

# Važnost antagonista mineralokortikoidnih receptora u terapiji rezistentne hipertenzije

---

**Legović, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:362511>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2020-11-30**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Legović**

**Važnost antagonista mineralokortikoidnih  
receptora u terapiji rezistentne hipertenzije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice „Merkur“, u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu, pod vodstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

ACEI	Inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima, eng. Angiotensin converting enzyme inhibitor
ACTH	Adrenokortikotropni hormon, eng. Adrenocorticotrophic hormone
AIP	Proteini inducirani aldosteronom, eng. Aldosterone induced proteins
AMBP	Ambulatorni krvni tlak, eng. Ambulatory Blood Pressure
ARB	Blokator receptora angiotenzina II, eng. Angiotensin II receptor blocker
DAG	Diacilglicerol, eng. Diacylglycerol
ENaC	Epitelni natrijevi kanali, eng. Epithelial Sodium Channels
HSP	Heat shock protein
IP3	Inozitol-3-fosfat, eng. Inositol-3-phosphate
IPYK	Intermedijarna tirozin kinaza, eng. Intermediate tyrosine kinase
KBB	Kronična bubrežna bolest
Ki-Ras	Kirsten Ras GTP vezajući protein, eng. Kirsten Ras GTP binding protein
LBD	Domena na koju se veže ligand, eng. Ligand binding domain
MR	Mineralokortikoidni receptor, eng. Mineralocorticoid receptor
MRA	Antagonist mineralokortikoidnih receptora, eng. Mineralocorticoid receptor antagonist
NSAR	Nesteroidni antireumatici, eng. Nonsteroid antireumatics
OSA syndrome	Sindrom apneje u snu, eng. Obstructive sleep apnea syndrome
PKC	Protein kinaza C, eng. Protein kinase C
PLC	Fosfolipaza C, eng. Phospholipase C
RAS	Renin – angiotenzin sustav

RH	Rezistentna hipertenzija, eng. Resistant hypertension
SGK	Kinaza inducirana serumom i glukokortikoidima, eng. Serum and glucocorticoid inducible kinase
SRE	Element steroidnog odgovora, eng. Steroid response element
StAR	Akutni regulatorni protein steroidogeneze, eng. Steroidogenic acute regulatory protein

# Sadržaj

Sažetak .....	
Summary .....	
1. Uvod .....	1
2. Aldosteron i mineralokortikoidni receptori .....	1
2.1 Sinteza aldosterona.....	2
2.2 Genomsko i ne genomsko djelovanje aldosterona .....	2
2.3 Mjesta djelovanja aldosterona.....	4
3. Uloga antagonista mineralokortikoidnih receptora .....	5
4. Istraživanje „PATHWAY-2“ .....	6
5. Algoritam obrade bolesnika s RH.....	7
.....	9
6. Zaključci.....	11
7. Zahvale .....	12
8. Literatura.....	13
9. Životopis .....	16

## **Sažetak**

### **Važnost antagonista mineralokortikoidnih receptora u liječenju rezistentne hipertenzije**

**Ana Legović**

Prevalencija rezistentne hipertenzije (RH) se kreće između 10-30%, a povezana je s višim rizikom oštećenja bubrega i kardiovaskularnog sustava. Patofiziologija RH je povezana s povišenom razinom aldosterona zbog čega antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MRA) u terapiji igraju važnu ulogu.

Aldosteron je hormon nadbubrežne žlijezde koji se stvara i izlučuje na poticaj angiotenzina II, adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kalija. Vežanjem za mineralokortikoidne receptore (MR) potiče transkripciju i ekspresiju natrijevih kanala (ENaC) koji resorbiraju natrij, a radi osmotske ravnoteže resorbira se i voda i time dolazi do hipervolemije i hipertenzije.

U više istraživanja, među kojima je najvažnije PATHWAY-2, je dokazano da spironolakton kao dodatak na inicijalnu trojnu terapiju (blokatori renin-angiotenzin sustava, diuretici i blokatori kalcijevih kanala) snizuje sistolički krvni tlak <135mmHg u 60% pacijenata.

Osim spironolaktona, isti učinak ima i drugi lijek skupine MRA, eplerenon. Prije propisivanja ovih lijekova, važno je procijeniti bubrežnu funkciju pacijenata zbog mogućeg rizika od hiperkalijemije.

Ključne riječi: rezistentna hipertenzija, aldosteron, spironolakton

## **Summary**

### **The importance of mineralocorticoid antagonists in therapy of resistant hypertension**

**Ana Legović**

The prevalence of resistant hypertension ( RH ) is ranging between 10-30 % , and is associated with a higher risk of kidney and cardiovascular system damage.

Pathophysiology of RH is associated with increased levels of aldosterone and because of that, antagonists of mineralocorticoid receptors play significant role in therapy.

Aldosterone is an adrenal hormone which is produced and secreted on the stimulus of angiotensin II, adrenocortical hormone (ACTH) and potassium. It stimulates transcription and expression of sodium channels (ENaC) by binding to mineralocorticoid receptors (MR). These channels absorb sodium, and because of osmotic balance, water is absorbed too thus causing hypervolemia and hypertension.

There have been many researches, in which PATHWAY-2 is the most important, that prove adding spironolactone to initial therapy (renine-angiotensine blockers, diuretics and calcium channel blockers) lowers systolic blood pressure <135mmHg in 60% of patients.

Except spironolactone, the same effect has another drug from MRA group, eplerenone. Before prescribing these drugs, it is important to evaluate renal function because of possible risk of hyperkalemia.

Key words: resistant hypertension, aldosterone, spironolactone



## **1. Uvod**

Rezistentna hipertenzija (RH) je relativno čest problem u kliničkoj praksi, smatra se da se prevalencija kreće između 10-30% pacijenata s hipertenzijom, a povezana je s lošijim kardiovaskularnim i bubrežnim ishodom.

RH se definira kao tlak  $>140/90$  mmHg za populaciju nedijabetičara te  $>140/85$  mmHg za populaciju dijabetičara unatoč liječenju inicijalnom trojnom terapijom (RAS blokatori – ACEI i ARB, blokatori kalcijevih kanala i tiazidski diuretici) i primjerenom promjenom životnog stila u razdoblju od barem 4 tjedna.

Rizični čimbenici za razvitak RH su centralna pretilost, starija dob, dijabetes, sindrom apneje u snu (OSA syndrome), kronična bubrežna bolest, hipertrofija lijevog ventrikula, poremećaji raspoloženja, konzumacija soli u velikim količinama, pretjerana aktivacija simpatičkog autonomnog sustava i relativni ili apsolutni višak aldosterona (Sica 2011). Upravo povišene razine aldosterona i učinak antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA), tema su ovog rada.

## **2. Aldosteron i mineralokortikoidni receptori**

Da bi se objasnila uloga antagonista MR u snižavanju tlaka, potrebno je prvo razjasniti učinak aldosterona u tijelu. Aldosteron igra ključnu ulogu u homeostazi elektrolita i vode u tijelu, regulaciji krvnoga tlaka i remodeliranju kardiovaskularnog sustava.

## **2.1 Sinteza aldosterona**

Aldosteron se sintetizira iz kolesterola u stanicama zone glomeruloze u nadbubrežnoj žlijezdi. Poticaj za stvaranje i otpuštanje aldosterona su promjena koncentracije kalija, angiotenzin II i adrenokortikotropni hormon (ACTH). Sama sinteza aldosterona se odvija u dvije faze, akutnoj i odgođenoj. Akutnu fazu regulira protein StAR (steroidogenic acute regulatory protein) koji je odgovoran za dostavu kolesterola na unutarnju mitohondrijsku membranu. Kalij, ACTH i angiotenzin II putem sekundarnih glasnika reguliraju fosforilaciju i ekspresiju StAR proteina. Odgođena ili kronična faza sinteze aldosterona je regulirana putem enzima na mitohondrijskoj membrani, a limitirajući čimbenik te faze je aldosteron sintaza – CYP11B2 (Bollag 2014).

## **2.2 Genomsko i ne genomsko djelovanje aldosterona**

Postoje mnoga istraživanja o učincima aldosterona i do sada je utvrđeno njegovo dvojako djelovanje. Vezanjem na mineralokortikoidne receptore (MR) utječe na transkripciju i translaciju i to djelovanje se naziva genomsko te drugo, ne genomsko koje se ostvaruje putem membranskih receptora.

MR su intracelularni citoplazmatski receptori koji spadaju u porodicu transkripcijskih faktora ovisnih o ligandu. Sam receptor se sastoji od 3 domene, N-terminalni kraj koji ima funkciju aktivacije transkripcije, središnji dio je domena koje se veže na specifični dio DNK ciljanih gena (SRE – steroid response element) i C-terminalni kraj na koji se aldosteron veže (LBD – ligand binding domain) (Fuller et al 2011). U inaktivnom stanju

na receptor su vezani HSP (heat-shock proteins) koji mu onemogućuju vezanje na SRE, a nakon što se aldosteron veže za receptor, dolazi do otpuštanja HSP i konformacijske promjene receptora te se translocira u jezgru i veže na određenu sekvencu DNA. Na taj način započinje transkripcija i konačna mRNA se prenosi na ribosome gdje se sintetiziraju proteini inducirani aldosteronom (AIP – aldosterone induced proteins) (<https://www.qiagen.com/dk/shop/genes-and-pathways/pathway-details/?pwid=24>). Inducira se ekspresija Na<sup>+</sup> kanala, K<sup>+</sup> kanala, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-aze, luminalnog Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiportera, ali samo u proksimalnom kolonu i luminalnog Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> kotransportera osjetljivog na tijazide u distalnim tubulima nefrona. S obzirom da se proteini moraju sintetizirati, ova faza djeluje s odgodom od >2.5 sata pa se zato naziva kasna faza.

Rana, ne genomska faza počinje s manjom odgodom od 20 – 60 minuta i tada se aktiviraju već postojeći kanali i pumpe koji posljedično povećavaju sveukupni kapacitet transporta stanice (Booth et al 2002). Ova faza djeluje preko sekundarnih glasnika stanice: Intermedijarna tirozin kinaza (IPYK), Fosfolipaza – C (PLC), Inozitol trifosfat (IP3), Diacilglicerol (DAG), Protein kinaza – C (PKC) i povećanje slobodnog intracelularnog kalcija (Falkenstein et al 2000).

Signalne kaskade koje su pokrenute putem sekundarnih glasnika djeluju na fosforilaciju postojećih natrijskih kanala na membrani ili utječu na njihovu ekspresiju putem fosforilacije transkripcijskih faktora, međutim iako ne genomsko djelovanje aldosterona nije osjetljivo na mineralokortikoidne antagoniste (Booth et al 2002), korištenjem blokatora kalcijevih kanala blokira se povećanje slobodnog intracelularnog kalcija, a time i signalne kaskade.

Genomska i ne genomska faza su povezane putem kinaze inducirane serumom i glukokortikoidima (SGK – serum and glucocorticoid inducible kinase) i Kirsten Ras GTP vezajućim proteinom (Ki-Ras – Kirsten Ras GTP binding protein) (Verrey et al 2002). SGK i Ki-Ras spadaju u AIP, aktivira ih kaskadni niz koji započinje sa IP3, a djeluju tako da stimuliraju ENaC, SGK potiče povećanje broja ENaC na membrani epitelnih stanica, a Ki-Ras te kanale drži u otvorenom stanju. ( Dooley et al 2012, Wang et al 2001, Boldyreff & Wehling 2003)

### **2.3 Mjesta djelovanja aldosterona**

Ciljana mjesta djelovanja aldosterona u regulaciji krvnoga tlaka su epitelne stanice distalnih tubula i sabirnih kanalića nefrona i distalnog kolona (Eaton et al 2001, Stockand 2002). U tim stanicama utječe na izmjenu Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> i H<sup>+</sup> iona i na taj način održava homeostazu elektrolita. Apsorpcija Na<sup>+</sup> se odvija kroz natrijeve kanale (ENaC – Epithelial Sodium Channels) koji se nalaze na apikalnoj membrani i potom se aktivno transportira putem Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-aze na bazolateralnoj membrani (Duprez 2007). Radi osmotske ravnoteže, Na<sup>+</sup> za sobom povlači i vodu te se tako povećava i volumen cirkulirajuće krvi što u nekontroliranim uvjetima pridonosi nastanku hipertenzije.

Osim MR u epitelnim stanicama nefrona i kolona, aldosteron se veže i za MR ne epitelnih stanica u kardiomiocitima, kardijalnim fibroblastima i glatkim mišićnim stanicama u stijenkama svih krvnih žila djelujući na remodeliranje kardiovaskularnog sustava (Mihaildou & Funder 2005). U miokardu uzrokuje fibrozu, a u endotelu krvnih žila osim profibrotskog odgovora uzrokuje oksidativni stres blokirajući enzim glukoza – 6

– fosfat dehidrogenazu što rezultira upalom i hipertrofijom . Vrlo je važan utjecaj aldosterona na endotel cerebralnih krvnih žila gdje je dokazana povezanost povišenih razina aldosterona u serumu sa povećanom incidencijom cerebrovaskulatnog infarkta (Dinh et al 2012).

### **3. Uloga antagonista mineralokortikoidnih receptora**

Budući da aldosteron ima važno mjesto u patogenezi RH zbog svog vazokonstriktornog učinka i mijenjanja vaskularne popustljivosti, a i visoke prevalencije primarnog hiperaldosteronizma među pacijentima s RH, različite studije upućuju da se dodavanjem MRA značajno snižava krvni tlak (Pimenta & Calhoun, 2016). Lijekovi iz skupine MRA koji se primjenjuju su spironolakton (12.5 – 50mg) i eplerenon (25 – 50mg). Oba lijeka su jednako efektivna u snižavanju tlaka, međutim, eplerenon je selektivniji za MR zbog čega ima manje nuspojava u odnosu na spironolakton kao što su ginekomastija i/ili osjetljivost dojki i bradavica, spolne i menstrualne disfunkcije.

Važno je naglasiti da je prije uvođenja MRA u postojeću terapiju obavezno učiniti procjenu bubrežne funkcije. Ukoliko je eGFR<50 ml/L, ne preporuča se dnevna doza >25mg dnevno zbog hiperkalijemije. Povišeni rizik za razvoj hiperkalijemije čine starija dob, dijabetes i/ili KBB, dodavanje MRA na terapiju s ACEI/ARB i/ili uzimanje nesteroidnih antireumatika (NSAR)

<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10558/Rezistentna-hipertenzija-algoritam-obrade-bolesnika.html>

#### 4. Istraživanje „PATHWAY-2“

Skupina britanskih autora u sklopu Britanskog društva za hipertenziju, engl. The British Hypertension Society, provela je istraživanje koje do sada ima najjače dokaze koji govore u prilog korištenja spironolaktone za RH. Do te studije je provedena metaanaliza randomiziranih i nerandomiziranih istraživanja kojom je dobiveno da spironolaktone smanjuje tlak u RH, ali da ti dokazi nisu dovoljno jaki. (Guo & Xiao, 2015.)

Istraživanje PATHWAY-2 je randomizirani dvostruko slijepi klinički pokus, ujedno je i jedino istraživanje te vrste do sada koje je međusobno usporedilo više antihipertenzivnih lijekova na skupini od oko 300 pacijenata koji su morali zadovoljiti stroge uvjete da bi ušli u istraživanje i jedino je istraživanje koje je usporedilo učinak spironolaktone s učincima blokatorima simpatičkog sustava ( $\alpha$  i  $\beta$  blokatori) koji su alternativa spironolaktone. Studija je trajala 12 mjeseci te su bolesnici u 4 različita ciklusa terapije trajanja po 12 tjedana, uz postojeću antihipertenzivnu terapiju dobivali spironolaktone, doksazosin, bisoprolol i placebo. Usporedbom rezultata, dobiveno je da je prosječno smanjenje sistoličkog tlaka bilo značajno veće uz primjenu spironolaktone u odnosu na primjenu placeba (-8,7mmHg), doksazosina (-4,03mmHg) i bisoprolola (-4,48mmHg) (Williams et al 2015).

S obzirom na rezultate, autori su zaključili da je RH u većini slučajeva najvjerojatnije uzrokovana prekomjernom retencijom soli te da bi zbog toga dodavanje spironolaktone na postojeću antihipertenzivnu terapiju bilo učinkovito rješenje (Williams et al 2015, Xanthakis & Vasan 2013). Ukoliko je primjena spironolaktone kontraindicirana, doksazosin i bisoprolol mogu biti alternativno rješenje.

## 5. Algoritam obrade bolesnika s RH

Prije postavljanja dijagnoze hipertenzije rezistentne na medikamentoznu terapiju potrebno je provesti skrining na 3 razine da bi se isključili mogući prividni, ali i sekundarni uzroci i da se odaberu bolesnici koji bi mogli imati koristi od daljnih novih postupaka liječenja radi isključenja prividnih uzroka nakon optimizacije medikamentoznog liječenja

(<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10558/Rezistentna-hipertenzija-algoritam-obrade-bolesnika.html>, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>).

### 1. Isključivanje prividnih uzroka RH

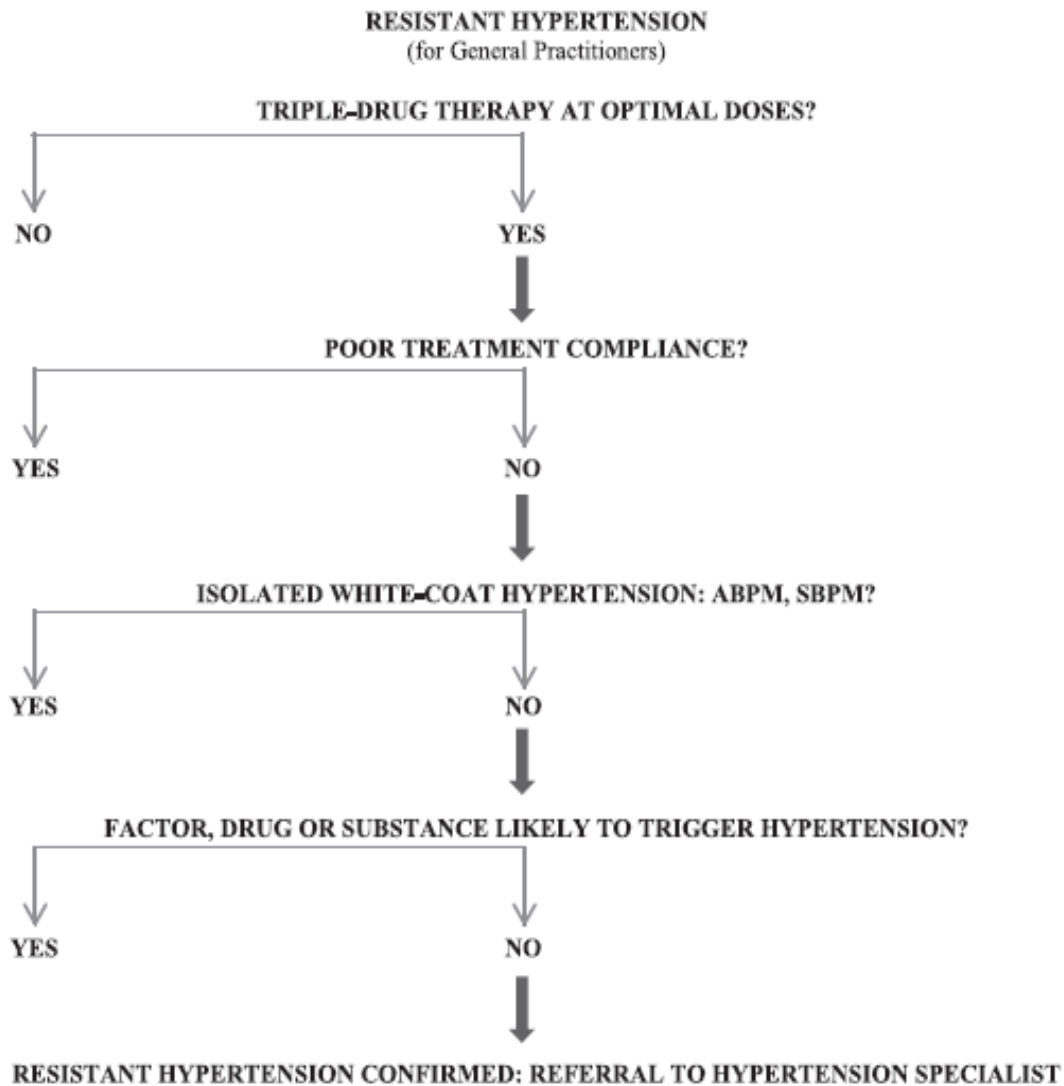
Prividni uzroci RH su nepravilno mjerenje krvnog tlaka, maskirana hipertenzija, nesuradljivost pacijenta pri uzimanju terapije i hipertenzija bijele kute. U diferencijaciji sindroma bijele kute pomaže AMPB– ambulatory blood pressure, nesuradljivost pacijenata se može kontrolirati nadzorom u izdavanju e-receptata ili pak testiranjem na metabolite u urinu, nepravilno mjerenje tlaka se može regulirati pravilnim odabirom manžete, mjerenje tlaka nakon 15 minuta mirovanja, a ne odmah po dolasku u ordinaciju (Park & Campese 2007).

### 2. Isključivanje sekundarnih uzroka

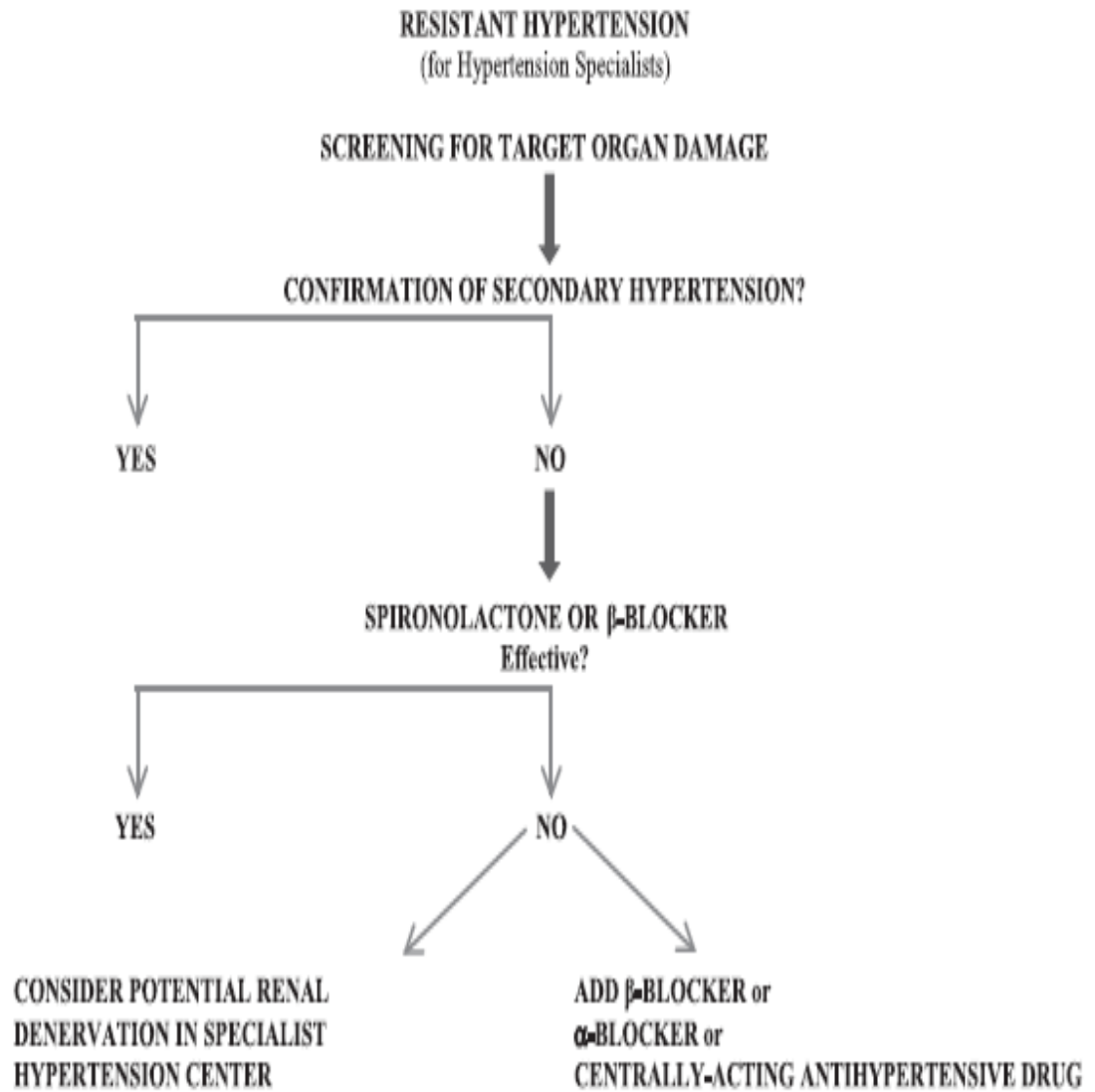
Sekundarni uzroci koji su ujedno i potencijalno lječivi su: debljina, OSA sy, primarni aldosteronizam, feokromocitom, stenoza renalne arterije, hipertireoza, hiperparatireoidizam, koarktacija aorte, Cushingov sindrom, hipertenzija inducirana lijekovima, renoparenhimna etiologija.

3. Selektiranje bolesnika koji će imati korist od daljnjih novih postupaka liječenja, a nakon optimalnog medikamentnog liječenja, odnosno dodavanje 4., 5. i 6. lijeka što je strogo individualno (<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10558/Rezistentna-hipertenzija-algoritam-obra-de-bolesnika.html>). Razmatranje provođenja interventnih postupka poput renalne denervacije koja se pokazala uspješnom u kontroliranju krvnoga tlaka (Prkačin et al 2015).





Slika 1: Algoritam obrade RH u obiteljskoj medicini. Prema: Denolle i sur. (2016), str.2



Slika 2: Algoritam obrade RH za specijaliste hipertenzije. Prema: Denolle i sur. (2016), str.2

## 6. Zaključci

S obzirom na učestalost RH među pacijentima s hipertenzijom, važno je pravodobno otkrivanje i liječenje zbog povišenog rizika oštećenja bubrega i kardiovaskularnog sustava.

Prije uvođenja MRA u terapiju je važno isključiti prividne ili sekundarne uzroke RH. Spironolakton i eplerenon su lijekovi koji se preporučuju, s time da eplerenon je podnošljiviji jer ima manje kozmetičkih nuspojava. Također je vrlo važno prije uvođenja tih lijekova procijeniti bubrežnu funkciju te sukladno nalazima eventualno smanjiti dnevnu dozu.

Ukoliko nadodana kombinirana antihipertenzivna terapija ne postiže ciljni tlak, treba razmotriti mogućnosti interventnih metoda poput renalne denervacije koja se primjenjuje u Hrvatskoj u nekoliko Centara, a koja je pokazala dodatne dugoročne dobrobiti ne samo vezano za samo sniženje krvnog tlaka.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, prim. dr. med. na povjerenju, stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

## 8. Literatura

1. Boldyreff B, Wehling M, (2003), Non-genomic actions of aldosterone: mechanisms and consequences in kidney cells, *Nephrol Dial Transplant*, 18, 1693-1695
2. Bollag WB, (2014), Regulation of aldosterone synthesis and secretion, *Compr Physiol*, 4, 1017-1055
3. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD, (2002), Aldosterone, *Adv Physiol Educ*, 26 (1-4), 8-20
4. Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel J-P, Girerd X, Herpin D, Vaïsse B, Villeneuve F, Halimi JM, (2016), Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology, *Journal of Human Hypertension*, doi: 10.1038/jhh.2015.122
5. Dinh NQ, Arumugam TV, Young MJ, Drummond GR, Sobey SG, Chrissobolis S, (2012), Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in the cerebral circulation and stroke, *Experimental and translational stroke medicine*, 4:21
6. Dooley R, Harvey BJ, Thomas W, (2012), Non-genomic actions of aldosterone: From receptors and signals to membrane targets, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 350, 223-234
7. Duprez DA, (2007), Aldosterone and the vasculature: Mechanisms mediating resistant hypertension, *The Journal of Clinical Hypertension*, 9 (1), 13-18
8. Eaton DC, Malik B, Saxena NC, Al-Khalili OK, Yue G, (2001), Mechanisms of aldosterone's action on epithelial Na<sup>+</sup> transport, *J Membr biol*, 184 (3), 313-319

9. Falkenstein E, Christ M, Feuring M, Wehling M, (2000), Specific nongenomic actions of aldosterone, *Kidney Int*, 57 (4), 1390-1394
10. Fuller PJ, Yao Y, Yang J Young MJ, (2011), Mechanisms of ligand specificity of the mineralocorticoid receptor, *J Endocrinol*, 213 (1), 15-24
11. Guo H, Xiao Q, (2015), Clinical efficacy of spironolactone for resistant hypertension: a meta analysis from randomized controlled clinical trials, *Int J Clin Exp Med*, 8(5), 7270-7278
12. <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10558/Rezistentna-hipertenzija-algoritam-obrade-bolesnika.html> (16.3.2016.)
13. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127> (17.3.2016.)
14. <https://www.qiagen.com/dk/shop/genes-and-pathways/pathway-details/?pwid=24> (17.3.2016)
15. Mihailidou AS, Funder JW, (2005), Nongenomic effects of mineralocorticoid receptor activation in the cardiovascular system, *Steroids*, 70 (5-7), 347-351
16. Park J, Campese V, (2007), Clinical Characteristics of resistant hypertension: The importance of compliance and the role of diagnostic evaluation in delineating pathogenesis, *The Journal of Clinical Hypertension*, 9 (1), 7-12
17. Pimenta E, Calhoun DA, (2016), Drug development for hypertension: Do we need another antihypertensive agent for resistant hypertension?, *Curr Hypertens Rep*, doi: 10.1007/s11906-016-0634-9
18. Prkačin I, Ćorić-Martinović V, Bulum T, Cavrić G, Đermanović-Dobrota V, Vidjak V, (2015), Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria

alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation, *Acta Clin Croat*, 54, 547-550

19. Sica DA, (2011), What is the role of aldosterone excess in resistant hypertension and how should it be investigated and treated?, *Curr Cardiol Rep*, 13, 520-526
20. Stockand JD, (2002), New ideas about aldosterone signaling in epithelia, *Am J Physiol Renal Physiol*, 282, 559-576
21. Verrey F, Pearce D, Pfeiffer R, Spindler B, Mastroberardino L, Summa V, Zecevic M, (2000), Pleiotropic action of aldosterone in epithelia mediated by transcription and post-transcription mechanisms, *Kidney Int*, 57 (4), 1277-1282
22. Wang J, Barbry P, Maiyar AC, Rozansky DJ, Bhargava A, Leong M, Firestone GL, Pearce D, (2001), SGK integrates insulin and mineralocorticoid regulation of epithelial sodium transport, *AM J Physiol Renal Physiol*, 280 (2), 303-313
23. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Kennedy Cruickshank J, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, for The British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group, (2015), Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial, *The Lancet*, 386, 2059-2068
24. Xanthakis V, Vasan RS, (2013), Aldosterone and the risk of hypertension, *Curr Hypertens Rep*, 15 (2), 102-107

## 9. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ana Legović

Datum rođenja. 22. siječnja 1992.

Mjesto rođenja: Pula, Republika Hrvatska

### OBRAZOVANJE

2010.-2016. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2006.-2010. Gimnazija i strukovna škola Jurje Dobrila Pazin

1998.-2006. OŠ Jože Šurana Višnjan, PŠ Kaštelir

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2012./2013. Demonstrator na katedri za Histologiju i Embiologiju

2015./2016. Demonstrator na katedri za Pedijatriju

2014./2015. Član Studentske sekcije za Kardiologiju

13.6.2015. prisustvovala jednodnevnoj edukaciji Kardio dan u organizaciji Studentske sekcije za Kardiologiju Medicinskog fakulteta sastavljenoj od četiri radionice: EKG, UZV, BLS, kirurško šivanje



12.3.2016 prisustvovala jednodnevnoj edukaciji Kardio dan u organizaciji Studentske sekcije za Kardiologiju Medicinskog fakulteta sastavljenoj od četiri radionice: EKG, UZV, BLS, kirurško šivanje

30.3.-2.4.2016. pohađala 12<sup>th</sup> Croatian student summit, CROSS12

1995.-2006. pohađala tečaj engleskog jezika

#### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom

Hobi: pjevanje u župnom zboru mladih