

# Vaskularna reaktivnost u mikrocirkulaciji kože kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije

---

**Gorjanac, Matej**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:152:721325>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Matej Gorjanac**

**VASKULARNA REAKTIVNOST U**  
**MIKROCIRKULACIJI KOŽE KOD**  
**DJECE OBOLJELE OD ESENCIJALNE**  
**ARTERIJSKE HIPERTENZIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Matej Gorjanac**

**VASKULARNA REAKTIVNOST U**  
**MIKROCIRKULACIJI KOŽE KOD**  
**DJECE OBOLJELE OD ESENCIJALNE**  
**ARTERIJSKE HIPERTENZIJE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

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

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Jukić, dr. med.

Rad sadrži: 31 stranicu, 3 tablice i 5 slika

## **ZAHVALA**

Iskreno poštovanje i zahvalu želim iskazati svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ivani Jukić, dr. med., za stručne savjete, strpljenje i pomoć oko pisanja diplomskog rada.

Velika zahvala svim mojim prijateljima koji su učinili ovo studentsko razdoblje posebnim i nezaboravnim dijelom mog života. Hvala vam na podršci, savjetima, druženjima i uspomenama koje će zauvijek ostati u sjećanju.

Posebno želim zahvaliti svojim roditeljima Ivanu i Zdenki, sestrama Gabrijeli i Marijani te bratu Mariu na ljubavi i podršci koju mi pružaju cijeli moj život i bez kojih zasigurno ne bih bio tu gdje jesam.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Arterijska hipertenzija u dječjoj dobi.....	1
1.1.1. Definicija i podjela arterijske hipertenzije.....	1
1.1.2. Epidemiologija.....	2
1.2. Procjena endotelne funkcije.....	3
1.2.1. Endotelna (dis)funkcije i oksidativni stres.....	3
1.2.2. Laser Doppler Flowmetrija.....	4
2. HIPOTEZA.....	5
3. CILJEVI RADA.....	6
4. ISPITANICI I METODE.....	7
4.1. Ustroj studije.....	7
4.2. Ispitanici.....	7
4.3. Metode.....	8
4.4. Statističke metode.....	9
5. REZULTATI.....	10
6. RASPRAVA.....	18
7. ZAKLJUČAK.....	21
8. SAŽETAK.....	22
9. SUMMARY.....	23
10. LITERATURA.....	24
11. ŽIVOTOPIS.....	31

## POPIS KRATICA

8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  - 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$

ACh - acetilkolin

AH - arterijska hipertenzija

CRP - C reaktivni protein

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

EDCF - endotelni čimbenici kontrakcije (engl. *endothelium-derived constricting factors*)

EDRF - endotelni čimbenici relaksacije (engl. *endothelium-derived relaxing factors*)

ELISA - imunoenzimski test (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

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

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

HT - hipertenzivna djeca

ITM - indeks tjelesne mase

LDF - Laser Doppler flowmetrija (engl. *Laser Doppler Flowmetry*)

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

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

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

NT - normotenzivna djeca

PORH - postokluzivna reaktivna hiperemija (engl. *post-occlusive reactive hyperemia*)

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

ROS - slobodni radikali kisika (engl. *reactive oxygen species*)

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

SNP - natrijev nitroprusid (engl. *Sodium nitroprusside*)

## 1. UVOD

### 1.1. Arterijska hipertenzija u dječjoj dobi

#### 1.1.1. Definicija i podjela arterijske hipertenzije

Arterijska hipertenzija (AH) vodeći je uzrok poboljšavanja i smrtnosti u svijetu, s učestalošću oko 20 % među odraslim stanovništvom (1) te je dobro poznato da se kardiovaskularni rizik smanjuje snižavanjem vrijednosti arterijskog tlaka (2). Prema etiologiji arterijsku hipertenziju možemo podijeliti na primarnu (85 - 90 %) i sekundarnu (5 - 10 %) (3). Primarna ili esencijalna hipertenzija je bolest nepoznatog uzroka koja ne zahvaća samo odraslu populaciju, već i djecu i adolescente te predstavlja jednu od najčešćih kroničnih bolesti u adolescentskoj dobi (4). Čimbenici rizika za primarnu hipertenziju su prekomjerna tjelesna masa i pretilost, muški spol, starija dob te visok unos natrija (5). S druge strane, sekundarna hipertenzija se odnosi na onu hipertenziju kod koje postoji specifičan uzrok koji se može liječiti, a mogu ju uzrokovati i neki lijekovi, primjerice nesteroidni antireumatici ili kortikosteroidi (5). Studije su pokazale da je sekundarna hipertenzija češća u pedijatrijskoj populaciji, s prevalencijom oko 75 - 85 % kod mlađe djece, a uzroci se razlikuju ovisno o dobi. Poremećaji bubrega i koarktacija aorte najčešći su uzroci sekundarne hipertenzije u djece do 6 godina, dok je u djece od 6 do 10 godina bolest bubrežnog parenhima najčešći uzrok. Rjeđi uzroci su sistemski arteritis, tumori bubrega te endokrini i neurološki poremećaji (6).

Istraživanja pokazuju da se uzrok ateroskleroze i hipertenzije kod odraslih treba tražiti u djetinjstvu i da se vrijednosti povišenog arterijskog tlaka iz djetinjstva prenose u odraslu dob (7), što je povećalo interes za pedijatrijsku hipertenziju. Prethodne epidemiološke studije procijenile su da se prevalencija potvrđene hipertenzije u djece kreće između 2 - 4 % te ukazuju na povišenje apsolutne vrijednosti arterijskog krvnog tlaka (8).

Povišeni arterijski tlak u djece i adolescenata nedovoljno se otkriva, a postavljanje dijagnoze hipertenzije u djece i adolescenata je otežano budući da se dijagnostički kriterij povišenog arterijskog tlaka u djece bazira na konceptu da arterijski tlak raste s uzrastom i rastom organizma. Hipertenzija u djece definirana je kao vrijednost sistoličkog i / ili dijastoličkog arterijskoga tlaka  $\geq 95$ . centile za dob, spol i tjelesnu visinu izmjerene na tri odvojena posjeta. Ova definicija primjenjuje se za djecu do 15 godina, a za 16-godišnjake i starije koriste se referentne vrijednosti kao i za odrasle (9, 10).



### 1.1.2. Epidemiologija

Prevalencija arterijske hipertenzije u djece i adolescenata značajno se razlikuje između pojedinih regija i kreće se u rasponu od 2,2 % do 13 % u Europi i SAD-u. Postoje razlike s obzirom na dob djece, s rastućom prevalencijom od novorođenačke i dojenačke dobi gdje iznosi od 0,2 % do 0,8 % do 12 – 13 % u adolescenata. Također, vidljiv je trend postupnog porasta vrijednosti arterijskoga tlaka na populacijskoj razini, osobito u posljednjih nekoliko desetljeća (11, 12), a povezuje se s rastućom prevalencijom debljine među djecom. Različiti čimbenici kao što su pretilost, prehrana, spol i akademski stres smatraju se odgovornim uzrocima povećanja prevalencije primarne hipertenzije u ovoj dobnoj skupini. Iako je arterijska hipertenzija multifaktorijalna bolest, njenom nastanku pridonosi i epidemija debljine u dječjoj populaciji, koja se dogodila u zadnjem desetljeću. Različitim mehanizmima, uključujući inzulinsku rezistenciju, aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS), zadržavanje soli i posljedične promjene u funkciji vaskularnog endotela, pretilost doprinosi nastanku hipertenzije (13). Istraživanja su pokazala da su tjelesna masa i krvni tlak usko povezani, a hipertenzija povezana s pretilošću dodatno doprinosi nakupljanju kardiovaskularnih čimbenika rizika u pretilih osoba (14) te je prevalencija hipertenzije mnogo veća među djecom sa prekomjernom tjelesnom masom (od 4 % do 14 %) i pretilom djecom (od 11 % do 23 %) (5).

Neka istraživanja navode da je esencijalna hipertenzija češća kod dječaka nego kod djevojčica. Sundar i suradnici izvijestili su o visokoj stopi esencijalne hipertenzije u dječaka (15 – 17). Međutim, učinak spola nije podržan u svim sličnim studijama (18).

Obrasci prehrane i tjelesna aktivnost imaju značajnu ulogu u učestalosti i prevenciji hipertenzije kod djece i adolescenata (19). Prehrana s visokim unosom soli, zasićenih masnih kiselina te niskom konzumacijom voća i povrća, orašastih plodova i maslinovog ulja se povezivala s hipertenzijom i kod djece i kod odraslih (20). Zbog urbanizacije djeca više konzumiraju prerađenu hranu i prehranu bogatu energijom, što uzrokuje pretilost i posljedično hipertenziju povezanu s pretilošću u djetinjstvu. Sjedilački način života i loša kvaliteta sna također potiču hipertenziju kod djece te je Svjetska zdravstvena organizacija preporučila bavljenje umjerenom do intenzivnom tjelesnom aktivnošću najmanje 1h dnevno u djetinjstvu (21). Iako je prekomjerna tjelesna masa glavni čimbenik odgovoran za povećanje stope hipertenzije među adolescentima, genetska i obiteljska predispozicija ne smiju se zanemariti (13, 22, 23).

Budući da trajanje hipertenzije povećava rizik od oštećenja ciljnih organa, važna je pravovremena dijagnoza i početak liječenja. Intervencije prve linije trebaju imati za cilj kontrolu krvnog tlaka i smanjenje tjelesne mase (14). Otkrivanje ranih biljega vaskularnog oštećenja, koji potencijalno dovodi do natsanka kardiovaskularnih bolesti, važno je za odluke o načinu liječenja hipertenzije i može biti korisno u praćenju učinkovitosti liječenja, budući da primarnu hipertenziju ne smatramo samo jednostavnim hemodinamskim problemom, nego prvim stadijem u razvoju kardiovaskularnih bolesti (24).

## 1.2. Procjena endotelne funkcije

### 1.2.1. Endotelna (dis)funkcija i oksidativni stres

Endotel je strukturno jednostavan, ali zbog njegove raspodjele gotovo sveprisutan organ, kojemu je prosječna masa otprilike 1kg. Sloj debljine endotela u vrijednosti od 0,5 do 1 $\mu$ m sadrži otprilike od 1 do 6 x 10<sup>13</sup> endotelnih stanica (25). Iako se nekada endotel smatrao tek jednostavnom barijerom između stijenki krvnih žila i krvi, danas se zna da je endotel vrlo dinamičan organ koji ima brojne funkcije, od kojih su najzančajnije kontrola i održavanje vaskularnog tonusa, inhibicija agregacije trombocita te sprječavanje pretjerane koagualcije (26). Sintetizirajući razne vazoaktivne tvari endotel posreduje kontrolu vaskularnog tonusa, a to su endotelni čimbenici relaksacije (EDRF, engl. *endothelium-derived relaxing factors*) te endotelni čimbenici kontrakcije (EDCF, engl. *endothelium-derived constricting factors*). Glavni posrednik vazodilatacije je dušikov oksid (NO), koji nastaje iz aminokiseline L-arginina djelovanjem enzima endotelne sintaze dušikova oksida (eNOS, engl. *endothelial nitric oxide synthase*). Osim NO-a, posrednici vazodilatacije su i prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) i endotelni hiperpolarizirajući čimbenik, dok su glavni čimbenici konstrikcije endotelin-1 i tromboksan A<sub>2</sub> (27, 28).

Ravnoteža između proizvodnje vazodilatatora i vazokonstriktora osigurava održavanje vaskularnog tonusa (26, 29, 30) te je karakteristika zdravog endotela, dok poremećaj ravnoteže uzrokuje endotelnu disfunkciju (31). Glavne karakteristike endotelne disfunkcije su smanjenje bioraspoloživosti NO-a, oslabljen odgovor glatkih mišićnih stanica na vazodilatatore, povećana osjetljivost endotelnih stanica na vazokonstriktore i njihova povećana proizvodnja. Glavne karakteristike takvog promijenjenog stanja endotela jesu: smanjena vazodilatacija, protrombotička i proupalna stanja (32). Smanjenje bioraspoloživosti NO-a nastaje zbog smanjene aktivnosti enzima eNOS i / ili zbog ubrzanog stvaranja slobodnih radikala kisika

(ROS, engl. *reactive oxygen species*). Različiti kardiovaskularni čimbenici povezani su upravo s povećanim stvaranjem ROS-a, odnosno povećanim oksidativnim stresom, za koji se smatra da ima glavnu ulogu u nastanku endotelne disfunkcije (33).

Prethodne studije pokazale su da 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>), koji nastaje peroksidacijom lipida, može poslužiti kao marker za procjenu endogenog oksidativnog stresa. Njegove visoke vrijednosti povezane su s kroničnim bolestima, aterosklerozom i kardiovaskularnim incidentima (34). Gotovo sve studije podržale su hipotezu da procjena spojeva oksidativnog stresa može predstavljati dodatne prognostičke prediktore u takvim stanjima kao i ciljeve za razvoj novih strategija farmakološke terapije.

### 1.2.2. Laser Doppler Flowmetrija

Laser Doppler flowmetrija (LDF, engl. *Laser Doppler Flowmetry*) je neinvazivna metoda koja se koristi za procjenu endotelne funkcije u mikrocirkulaciji. Zbog svoje lake dostupnosti, koža predstavlja mjesto izbora za ispitivanje mikrovaskularne funkcije, za koju je pokazano da odražava upravo vaskularnu funkciju sustavne mikrocirkulacije (35). Naime, mikrovaskularna reaktivnost kože je oslabljena kod raznih kardiovaskularnih bolesti i korelira s markerima kardiovaskularnih bolesti, što ukazuje na povezanost mikrovaskularne disfunkcije u koži i u drugim vaskularnim slivovima (36 – 38).

Neinvazivna procjena mikrovaskularne funkcije podrazumijeva primjenu različitih testova reaktivnosti zajedno s mjerenjem krvnog protoka. Postokluzivna reaktivna hiperemija (PORH) osnovni je test za procjenu vaskularne endotelne funkcije. Osim mehaničkog (okluzija arterije), postoje još neke vrste podražaja koje izazivaju reaktivnost krvne žile, uključujući toplinsku provokaciju (zagrijavanje / hlađenje kože) ili lokalnu primjenu farmakoloških sredstava. Odabir pojedinog provokacijskog testa ovisi prije svega o fokusu kliničkog istraživanja. Acetilkolin (ACh) i natrijev nitroprusid (SNP, engl. *Sodium nitroprusside*) predstavljaju glavne primjere primjene farmakoloških supstanci iontoforezom, a koriste se u svrhu ispitivanja o endotelu ovisne, odnosno neovisne vazodilatacije. Iako točni mehanizmi dilatacije posredovane acetilkolinom još nisu u potpunosti razjašnjeni, poznato je da je to proces ovisan o endotelu (39), uključujući put ovisan o metabolitima ciklooksigenaze i NO-a (40). Iontoforeza natrijevog nitroprusida podrazumijeva egzogenu dostavu NO-a glatkim mišićnim stanicama krvnih žila, pa se stoga koristi za procjenu vaskularne funkcije neovisne o endotelu (41).

## **2. HIPOTEZA**

Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece povezana je sa smanjenom vaskularnom reaktivnosti, a povećana razina oksidativnog stresa potencijalno je ključni događaj u njenom nastanku.

### **3. CILJEVI RADA**

Ciljevi rada su:

1. utvrditi utjecaj esencijalne arterijske hipertenzije kod djece na vaskularnu reaktivnost mikrocirkulacije kože podlaktice;
2. odrediti ulogu oksidativnog stresa u navedenom vaskularnom odgovoru.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna opservacijska studija (cross-sectional study).

### 4.2. Ispitanici

U ovom istraživanju sudjelovalo je 26 ispitanika, odnosno djece, oba spola, u dobi od 8 do 17 godina života, koja su bila podijeljena u dvije skupine, ovisno o (ne)postojanju arterijske hipertenzije:

- NT skupina – zdrava djeca urednih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka (normotenzivna djeca)
- HT skupina – djeca oboljela od esencijalne arterijske hipertenzije (hipertenzivna djeca)

Isključni kriteriji za ulazak u studiju bili su: sekundarna arterijska hipertenzija, nasljedne metaboličke i sistemne bolesti, neurodegenerativne bolesti, sistemske bolesti s imunopatologijom ili autoimune bolesti, terapija koja utječe na imunološku ili vaskularnu funkciju (sustavni kortikosteroidi, imunosupresivi, monoklonska protutijela). Djeci koja su na antihipertenzivnoj terapiji uzorkovanja (venske krvi i 24-h urina) i funkcionalna vaskularna mjerenja obavila su se nakon perioda „ispiranja“ (tzv. washout perioda) u trajanju od 2 tjedna tijekom kojeg je djeci ukinuta terapija.

Roditelji / skrbnici ispitanika detaljno su bili upoznati sa svim postupcima kojim su djeca bila podvrgnuta tijekom studije te su za sudjelovanje u istoj dali svoj pismeni informirani pristanak. Svi ispitanici mogli su u bilo kojem trenutku odustati od sudjelovanju u istraživanju bez ikakvih posljedica. Osobni podatci i identitet ispitanika će biti zaštićeni. Ispitanici su bili isključivo volonteri bez kompenzacije za sudjelovanje u studiji

Ovo istraživanje je financirano iz Institucijskih znanstveno-istraživačkih projekata IP9-MEFOS-2021 i IP-17-MEFOS-2022, oba voditeljice doc.dr.sc. Ivane Jukić, dr.med., i odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek (Klasa: 602-04/21-08/07; Broj: 2158-61-07-21-06) i Etičkog povjerenstva KBC Osijek (Broj: R1/6414/2021).

### 4.3. Metode

Sva uzorkovanja (venske krvi i 24-h urina) i funkcionalna vaskularna mjerenja djece učinjena su tijekom posjeta Klinici za pedijatriju KBC Osijek te u Laboratoriju za kliničku fiziologiju i fiziologiju sporta Medicinskog fakulteta Osijek. Ispitanicima je uzet uzorak venske krvi za određivanje lipidograma, kompletne krvne slike, uree, glukoze, kreatinina, elektrolita, urata te jetrenih enzima. Iz pohranjenih uzoraka venske krvi naknadno su se odredili endokan te 8-iso-PGF2 $\alpha$ .

Ispitanicima je izmjeren indeks tjelesne mase (ITM), omjer struk-bokovi, arterijski tlak i puls te je uzet uzorak prikupljenog 24-h urina. Arterijski krvni tlak mjeren je na početku posjeta nakon 15 minuta odmora u sjedećem položaju, pomoću automatskog oscilometra (OMRON, Osaka, Japan). Za konačnu vrijednost krvnog tlaka uzela se srednja vrijednost tri ponovljena mjerenja dok se srednji arterijski tlak (MAP, engl. *mean arterial pressure*) računao koristeći vrijednosti sistoličkog (SBP, engl. *systolic blood pressure*) i dijastoličkog krvnog tlaka (DBP, engl. *diastolic blood pressure*), prema sljedećoj formuli:  $MAP = [SBP + 2 \times (DBP)] / 3$ . Djeca iz HT skupine imala su snimljeno i 24-satno kontinuirano (automatsko) mjerenje arterijskog tlaka (KMAT, uređaj TONOPRINT V), što predstavlja nezaobilaznu pretragu za postavljanje dijagnoze hipertenzije kod djece i adolescenata.

Iz uzoraka 24-h urina izmjeren je koeficijent kreatinina, koncentracija natrija te ukupni volumen. Iz vrijednosti 24-h natrijуреze određen je dnevni unos kuhinjske soli u gramima, pomoću odgovarajuće formule [1g kuhinjske soli (NaCl) = 393,4 mg Na = 17,1 mmol Na].

Iz pohranjenih uzoraka seruma naknadno je određivana koncentracija 8-iso-PGF2 $\alpha$  i endokana ELISA metodom (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) u Laboratoriju za molekularnu i kliničku imunologiju Medicinskog fakulteta Osijek. Za kvantifikaciju 8-iso-PGF2 $\alpha$  korišten je tvorničkim kitom Human 8-iso-prostaglandin F2 $\alpha$  ELISA kit (MBS700957, MyBioSource, San Diego, California, United States), a endokana (ab213776 – Human ESM1 ELISA Kit, Abcam, Cambridge, UK), prema uputama proizvođača. Korišteni kitovi samo su za istraživačke svrhe, ne i za kvantifikaciju u svrhu dijagnostike. Mjerenjem intenziteta obojenja, odnosno apsorbance, rađeno je pomoću spektrofotometra uz korištenje standardne krivulje (PR 3100 TSC Microplate Reader, BioRad Laboratories, Hercules, California). Konačni intenzitet boje obrnuto je proporcionalan koncentraciji ispitivanog analita u uzorku, u odnosno 8-iso-PGF2 $\alpha$  i endokana.

Mikrovaskularna reaktivnost kože podlaktice određena je mjerenjem protoka LDF-om (moorVMS-LDF, Moor instruments, Axminster, UK) u odgovoru na PORH, ACh i SNP. Nakon 15 minuta aklimatizacije ispitanika, započelo je prikupljanje podataka pomoću sonde postavljene na volarnu stranu podlaktice. Bazalni protok je mjereno tijekom 5 minuta, a zatim se izazvala okluzija pomoću manžete koja je postavljena oko nadlaktice ispitane ruke. Tlakom vrijednosti 20 - 30 mmHg većim od sistoličkog tlaka ispitane osobe izazvala se okluzija u trajanju od 1 min. Nakon okluzije se nastavilo sa mjerenjem protoka sljedećih 1 - 2 min. Potom se mjerio mikrovaskularni odgovor na iontoforetsku primjenu ACh-a i SNP-a, kako bi se procijenila o endotelu ovisna, odnosno neovisna vazodilatacija.

#### **4.4. Statističke metode**

Svi rezultati su prikazani kao srednja vrijednost aritmetičke sredine i standardna devijacija (SD). T-test se koristio za uspoređivanje parametara između skupina ispitanika. Ukoliko varijable nisu bile normalno raspodijeljene, primjenjivao se Man-Whitney U test. Normalnost distribucije podataka utvrdila se Kolmogorov – Smirnovim testom. Statistička značajnost podešena je na  $P < 0.05$ . Za statističku analizu koristio se SigmaPlot (version 11.2, Systat Software, Inc, Chicago, USA). Veličina uzorka odredila se prema primarnom ishodu studije, odnosno odgovoru mikrocirkulacije kože na primjenu actilkolina iontoforezom.



## 5. REZULTATI

U Tablici 1. prikazani su antropometrijski i hemodinamski parametri ispitanika, odnosno djece koja su bila uključena u studiju. Ukupno je u istraživanju sudjelovalo 26 djece, koja su na temelju (ne)postojanja esencijalne arterijske hipertenzije bila podijeljena u NT i HT skupinu. U NT skupini je ukupno bilo 14 djece prosječne životne dobi 15 godina, od kojih je 8 djevojčica i 6 dječaka, dok je u HT skupini ukupno bilo 12 djece prosječne životne dobi 14 godina, od kojih je 5 djevojčica i 7 dječaka. Kod dvoje djece u HT skupini hipertenzija je bila novootkrivena, kod dvoje je trajala manje od godine dana, dok je kod ostalih trajala između 1 i 3 godine, a na antihipertenzivnoj terapiji je bilo petero djece.

Između ispitivanih skupina ne postoji statistički značajna razlika u indeksu tjelesne mase, omjeru struk / bokovi, pulsu te pubertalne zrelosti, dok su vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka značajno veće u HT skupini u odnosu na NT skupinu. Kod djece iz HT skupine statistički je značajno postojanje hipertenzije u obitelji (pozitivne obiteljske anamneze).

**Tablica 1. Antropometrijski i hemodinamski parametri ispitanika**

Obilježje (mjerna jedinica)	skupina		P vrijednost
	NT	HT	
Broj ispitanika (Ž / M)	14 (8/6)	12 (5/7)	0,695
Dob (godine)	15 (2)	14 (3)	0,429
Postojanje hipertenzije u obitelji	2	11	<0,001
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	22,1 (2,6)	24,8 (4,3)	0,055
Omjer struk / bokovi	0,78 (0,07)	0,83 (0,06)	0,086
Puls (otkucaja u min)	84 (11)	85 (12)	0,429
Tanner	3(1)	3(1)	0,855
Sistolički arterijski tlak (mmHg)	111 (8)	136 (3)	<0,001
Dijastolički arterijski tlak (mmHg)	73 (8)	82 (6)	0,003
Srednji arterijski tlak (mmHg)	67 (37)	100 (5)	0,024

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

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

Vrijednosti laboratorijskih nalaza krvi prikazane su u Tablici 2. Vrijednosti kolesterola, triglicerida, LDL-a (engl. *Low density lipoprotein*) te glukoze u krvi i C reaktivnog proteina (CRP) su statistički značajno povećane u HT skupini, dok je vrijednost HDL-a značajno smanjena u odnosu na NT skupinu. Vrijednosti ostalih laboratorijskih obilježja u krvi nisu se statistički značajno razlikovala između HT i NT skupine.

**Tablica 2. Laboratorijski nalazi ispitanika**

Obilježje (mjerna jedinica)	skupina		P vrijednost
	NT	HT	
eritrociti (x10E <sup>12</sup> /L)	5,0 (0,4)	5,1 (0,3)	0,75
hemoglobin (g/L)	133 (12)	142 (13)	0,114
trombociti (x10E <sup>9</sup> /L)	267 (77)	291 (60)	0,18
leukociti (x10E <sup>9</sup> /L)	7,3 (1,9)	8,3 (2,5)	0,367
urea (mmol/L)	4,3 (0,9)	4,8 (1,3)	0,291
kreatinin (μmol/L)	55 (12)	62 (17)	0,236
natrij (mmol/L)	138 (2)	140 (2)	0,342
kalij (mmol/L)	4,2 (0,2)	4,2 (0,3)	0,671
glukoza (mmol/L)	4,8 (0,3)	5,2 (0,2)	<0,001
CRP (mg/L)	0,4 (0,4)	6,0 (4,0)	<0,001
kolesterol (mmol/L)	2,7 (0,8)	4,8 (1,6)	<0,001
trigliceridi (mmol/L)	0,8 (0,1)	1,5 (1,0)	0,032
HDL (mmol/L)	1,7 (0,3)	1,3 (0,3)	<0,001
LDL (mmol/L)	2,0 (0,5)	3,1 (1,3)	0,017
AST (U/L)	22 (4)	27 (11)	0,424
ALT (U/L)	17 (5)	22 (10)	0,251
GGT (U/L)	16 (5)	22 (10)	0,143

Rezultati su izraženi 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*); AST - Aspartat amino-transferaza; ALT - Alanin aminotransferaza; GGT - Gama-glutamil transferaza.

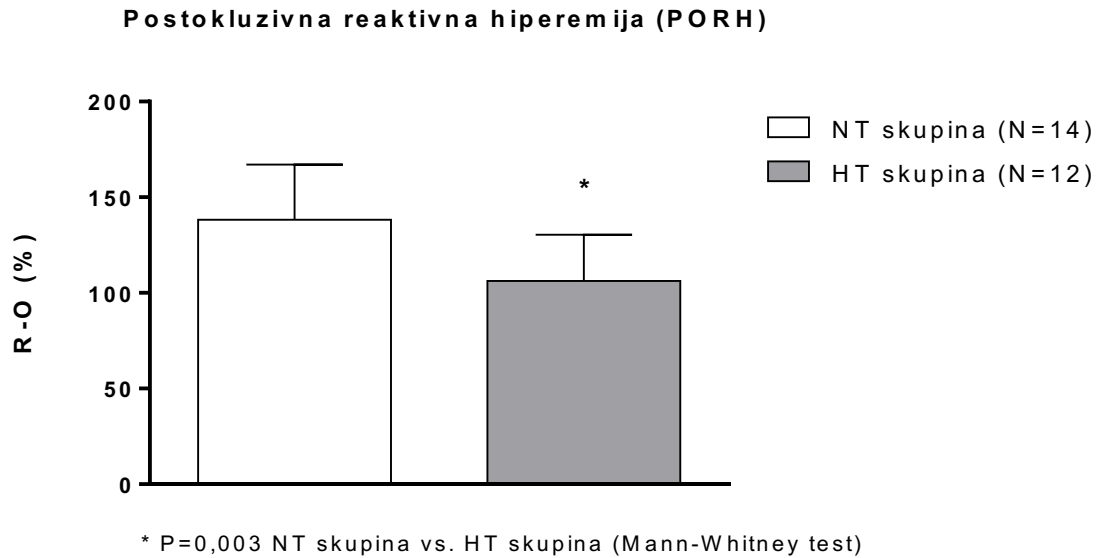
Vrijednosti biokemijskih obilježja mjerenih u uzorku 24-h urina prikazane su u Tablici 3. Vrijednost natrija u uzorku 24-h urina je bila statistički značajno povećana kod djece iz HT skupine, kao i izračunat dnevni unos kuhinjske soli. Vrijednosti ostalih biokemijskih obilježja mjerenih u uzorku 24-h urina nisu se statistički značajno razlikovale između ispitivanih skupina.

**Tablica 3. Biokemijske pretrage u 24h urinu**

Obilježje (mjerna jedinica)	skupina		<i>P</i> vrijednost
	NT	HT	
Volumen 24h urina (mL)	1820 (336)	3082 (328)	0,128
Koeficijent kreatinina (umol/24h/kg)	165 (22)	168 (42)	0,966
natrij (mmol/dU)	116,1 (14,4)	186,0 (38,2)	<0,001
procjena dnevnog unosa soli (g/dan)	6,8 (0,9)	10,9 (2,2)	<0,001

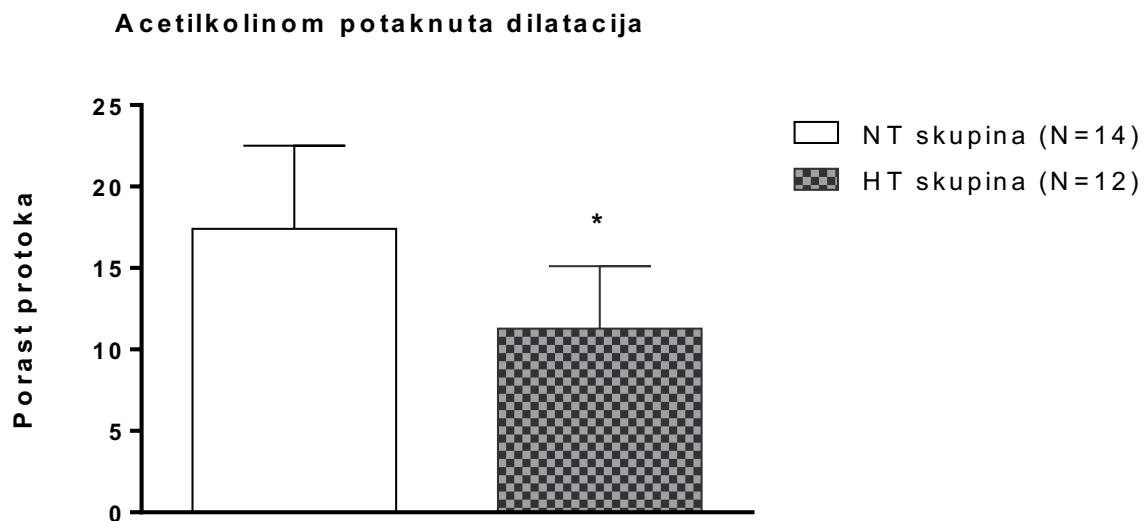
Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD). [1g kuhinjske soli (NaCl) = 393,4 mg Na = 17,1 mmol Na]

Slika 1. prikazuje odgovor mikrocirkulacije kože na okluziju, odnosno postokluzivnu reaktivnu hiperemiju (PORH). PORH je statistički značajno bio smanjen kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije u odnosu na zdravu normotenzivnu djecu.



**Slika 1. Prikaz protoka u mikrocirkulaciji kože u odgovoru na vaskularnu okluziju (postokluzivna reaktivna hiperemija) kod zdrave normotenzivne djece (NT skupina) i djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije (HT skupina). R-O (%) = reperfuzija-okluzija (%). Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).**

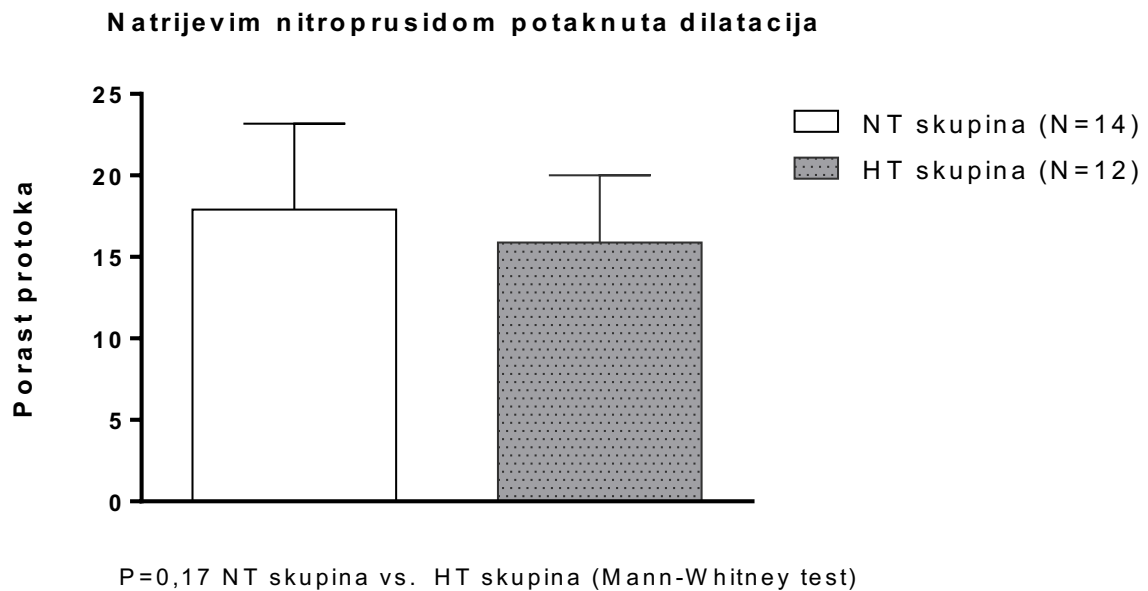
Slika 2. prikazuje o endotelu ovisnu dilataciju mikrocirkulacije kože nakon iontoforetske primjene acetilkolina. ACh-potaknuta dilatacija mikrocirkulacije kože statistički je značajno smanjena kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije u odnosu na normotenzivnu djecu.



\* P=0,014 NT skupina vs. HT skupina (Mann-Whitney test)

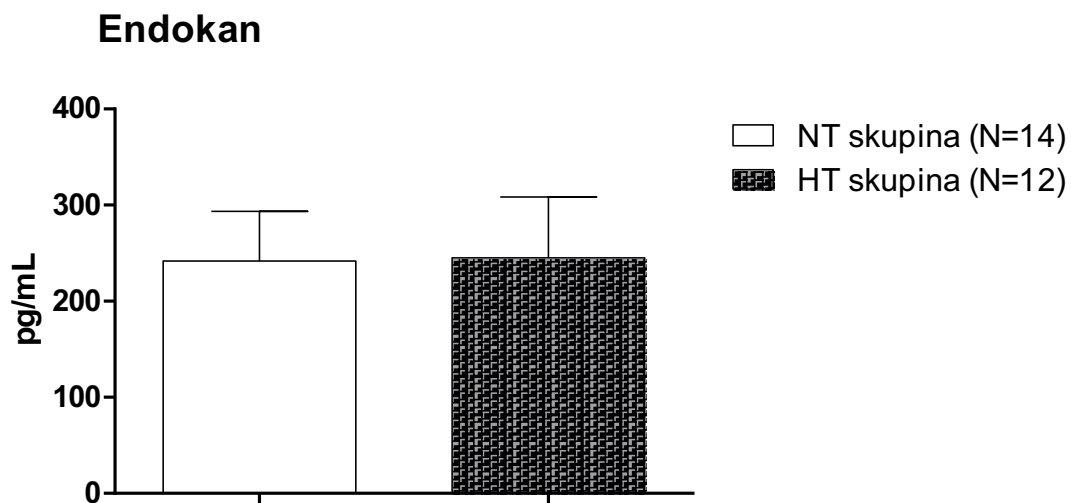
**Slika 2. Prikaz o endotelu ovisne vazodilatacije kože potaknute acetilkolinom (ACh) kod zdrave normotenzivne djece (NT skupina) i djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije (HT skupina). Porast protoka = ACh protok / bazalni protok. Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).**

Slika 3. prikazuje o endotelu neovisnu vazodilataciju kože potaknutu natrijevim nitroprusidom. SNP odgovor mikrocirkulacije kože podjednak je u objema ispitivanim skupinama, odnosno ne postoji statistički značajna razlika između NT i HT skupine.



**Slika 3. Prikaz o endotelu neovisne dilatacije mikrocirkulacije kože potaknute natrijevim nitroprusidom kod zdrave normotenzivne djece (NT skupina) i djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije (HT skupina). Porast protoka = SNP protok / bazalni protok. Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).**

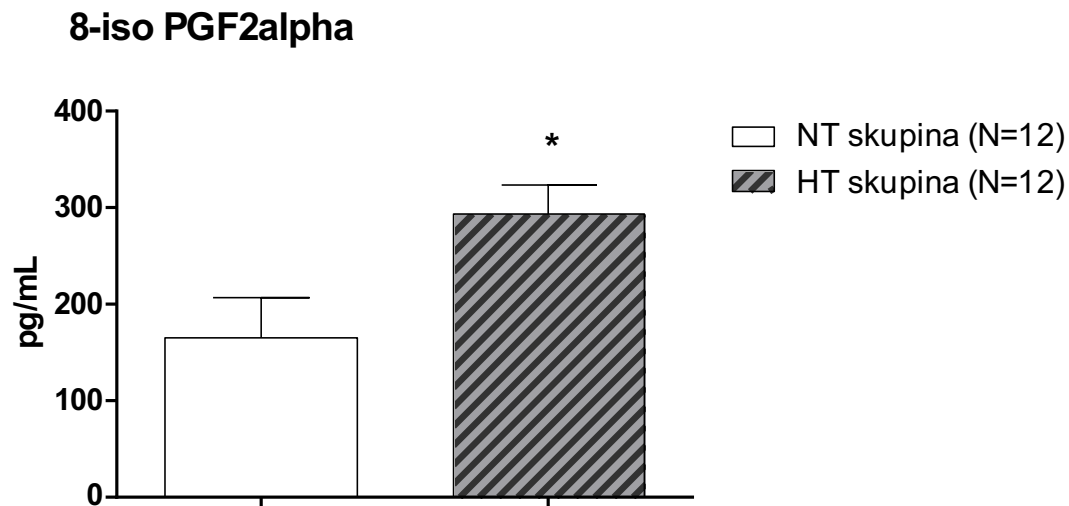
Slika 4. prikazuje koncentracije endokana u uzorcima seruma. Ne postoji statistiki značajna razlika u koncentraciji endokana između ispitivanih skupina.



P=0,929 NT skupina vs. HT skupina (Mann-Whitney test)

**Slika 4. Koncentracija endokana (pg/mL) u uzorcima seruma zdrave normotenzivne djece (NT skupina) i djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije (HT skupina). Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).**

Slika 5. prikazuje koncentracije 8-iso-PGF<sub>2</sub>α u uzorcima seruma. Koncentracija 8-iso-PGF<sub>2</sub>α statistički je značajno povećana kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije u odnosu na djecu normalnih vrijednosti krvnog tlaka.



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

**Slika 5. Koncentracije 8-iso-PGF<sub>2</sub>α (pg/mL) u uzorcima seruma zdrave normotenzivne djece (NT skupina) i djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije (HT skupina). Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD).**



## 6. RASPRAVA

Arterijska hipertenzija predstavlja glavni rizik za kardiovaskularne bolesti u odraslih, ali također je jedna od najčešćih kroničnih bolesti u adolescentskoj dobi. Istraživanja naglašavaju kako korijen hipertenzije i ateroskleroze u odraslih često treba tražiti u djetinjstvu, budući da se povišene vrijednosti arterijskoga tlaka iz djetinjstva, prosljeđuju u odraslu dob. Upravo je ova spoznaja razlog povećanog interesa za pedijatrijsku hipertenziju.

Ova studija prvenstveno se usredotočila na ispitivanja utjecaja esencijalne arterijske hipertenzije kod djece na vaskularnu reaktivnost mikrocirkulacije kože, odnosno na o endotelu ovisnu i neovisnu vazodilataciju. Najznačajniji rezultat proizašao iz ovog istraživanja je da esencijalna arterijska hipertenzija kod djece značajno smanjuje o endotelu ovisnu dilataciju, a povećana razina oksidativnog stresa bi u tome mogla predstavljati ključni događaj.

Mikrovaskularna endotelna disfunkcija može se neinvazivno procijeniti pomoću laser Doppler flowmetrije i primjene različitih vaskularnih provokacija, kao što su lokalno zagrijavanje, primjena vazoaktivnih tvari ili reaktivna hiperemija nakon arterijske okluzije. Endotelna disfunkcija je ranije opisivana u djece s različitim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (42). S obzirom da endotelna disfunkcija mnogo godina prethodi aterosklerozi i da može biti djelomično reverzibilna u ranim fazama (43, 44), njezina procjena može biti koristan alat za praćenje mikrovaskularnog statusa u djece za koju se zna da imaju povećan rizik od kasnijih kardiovaskularnih događaja (45). Pretilost je često istraživani rizični čimbenik za obolijevanja od arterijske hipertenzije kod djece, no ograničen je broj studija koje istražuju mikrovaskularnu funkciju u pretilo djece. Koristeći postokluzivnu reaktivnu hiperemiju (PORH) kao provokacijski test vazoreaktivnosti, studije su pokazale postojanje određenog stupnja mikrovaskularne disfunkcije u pretilo djece u usporedbi s djecom normalne tjelesne mase (46–48). Nadalje, prethodne studije na pretiloj djeci pokazuju da bi mikrovaskularna disfunkcija mogla biti posredovana visokim razinama triglicerida (47) i markerima upale (49). I Garí-Llanes i suradnici (50) su u svojoj studiji potvrdili kako se lipidogram djece s hipertenzijom značajno razlikuje od onog kod normotenzivne djece. Naime, vrijednosti kolesterola, triglicerida i LDL-a statistički su značajno povećane kod hipertenzivne djece u odnosu na djecu s urednim vrijednostima arterijskog krvnog tlaka, dok je vrijednost HDL-a bila značajno povišena kod normotenzivne u usporedbi s hipertenzivnom djecom. Također, i u ovoj studiji, iako ne postoji statistički značajna razlika u ITM između ispitivanih skupina, pokazano je da djeca oboljela od esencijalne arterijske hipertenzije imaju značajno povišenu razinu lipida u krvi, kao i biljeg upale CRP. Povišene vrijednosti kolesterola upozoravaju na rizik od

ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti u ranoj odrasloj dobi (51). U skladu s činjenicom da pretilost u dječjoj dobi uzrokuje nepovoljne promjene u strukturi i funkciji kardiovaskularnog sustava, Fusco i suradnici su u svojoj studiji istraživali jesu li promjene u mikrocirkulaciji kože već prisutne kod pretilih adolescenata te su izvijestili o pretkliničkoj zahvaćenosti mikrocirkulacije kože u smislu smanjenog odgovora na PORH. Također, vrijednosti kolesterola, triglicerida i LDL-a bile su značajno povećane kod pretila djece u odnosu na djecu normalne tjelesne mase (52). Kallerman i suradnici su u svom istraživanju pokazali da pretila djeca bez komorbiditeta, definiranih kao hipertenzija, dijabetes ili hiperlipidemija, imaju smanjenu vazodilataciju izazvanu acetilkolinom u usporedbi s kontrolnom skupinom djece normalne mase (53).

Cupisti i suradnici (54) su metodom LDF istraživali mikrocirkulacijski odgovor kože na ACh kod odraslih oboljelih od esencijalne hipertenzije. Hipertenzivna skupina je imala značajno smanjenu vazodilataciju izazvanu ACh u odnosu na normotenzivnu skupinu, dok nije postojala značajna razlika u o endotelu neovisne vazodilatacije potaknute natrijevim nitroprusidom. S druge strane, jedina dostupna studija koja je metodom LDF-a proučavala mikrovaskularnu reaktivnost kože u adolescenata sa hipertenzijom pokazala je smanjen o endotelu neovisan odgovor na primjenu natrijevog nitroprusida kod hipertenzivne djece, dok je o endotelu ovisna dilatacija bila očuvana i nije se razlikovala od normotenzivne djece (55), što je u suprotnosti s rezultatima ove studije. Naime, u ovom istraživanju je pokazano da arterijska hipertenzija kod djece narušava mikrovaskularnu reaktivnost ovisnu o endotelu, bez utjecaja na o endotelu neovisnu. S obzirom na ograničen broj dostupne literature, svakako su potrebna dodatna istraživanja o utjecaju arterijske hipertenzije kod djece na vaskularnu funkciju.

Dobro je poznato da smanjenje natrija u prehrani smanjuje vrijednosti krvnog tlaka kod odraslih, no utjecaj prehrane s visokim udjelom natrija na rizik od hipertenzije i drugih kroničnih bolesti kod zdrave djece je manje jasan (56). Leyvraz i suradnici (57) su u svojoj studiji istraživali povezanost unosa natrija i vrijednosti krvnog tlaka u djece i adolescenata, te pokazali kako su unos natrija i krvni tlak međusobno povezani te ukazali na važnost smanjenja unosa natrija tijekom djetinjstva i adolescencije kako bi se snizio rizik od razvoja hipertenzije. Rezultati ove studije pokazuju kako prehrana hipertenzivne djece sadrži gotovo dvostruko više kuhinjske soli od normotenzivne djece. Stupin i suradnici (58) su istraživali povezanost mikrovaskularne endotelne disfunkcije sa 7-dnevnim visokim unosom soli u mladih zdravih osoba. Pomoću LDF metode došli su do rezultata da je visokoslana dijata kroz 7 dana značajno smanjila PORH i ACh-potaknutu dilataciju mikrocirkulacije kože podlaktice. U ovoj studiji su PORH i ACh-potaknuta dilatacija mikrocirkulacije kože podlaktice također bili značajno

smanjeni kod hipertenzivne djece, što uz podatak o značajno povećanom dnevnom unos soli, daje poveznicu između hipertenzije, unosa soli te endotelne disfunkcije.

Oksidativni stres definira se kao neravnoteža između proizvodnje i eliminacije slobodnih kisikovih radikala, koji u suvišku potiču endotelnu disfunkciju. Endotelna disfunkcija povezana je s razvojem vaskularnih komplikacija koje se javljaju kod metaboličkih poremećaja, hipertenzije i starenja (59, 60). Selvaraju i suradnici (61) su u svom istraživanju pokazali da su urinarni biomarkeri upale i oksidativnog stresa povišeni u pretile djece, da koreliraju s endotelnom disfunkcijom te došli do zaključka da mogu poslužiti kao biljeg za neiznavzivnu procjenu i rano otkrivanje rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti. 8-iso-PGF2 biljeg je oksidativnog stresa, te je značajno povećan u pretile djece u usporedbi s djecom normalne tjelesne mase. U ovoj je studiji koncentracija 8-iso-PGF2 mjerena u serumu te je bila povećana kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije u odnosu na normotenzivnu djecu, što pokazuje na postojanje povećanog oksidativnog stresa. S druge strane, iako je biljeg endotelne aktivacije, endokan, u ovoj studiji bio podjednak kod hipertenzivne i normotenzivne djece, u odraslih ispitanika oboljelih od arterijske hipertenzije je pronađen u povećanoj koncentraciji u odnosu na one urednih vrijednosti krvog tlaka (62).

Rezultati ove provedene studije ukazuju na jasan nepovoljan utjecaj esencijalne arterijske hipertenzije na o endotelu ovisnu dilataciju u mikrocirkulaciji kože kod djece. Također, govore u prilog povezanosti arterijske hipertenzije i endotelne disfunkcije, koji posreduju nastanku različitih kardiovaskularnih bolesti. Mnogo je dokaza o tome kako endotelna disfunkcija prethodi i upućuje na kliničku bolest, čime je endotelna disfunkcija i oštećena vaskularna reaktivnost početni korak u razvoju kardiovaskularnih komplikacija koje uzrokuje arterijska hipertenzija. Budući da se korijeni arterijske hipertenzije, a time i nastanak različitih nepovoljnih događaja, trebaju tražiti već u ranoj dječjoj dobi, te postojanje ograničenog broja dostupne literature, svakako postoji velika poteba za provođenjem daljnjih istraživanja.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece dovodi do oslabljene o endotelu ovisne vazodilatacije u odgovoru na okluziju, kao i primjenu acetilkolina u odnosu na zdravu normotenzivnu djecu.
- Esencijalna arterijska hipertenzija nema značajan učinak na o endotelu neovisnu vazodilataciju potaknutu primjenom natrijeva nitroprusida.
- Razina oksidativnog stresa je značajno povećana kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije u odnosu na zdravu djecu urednih vrijednosti krvnog tlaka.
- Djeca s esencijalnom arterijskom hipertenzijom imaju značajno viši dnevni unos soli u odnosu na zdravu normotenzivnu djecu.
- Kod djece s esencijalnom hipertenzijom postoji značajna prisutnost arterijske hipertenzije u obitelji, odnosno pozitivna obiteljska anamneza, u odnosu na normotenzivnu djecu.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Utvrditi utjecaj esencijalne arterijske hipertenzije kod djece na vaskularnu reaktivnost mikrocirkulacije kože podlaktice te odrediti ulogu oksidativnog stresa u navedenom vaskularnom odgovoru.

**NACRT STUDIJE:** Istraživanje je ustrojeno kao presječna opservacijska studija.

**ISPITANICI I POSTUPCI:** U istraživanju je sudjelovalo 26 ispitanika, odnosno djece starosti 8 do 17 godine, oba spola, koja su bila podjeljena u dvije skupine ovisno o (ne)postojanju esencijalne arterijske hipertenzije (NT skupina – normotenzivna djeca i HT skupina – hipertenzivna djeca). Svim ispitanicima je izmjereno ITM, omjer struk / bokovi, arterijski tlak i puls te im je uzet uzorak venske krvi i 24-h urina. Također svim ispitanicima je procijenjena mikrovaskularna reaktivnost kože podlaktice mjerenjem protoka LDF-om u odgovoru na okluziju te iontoforetsku aplikaciju ACh-a i SNP-a.

**REZULTATI:** Vrijednosti SBP, DBP i MAP značajno su veće u HT skupini, dok se ITM omjer struk / bokovi te puls nisu razlikovali između skupina. Vrijednost natrija u uzorku 24-h urina statistički je značajno povećana u HT skupini u odnosu na NT skupinu, kao i izračunat dnevni unos NaCl-a. Kod djece oboljele od esencijalne arterijske hipertenzije značajno je smanjen porast protoka u mikrocirkulaciji kože u odgovoru na okluziju i primjenu ACh-a, dok u o endotelu neovisnoj vazodilataciji potaknutoj SNP-om nije bilo razlike između ispitivanih skupina. U HT skupini vrijednost izmjenog 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  značajno je povećana u odnosu na NT skupinu.

**ZAKLJUČAK:** Esencijalna arterijska hipertenzija kod djece značajno smanjuje o endotelu ovisnu vazodilataciju u mikrocirkulaciji kože, dok ne utječe na o endotelu neovisnu vazodilataciju. Oksidativni stres je značajno povećan kod djece oboljele od esencijalne hipertenzije u odnosu na zdravu djecu urednih vrijednosti krvnog tlaka.

**Ključne riječi:** arterijska hipertenzija, djeca, endotel, mikrocirkulacija, oksidativni stres

## 9. SUMMARY

### VASCULAR REACTIVITY IN SKIN MICROCIRCULATION IN CHILDREN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

**OBJECTIVES:** The primary objective of this study was to determine the influence of essential arterial hypertension in children on the vascular reactivity of microcirculation of the forearm skin, as well as defining the role of oxidative stress in the said vascular response.

**STUDY DESIGN:** This is a cross-sectional observational study.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** In this research 26 subjects were involved, children aged from 8 to 17 of both sexes, that were divided into two groups, based on (non)existence of essential arterial hypertension (NT group - normotensive children and HT group - hypertensive children). BMI, waist / hip ratio, arterial pressure and pulse were measured for all subjects, and samples of venous blood and 24-hour urine were taken. Furthermore, microvascular reactivity of the forearm skin was also assessed in all subjects by measuring flow with LDF in response to occlusion and iontophoretic application of ACh and SNP.

**RESULTS:** The values of SBP, DBP and MAP were significantly higher in the HT group, while BMI waist / hip ratio and heart rate did not differ between the groups. The value of sodium in the 24-h urine sample was statistically significantly increased in the HT group compared to the NT group, as was the calculated daily intake of sodium chloride. In children suffering from essential arterial hypertension, the increase in flow in the skin microcirculation in response to occlusion and ACh application was significantly reduced, while there was no difference between the studied groups in endothelium-independent vasodilatation induced by SNP. In the HT group, the measured value of 8-iso-PGF<sub>2</sub> $\alpha$  was significantly increased compared to the NT group.

**CONCLUSION:** Essential arterial hypertension in children significantly reduces endothelium-dependent vasodilation in the microcirculation of the skin, while it does not affect endothelium-independent vasodilation. Oxidative stress is significantly increased in children suffering from essential hypertension compared to healthy children with normal blood pressure values.

**KEYWORDS:** arterial hypertension, children, endothelium, microcirculation, oxidative stress

**10. LITERATURA**

1. Santi M, Simonetti BG, Leoni-Foglia CFP, Bianchetti MG, Simonetti GD. Arterial hypertension in children. *Curr Opin Cardiol*. 2015 Jul; 30(4):403-10.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar 5; 387(10022):957-67.
3. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1; 96(7):453-61.
4. Falkner B. Recent clinical and translational advances in pediatric hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2015 May; 65(5):926-31.
5. Rao G. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. *Pediatrics*. 2016 Aug; 138(2):e20153616.
6. Chrysaidou K, Chainoglou A, Karava V, Dotis J, Printza N, Stabouli S. Secondary Hypertension in Children and Adolescents: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020; 16(1):37-44.
7. Flynn JT. High blood pressure in the young: why should we care? *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2018 Jan; 107(1):14-9.
8. Bell CS, Samuel JP, Samuels JA. Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2019 Jan; 73(1):148-52.
9. Rascher W, Paech C. Arterial Hypertension in Children. *Handb Exp Pharmacol*. 2020; 261:193-208.
10. Valent Morić B. Arterijska hipertenzija u djece: novi hrvatski postupnik za dijagnostiku i liječenje. *Liječnički Vjesn*. 2022 Apr 24; 144 (Supp 1):207 -3.
11. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 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.

12. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017 Sep; 140(3):e20171904.
13. Sabri M., Gheissari A., Mansourian M., Mohammadifard N., Sarrafzadegan N. Essential hypertension in children, a growing worldwide problem. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci [Internet]*. 2019 Dec 23 [citirano 27. lipnja 2022.]; 24. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949460/>
14. Wühl E. Hypertension in childhood obesity. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2019 Jan; 108(1):37-43.
15. Sundar JS, Adaikalam JMS, Parameswari S, Valarmarathi S, Kalpana S. Prevalence and determinants of hypertension among urban school children in the age group of 13 - 17 years in, Chennai, Tamilnadu. *Epidemiol Open Access* 2013; 3:1-5. [Doi: 10.4172/2161-1165.1000130]. 2013.
16. Mohan B, Kumar N, Aslam N, Rangbulla A, Kumbkarni S, Sood NK, et al. Prevalence of sustained hypertension and obesity in urban and rural school going children in Ludhiana. *Indian Heart J*. 2004 Aug; 56(4):310- 4.
17. Buch N, Goyal JP, Kumar N, Parmar I, Shah VB, Charan J. Prevalence of hypertension in school going children of Surat city, Western India. *J Cardiovasc Dis Res*. 2011 Oct; 2(4):228-32.
18. Papandreou D, Stamou M, Malindretos P, Rousso I, Mavromichalis I. Prevalence of hypertension and association of dietary mineral intake with blood pressure in healthy schoolchildren from northern Greece aged 7 - 15 years. *Ann Nutr Metab*. 2007; 51(5):471-6.
19. Giontella A, Bonafini S, Tagetti A, Bresadola I, Minuz P, Gaudino R, et al. Relation between Dietary Habits, Physical Activity, and Anthropometric and Vascular Parameters in Children Attending the Primary School in the Verona South District. *Nutrients*. 2019 May 14; 11(5):E1070.
20. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and cardiovascular health. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(12):3988.



21. Organization WH. Information sheet: Global recommendations on physical activity for health 5-17 years old. Geneva World Health Organ. 2011;
22. Solanki JD, Mehta HB, Shah CJ. Pulse wave analyzed cardiovascular parameters in young first degree relatives of hypertensives. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2018; 23:72.
23. Gamil S, Erdmann J, Abdalrahman IB, Mohamed AO. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. *BMC Med Genet.* 2017 Nov 13; 18(1):128.
24. Marcon D, Tagetti A, Fava C. Subclinical Organ Damage in Children and Adolescents with Hypertension: Current Guidelines and Beyond. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens.* 2019 Oct; 26(5):361-73.
25. Drenckhahn D, Ness W. The endothelial contractile cytoskeleton. Stuttgart: Schattauer; 1997.
26. Maiuolo J, Carresi C, Gliozzi M, Mollace R, Scarano F, Scicchitano M, et al. The Contribution of Gut Microbiota and Endothelial Dysfunction in the Development of Arterial Hypertension in Animal Models and in Humans. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 28; 23(7):3698.
27. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009 Jun; 157(4):527-36.
28. Čavka A, Tadžić R, Grizelj I, Unfirer S, Mihaljević Z, Mihalj M, et al. Endotelna funkcija - funkcionalni pokazatelj kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. *Med Vjesn.* 2012 Dec 17; 44 (1-4): 135-46.
29. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Sep; 37 (9): e108–14.
30. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Jan; 96(1):68-75.

31. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016 May; 248:97-109.
32. Ćosić A. Uloga oksidativnog stresa u razvoju poremećenog vaskularnog odgovora pod utjecajem visokog unosa natrijeva klorida kod Sprague-Dawley štakora [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. Josip Juraj Strossmayer University of Osijek. Faculty of Medicine; 2016 [citirano 6. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:300285>
33. Patik JC, Lennon SL, Farquhar WB, Edwards DG. Mechanisms of Dietary Sodium-Induced Impairments in Endothelial Function and Potential Countermeasures. *Nutrients*. 2021 Jan 19; 13(1):270.
34. Wang B, Pan J, Wang L, Zhu H, Yu R, Zou Y. Associations of plasma 8-isoprostane levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2006 Feb; 184(2):425-30.
35. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2008 Jul; 105(1):370-2.
36. IJzerman RG, de Jongh RT, Beijik M a. M, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA, Serné EH, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest*. 2003 Jul; 33(7):536-42.
37. Yamamoto-Suganuma R, Aso Y. Relationship between post-occlusive forearm skin reactive hyperaemia and vascular disease in patients with Type 2 diabetes--a novel index for detecting micro- and macrovascular dysfunction using laser Doppler flowmetry. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2009 Jan; 26(1):83-8.
38. Kruger A, Stewart J, Sahityani R, O'Riordan E, Thompson C, Adler S, et al. Laser Doppler flowmetry detection of endothelial dysfunction in end-stage renal disease patients: correlation with cardiovascular risk. *Kidney Int*. 2006 Jul; 70(1):157-64.
39. Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013 Jul; 34(7):373-84.

40. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. *Microcirc N Y N* 1994. 2012 Jan; 19(1):47-64.
41. Blaise S, Hellmann M, Roustit M, Isnard S, Cracowski J. Oral sildenafil increases skin hyperaemia induced by iontophoresis of sodium nitroprusside in healthy volunteers. *Br J Pharmacol*. 2010 Jul; 160(5):1128-34.
42. Celermajer DS, Ayer JGJ. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart*. 2006 Nov; 92(11):1701-6.
43. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Feb 1; 23(2):168-75.
44. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 May; 13(5):441-55.
45. Raghuveer G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr*. 2010 May; 91(5):1514S-1519S.
46. Chin LC, Huang TY, Yu CL, Wu CH, Hsu CC, Yu HS. Increased cutaneous blood flow but impaired post-ischemic response of nutritional flow in obese children. *Atherosclerosis*. 1999 Sep; 146(1):179-85.
47. Bhattacharjee R, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in obese non-hypertensive children without evidence of sleep disordered breathing. *BMC Pediatr*. 2010 Feb 15; 10:8.
48. Schlager O, Willfort-Ehringer A, Hammer A, Steiner S, Fritsch M, Giurgea A, et al. Microvascular function is impaired in children with morbid obesity. *Vasc Med Lond Engl*. 2011 Apr; 16(2):97-102.
49. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in children without hypertension: potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012 Mar; 141(3):682-91.

50. Garí-Llanes M, García-Nóbrega Y, Chávez-González E, González-Rodríguez E, García-Sáez J, Llanes-Camacho MDC. Biochemical Markers and Hypertension in Children. *MEDICC Rev.* 2019 Jul; 21 (2 – 3): 10-5.
51. O'Donnell CJ., Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol [Internet].* 2008 Mar [citirano 28. lipnja 2022.]; 61 (3). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18361904/>
52. Fusco E, Pesce M, Bianchi V, Randazzo E, Del Ry S, Peroni D, et al. Preclinical vascular alterations in obese adolescents detected by Laser-Doppler Flowmetry technique. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2020 Feb 10; 30(2):306-12.
53. Hedvall Kallerman P, Hagman E, Edstedt Bonamy AK, Zemack H, Marcus C, Norman M, et al. Obese children without comorbidities have impaired microvascular endothelial function. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2014 Apr; 103(4):411-7.
54. Cupisti A, Rossi M, Placidi S, Fabbri A, Morelli E, Vaghegini G, et al. 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.
55. Monostori P, Baráth A, Fazekas I, Hódi E, Máté A, Farkas I, et al. Microvascular reactivity in lean, overweight, and obese hypertensive adolescents. *Eur J Pediatr.* 2010 Nov; 169(11):1369-74.
56. Gowrishankar M, Blair B, Rieder MJ. Dietary intake of sodium by children: Why it matters. *Paediatr Child Health.* 2020 Feb; 25(1):47-53.
57. Leyvraz M, Chatelan A, da Costa BR, Taffé P, Paradis G, Bovet P, et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. *Int J Epidemiol.* 2018 Dec 1; 47(6):1796-810.
58. Stupin A, Drenjančević I, Šušnjara P, Debeljak Ž, Kolobarić N, Jukić I, et al. Is There Association between Altered Adrenergic System Activity and Microvascular Endothelial Dysfunction Induced by a 7-Day High Salt Intake in Young Healthy Individuals. *Nutrients.* 2021 May 20; 13(5):1731.

59. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf NB. Urinary 8-isoprostane as a biomarker for oxidative stress. A systematic review and meta-analysis. *Toxicol Lett.* 2020 Aug 1; 328:19-27.
60. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018 Jan; 100:1-19.
61. Selvaraju V, Ayine P, Fadamiro M, Babu JR, Brown M, Geetha T. Urinary Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Are Elevated in Obese Children and Correlate with a Marker of Endothelial Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019:9604740.
62. Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, Musialowski P, Malyszko J. Endocan Concentration in Patients With Primary Hypertension. *Angiology.* 2018 Jul; 69(6):483-9.

## 11. ŽIVOTOPIS

### **OPĆI PODATCI:**

Ime i prezime: Matej Gorjanac

Datum rođenja: 22. 03. 1997.

Mjesto rođenja: Požega, Republika Hrvatska

Kućna adresa: Milke Trnine 8, 34000 Požega, Republika Hrvatska

Telefon: +38595 350 2926

e-mail: matej.gorjanac4@gmail.com

### **OBRAZOVANJE:**

2003. - 2011. - Osnovna škola Julija Kempfa, Požega

2011. - 2015. - Matematička gimnazija Požega

2016. - 2022. - Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek