

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Dušan Paripović

**UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE,
DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I
ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I
KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD
GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Dušan Paripović

**IMPACT OF INSULIN RESISTANCE,
DYSLIPIDEMIA, OXIDATIVE STRESS AND
ADIPOKINES ON BLOOD PRESSURE AND
CARDIOVASCULAR DISEASES IN OBESE
CHILDREN AND ADOLESCENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

BELGRADE, 2016

MENTOR

Prof. dr Amira Peco-Antić, redovni profesor u penziji, na katedri pedijatrije
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE

1. Prof. dr Mirjana Kostić, redovni profesor na katedri pedijatrije Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

2. Prof. dr Silvija Sajić, redovni profesor na katedri pedijatrije Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

3. Prof. dr Ida Jovanović, redovni profesor na katedri pedijatrije Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

4. Prof. dr Milan Đukić, vanredni profesor na katedri pedijatrije Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

5. Prof. dr Jelena Kotur-Stevuljević, vanredni profesor na katedri za medicinsku biohemiju
Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

DATUM ODBRANE: _____

Zahvaljuljem

Mentoru Prof. dr Amiri Peco-Antić za predlog teme i pomoć pri izradi rada.

Prof. dr Mirjani Kostić na prenetom znanju i iskustvu.

Prof. dr Silviji Sajić na pomoći i savetima.

Prof. dr Idi Jovanović za stručno mišljenje.

Prof. dr Milanu Đukiću na stručnoj podršci.

Prof. dr Jeleni Kotur-Stevuljević na dragocenim sugestijama.

Hvala svima koji su učestvovali u sprovođenju istraživanja:

Dr Miloradu Čivčiću (merenje debljine i intime karotidne arterije).

Dr Goranu Vukomanoviću (test opterećenja fizičkim naporom).

Dr Tamari Ilisić (ehokardiografski pregled).

Kolektivima Medicinske biohemije Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Instituta za endokrinologiju, Biohemijske laboratorije, Kardiološkog i Nefrološkog odeljenja Univerzitetske dečje klinike.

Porodici, kolegama i prijateljima za savete i razumevanje.

UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE, DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA

Dušan Paripović

Sažetak

Uvod: Gojaznost je postala jedan od najvažnijih globalnih zdravstvenih problema. Globalna epidemija gojaznosti je udružena sa porastom prevalencije arterijske hipertenzije. Sa porastom broja dece sa hipertenzijom, očekuje se porast broja komplikacija hipertenzije u detinjstvu. Najvažnija komplikacija arterijske hipertenzije je hipertrofija miokarda leve komore koja se nalazi u oko 30% dece sa hipertenzijom. Hipertrofija leve komore je poznat faktor rizika za kardiovaskularnu bolest odraslih. Metabolički činioci udruženi sa gojaznošću kao što su insulinska rezistencija, inflamacija i oksidativni stres mogu uticati na kardiovaskularna oštećenja kod dece i adolescenata.

Cilj: Cilj rada je ispitati faktore rizika kardiovaskularnih obolenja kod gojazne dece i adolescenata sa i bez hipertenzije. Radi ostvarenja cilja ispitivanja postavljeni su sledeći zadaci istraživanja: ispitivati povezanost parametara oksidativnog stresa i adipokina sa debljinom intime i medije karotidne arterije i sa insulinskom rezistencijom; odrediti prevalenciju hipertrofije miokarda leve komore i poremećene geometrije leve komore; otkriti faktore koji utiču na povećanje indeksa mase leve komore i na poremećenu geometriju leve komore.

Metodologija: Studija preseka izvedena na Univerzitetnoj dečjoj klinici, uključila je 103 gojazna pacijenta i 30 zdrave normalno uhranjene dece. Gojazni pacijenti su na osnovu rezultata ambulatornog monitoringa krvnog pritiska podeljeni u 2 grupe: gojazne sa i bez hipertenzije. Učinjena su sledeća ispitivanja: određivanje debljine intime i medije karotidnih arterija, ehokardiografija, test opterećenja fizičim naporom, i laboratorijske analize krvi i urina. Laboratorijske analize su uključivale oralni glukoza tolerans test sa insulinom, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), serumske elektrolite, ureju, kreatinin, mokraćnu kiselinu, C reaktivni protein, holesterol, trigliceride, lipoproteine velike gustine (HDL-holesterol), lipoproteine male gustine (LDL-holesterol), markere oksidativnog stresa, leptin i adiponektin. Parametri

oksidativnog stresa koji su određeni su prooksidativno-antioksidativni balans, uznapredovali produkti oksidacije proteina, malondialdehid, i superoksidni anjon. Od antioksidanasa su određeni koncentracija ukupnih sulfhidrilnih grupa, ukupni antioksidantni status i aktivnost antioksidativnog enzima superoksid-dizmutaze.

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Kontinuirane varijable sa normalnom distribucijom su poređene između grupa Studentovim t-testom za nezavisne varijable i testom analize varijanse (ANOVA) uz primenu Bonferroni korekcije. Mann-Whitney U test i neparametarska analiza varijanse (Kruskal-Wallis test) su upotrebljeni za poređenje kontinuiranih varijabli koje nisu imale normalnu raspodelu. Dihotomna obeležja su poređena između grupa primenom Hi-kvadrat testa ili Fisherovog testa. Procenu značajnosti povezanosti parametarskih varijabli je učinjena upotrebom Pearsonovog testa, a za neparametarske varijable je upotrebljen Spearmanov test korelacije ranga.

Rezultati: Analiza porodičnih anamneza ispitivanih grupa je pokazala da su gojazni pacijenti imali veću učestalost pozitivne porodične anamneze za gojaznost, hipertenziju i šlog. Gojazni ispitanici su pokazali nepovoljniji lipidni profil (viši nivo ukupnih triglicerida i non-HDL holesterola, povećan aterogeni indeks trigliceridi / HDL holesterol, uz niži HDL-holesterol). Gojazni hipertenzivni ispitanici su imali više koncentracije superoksidnog anjona i ukupnih sulfhidrilnih grupa, dok su obe grupe gojaznih imale više nivoe prooksidativno-antioksidativnog balansa i totalnog antioksidantnog statusa. Multipla linearna regresija je pokazala da su uzrast, obim struka, i dijastolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju nezavisni prediktori debljine intime i medije karotidnih arterija (cIMT). Ispitivanje povezanosti parametara oksidativnog stresa i adipokina sa insulinskom rezistencijom je pokazalo značajnu negativnu korelaciju malondialdehida sa homeostatskim modelom ocene insulinske rezistencije ($r = -0,436$, $p = 0,003$) kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom. Sistolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom preostao je kao jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore (korigovani $R^2 = 0,051$, $\beta = 0,245$, $p = 0,013$). Indeks mase leve komore nije korelirao sa vrednostima krvnog pritiska dobijenog pri klasičnom niti pri ambulatornom merenju krvnog pritiska. Direktna logistička regresija je otkrila da je superoksidni anjon jedini prediktor patološke geometrije leve komore gojaznih ispitanika. Dijastolna funkcija ocenjena mitralnim odnosom rane i kasne dijastolne maksimalne mitralne brzine protoka (E/A) je bila smanjena kod obe grupe gojaznih u odnosu na kontrolnu grupu.

Diskusija: U studiji preseka analizirani su faktori rizika kardiovaskularnih obolenja kod gojazne dece i adolescenata sa i bez hipertenzije. Kod gojazne dece su pronađeni povišeni nivoi markera oksidativnog stresa, uz znake poremećenog metabolizma lipida, u odnosu na kontrolnu grupu. Naši rezultati su pokazali da gojazna deca i adolescenti imaju znake strukturnih i funkcionalnih promena miokarda leve komore pre razvoja jasne hipertenzije. Dobijeni rezultati podržavaju tezu da gojaznost već u ranom uzrastu aktivira biohemijske mehanizme odgovorne za dugotrajne kardiovaskularne komplikacije. Naši rezultati su pokazali poremećaj lipidnog statusa kod gojazne dece sa hipertenzijom, tradicionalnog faktora rizika za nastanak ateroskleroze. Rezultati ovog rada su pokazali više nivoje oksidativnog stresa kod gojaznih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, dok u antioksidativnoj aktivnosti ipak nije bilo statistički značajne razlike. Prethodna ispitivanja su pokazala da je prevalenca hipertrofije leve komore kod pacijenata sa primarnom hipertenzijom 20-41,1%. Dobijeni rezultati ukazuju na nižu prevalenciju hipertrofije leve komore (16,3%) kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na ranija ispitivanja. Naša studija je pokazala da je oksidativni stres nezavistan prediktor poremećene geometrije leve komore, dok tradicionalni faktori rizika (poput krvnog pritiska) nisu imali uticaja.

Zaključak: Rezultati učinjenog ispitivanja potvrđuju hipotezu o postojanju tradicionalnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod gojazne dece i adolescenata, kao što su dislipidemija i hipertenzija, kao i novih faktora kao što su narušena ravnoteža adipokina i oksidativni stres. Buduća longitudinalna istraživanja kod gojaznih pacijenata treba da ispitaju progresiju kardiovaskularnih poremećaja, njihov uticaj na zdravlje i na buduću strukturu i funkciju leve komore, te efikasnost preventivnih mera usmerenih na kontrolu telesne težine i krvnog pritiska u detinjstvu. Da bi se poboljšali skrining, dijagnoza i terapija hipertenzije kod gojazne dece potrebno je: obezbediti uslove da se skrining na hipertenziju obavi kod sve gojazne dece u školi (preduslov su adekvatne manžetne za merenje pritiska i referentne vrednosti za merenje krvnog pritiska), upoznati javnost sa značajem hipertenzije u detinjstvu, organizovati kurseve za lekare i medicinsko osoblje o hipertenziji kod gojaznih.

Ključne reči: deca, adolescenti, gojaznost, hipertenzija, oksidativni stress, adipokini, insulinska rezistencija, ehokargrafija, kardiovaskularne bolesti.

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: pedijatrija

IMPACT OF INSULIN RESISTANCE, DYSLIPIDEMIA, OXIDATIVE STRESS AND ADIPOKINES ON BLOOD PRESSURE AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS

Dušan Paripović

Abstract

Introduction: Obesity has become one of the most important global health problems. The global epidemic of obesity is associated with an increase in the prevalence of hypertension. Increase of the number of children with hypertension is expected to increase the number of complications of hypertension in childhood. The most important complication of hypertension is left ventricular hypertrophy which is found in about 30% of children with hypertension. Left ventricular hypertrophy is a known risk factor for cardiovascular disease of adults. Metabolic factors associated with obesity such as insulin resistance, inflammation and oxidative stress may affect the cardiovascular damage in children and adolescents.

Aim: to investigate the risk factors of cardiovascular disease in obese children and adolescents with and without hypertension. In order to realize the aim the following tasks were assigned: analyze the relationship of oxidative stress parameters and adipokines with intima-media thickness of the carotid artery (cIMT), and with insulin resistance; determine the prevalence of left ventricular mass and impaired left ventricular geometry; discover the factors affecting the increase in left ventricular mass index, and abnormal left ventricular geometry.

Methodology: The cross-sectional study performed at the University Children's Hospital, included 103 obese patients and 30 healthy nonobese children. Obese patients were divided into 2 groups based on the results of ambulatory monitoring of blood pressure: obese with and without hypertension. We performed the following tests: the determination of the intima and media thickness of the carotid artery, echocardiography, exercise stress test, and laboratory analysis of blood and urine. Laboratory analysis included oral glucose tolerance test with insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum electrolytes, urea, creatinine, uric acid, C-reactive protein, cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins (HDL-cholesterol), low density lipoprotein (LDL-cholesterol), markers of oxidative stress, leptin and adiponectin. Parameters of

oxidative stress, which are determined included prooxidant-antioxidant balance, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and superoxide anion. Antioxidants were determined as concentrations of total sulfhydryl group, total antioxidant status and activity of the enzyme superoxide dismutase.

In data analysis, descriptive and analytical statistical methods were used. Continuous variables with normal distribution were compared between groups by Student's t-test for independent variables, and test analysis of variance (ANOVA) using the Bonferroni correction. Mann-Whitney U test and non-parametric analysis of variance (Kruskal-Wallis test) were used to compare continuous variables that didn't have normal distribution. Dichotomous variables were compared between groups using the chi-square test or Fisher's test. Assessment of the significance of the parametric variables connection was performed with Pearson's test, and Spearman rank correlation was used for non-parametric variables.

Results: The analysis of family history showed that obese patients had a higher incidence of positive family history of obesity, hypertension and stroke. Obese subjects showed a less favorable lipid profile (higher levels of total triglycerides, lower HDL-cholesterol). Obese hypertensive subjects had higher concentrations of superoxide anion and total sulfhydryl group, while both groups of obese people had higher levels of pro-oxidative-antioxidant balance and total antioxidant status. Multiple linear regression showed that age, waist circumference, and diastolic blood pressure at maximum load are independent predictors of cIMT. Analyzing the relationship of oxidative stress parameters and adipokines with insulin resistance showed significant correlation of malondialdehyde with homeostasis model assessment of insulin resistance ($r = -0.436$, $p = 0.003$) in obese patients with hypertension. Systolic blood pressure at maximum load during the exercise stress test remained as the only independent predictor of left ventricular mass index (adjusted $R^2 = 0.051$, $\beta = 0.245$, $p = 0.013$). Left ventricular mass index did not correlate with blood pressure values obtained by classical or ambulatory blood pressure measurement. Direct logistic regression revealed that the superoxide anion was only predictor of pathologic left ventricular geometry obese subjects. Diastolic function, assessed with early to late mitral diastolic peak flow velocity ratio (E/A), was reduced in both groups of obese in comparison to the control group.

Discussion: In the cross-sectional study the risk factors of cardiovascular disease in obese children and adolescents with and without hypertension were analyzed. Obese children had elevated levels of oxidative stress markers, with signs of impaired lipid metabolism, as compared to the control group. Our results showed that obese children and adolescents have signs of structural and functional changes in left ventricular myocardium before the development of overt hypertension. These results support the hypothesis that obesity at an early age activates biochemical mechanisms responsible for long-term cardiovascular complications. Our results showed a disorder of lipid status in obese children with hypertension, the traditional risk factors for atherosclerosis. Results of this study showed higher levels of oxidative stress in obese children in relation to the control group, while there were no statistically significant differences regarding the antioxidant activity. Previous studies have shown that the prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with primary hypertension was 20 to 41.1%. The results indicate a lower prevalence of left ventricular hypertrophy (16.3%) in obese patients with hypertension compared to earlier studies. Our study has shown that oxidative stress is an independent predictor of impaired left ventricular geometry, while the traditional risk factors (such as blood pressure) had no effect.

Conclusion: The results of the study confirm the hypothesis of the existence of the traditional risk factors for cardiovascular disease in obese children and adolescents, such as dyslipidemia and hypertension, as well as new factors such as adipokines disbalance and oxidative stress. Future longitudinal studies in obese patients should examine the progression of cardiovascular events, their impact on health, and the future structure and function of the left ventricle, and the effectiveness of preventive measures aimed at controlling weight and blood pressure in childhood. In order to improve the screening, diagnosis and treatment of hypertension in obese children, it is essential to provide adequate conditions for screening of all obese children for hypertension in schools (prerequisite are adequate cuffs for blood pressure measurement and reference values for blood pressure), to inform the public about the importance of hypertension in childhood, and finally, to organize courses for doctors and medical personnel.

Keywords: children, adolescents, obesity, hypertension, oxidative stress, adipokines, insulin resistance, echocardiography, cardiovascular disease.

Scientific area: Medicine

Special topics: Pediatrics

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Gojaznost u detinjstvu.....	1
1.2. Epidemiologija povišenog krvnog pritiska kod gojazne dece.....	2
1.3. Insulinska rezistencija.....	2
1.4. Oksidativni stres.....	3
1.5. Hipertenzija kod gojaznih.....	4
1.6. Hipertrofija miokarda leve komore.....	5
1.7. Metabolički sindrom.....	7
1.8. Adipokini.....	8
1.9. Kardiovaskularne bolesti.....	9
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	12
3. MATERIJALI I METODE	13
3.1. Dizajn studije.....	13
3.2. Kriterijumi za uključivanje.....	13
3.3. Kriterijumi za isključivanje.....	13
3.4. Metodologija rada.....	14
3.4.1. Merenje krvnog pritiska živinim manometrom.....	14
3.4.2. Ambulatorno merenje krvnog pritiska.....	15
3.4.3. Test opterećenja fizičkim naporom.....	16
3.4.4. Ehokardiografija.....	16
3.4.5. Merenje debljine intime i medije karotidnih arterija.....	17
3.4.6. Laboratorijske analize.....	18
3.5. Statistička metodologija.....	21
4. REZULTATI	22
4.1. Opšti podaci o pacijentima.....	22
4.2. Pol, uzrast i stadijum puberteta.....	23

4.3. Lična anamneza.....	24
4.4. Porodična anamneza.....	25
4.5. Indeks telesne mase, obim struka i obim kukova.....	26
4.6. Test opterećenja fizičkim naporom.....	27
4.7. Biohemijske analize.....	28
4.8. Oralni glukoza tolerans test.....	29
4.9. HbA1c, poremećaj bazalne glikemije, tolerancije glukoze i insulinska rezistencija..	30
4.10. Lipidni profil.....	31
4.11. Markeri oksidativnog stresa.....	32
4.12. Adipokini.....	33
4.13. Klasično i ambulatorno merenje krvnog pritiska.....	34
4.14. Povezanost oksidativnog stresa sa debljinom intime i medije karotidne arterije.....	35
4.15. Povezanost oksidativnog stresa i adipokina sa insulinskom rezistencijom.....	36
4.16. Poremećena geometrija i hipertrofija miokarda leve komore	37
4.17. Dijastolna funkcija leve komore.....	38
4.18. Određivanje faktora koji utiču na povećanje indeksa mase leve komore.....	41
4.19. Određivanje faktora koji utiču na poremećenu geometriju leve komore.....	42
5. DISKUSIJA.....	43
6. ZAKLJUČAK.....	54
7. LITERATURA.....	55
8. SPISAK SKRAĆENICA	77
9. BIOGRAFIJA	78

1. UVOD

1.1. Gojaznost u detinjstvu

Gojaznost je postala jedan od najvažnijih globalnih zdravstvenih problema. Povećana prevalencija gojaznosti u detinjstvu je dovela do povećanja incidence diabetes mellitusa tip 2, steatoze jetre i ortopedskih problema, komplikacija koje su do skoro bile prisutne samo kod odraslih osoba [1]. Pored toga, gojaznost kod dece je povezana sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti, poput hipertenzije, dislipidemije, ateroskleroze i koronarne arterijske bolesti [2]. Kao posledica brojnih komplikacija gojaznosti, direktni medicinski troškovi lečenja gojazne dece su za samo dve decenije trostruko uvećani [3].

Na nastanak gojaznosti utiču genetski faktori i faktori sredine [4]. Prevalenca gojaznosti nastavlja da raste zabrinjavajućom brzinom u razvijenim i u zemljama u razvoju. Analiza podataka iz 144 države, u studiji o trendovima preuhranjenosti i gojaznosti, je procenila da je 2010. godine 43 miliona predškolske dece bilo preuhranjeno i gojazno. U periodu od dve decenije, globalna prevalenca preuhranjenosti i gojaznosti predškolske dece je porasla sa 4,2% 1990. na 6,7% 2010. godine. Ovaj trend predviđa porast globalne prevalencije na 9,1% (odnosno 60 miliona) do 2020. godine [5]. U SAD se tokom prethodne 3 decenije beleži dvostruki porast prevalencije gojaznosti dece (sa 7% na 18%) uz trostruki porast (sa 5% na 18%) kod adolescenata [6]. Gojazna deca najčešće (82%) postaju gojazni odrasli [7]. Pored toga, gojazni roditelji imaju veću verovatnoću da im deca budu gojazna usled negenetskih uticaja [8]. Takođe je pokazana snažna povezanost hiperglikemije majke tokom trudnoće i indeksa telesne mase deteta uzrasta pet do sedam godina, nakon prilagođavanja telesnoj težini majke i porođajnoj težini.

1.2. Epidemiologija povišenog krvnog pritiska kod gojazne dece

Globalna epidemija gojaznosti je udružena sa porastom prevalencije arterijske hipertenzije [9]. Gojazna deca imaju tri puta veći rizik da imaju hipertenziju u odnosu na decu koja nisu gojazna [10]. Trenutna procena globalne prevalencije hipertenzije u detinjstvu iznosi između 7 i 17% [11]. Sa porastom broja dece sa hipertenzijom, očekuje se porast broja komplikacija hipertenzije u detinjstvu. Gojaznost i hipertenzija u detinjstvu su nezavisni prediktori hipertenzije kod odraslih [12]. Mogući mehanizmi uticaja gojaznosti na nastanak hipertenzije uključuju poremećaj renalne hemodinamike, insulinsku rezistenciju, hiperleptinemiju, dislipidemiju, aktivaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron, inflamaciju i oksidativni stres [13].

1.3. Insulinska rezistencija

Insulinska rezistencija (ili smanjena insulinska senzitivnost) se odnosi na poremećaj funkcije insulina u kontroli preuzimanja, transporta i skladištenja glukoze. Prisustvo acanthosis nigricans, hipertenzije i dislipidemije olakšava otkrivanje dece i adolescenata sa insulinskom rezistencijom. Acanthosis nigricans je oboljenje kože sa hiperpigmentacijom pregibnih površina (vrat, lakat, aksilarna i perigenitalna regija) uz naboranu kožu [14].

Gojaznost je najčešći uzrok insulinske rezistencije [15]. Prevalencija insulinske rezistencije kod normalno uhranjenih adolescenata iznosila je 3%, a kod gojaznih adolescenata čak 52% [16]. Insulinska rezistencija se smatra važnom vezom između gojaznosti i kardiovaskularnih bolesti [17]. Gojaznost i insulinska rezistencija stimulišu oslobađanje adipokina iz adipocita, što dovodi do hroničnog oštećenja endotela usled inflamacije i oksidativnog stresa [18]. Insulinska rezistencija može dovesti do smanjenog miokardnog preuzimanja glukoze, povećane oksidacije slobodnih masnih kiselina sa gomilanjem toksičnih metabolita koji mogu uzrokovati poremećaj funkcije miokarda [19].

1.4. Oksidativni stres

Oksidativni stres nastaje kao posledica poremećene ravnoteže između produkcije slobodnih radikala i antioksidativne aktivnosti, što vodi oksidativnom oštećenju ćelija i tkiva, odnosno lipida, proteina i DNK [20]. Slobodni radikali nastali kao rezultat metabolizma, imaju uticaja na brojne funkcije ćelija, uključujući ćelijsku diferencijaciju, aktivaciju metaboličkih procesa i imunitet [21]. Međutim, u patološkim uslovima slobodni radikali mogu dovesti do oštećenja organa. Štetna dejstva slobodnih radikala se smanjuju zahvaljujući antioksidativnom kapacitetu i mehanizmima obnavljanja ćelija [22]. Antioksidativni mehanizmi obuhvataju enzimske i neenzimske mehanizme. U fiziološkim okolnostima slobodni radikali su prisutni u potrebnoj količini zahvaljujući ravnoteži između njihove sinteze i eliminacije enzimskim (superoksid dismutaza, katalaza, glutation peroksidaza, glutation reduktaza, glutation-S-transferaza) i neenzimskim (glutation, vitamini C i E) antioksidantima [23].

Slobodni radikali su važan činilac u patogenezi hipertenzije [24]. Masno tkivo je najvažnije mesto produkcije slobodnih radikala, a akumulacija masnog tkiva je povezana sa povećanim oksidativnim stresom [25]. Porast stvaranja slobodnih radikala u akumuliranom masnom tkivu dovodi do:

- 1) povećane ekspresije adipocitokina koji dovode do inflamacije, uključujući leptin, faktora nekroze tumora α (TNF α), interleukin 6 i rezistin,
- 2) smanjene ekspresije adipocitokina koji ograničavaju inflamaciju (poput adiponektina i interleukina 10) i
- 3) porasta sistemskog oksidativnog stresa [26].

Ukupno telesno masno tkivo je vrlo aktivan organ, koji čine subkutano i visceralno masno tkivo. Za razliku od subkutanog masnog tkiva koje u slučaju akumulacije ne zahteva dodatnu perfuziju [27], masno tkivo oko organa (abdominalno, epikardijalno) je metabolički aktivno, te zahteva energiju kako bi stvaralo veliki broj susptanci koje utiču na kardiovaskularni sistem [28]. Visceralno masno tkivo stvara veći broj različitih adipokina u odnosu na subkutano masno tkivo [29]. Visoki metabolički zahtevi visceralnog masnog tkiva uzrokuju povećanje udarnog volumena i mase leve komore [30]. Gojaznost dovodi do izraženih promena u strukturi masnog tkiva, sa uvećanjem masnih ćelija, inflamacijom uz

makrofagnu i limfocitnu infiltraciju, dok su angiogeneza, adipogeneza (mogućnost adipocita da deponuje višak energije) i sekrecija adipokina smanjeni, odnosno adipociti postaju disfunkcionalni i insulin rezistentni. Ove promene dovode do fenotipa koji je snažno povezan sa povećanom insulinskom rezistencijom i nepovoljnim kardiovaskularnim ishodima [31].

Oksidativni stres je složen proces koji nije lako ispitati. Direktno merenje slobodnih radikala nije moguće, jer su previše reaktivni i imaju kratak poluživot [32]. Zato se procena oksidativnog stresa vrši merenjem oštećenja ćelijskih struktura (lipida, proteina i nukleinskih kiselina). Kako oksidativni stres nastaje kao posledica poremećenog odnosa prooksidativnih i antioksidativnih mehanizama, u ispitivanju oksidativnog stresa se koriste indikatori oba mehanizma.

1.5. Hipertenzija kod gojaznih

Aktivnost simpatičkog nervnog sistema je povećana u gojaznosti [33]. Insulinska rezistencija, povišen nivo leptina, i povećana aktivnost sistema renin-angiotenzin dovode do aktivacije simpatičkog nervnog sistema [34]. Hipertenzija kod gojaznih može biti uzrokovana i apnejom u snu, zbog povećane aktivnosti simpatičkog sistema nastale usled intermitentne hipoksije [35]. Verovatni načini kojim insulinska rezistencija (hiperinsulinemija) dovodi do hipertenzije su: antinatriuretsko dejstvo insulina, povećana simpatička nervna aktivnost, povećanje odgovora na endogene vazokonstriktore, i stimulacija rasta glatkih mišića krvnih sudova insulinom [34]. Hipertenzija kod gojaznih je povezana sa retencijom natrijuma i poremećajem mehanizma pritisak natriureza [36].

Metabolički činioci udruženi sa gojaznošću, odnosno insulinska rezistencija, inflamacija i oksidativni stres mogu uticati na kardiovaskularna oštećenja kod dece i adolescenata [17].

Arterijska hipertenzija je faktor rizika za nastanak kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti [37]. Hipertenzija je podmukla bolest koja može biti asimptomatska ili praćena blagim smetnjama, stoga je vrlo važno da se dijagnoza rano postavi, kako bi se blagovremeno započelo sprovođenje preventivnih i terapijskih mera [38].

Ambulatorno merenje krvnog pritiska (AMKP) je metod procene vrednosti krvnog pritiska koji omogućava detaljnu analizu vrednosti krvnog pritiska. Upotreba AMKP

omogućava mnogobrojna merenja krvnog pritiska tokom dana i noći u nemedicinskom okruženju. Pomoću AMKP mogu se identifikovati različiti obrasci krvnog pritiska: jutarnji skok krvnog pritiska, maskirana hipertenzija, hipertenzija belog mantila, odsustvo noćnog sniženja krvnog pritiska i noćna hipertenzija [39, 40]. AMKP je postao metoda izbora za dijagnozu hipertenzije i za praćenje efekta terapije [41]. AMKP se pokazao uspešnijim od klasičnog merenja za predviđanje morbiditeta i mortaliteta kod odraslih [42]. Kardiovaskularni morbiditet je redak u dečijem uzrastu, te su ispitivanja usmerena na otkrivanje oštećenja ciljnih organa. Ovaj metod ima veću prognostičku vrednost za oštećenje ciljnih organa od klasičnog merenja. Istraživanja učinjena kod odraslih i kod dece su otkrila da AMKP bolje predviđa rano oštećenje ciljnih organa i prisustvo hipertrofije leve komore od klasičnog merenja krvnog pritiska [43, 44]. Pokazano je da AMKP kod dece korelira sa hipertrofijom miokarda leve komore [45].

Poslednjih decenija uočava se promena u epidemiologiji hipertenzije. Do tada se mislilo da je hipertenzija kod dece retka, i da je uglavnom sekundarna, ali se sa uvođenjem merenja krvnog pritiska u sastavni deo pedijatrijskog pregleda ispostavilo da je hipertenzija znatno češća od očekivane. Otkriven je porast prevalencije hipertenzije kod dece sa 1% [46] na 4,5% [9], uz povećanje učestalosti primarne hipertenzije sa 15 na 50%. Porast prevalencije primarne hipertenzije je delimično posledica porasta prevalencije gojaznosti kod dece [47].

1.6. Hipertrofija miokarda leve komore

Najvažnija komplikacija arterijske hipertenzije je hipertrofija miokarda leve komore. Hipertrofija leve komore se definiše kao porast mase leve komore u odnosu na telesnu veličinu, i nastaje usled porasta veličine komore, debljine zida ili oba parametra. Hipertrofija leve komore se smatra mehanizmom prilagođavanja miokarda koji omogućava normalnu ejekcionu frakciju, i pored izmenjenog pritiska ili volumnog opterećenja [48]. Međutim, ovaj mehanizam je povezan sa povećanim srčanim morbiditetom i mortalitetom, uključujući infarkt miokarda, aritmiju i moždani udar [49]. U nekom trenutku trajanja hipertenzije, kompenzatorno uvećanje mase leve komore prestaje da bude korisno, te postaje preklinička bolest i nezavistan faktor rizika za kongestivnu srčanu insuficijenciju, ishemičku bolest srca, aritmiju, iznenadnu smrt i šlog [50].

Dakle, prisustvo hipertrofije miokarda leve komore kod hipertenzivnih odraslih osoba ukazuje na povećan kardiovaskularni rizik [49], pa se hipertrofija leve komore koristi kao marker hipertenzivnog oštećenja kod dece.

Fiziološki stres usled fizičkog treninga dovodi do fiziološkog uvećanja srca, dok patološki stres (bolest) dovodi do kardiomiopatije. Fizičko vežbanje stimuliše hipertrofiju kardiomiocita preko insulinu sličnog faktora rasta 1 i mikroRNK miR-222 [51]. Fizičko vežbanje ima pozitivan uticaj na razna hronična oboljenja. To dejstvo se objašnjava povećanim kalorijskom potrošnjom sa smanjenjem telesne težine, količine masnog tkiva i nivoa lipida. Nedavno publikovani rezultati su pokazali da fizičko vežbanje putem mikroRNK miR-222 ostvaruje fiziološko uvećanje srca i blokadu patološkog remodelovanja [52].

Prevalenca hipertrofije leve komore kod odraslih se povećava sa porastom težine i dužim trajanjem hipertenzije, tako da 20% pacijenata sa blagom hipertenzijom ima hipertrofiju leve komore, kao i gotovo svi pacijenti sa teškom hipertenzijom [53]. Rizik od nastanka hipertrofije leve komore je viši kod dece sa visokim krvnim pritiskom nego kod dece sa normalnim krvnim pritiskom, nezavisno od uticaja gojaznosti [54]. Hipertrofija leve komore se nalazi u oko 30% dece sa hipertenzijom [55]. Porast mase leve komore kod gojaznih nastaje usled dilatacije leve komore i hipertrofije zida, povezanih sa povećanim cirkulišućim volumenom i aktivacijom simpatičkog nervnog sistema [56].

Kako je hipertrofija miokarda leve komore poznat faktor rizika za kardiovaskularne bolesti odraslih, važno je da se deca koja imaju hipertrofiju leve komore rano prepoznaju, kako bi se blagovremeno sprovela prevencija kardiovaskularnih bolesti. Gojaznost u detinjstvu se smatra faktorom rizika za kardiovaskularne bolesti odraslih [57]. Lečenje gojaznosti treba započeti dok su pacijenti mladi, jer je tada lakše promeniti životne navike [58].

Hipertrofija leve komore je najčešće ispitivano oštećenje ciljnog organa, zbog široke dostupnosti ehokardiografije. Prema aktuelnom protokolu ispitivanja arterijske hipertenzije ehokardiografski pregled je preporučan za svu decu i adolescente sa hipertenzijom [59]. Međutim, nedavno istraživanje je pokazalo da je ehokardiografski pregled učinjen samo kod 24% adolescenata sa primarnom hipertenzijom koji primaju antihipertenzivnu terapiju [12]. Dakle, hipertrofije miokarda leve komore kod dece sa hipertenzijom često ostane nedijagnostikovana. Ehokardiografija je metoda izbora za otkrivanje hipertrofije leve komore

kod dece, jer elektrokardiografija ima nisku senzitivnost [60]. Indeks mase leve komore je najbolje proučen marker kardiovaskularnog oštećenja ciljnih organa. Povišen indeks mase leve komore je prisutan kod 40% hipertenzivne dece [61].

Hipertrofija leve komore je uz starost najsnažniji prediktor nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda kod odraslih hipertenzivnih pacijenata i predstavlja nezavistan faktor rizika za iznenadnu smrt, srčanu insuficijenciju i šlog [62]. Koncentrična hipertrofija je ranije smatrana odgovarajućim odgovorom na opterećenje pritiskom, kako bi se održao normalan udarni volumen srca, uprkos visokom sistolnom krvnom pritisku [63]. Međutim, ispostavilo se da koncentrična hipertrofija leve komore nosi najveći kardiovaskularni rizik, ekscentrična hipertrofija umeren rizik, dok je kod koncentričnog remodelovanja rizik najmanji [64]. Kod gojaznih odraslih osoba prevladava koncentrična hipertrofija leve komore kao obrazac izmenjene geometrije leve komore [65].

Hipertrofija leve komore se smatra najboljim markerom kardiovaskularnog oštećenja ciljnih organa, i slično hipertenziji često je klinički neuočljiva [66]. Prisustvo hipertrofije leve komore kod hipertenzivne dece i adolescenata je indikacija za uvođenje antihipertenzivne terapije ili promenu trenutne terapije [59]. Rano otkrivanje faktora rizika za hipertrofiju leve komore kod gojazne dece bi moglo poboljšati kardiovaskularno zdravlje u budućnosti.

Deca sa primarnom hipertenzijom najčešće imaju normalnu sistolnu funkciju leve komore [67]. Kada kod dece sa primarnom hipertenzijom dođe do razvoja hipertrofije leve komore, može se ispoljiti dijastolna disfunkcija, a kasnije i sistolna disfunkcija [68].

1.7. Metabolički sindrom

Gojaznost je snažno povezana sa nekoliko važnih komorbiditeta, koji doprinose razvoju kardiovaskularnih bolesti. Najvažniji među njima su hipertenzija, insulinska rezistencija i dislipidemija, koji se smatraju za tri ključna elementa metaboličkog sindroma [69]. Metabolički sindrom je termin koji označava grupu nezavisnih faktora rizika koji povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti [70].

Gojaznost dovodi do metaboličkog stresa, dok oštećenje tkiva povezano sa peroksidacijom lipida, proteina i nukleinskih kiselina doprinosi razvoju diabetes mellitusa, hipertenzije, ateroskleroze, dislipidemije i koronarne srčane bolesti [71].

Deca sa metaboličkim sindromom imaju visoke nivoe oksidativnog stresa [72]. Centralna gojaznost je povezana sa smanjenim antioksidativnim kapacitetom [73]. Insulinska rezistencija i poremećaj regulacije glikemije doprinose povišenom oksidativnom stresu kod metaboličkog sindroma [74]. Visoki nivoi glikemije i masnih kiselina povećavaju mitohondrijske slobodne radikale u endotelnim ćelijama, što može doprineti oksidativnom oštećenju bioloških struktura. Aktivacija simpatičkog sistema dovodi do smanjenja perfuzije mišića, porasta oksidativnog stresa i insulinske rezistencije [75].

1.8. Adipokini

Adipokini poput leptina, adiponektina i rezistina imaju značajan uticaj na razvoj ateroskleroze u gojaznosti. Povišeni nivoi leptina imaju aterogeno dejstvo, dok adiponektin ima antiaterogeno dejstvo [76].

Nivo leptina je povišen kod gojaznih odraslih osoba [77] i dece [78]. Hiperleptinemija kod gojaznih uzrokuje endotelnu disfunkciju, hipertenziju i kardiovaskularne bolesti [79]. Povišeni nivoi leptina vode ka sniženoj aktivnosti paraoksonaze (PON1) kod odraslih [80]. Leptin pojačava oksidativni stres preko različitih mehanizama. Leptin se kao hidrofobni peptid veže za HDL i direktno inhibiše PON1 [81]. Pored toga, leptin stimuliše stvaranje slobodnih radikala [82] i sekreciju inflamatornih citokina [83] koji inhibiraju sintezu PON1 u jetri [84].

Adiponektin je hormon koji sekretuje isključivo masno tkivo i koji ima značajnu ulogu u metabolizmu glukoze [85]. Adiponektin štiti od razvoja ateroskleroze zbog svojih antiaterogenih i antiinflamatornih svojstava [86]. Nivo adiponektina je snižen kod odraslih sa uznapredovalom aterosklerozom, kod koronarne arterijske bolesti [87] i endotelne disfunkcije [88]. Nivo adiponektina je obrnuto proporcionalan procentu masnog tkiva [89] i snižen je kod gojazne dece [78], pacijenata sa diabetes mellitusom tip 2 [90], dislipidemijom [91] i hipertenzijom [92]. Adiponektin se smatra markerom insulinske senzitivnosti [93].

Leptin i adiponektin su predloženi kao biomarkeri za predviđanje nastanka metaboličkog sindroma, diabetes mellitusa tip 2 i kardiovaskularnih bolesti [94].

1.9. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti uzrokovane aterosklerozom predstavljaju značajan zdravstveni problem epidemijskih razmera i ujedno su vodeći uzrok smrti u adultnoj populaciji [95]. Kardiovaskularne bolesti uključuju arterijsku hipertenziju, aterosklerozu, infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju, vensku trombozu i moždani udar [19].

Patološku osnovu kardiovaskularnih bolesti čini oštećenje arterija u vidu arterioskleroze. Arterioskleroza se odnosi na difuzno zadebljanje intime i medije uz gubitak elastičnosti većih i srednjih arterija. Klinički značaj arterioskleroze je u povećanom riziku za nastanak aterotromboze zbog progresivnog suženja arterija. Ateroskleroza je oblik arterioskleroze koji dovodi do tipičnih fokalnih promena u intimi velikih i srednjih krvnih sudova [96]. Ateroskleroza je proces koji počinje već u prvim godinama života [97].

Izuzevši pojedine grupe bolesnika poput dece sa hroničnom bubrežnom bolesti, kardiovaskularne bolesti su vrlo retke u detinjstvu. Kardiovaskularne bolesti su povezane sa brojnim kardiovaskularnim faktorima rizika, od kojih je hipertenzija vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod odraslih [98]. Hipertenzija je najznačajni faktor rizika za arteriosklerozu na koji se može uticati. Stoga je izveštaj koji ukazuje da se pedijatrijska hipertenzija često ne dijagnostikuje veoma značajan [99]. Dodatnu pozornost donosi retrospektivna kohortna studija koja je utvrdila da se hipertenzija kod dece leči lekovima u svega 39% slučajeva [100].

Patogenezu arterioskleroze mogu objasniti dve teorije: hemodinamska i metabolička. Po hemodinamskoj teoriji početni i najvažniji događaj u nastanku procesa arterioskleroze je hemodinamsko oštećenje arterijskog zida visokim krvnim pritiskom. Na osnovu metaboličke teorije lipidi, slobodni radikali i medijatori inflamacije dovode do početnog oštećenja.

Oksidativni stres je povezan sa oštećenjem ćelija i apoptozom preko oksidacije lipida, proteina i DNK, što dovodi do endotelne disfunkcije i kardiovaskularnih bolesti [101]. Oksidativni stres ima važan uticaj na nivo lipida [102].

PON1 je antioksidativni enzim koji se sintetiše u jetri. PON1 štiti lipoproteine male gustine [LDL] od oksidacije, inhibiše oksidaciju lipoproteina velike gustine [HDL], i pri tom čuva funkciju HDL [103, 104]. PON1 doprinosi hidrolizi lipidnih peroksida u oksidovanim

lipoproteinima, i njena smanjena aktivnost ili disfunkcionalnost je u vezi sa bolestima koje se odlikuju visokim oksidativnim stresom kao što su kardiovaskularne bolesti i diabetes mellitus [105]. PON1 svojim antioksidativnim i antiinflamatornim dejstvom usporava proces progresije ateroskleroze [74]. PON1 ispoljava antioksidativno dejstvo na peroksidaciju lipida uzrokovanu slobodnim radikalima [106]. Slobodni radikali su ekstremno reaktivna jedinjenja koja stupaju u reakciju sa lipidima, proteinima i nukleinskim kiselinama.

Gojaznost je povezana sa hipertenzijom, dislipidemijom, i poremećajem metabolizma glukoze [107]. Longitudinalna ispitivanja su pokazala da gojazna deca i adolescenti imaju povećan rizik da kao odrasli budu gojazni sa udruženim kardiovaskularnim faktorima rizika [108, 109]. Izloženost navedenim faktorima rizika u periodu detinjstva može dovesti do promena u arterijama sa razvojem arterioskleroze [110]. Debljina intime i medije karotidnih aretrija (cIMT) se progresivno povećava sa povećanjem broja komponenti metaboličkog sindroma [111], a najsnažnije korelira sa hipertenzijom i hipertrigliceridemijom [112]. Pretklinička faza bolesti može trajati decenijama, te je moguće otkrivanje bolesti u presimptomatskoj fazi u detinjstvu [113]. Merenje cIMT je neinvazivni marker ranih arteriosklerotskih promena [114].

Primena neinvazivnih metoda ispitivanja strukture i funkcije arterija je pokazala da su rana arterijska oštećenja prisutna i kod dece, i da su uzrokovana visokim krvnim pritiskom [115]. Ateroskleroza se ranije javlja kod dece sa jednim ili više faktora rizika, kao što su hiperlipidemija, hipertenzija, diabetes mellitus ili bolest bubrega [116]. Pomenute neinvazivne metode ispitivanja arterija uključuju merenje debljine intime i medije, i merenje brzine pulsni talasa. Ove metode omogućuju procenu subkliničkog oštećenja ciljnih organa i predviđanje rizika od moždanog udara i infarkta kod odraslih [117]. Neinvazivne metode ispitivanja arterija se za sada ne primenjuju u pedijatrijskoj kliničkoj praksi.

Povišena cIMT je pronađena u većini publikovanih studija kod gojazne dece [118-121], dok su retka istraživanja u kojima nije nađena statistički značajna razlika u cIMT između gojaznih i normalno uhranjenih ispitanika [122]. Različiti rezultati učinjenih ispitivanja mogu se objasniti razlikama u ispitivanim populacijama u smislu uzrasta, trajanja i stepena gojaznosti, genetske sklonosti oštećenju ciljnih organa, prisustva hipertenzije i drugih kardiovaskularnih faktora rizika.

Kod gojazne dece i adolescenata postoji više tradicionalnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, kao što je dislipidemija, koja bi mogla da se ogleda kroz povećanje koncentracije ukupnog holesterola, LDL-holesterola i triglicerida i/ili sniženje koncentracije HDL-holesterola, povišen sistolni krvni pritisak, kao i novih, netradicionalnih, faktora kao što su inflamacija, poremećena ravnoteža adipokina (leptin, adiponektin), oksidativni stres i insulinska rezistencija. Obe grupe kardiovaskularnih faktora rizika, tradicionalni i netradicionalni, su povezani sa hipertrofijom i poremećenom geometrijom leve komore kod gojazne dece i adolescenata.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cilj rada je ispitati faktore rizika kardiovaskularnih obolenja kod gojazne dece i adolescenata sa i bez hipertenzije.

Radi ostvarenja cilja ispitivanja postavljeni su sledeći zadaci istraživanja:

1. Opisati kliničke i biohemijske parametre sa posebnim akcentom na markere oksidativnog stresa i adipokine.
2. Ispitivati povezanost parametara oksidativnog stresa i adipokina sa debljinom intime medije karotidne arterije kod gojaznih pacijenata
3. Ispitivati povezanost parametara oksidativnog stresa i adipokina sa insulinskom rezistencijom kod gojaznih pacijenata koji imaju hipertenziju u odnosu na gojazne pacijente bez hipertenzije
4. Odrediti prevalenciju hipertrofije miokarda leve komore i poremećene geometrije leve komore
5. Otkriti faktore (biohemijski parametri, vrednost krvnog pritiska) koji utiču na povećanje indeksa mase leve komore i na poremećenu geometriju leve komore

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Dizajn studije

Studija preseka je izvedena na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu u periodu od oktobra 2008. do juna 2014. godine.

3.2. Kriterijumi za uključivanje

U studiju su uključeni deca i adolescenti koji su ispunjavali sledeće kriterijume za ulazak ispitanika u studiju: uzrast od 9 do 19 godina i primarna gojaznost.

3.3. Kriterijumi za isključivanje

Kriterijumi za isključenje iz studije su sekundarna hipertenzija, aktivno bavljenje sportom i primena lekova koji utiču na krvni pritisak. Sekundarna hipertenzija je isključena na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i preporučenih ispitivanja prema aktuelnim smernicama za ispitivanje hipertenzije kod dece [59].

Ispitanici su podeljeni u dve grupe: A i B. Grupu A čini 103 uzastopnih gojaznih pacijenata koji su zadovoljili postavljene kriterijume. Grupa B je poslužila kao kontrolna grupa. U grupi B se nalazi 30 zdrave dece i adolescenata koji su usklađeni prema uzrastu i polu ispitanika grupe A. Zdravi dobrovoljci su izabrani iz pedijatrijskih ambulanti koji su dolazili na sistematske preglede ili zbog trenutnih tegoba koje nisu imali u trenutku ispitivanja.

Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog komiteta na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Nakon informativnog razgovora i detaljnog upoznavanja sa protokolom ispitivanja u pisanoj formi, dobijene pisane saglasnosti roditelja i pristanka deteta za učešće u studiji, prikupljeni su demografski i klinički podaci (uključujući uzrast, pol, telesnu visinu, težinu, obim struka i kukova).

3.4. Metodologija rada

Ispitanicima je uzeta detaljna lična anamneza (porodajna telesna masa i dužina, prematuritet, Apgar skor, trajanje prirodne ishrane, ranije urinarne infekcije, pušenje), porodična anamneza (visina, težina i pušenje roditelja; te gojaznost, infarkt miokarda, šlog, hipertenzija, rana smrt nejasnog uzorka, hemodijaliza, diabetes mellitus tip 2 kod roditelja, baba i deda), učinjen fizikalni pregled (merenje telesne visine i težine, obima struka i obima kukova, krvnog pritiska, utvrđivanje prisustva akantoze, određivanje stadijuma puberteta). Obim struka je meren na sredini rastojanja između rebara i gornji ilijačni greben, na kraju ekspirijuma, dok su ispitanici bili u stojećem položaju. Fizikalni pregled je uključivao procenu stadijuma puberteta po Tanneru [123]. Indeks telesne mase (ITM) je izračunat po formuli $ITM = \text{telesna težina (kg)} / \text{visina}^2 (\text{m}^2)$. Gojaznost je definisana kao $ITM \geq 95$. percentila za uzrast i pol, dok je vrednost z skora ITM izračunata na osnovu uzrasta i pola primenom Cole-ovog metoda najmanjeg kvadrata [124].

Pored anamneze i kliničkog pregleda učinjena su i sledeća ispitivanja: merenje krvnog pritiska živinim manometrom i 24-časovnim ambulatornim merenjem, ultrasonografsko određivanje debljine intime i medije karotidnih arterija, ehokardiografija, test opterećenja fizičkim naporom, i laboratorijske analize krvi i urina. U sklopu ispitivanja etiologije hipertenzije učinjeni su pored navedenih ispitivanja i pregled sedimenta urina, te ultrasonografski pregled urotrakta, nadbubrega i Doppler renalnih krvnih sudova.

3.4.1. Merenje krvnog pritiska živinim manometrom

Krvni pritisak je meren auskultacionim metodom uz primenu živinog manometra. Zvono stetoscopa je postavljano nad pulsom brahijalne arterije, proksimalno i medijalno od kubitalne jame, i ispod donje granice poveske. Merenje je izvršeno nakon 5 minuta mirnog sedenja. Merenje je vršeno na nedominantnoj ruci koja je bila ispružena i oslonjena na podlogu, a kubitalna jama je bila u nivou srca. Za merenje je korišćena manžetna širine koja odgovara 40% obima nadlaktice merenog na sredini rastojanja između akromiona i olekranona. Vršena je brza inflacija manžetne do oko 20 mmHg iznad nivoa nestanka pulsa

arterije radialis, a potom postepena deflacija uz auskultaciju arterije brachialis. Registrovanje pojave *Kortokoffljevih* tonova (K1) je odgovarala sistolnom pritisku, a dijastolni pritisak vrednosti na kojoj se čuje peti *Kortokoffljev* ton (K5). Kod pacijenata kod kojih se *Kortokoffljevi* tonovi čuju do 0 mmHg ponavljano je merenje krvnog pritiska sa manjim pritiskom na glavu stetoskopa, pa je u slučaju nepromenjenog nalaza za dijastolni krvni pritisak uzeta vrednost pri naglom smanjenju jačine tonova (K4).

Prosečna vrednost merenja KP tokom tri različite prilike je upotrebljena za analizu. Kako bi se izbegle razlike zbog pola, uzrasta i telesne visine za svakog pacijenta je izračunat indeks KP deljenjem prosečne vrednosti krvnog pritiska sa 95. percentilom za uzrast, pol i visinu [59]. Hipertenzija klasičnim merenjem KP je definisana kao vrednost sistolnog i/ili dijastolnog indeksa $KP \geq 1$ (odnosno ako je vrednost sistolnog i/ili dijastolnog $KP \geq 95$. percentila za pol, uzrast i visinu).

3.4.2. Ambulatorno merenje krvnog pritiska

Ambulatorno merenje krvnog pritiska vršeno je u toku 24 sata. Krvni pritisak je meren u toku dnevnog perioda (06-23 h) na 20 minuta (tada se očekuju veće varijacije KP), a u toku noćnog perioda (23-06 h) na 30 minuta pomoću oscilometrijskog uređaja (SpaceLab 90217, Seattle, WA, USA). Krvni pritisak je meren na nedominantnoj ruci sa manžetnom odgovarajuće veličine. Pre početka 24h merenja krvnog pritiska je objašnjen princip rada uređaja. Pre svakog merenja u toku dnevnog perioda zvučni signal je nagoveštavao pacijentima da treba da opuste ruku, dok u toku noćnog perioda nije bilo zvučnog signala kako bi mogli bolje da spavaju. Vođen je dnevnik fizičkih aktivnosti, emotivnih stanja, obroka i spavanja. Nakon završenog 24 časovnog merenja podaci o KP i puls su prevedeni iz uređaja u program za analizu podataka AMKP. Za analizu podataka korišćeni su samo oni rezultati merenja kod kojih je bilo više od 40 uspešnih merenja u toku 24 časa i ako nije bilo perioda dužeg od 2 sata bez merenja.

Merenje KP kod AMKP Spacelabs uređajem 90207 vrši se primenom oscilometrijskog metoda za sistolni i srednji arterijski pritisak, dok se dijastolni KP dobija kao rezultat primene odgovarajućeg algoritma. Rezultati merenja KP su predstavljeni kao prosečni rezultati sistolnog, dijastolnog, srednjeg arterijskog pritiska i srčane frekvencije u toku 24h perioda, u toku normalnih dnevnih aktivnosti i u toku spavanja.

Indeks KP je izračunat (kao količnik prosečnog KP i 95. percentila za pol i visinu) za 24-h, dnevni, i noćni KP upotrebom referentnih vrednosti iz Evropske multicentrične studije [125]. Opterećenje KP je definisano kao procenat vrednosti KP preko 95. percentila. Ambulatorna hipertenzija je određena kao vrednost prosečnog dnevnog sistolnog ili dijastolnog indeksa $KP \geq 1$ ili opterećenje $KP \geq 25\%$

3.4.3. Test opterećenja fizičkim naporom

Test opterećenja fizičkim naporom je učinjen na uređaju Schiller Cardiovit Ergo-Spiro CS-200 treadmill (Schiller AG, Baar, Switzerland) prema modifikovanom Bruce protokolu [126]. Brzina i nagib pokretne trake se postepeno povećavaju na 3 minuta. Krvni pritisak i srčana frekvencija su mereni pre testa, u toku maksimalnog fizičkog napora, i nakon opterećenja fizičkim naporom. Maksimalno opterećenje je određeno kao srčana frekvencija $\geq 185/\text{min}$ ili nemogućnost ispitanika da nastavi dalje sa testom. Test je prekinut ako je ispitanik odbio da nastavi i pored ohrabrenja.

3.4.4. Ehokardiografija

Ehokardiografski pregled je učinjen svim ispitanicima da bi se procenili struktura i dijastolna funkcija leve komore. Sve ehokardiografske preglede je izveo pedijatar kardiolog koji nije bio upoznat sa statusom krvnog pritiska ispitanika. Pregledi su učinjeni dvodimenzionalnom M-mod ehokardiografijom prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju [127]. Ehokardiografski pregled je izvođen u levom lateralnom položaju.

Merene su vrednosti end-dijastolnog dijametra leve komore (EDDLK), debljina interventrikularnog septuma (IVS), debljina zadnjeg zida (ZZ) na kraju dijastole u M-modu primenom ultrazvučnog aparata Philips Sonos 7500 ultrasound system (Philips, Medical Systems, Andover, MA). Merenja se ponavljaju tokom 3 uzastopna srčana ciklusa, a prosečna vrednost merenja se koristi za izračunavanje mase leve komore $LVM (g) = 0.81 (1.04 [EDDLK + IVS + ZZ])^3 - (EDDLK)^3 + 0.06$ [127].

Indeks mase leve komore (LVMI) je izračunat deljenjem mase leve komore sa telesnom visinom u metrima ^{2,7} kako bi se korigovao uticaj telesne veličine na masu leve komore [128]. Hipertrofija leve komore je definisana kao vrednost indeksa mase leve komore > 95. percentila za uzrast i pol [129], a teška hipertrofija leve komore je definisana kao vrednost indeksa mase leve komore $\geq 51 \text{ g/m}^{2,7}$ [130] Relativna debljina zida leve komore je izračunata po formuli: $RWT = (ZZ + IVS) / EDDLK$, kako bi se ispitala geometrija leve komore. Relativna debljina zida leve komore je smatrana povišenom ako je $\geq 0,36$ [131].

Prema geometriji leve komore je izvršena podela na 4 grupe:

1. Normalna geometrija leve komore (uredne vrednosti LVMI i RWT),
2. Koncentrično remodelovanje leve komore (uredan LVMI i povišen RWT),
3. Ekscentrična hipertrofija leve komore (povišen LVMI i normalan RWT),
4. Koncentrična hipertrofija leve komore (povišeni LVMI i RWT).

S obzirom na mali broj dece u kategorijama promenjene geometrije leve komore, nismo analizirali svaku grupu posebno, nego su analizirani pacijenti sa normalnom i poremećenom geometrijom leve komore. Poremećena geometrija leve komore je definisana kao prisustvo hipertrofije leve komore ili povišene RWT.

Dijastolna funkcija leve komore je procenjena primenom pulsne Doppler tehnike. Mitralne brzine protoka su merene pri apikalnom prikazu četiri srčane šupljine. Učinjena su merenja rane dijastolne maksimalne brzine protoka (E), vreme deceleracije (DT), kasne dijastolne maksimalne brzine protoka (A), i izovolumetrijsko vreme relaksacije (IVRT).

3.4.5. Merenje debljine intime i medije karotidnih arterija

Gojaznim ispitanicima je učinjeno merenje debljine intime i medije karotidnih arterija kao markera ateroskleroze. Normalno uhranjenoj deci merenje nije učinjeno iz tehničkih razloga. Vaskularni ultranografski pregled je vršio iskusan radiolog prema standardizovanom protokolu upotrebom ultrazvučnog aparata Simens Acuson x300 Ultrasound System (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA). Radiolog nije bio upoznat sa hipertenzivnim statusom pacijenta. Pacijenti su pri pregledu sedeli sa vratom u ekstenzionom položaju. Pregled je učinjen nakon mirovanja tokom 10 minuta. Longitudinalni presek u B modu

distalne karotidne arterije je dobijen linearnom sondom. Po fokusiranju krvnog suda merena je (cIMT) na 1 cm proksimalno od bifurkacije po 3 puta sa obe strane, a prosečna vrednost je upotrebljena za dalju analizu. Za referentne vrednosti debljine intime i medije karotidnih arterija su korišćeni rezultati dobijeni u ispitivanju sprovedenom kod 247 zdrave dece [132].

3.4.6. Laboratorijske analize

Laboratorijske analize su uključivale oralni glukoza tolerans test sa insulinom, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), serumske elektrolite, ureju, kreatinin, mokraćnu kiselinu, C reaktivni protein (CRP), holesterol, trigliceride, lipoproteine velike gustine (HDL-holesterol), lipoproteine male gustine (LDL-holesterol), markere oksidativnog stresa, leptin i adiponektin standardnim biohemijskim metodama.

Uzorci venske krvi uzeti su nakon gladovanja (obustavljanja kalorijskog unosa) u trajanju od 12 h. Serum potreban za određivanje leptina, adiponektina i markera oksidativnog stresa je čuvan na temperaturi od -70°C , dok su druge analize učinjene iz svežih uzoraka.

Oralni glukoza tolerans test sa insulinom je izveden kod gojaznih pacijenata nakon 12 časovnog noćnog gladovanja. Uzorci krvi su uzimani iz vene preko braunile u vremenskim intervalima od 30 minuta (0, 30, 60, 90 i 120 minuta) nakon peroralnog unosa glukoze u dozi od 1,75 g/kg telesne težine (maksimalno 75 g). Određivanje koncentracije glikemije u plazmi je mereno heksokinaza enzimskom metodom (Dimension RxLMax, Siemens, USA). Koncentracije HbA1c u plazmi su određivane primenom metode turbidimetrijske inhibicije imunoeseja (Dimension RxLMax, Siemens, USA). Koncentracije insulina u plazmi su određivane enzimskim imunotestom (AxSYM system, Abbott Diagnostics, Tokio, Japan).

Regulacija glikemije je tumačema u skladu sa preporukama Američkog udruženja za dijabetes (American Diabetes Association) [133]. Normalna regulacija glikemije je definisana kao koncentracija glikemije našte niža od 5,6 mmol/L i 120-minutna glikemija niža od 7,8 mmol/L. Poremećaj bazalne glukoze je definisan kao vrednost glikemije našte 5,6 do 6,9 mmol/L. Poremećaj tolerancije glukoze je definisan kao 120-minutna glikemija u opsegu od 7,8 do 11 mmol/L.

Stepen insulinske rezistencije je procenjen upotrebom homeostatskog modela ocene insulinske rezistencije (HOMA-IR). Indeks rezistencije je izračunat formulom $HOMA-IR = \text{bazalna glikemija (mmol/l)} \times \text{bazalni insulin (mU/l)} / 22,5$ [134]. Insulinska rezistencija je definisana kao $HOMA-IR \geq 95.$ percentila prema stadijumu puberteta po Tanneru [123]: $HOMA-IR > 2,2$ za stadijum I, $> 3,61$ za stadijume II-III, i $> 3,64$ za stadijume IV-V [135].

Bazalni lipidni status je meren standardnim enzimskim metodama. HDL je meren primenom metode precipitacije kombinacije heparina i magnezijumhlorida. Non-HDL holesterol je izračunat kao razlika koncentracija holesterola i HDL holesterola. Koncentracije leptina i adiponektina su određene enzimskim imunotestom (R&D Systems, Mineapolis, SAD).

Parametri oksidativnog stresa koji su određeni su prooksidativno-antioksidativni balans (parametar koji pokazuje ravnotežu između antioksidanasa i oksidanasa u krvi, a praktično je mera vodonik-peroksida i drugih oksidanasa u antioksidativnom okruženju), uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP), malondialdehid (MDA), i superoksidni anjon ($O_2^{\bullet -}$). Od antioksidanasa su određeni koncentracija ukupnih sulfhidrilnih (SH) grupa, ukupni antioksidantni status (TAS) i aktivnost antioksidativnog enzima superoksid-dizmutaze (SOD).

Prooksidativno-antioksidativni balans (PAB) je izmerena u skladu sa objavljenim postupkom [136], a izražena je u arbitrarnim hidrogen-peroksid jedinicama, koje odgovaraju procentu hidrogen-peroksida u standardnom rastvoru.

Koncentracija MDA je izmerena kao zbir supstanci koje reaguju sa tiobarbituratnom kiselinom, koristeći koeficijent molarne apsorpcije $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ na 535 nm. Brzina redukcije nitroplavog tetrazolijuma (NBT) korišćena je se za merenje količine superoksidnih anjona ($O_2^{\bullet -}$), prema ranije objavljenim postupcima [137].

Koncentracije AOPP merene su prema Witko-Sarsat metodu [138]. Iskoristili smo ovu spektrofotometrijsku tehniku na 340 nm, sa koncentracijama AOPP izraženim u hloramin-T ekvivalentima. Test je kalibriran sa hidrogen-peroksidom i primenjen na Ilab 300 plus autoanalizatoru (Instrumentation Laboratory, Milan, Italija). Rezultati su izraženi u mikromolima ekvivalenata hloramina-T po litri.

Aktivnost paraoksonaze-1 (poznata aktivnost enzima PON1) u serumu je merena kao stopa hidrolize paraoksona. Merenje je učinjeno spektrofotometrijski pomoću kontinuiranog spektrofotometra (Pharmacia LKB, Cambridge, UK) prema Richter i Furlong metodi [139].

Koncentracija SH grupa u plazmi je određena sa 0,2 mmol/L 5,5'-ditiobisa (2-nitrobenzoična kiselina), DTNB, upotrebom postupka koji je opisao Ellman [140]. DTNB reaguje sa alifatskim tiolima pri pH 9 i proizvodi 1 mola p-nitrofenola po molu tiola. Nastali p-nitrofenol je meren spektrofotometrijski na 412 nm.

TAS je određen pomoću metoda po Erelu [141]. Ova metoda temelji se na obezbojavanju 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonske kiseline)-radikal katjona (ABTS) pomoću antioksidansa prisutnih u serumu. Metoda je primenjena na automatskom analizatoru ILab 300 Plus. Brzina reakcije je kalibrirana sa analogom vitamina E troloksom (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilroman-2-karboksilna kiselina) i TAS vrednosti uzoraka su izražene u mmol/L ekvivalenata Troloksa.

Aktivnost SOD u plazmi je merena u skladu sa opisanim postupkom [142]. Pratili smo SOD-posredovanu inhibiciju auto-oksidacije adrenalina u adrenohrom. Jedna jedinica aktivnosti SOD definiše se kao aktivnost koja inhibira auto-oksidaciju adrenalina za 50%.

Rezultati parametara oksidativnog stresa su određeni u laboratoriji Katedre za medicinsku biohemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu.

3.5. Statistička metodologija

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Podaci su prikazani kao učestalost i procenat za atributivna obeležja ili kao aritmetička sredina i standardna devijacija za numeričke kontinuirane varijable.

Pošto su analizirane grupe činili ispitanici različitog uzrasta i pola, indeks telesne mase i obim struka su izraženi kao apsolutne vrednosti i kao skor standardne devijacije za uzrast i pol. Vrednosti mase leve komore su standardizovane i izražene prema visini u metrima^{2,7}.

Shapiro-Wilk test je upotrebljen da bi se testirala priroda raspodele kontinuiranih varijabli. Homogenost varijanse je proverena Levenovim testom.

Poređenje srednjih vrednosti dve grupe podataka kontinuiranih varijabli sa normalnom distribucijom vršeno je primenom Studentovog t-testa, dok su srednje vrednosti tri grupe podataka poređene upotrebom ANOVA testa (analiza varijanse) uz primenu Bonferroni korekcije. Mann-Whitney U test i neparametarska analiza varijanse (Kruskal-Wallis test) su upotrebljeni za poređenje kontinuiranih varijabli čija je raspodela odstupala od normalne raspodele. Dihotomna obeležja su poređena između grupa primenom Hi-kvadrat testa ili Fisherovog testa.

Procenu značajnosti povezanosti parametarskih varijabli je učinjena upotrebom Pearsonovog testa, a za neparametarske varijable je upotrebljen Spearmanov test korelacije ranga.

Procena nezavisnih prediktora indeksa mase leve komore je izvedena primenom postepene multiple linearne regresije. Sva obeležja koje su značajno korelirala sa indeksom mase leve komore, su uključena u postepenu multiplu regresionu analizu. Procena nezavisnih prediktora patološke geometrije leve komore je učinjena primenom multiple logističke regresije.

Nivo statističke značajnosti je bio 0,05. Za pravljenje baze i obradu podataka upotrebljen je statistički program SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL) za Windows verzija 13.

4. REZULTATI RADA

Klinički i biohemijski parametri gojazne dece

4.1. Opšti podaci o pacijentima

Istraživanjem je obuhvaćeno 118 gojaznih pacijenata, ali je 15 isključeno zbog: neodgovarajućeg rezultata AMKP (6 pacijenata), neuspešnog testa opterećenja fizičkim naporom (4 pacijenta), sekundarne hipertenzije (3 pacijenta: 2 pacijenta su imala refluksnu nefropatiju, a 1 koarktaciju aorte), i sekundarne gojaznosti (2 pacijenta). U ispitivanje je uključeno 103 gojazna pacijenta i 30 zdravih osoba. Gojazni pacijenti su prema vrednostima krvnog pritiska pri ambulatornom monitoringu podeljeni u 2 grupe – gojazni pacijenti sa hipertenzijom i gojazni pacijenti bez hipertenzije. Grupu gojaznih pacijenata sa hipertenzijom činilo je 49 ispitanika, dok je u grupi gojaznih pacijenata bez hipertenzije bilo 54 ispitanika.

4.2. Pol, uzrast i stadijum puberteta

Nije bilo statistički značajne razlike u polu, uzrastu i stadijumu puberteta između 3 grupe (Tabela 1).

Tabela 1. Pol, uzrast i pubertetski stadijum ispitanih grupa

	Gojazni sa HT (n=49)	Gojazni bez HT (n=54)	Kontrolna grupa (n=30)
Pol (muški %)	67,3	72,2	60,0
Uzrast (godine)	14,1±2,0	14,1±2,3	15,0±2,3
Pubertetski stadijum			
Prepubertet (%)	10,2	20,4	10,0
Pubertet (%)	89,8	79,6	90,0

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe

4.3. Lična anamneza

Nisu uočene statistički značajne razlike u porođajnoj telesnoj masi, dužini, prematuritetu, Apgar skor, dužini dojenja, ranijim urinarnim infekcijama i pušenju između 3 grupe (Tabela 2).

Tabela 2. Lična anamneza ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
PTM (gr)	3338±511	3367±622	3518±448
PTD (cm)	51,6±2,9	52,2±3,6	51,5±1,7
Prematuritet (%)	6,1	13	10
Apgar skor	8,9±1,1	9,0±0,8	9,2±0,6
Dojenje (meseci)	5,9±5,7	9,4±9,7	5,9±5,9
Ranije urinarne infekcije (%)	12,2	14,8	0
Pušenje (%)	12,2	5,6	0

^a $p < 0,05$ između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b $p < 0,05$ između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c $p < 0,05$ između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

PTM, porođajna telesna masa;

PTD, porođajna telesna dužina

4.4. Porodična anamneza

Analiza porodičnih anamneza ispitivanih grupa je pokazala da su gojazni pacijenti imali veću učestalost pozitivne porodične anamneze za gojaznost, hipertenziju i šlog u odnosu na kontrolnu grupu, ali nije bilo statistički značajne razlika između gojaznih sa i bez hipertenzije (Tabela 3). Nisu uočene statistički značajne razlike u učestalosti pozitivne porodične anamneze za infarkt miokarda, ranu smrt usled kardiovaskularne bolesti, hemodijalizu, diabetes mellitus, maligne tumore i pušenje roditelja.

Tabela 3. Porodična anamneza ispitanih grupa

Porodična anamneza	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Gojaznost (%)	89,8 ^b	81,5 ^c	43,3
Hipertenzija (%)	89,8 ^b	83,3 ^c	36,7
Šlog (%)	44,9 ^b	46,3 ^c	20
Infarkt miokarda (%)	40,8	48,1	30
Rana KV smrt (%)	12,2	11,1	10
Hemodijaliza (%)	10,2	3,7	6,7
Diabetes mellitus (%)	46,9	66,7	60
Maligni tumori (%)	46,9	38,9	40
Pušenje roditelja (%)	71,4	59,2	53,3

^a $p < 0,05$ između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b $p < 0,05$ između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c $p < 0,05$ između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe

4.5. Indeks telesne mase, obim struka i obim kukova

Prema očekivanju, vrednosti ITM, z skora ITM, obima struka i kukova, kao i učestalost acanthosis nigricans su bile manje u kontrolnoj grupi. Nije bilo statistički značajne razlike u ITM, z skoru ITM, obimima struka i kukova, acanthosis nigricans između gojaznih pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na pacijente bez hipertenzije (Tabela 4).

Tabela 4. Antropometrijske karakteristike ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
ITM (kg/m ²)	29,4±3,2 ^b	30,0±3,8 ^c	20,5±3,0
Z skor ITM	2,63±0,38 ^b	2,70±0,42 ^c	0,26±1,01
Obim struka (cm)	95,5±8,8 ^b	98,1±10,3 ^c	74,3±7,4
Obim kukova (cm)	99,4±9,5 ^b	102,6±10,6 ^c	80,9±7,7
Akantoza (%)	24.5 ^b	27.8 ^c	0

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0.05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

ITM, indeks telesne mase

4.6. Test opterećenja fizičkim naporom

Vrednosti sistolnog, dijastolnog krvnog pritiska u mirovanju, i sistolnog krvnog pritiska pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom su bile manje u kontrolnoj grupi. Gojazni pacijenti sa hipertenzijom su u odnosu na pacijenta bez hipertenzije imali više vrednosti kliničkog sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, ali nije bilo značajne razlike u sistolnom krvnom pritisku pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom (Tabela 5).

Tabela 5. Vrednosti krvnog pritiska ispitanih grupa u toku mirovanja i pri maksimalnom naporu u sklopu testa opterećenja fizičkim naporom

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Sistolni KP (mmHg)	138±14 ^{a,b}	130±15 ^c	105±11
Dijastolni KP (mmHg)	86±10 ^{a,b}	82±9 ^c	67±11
Srčana frekvenca (bpm)	86±10 ^b	89±14 ^c	79±12
Sistolni KP pri maksimalnom naporu (mmHg)	187±19 ^b	183±16 ^c	170±21
Srčana frekvenca pri maksimalnom naporu (bpm)	187±7	187±7	183±8

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

KP, krvni pritisak

4.7. Biohemijske analize

Serumske koncentracije mokraćne kiseline, natrijuma, hlora i CRPa su bile značajno više kod gojaznih pacijenata, ali nije nađena statistički značajna razlika navedenih parametara između gojaznih pacijenata sa i bez hipertenzije. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama ureje, kreatinina, kalijuma i kalcijuma između ispitanih grupa (Tabela 6).

Tabela 6. Biohemijske analize ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Urea (mmol/L)	4,1±0,9	4,2±1,0	4,7±1,4
Kreatinin (µmol/L)	75,7±14,7	77,8±16,4	74,6±12,2
Ac. uricum (mmol/L)	328,8±61,6 ^b	360,6±89,6 ^c	249,4±69,6
Natrijum (mmol/L)	140,0±1,8 ^b	140,3±1,6 ^c	139,1±1,4
Kalijum (mmol/L)	4,4±0,3	4,3±0,3	4,4±0,3
Hlor (mmol/L)	99,9±2,6 ^b	99,6±2,8 ^c	97,3±2,3
Kalcijum (mmol/L)	2,38±0,10	2,37±0,09	2,38±0,08
CRP (mg/L)	2,9±2,2 ^b	4,8±9,2 ^c	1,8±0,7

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

CRP, C reaktivni protein

4.8. Oralni glukoza tolerans test

Gojazni ispitanici sa hipertenzijom su imali niže nivoe insulina u 120. minutu od gojaznih bez hipertenzije, ali nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na ostale parametre oralnog glukoza tolerans testa (Tabela 7).

Tabela 7. Oralni glukoza tolerans test

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT
Bazalna glikemija (mmol/L)	4,7±0,6	4,8±0,7
Glikemija 30 (mmol/L)	8,5±1,8	8,8±1,3
Glikemija 60 (mmol/L)	8,0±1,9	7,9±1,6
Glikemija 90 (mmol/L)	7,4±1,7	7,2±1,5
Glikemija 120 (mmol/L)	6,4±1,7	6,7±1,2
Bazalni insulin (mIU/L)	16,7±8,6	18,2±7,9
Insulin 30 (mIU/L)	133,6±69,3	171,1±114,5
Insulin 60 (mIU/L)	117,2±69,4	145,8±78,3
Insulin 90 (mIU/L)	106,4±84,9	117,4±82,5
Insulin 120 (mIU/L)	74,3±54,0 ^a	102,6±82,1

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe

4.9. HbA1c, poremećaj bazalne glikemije, poremećaj tolerancije glukoze i insulinska rezistencija

Između 2 grupe gojaznih ispitanika nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima HbA1c, HOMA-IR, u poremećaju bazalne glikemije, poremećaju tolerancije glukoze, i u insulinskoj rezistenciji (Tabela 8).

Tabela 8. Oralni glukoza tolerans test i insulinska rezistencija ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT
HbA1c (%)	5,4±0,3	5,4±0,3
HOMA-IR	3,6±2,0	3,9±1,8
Poremećaj bazalne glukoze [n (%)]	4 (8,2)	5 (9,3)
Poremećaj tolerancije glukoze [n (%)]	13 (26,5)	10 (18,5)
Insulinska rezistencija [n (%)]	24 (49)	30 (55,6)

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

HbA1c, hemoglobin A1c;

HOMA-IR, homeostatski model za procenu insulinske rezistencije

4.10. Lipidni profil

Gojazni ispitanici su pokazali nepovoljniji lipidni profil (viši nivo ukupnih triglicerida i non-HDL holesterola, povećan aterogeni indeks trigliceridi / HDL holesterol, uz niži HDL holesterol) u odnosu na kontrolnu grupu. Nisu nađene razlike u odnosu na druga metabolička obeležja (Tabela 9).

Tabela 9. Lipidni profil ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Ukupni holesterol (mmol/L)	4,3±1,1	4,3±0,9	4,2±0,6
HDL holesterol (mmol/L)	1,1±0,2 ^b	1,1±0,3 ^c	1,5±0,3
Non-HDL holesterol (mmol/L)	3,3±1,1 ^b	3,2±0,9 ^c	2,7±0,6
LDL holesterol (mmol/L)	2,6±1,1	2,7±0,8	2,5±0,6
Trigliceridi (mmol/L)	1,2±0,6 ^b	1,1±0,6 ^c	0,7±0,3
Trigliceridi / HDL holesterol	1,2±0,9 ^b	1,2±0,9 ^c	0,5±0,2

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe

4.11. Markeri oksidativnog stresa

Gojazni hipertenzivni ispitanici su imali više koncentracije superoksid anjona i ukupnih sulfhidrilnih grupa, dok su obe gojazne grupe imale više nivoe proooksidativno-antioksidativnog balansa i totalnog antioksidantnog statusa (Tabela 10).

Tabela 10. Parametri oksidativnog i paraoksanaza 1 (PON1) statusa ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
O ₂ ⁻ (μmol/min/L)	62±42 ^{a b}	46±30	35±10
MDA (μmol/L)	1,657±0,798	1,906±1,105	1,638±0,411
AOPP (μmol/L)	35,67±18,90	38,71±20,43	29,94±8,81
SH grupe (mmol/L)	0,640±0,153 ^{a b}	0,589±0,152	0,546±0,079
SOD (U/L)	42±26	52±44	41±2
PAB (HKU)	93±42 ^b	91±35 ^c	59±24
POX (U/L)	398±289	377±226	417±299
TAS (mmol/L)	0,89±0,33	0,98±0,34	1,00±0,19
TOS (μmol/L)	20,16±11,74 ^b	16,86±10,82 ^c	9,39±4,44

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

O₂⁻, superoksid anjon;

MDA, malondialdehid;

AOPP, uznapredovali produkti oksidacije proteina;

SH grupe, koncentracija ukupnih sulfhidrilnih grupa;

SOD, superoksid-dizmutaza;

PAB, pro-ooksidativno-antioksidativni balans;

POX, poazna aktivnost enzima PON1;

TAS, totalni antioksidantni status;

TOS, totalni antioksidantni status

4.12. Adipokini

Koncentracije leptina su bile značajno više, a adiponektina niže, kod gojaznih pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 11). Nije bilo statistički značajne razlike u koncentracijama leptina i adiponektina između gojaznih pacijenata sa i bez hipertenzije.

Tabela 11. Adipokini ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Leptin (ng/ml)	29,68±20,79 ^b	24,05±11,70 ^c	8,42±6,14
Adiponektin (µg/ml)	8,58±4,56 ^b	10,06±5,37 ^c	15,13±7,39

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe

4.13. Klasično i ambulatorno merenje krvnog pritiska

Vrednosti klasičnih i ambulatorno merenih vrednosti krvnog pritiska su predstavljene na Tabeli 12.

Tabela 12. Rezultati klasičnog i ambulatornog merenja krvnog pritiska

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Klasično merenje KP			
Indeks sistolnog KP	1,06±0,11 ^{a b}	1,00±0,10 ^c	0,80±0,09
Indeks dijastolnog KP	1,03±0,12 ^{a b}	0,98±0,11 ^c	0,79±0,14
Indeks sistolnog KP > 1	37 (75,5) ^{a b}	21 (38,9) ^c	0 (0)
Indeks dijastolnog KP > 1	30 (61,2) ^{a b}	21 (38,9) ^c	0 (0)
Indeks sistolnog ili dijastolnog KP > 1	38 (77,6) ^{a b}	29 (53,7) ^c	0 (0)
AMKP			
Indeks 24h sistolnog KP	1,04±0,06 ^{a b}	0,94±0,05 ^c	0,92±0,05
Indeks 24h dijastolnog KP	0,92±0,07 ^{a b}	0,86±0,06	0,83±0,06
Indeks dnevnog sistolnog KP	1,01±0,07 ^{a b}	0,90±0,05	0,89±0,05
Indeks dnevnog dijastolnog KP	0,87±0,07 ^{a b}	0,80±0,06	0,78±0,05
Indeks noćnog sistolnog KP	1,04±0,10 ^{a b}	0,95±0,07	0,92±0,05
Indeks noćnog dijastolnog KP	0,93±0,11 ^{a b}	0,88±0,09	0,84±0,08

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

KP, krvni pritisak;

AMKP, ambulatorni monitoring krvnog pritiska

4.14. Ispitivanje povezanosti parametara oksidativnog stresa sa debljinom intime medije karotidne arterije kod gojaznih pacijenata

Nije bilo statistički značajne povezanosti karotidne IMT sa markerima oksidativnog stresa, ali je pronađena korelacija IMT sa uzrastom ($r = 0,334$, $p = 0,001$), indeksom telesne mase ($r = 0,283$, $p = 0,005$), obimom struka ($r = 0,352$, $p = 0,000$), obimom kukova ($r = 0,288$, $p = 0,004$), noćnim sistolnim krvnim pritiskom ($r = 0,226$, $p = 0,027$), i dijastolnim krvnim pritiskom pri maksimalnom opterećenju pri testu opterećenja fizičkim naporom ($r = 0,241$, $p = 0,018$). Multipla linearna regresija je pokazala da su uzrast, obim struka, i dijastolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju nezavisni prediktori karotidne IMT (Tabela 13).

Tabela 13. Najbolji model za ispitivanje nezavisnih prediktora IMT gojazne dece i adolescenata (korigovan $R^2 = 0,192$, $p < 0,001$)

Nezavisna varijabla	Standardizovan β	95% CI za β	p
Obim struka (cm)	0,223	0,007-0,237	0,038
Dijastolni KP_{max} (mmHg)	0,241	0,033-0,241	0,011
Uzrast (godine)	0,243	0,079-1,142	0,025

Dijastolni KP_{max} , dijastolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom

4.15. Ispitivanje povezanosti parametara oksidativnog stresa i adipokina sa insulinskom rezistencijom kod gojaznih pacijenata koji imaju hipertenziju u odnosu na gojazne pacijente bez hipertenzije

Ispitivanje povezanosti parametara oksidativnog stresa i adipokina sa insulinskom rezistencijom je pokazalo korelaciju MDA sa HOMA-IR ($r = -0,436$, $p = 0,003$) kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom, dok kod gojaznih pacijenata bez hipertenzije nije bilo statistički značajnih korelacija (Tabela 14).

Tabela 14. Korelacija insulinske rezistencije (HOMA-IR) sa markerima oksidativnog stresa i adipokinima kod gojaznih pacijenata sa i bez hipertenzije

	Gojazni sa HT		Gojazni bez HT	
	r	p	r	P
O ₂ ⁻ (μmol/min/L)	-0,046	0,755	-0,048	0,735
MDA (μmol/L)	-0,436	0,003	-0,254	0,081
AOPP (μmol/L)	0,144	0,416	0,127	0,421
SH grupe (mmol/L)	-0,098	0,547	0,113	0,449
SOD (U/L)	-0,043	0,770	0,087	0,538
PAB (HKU)	-0,130	0,399	-0,047	0,746
POX (U/L)	-0,142	0,358	-0,009	0,953
TAS (mmol/L)	0,046	0,762	0,132	0,368
TOS (μmol/L)	-0,111	0,518	0,039	0,793
Leptin (ng/ml)	0,029	0,874	0,217	0,277
Adiponektin (μg/ml)	-0,236	0,186	-0,318	0,106

O₂⁻, superoksid anjon; MDA, malondialdehid; AOPP, uznapredovali produkti oksidacije proteina; SH grupe, koncentracija ukupnih sulfhidrilnih grupa; SOD, superoksid-dizmutaza; PAB, prooksidativno-antioksidativni balans; POX, poznata aktivnost enzima PON1; TAS, totalni antioksidantni status; TOS, totalni oksidantni status

4.16. Određivanje prevalencije poremećene geometrije leve komore i hipertrofije miokarda leve komore

Indeks mase leve komore i relativna debljina zida leve komore su bili viši kod gojaznih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, dok nije pronađena značajna razlika između gojaznih sa i bez hipertenzije (Tabela 15). Poremećena geometrija leve komore je nađena kod 69,4% gojazne dece sa hipertenzijom i 74,1% gojazne dece bez hipertenzije.

Tabela 15. Ehokardiografski podaci ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Indeks mase LK ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$)	36,4±6,4 ^b	33,9±5,7 ^c	29,3±6,6
Hipertrofija LK [n (%)]	8 (16,3) ^b	3 (5,6)	0 (0)
RDZ (mm)	0,38±0,05 ^b	0,37±0,03 ^c	0,34±0,03
Normalna geometrija LK [n (%)]	15 (30,6)	14 (25,9)	23 (76,7)
Koncentrično remodelovanje LK [n (%)]	26 (53,1)	37 (68,5)	7 (23,3)
Ekscentrična hipertrofija LK [n (%)]	1 (2,0)	2 (3,7)	0
Koncentrična hipertrofija LK [n (%)]	7 (14,3)	1 (1,9)	0

^a $p < 0,05$ između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b $p < 0,05$ između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c $p < 0,05$ između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

LK, leve komore;

RDZ, relativna debljina zida leve komore

4.17. Dijastolna funkcija leve komore

Dijastolna funkcija ocenjena mitralnim E/A odnosom je bila smanjena kod obe grupe gojaznih u odnosu na kontrolnu grupu. Gojazni pacijenti sa hipertenzijom su imali duže vreme deceleracije u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 16).

Tabela 16. Dijastolna funkcija leve komore ispitanih grupa

	Gojazni sa HT	Gojazni bez HT	Kontrolna grupa
Dijastolna funkcija LK			
E (cm/s)	108,4±15,0	101,0±15,7	106,9±15,3
A (cm/s)	64,3±10,6 ^b	64,4±13,3 ^c	55,5±7,7
E/A	1,72±0,35 ^b	1,61±0,31 ^c	1,93±0,18
Vreme deceleracije (ms)	180,2±23,9 ^b	173,2±27,9	164,8±19,9
IVR (ms)	45,4±11,0	41,7±7,9	41,9±5,3

^a p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom (HT) i gojaznih bez hipertenzije (NT);

^b p<0,05 između gojaznih sa hipertenzijom i kontrolne grupe;

^c p<0,05 između gojaznih bez hipertenzije i kontrolne grupe;

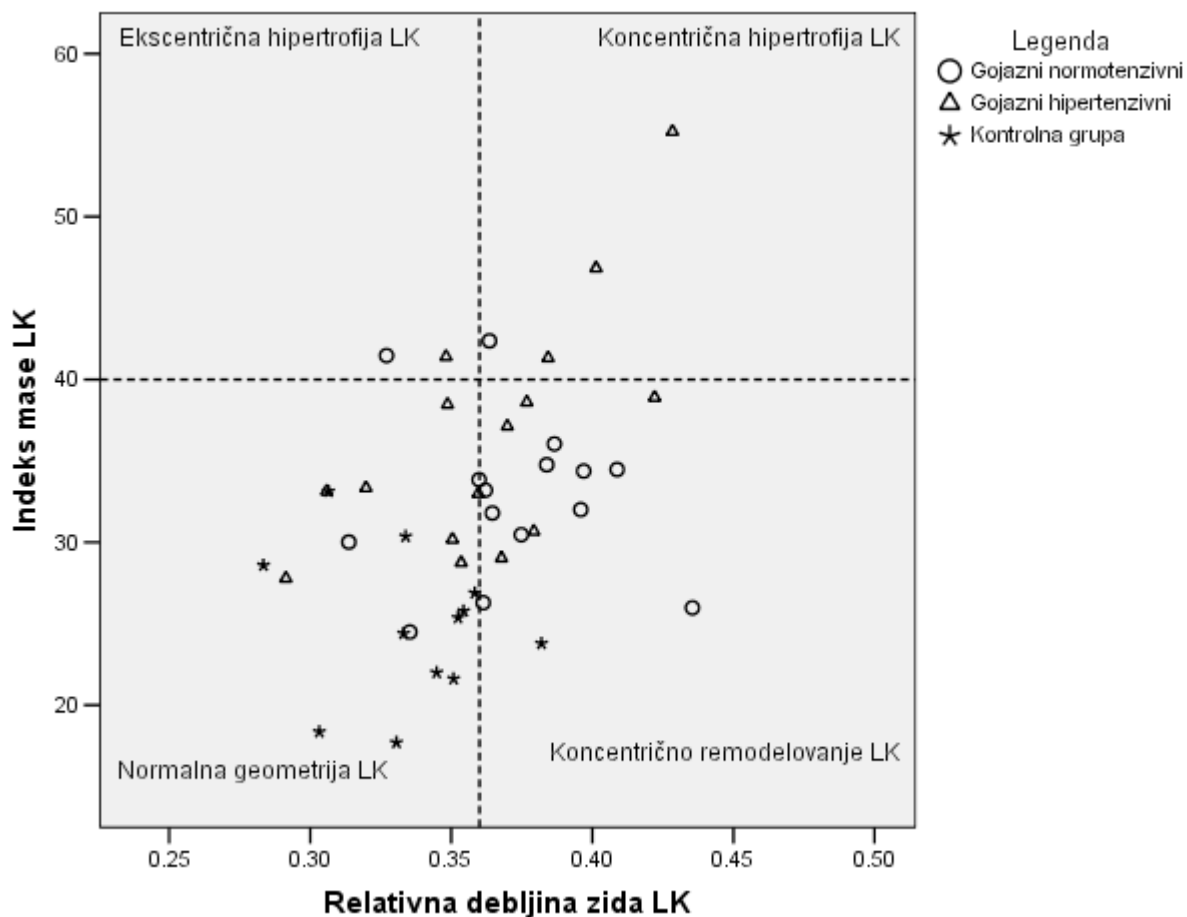
LK, leve komore;

E, rana mitralna dijastolna brzina protoka;

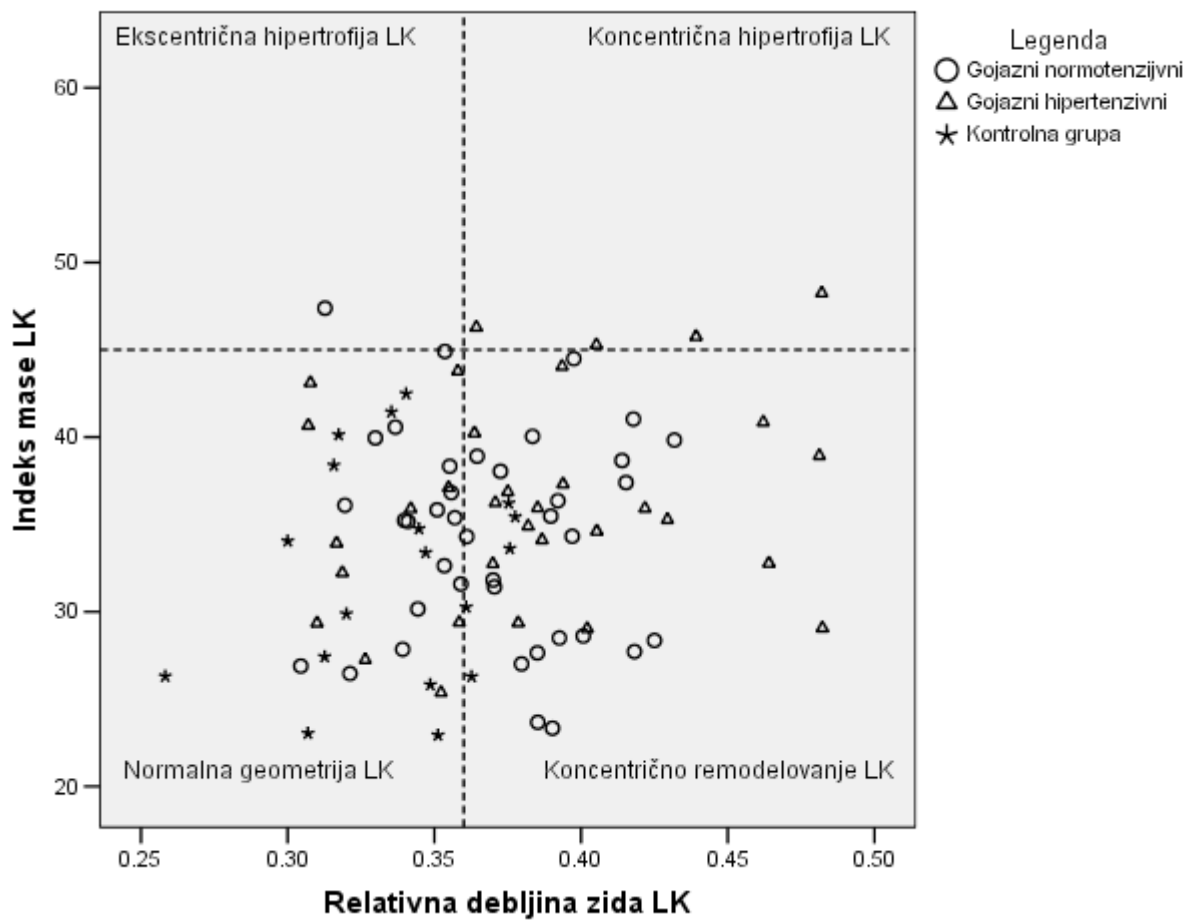
A, kasna mitralna dijastolna brzina protoka;

IVR, izovolumetrijsko vreme relaksacije

Odnos E/A manji od 1, kao marker dijastolne disfunkcije, je nađen samo kod 1 (1,8%) gojaznog pacijenta bez hipertenzije. Hipertrofija miokarda leve komore je nađena samo kod gojaznih pacijenata (Grafikon 1 i 2). Teška hipertrofija leve komore je bila prisutna samo kod 2% gojaznih pacijenta sa hipertenzijom.



Grafikon 1. Distribucija indeksa mase leve komore ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) i relativne debljine zida leve komore (LK) između ispitanih grupa za devojčice. Referentne linije predstavljaju 95-ti percentil indeksa mase LK ($40 \text{ g}/\text{m}^{2.7}$ za devojčice) i 0,36 za relativnu debljinu zida LK



Grafikon 2. Distribucija indeksa mase leve komore ($\text{g/m}^{2.7}$) i relativne debljine zida leve komore (LK) između ispitanih grupa za dečake. Referentne linije predstavljaju 95-ti percentil indeksa mase LK ($45 \text{ g/m}^{2.7}$ za dečake) i 0,36 za relativnu debljinu zida LK

Otkriti faktore (biohemijski parametri, vrednost krvnog pritiska) koji utiču na povećanje indeksa mase leve komore i na poremećenu geometriju leve komore

4.18. Određivanje faktora koji utiču na povećanje indeksa mase leve komore

Da bi se ispitali nezavisni prediktori indeksa mase leve komore kod gojaznih pacijenata izvedena je postepena multipla regresiona analiza. Pošto je pronađena statistički značajna pozitivna korelacija indeksa mase leve komore sa uzrastom ($r=0,236$, $p=0,016$), z skorom ITM ($r=0,238$, $p=0,015$), obimom struka ($r=0,230$, $p=0,020$), i sistolnim krvnim pritiskom pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom ($r=0,274$, $p=0,005$), i statistički značajna negativna korelacija indeksa mase leve komore sa 24h srčanom frekvencom ($r=-0,245$, $p=0,013$), noćnom srčanom frekvencom ($r=-0,226$, $p=0,022$), navedena obeležja su uključena u postepenu multiplu regresionu analizu kao mogući prediktori. U dobijenom modelu samo je sistolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom preostao kao jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore (korigovani $R^2=0,051$, $\beta=0,245$, $p=0,013$). Indeks mase leve komore nije korelirao sa vrednostima krvnog pritiska dobijenog pri klasičnom niti pri ambulatornom merenju krvnog pritiska.

4.19. Određivanje faktora koji utiču na poremećenu geometriju leve komore

Direktna logistička regresija je sprovedena kako bi se ocenio uticaj više faktora na verovatnoću da će gojazni ispitanici imati patološku geometriju leve komore. Model sadrži 3 nezavisne promenjive (O_2^- , HOMA-IR, noćno opterećenje dijastolnim krvnim pritiskom). Ceo model je bio statistički značajan (Hi^2 13,475, $p < 0,01$). Model u celini objašnjava između 12,6 i 18% varijanse u statusu geometrije leve komore i tačno klasifikuje 74% slučajeva. Kao što je prikazano u tabeli 17, samo je jedan statistički značajan prediktor (O_2^-) uključen u model.

Tabela 17 Faktori koji utiču na poremećenu geometriju leve komore

	OR (95% CI)	p
O_2^- ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{L}$)	0,98 (0,97-0,99)	0,007
HOMA-IR	1,18 (0,90-1,55)	0,237
Noćno opterećenje dijastolnim krvnim pritiskom	0,99 (0,97-1,01)	0,323

OR (95% CI) Interval 95-postotnog poverenja za količnik verovatnoće

O_2^- , superoksid anjon;

HOMA-IR, homeostatski model za procenu insulinske rezistencije

5. DISKUSIJA

U studiji preseka analizirani su faktori rizika kardiovaskularnih obolenja kod gojazne dece i adolescenata sa i bez hipertenzije. Kod gojazne dece su pronađeni povišeni nivoi oksidativnog stresa, uz znake poremećenog metabolizma lipida, u odnosu na kontrolnu grupu. Naši rezultati su pokazali da gojazna deca i adolescenti imaju znake strukturnih i funkcionalnih promena miokarda leve komore pre razvoja jasne hipertenzije. Dobijeni rezultati podržavaju tezu da gojaznost već u ranom uzrastu aktivira biohemijske mehanizme odgovorne za dugotrajne kardiovaskularne komplikacije.

Arterijska hipertenzija je jedan od najvažnijih kardiovaskularnih faktora rizika. Kako i male promene u nivou krvnog pritiska dovode do značajnih promena u morbiditetu i mortalitetu nastalom usled hipertenzije, dodatna pažnja o krvnom pritisku dece i adolescenata može dovesti do bitnog poboljšanja kardiovaskularnog zdravlja odrasle populacije. Zato je merenje krvnog pritiska kod dece značajan deo rutinskog pedijatrijskog pregleda [59].

Ambulatorni monitoring krvnog pritiska je metoda izbora za dijagnozu hipertenzije kod dece i adolescenata [143]. Ovaj metod se smatra uspešnijim od klasičnog merenja krvnog pritiska u ispitivanju oštećenja ciljnih organa nastalih kao posledica hipertenzije [144].

Primarna hipertenzija je sve češći problem u pedijatrijskoj kliničkoj praksi, uglavnom kao posledica globalne epidemije gojaznosti. Uticaj gojaznosti na krvni pritisak je tema mnogobrojnih istraživanja. Sorof i saradnici su pokazali da je hipertenzija prisutna kod 11% gojazne dece, u odnosu na svega 2% kod dece sa indeksom telesne mase ≤ 5 . percentila [9].

Gojaznost je davno prepoznata kao važan nezavistan prediktor kardiovaskularnih bolesti kod odraslih [145]. Pored uticaja na metaboličke, endokrine i inflamatorne parametre za koje se zna da utiču na sklonost ka kardiovaskularnim bolestima, gojaznost i direktno utiče na promenu strukture i funkcije krvnih sudova i srca [110].

Gojazna deca i adolescenti su populacija koja je manje sklona kardiovaskularnim bolestima. Ipak, nedavni izveštaj je istakao da se progresivna kardiovaskularna oštećenja povezana sa gojaznošću mogu javiti i u detinjstvu [146]. U poređenju sa decom u periodu od 1986. do 1989. godine, današnja deca imaju povećan kardiovaskularni rizik u detinjstvu, kao i u odraslom dobu [147]. Hipertenzija, gojaznost i poremećaj tolerancije glukoze u detinjstvu su povezani sa povećanim rizikom za preranu smrt (pre 55. godine života), dok to nije bio

slučaj sa hiperholesterolemijom [2]. S obzirom na globalni porast učestalosti gojaznosti u detinjstvu i na drugotrajne posledice, ovaj problem je aktuelan u mnogim zdravstvenim sistemima.

Skлонost ka razvoju kardiovaskularnih bolesti je nasledna. Porodična anamneza za koronarnu srčanu bolest je faktor rizika za subkličičku aterosklerozu, čak i ako se u obzir uzme metabolički sindrom. Stoga se može pretpostaviti da gojazni adolescent sa pozitivnom porodičnom anamnezom za koronarnu srčanu bolest imaju veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti [148]. Iako razlika u pozitivnoj porodičnoj anamnezi za infarkt miokarda i ranu kardiovaskularnu smrt nije dostigla statističku značajnost, pokazali smo da gojazni pacijenti imaju značajno veću učestalost porodične anamneze za gojaznost, hipertenziju i šlog.

Dislipidemija je često prisutna kod gojazne dece i adolescenata, i predstavlja značajan faktor rizika za buduće kardiovaskularne bolesti [149]. Naši rezultati su pokazali poremećaj lipidnog statusa kod gojazne dece sa hipertenzijom, tradicionalnog faktora rizika za nastanak ateroskleroze. Povišeni serumski nivo triglicerida, snižen nivo HDL i povišen nivo non-HDL holesterola su važni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti [150]. Non-HDL holesterol se smatra boljim markerom za kardiovaskularne bolesti od LDL holesterola, jer obuhvata sve klase aterogenih lipoproteina (pored LDL čestica tu spadaju i čestice srednje gustine, čestice vrlo male gustine, te hilomikroni). Povišen odnos TG/HDL je marker insulinske rezistencije i metaboličkog sindroma, i predložen je kao aterogeni indeks. Stoga bi se nalaz povišenog odnosa TG/HDL u učinjenom ispitivanju mogao tumačiti kao odraz proaterogenog stanja gojaznosti dece i adolescenata. Povišen nivo serumskih triglicerida četiri puta povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti [151]. Gojaznost je povezana sa povišenim nivoima triglicerida, koji se nagomilavaju u kardiomiocitima, dovodeći do toksičnog dejstva koje može uticati na funkciju miokarda [152]. Ovi podaci ukazuju na značajnost štetnog uticaja kardiovaskularnih faktora rizika na razvoj kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti u odraslom dobu.

Nizak nivo HDL je značajan pokazatelj slabog antioksidativnog odbrambenog sistema. Antioksidativno dejstvo HDL zavisi od aktivnosti serumskog PON1. Na antioksidantni nivo HDL utiče ne samo aktivnost PON1, nego i koncentracija ovog enzima [153]. PON1 inhibicijom oksidacije LDL i HDL sprečava nastanak ateroskleroze [103]. Aktivnost PON1 je smanjena kod pacijenata sa povećanim rizikom od ateroskleroze, diabetes

mellitusom i u bubrežnim bolestima [154]. Snižena aktivnost PON1 je ranije nađena kod gojazne dece [155, 156], ali nije bila prisutna u ispitanoj grupi gojazne dece.

Gojaznost, adipokini i oksidativni stres

Gojaznost je povezana sa povećanim oksidativnim stresom kod dece i odraslih [157]. Gojaznost kod dece korelira sa povećanim oksidativnim stresom i endotelnom disfunkcijom nezavisno od drugih komponenti metaboličkog sindroma [158]. Oksidativni stres je često povezivan sa smanjenom koncentracijom antioksidantnih molekula, kao što je pokazano u studiji koja je pronašla smanjenu antioksidativnu aktivnost kod gojazne u odnosu na zdravu decu [72].

Uticaj hipertenzije na oksidativni stres je predmet istraživanja nekoliko studija. Jedna studija nije pronašla razliku u markerima oksidativnog stresa između pacijenata sa i bez hipertenzije [159], ali su rezultati drugih studija pokazali povišen oksidativni stres kod hipertenzivnih pacijenata [160, 161]. Oksidativni stres se dovodi u vezu sa smanjenom koncentracijom antioksidativnih molekula [72].

Rezultati ovog rada su pokazali više nivoe oksidativnog stresa kod gojaznih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, dok u antioksidativnoj aktivnosti ipak nije bilo statistički značajne razlike. Gojazni pacijenti sa hipertenzijom su u odnosu na gojazne bez hipertenzije i kontrolnu grupu imali povišene nivoe superoksid anjona i ukupnih sulfhidrilnih grupa.

U ispitivanju oksidativnog sistema kod gojazne dece sa i bez metaboličkog sindroma utvrđeno je da su reaktivni oksidativni metaboliti viši u obe grupe u odnosu na kontrolnu grupu [162]. Naš rezultat je u skladu sa ovim rezultatom.

Povišen nivo TOS u grupama gojaznih ukazuje da su nivoi oksidativnog stresa visoki kod gojaznih osoba. Porast koncentracije ukupnih sulfhidrilnih grupa kod gojaznih sa hipertenzijom ukazuje na njihovu ulogu u antioksidantnom sistemu. Povećana aktivnost oksidativnog stresa kod gojazne dece mogla bi da doprinosi razvoju metaboličkih komplikacija gojaznosti. Oksidativni stres bi u budućnosti mogao biti važna terapijska meta.

Citokini koji potiču iz adipocita, leptin i adiponektin, su predloženi kao netradicionalni faktori rizika [119]. Povezanost leptina i adiponektina sa kardiovaskularnim bolestima je nezavisna od tradicionalnih faktora rizika [163, 164]. Nivo leptina predviđa razvoj

metaboličkog sindroma nezavisno od prisustva gojaznosti [165]. Nekoliko studija je pokazalo hiperleptinemiju i snižen nivo adiponektina kod gojazne dece i odraslih [77, 78, 90]. Rezultat učinjenog ispitivanja je u saglasnosti sa ovim nalazima.

Gojaznost i vaskularne promene

Klinički značaj arterijske hipertenzije odnosi se na dejstvo koje krvni pritisak ispoljava na kardiovaskularni sistem, odnosno na nastanak hipertrofije leve komore, retinalne arteriopatije, mikroalbuminurije i povećanja IMT. Fiziološki odgovor kardiovaskularnog sistema na hemodinamsko dejstvo je u adaptivnom porastu arterijskog i ventrikularnog lumena i debljine zida [166]. Dugotrajno ili izraženo opterećenje krvnih sudova visokim krvnim pritiskom uzrokuje patološko remodelovanje arterijskih zidova sa porastom debljine zida na račun zadebljanja intime i medije [115]. Debljina intime i medije karotidne arterije je snažno povezana sa drugim kardiovaskularnim faktorima rizika, i kod odraslih može da ukaže na povećan rizik od nastanka moždanog udara i infarkta miokarda [167].

Najvažniji prediktivni faktori cIMT kod dece sa primarnom hipertenzijom su sistolni i pulsni pritisak [168, 169]. Karotidna IMT je kod dece sa primarnom hipertenzijom povećana nezavisno od uticaja gojaznosti [170].

AMKP je uspešniji od klasičnog merenja krvnog pritiska u predviđanju hipertenzivnog oštećenja ciljnih organa [41]. U skladu sa ovim nalazom, ranija istraživanja kod dece sa primarnom hipertenzijom nisu našla korelaciju klasično merenog krvnog pritiska i cIMT, ali je pronađena snažna korelacija između cIMT i nekoliko parametara AMKP [170]. Odnos je posebno snažan za dnevno sistolno opterećenje krvnim pritiskom i dnevni sistolni indeks krvnog pritiska, parametara koji pokazuju težinu hipertenzije. Naši rezultati ukazuju na povezanost cIMT sa noćnim sistolnim krvnim pritiskom.

Karotidna IMT pozitivno korelira sa indeksom telesne mase i indeksom mase leve komore dece i adolescenata sa primarnom hipertenzijom [115]. Kako gojaznost može prethoditi nastanku hipertenzije [171], gojazna deca imaju visok rizik za buduće kardiovaskularne komplikacije. Pokazano je da cIMT kod gojazne dece korelira sa indeksom telesne mase, sistolnim krvnim pritiskom, bazalnom glikemijom, HOMA indeksom rezistencije, bazalnim insulinom, rezistinom i sniženjem adiponektina. Međutim, kada su uzeti u obzir pol i indeks telesne mase, samo je koncentracija adiponektina bila nezavistan prediktor IMT [172].

Za razliku od ranijih istraživanja izvedenih kod dece i odraslih [173, 174], dobijeni rezultat nije potvrdio hipotezu o povezanosti cIMT sa markerima oksidativnog stresa, ali je pronađena korelacija cIMT gojazne dece sa uzrastom, indeksom telesne mase, obimom struka, obimom kukova, noćnim sistolnim krvnim pritiskom, i dijastolnim krvnim pritiskom pri maksimalnom opterećenju pri testu opterećenja fizičkim naporom.

Prema uvidu u literaturu, povezanost cIMT sa parametrima krvnog pritiska dobijenim pri testu opterećenja fizičkim naporom do sada nije ispitivana. Učinjeno ispitivanje pokazuje da je dijastolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju fizičkim naporom, uz uzrast i obim struka, jedan od prediktora cIMT.

Ranije studije su pokazale povezanost gojaznosti i cIMT [118-120]. Gojazna deca imaju veću cIMT od normalno uhranjene nezavisno od uticaja krvnog pritiska [175]. Povezanost cIMT sa obimom struka je u skladu sa ranijim rezultatima, i ukazuje na značaj centralne gojaznosti kod dece kao nezavisnog kardiovaskularnog faktora rizika.

Oksidativni stres, adipokini i insulinska rezistencija

Gojaznost u detinjstvu je udružena sa porastom koncentracije bazalnog insulina [176]. Povišena vrednost bazalne insulinemije je ukazivala na dva puta veći rizik od budućeg nastanka diabetes mellitusa [177]. Povećana količina masnog tkiva dovodi do razvoja poremećaja metabolizma glukoze i insulinske rezistencije, sa ubrzanom progresijom ateroskleroze [57]. Iako je prisutna rezistencija na dejstvo insulina na sniženje glikemije, mnogi drugi metabolički procesi su i dalje pod uticajem insulina. Kompenzatorna hiperinsulinemija može dovesti do lipogeneze u jetri, sa pogoršanjem komponenti metaboličkog sindroma, pa se insulin razmatra kao kardiovaskularni faktor rizika [178]

Hiperinsulinemija i poremećena kontrola glikemije su povezane sa povećanjem oksidativnog stresa [179]. Smanjena serumska aktivnost PON1 je povezana sa hiperinsulinemijom i insulinskom rezistencijom kod gojazne dece i adolescenata [180]. Endogeni antioksidanti bi stoga mogli biti uključeni u metaboličke promene koje vode budućem razvoju diabetes mellitusa.

Gojaznost i promene srčanih dimenzija

Klinički značaj hipertrofije leve komore ogleda se u činjenici da je ona uspešan prediktor nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda kod odraslih [181]. Hipertrofija leve komore predstavlja reverzibilno oštećenje ciljnog organa. Naime, primena antihipertenzivnih lekova može dovesti do povlačenja hipertrofije leve komore, uz značajno smanjenje kardiovaskularnog rizika [182].

Patofiziološki mehanizam hipertrofije leve komore kod gojaznih je detaljno opisan [183]. Povećane metaboličke potrebe kod gojaznosti uzrokuju porast u preloadu i afterloadu srca, i dovode do adaptivnog porasta u masi leve komore da bi se normalizovala povećana tenzija zida leve komore. Osim toga, nehemodinamski metabolički i inflamatorni činioci imaju uticaj na neadekvatan rast leve komore [184].

U skladu sa ranijim izveštajima masa leve komore je veća kod gojazne dece i adolescenata u poređenju sa normalno uhranjenim vršnjacima [184, 185].

Pošto se sekundarna hipertenzija obično odlikuje težom kliničkom slikom od primarne hipertenzije gojaznih, sa vrednostima krvnog pritiska koje odgovaraju drugom stepenu hipertenzije, oštećenje ciljnih organa je očekivano [186]. Međutim, značajna subklinička oštećenja ciljnih organa mogu takođe biti prisutna i kod dece sa primarnom hipertenzijom. Dok je kardiovaskularni mortalitet usled hipertenzije redak kod dece, hipertenzivno oštećenje srca nije neuobičajno. Pokazano je da oko 40% dece sa novootkrivenom hipertenzijom ima hipertrofiju leve komore [169].

Prethodna ispitivanja su pokazala da je prevalenca hipertrofije leve komore kod pacijenata sa primarnom hipertenzijom 20 - 41,1% [61, 187-189]. Naši podaci ukazuju na nižu prevalenciju hipertrofije leve komore (16,3%) kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom u odnosu na ranija ispitivanja. Veličina uzorka, kriterijumi za uključenje i isključenje, pol, rasa, krvni pritisak, stepen gojaznosti, i definicija hipertrofije leve komore u sprovedenim istraživanjima bi mogle objasniti primećene razlike.

Dhuper i saradnici su kod 213 gojazne dece i adolescenata pretežno afroameričkog porekla našli da 28% normotenzivnih ima normalnu geometriju leve komore, dok je to bio slučaj kod svega 13% hipertenzivnih ispitanika. Koncentrično remodelovanje je nađeno kod

42% normotenzivnih i kod 38% hipertenzivnih ispitanika, ekscentrična hipertrofija kod 5%, odnosno 7%, a koncentrična hipertrofija kod 23%, odnosno 41% [190].

Hipertenzija je najvažniji promenjivi faktor rizika za prevremene kardiovaskularne bolesti i često je udružena sa gojaznošću [191]. Gojaznost i hipertenzija su nezavisno povezane sa hipertrofijom leve komore. Osim toga, gojaznost i hipertenzija su i najvažniji faktori rizika odgovorni za hipertrofiju leve komore [192].

Hipertrofija leve komore u detinjstvu može se javiti nezavisno od produženog uticaja hipertenzije, jer postoje drugi činioci koji su odgovorni za nastanak hipertrofije leve komore. U prilog ove teze govori i prisustvo hipertrofije leve komore u odsustvu hipertenzije kod pacijenata sa diabetes mellitusom [193]. Istraživanje pacijenata sa primarnom hipertenzijom je pokazalo da koncentracija mokraćne kiseline u serumu i porođajna telesna težina mogu da predvide indeks mase leve komore [169]. Masa leve komore kod odraslih direktno korelira sa gojazošću, krvnim pritiskom i diabetesom [194]. Srčana veličina (indeks mase leve komore) kod gojazne dece je povezivana sa indeksom telesne mase [195], insulinskom rezistencijom [195, 196], 24-h sistolnim krvnim pritiskom [144], prosečnim dnevnim opterećenjem sistolnim krvnim pritiskom [196], i odnosom struka i telesne visine [197]. Hiperinsulinemija ima značajnu ulogu u razvoju miokardne hipertrofije, zahvaljujući svojim brojnim dejstvima poput povećanog oksidativnog stresa, fibroze tkiva i poremećaja mikrovaskularne homeostaze [198]. Istraživanje izvedeno kod dece uzrasta od 2 do 19 godina je utvrdilo da ispitanici sa povišenim indeksom telesne mase i normalnim obimom struka, imaju sličnu masu leve komore kao oni sa normalnim indeksom telesne mase i obimom struka, ali značajno nižu od ispitanika sa povišenim indeksom telesne mase i obimom struka [199].

Za razliku od istraživača koji su pokazale da povišena vrednost krvnog pritiska pri klasičnom ili ambulatornom merenju krvnog pritiska korelira sa hipertrofijom leve komore [44, 200], naši rezultati su pokazivali jedino korelaciju indeksa mase leve komore sa sistolnim krvnim pritiskom pri maksimalnom opterećenju u sklopu testa opterećenja fizičkim naporom.

Sistolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju fizičkim naporom je bio jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore, mada je njegov doprinos relativno mali. Ovaj nalaz je nov u dečjoj populaciji, ali su slični rezultati dobijeni kod odraslih. Naime, kod odraslih je pokazano da je indeks mase leve komore povezan sa sistolnim krvnim pritiskom pri vežbanju [201].

U saglasnosti sa rezultatima ranijih istraživanja, ni naši rezultati nisu utvrdili povezanost nivoa serumskih lipida i mase leve komore [197, 202].

Povećanje mase leve komore ili relativne debljine zida leve komore dovodi do remodelovanja geometrije leve komore. Remodelovanja leve komore predstavlja adaptivni odgovor srca na metaboličke i hemodinamske stimuluse. Poznavanje geometrijskog obrasca leve komore omogućava predviđanje prognoze toka bolesti. Naime, ekscentrična hipertrofija leve komore je povezana sa povećanim rizikom od srčane insuficijencije, dok su koncentrično remodelovanje i koncentrična hipertrofija leve komore udruženi sa povećanim rizikom od koronarne srčane bolesti i moždanog udara [203].

Nekoliko studija objavljenih tokom prethodne decenije je uticalo na promenu stava da je ekscentrična hipertrofija leve komore dominantan način promene geometrije leve komore kod gojaznih [204, 205]. Ova istraživanja su pokazala da su koncentrično remodelovanje i koncentrična hipertrofija leve komore prisutni kod značajnog udela gojaznih pacijenata. Variranja u učestalosti različitih modela poremećaja geometrije leve komore gojaznih je delom posledica upotrebe različitih klasifikacija geometrije leve komore, različitog trajanja i težine gojaznosti, i hipertenzije.

Masa leve komore kod asimptomatskih gojaznih adolescenata je povećana usled povećane debljine mišićnog zida, pre nego usled povećanja leve komore [206].

Naša studija je pokazala da je oksidativni stres nezavistan prediktor poremećene geometrije leve komore, dok tradicionalni faktori rizika (poput krvnog pritiska) nisu imali uticaja. Povišena simpatička aktivnost, inflamacija i endotelna disfunkcija mogu imati udela u patogenezi remodelovanja leve komore, ali ovi faktori nisu mereni u učinjenom istraživanju.

Gojaznost i funkcija leve komore

Tokom poslednjih nekoliko decenija upotreba ehokardiografskih tehnika (poput tkivnog Doppler pregleda) je omogućila bolje razumevanje diskretnih sistolnih i dijastolnih funkcionalnih poremećaja prisutnih kod gojaznih pacijenata. Dijastolni funkcionalni poremećaji kod hipertenzivnih pacijenata se odlikuju poremećajem faze izovolumetrijske relaksacije, sa smanjenom brzinom ranog dijastolnog punjenja i povećanim kasnim atrioventrikularnim gradijentom, što kao posledicu ima smanjen odnos rane i kasne dijastolne maksimalne mitralne brzine protoka (E/A) [207].

Rezultati *Strong heart studije* [208] su ukazali da adolescenti sa metaboličkim sindromom imaju smanjen odnos E/A, lako produženo vreme deceleracije, ali bez značajne razlike u izovolumetrijskom vremenu relaksacije, što je u saglasnosti sa dobijenim rezultatima.

Raniji pedijatrijski izveštaji su opisali promene dijastolne funkcije leve komore kod gojaznih pacijenata [190, 209, 210], dok je sistolna funkcija bila najčešće normalna [197]. Harada i saradnici su kod gojazne dece pronašli izmenjene transmitralne venske brzine, što je ukazivalo na smanjeno dijastolno punjenje leve komore [209].

Rezultat ovog rada ukazuje da dijastolna disfunkcija može biti prisutna kod gojaznih pacijenata, čak i pre razvoja jasne hipertenzije. Doppler ehokardiografija se ne izvodi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, te zato subklinička dijastolna disfunkcija ostaje nedovoljno dijagnostikovana i lečena. Prospektivna studija praćenja odraslih pacijenata sa primarnom hipertenzijom je pokazala da je nizak odnos E/A povezan sa povećanim kardiovaskularnim rizikom [211]. Jedno istraživanje je prijavilo korelaciju odnosa E/A sa indeksom telesne mase gojaznih asimptomatskih adolescenata, dok nije pronađena korelacija sa indeksom mase leve komore [206].

Rano otkrivanje dijastolne disfunkcije kod gojazne dece bi moglo omogućiti odgovarajuće terapijske postupke usmerene ka trajnim povoljnim dejstvom na gojaznost, sa smanjenjem komplikacija u budućnosti. Programi na mobilnim telefonima predstavljaju novu mogućnost za primenu terapije promene ponašanja, kako bi se pomoglo gojaznim pacijentima da postignu kontrolu telesne težine uz povećanu fizičku aktivnost.

Ograničenja ispitivanja

Moguća ograničenja ispitivanja obuhvataju relativno malu veličinu uzorka i dizajn studije. Studija preseka ne ostavlja mogućnost za ispitivanje longitudinalnih efekata antropometrijskih i metaboličkih obeležja, klasičnog i ambulatornog krvnog pritiska, srčane frekvencije, te kardiovaskularnog odgovora pri maksimalnom naporu na indeks mase leve komore. Na indeks mase leve komore kod gojaznih adolescenata verovatno utiču i drugi činioci koji nisu uzeti u razmatranje u ovom ispitivanju, poput činioca povezanih sa ITM [212], genetskih [213], i hormona [214]. Dimenzije i dijastolna funkcija leve komore su ispitani ehokardiografijom i Doppler ehokardiografijom primenom pulsnih talasa, iako su pregledi srca magnetnom rezonancom i tkivnom Doppler ehokardiografijom preciznije metode. Ipak, metode primenjene u istraživanju se najčešće upotrebljavaju u kliničkom radu. Magnetna rezonanca srca nije široko dostupna metoda, zahteva mnogo više vremena i novca, u poređenju sa ehokardiografijom. Naši rezultati su pokazali da se pulsnom Doppler ehokardiografijom mogu uspešno otkriti znaci dijastolne disfunkcije kod gojaznih pacijenata.

Pravci daljih istraživanja

Trenutno nije jasno kako se poremećaji građe i funkcije leve komore menjaju sa odrastanjem gojaznih adolescenata. Buduća longitudinalna istraživanja kod gojaznih pacijenata treba da ispituju progresiju kardiovaskularnih poremećaja, njihov uticaj na zdravlje i na buduću strukturu i funkciju leve komore, te farmakoekonomsku analizu efikasnosti preventivnih mera usmerenih na kontrolu telesne težine i krvnog pritiska u detinjstvu. Da bi se poboljšali skrining, dijagnoza i terapija hipertenzije kod gojazne dece potrebno je: obezbediti uslove da se skrining na hipertenziju obavi kod sve gojazne dece u školi (preduslov su adekvatne manžetne za merenje pritiska i referentne vrednosti za merenje krvnog pritiska), upoznati javnost sa značajem hipertenzije u detinjstvu, organizovati kurseve za lekare i medicinsko osoblje o hipertenziji kod gojaznih.

7. ZAKLJUČAK

1. Kod gojaznih pacijenata je nađena veća učestalost pozitivne porodične anamneze za gojaznost, hipertenziju i šlog u odnosu na kontrolnu grupu.
2. Uočen je nepovoljniji lipidni profil gojaznih pacijenata sa višim nivoima ukupnih triglicerida, i non-HDL holesterola, povećanim aterogenim indeksom trigliceridi / HDL holesterol, uz niži HDL holesterol u odnosu na kontrolnu grupu.
3. Gojazni hipertenzivni ispitanici su imali više koncentracije superoksid anjona i ukupnih sulfhidrilnih grupa, dok su obe gojazne grupe imale više nivoe prooksidativno-antioksidativnog balansa i totalnog antioksidantnog statusa
4. Utvrđeni su viši serumski nivoi leptina i niži nivoi adiponektina gojaznih pacijenata.
5. Očekivana povezanost markera oksidativnog stresa sa cIMT kod gojaznih pacijenata nije potvrđena dobijenim rezultatima.
6. Uzrast, obim struka, i dijastolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju su nezavisni prediktori cIMT kod gojaznih pacijenata.
7. Ispitivanje povezanosti parametara oksidativnog stresa i adipokina sa insulinskom rezistencijom je pokazalo korelaciju parametra oksidativnog stresa (MDA) sa HOMA-IR kod gojaznih pacijenata sa hipertenzijom.
8. Hipertrofija miokarda leve komore je nađena u 16,3% gojaznih pacijenata sa hipertenzijom, i 5,6% gojaznih pacijenata bez hipertenzije.
9. Teška hipertrofija leve komore je bila prisutna samo kod 2% gojaznih pacijenta sa hipertenzijom.
10. Indeks mase leve komore i relativna debljina zida leve komore su bili viši kod gojaznih ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu.
11. Poremećena geometrija leve komore je nađena kod 69,4% gojazne dece sa hipertenzijom i 74,1% gojazne dece bez hipertenzije.
12. Dijastolna disfunkcija leve komore je prisutna kod pedijatrijskih gojaznih pacijenata pre nastanka trajne hipertenzije.
13. Sistolni krvni pritisak pri maksimalnom opterećenju u toku testa opterećenja fizičkim naporom je jedini nezavisni prediktor indeksa mase leve komore gojaznih pacijenata.

14. Superoksidni anjon je jedini nezavisni prediktor poremećene geometrije leve komore gojaznih pacijenata.

Rezultati učinjenog ispitivanja potvrđuju hipotezu o postojanju tradicionalnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod gojazne dece i adolescenata, kao što su dislipidemija i hipertenzija, kao i novih faktora kao što su adipokini i oksidativni stres.

8. LITERATURA

1. Ludwig DS. Childhood obesity—the shape of things to come. *N Engl J Med* 2007; 357:2325-7.
2. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010; 362:485-93.
3. Wang G, Dietz WH. Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979–1999. *Pediatrics* 2002; 109:e81.
4. Romao I, Roth J. Genetic and environmental interactions in obesity and type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:S24-8.
5. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1257-64.
6. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012; 307:483-90.
7. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JS, Dwyer T, Raitakari OT. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011; 365:1876-85.
8. Ozanne SE. Epigenetic Signatures of Obesity. *N Engl J Med* 2015; 372:973-4.
9. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113:475-82.
10. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008. *Hypertension* 2013; 62:247-54.
11. Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. *Clin Sci (Lond)* 2010; 119:151-61.
12. Yoon EY, Cohn L, Rocchini A, Kershaw D, Freed G, Ascione F, Clark S. Use of diagnostic tests in adolescents with essential hypertension. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:857-62.
13. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of the obesity society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15:14-33.

14. Ho M, Garnett SP, Baur LA. Childhood obesity and insulin resistance: how should it be managed? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16:351.
15. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5189-98.
16. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29:2427-32.
17. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs DR Jr. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; 111:1985-91.
18. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52:2867-73.
19. Koopman LP, Mertens LL. Impact of childhood obesity on cardiac structure and function. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16:345.
20. Rice-Evans C, Burdon R. Free radical-lipid interactions and their pathological consequences. *Prog Lipid Res* 1993; 32:71-110.
21. Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology. *Cell Tissue Res* 2010; 342:325-39.
22. Sharda B. Free radicals: emerging challenge in environmental health research in childhood and neonatal disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2006; 3:286-91.
23. Rizzo AM, Berselli P, Zava S, Montorfano G, Negroni M, Corsetto P, Berra B. Endogenous antioxidants and radical scavengers. *Adv Exp Med Biol* 2010; 698:52-67.
24. Yildiz A, Gur M, Demirbağ R, Yilmaz R, Akyol S, Aslan M, Erel O. Paraoxonase and arylesterase activities in untreated dipper and non-dipper hypertensive patients. *Clin Biochem* 2008; 41:779-84.
25. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
26. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev* 2007; 21:1443-55.

27. Blaak EE, van Baak MA, Kemerink GJ, Pakbiers MT, Heidendal GA, Saris WH. Beta-adrenergic stimulation and abdominal subcutaneous fat blood flow in lean, obese, and reduced-obese subjects. *Metab Clin Exp* 1995; 44:183-7.
28. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92:347-55.
29. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116:39-48.
30. de Simone G, Devereux RB, Kizer JR, Chinali M, Bella JN, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Rao DC, Arnett DK. Body composition and fat distribution influence systemic hemodynamics in the absence of obesity: the HyperGEN Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:757-61.
31. Sun K, Christine M, Kusminski M, Scherer P. Adipose tissue remodelling in obesity. *J Clin Invest* 2011; 121:2094–3101.
32. Brandes RP, Janiszewski M. Direct detection of reactive oxygen species ex vivo. *Kidney Int* 2005; 67:1662-4.
33. Davy KP. The global epidemic of obesity: Are we becoming more sympathetic? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6:241-6.
34. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010; 23:1170-8.
35. Friedman O, Logan AG. Sympathoadrenal mechanisms in the pathogenesis of sleep apnea-related hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11:212-6.
36. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41:625-33.
37. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, Maahs DM, McCrindle BW, Mitsnefes M, Zachariah JP, Urbina EM; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014; 63:1116-35.
38. Croix B, Feig DI. Childhood hypertension is not a silent disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:527-32.
39. Acosta AA, McNiece KL. Ambulatory blood pressure monitoring: a versatile tool for evaluating and managing hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1399-408.

40. Paripovic D, Kostic M, Spasojevic B, Kruscic D, Peco-Antic A. Masked hypertension and hidden uncontrolled hypertension after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1719-24.
41. Lurbe E, Sorof JM, Daniels S. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004; 144:7-16.
42. White WB. Importance of aggressive blood pressure lowering when it may matter most. *Am J Cardiol* 2007; 100:10J-6J.
43. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens Suppl* 1989; 7:S3-10.
44. Sorof JM, Cardwell G, Franco K, Portmann RJ. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension* 2002; 39:903-8.
45. McNiece KL, Gupta-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, Sorof JM, Portman RJ; National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension* 2007; 50:392-5.
46. Sinaiko AR. Pharmacologic management of childhood hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40:195-212.
47. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004; 291:2107-13.
48. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:195-202.
49. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-6.
50. Frohlich ED. Risk mechanisms in hypertensive heart disease. *Hypertension* 1999; 34:782-9.
51. Hill JA. Braking bad hypertrophy. *N Engl J Med* 2015; 372:2160-2.
52. Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F, Xiao C, Bezzerides V, Boström P, Che L, Zhang C, Spiegelman BM, Rosenzweig A. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab* 2015; 21:584-95.

53. Mancini GBJ, Dahloff B, Diez J. Surrogate markers for cardiovascular disease. Structural markers. *Circulation* 2004; 109:IV22-30.
54. de Simone G, Mureddu GF, Greco R, Scalfi L, Del Puente AE, Franzese A, Contaldo F, Devereux RB. Relations of left ventricular geometry and function to body composition in children with high casual blood pressure. *Hypertension* 1997; 30:377-82.
55. Richey PA, Disessa TG, Somes GW, Alpert BS, Jones DP. Left ventricular geometry in children and adolescents with primary hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23:24-9.
56. Messerli FH, Christie B, DeCarvalho JG, Aristimuno GG, Suarez DH, Dreslinski GR, Frohlich ED. Obesity and essential hypertension: hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion and plasma rennin activity. *Arch Intern Med* 1981; 141:81-5.
57. Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Res* 2007; 61:653-9.
58. Colbert J, Jangi S. Training Physicians to Manage Obesity - Back to the Drawing Board. *N Engl J Med* 2013; 369:1389-1391.
59. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
60. Pewsner D, Jüni P, Egger M, Battaglia M, Sundstrom J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ* 2007; 335:711.
61. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004; 113:328-33.
62. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure. Management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48:326-41.
63. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-8.
64. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:879-84.
65. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, Arai AE, Lima JA, Bluemke DA. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:266-74.

66. Brady TM, Redwine KM, Flynn JT. Screening blood pressure measurement in children: are we saving lives? *Pediatr Nephrol* 2014; 29:947-50.
67. Kimball TR, Daniels SR, Loggie JMH, Khoury P, Meyer RA. Relation of left ventricular mass, preload, afterload, and contractility in pediatric patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:997-1001.
68. Daniels SR, Witt SA, Glascock B, Khoury PR, Kimball TR. Left atrial size in children with hypertension: the influence of obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2002; 141:186-90.
69. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:146-54.
70. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1817-22.
71. Martínez-Salazar MF, Almenares-López D, García-Jiménez S, Sánchez-Alemán MA, Juantorena-Ugás A, Ríos C, Monroy-Noyola A. Relationship between the paraoxonase (PON1) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: a pilot study. *Genes Nutr* 2011; 6:361-8.
72. Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:1197-202.
73. Sumegova K, Nagyova Z, Waczulíková I, Zitnanova I, Durackova Z. Activity of paraoxonase 1 and lipid profile in healthy children. *Physiol Res* 2007; 56:351-7.
74. Eren E, Abuhandan M, Solmaz A, Taşkın A. Serum paraoxonase/arylesterase activity and oxidative stress status in children with metabolic syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014; 6:163-8.
75. Litwin M, Niemirska A. Metabolic syndrome in children with chronic kidney disease and after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:203-16.
76. Kougias P, Chai H, Lin PH, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. *J Surg Res* 2005; 126:121-9.
77. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001; 104:3052-6.

78. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006; 1:248-52.
79. Knudson JD, Payne GA, Borbouse L, Tune JD. Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports* 2008; 10:434-9.
80. Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Csongradi E, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism* 2007; 56:1542-9.
81. Holub M, Zwiauer K, Winkler C, Dillinger-Paller B, Schuller E, Schober E, Stockler-Ipsiroglou S, Patsch W, Strobl W. Relation of plasma leptin to lipoproteins in overweight children undergoing weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:60-6.
82. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis* 2003; 170:21-9.
83. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12:57-65.
84. Feingold KR, Memon RA, Moser AH, Grunfeld C. Paraoxonase activity in the serum and hepatic mRNA levels decrease during the acute phase response. *Atherosclerosis* 1998; 139:307-15.
85. Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:293-300.
86. Shimada K, Miyazaki T, Daida H. Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta* 2004; 344:1-12.
87. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:85-9.
88. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3236-40.
89. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities?. *J Mol Med* 2002; 80:696-702.

90. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930-5.
91. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2764-9.
92. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:72-5.
93. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-74.
94. Körner A, Blüher S, Kapellen T, Garten A, Klammt J, Kratzsch J, Kiess W. Obesity in childhood and adolescence: a review in the interface between adipocyte physiology and clinical challenges. *Hormones* 2005; 4:189-99.
95. McTigue K, Kuller L. Cardiovascular risk factors, mortality, and overweight. *JAMA* 2008; 299:1260-3.
96. Litwin M, Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:707-19.
97. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-6.
98. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117:e25-146.
99. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007; 298:874-9.
100. Dobson CP, Eide M, Nylund CM. Hypertension Prevalence, Cardiac Complications, and Antihypertensive Medication Use in Children. *J Pediatr* 2015; 167:92-7.
101. Elahi MM, Kong YX, Matata BM. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2:259-69.

102. Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, Fu X, Wagner MA, Besler C, Gerstenecker G, Zhang R, Li XM, DiDonato AJ, Gogonea V, Tang WH, Smith JD, Plow EF, Fox PL, Shih DM, Lusis AJ, Fisher EA, DiDonato JA, Landmesser U, Hazen SL. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J Clin Invest* 2013; 123:3815-28.
103. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high-density lipoprotein associated paraoxonase: inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 96:2882-91.
104. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101:1581-90.
105. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 3:49-55.
106. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:69-76.
107. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003;112:424-30.
108. Geiss HC, Parhofer KG, Schwandt P. Parameters of childhood obesity and their relationship to cardiovascular risk factors in healthy prepubescent children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:830-7.
109. Wright CM, Parker L, Lamont D, Craft AW. Implications of childhood obesity for adult health: findings from thousand families' cohort study. *BJM* 2001; 323:1280-4.
110. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, Jarvisalo MJ, Uhari M, Jokinen E, Rönnemaa T, Akerblom HK, Viikari JS. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290:2277-83.
111. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005; 112:976-83.

112. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002; 51:3069-76.
113. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, Jacobson M, Mahoney L, Mietus-Snyder M, Rocchini A, Steinberger J, McCrindle B; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54:919-50.
114. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-7.
115. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell NG, Portman RJ. Carotid intima-media thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics* 2003; 111:61-6.
116. Kotur-Stevuljević J, Peco-Antić A, Spasić S, Stefanović A, Paripović D, Kostić M, Vasić D, Vujović A, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V, Kornic-Ristovski D. Hyperlipidemia, oxidative stress, and intima media thickness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:295-303.
117. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-87.
118. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism* 2006; 55:113-8.
119. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PA, Harris SB, Hanley AJ. Non-traditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 148:176-82.
120. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid intimamedia thickening and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006; 117:1560-7.
121. Roh EJ, Lim JW, Ko KO, Cheon EJ. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C reactive protein. *J Korean Med Sci* 2007; 22:192-7.

122. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400-4.
123. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 1981; 39:43-55.
124. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition of for child overweight and obesity: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-3.
125. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, Danne T, Gellermann J, Holl R, Krull F, Reichert H, Reusz GS, Rascher W. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130:178-84.
126. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85:546-62.
127. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-8.
128. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251-60.
129. Khoury PR, Mitsnefes MS, Daniels SR, Kimball TR. Age specific reference intervals for indexed left ventricular mass index in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:709-14.
130. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1056-62.
131. Hietalampi H, Pahkala K, Jokinen E, Ronnema T, Viikari JSA, Niinikoski S, Heinonen OJ, Salo P, Simell O, Raitakari OT. Left ventricular mass and geometry in adolescence: early childhood determinants. *Hypertension* 2012; 60:1266-72.
132. Jourdan C, Wuehl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk JP, Grenda R, Mehls O, Troeger J, Schaefer F. Normative values of intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005; 23:1707-15.
133. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1): S81-S90.

134. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
135. D'Annunzio G, Vanelli M, Pistorio A, Minuto N, Bergamino L, Iafusco D, Lorini R, Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicenter study. *Acta Biomed* 2009; 80:21-28.
136. Hamidi Alamdari D, Ghayour-Mobarhan M, Tavallaie S, Reza Parizadeh M, Moohebbati M, Ghafoori F, Kazemi-Bajestani SMR, Paletas K, Pegiou T, Koliakos G. Prooxidant-antioxidant balance as a new risk factor in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Clin Biochem* 2008; 41:375-80.
137. Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A, Spasic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Kalimanovska-Ostric D, Jelić-Ivanovic Z, Zunic G. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clin Biochem* 2007; 40:181-7.
138. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1304-13.
139. Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 1999; 9:745-53.
140. Ellman E. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82:70-7.
141. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112-9.
142. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972; 247:3170-5.
143. Peco-Antić A. Arterijska hipertenzija kod dece i adolescenata. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2011.
144. Maggio AB, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann F, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ. Associations among obesity, blood pressure, and left ventricular mass. *J Pediatr* 2008; 152:489-93.
145. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular diseases: a 26-year of follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-77.

146. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1309-19.
147. Crowley DI, Khoury PR, Urbina EM, Ippisch HM, Kimball TR. Cardiovascular impact of the pediatric obesity epidemic: higher left ventricular mass is related to higher body mass index. *J Pediatr* 2011; 158:709-14.
148. Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Berenson GS. Effect of parental coronary artery disease on adverse effects of the metabolic syndrome and aging on carotid artery intima-media thickness (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102:180-3.
149. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, Kivimäki M, Mattsson N, Kähönen M, Laitinen T, Taittonen L, Rönnemaa T, Viikari JS, Berenson GS, Juonala M, Raitakari OT. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; 122:1604-11.
150. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids* 2010; 45:907-14.
151. Tirosh A, Shai I, Bitzur R, Kochba I, Tekes-Manova D, Israeli E, Shochat T, Rudich A. Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men. *Diabetes Care* 2008; 31:2032-7.
152. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:436-43.
153. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1812-8.
154. Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Z, Karpati I, Matyus J, Ujhelyi L, Kakuk G. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron* 1998; 80:166-70.
155. Koncsos P, Seres I, Harangi M, Pall D, Jozsa L, Bajnok L, Nagy EV, Paragh G. Favorable effect of short-term lifestyle intervention on human paraoxonase-1 activity and adipokine levels in childhood obesity. *J Am Coll Nutr* 2011; 30:333-9.
156. Seres I, Bajnok L, Harangi M, Sztanek F, Koncsos P, Paragh G. Alteration of PON1 activity in adult and childhood obesity and its relation to adipokine levels. *Adv Exp Med Biol* 2010; 660:129-42.

157. Tran B, Oliver S, Rosa J, Galassetti P. Aspects of inflammation and oxidative stress in pediatric obesity and type 1 diabetes: an overview of ten years of studies. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012:683680.
158. 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. *Obesity Reviews* 2012; 13:441-55.
159. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 36:226-32.
160. Redon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, Sáez GT. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1096-101.
161. Wang D, Strandgaard S, Iversen J, Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *American Journal of Physiology* 2009; 296:R195-200.
162. Faienza MF, Francavilla R, Goffredo R, Ventura A, Marzano F, Panzarino G, Marinelli G, Cavallo L, Di Bitonto G. Oxidative stress in obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 2012; 78:158-164.
163. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, Wolfe ML, Scally M, Localio AR, Rader DJ, Kimmel SE. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3872-8.
164. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291:1730-7.
165. Franks PW, Brage S, Luan J, Ekelund U, Rahman M, Farooqi IS, Halsall I, O'Rahilly S, Wareham NJ. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. *Obes Res* 2005;13:1476-84.
166. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam study. *Stroke* 1997; 28:2442-7.
167. Zielinski T, Dzielinska A, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka-Ciesla M, Tyczyński P, Prejbisz A, Demkow M, Kadziela J, Naruszewicz M, Januszewicz M, Juraszynski Z, Korewicki J, Rużyłło W. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary disease. *Am J Hypertens* 2007; 20:1058-64.

168. Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, Turner JL, Grafe RE, Lai D, Portman RJ. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1020-4.
169. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, Wawer ZT, Grenda R. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:811-9.
170. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension* 2006; 48:40-4.
171. Sakarcin A, Jerrell J. Population-based examination of the interaction of primary hypertension and obesity in South Carolina. *Am J Hypertens* 2007; 20:6-10.
172. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almar G, Scharnagl H, Stojakovic T, Dimitrore R, Weihrauch G, Borkenstein M, Maerz W, Schanenstejn K, Mering H, Mängee H. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4792-6.
173. Martino F, Loffredo L, Carnevale R, Sanguigni V, Martino E, Catasca E, Zanoni C, Pignatelli P, Violi F. Oxidative stress is associated with arterial dysfunction and enhanced intima-media thickness in children with hypercholesterolemia: the potential role of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase. *Pediatrics* 2008; 122:e648-55.
174. Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, Rhodes SD, Weintraub WS, Hooper WC, Vaccarino V, Harrison DG, Quyyumi AA. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1005-11.
175. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53:41-7.
176. Freedman DS, Katzmarzyk PT, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of BMI and skinfold thicknesses to risk factors among young and middle-aged adults: the Bogalusa Heart Study. *Ann Hum Biol* 2010; 37:726-37.
177. Dankner R, Chetrit A, Shanik MH, Raz I, Roth J. Basal state hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults heralds dysglycemia after more than two decades of follow up. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:618-24.
178. Wu X, Williams KJ. NOX4 pathway as a source of selective insulin resistance and responsiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:1236-45.

179. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2008; 70:193-219.
180. Ferré N, Feliu A, García-Heredia A, Marsillach J, París N, Zaragoza-Jordana M, Mackness B, Mackness M, Escribano J, Closa-Monasterolo R, Joven J, Camps J. Impaired paraoxonase-1 status in obese children. Relationships with insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2013; 46:1830-6.
181. Kavey RE. Left ventricular hypertrophy in hypertensive children and adolescents: predictors and prevalence. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15:453-7.
182. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16:895-9.
183. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321:225-36.
184. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, Devereux RB. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2267-73.
185. Koopman LP, McCrindle BW, Slorach C, Chahal N, Hui W, Sarkola T, Manliot C, Jaeggi ET, Bradley TJ, Mertens L. Interaction between myocardial and vascular changes in obese children: a pilot study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25:401-10.
186. Ellis D, Miyashita Y. Primary hypertension and special aspects of hypertension in older children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther* 2011; 2:45-62.
187. Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008; 152:73-8.
188. Stabouli S, Kotsis V, Rizos Z, Toumanidis S, Karagianni C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:1545-51.
189. Pruetts CS, Fivush BA, Flynn JT, Brady TM. Effects of obesity and race on left ventricular geometry in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:2015-22.
190. Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity* 2011; 19:128-33.
191. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002; 40:441-7.

192. Lai CC, Sun D, Cen R, Wang J, Li S, Fernandez-Alonso C, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adulthood left ventricular remodeling patterns: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1580-7.
193. Foppa M, Duncan BB, Arnett DK, Benjamin EJ, Liebson PR, Manolio TA, Skelton TN. Diabetes, gender, and left ventricular structure in African-Americans: the atherosclerosis risk in communities study. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4:43.
194. Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, patterns and consequences. *Hypertens Res* 1999; 22:1-9.
195. Atabek ME, Akyuz E, Selver Eklioglu B, Cimen D. The relationship between metabolic syndrome and left ventricular mass index in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3:132-8.
196. Bostanci BK, Civilibal M, Elevli M, Duru NS. Ambulatory blood pressure monitoring and cardiac hypertrophy in children with metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1929-35.
197. Di Bonito P, Capaldo B, Forziato C, Sanguigno E, Di Fraia T, Scilla C, Cavuto L, Saitta F, Sibilio G, Moio N. Central adiposity and left ventricular mass in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:613-7.
198. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Obesity and the heart a weighty issue. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2274-6.
199. Mehta SK. Left ventricular mass in children and adolescents with elevated body mass index and normal waist circumference. *Am J Cardiol* 2014; 113:1054-7.
200. Palmieri V, Wachtell K, Bella JN, Gerds E, Papademetriou V, Nieminen MS, Dahlöf B, Roman MJ, Devereux RB. Usefulness of the assessment of the appropriateness of left ventricular mass to detect left ventricular systolic and diastolic abnormalities in absence of echocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004; 18:423-30.
201. Ren JF, Hakki AH, Kotler MN, Iskandrian AS. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1224-31.
202. Van Putte-Katier N, Rooman RP, Haas L, Verhulst SL, Desager KN, Ramet J, Suys BE. Early cardiac abnormalities in obese children: importance of obesity per se versus associated cardiovascular risk factors. *Pediatr Res* 2008; 64:205-9.

203. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, Folsom AR. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2148-55.
204. Woodwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertension* 2009; 21:1144-51.
205. Peterson CR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Dávila-Román VG. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1399-404.
206. Batalli-Këpuska A, Bajraktari G, Zejnullahu M, Azemi M, Shala M, Batalli A, Ibrahim P, Jashari F, Henein MY. Abnormal systolic and diastolic myocardial function in obese asymptomatic adolescents. *Int J Cardiol* 2013; 168:2347-51.
207. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:426-40.
208. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Best LG, Lee ET, Russell M, Howard BV, Devereux RB. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with the metabolic syndrome: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:932-8.
209. Harada K, Orino T, Takada G. Body mass index can predict left ventricular diastolic filling in asymptomatic obese children. *Pediatr Cardiol* 2001; 22:273-8.
210. Alp H, Karaarslan S, Eklioğlu BS, Atabek ME, Baysal T. The effect of hypertension and obesity on left ventricular geometry and cardiac functions in children and adolescents. *J Hypertens* 2014; 32:1283-92.
211. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C, de Simone G, Mannarino E. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:2005-11.
212. Bjelakovic B, Jaddoe VW, Vukomanovic V, Lukic S, Prijic S, Krstic M, Bjelakovic L, Saranac L, Velickovic A. The relationship between currently recommended ambulatory systolic blood pressure measures and left ventricular mass index in pediatric hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17:534.
213. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, Lorell BH, Riegger GA. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330:1634-8.
214. Brambilla P, Antolini L, Street ME, Giussani M, Galbiati S, Valsecchi MG, Stella A,

Zuccotti GV, Bernasconi S, Genovesi S. Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. *Am J Hypertens* 2013; 26:257-64.

8. SPISAK SKRAĆENICA

AOPP - uznapredovali produkti oksidacije proteina

AMKP - ambulatorni monitoring krvnog pritiska

cIMT - debljina intime i medije karotidne arterije

CRP - C-reaktivni protein

E/A odnos - odnos rane i kasne dijastolne maksimalne mitralne brzine protoka

HbA1c - hemoglobin A1c

HDL - lipoproteini velike gustine

ITM - indeks telesne mase

MDA - malondialdehid

IR - insulinska rezistencija

LDL - lipoproteine male gustine

LK - leva komora

O₂• - - superoksidni anjon

PAB - prooksidativno-antioksidativni balans,

PON1- paraoksonaza

SOD - superoksid-dizmutaza

TAS - totalni antioksidantni status

9. BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Dušan Paripović je rođen 09.05.1973. u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu završio 1999. godine sa srednjom ocenom 9,06. Zaposlen u Univerzitetnoj dečijoj klinici u službi nefrologije od 2000. godine. Specijalistički ispit iz pedijatrije položio 2005. godine sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu iz nefrologije pod nazivom "Određivanje normalnih vrednosti za ambulatorni monitoring krvnog pritiska kod predškolske dece" odbranio je 2009. godine. Užu specijalizaciju iz nefrologije pod nazivom "Prevalencija maskirane hipertenzije kod dece i adolescenata nakon transplantacije bubrega" odbranio je 2011. godine. Izabran je u zvanje kliničkog asistenta za predmet pedijatrija na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2011. godine. Autor je 4, a koautor u 27 radova u stranim i domaćim časopisima (IF 47), koji su do sada citirani više od 150 puta. Član je Srpskog lekarskog društva (od 2004. godine), Evropskog udruženja za pedijatrijsku nefrologiju (ESPN od 2008. godine) i Evropskog udruženja za dijalizu i transplantaciju (ERA-EDTA od 2008. godine).

U periodu od 2011.-2015. godine učesnik je, u svojstvu spoljnog saradnika, naučnog projekta Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije pod nazivom „Uloga biomarkera ranom otkrivanju oštećenja bubrega i praćenju terapijskog odgovora kod dece“ kojim rukovodi prof dr Amira Peco-Antić.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani dr Dušan Paripović

broj upisa _____

Izjavljujem

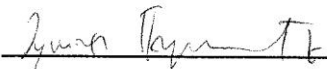
da je doktorska disertacija pod naslovom

UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE, DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I
ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD GOJAZNE
DECE I ADOLESCENATA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 03.11.2015.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dušan Paripović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE, DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA

Mentor Prof. dr Amira Peco-Antić

Potpisani dr Dušan Paripović

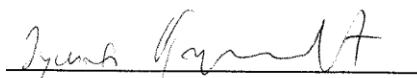
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 03.11.2015.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

UTICAJ INSULINSKE REZISTENCIJE, DISLIPIDEMIJE, OKSIDATIVNOG STRESA I ADIPOKINA NA KRVNI PRITISAK I KARDIOVASKULARNE BOLESTI KOD GOJAZNE DECE I ADOLESCENATA

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

- 1. Autorstvo
- 2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
- 5. Autorstvo – bez prerade
- 6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 03.11.2015.

