe predstavljaju nezavisni faktor rizika za razvitak i progresiju HIB [31].

Zaključak

Brojne kliničke, eksperimentalne i genetske studije ukazuju na važnu ulogu bubrega u razvitku hipertenzije kako kod životinja tako i ljudi. Zadržavanje soli nema samo ulogu u smislu pojave hipertenzije usled povećanja ekstracelularnog volumena već i preko oštećenja bubrega. Ang II je glavni medijator u hipertenziji

ziji indukovanoj bubrezima koji vodi daljem oštećenju bubrega i daljem porastu krvnog pritiska. Povećana aktivnost simpatikusa kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom bubrega ne vodi samo povećanju krvnog pritiska već i vaskularnom i parenhimskom oštećenju bubrega. I na kraju, kod bolesnika hroničnom insuficijencijom bubrega disbalans između

vazokonstriktora (endotelin) i vazodilatatora (NO) vodi retenciji natrijuma i vazokonstrukciji usled hronične aktivacije RAAS. Pored svega objašnjenog postoji još veliki broj pitanja o odnosa hipertenzije i bolesti bubrega na koje u budućnosti treba odgovoriti.

Autor izjavljuje da nema sukob interesa.
The author declares no conflicts of interest.

Literatura

- Ong KL, Cheung BM, Man YD, Lau CP, Lam KSL. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007;49:69-75.
- Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute. Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension* 2003;41:1178-1179.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch C, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266.
- Din-Dzietham R, Liu J, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys from 2002. *Circulation* 2007;116:1488-1496.
- Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2618-2622.
- Tracy RE, Mercante DE, Moncada A, Berenson G. Quantification of hypertensive nephrosclerosis on an objective rational scale of measure in adults and children. *Am J Clin Pathol* 1986;85:312-318.
- Ridao N, Luno J, de Vinuesa SG, Gomez F, Tejedor A, Velderrabano F, et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(Suppl 1):70-73.
- Agarwal R, Martin A. Correlates of systolic hypertension in patients with chronic kidney disease. *Hypertension* 2005;46:514-520.
- Jovanović BD. Uloga bubrega u nastanku hipertenzije. U: Djukanović Lj, Ležaić V, Dimković N, urednici. Hipertenzija i hronična bolest bubrega. Monografije naučnih skupova AMN SLD 2010;1:12-29.
- Huang CL, Kuo E, Toto RD. WNK kinases and essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:133-137.
- Lev-Ran A, Porta M. Salt and hypertension: a phylogenetic perspective. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:118-131.
- Hsu CY, McCulloch, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of End Stage Renal Disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-928.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. for the AIPRD Study Group. Progression of chronic disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 2000;139:244-52.
- Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens* 2014;28(2):74-79
- Tracy RE. The heterogeneity of vascular findings in the kidneys of patients with benign essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1634-1639.
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002;374:797-805.
- Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975;36:692-696.
- Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, Giovanetti AM, Pagetti D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:435-448.
- Retting R, Folberth C, Stauss H, Kopf D, Waldherr R, Unger T. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. *Am J Physiol* 1990;258:F606-F611.
- Strandgaard S, Hansen U. Hypertension in renal allograft recipients may be conveyed by cadaveric kidneys from donors with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 1986;292:1041-1044.
- Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Whelchel JD, Jones P, Diethelm AG. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309:1009-1015.
- van HooftIMS, Grobbee DE, Derkx FHM, de Leeuw P, Schalekamp MADH, Hofman A. Renal hemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive parents. *N Engl J Med* 1991;324:1305-1311.
- Coffman TM, Crowley SD. Kidney in hypertension - Gyton Redux. *Hypertension* 2008;51:811-816.
- Rüster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. *Semin Nephrol* 2013;33(1):44-53.
- Herichova I, Szantooova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. *Endocr Regul* 2013;47(1):39-45.
- Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener H, Macgregor G. Links between dietary salt like intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;85:679-715.
- Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101-108.
- Zandi-Nejad K, Luyckx V, Brenner B. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006;47:502-8.
- Liew G, Wang J, Duncan B, Klein R, Sharrett AR, Brancati F et al. Low birth weight in associated with narrower arterioles in adults. *Hypertension* 2008;51:933-938.
- Lubanski MS, McCollough. Kidney's role in hypertension. *Minerva Cardioangiologica* 2009;57:743-759.
- Montani JP, Van Vliet BN. Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. *Exp Physiol* 2009;94:382-388.
- Gyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1990;259:R865-R877.
- Smyth A, O'Donnell MJ, Yusuf S, Clase CM, Teo KK, Canavan M, Reddan DN, Mann JF. Sodium Intake and Renal Outcomes: A Systematic Review. *Am J Hypertens* 2014; Feb 7 (in press)
- Blaustein MP, Zhang J, Chen I, Hamilton BP. How does salt retention raise blood pressure? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R514-523.
- Skov K, Mulvany MJ. Structure of renal afferent arterioles in the pathogenesis of hypertension. *Acta Scand* 2004;18:397-405.
- Yu H, Burrell L, Black J, Wu LL, Dilley RJ, Cooper ME, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998;98:2621-2628.
- Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Kathol T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000;101:856-861.
- Sanders P. Vascular consequences of dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F237-F243.
- Johnson R, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:326-330.
- Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells, and salt-sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F606-F661.
- Yu H. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003;163:1417-1429.
- Ballew JR, Fink GD. Role of endothelin ETB receptor activation in angiotensin II induced hypertension: Effects of salt intake. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2218-H2225.
- Fink G. Sympathetic Activity, vascular capacitance, and long term regulation of arterial pressure. *Hypertension* 2009;53:307-312.
- Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney Int* 2009;76:366-370.
- Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in renal failure. *Kidney Int* 2000;57(Suppl 75):S2-S6.
- Klein I, Ligtenberg G, Neumann J, Oey PL, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:3239-3244.
- Thomas P, Dasgupta I. The role of the kidney and the sympathetic nervous system in hypertension. *Pediatr Nephrol* 2014; Mar 8.
- de Jager RL, Blankestijn PJ. Pathophysiology I: the kidney and the sympathetic nervous system. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl R:R42-47.

50. Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 1984;2:349-359.
51. Faber J, Brody M. Afferent renal nerve dependent hypertension following acute renal artery stenosis in the conscious rat. *Cir Res* 1985;57:676-688.
52. Erami C, Zhang H, Ho JG, French DM, Faber JE. Alpha(1)-adrenoreceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1577-H87.
53. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687-697.
54. Larsen R, Thorp A, Schlaich M. Regulation of the sympathetic nervous system by the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:61-68.
55. Dhaun N, Goddard J, Kohan D, Pollock DM, Schiffrin EL, Webb DJ. Role of endothelin-1 in clinical hypertension. *Hypertension* 2008;52:452.
56. Verhaar MC, Strachan FE, Newby DE, Cruden NL, Koomans HA, Rabelink TJ, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation* 1998;97:752-756.
57. Schneider M, Ge Y, Pollock D, Pollock J, Kohan D. Collecting duct-derived endothelin regulates arterial pressure and Na excretion via nitric oxide. *Hypertension* 2008;51:1605.
58. Ge Y, Bagnall A, Stricklett PK, Strait K, Webb DJ, Kotelevtsev Y et al. Collecting duct-specific knockout of the endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol* 2006;291:1274-1280.
59. Stricklett PK, Hughes AK, Kohan DE. Endothelin-1 stimulates NO production and inhibits cAMP accumulation in rat inner medullary collecting duct through independent pathways. *Am J Physiol* 2006;290:F135-F39.
60. Goddard J, Johnston NR, Cumming AD, Webb DJ. Fractional urinary excretion of endothelin-1 is reduced by acute ETB receptor blockade. *Am J Physiol* 2007;293:1433-1438.
61. Kwon O, Hong SM, Ramesh G. Diminished NO gene-expression by injured endothelium and loss of macula densa nNOS may contribute to sustained acute kidney injury after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F25-F33.
62. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, Markovic M, Kuebler WM, Erben RG. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol* 2014;28:53-64.
63. Matsuguma K, Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaneyuki U, Shibata R, et al. Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2176-2183.
64. Shultz PJ, Tolins JP. Adaptation to increased dietary salt intake in the rat. Role of endogenous nitric oxide. *J Clin Invest* 1993;91:642-650.
65. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension. *Circulation* 2000;101:856.
66. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 1999;43:542-8.
67. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572-575.
68. Navar LG, Imig JD, Zou L, Wang CT. Intrarenal production of angiotensin II. *Semin Nephrol* 1997;17:412-422.
69. Gonzalez-Villalobos RA, Satou R, Seth DM, Semprun-Prieto L, Katsurada A, Kobori H, et al. Angiotensin Converting Enzyme Derived Angiotensin II Formation During Angiotensin II Induced Hypertension. *Hypertension* 2009;53:351-355.
70. Hall JE, MW Brands, JR Henegar. Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl 12):S258-S265.
71. Kang YM, Ma Y, Zheng JP, Elks C, Sriramula S, Yang ZM, Francis J. Brain nuclear factor kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2009;82:503-512.
72. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, et al. Renal injury from angiotensin II mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464-474.
73. Liao TD, Yang XP, Liu YH, Shesely E, Cavasin MA, Kuziel WA, et al. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II induced hypertension. *Hypertension* 2008;52:256-263.
74. Vagnes OB, Iversen BM, Arendshorst WJ. Short term angiotensin II produces renal vasoconstriction independent of TP receptor activation and TxA2/isoprostane production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F860-f867.
75. Ponnuchamy B, Khalil RA. Cellular mediators of renal vascular dysfunction in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:R1001-R1008.
76. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:260-263.
77. Jovanović D.B. Sistem renin-angiotenzin-aldosteron i hronična insuficijencija bubrega. *Srp Arh Celok Lek* 2000;1-2: 42-49.
78. Sarafidis PA, Bakris GL. Renin inhibition in patients with chronic kidney disease: Is it conclusively non-indicated? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014;15:97-98.
79. Nguyen G. Renin&prorenin receptors. *Kidney Int* 2006;69:1503-1506.
80. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69:105-113.
81. Mercure C, Prescott G, Lacombe MJ, Silversides DW, Reudelhuber TL. Chronic increases in circulating prorenin are not associated with renal or cardiac pathologies. *Hypertension* 2009;53:1062-1069.
82. Becker GJ, Hewitson TD, Chrysostomou A. Aldosterone in clinical nephrology old hormone, new questions. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2316-2321.
83. Schmidt BMW, Sammer U, Fleischmann I, Schlaich M, Delles C, Schmieder R. Rapid nongenomic effects of aldosterone on the renal vasculature in humans. *Hypertension* 2006;47:650.
84. Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, et al. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan arteriosclerosis longitudinal study. *Circulation* 2008;118:2694-2701.
85. Mitchell A. Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention. Arterial hypertension and chronic kidney disease. *MMW Fortschr Med* 2013;155:55-57.
86. Kadappu KK, Kuncoro AS, Hee L, Aravindan A, Spicer ST, Suryanarayanan G, Xuan W, Boyd A, French JK, Thomas L. Chronic Kidney Disease is Independently Associated with Alterations in Left Atrial Function. *Echocardiography* 2014 Jan 22. doi: 10.1111/echo.12503.
87. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-354.
88. Astor B, Hallan S, Miller E, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008;167:1226-1234.

Kidney and hypertension

Dijana B. Jovanović

Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia
Clinic of Nephrology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Whether hypertension is the cause or effect of kidney disease is the long lasting question which has to be discussed in future. Together these two diseases have become epidemics in present society and are associated with the increased risk of cardiovascular diseases. Over the last several decades multiple clinical, experimental and genetic studies have shown the kidney to be an important determinant of the essential hypertension. However, little is known about the direct mechanisms by which the kidney induces hypertension or why the blood pressure tends to rise in patients with chronic kidney disease. This paper described pathophysiology of the essential hypertension and its relationship to chronic kidney disease and cardiovascular disease. Particular focus has been drawn to effects of the renal sodium handling, renin angiotensin aldosterone system, the sympathetic system, as well as mediators of the vascular tone in development of kidney-induced hypertension. In addition, the mediators initiating and maintaining the progression of chronic kidney disease and the interrelation of these factors and development of hypertension have been discussed.

Keywords: essential hypertension, chronic kidney disease, cardiovascular disease