

Učinak juvenilne esencijalne arterijske hipertenzije na endotelnu dilataciju ovisnu o dušikovom oksidu u mikrocirkulacije kože

Zulumović, Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:039258>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

Magdalena Zulumović

**UČINAK JUVENILNE ESENCIJALNE
ARTERIJSKE HIPERTENZIJE NA
ENDOTELNU DILATACIJU OVISNU O
DUŠIKOVOM-OKSIDU U
MIKROCIRKULACIJI KOŽE**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

Magdalena Zulumović

**UČINAK JUVENILNE ESENCIJALNE
ARTERIJSKE HIPERTENZIJE NA
ENDOTELNU DILATACIJU OVISNU O
DUŠIKOVOM-OKSIDU U
MIKROCIRKULACIJI KOŽE**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na Katedri za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Jukić, dr. med.

Rad ima 27 listova, 2 tablice i 2 slike.

ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Jukić, dr. med. na uloženom trudu, vremenu, strpljenju i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mom malom krugu divnih ljudi koji su bili neizmjerena pomoć, podrška i izvor motivacije, posebno u teškim trenucima.

Najveće hvala mojim roditeljima i obitelji na ljubavi, strpljenju, razumijevanju, potpori i vjeri u mene tijekom cijelog mog života. Vi ste ovo omogućili.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Arterijska hipertenzija	1
1.1.1. Definicija i podjela arterijske hipertenzije.....	1
1.1.2. Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece.....	1
1.1.3. Patofiziologija hipertenzije	2
1.2. Procjena endotelne funkcije	5
2. HIPOTEZA.....	6
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	7
4. ISPITANICI I METODE	8
4.1. Ustroj studije	8
4.2. Ispitanici.....	8
4.3. Metode.....	9
4.4. Statističke metode.....	10
5. REZULTATI	11
6. RASPRAVA	15
7. ZAKLJUČAK.....	19
8. SAŽETAK.....	20
9. SUMMARY.....	21
10. LITERATURA	22
11. ŽIVOTOPIS.....	27

POPIS KRATICA

ACE inhibitor – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*)

ACh – acetilkolin

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

CRP – C-reaktivni protein

DALY – izgubljene zdrave godine života (engl. *disability adjusted life years*)

DBP – dijastolički krvni tlak (engl. *diastolic blood pressure*)

EDCF – endotelni čimbenik kontrakcije (engl. *endothelium-derived contracting factor*)

EDHF – endotelni hiperpolarizacijski čimbenik (engl. *endothelium-derived hyperpolarization factor*)

EDRF – endotelni čimbenik relaksacije (engl. *endothelium-derived relaxation factor*)

eNOS – endotelna sintaza dušikova-oksida (engl. *endothelial nitric oxide synthase*)

ET-1 – endotelin-1

HDL – lipoprotein velike gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

HT – hipertenzivna skupina ispitanika

ITM – indeks tjelesne mase

LDF – laser Doppler flowmetrija (engl. *Laser Doppler Flowmetry*)

LDL - lipoprotein male gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

LTH – lokalna termalna hiperemija

MAP – srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*)

NO – dušikov-oxid (engl. *nitric oxide*)

NT – normotenzivna skupina ispitanika

PGI₂ – prostaciklin

PORH – postokluzivna reaktivna hiperemija

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

ROS – reaktivne kisikove vrste (engl. *reactive oxygen species*)

SBP – sistolički krvni tlak (engl. *systolic blood pressure*)

SNP – natrijev nitroprusid (engl. *sodium nitroprusside*)

TXA₂ – tromboksan A₂

WHR – omjer struk/bokovi (engl. *waist-to-hip ratio*)

YYL – izgubljene godine života (engl. *years of life lost*)

1. UVOD

1.1. Arterijska hipertenzija

1.1.1. Definicija i podjela arterijske hipertenzije

Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva i Europskog društva za hipertenziju iz 2018. godine, arterijska hipertenzija se definira kao vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka ≥ 140 mmHg i/ili vrijednost dijastoličkog arterijskog tlaka ≥ 90 mmHg izmjerena u mirovanju, u liječničkoj ordinaciji (1). Procjenjuje se da je u 2019. godini 828 milijuna odraslih ljudi imalo sistolički tlak veći od 140 mmHg, što je oko 10 % tadašnje svjetske populacije. Ukupan broj osoba s arterijskom hipertenzijom povećao se tijekom zadnja tri desetljeća, uglavnom kao posljedica rasta i starenja svjetske populacije. U istom vremenskom razdoblju smanjile su se dobno standardizirane stope smrtnosti, izgubljenih godina života (engl. *years of life lost*, YLL) i izgubljenih zdravih godina života (engl. *disability adjusted life years*, DALY) povezane s hipertenzijom (2). Unatoč tome, arterijska hipertenzija je i dalje značajan javnozdravstveni problem te glavni čimbenik rizika za pobol i smrtnost u svijetu (3). U odrasloj populaciji dokazano povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti i kronične bolesti bubrega (4). Sveukupna prevalencija u odrasloj dobi iznosi 30 – 45 %, a procjenjuje se da će taj postotak još više rasti s obzirom na sve veću učestalost sjedilačkog načina života i trenutno prisutnu epidemiju pretilosti (1).

S obzirom na etiologiju, hipertenzija se može podijeliti na primarnu i sekundarnu. Esencijalna ili primarna hipertenzija je poligeniska i multifaktorijalna bolest koja nastaje kao posljedica interakcije različitih gena i okolišnih čimbenika (5). Neki od okolišnih faktora koji se povezuju s njenim nastankom su niska porođajna masa, zastoj u rastu, pretilost, pothranjenost, upalni procesi te kronična izloženost stresu (6). U 5 – 15 % slučajeva hipertenzije u podlozi je neka primarna bolest (7). Tada se radi o sekundarnoj hipertenziji koja se uglavnom prepoznaje kod djece mlađe od 12 godina. Najčešće uzročne bolesti su primarni aldosteronizam, bolesti bubrežnog parenhima, opstruktivna apneja u snu, aterosklerotska bolest i fibromuskularna displazija, a uzrok može biti i farmakoterapija (1, 8).

1.1.2. Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece

Esencijalna arterijska hipertenzija nije rijetka bolest niti u pedijatrijskoj populaciji. Prevalencija varira od 3 % kod djece rane školske dobi pa do 7 % kod adolescenata, s prisutnim trendom

rasta zadnja dva desetljeća (9). U djece mlađe od 16 godina definira se kao vrijednost sistoličkog i/ili dijastoličkog tlaka ≥ 95 . centile za spol, tjelesnu visinu i dob izmjerena u tri različita posjeta liječniku. Kod adolescenata ≥ 16 godina se primjenjuju vrijednosti kao za odrasle, odnosno sistolički arterijski tlak ≥ 140 mmHg i/ili dijastolički arterijski tlak ≥ 90 mmHg (10). Od esencijalne arterijske hipertenzije najčešće oboljevaju djeca s prekomjernom tjelesnom masom te adolescenti za vrijeme intenzivnog pubertetskog rasta (9, 11). S obzirom na to da se procjenjuje da čak 27 – 47 % pretile djece i djece s prekomjernom tjelesnom masom boluje od arterijske hipertenzije, porast prevalencije može se povezati s epidemijom pretilosti koja je prisutna u Hrvatskoj i svijetu (12). Udio djece s indeksom tjelesne mase (ITM) većim od 25 u svijetu je 1974. godine iznosio 5 %, a 2016. godine 18 % (13). U Hrvatskoj je udio takve djece u razdoblju od 2005. do 2015. godine porastao s 20.8 % na čak 34.9 % (14). Ovi podatci, kao i istraživanja koja su pokazala da hipertenzija prisutna u djetinjstvu ima prediktivnu vrijednost te je povezana je s većom vjerojatnošću nastanka hipertenzije i u odrasloj dobi (15), izravno su povezana s negativnim trendom učestalosti hipertenzije.

Esencijalna arterijska hipertenzija je kronično stanje koje s vremenom progredira i uzrokuje oštećenja brojnih organa (1, 4, 16). Već u djetinjstvu može dovesti do strukturnih promjena na srcu kao što je hipertrofija lijevog ventrikula, zadebljanja stijenke krvnih žila i do oštećenja bubrega (17, 18). Te promjene su u dječjoj dobi uglavnom asimptomatske, što je glavni razlog zbog kojeg se bolest uglavnom otkriva slučajno ili nakon pojave komplikacija. Komplikacije mogu biti izrazito teške te znatno utjecati na kvalitetu i trajanje života oboljelog (16). Uspješna antihipertenzivna terapija dovodi do regresije štetnih promjena na arterijama i srcu, nastalih kao posljedica hipertenzije (19, 20). Iz navedenih razloga, vrlo je važno rano prepoznavanje bolesti i poduzimanje mjera kako bi se usporio njezin tijek.

1.1.3. Patofiziologija hipertenzije

Patofiziološki mehanizmi povezani s hipertenzijom uključuju simpatički živčani sustav, renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAAS), imunološki sustav i endotel. Pokazano je kako povećana aktivnost simpatičkog živčanog sustava prethodi nastanku arterijske hipertenzije (21). Iako dosadašnja istraživanja nisu u potpunosti razjasnila mehanizam koji dovodi do povećanja te aktivnosti, kao glavni uzroci predlažu se prehrana bogata solju, inzulinska rezistencija i manjak dušikova-oksida (NO). Bolesti bubrega istodobno mogu biti i uzrok i posljedica hipertenzije. Aktivacija RAAS-a rezultira vazokonstrikcijom i retencijom soli i

tekućine te posljedičnim povišenjem krvnog tlaka (6). Dodatno, uočeno je kako povećana aktivnost imunskog sustava također potencira hipertenziju (22). Aktivirani T limfociti u bubrezima otpuštaju posrednike kao što su citokini, reaktivne kisikove vrste (engl. *reactive oxygen species*, ROS) i metaloproteinaze te tako potiču ekspresiju transportera natrija i povećavaju retenciju soli i tekućine. Osim toga, invazija adventicije krvnih žila i perivaskularnog masnog tkiva aktiviranim T limfocitima i makrofagima dovodi do remodeliranja i konstrikcije krvnih žila putem istih posrednika koji smanjuju dostupnost NO-a i povećavaju sintezu kolagena u krvnim žilama (6, 22).

Endotel čine brojne endotelne stanice koje oblažu lumen srca i krvnih žila. On oslobađa medijatore koji dovode do relaksacije ili konstrikcije glatkih mišićnih stanica krvnih žila ovisno o potrebama tkiva za kisikom te ima važnu ulogu u procesu koagulacije, imunološkom odgovoru i angiogenezi (23). Medijatori koje oslobađa endotel u svrhu regulacije krvnog protoka mogu se podijeliti na endotelne čimbenike relaksacije (engl. *endothelium-derived relaxation factors*, EDRF) i endotelne čimbenike konstrikcije (engl. *endothelium-derived contracting factors*, EDCF). Relaksaciju izazivaju NO, prostaciklin (PGI₂) i brojni drugi čimbenici koji dovode do hiperpolarizacije endotelnih stanica (engl. *endothelium-derived hyperpolarization factors*, EDHF), dok su endotelin-1 (ET-1) i tromboksan A₂ (TXA₂) posrednici vazokonstrikcije. U normalnim, fiziološkim uvjetima njihova aktivnost je u ravnoteži, a narušavanjem te ravnoteže dolazi do endotelne disfunkcije koja prethodi trombozi i aterosklerozi (24, 25). Čimbenici koji se najčešće povezuju s nastankom endotelne disfunkcije su hipertenzija, povišeni kolesterol, šećerna bolest, debljina, pušenje i kronični stres. S druge strane, fizička aktivnost, smanjenje tjelesne mase i stresa te hipolipemici imaju pozitivan učinak na funkciju endotela (26).

Endotelna disfunkcija jedan je od najranijih patoloških događaja u nastanku hipertenzije (27). Jedno od ključnih obilježja endotelne disfunkcije je smanjena biodostupnost NO-a koja dovodi do slabljenja o endotelu ovisne vazodilatacije (27). NO se u endotelnim stanicama stvara djelovanjem endotelne sintaze dušikova-oksida (engl. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS). U homeostatskim uvjetima, žilni stres (engl. *shear stress*), ali i neke druge tvari kao što su bradikinin, adenzin difosfat, trombin i acetilkolin (ACh), potiču aktivnost eNOS-a. Stvoreni NO difundira u glatke mišićne stanice, gdje započinje kaskadni niz događaja koji rezultira relaksacijom tih stanica (25, 26). Smanjena dostupnost NO-a u hipertenziji najviše je povezana s povećanom razgradnjom sintetiziranog NO-a. Naime, kod hipertenzivnih osoba dolazi do stvaranja ROS-a koje mogu smanjiti aktivnost eNOS-a i reagirati s NO-om, pri čemu dolazi do

nastanka toksičnih spojeva koji vežu nukleinske kiseline, proteine, lipide i druge molekule, a to u konačnici remeti vaskularnu strukturu i funkciju (26, 29, 30). Istraživanja su pokazala da novonastali spojevi mogu poslužiti kao biomarkeri oksidativnog stresa te da bi se na temelju njihove razine mogla procijeniti težina bolesti (30, 31). Te spoznaje su u prvi plan stavile različite antioksidanse kao nove potencijalne terapijske mogućnosti sprječavanja progresije endotelne disfunkcije i razvoja komplikacija (30).

1.2. Procjena endotelne funkcije

Strukturne i funkcionalne vaskularne promjene u hipertenziji uključuju zadebljanje stijenki krvnih žila te smanjenje njihove elastičnosti. Posljedično tomu, dolazi do promjena u protoku kroz krvne žile, povećana je brzina pulsog vala i preuranjena njegova refleksija. Te spoznaje mogu poslužiti u svrhu procjene utjecaja bolesti na vaskularnu funkciju (32 – 34).

Postoje različite neinvazivne i invazivne metode za procjenu endotelne funkcije na osnovu kojih se može ispitati mikrovaskularna reaktivnost, odnosno funkcija endotela (36). Laser Doppler flowmetrija (engl. *laser Doppler flowmetry*, LDF) jedna je od najčešće korištenih metoda procjene mikrovaskularne endotelne funkcije. LDF podrazumijeva mjerenje protoka u mikrocirkulaciji kože u odgovoru na različite podražaje kao što su okluzija krvne žile, zagrijavanje ili hlađenje kože te primjena vazoaktivnih tvari (24, 25). Postokluzivna reaktivna hiperemija (PORH) odgovor je krvne žile na prethodno izazvanu okluziju. Rezultat je neuralnog aksonskog refleksa i aktivnosti EDHF-a te se koristi za općenitu procjenu reaktivnosti mikrocirkulacije. Lokalna termalna hiperemija (LTH) je mehanizam posredovan neuralnim aksonskim refleksom i djelovanjem NO-a, a koristi se za procjenu endotelne funkcije. Nakon 2 – 3 minute zagrijavanja kože prsta ili podlaktice postiže se vršna perfuzija koja je posljedica neuralnog refleksa. Potom se perfuzija najprije naglo smanjuje, a zatim postepeno povećava do formiranja platoa kroz 20 – 30 minuta od početka zagrijavanja. Plato je posljedica djelovanja NO-a. S druge strane, iontoforetskom primjenom vazoaktivnih supstanci može se procijeniti o endotelu (ne)ovisna vazodilatacija; primjena acetilkolina (ACh) služi za procjenu vazodilatacije ovisne o endotelu, a primjena natrijevog nitroprusida (engl. *sodium nitroprusside*, SNP) za procjenu vazodilatacije neovisne o endotelu (24).

Procjena endotelne funkcije u odraslih oboljelih od esencijalne arterijske hipertenzije ukazuje na povezanost endotelne disfunkcije i rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Studije su pokazale kako hipertenzivne osobe s izrazito oslabljenom endotelnom funkcijom imaju veću vjerojatnost za nastanak štetnih kardiovaskularnih događaja nego osobe s blagim poremećajem endotelne funkcije (36, 37). Mali je broj sličnih istraživanja koja analiziraju endotelnu funkciju mikrocirkulacije u pedijatrijskoj populaciji. Usporedba vaskularne reaktivnosti u odgovoru na lokalno zagrijavanje kože kod djece oboljele od esencijalne hipertenzije i kod normotenzivne djece može dati informaciju o potencijalnom učinku esencijalne arterijske hipertenzije na funkciju endotela u ranoj životnoj dobi.

2. HIPOTEZA

Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece povezana je sa smanjenom mikrovaskularnom reaktivnosti ovisnoj o endotelu koja je posredovana dušikovim-oksidom.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni je cilj ove studije funkcionalno ispitati utjecaj esencijalne arterijske hipertenzije kod djece na o NO-ovisnu endotelnu dilataciju mikrocirkulacije kože podlaktice.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao presječna opservacijska studija.

4.2. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovala 52 ispitanika oba spola, starosti 7 – 18 godina. Rekrutirani su kroz svakodnevni rad ambulanti Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek i podijeljeni u dvije skupine, hipertenzivnu (HT) i normotenzivnu (NT). U HT skupini je bilo 26 djece i adolescenata oboljelih od esencijalne arterijske hipertenzije, dok je NT skupinu činilo 26 zdrave djece, urednih vrijednosti krvnog tlaka. Arterijskom hipertenzijom smatrala se vrijednost sistoličkog i/ili dijastoličkog tlaka ≥ 95 . centile za spol, dob i tjelesnu visinu, izmjerena u mirovanju, u tri odvojena mjerenja (10).

Isključni kriteriji za sudjelovanje u istraživanju bili su: sekundarna arterijska hipertenzija, hipertenzija bijele kute, maskirna hipertenzija, nasljedne metaboličke bolesti i druge nasljedne sistemske bolesti, autoimune bolesti ili sistemske bolesti s imunopatologijom, neurodegenerativne bolesti te terapija koja značajno utječe na vaskularnu ili imunološku funkciju (monoklonska protutijela, imunosupresivi, sustavni kortikosteroidi...). Ukoliko su ispitanici uzimali antihipertenzivne lijekove, sva mjerenja su provedena nakon dvotjednog razdoblja tijekom kojeg nisu uzimali terapiju.

Svim roditeljima/skrbnicima su detaljno bili objašnjeni svi postupci kojima će ispitanici biti izloženi, nakon čega su oni potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u studiji. Ispitanici su slobodno i bez posljedica mogli u bilo kojem trenutku odustati od sudjelovanja u istraživanju, a njihov identitet i osobni podatci su zaštićeni.

Studija se provodila u skladu s važećim i primjenjivim smjernicama utvrđenim u Helsinškoj deklaraciji, a svi postupci koji uključuju sudionike istraživanja su odobreni od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek (Klasa: 602-04/23-08/03; Broj: 2158-61-46-23-57).

4.3. Metode

Ispitivanja su se provela pri Katedri za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Osijek, u Laboratoriju za kliničku fiziologiju i fiziologiju sporta. Svim ispitanicima uzet je uzorak venske krvi za analizu kompletne krvne slike, lipidnog profila, C-reaktivnog proteina (CRP), ureje, kreatinina, natrija i kalija.

Zatim su provedena hemodinamska i antropometrijska mjerenja. Ispitanicima su se arterijski tlak (sistolički i dijastolički) i puls mjerili u sjedećem položaju nakon 15-minutnog mirovanja, automatskim oscilometrom (OMRON, Osaka, Japan). Konačnu vrijednost arterijskog tlaka i pulsa predstavljao je prosjek tri uzastopna mjerenja. Srednji arterijski tlak (engl. *mean arterial pressure*, MAP) izračunao se na temelju formule $MAP = (SBP + 2 \times DBP)/3$, u kojoj SBP predstavlja izmjerenu vrijednost sistoličkog (engl. *systolic blood pressure*, SBP), a DBP dijastoličkog (engl. *diastolic blood pressure*, DBP) krvnog tlaka. Djeci s arterijskom hipertenzijom izvršeno je i 24-satno kontinuirano (automatsko) mjerenje arterijskog tlaka (KMAT, uređaj TONOPRINT V) kojim su se dobile prosječne vrijednosti krvnog tlaka tijekom 24 sata te postotak povišenih vrijednosti tlaka. Svim ispitanicima izmjerene su tjelesna visina i tjelesna masa te se iz tih podataka izračunao ITM. Izmjeren je i opseg struka i bokova na temelju kojeg je određen i omjer opsega struk-bokovi (engl. *waist-to-hip ratio*, WHR).

Reaktivnost mikrocirkulacije kože podlaktice procijenila se metodom LDF-a u odgovoru na lokalno zagrijavanje kože i transdermalnu aplikaciju SNP-a. Mjerenja su provedena nakon 15-minutne aklimatizacije ispitanika. Protok krvi se bilježio jednokanalnim LD instrumentom (moorVMS-LDF, Axminster, UK). Ispitanici su za vrijeme istraživanja bili u ležećem položaju. Na volarnu stranu lijeve podlaktice, na udaljenosti 13 – 15 cm od zapešća, postavljena im je sonda VP2b koja je pričvršćena držačem dobivenim od proizvođača. Najprije je tijekom 5 minuta mjeren bazalni protok u mikrocirkulaciji kože. Koža se potom zagrijala na temperaturu od 42 do 43°C te se pratio odgovor protoka, po uspostavljanju platoa. Nakon toga, kako bi se procijenio odgovor neovisan o endotelu, iontoforetski je apliciran SNP-a pomoću elektrode za dostavljanje lijekova koja je bila postavljena odmah uz sondu lasera. Konačni rezultati izraženi su kao omjer izmjenjenog protoka nakon zagrijavanja, odnosno dostave SNP-a u odnosu na bazalni protok.

4.4. Statističke metode

Svi rezultati prikazani su kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD). Studentov t-test koristio se za uspoređivanje parametara između skupina ispitanika. Kada varijable nisu bile normalno raspodijeljene, primjenjivao se Man-Whitney U test. Normalnost distribucije podataka utvrdila se Kolmogorov-Smirnovim testom. Statistička značajnost je podešena na $p < 0.05$. Za statističku analizu koristio se SigmaPlot (version 11.2, Systat Software, Inc, Chicago, USA).

5. REZULTATI

Antropometrijski i hemodinamski parametri ispitanika prikazani su u Tablici 1. Istraživanje je provedeno na 52 ispitanika koji su podijeljeni u dvije skupine, normotenzivnu (NT) i hipertenzivnu (HT). NT skupinu je činilo 26 zdravih ispitanika, 13 djevojčica i 13 dječaka prosječne dobi 15 godina. HT skupinu je činilo 26 djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije, 12 djevojčica i 14 dječaka prosječne dobi 15 godina.

ITM te sistolički, dijastolički i srednji arterijski tlak su bili značajno viši kod djece HT skupine u odnosu na onu u NT skupini. Među skupinama nije zamijećena statistički značajna razlika u omjeru opsega struk/bokovi, izmjerenim vrijednostima pulsa te stupnju pubertalne zrelosti.

Tablica 1. Antropometrijski i hemodinamski parametri ispitanika

Obilježje (mjerna jedinica)	skupina		P vrijednost
	NT	HT	
Broj ispitanika (Ž/M)	26 (13/13)	26 (12/14)	0,764
Dob (godine)	15 (2)	15 (3)	0,645
ITM (kg/m ²)	22,5 (5,6)	29,4 (7,0)	<0,001
Omjer struk/bokovi	0,81 (0,11)	0,84 (0,07)	0,062
Puls (otkucaja u min)	85 (11)	87 (13)	0,576
Tanner	3(1)	3(1)	0,302
Sistolički arterijski tlak (mmHg)	109 (10)	133 (7)	<0,001
Dijastolički arterijski tlak (mmHg)	72 (8)	80 (10)	<0,001
Srednji arterijski tlak (mmHg)	84 (6)	98 (7)	<0,001

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).

NT-normotenzivna djeca; HT-hipertenzivna djeca; ITM-indeks tjelesne mase.

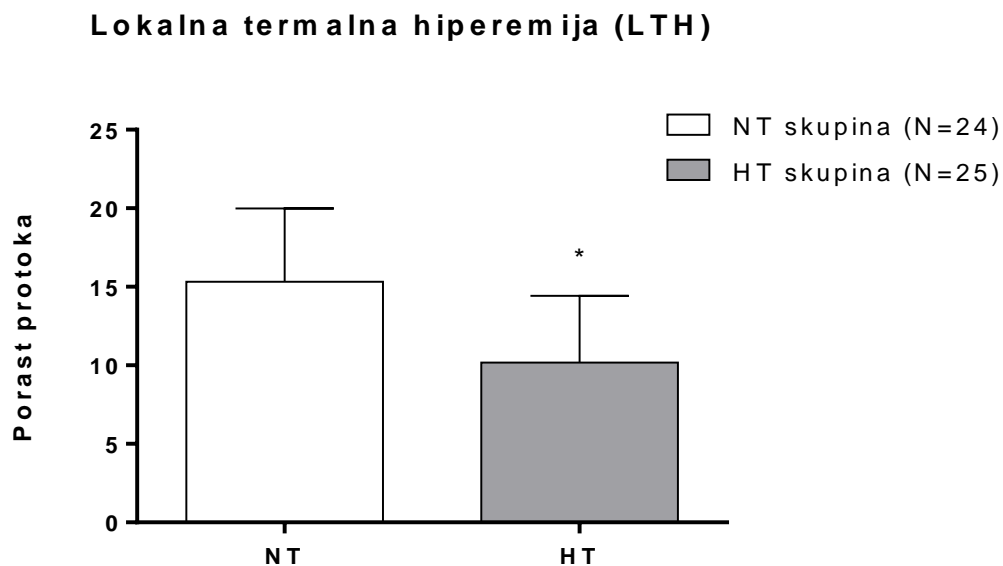
Tablica 2 prikazuje laboratorijske nalaze ispitanika. Vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), kolesterola i LDL-a (engl. *low density lipoprotein*) bile su značajno više kod djece HT skupine, dok su vrijednosti HDL-a (engl. *high density lipoprotein*) bile značajno niže u HT skupini u usporedbi s NT skupinom. Među ispitivanim skupinama ne postoji statistički značajna razlika u izmjerenim vrijednostima ostalih parametara.

Tablica 2. Laboratorijski nalazi ispitanika

Obilježje (mjerna jedinica)	skupina		P vrijednost
	NT	HT	
eritrociti (x10E12/L)	5,0 (0,4)	5,1 (0,3)	0,75
hemoglobin (g/L)	133 (12)	138 (10)	0,106
trombociti (x10E9/L)	286 (70)	291 (60)	0,18
leukociti (x10E9/L)	7,3 (1,9)	7, (2,3)	0,51
urea (mmol/L)	4,1 (0,8)	4,5 (1,0)	0,175
kreatinin (μmol/L)	54 (11)	67 (11)	0,448
natrij (mmol/L)	139 (2)	140 (3)	0,075
kalij (mmol/L)	4,1 (0,2)	4,2 (0,3)	0,385
CRP (mg/L)	0,5 (0,4)	5,2 (2,0)	<0,001
kolesterol (mmol/L)	2,9 (0,9)	4,8 (1,3)	<0,001
trigliceridi (mmol/L)	0,9 (0,3)	1,4 (1,3)	0,063
HDL (mmol/L)	1,7 (0,3)	1,2 (0,3)	<0,001
LDL (mmol/L)	2,1 (0,5)	3,1 (1,0)	<0,001

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD). NT-normotenzivna djeca; HT-hipertenzivna djeca; CRP-C-reaktivni protein; HDL-lipoprotein velike gustoće (engl. *high density lipoprotein*); LDL-lipoprotein male gustoće (engl. *low density lipoprotein*).

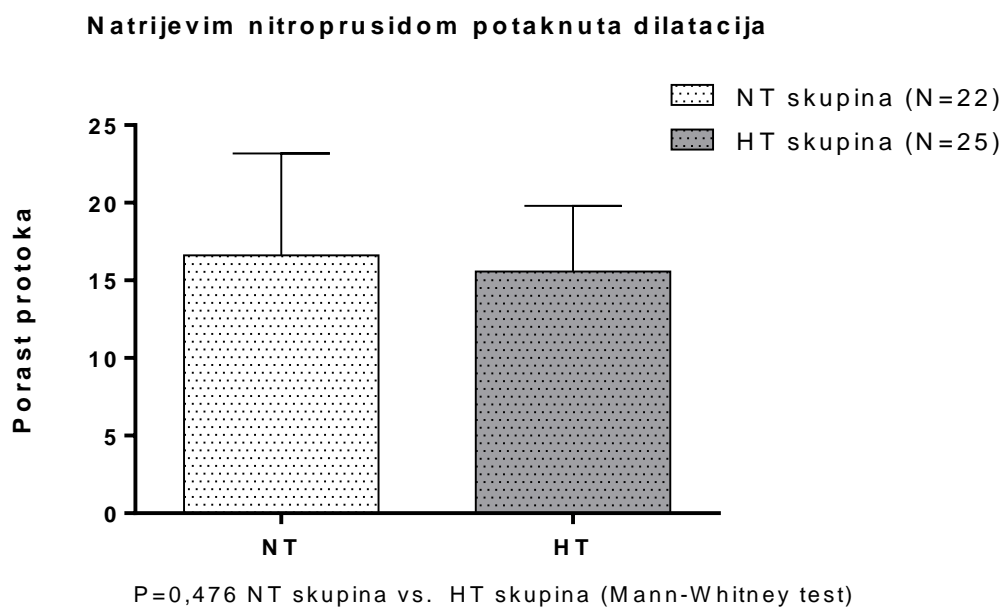
Odgovor mikrocirkulacije kože podlaktice na lokalno zagrijavanje, odnosno LTH, prikazan je na Slici 1. Kod ispitanika oboljelih od esencijalne arterijske hipertenzije odgovor mikrocirkulacije je bio značajno slabiji u odnosu na odgovor kod zdravih ispitanika.



$P < 0,001$ NT skupina vs. HT skupina (Mann-Whitney test)

Slika 1. Porast protoka u odgovoru na zagrijavanje (lokalna termalna hiperemija) kod zdrave normotenzivne djece (NT) i djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije (HT). Porast protoka predstavlja omjer LTH protoka i bazalnog protoka. Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).

Odgovor mikrocirkulacije kože podlaktice na transdermalnu aplikaciju SNP-a prikazan je na Slici 2. Mikrovaskularni odgovor na iontoforetski primijenjen SNP bio je podjednak u obje skupine.



Slika 2. Porast protoka nakon transdermalne dostave natrijevog nitroprusida (engl. *sodium nitroprusside*, SNP) kod zdrave normotenzivne djece (NT) i djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije (HT). Porast protoka predstavlja omjer SNP protoka i bazalnog protoka. Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).

6. RASPRAVA

Esencijalna arterijska hipertenzija je sve učestalija kronična bolest kod djece i adolescenata te kao takva predstavlja izazov za modernu medicinu. Premda se posljednjih godina postigao napredak u razumijevanju etiologije i patofiziologije bolesti te su oblikovane smjernice za dijagnostiku i liječenje hipertenzije u dječjoj populaciji, i dalje postoji potreba za istraživanjima koja bi dodatno ispitala utjecaj na organizam i povezanost s kardiovaskularnim rizikom u odrasloj dobi te učinkovitost i sigurnost različitih oblika terapije (38).

Ova studija je provedena s ciljem ispitivanja je li esencijalna arterijska hipertenzija kod djece povezana s oslabljenim mikrovaskularnim vazodilatacijskim odgovorom na LTH i SNP, koji je procijenjen pomoću LDF metode. U studiju su bila uključena 52 ispitanika, podijeljena u 2 skupine: NT koju su činila djeca/adolescenti urednih vrijednosti krvnoga tlaka i HT skupinu koju su činila djeca/adolescenti oboljela od esencijalne arterijske hipertenzije. Rezultati su pokazali kako je kod djece/adolescenata oboljelih od esencijalne hipertenzije značajno smanjena o endotelu ovisna vazodilatacija mikrocirkulacije kože podlaktice u odnosu na zdravu normotenzivnu djecu, a vazodilatacija koja nije ovisna o endotelu se nije razlikovala među skupinama, ukazujući na oslabljenu funkciju endotela u djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije.

Prethodna istraživanja koja su proučavala funkciju mikrocirkulacije u oboljelih od arterijske hipertenzije uglavnom su bila provedena na odrasloj populaciji. Pri tome, u većini slučajeva endotelna se funkcija procjenjivala na temelju odgovora mikrocirkulacije kože podlaktice na okluziju i iontoforetsku primjenu ACh-a i SNP-a. Rezultati tih istraživanja pokazali su da je o endotelu ovisna dilatacija smanjena u osoba oboljelih od esencijalne arterijske hipertenzije, dok se o endotelu neovisna dilatacija nije značajno razlikovala među hipertenzivnim i normotenzivnim ispitanicima (39 – 41). S druge strane, Lindstedt i suradnici (42) su ispitali odgovor mikrocirkulacije kože podlaktice na lokalno zagrijavanje kod hipertenzivnih i normotenzivnih osoba, pri čemu je hipertenzivna skupina imala značajno slabiji vazodilatacijski odgovor. McGarr i suradnici (43) su proučavali odgovor mikrocirkulacije na zagrijavanje kože više tjelesnih regija u normotenzivnih te hipertenzivnih odraslih osoba. Cilj je bio ispitati povezanost hipertenzije i vazodilatacije ovisne o NO-u te postoje li regionalne razlike u odgovoru. Pomoću metode LDF-a mjerio se protok na koži prsa, abdomena, podlaktice, bedra i lateralne strane gležnja. Ukupni bazalni protok svih tjelesnih regija i o NO-ovisna dilatacija bili su značajno smanjeni u hipertenzivnih ispitanika, no postojala je velika

varijabilnost u odgovoru mikrocirkulacije različitih tjelesnih regija pojedinaca da bi se mogli izvući konačni zaključci.

Ograničen je broj studija koje su istraživale endotelnu funkciju kod djece i adolescenata oboljelih od arterijske hipertenzije, unatoč sve većoj učestalosti hipertenzije u toj populaciji. Monostori i suradnici (44) su istraživali odgovor mikrocirkulacije na zagrijavanje te primjenu ACh-a i SNP-a kod djece s esencijalnom arterijskom hipertenzijom i normotenzivne djece. Zamijećena je oslabljena o endotelu neovisna dilatacija mikrocirkulacije u hipertenzivnih ispitanika, dok se o endotelu ovisna dilatacija nije značajno razlikovala među ispitivanim skupinama. Pri Katedri za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Osijek provedeno je istraživanje koje je uključivalo djecu oboljelu od esencijalne arterijske hipertenzije i zdravu normotenzivnu djecu (45) te se gledao odgovor mikrocirkulacije kože podlaktice na okluziju i iontoforezu ACh-a i SNP-a. Nije zamijećena razlika u o endotelu neovisnoj dilataciji među skupinama, no o endotelu ovisna dilatacija je bila značajno oslabljena u hipertenzivnoj skupini. Takav rezultat suprotan je od onoga što su dobili ranije spomenuti Monostori i suradnici, ali je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. S obzirom na oprečne zaključke malog broja dostupnih studija, ali i zbog spoznaje da je endotelna disfunkcija u odrasloj dobi povezana s većim kardiovaskularnim rizikom, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se istražio točan mehanizam kojim esencijalna arterijska hipertenzija već u djetinjstvu utječe na vaskularnu reaktivnost i kardiovaskularni rizik.

Hipertenzija je, uz dislipidemiju i dijabetes, jedan od komorbiditeta koji se često javlja u kombinaciji s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću, već i u dječjoj dobi (46). Sva navedena stanja narušavaju endotelnu funkciju i povećavaju rizik za nastanak kardiovaskularnih incidenata, a istraživanja su pokazala da je u pretilih osoba i bez ostalih komorbiditeta prisutna endotelna disfunkcija. Mehanizmi koji posreduju taj proces uključuju upalu, inzulinsku rezistenciju i povećanje oksidativnog stresa (47). Fusco i suradnici (48) su metodom LDF-a analizirali funkciju mikrocirkulacije kože podlaktice pretile djece i djece normalne tjelesne mase, te pokazali kako je postokluzivna perfuzija značajno smanjene kod pretile djece. Ovi podatci imaju veliki značaj, posebno kada se uzme u obzir sve veća prevalencija pretilosti u pedijatrijskoj populaciji te upućuju na važnost regulacije tjelesne mase već u ranoj životnoj dobi, s ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta. Redukciju tjelesne mase u većini slučajeva prati i snižavanje arterijskog tlaka, što kod oboljelih od arterijske hipertenzije dodatno pridonosi smanjenju rizika (49).

U istraživanjima je zamijećeno kako se s povećanjem tjelesne mase povećava i rizik za nastanak hipertenzije, pri čemu djeca s prekomjernom tjelesnom masom (ITM 25 – 30 kg/m²) imaju 1,7 puta veću vjerojatnost za nastak hipertenzije u usporedbi s djecom normalne tjelesne mase (50). Takvi rezultati naglašavaju važnost probira djece s prekomjernom tjelesnom masom na hipertenziju. Ranim uočavanjem problema ostavlja se mogućnost da se pravovremenom terapijom spriječi dodatno slabljenje endotelne funkcije te u konačnici brojne komplikacije koje ju prate. Rossi i suradnici (41) su ispitali dovodi li kratkotrajna antihipertenzivna terapija u trajanju od 6 do 10 tjedana do poboljšanja mikrovaskularne reaktivnosti kod novootkrivenih hipertenzivnih ispitanika, te su pokazali kako se nakon provedene terapije odgovor na okluziju gotovo u potpunosti izjednačio s protokom u zdravih ispitanika. Nadalje, Kowalik i suradnici (51) su proveli studiju koja je pokazala da hipertenzivni ispitanici liječeni inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*, ACE inhibitor) nemaju slabiji odgovor mikrocirkulacije na okluziju u usporedbi sa kontrolnom skupinom zdravih ispitanika. Navedena istraživanja upućuju na to da antihipertenzivni lijekovi mogu poboljšati endotelnu funkciju. U ovom našem istraživanju sva mjerenje i uzorkovanja su provedena nakon dvotjednog „washout“ perioda, tijekom kojeg ispitanici oboljeli od esencijalne arterijske hipertenzije nisu uzimali lijekove. Time smo isključili potencijalni učinak terapije na funkciju endotela i ostale promatrane parametre.

Razne studije su pokazale kako osim antihipertenzivne terapije, i neki drugi čimbenici mogu dodatno utjecati na endotelnu funkciju. Roche i suradnici (52) su istraživali mikrovaskularnu o endotelu ovisnu dilataciju u odgovoru na LTH kod mladih sportaša i njihovih vršnjaka koji žive sjedilačkim načinom života, a rezultati tog istraživanja upućuju kako kontinuirano bavljenje sportom može poboljšati endotelnu funkciju. Woodward i suradnici (53) su pomoću metode LDF-a analizirali odgovor mikrocirkulacije na lokalno zagrijavanje kod zdravih ispitanika koji su neposredno prije mjerenja konzumirali crni čaj i usporedili ga s odgovorom mikrocirkulacije kontrolne skupine ispitanika koji su uzimali placebo. Rezultati su pokazali kako neposredna konzumacija crnog čaja značajno povećava reaktivnost mikrocirkulacije. Nadalje, Šušnjara i suradnici (54) su proveli studiju koja ukazuje na to kako prehrana bogata polinezasićenim masnim kiselinama također poboljšava reaktivnost mikrocirkulacije. Navedene studije dokaz su utjecaja tjelesne aktivnosti i zdrave prehrane na vaskularnu funkciju.

Ova naša studija pokazuje kako je esencijalna arterijska hipertenzija već u dječjoj dobi usko povezana s narušenom endotelnom funkcijom. Spoznaja da endotelna disfunkcija naposljetku dovodi do komplikacija koje mogu znatno utjecati na kvalitetu života i životni vijek, upućuje na to kako je izuzetno važno pravovremeno prepoznati bolest te što ranije započeti s liječenjem. Zahvaljujući terapiji koja dokazano poboljšava endotelnu funkciju, moguće je odgoditi ili spriječiti pojavu komplikacija. Istraživanja su pokazala kako je arterijska hipertenzija u pedijatrijskoj populaciji stanje koje se često previdi i ostaje neotkriveno i neliječeno. Ta spoznaja, u kombinaciji s rezultatima druge studije koja je pokazala uspješnost liječenja arterijske hipertenzije kod djece (55), naglašava nužnost provođenja daljnjih istraživanja u svrhu poboljšanja otkrivanja i praćenja tijekom bolesti.

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu provedenog istraživanja mogu se postaviti sljedeći zaključci:

- Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece praćena je smanjenom mikrovaskularnom vazodilatacijom posredovanom NO-om u odgovoru na lokalnu termalnu hiperemiju.
- Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece ne utječe na o endotelu neovisnu mikrovaskularnu dilataciju izazvanu transdermalnom primjenom SNP-a.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni je cilj ove studije funkcionalno ispitati utjecaj esencijalne arterijske hipertenzije kod djece na o NO-ovisnu endotelnu dilataciju mikrocirkulacije kože podlaktice.

Nacrt studije: Istraživanje je oblikovano kao presječna opservacijska studija.

Ispitanici i metode: U istraživanju su sudjelovala 52 ispitanika oba spola, starosti 7 – 18 godina, koji su podijeljeni u dvije skupine, normotenzivnu (NT) – koju ju činilo 26 djece/adolescenta urednih vrijednosti krvnoga tlaka i hipertenzivnu (HT) skupinu – koju je činilo 26 djece/adolescenta oboljelih od esencijalne arterijske hipertenzije. Provedena su hemodinamska i antropometrijska mjerenja koja su uključivala mjerenje arterijskog tlaka, pulsa, tjelesne visine i mase te opsega struka i bokova. Na osnovu tih podataka izračunati su ITM te omjer struk-bokovi. Svim ispitanicima je uzet uzorak venske krvi za analizu. Reaktivnost mikrocirkulacije kože podlaktice procijenjena je metodom LDF-a u odgovoru na lokalno zagrijavanje kože i transdermalnu dostavu SNP-a.

Rezultati: Vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka, kao i ITM, bile su značajno više kod djece/adolescenta oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije u odnosu na normotenzivne ispitanike. Među skupinama nije zamijećena statistički značajna razlika u omjeru opsega struk/bokovi i izmjerenim vrijednostima pulsa. Mikrocirkulacijski odgovor na LTH je bio značajno smanjen kod ispitanika iz HT u odnosu na NT skupinu. SNP-om potaknuta o endotelu neovisna vazodilatacija mikrocirkulacije kože podlaktice nije se značajno razlikovala među ispitivanim skupinama.

Zaključak: Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece povezana je s narušenom o endotelu ovisnom dilatacijom posredovanom dušikvim-oksidom u mikrocirkulaciji kože podlaktice, dok ne utječe na o endotelu neovisnu dilataciju.

Ključne riječi: djeca, dušikov oksid, endotel, hipertenzija, mikrocirkulacija

9. SUMMARY

Title: Effect of juvenile essential arterial hypertension on nitric oxide-dependent endothelial dilation in skin microcirculation

Objectives: The main objective of this study was to functionally determine the effect of essential arterial hypertension in children on the nitric oxide-dependent endothelial dilation in forearm skin microcirculation.

Study Design: The study was designed as a cross-sectional observational study.

Participants and Methods: The study involved 52 subjects of both sexes, aged 7 – 18 years, who were split into two groups, normotensive (NT) group – which included 26 children/adolescents who had normal blood pressure values, and hypertensive (HT) group – which included 26 children/adolescents who had essential arterial hypertension. Hemodynamic and anthropometric measurements were conducted, including measurements of blood pressure, pulse, body height and weight, as well as both waist and hip circumference. Using the results, BMI and WHR were calculated. Samples of venous blood were taken for analysis. Forearm skin microcirculation reactivity was assessed with LDF in response to local heating and transdermal application of SNP.

Results: The values of systolic, diastolic and mean arterial pressure, as well as BMI, were significantly higher in children/adolescents who had essential arterial hypertension compared to the normotensive group. Statistically significant difference in WHR and pulse values was not observed between groups. Subjects in the HT group had a significantly weaker microcirculation response to LTH compared to the NT group. Endothelium-independent vasodilation induced with SNP did not significantly differ between groups.

Conclusion: Essential arterial hypertension is in children associated with reduced endothelium-dependent microcirculation vasodilation mediated by NO, while it does not influence endothelium-independent vasodilation.

Keywords: children, endothelium, hypertension, microcirculation, nitric oxide

10. LITERATURA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953-2041.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM i sur. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H i sur. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2224-60.
4. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):285-292.
5. Wang Y, Wang JG. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse (Basel)*. 2019 Apr;6(3-4):169-186.
6. Guarner-Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz ME, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Pérez-Torres I. Early Programming of Adult Systemic Essential Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 11;21(4):1203.
7. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014 May 14;35(19):1245-54.
8. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1):14-22.
9. Song P, Zhang Y, Yu J, Zha M, Zhu Y, Rahimi K i sur. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019 Dec 1;173(12):1154-1163.
10. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A i sur. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):1887-920.
11. Shankar RR, Eckert GJ, Saha C, Tu W, Pratt JH. The change in blood pressure during pubertal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):163-7.

12. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost HP, Wiegand S, Siegfried W i sur. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol.* 2015 Jun 1;115(11):1587-94.
13. World Health Organization. Obesity and overweight. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#cms>. Datum pristupa: 13. 04. 2023.
14. Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus.* 2018;27(1 Debljina i ...):7-13.
15. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008 Jun 24;117(25):3171-80.
16. Iqbal AM, Jamal SF. Essential Hypertension. 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
17. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A i sur. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2006 Jun;21(6):811-9.
18. Assadi F. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2008; 29:580–584.
19. Seeman T, Gilík J, Vondrák K, Simková E, Flögelová H, Hladíková M, Janda J. Regression of left-ventricular hypertrophy in children and adolescents with hypertension during ramipril monotherapy. *Am J Hypertens.* 2007 Sep;20(9):990-6.
20. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2007 Jan-Feb;28(1):27-33.
21. Wyss JM. The role of the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993 Mar;2(2):265-73.
22. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med.* 2018 Jan 2;215(1):21-33.
23. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol.* 2003 Sep;196(3):430-43.
24. Cracowski JL, Roustit M. Human Skin Microcirculation. *Compr Physiol.* 2020 Jul 8;10(3):1105-1154.
25. Čavka A, Tadžić R, Grizelj I, Unfirer S, Mihaljević Z, Mihalj M i sur. Endotelna funkcija - funkcionalni pokazatelj kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. *Med Vjesn.* 2012 Dec 17;44((1-4)):135–46.

26. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017 Jan;219(1):22-96.
27. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990 Jul 5;323(1):22-7.
28. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. *Curr Pharm Des*. 2004;10(29):3591-605.
29. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*. 1998 Jun 9;97(22):2222-9.
30. Amponsah-Offeh M, Diaba-Nuhoho P, Speier S, Morawietz H. Oxidative Stress, Antioxidants and Hypertension. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jan 27;12(2):281.
31. Asselin C, Shi Y, Clément R, Tardif JC, Des Rosiers C. Higher circulating 4-hydroxynonenal-protein thioether adducts correlate with more severe diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Redox Rep*. 2007;12(1):68-72.
32. Levy B.I., Kubis N., Fressonnet R., Safar M.E. Conductance and Resistance Vessels in Arterial Hypertension. *Immun. Endoc. Metab. Agents Med. Chem*. 2006;6:331–341.
33. Murray EC, Delles C, Orzechowski P, Renc P, Sitek A, Wagenaar J i sur. Vascular phenotypes in early hypertension. *J Hum Hypertens*. 2022 Dec 17:1–9.
34. Obrycki Ł, Sarnecki J, Pac M, Dereziński T, Lewandowska W, Feber J i sur. Accelerated vascular age in adolescents with primary hypertension. *J Hypertens*. 2023 Jan 1;41(1):171-179.
35. Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, Oikonomou E, Hatzis G, Siasos G i sur. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. *Pharmacol Ther*. 2014 Dec;144(3):253-67.
36. Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Mar;10(2):257-61.
37. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Monteduro C, Galbassini G, Poisa P i sur. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2008;26:1612-8.
38. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, Sendzikaite S, Valerio G, Di Bonito P, Di Salvo G, Ferrini M, Leeson P, Moons P, Weismann CG, Williams B. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J*. 2022 Sep 14;43(35):3290-3301.

39. Cupisti A, Rossi M, Placidi S, Fabbri A, Morelli E, Vagheggini G i sur. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine in patients with essential hypertension and in normotensive patients with chronic renal failure. *Nephron*. 2000 Jun;85(2):114-9.
40. Farkas K, Kolossváry E, Járαι Z, Nemesik J, Farsang C. Non-invasive assessment of microvascular endothelial function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 2004 Mar;173(1):97-102.
41. Rossi M, Bradbury A, Magagna A, Pesce M, Taddei S, Stefanovska A. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2011 Aug;29(8):1569-76.
42. Lindstedt IH, Edvinsson ML, Edvinsson L. Reduced responsiveness of cutaneous microcirculation in essential hypertension--a pilot study. *Blood Press*. 2006;15(5):275-80.
43. McGarr GW, King KE, Akerman AP, Fujii N, Ruzicka M, Kenny GP. Influence of uncomplicated, controlled hypertension on local heat-induced vasodilation in nonglabrous skin across the body. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2022 Apr 1;322(4):R326-R335.
44. Monostori P, Baráth A, Fazekas I, Hódi E, Máté A, Farkas I i sur. Microvascular reactivity in lean, overweight, and obese hypertensive adolescents. *Eur J Pediatr*. 2010 Nov;169(11):1369-74.
45. Gorjanac M. Vaskularna reaktivnost u mikrocirkulaciji kože kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije [Diplomski rad]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2022.
46. Bendor CD, Bardugo A, Pinhas-Hamiel O, Afek A, Twig G. Cardiovascular morbidity, diabetes and cancer risk among children and adolescents with severe obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jun 13;19(1):79.
47. Kajikawa M, Higashi Y. Obesity and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2022 Jul 19;10(7):1745.
48. Fusco E, Pesce M, Bianchi V, Randazzo E, Del Ry S, Peroni D i sur. Preclinical vascular alterations in obese adolescents detected by Laser-Doppler Flowmetry technique. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Feb 10;30(2):306-312.
49. Natsis M, Antza C, Doundoulakis I, Stabouli S, Kotsis V. Hypertension in Obesity: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):30-36.
50. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr*. 2019 Jan;108(1):37-43.

51. Kowalik M, Myśliński W, Mosiewicz J. Cutaneous microcirculation reactivity in patients with arterial hypertension, taking into account intake of anti-hypertensive drugs. *Ann Agric Environ Med.* 2022 Dec 27;29(4):582-587.
52. Roche DM, Rowland TW, Garrard M, Marwood S, Unnithan VB. Skin microvascular reactivity in trained adolescents. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Apr;108(6):1201-8.
53. Woodward KA, Hopkins ND, Draijer R, de Graaf Y, Low DA, Thijssen DHJ. Acute black tea consumption improves cutaneous vascular function in healthy middle-aged humans. *Clin Nutr.* 2018 Feb;37(1):242-249.
54. Šušnjara P, Mihaljević Z, Stupin A, Kolobarić N, Matić A, Jukić I i sur. Consumption of Nutritionally Enriched Hen Eggs Enhances Endothelium-Dependent Vasodilation via Cyclooxygenase Metabolites in Healthy Young People-A Randomized Study. *Nutrients.* 2023 Mar 25;15(7):1599.
55. Kaelber DC, Localio AR, Ross M, Leon JB, Pace WD, Wasserman RC i sur. Persistent Hypertension in Children and Adolescents: A 6-Year Cohort Study. *Pediatrics.* 2020 Oct;146(4):e20193778.

11. ŽIVOTOPIS

Magdalena Zulumović

Datum rođenja: 16. 10. 1998.

Mjesto rođenja: Vinkovci, Republika Hrvatska

Adresa: Vladimira Gortana 24, Vinkovci

Mob. +385 994153953

E-mail: mzulumovic@mefos.hr; zulumovic.magdalena@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- 2005. – 2013. Osnovna škola Ivana Gorana Kovačića Vinkovci
- 2013. – 2017. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci
- 2017. – 2023. Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet
Osijek, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij
medicine

KONGRESI:

- 2021. OSCON 2021. 3rd International Translational Medicine Congress of students and young physicians; 2021 Mar 19 – 20; Osijek, Croatia.
- 2022. OSCON 2022. 4th International Translational Medicine Congress of students and young physicians; 2022 Mar 31 – Apr 2; Osijek, Croatia.