



**UNIVERZITET U NIŠU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana S. Veličković**

**ZNAČAJ ANALIZE VARIJABILNOSTI KRVNOG  
PRITISKA U PROCENI HIPERTROFIJE  
LEVE KOMORE U DECE**  
DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2015.



**UNIVERSITY OF NIŠ**  
**FACULTY OF MEDICINE**

**Ana S. Veličković**

**THE IMPORTANCE OF BLOOD PRESSURE  
VARIABILITY IN ASSESSING THE RISK OF LEFT  
VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHILDREN**

**DOCTORAL THESIS**

Niš, 2015.

*Izražavam veliku zahvalnost mentoru doc. dr Bojku Bjelakoviću na pomoći u prikupljanju i obradi podataka i rezultata, kao i na stručnoj pomoći i savetima u toku izrade doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se članovima komisije, prof. dr Marini Deljanin-Ilić i prof. dr Vojislavu Parezanoviću na pružanju stručne podrške i sugestijama pri izradi i proceni rezultata doktorske disertacije.*

*Takođe se zahvaljujem svom radnom kolektivu na podršci i razumevanju koje su mi pružili.*

*Veliku zahvalnost dugujem mojim roditeljima i sestri koji su imali dovoljno strpljenja, ljubavi i ideala da mi pruže podršku i razumevanje tokom svih ovih godina školovanja i usavršavanja.*

*Posebnu zahvalnost izražavam svojoj porodici, a najviše svojoj deci na bezgraničnom strpljenju, nesebičnoj podršci, ljubavi i razumevanju koje su imali u toku mog usavršavanja.*

*Ana S. Veličković*

Mentor: Doc dr Bojko Bjelaković

---

Univerzitet u Nišu

Medicinski fakultet, Niš

Članovi komisije: Prof. dr Vojislav Parezanović, predsednik komisije

---

Univerzitet u Beogradu

Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Marina Deljanin-Ilić

---

Univerzitet u Nišu

Medicinski fakultet, Niš

Datum odbrane \_\_\_\_\_

# ZNAČAJ ANALIZE VARIJABILNOSTI KRVNOG PRITISKA U PROCENI HIPERTROFIJE LEVE KOMORE U DECE

## REZIME

Sistemska arterijska hipertenzija (HAT) predstavlja veoma značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) kako u odraslih tako i dece. Veliki broj epidemioloških studija nedvosmisleno ukazuje da se najveći broj odraslih bolesnika sa povišenim krvnim pritiskom regrutuje još u detinjstvu.

Danas je zahvaljujući implemenetaciji 24 časovnog ambulatornog monitoringa krvnog pritiska u svakodnevnu kliničku praksu omogućen daleko bolji uvid u fiziološke ili patofiziološke varijacije krvnog pritiska tokom dana.

Kliničko sagledavanje povišenog krvnog pritiska u dece u kontekstu njegovog nezavisnog i izolovanog efekta na nastanak subkliničkih organskih oštećenja još uvek nije sasvim jasno i dovoljno objektivno, a do sada nema literaturnih podataka o značaju visokog krvnog pritiska (VKP) u nastanku hipertrofije leve komore (HLK) u dece.

Cilj ove teze je da se ispita potencijalna veza između varijabilnosti krvnog pritiska tokom dvadeset-četvoročasovnog ambulatornog monitoringa i HLK u dece, sa i bez sistemske hipertenzije.

Rezultati našeg ispitivanja pre svega će dati odgovor na dilemu da li do danas najčešće analizirani i korišćeni parametri "Long-term analize VKP" kao što su standardna devijacija apsolutnih vrednosti krvnog pritiska (SD) i prava (apsolutna srednja vrednost) sukcesivnih razlika apsolutnih vrednosti krvnog pritiska (ARV) imaju prediktivni značaj u proceni rizika za nastanak HLK u dece sa sistemskom arterijskom hipertenzijom.

**Ključne reči:** Hipertenzija, deca, varijabilnost krvnog pritiska, hipertrofija leve komore, ambulatorni monitoring krvnog pritiska, standardna devijacija, prosečna stvarna varijabilnost krvnog pritiska

# THE IMPORTANCE OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN ASSESSING THE RISK OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHILDREN

## ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (HAT) is a very important risk factor for cardiovascular disease (CVD) in both adults and children. A large number of epidemiological studies clearly indicate that the majority of adult patients with high blood pressure recruited in childhood.

Thanks to the implementation of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in everyday clinical practice researcher as well as practitioners has much better insight into the physiological or pathophysiological variations of blood pressure during the day.

Clinical assessment of high blood pressure variability (BPV) in children in the context of his independent and isolated effect on the occurrence of subclinical organ damage is still not clear enough.

Up to date there are no literature data concerning the importance of BPV in the development of left ventricular hypertrophy (LVH) in children.

The aim of this thesis was to investigate the potential link between blood pressure variability during 24-h ambulatory monitoring and (LVH) in children with and without systemic hypertension.

The results of our study will primarily answer the question of whether the most frequently used BPV parameters analyzing such as standard deviation (SD) and the average real variability (ARV) have predictive value in assessing the risk of left ventricular hypertrophy in children with systemic arterial hypertension.

**Key words:** Hypertension, children, blood pressure variability, left ventricular hypertrophy, ambulatory monitoring of blood pressure, standard deviation, average real variability of blood pressure

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2. OPŠTI DEO</b> .....	<b>3</b>
2.1. ETIOLOGIJA.....	3
2.2. DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA HTA.....	4
2.3. DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA I METODOLOGIJA MERENJA .....	6
2.4. AMBULATORNI MONITORING KRVNOG PRITISKA .....	6
2.5. ZNAČAJ AMKP U EVALUACIJI KARDIOVASKULARNOG RIZIKA .....	8
2.6. VARIJABILNOST KRVNOG PRITISKA .....	10
2.7. SUBKLINIČKE ORGANSKE PROMENE U ARTERIJSKOJ HIPERTENZIJU.....	12
<b>3. CILJEVI</b> .....	<b>16</b>
<b>4. MATERIJAL I METODE</b> .....	<b>18</b>
4.1. INDEKS MIOKARDNE MASE.....	19
4.2. STATISTIKA .....	20
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>21</b>
5.1. UPROSEČENA STANDARDNA DEVIJACIJA KRVNOG PRITISKA (USDKP) DECE SA NORMOTENZIJOM I PRAVOM AMBULATORNOM HIPERTENZIJOM .....	34
5.2. APSOLUTNA SREDNJA VARIJABILNOST (ARV) KRVNOG PRITISKA DECE SA NORMOTENZIJOM I PRAVOM AMBULATORNOM HIPERTENZIJOM .....	35
5.3. ANALIZA KORELACIJE SDKP I INDEKSA MIOKARDNE MASE .....	36
5.4. ANALIZA KORELACIJE APSOLUTNE SREDNJE VARIJABILNOSTI (ARV) KRVNOG PRITISKA, SDKP I INDEKSA MIOKARDNE MASE.....	37
5.5. PARCIJALNA KORELACIONA ANALIZA PARAMETRA SD I LVMI.....	37
5.6. PARCIJALNA KORELACIONA ANALIZA PARAMETRA ARV I LVMI .....	38
5.7. UPROSEČENA STANDARDNA DEVIJACIJA KRVNOG PRITISKA (USDKP) DECE SA PRAVOM ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM SA ILI BEZ HIPERTROFIJE LEVE KOMORE OVIH PACIJENATA .....	38
5.8. APSOLUTNA SREDNJA VARIJABILNOST (ARV) KRVNOG PRITISKA DECE SA PRAVOM ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM SA ILI BEZ HIPERTROFIJE LEVE KOMORE OVIH PACIJENATA .....	39
5.9. MULTIPLA LINEARNA LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA PREDIKCIJE HIPERTROFIJE LEVE KOMORE .....	40
5.10. ANALIZA KORELACIJE SREDNJE VREDNOSTI KRVNOG PRITISKA, SDKP I INDEKSA MIOKARDNE MASE.....	41
5.11. ANALIZA KORELACIJE SISTOLNOG OPTEREĆENJA KRVNOG PRITISKA I INDEKSA MIOKARDNE MASE .....	41
<b>6. DISKUSIJA</b> .....	<b>42</b>
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>52</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>53</b>
<b>9. SKRAĆENICE</b> .....	<b>65</b>
<b>10. BIOGRAFIJA AUTORA</b> .....	<b>67</b>

## 1. Uvod

Povišen krvni pritisak (KP) u dece danas predstavlja sve češći klinički nalaz u dečijem uzrastu čija etiopatogeneza, kao i moguće konsekvence po zdravlje deteta, još uvek nisu najbolje shvaćeni (Lurbe et al., 2009; Seikaly, 2007; Sorof et al., 2004).

Iako su brojne epidemiološke i kliničke studije pokazale da sistemska arterijska hipertenzija (HTA) u odraslih predstavlja veoma značajan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB), njeni kratkoročni i dugoročni efekti na kardiovaskularni sistem (KVS) dece još uvek nisu dobro definisani (Agabiti-Rosei et al., 2006; Barlow, 2007).

Ono što je ipak danas poznato, jeste činjenica da se najveći broj kardiovaskularnih bolesnika regrutuje još u detinjstvu, kao i da percentilne kategorije vrednosti pritiska u dece najčešće prelaze u iste ili više percentilne kategorije u adultnom dobu. Postoji sve više dokaza o tome, čime je istaknuta važnost praćenja ovog fenomena ne samo epidemiološki, već i klinički.

Vodič za prevenciju, dijagnozu i lečenje HTA evropskog društva za hipertenziju i evropskog društva za kardiologiju prvi put objavljen 2003., a zatim ažuriran 2007. god., nažalost nije sadržao bilo kakve podatke posvećene HTA u dece i adolescenata. To je bila pre svega posledica nedostatka svesti lekara o važnosti i dimenzijama ovog problema u dece, ali i činjenice da je klinička briga o deci i adolescentima na jednoj i odraslih na drugoj strani, bila poverena različitim grupama lekara.

Procena HTA u dečijem dobu najčešće nije laka i danas se nameću značajni problemi standardizovanja normalnih vrednosti KP u odnosu na starost, pol, načine i mogućnost validacije izmerenih vrednosti KP, kao njihovu interpretaciju i načine lečenja. Ono što je najvažnije, jeste da kliničko sagledavanje povišenog KP u dece, u kontekstu njegovog nezavisnog i izolovanog efekta na nastanak subkliničkih organskih oštećenja,



još uvek nije sasvim jasno i dovoljno objektivno.

Kako je KP na rođenju znatno niži nego kod odraslih i progresivno raste tokom godina, svaka vrednost pritiska mora se procenjivati u odnosu na uzrast i pol. Iako se vrednost pritiska koriguje i za telesnu visinu, postoji puno kontradikcija vezano za ovu indeksaciju (Park, 2005; Seikaly, 2007; Eliasdottir et al., 2013). Nasledna sklonost u sadejstvu sa činiocima sredine, kao što su način života i ishrane, fizička aktivnost, stres i pušenje (kako aktivno, tako i pasivno), takođe imaju izuzetan uticaj na visinu KP i razvoj hipertenzije (Coy, 2005; Messerli et al., 2007).

## 2. Opšti deo

### 2.1. Etiologija

Najveći procenat dece sa povišenim krvnim pritiskom ima tzv. primarnu hipertenziju u čijoj etiopatogenezi pored genetske predispozicije važnu ulogu imaju prekomerna telesna masa, faktori sredine, način života, stres itd. (Agabiti-Rosei et al., 2006; Kotsis et al., 2010). Danas se zna da nasledni činioci imaju značajan udeo u genezi povišenog KP mladih osoba, naročito mladih muškaraca. Mnoga ispitivanja su pokazala da postoji jasna podudarnost između visine KP roditelja i dece, ali ne i između usvojitelja i usvojene dece (Franco et al., 2007; Oparil et al., 2003). Sve ovo govori da je KP pod kontrolom naslednih činioca, ali mehanizmi nasleđivanja nisu u potpunosti jasni, tako da još uvek postoji dilema da li je u osnovi povišenog KP promena jednog gena ili su u pitanju složeniji mehanizmi nasleđivanja (Coy, 2005; Lorenzen et al., 2012).

Monogeniski uzroci HTA su retki, ali treba da se otkriju što ranije po mogućstvu u detinjstvu, kako bi se pravovremenom terapijom prevenirale komplikacije. Svi do sada poznati monogeniski uzroci HTA odlikuju se nenormalnostima transporta natrijuma u tubulima bubrega, hipervolemijom i niskom aktivnošću renina u plazmi. Na monogeniske bolesti treba sumnjati kod postojanja niske aktivnosti renina u plazmi, porodične anamneze o teškoj HTA u ranom uzrastu ili o refraktornoj HTA, smrtnih ishoda zbog cerebrovaskularnih insulta ili srčane insuficijencije. Dijagnoza monogeniskih oblika HTA (Lidlov sindrom, HTA supresibilna deksametazonom, Gordonov sindrom i drugi) zahteva multidisciplinarni subspecijalistički pristup (Antonarakis & Beckmann, 2006; Garovic et al., 2006; Łacka et al., 2003; New et al., 2005).

Hanilla-Handelberg i sar. su ispitivali 347 bolesnika u Finskoj sa HTA i kod 9% je pronađena mutacija za beta i gama subjedinicu epitelnih natrijumovih kanala (EnaC)

(Williams, 2007). Swift i Macgregor (2004) su u populaciji crnaca južnog Londona pronašli asocijaciju T594M polimorfizma za ENaC koja je ekskluzivna za osobe Afričkog porekla sa hipertenzijom. Ovi nalazi ukazuju da mutacije u ENaC rezultiraju ne samo Liddlovim Sy, već imaju ulogu i u „salt sensitive„ esencijalnoj HTA.

Deca veoma retko imaju sekundarnu hipertenziju pri čemu se od poznatih etioloških faktora najčešće navode oboljenja bubrežnog parenhima, renovaskularna, koarktacija aorte, dok na ostale uzroke dolazi svega 4% (Exami, 2006; Seikaly, 2007).

## **2.2. Definicija i klasifikacija HTA**

Jedan od najvećih praktičnih problema koji u velikoj meri determiniše sve ostale kliničke implikacije hipertenzije u dece jeste definisanje normalnih vrednosti KP u dece (Village, 2004). Ovo je posledica nedostatka dovoljno dugih i kvalitetnih observacionih i interventnih studija koje bi nedvosmisleno povezale povišen KP u detinjstvu sa kardiovaskularnim (KV) sekvelama i klinički manifestnim KVB u odraslom dobu (Knoflach et al., 2003; Agabiti-Rosei et al., 2006; Kones, 2011b; Li et al., 2012).

Samo prosta parcijalna korelaciona analiza vrednosti KP i telesne visine (TV) u funkciji telesne mase (TM) pokazuje da je korelacija KP i TV skoro beznačajna, dok je sa druge strane korelacija vrednosti KP i TM u funkciji TV statistički signifikantna. Ipak, uzimanje telesne mase za faktor indeksacije KP u dece dovelo bi do toga da se ogroman procenat dece, koja su gojazna i imaju povišen pritisak, svrsta u zdravu, tj. normotenzivnu grupu.

Prema preporukama iz 2004. god. pritisak se meri živinim manometrom pri čemu se HTA definiše kao odstupanje KP (izmerenog u 3 ponovljena merenja u periodu od 7 dana) iznad odgovarajućeg 95 perc. normalne distribucije KP za pol, uzrast i visinu deteta (Village, 2004). HTA se definiše kao sistolni i/ili dijastolni KP koji je viši od 95 perc. za godine, pol i visinu. Kao i odrasli, i adolescenti sa KP koji je >120/80 mmHg, čak iako

imaju KP ispod 95 perc., smatraju se hipertenzivnim:

- Stadijum 1 HTA kada je KP između 95 i 99 perc. + 5 mmHg
- Stadijum 2 HTA kada je KP >99 perc. + 5 mmHg i više

Prehipertenzija je definisana kao srednji sistolni i/ili dijastolni KP između 90 perc. i 95 perc. normalne distribucije KP za pol, uzrast i visinu deteta.

Tabela 1. Kriterijumi za klasifikaciju hipertenzije (HTA)

<b>Normalan KP</b>	SKP i DKP <90 perc. za pol, uzrast i visinu.
<b>Hipertenzija</b>	Prosečni SKP ili prosečni DKP ili i jedan i drugi $\geq 95$ perc. za pol, uzrast i visinu, izračunat iz najmanje 3 odvojena merenja auskultacionim metodom u razmaku od nekoliko dana ili nedelja.
<b>Granični KP</b>	Prosečni SKP ili prosečni DKP $\geq 90$ perc. ali <95 perc.
<b>(“visok-normalan” KP)</b>	Adolescenti sa KP $\geq 120/80$ mmHg imaju granični KP, bez obzira na klasifikaciju prema tabličnim vrednostima.
<b>“Hipertenzija belog mantila”</b>	KP >95 perc. kada se meri u ordinaciji lekara, ali normalan pri merenju van ordinacije. Za potvrdu ove dijagnoze obično je potreban holter-monitoring KP.
<b>“Maskirana hipertenzija”</b>	Normalan KP u ordinaciji lekara, a povećan van ordinacije.

### **2.3. Dijagnostička evaluacija i metodologija merenja**

Tačno merenje KP predstavlja neophodan uslov svake kliničke evaluacije hipertenzije. Današnja doktrina je da se deci iznad 3 god. starosti rutinski meri živinim manometrom arterijski pritisak jedanput godišnje, a takođe su definisana i stanja koja zahtevaju redovne kontrole KP i pre 3. godine (Village, 2004). To su prematurusi, neonatalne komplikacije rešavane na odeljenjima intenzivne nege, kongenitalne bolesti srca, rekurentna infekcija urinarnog trakta, hematurija ili proteinurija, poznata bolest bubrega ili urođene urološke malformacije, porodična istorija kongenitalne bolesti bubrega, transplatacija organa i koštane srži, tretman sa lekovima za koje se zna da utiču na povećanje arterijskog pritiska, ostale sistemske nasledne bolesti povezane sa HTA (neurofibromatosis, tuberozna skleroza, povišen intrakranijalni pritisak i dr.).

Najveća mana klasičnog merenja KP živinim manometrom jeste nemogućnost uvida u cirkardijalni profil, fenomen periferne amplifikacije (Friedman et al., 2009). Uprkos dobrom slaganju sa pojedinačnim merenjima KP, srednje vrednosti ambulatornim merenjem dobijenog KP za zdravu decu su pokazale značajnu razliku u odnosu na vrednosti dobijene klasičnim merenjem živinim manometrom (Bostanci et al., 2012; Koshy et al., 2005; Sorof et al., 2002; Urbina et al., 2008a).

### **2.4. Ambulatorni monitoring krvnog pritiska**

Zahvaljujući implementaciji ambulatornog 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska (AMKP) danas je postao moguć uvid u vrednosti KP dece i adolescenata ne samo u sredini lekarske ordinacije, već u mnogo objektivnijem okruženju, tj. u uslovima svakodnevnog života (Urbina et al., 2008a). Danas je poznato da su najniže vrednosti KP u jutarnjim časovima (oko 02-03 h). Iza toga KP sporo raste (05-06 h), zatim nešto brže do 14 h, a od 14-17 h sledi ponovni laki pad vrednosti. Krajem dana u periodu od 17-23 h registruje se novi porast (Ernst, 2013; Kristensen et al., 2001).

Neke od češćih fenomena u dece, poput tranzitornog povećanja KP u kontaktu sa medicinskim osobljem, ali normalan KP kući (hipertenzija belog mantila), kao i normalan KP u ordinaciji lekara, ali povišen kući (maskirana hipertenzija), veoma je lako dijagnostikovati AMKP (Sorof et al., 2001). Hornsby je ispitivao grupu od 159 dece uzrasta 5-15 god., kod kojih je dijagnoza povišenog KP ustanovljena merenjem pritiska u lekarskoj ordinaciji (Hornsby et al., 1991). Autori ove studije su našli da čak 44% ove dece spada u grupu normotenzivnih osoba nakon 24-h ambulatornog monitoringa.

Sve ovo ukazuje na značaj AMKP i veliku varijabilnost KP tokom dana, kako u zdravih, tako i bolesnih osoba, a koja ima svoje specifične kliničke implikacije i čije je poznavanje neophodno kako bi se vrednosti merenog KP protumačile u adekvatnom kliničkom kontekstu (Bostanci et al., 2012; Hornsby et al., 1991; Richey et al., 2010a; Sorof et al., 2002).

Aktuelne preporuke za AMKP u dece su: potvrda dijagnoze HTA, sumnja na maskiranu HTA, određivanje varijabilnosti KP, dipping statusa kod pacijenata sa visokim rizikom za oštećenje ciljnih organa, evaluacija efikasnosti antihipertenzivne terapije, utvrđivanje korelacije simptoma i vrednosti KP, kao i preciznija evaluacija nivoa KP u hroničnih pedijatrijskih bolesnika (Flynn et al., 2014; Urbina et al., 2008a). Danas su definisani brojni parametri dobijeni analizom AMKP, pri čemu svaki od njih ima različit dijagnostički i prognostički značaj (Lai et al., 2004; Urbina et al., 2008a).

Prema preporukama American Heart Association (AHA) u evaluaciji dece sa sumnjom na postojanje hipertenzije najveći klinički značaj imaju srednja vrednost 24-h sistolnog KP, kao i dnevno ili 24-h sistolno opterećenje (load) koje se izračunava kao količnik broja patološko visokih vrednosti KP (vrednosti iznad 95 perc.) i ukupnog broja merenja tokom navedenih perioda. Iz ove klasifikacije je izvedena i sledeća podela hipertenzija koja u velikoj meri olakšava kliničku orijentaciju (tabela 2).

Tabela 2. Kriterijumi za klasifikaciju KP prema sistolnom opterećenju  
u 24-h holter-monitoringu

Klasifikacija	Klinički KP	Srednji AKP	Sistolno opterećenje
Normalni KP	< 95 perc.	<95 perc.	< 25
HTA belog mantila	>95 perc.	<95 perc.	< 25
Pre HTA	<95 perc.	>95 perc.	> 25
Maskirana HTA	>95 perc.	<95 perc.	25-50
Ambulatorna HTA	>95 perc.	>95 perc.	25-50
Ozbiljna HTA	>95 perc.	>95 perc.	>50

Na žalost ova klasifikacija nije sasvim potpuna, jer ne sadrži slučajeve kada deca imaju povišene vrednosti sistolnog opterećenja KP, dok su vrednosti srednjeg ambulatornog krvnog pritiska ili pritiska merenog u ordinaciji u isto vreme normalne.

### **2.5. Značaj AMKP u evaluaciji kardiovaskularnog rizika**

Do danas je objavljen veliki broj studija u adultnoj populaciji koje ukazuju na superiornost AMKP u odnosu na standardno ili trodnevno kućno merenje krvnog pritiska (home blood pressure monitoring), a vezano za udaljeni KV rizik (Lloyd-Jones & Levy, 2012). Pokazano je da patološke vrednosti KP dobijene ambulatornim monitoringom snažnije korelišu sa indeksom miokardne mase u hipertenzivnih i normotenzivnih individua, kao i sa renalnim oštećenjem (Bostanci et al., 2012; Friedman et al., 2009).

Studija Sorofa i sar. je pokazala da ambulatorni srednji sistolni, ali i srednji dijastolni KP korelišu sa indeksom mase leve komore (LVMI). Pokazalo se da deca sa značajnim sistolnim opterećenjem KP (iznad 50%) imaju u mnogo većem procentu hipertrofiju srca u odnosu na decu koja imaju procentualno manje sistolno opterećenje. Ova studija je, takođe, pokazala da je indeks ambulatornog sistolnog KP robusniji indikator ozbiljnosti porasta KP tokom 24-h perioda nego opterećenje KP (Sorof et al., 2002, 2003).

Iako nema studija koje su ispitivale vezu između vrednosti parametara AMKP i zadebljanja intimomedijalnog kompleksa karotidne arterije (c-IMT) u zdrave dece, uočena je veza između povišenih vrednosti AMKP i debljine karotidne arterije kod dece koja su imala primarnu hipertenziju (Litwin et al., 2006; Sorof et al., 2003). Nađeno je i da porast debljine zida karotide (c-IMT) koreliše sa patološkim ambulatornim vrednostima KP, kao i da one imaju nezavisnu prognostičku značaj u stratifikaciji KV rizika u dece (Kamarck et al., 2002; Hill, 1981). Sa druge strane, rezultati Litwin i sar. negiraju ovakvu povezanost ukazujući na gubitak korelacije visine ambulantno merenog krvnog pritiska i debljine c-IMT nakon korekcije za telesnu masu (Litwin et al., 2006).

Interesantna je i povazanost centralne distribucije masti u gojaznih mladih osoba sa patološkim vrednostima AMKP. Studija Tehnole i sar. pronašla je vezu između smanjenog fetalnog rasta i povišenog sistolnog krvnog pritiska (SKP) u uzrastu od 12 godina, mada je glavni nezavisni faktor bila TM (Tenhola et al., 2006). Neke studije su pokazale da insulinska rezistencija najbolje koreliše sa visokom prevalencom nondipping fenomena (neadekvatan pad KP u toku noći), dok je kod dece sa obstruktivnom apneom u snu, koja je češće zastupljena u gojazne dece sa insulinskom rezistencijom registrovana veća varijabilnost KP u budnom stanju i manji dipping (Kotsis et al., 2010; Toprak et al., 2008).

Rezultati studije Wilsona i sar. (1999) su pokazali i da visok unos soli koreliše sa nondipping statusom u adolescenata. Nedavno su Meiningeri i sar. 24-h AMKP ukazali na činjenicu da korišćenje stimulativnih lekova ili igranje agresivnih video igrica rezultuje



adrenergičkom stimulacijom, povećanim metaboličkim potrebama, porastom srčane frekvence, srednjih vrednosti i sistolnog opterećenja KP (Meininger et al., 2014; Modesti et al., 1994).

Baumgart je ukazao na činjenicu da se Holter monitoring može koristiti kao screening test za sekundarnu HTA, jer otkriva odsustvo fiziološkog pada nivoa KP ili njegov porast tokom noći (Baumgart, 1989). Najveći deo ovih ispitivanja vršen je kod adolescenata i mlađih odraslih osoba.

AMKP je posebno koristan u identifikaciji noćne HTA koja je sekundarne etiologije (renovaskularna HTA, obstruktivna apneja u snu, transplantirani pacijenti), a sve ovo je teško dokazati klasičnim merenjem KP u ordinaciji pedijatra.

## **2.6. Varijabilnost krvnog pritiska**

Evaluacija varijabilnosti KP (VKP) kako u dece, tako i u odraslih jeste veoma značajan segment u identifikovanju pacijenata sa većim rizikom za oštećenje ciljnih organa (Ernst, 2013; Asayama et al., 2015; Höcht, 2013; Leisman et al., 2014; Martinka et al., 2005a). Iako je uticaj varijabilnosti KP na morbiditet i mortalitet KV bolesnika dobro poznat, mehanizam kojim VKP dovodi do oštećenja ciljnih organa u odsustvu povišenog KP još uvek nije u potpunosti razjašnjen (Martinka et al., 2005b; Target & Damage, 2009).

Interesantno je da se povećana VKP dovodi u vezu sa hipertrofijom leve komore (HLK) i oštećenjem ciljnih organa, čak i u odsustvu HTA. Veza između povećanja VKP i oštećenja ciljnih organa prvi put je objavljena pre skoro dve decenije od strane Martinke i sar. (Martinka et al., 2005b). Oni su uočili da povećana VKP u odsustvu porasta KP dovodi do hipertrofije srca, a autori su ovakav nalaz objasnili lokalnom aktivacijom integrina, mehanosenzitivnih receptora (fosforilisane 125 fokalne adhezione kinaze - p125 FAK i fosforilisane p38 mitogen-aktivisane protein kinaze - p38MAPK) sa sledstvenom aktivacijom lokalnih autokrinih i parakrinih mehanizama (aktivacija TNF beta i

angiotenzina II) i razvojem fibroze, hipertrofije miokarda i disfunkcije.

Rezultati kasnijih kliničkih studija u odraslih su prilično kontradiktorni. Nezavisna asocijacija između povećane VKP i KV rizika objavljena je u pet studija i u subpopulaciji dve studije, dok veza nije uočena u četiri studije (Aizpu et al., n.d.; Asayama et al., 2015; Höcht, 2013; Pierdomenico et al., 2009a, 2009b; Parati et al., 1988).

U svakom slučaju, u studijama koje prezentuju vezu između VKP i rizika, dobijeni su diskrepanтни rezultati u zavisnosti od uticaja dnevne ili noćne VKP na sveukupni KV morbiditet i mortalitet i incidence kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih ishoda (Pierdomenico et al., 2009b). Neke studije navode nepostojanje nezavisne asocijacije između VKP izražene u standardnoj devijaciji (SD) i kardiovaskularnog rizika, dok sa druge strane druge studije ukazuju na prisutnu vezu između VKP i dnevnog sistolnog ili noćnog sistolnog pritiska i KV ishoda (Kristensen et al., 2001; Asayama et al., 2015).

Čak šta više, različit uticaj dnevne i noćne varijabilnosti SKP na KV neželjena dešavanja opisan je u različitim studijama. Mancina i sar. su ispitujući postojanje nezavisne asocijacije između VKP evaluirane merenjem standardne devijacije (SD) i KVS mortaliteta ukazali na odsustvo rezidualne dijastolne VKP procenjene spektralnom analizom rizika, dok je validnost SD u proceni VKP od skora dovedena u pitanje, jer ona istinski ukazuje na varijabilnost vrednosti KP oko srednje vrednosti, a ne uzima u obzir redosled merenja KP što je takođe veoma značajna komponenta VKP (Mancina et al., 1983).

Kao alternativa, predložen je novi indeks nazvan prosečna stvarna varijabilnost (ARV) inspirisana totalnim konceptom varijabilnosti stvarne matematičke analize i senzitivna prema individualnom merenju KP. Pokazano je da pacijenti sa različitim profilima KP mogu imati iste SD, ali različite ARV (Höcht, 2013; Pierdomenico et al., 2009b). U preliminarnim studijama analizom SD i ARV kao indeksa varijabilnosti KP pokazalo se da ARV, ali ne i SD, može predvideti KV rizik (Bilo et al., 2007; Dietrich et al., 2010; Ernst, 2013; Target & Damage, 2009). Ispitivanjem prognostičkog značaja VKP

izražene kao SD ili ARV, Mena i sar. su COX regresionom analizom pokazali da je KV rizik bio značajno veći u osoba sa većim vrednostima ARV nasuprot pacijenata sa visokom vrednostima SD. Autori su zaključili da ARV je prihvatljiviji i prikladniji indeks varijabilnosti KP i superiorniji u odnosu na SD u predviđanju KV ishoda, kako u inicijalno nelečenih, tako i u lečenih hipertenzivnih pacijenata (Höcht, 2013).

Od ostalih pametara VKP, danas se najčešće koristi dipping status koji se izračunava kao: 
$$\frac{\text{srednja dnevna vrednost AMKP} - \text{srednja noćna vrednost AMKP}}{\text{srednji 24 h AMKP}} \cdot 100$$

kao i jutarnji porast KP (morning surge).

Ispitujući cirkadijalne abnormalnosti ritma u visoko-rizičnih hipertenzivnih odraslih pacijenata, Parati i sar. (2007) su utvrdili najveću prevalencu abnormalnosti u dipping statusu, a zaključak ove studije je da se treba zalagati za širu upotrebu AMKP u cilju tačnije kategorizacije rizičnih pacijenata i bolje individualne kontrole KP (Parati et al., 1988).

Porast varijabilnosti KP uočen je u gojazne dece i najverovatnije je uslovljen porastom simpatičke aktivnosti u HTA uzrokovanom gojaznošću. Nađeno je da veća varijabilnost dijastolnog krvnog pritiska značajno koreliše sa odnosom albumina prema kreatininu (Feber et al., 2014; Li et al., 2010).

### **2.7. Subkliničke organske promene u arterijskoj hipertenziji**

Hipertenzija se navodi kao jedan od osnovnih i samostalnih pokretača ateroskleroze i hipertrofije leve komore, kako u odraslih tako i u dece, i spada u najvažnije faktore rizika u razvoju ovih procesa. Danas je posebno teško definisati prisustvo subkliničkih organskih oštećenja u hipertenzivne dece sa drugim prisutnim riziko faktorima (RF) (Bostanci et al., 2012; Cacciapuoti, 2011; Martinka et al., 2005b).

U većini hipertenzivne dece kardiovaskularni ishodi su retki, te je pažnja fokusirana na druge markere hipertenzivnog uticaja, kao što su porast indeksa mase leve komore i postojanje HLK (Exami, 2006; McNiece et al., 2007; Sorof et al., 2001, 2002). Proučavanjem normotenzivne i hipertenzivne dece uočeno je da su SKP i LVMI pozitivno povezani u širokom opsegu vrednosti krvnog pritiska, sa nejasnim pragom KP koji predviđa patološki porast LVMI (Sorof et al., 2002). Prevalenca HLK u hipertenzivne dece u širokom je opsegu od studije do studije (Koshy et al., 2005; Litwin et al., 2006; Urbina et al., 2008b).

Mnoštvo studija ukazuje da veliki broj gojaznih pacijenata ima visoku učestalost HLK, a ovu povezanost objašnjavaju prisutnom insulinskom i leptinskom rezistencijom (Santos & Shah, 2014; Shah et al., 2013). Vrednosti KP u hipertenzivne dece teži da se normalizuje ponavljanjem merenja tokom vremena.

Danas je, zahvaljujući implemenetaciji 24-časovnog ambulatornog monitoringa KP u svakodnevnu kliničku praksu, omogućen daleko bolji uvid u fiziološke ili patofiziološke varijacije krvnog pritiska tokom dana. To je pak u velikoj meri doprinelo definisanju novih parametara koji svaki na svoj način definišu cirkardijalni ritam krvnog pritiska, tačnije njegovu varijabilnost. Sa druge strane, analiza korelacije ovako dobijenih parametara sa drugim kliničkim pokazateljima i/ili markerima subkliničkih organskih promena i/ili klinički manifestnih organskih oštećenja, rezultirala je znatno kvalitetnijom i objektivnijom kliničkom klasifikacijom povišenog krvnog pritiska. Ona danas uzima u obzir vrednosti mnogo više nezavisnih varijabli koje su izvedene matematičko-statističkom obradom apsolutnih vrednosti pojedinačnih merenja KP u realnom vremenu i za koje se pokazalo da dobro korelišu sa oštećenjem ciljnih organa (Exami, 2006; Kotsis et al., 2010; Pierdomenico et al., 2009b; Urbina et al., 2008a).

Iako se mnogi od navedenih parametara danas sve češće navode kao nezavisni prognostički parametri za nastanak KVB u odraslih, njihov klinički značaj u dece još uvek nije u potpunosti definisan. Uprkos tome, kliničko sagledavanje povišenog krvnog pritiska

u dece u kontekstu njegovog nezavisnog i izolovanog efekta na nastanak subkliničkih organskih oštećenja još uvek nije sasvim jasno i dovoljno objektivno (Bjelakovic et al., 2015). Od novijih parametara izvedenih na ovakav način danas se u kliničkim studijama najviše ispituje značaj sistolnog opterećenja krvnog pritiska, dipping statusa, jutarnjeg skoka pritiska, standardna devijacija 24-h krvnog pritiska i apsolutna srednja vrednost varijabilnosti krvnog pritiska (Urbina et al., 2008a).

Zahvaljući najnovijim dostignućima u primenjenoj biofizici, kao i različitim imaging tehnologijama, danas je postalo moguće definisati neke subkliničke i funkcionalne promene ciljnih organa koje ranije nije bilo moguće otkriti (Agabiti-Rosei et al., 2006; Izzo et al., 2013). U većini hipertenzivne dece neželjeni kardiovaskularni ishodi su retki, te je pažnja fokusirana na druge pokazatelje nepovoljnog uticaja povišenog KP, kao što su porast indeksa mase leve komore i postojanje HLK kao markera subkliničkih organskih oštećenja u dece.

Proučavanjem normotenzivne i hipertenzivne dece uočeno je da sistolni KP i LVMI pozitivno korelišu u širokom opsegu vrednosti KP, sa nejasnim pragom KP koji predviđa patološki porast LVMI. Iako normalne vrednosti indeksa miokardne mase na osnovu kojih se ista procenjuje variraju od studije do studije i postoje značajna neslaganja vezano za indeksaciju miokardne mase (indeksacija u odnosu na telesnu masu, telesnu površinu ili visinu), ovaj parametar se sa kliničkog stanovišta najjednostavnije određuje i stoga je najviše i ispitivan (Daniels et al., 1995; Dimkpa & Oji, 2010a; Sorof et al., 2002). Iako se HLK uzima kao nezavisan faktor za kardiovaskularna dešavanja u odraslih, još uvek nema dovoljno raspoloživih dokaza o njenom prognostičkom značaju u dece čime bi se u velikoj meri olakšala primarna prevencija KVB. Prevalenca HLK u hipertenzivne dece takođe varira od studije do studije, a kreće se od 14-42% (McNiece et al., 2007).

Danas se miokardna masa LKM standardno indeksira po formuli Devereux i sar. u odnosu na visinu 2,7, pri čemu su vrednosti iznad 95% ( $>38,6 \text{ g/m}^{2,7}$ ), dok vrednosti iznad 97,5 perecentila ( $>51 \text{ g/m}^{2,7}$ ) korelišu kod odraslih sa 4 puta većim kardiovaskularnim

rizikom (Daniels et al., 1995). U proceni HLK dece sa povišenim KP Daniels i sar. navode cut-off vrednosti miokardne mase veće od  $99,8 \text{ g/m}^2$  ili  $103 \text{ g/m}^2$  za dečake kao veoma specifične za klinički signifikantnu hipertenziju (Daniels et al., 1995). Rezultati nekih istraživanja pokazuju da veći LVMI i relativna debljina zida leve komore u adolescenata i mladih jeste povezana sa porastom arterijske rigidnosti nezavisno od tradicionalnih KV faktora rizika (Daniels et al., 1998; De Simone et al., 2013; McNiece et al., 2007; Sorof et al., 2002). Takođe, postoji i trend veće učestalosti ekscentrične hipertrofije LK u adolescenata i mladih sa rigidnim arterijama, koja bi mogla biti izazvana većim stepenom masnoće (Mangner et al., 2014). Nekoliko studija su pokazale da odrasli sa HTA i koncentričnom HLK imaju povećani rizik od KV morbiditeta, od onih sa ekscentričnom HLK i koncentričnim remodelingom koji spadaju u grupu sa intemedijarnim rizikom, i oni sa normalnom geometrijom iz grupe sa relativno niskim rizikom (Agabiti-Rosei et al., 2006; Toprak et al., 2008). Verdecchia i sar. su pokazali da stratifikacija rizika na osnovu karakteristika geometrije LK je nezavisna od ostalih konvenconalnih faktora. Na bazi ove klasifikacije, više od polovine mladih pacijenata sa esencijalnom HTA se svrstava u grupu intermedijarnog ili visokog rizika.

Rizik povezan sa ovakvim nalazima u dece i adolescenata nije još uvek sasvim razjašnjen sve dok se ne završi kompletni rast tela i srca. Pored indeksa miokradne mase danas se sve češće procenjuje i arterijska komplijansa kao nezavistan pokazatelj ranih subkliničkih organskih dešavanja na nivou krvnih sudova. Prve morfološke promene u zidu arterijskog suda, debljina kompleksa Intima-medija, mogu biti identifikovane pomoću UZ visoke rezolucije. Jourdan i sar. su predložili referentne vrednosti za karotidnu i femoralnu debljinu intimo-medialnog kompleksa (Lurbe et al., 2010; Urbina et al., 2008a). Oni su pronašli da su 38,8% hipertenzivne dece imala c-IMT veću od 2 SD. Porast arterijske rigidnosti je, takođe, bio mnogo češći u hipertenzivne dece nego u normotenzivnih (Jourdan et al., 2005).

### 3. Ciljevi

- Definisanje kliničkog značaja parametara VKP u dece sa i bez povišenog krvnog pritiska u smislu njihove povezanosti sa hipertrofijom leve komore kao jednim od najčešće defnisanih biomarkera klinički značajne hipertenzije
- Međugrupna komparacija parametra standardne devijacije (SD) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i dece kod kojih nije dokazana hipertenzija ne bi li se defnisala i okarakterisala eventualna razlika između SD VKP dece sa i bez povišenog KP
- Međugrupna komparacija parametra apsolutna srednja vrednost (ARV) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i dece kod kojih nije dokazana hipertenzija ne bi li se defnisala i okarakterisala eventualna razlika između ARV VKP dece sa i bez povišenog KP.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametra standardna devijacija (SD) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i indeksa miokardne mase ovih pacijenata.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametra apsolutna srednja vrednost (ARV) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i indeksa miokardne mase ovih pacijenata.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametra standardna devijacija (SD) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i stepena hipertrofije leve komore ovih pacijenata.
- Utvrđivanje postojanja i stepena korelacije parametra apsolutna srednja vrednost (ARV) varijabilnosti krvnog pritiska dece sa dokazanom sistemskom arterijskom hipertenzijom i stepena hipertrofije leve komore ovih pacijenata.

- Utvrđivanje pojedinačnog značaja oba parametara varijabilnosti krvnog pritiska (SD i ARV) u zajedničkom logističkom regresionom modelu na prisustvo i stepen hipertrofije leve komore ovih pacijenata.



## 4. Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćano 84 deteta, starosti 8-18 godina koja su zbog sumnje na hipertenziju upućena iz lokalnih regionalnih osnovnih zdravstvenih jedinica u Kliniku za dečije interne bolesti - KC Niš u periodu januar 2011 – avgust 2012 za evaluaciju HTA. Za ispitivanje postoji posebno odobrenje lokalnog etičkog komiteta.

Pored anamneze, kliničkog nalaza po sistemima, standardnih laboratorijskih analiza (kompletna krvna slika, biohemija), kod svih ispitanika su rađeni: ehokardiografski pregled i 24-h ambulatorni monitoring krvnog pritiska, kao i indeks telesne mase (ITM).

Svoj deci je 24-h ambulatorni monitoring KP, kao i standardni ehokardiografski pregled rađen u prvoj nedelji nakon kliničkog pregleda. Dodatnu kliničku evaluaciju je sačinjavala medicinska istorija, fizički pregled (uključujući merenje KP živinim manometrom) i standardni laboratorijski testovi.

Ambulatorni monitoring KP (AMKP) je izvršen u skladu sa najnovijim kriterijumima (Američko Udruženje za Srce - naučna izjava) na dan tipične aktivnosti počev od 08 h i 09 h sa odgovarajućim uređajem. Prema konvenciji, izbor manžetne određen je tako da manžetna ima širinu 40% od obima nadlaktice, a dužinu 80-100% obima nadlaktice.

Potencijalno ograničenje studije je činjenica da mobil-o-Graf nove generacije nije testiran u dece, već je prošao samo proceduru za validaciju za odrasle. Čitanja KP dobijana su u intervalima od 15 min., u periodu od 06 h do 24-h, kao i u intervalima od 30 min. od ponoći do 06 h ujutro. Pri analizi su prihvaćeni samo snimci dobrog kvaliteta (tehnički najmanje 70% važećih čitanja sa najmanje 40 do 50 validnih merenja sa minimalno jednim validnim merenjem u toku jednog sata uključujući i spavanje) i trajanja dužeg od 22 sata. Svoj deci je rečeno da izbegnu sportske aktivnosti, ali da nastave sa uobičajnim aktivnostima, uključujući i školu. Sve vrednosti su nakon merenja manuelno

analizirane i upoređivanje sa vrednostima dobijenih oscilometrijskim putem (prva merena vrednost tokom ambulatornog monitoringa). Pri tome su isključene sve vrednosti koje su se pri prvom merenju razlikovale za 5 mmHg dok su iz analize ambulatornog monitoringa krvnog pritiska isključene sve vrednosti sistolnog krvnog pritiska (SKP) manje od 60 mmHg i veće od 220 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska (DKP) manje od 35 mmHg i veće od 120 mmHg.

Ocenjivani su sledeći parametri: Uprosečena standardna devijacija krvnog pritiska (weighted blood pressure standard deviation wBPSD) uSDKP i prosečna stvarna varijabilnost za 24-h period (ARV). uSDKP je definisana kao srednja dnevna i noćna vrednost SD korigovana za broj sati uključenih u svaki od subperioda. Prosečna realna varijabilnost ARV se izračunava iz ovih očitavanja po specijalno dizajniranom softveru u Microsoft Office Excel 2003 statističkog softvera, na osnovu prethodno objavljene formule (Aizpu et al., n.d.; Asayama et al., 2015; Höcht, 2013)

$$ARV = 1/N - 1 \sum_{K=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

gde su: N - broj validnih merenja krvnog pritiska, K - redni broj svakog pojedinačnog merenja.

Pored toga, analizirani su i srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska za 24 časa, sistolno opterećenje KP (definisano kao procentualni broj patoloških merenja KP iznad 95 perc. tokom 24 časa).

#### **4.1. Indeks miokardne mase**

Standardni ehokardiografski pregled je rađen na aparatu marke Siemens "Acuson CV70" sa phased - array sondama od 2,5 MHz do 9 MHz. Indeks LKM (LVMI) je procenjivan ehokardiografskim pregledom, M-mod tehnikom korišćenjem Deverux-ove formule koja

uzima u obzir dijastolni dijametar leve komore, debljinu interventrikularnog septuma i zadnjeg zida leve komore

$$\text{LVM (g)} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{LviDD} + \text{IVS} + \text{PWT})^3 - \text{LviDD}^3] + 0,6$$

a prema Penn-ovoj konvenciji i indeksirano za visinu na 2,7 ne bi li se minimizirao efekat uzrasta, pola i telesne mase, a što se danas najčešće koristi za indeksaciju hipertrofije leve komore u dece ne bi li se izbegli efekti prethodno navedenih varijabli (De Simone et al., 1992, 1995).

Hipertrofija LK je definisana kao LVMI  $>39,36 \text{ g/m}^{2,7}$  kod dečaka i  $>36,88 \text{ g/m}^{2,7}$  u devojčica prema preporukama Evropskog društva za hipertenziju. a kao teška hipertrofija LK je uzet LVMI  $>51 \text{ g/m}^{2,7}$  prema istim preporukama (Lurbe et al., 2009).

Ehokardiografiska merenja su izvedena 3 puta od strane istog kardiologa koji nije bio svestan KP pacijenata, pri čemu su uzete srednje vrednosti izvedenih merenja.

Kontrolnu grupu je činilo 33 zdrave dece kod kojih nakon sprovedene kompletne klinčke obrade nije potvrđeno postojanje iste.

#### **4.2. Statistika**

Svi dobijeni podaci su prezentovani standardnim deskriptivnim statističkim parametrima (srednja vrednost, standardna devijacija i procentualna zastupljenost). U diferencijalnoj statistici je korišćen Student-ov T-test, a u asocijacionoj statistici korišćen je Pearson-ovo test korelacije, parcijalna korelaciona analiza, kao i modeli linerane i binarne logističke regresije.

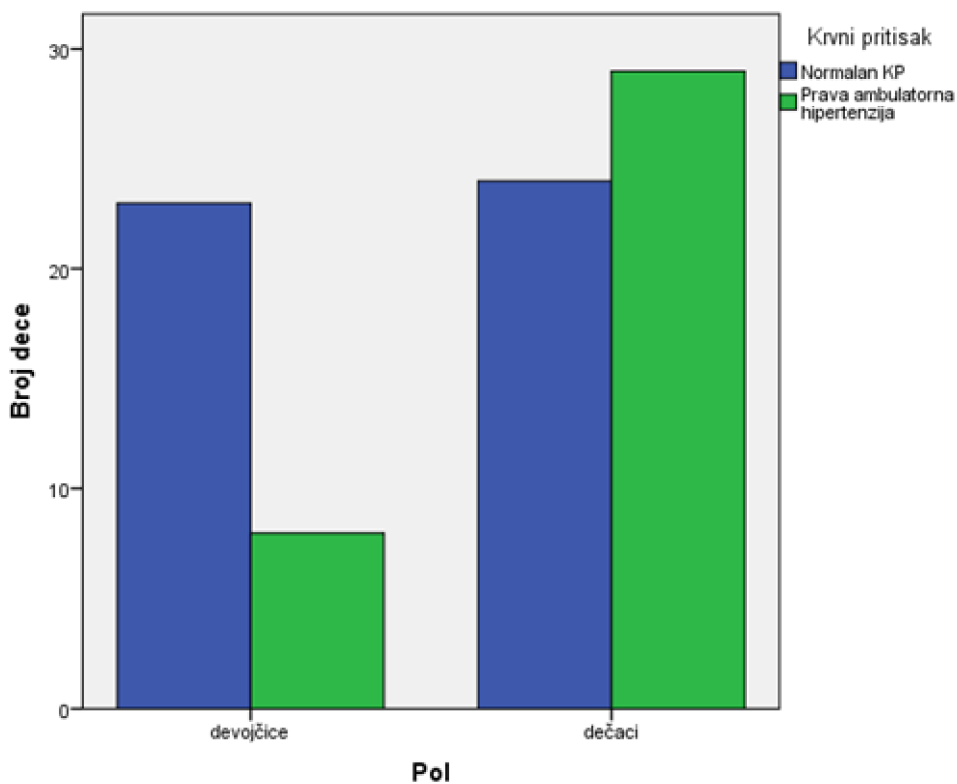
Statistička obrada podataka je urađena programom SPSS 13.0 u Windows XP okruženju, pri čemu su rezultati prikazani tabelarno i grafički.

## 5. Rezultati

Ispitivanjem je obuhvaćeno ukupno 84 dece, 31 (36,9%) devojčica i 53 (63,1%) dečaka, prosečne starosti od  $13,9 \pm 2,8$  godina, (rang 8-18 godina). Nakon analiziranja vrednosti KP dobijenih ambulatornim monitoringom i manuelno merenim KP nađeno je da ukupno 36 deteta imalo pravu ambulatornu hipertenziju dok kod 48 ispitanika ista nije registrovana. U grupi dece sa normalnim krvnim pritiskom bilo je ukupno 23 devojčice i 25 dečaka, dok je u grupi dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom bilo 8 devojčica i 28 dečaka.

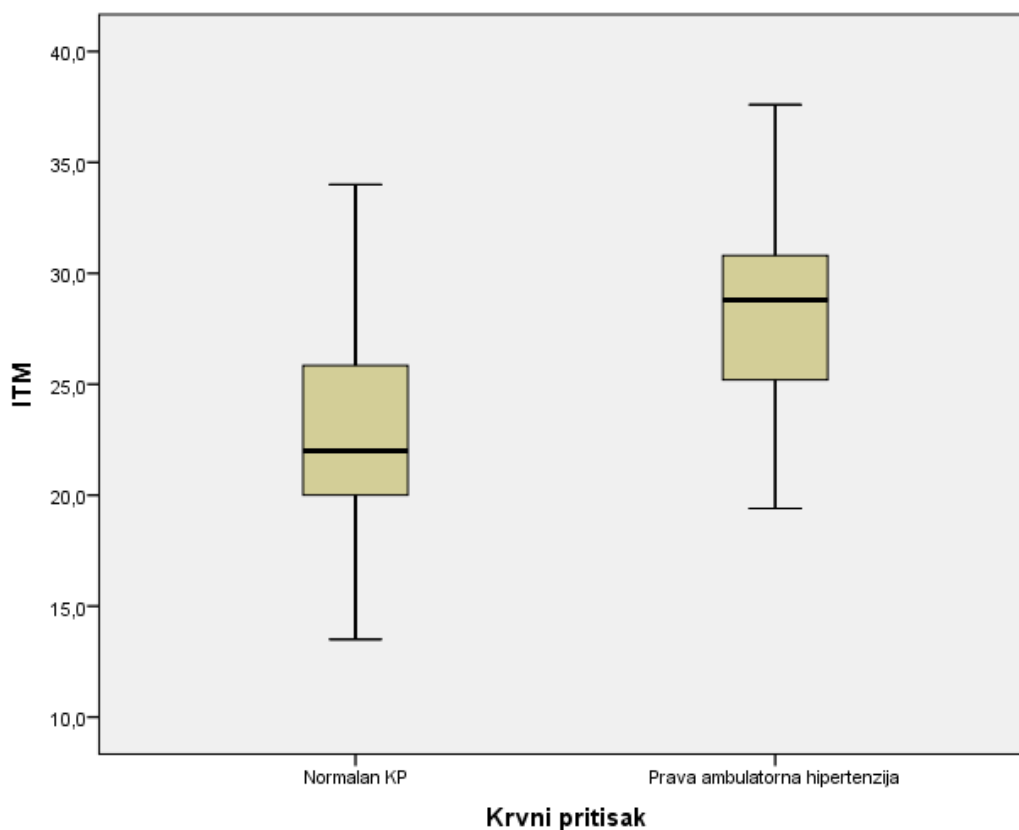
Nije bilo statistički značajne razlike u godinama starosti dece sa normalnim krvnim pritiskom ( $13,6 \pm 2,6$ ) u odnosu na starost dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom ( $14,2 \pm 2,9$ ;  $p > 0,05$ ).

Statističkom analizom, Hi-kvadrat testom je pokazano da je bilo znatno više dečaka u grupi dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom u odnosu na grupu dece sa normalnim krvnim pritiskom ( $p = 0,01$ ).



Grafikon 1. Zastupljenost povišenog KP prema polu

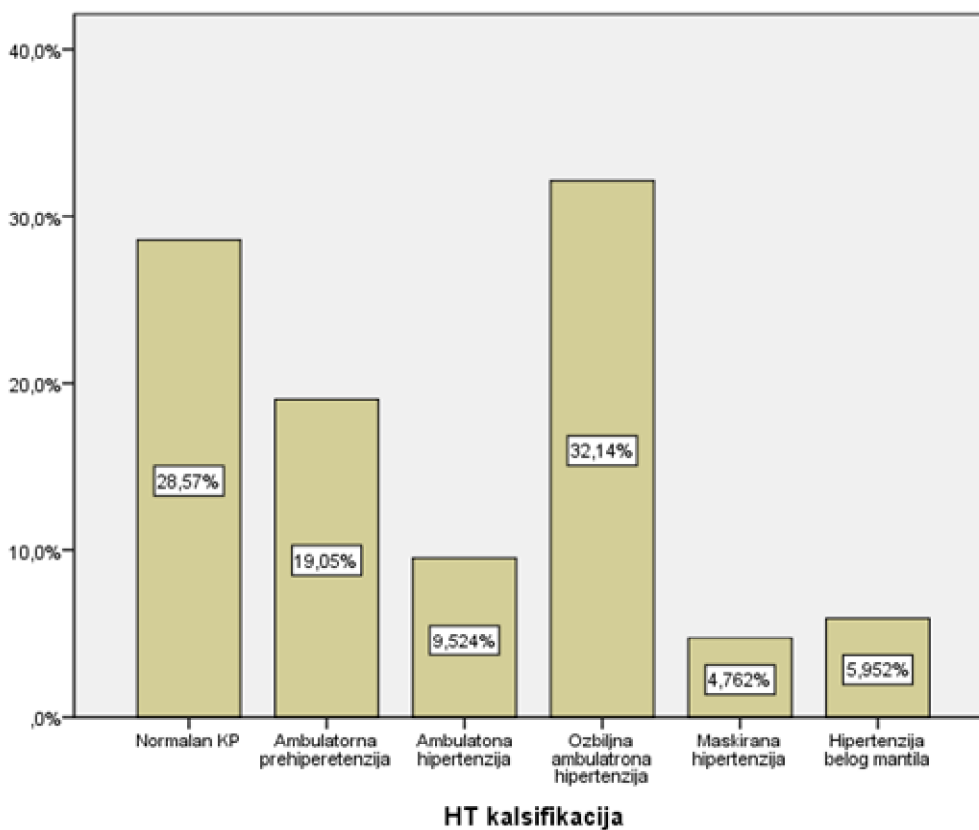
Prosečna telesna masa dece sa normalnim KP iznosila je  $22,7 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$  i bila je statistički značajno niža od telesne mase dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom koja je iznosila  $28 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,0001$ ).



Grafikon 2. Prosečna telesna mase u dece sa normotenzijom i hipertenzijom

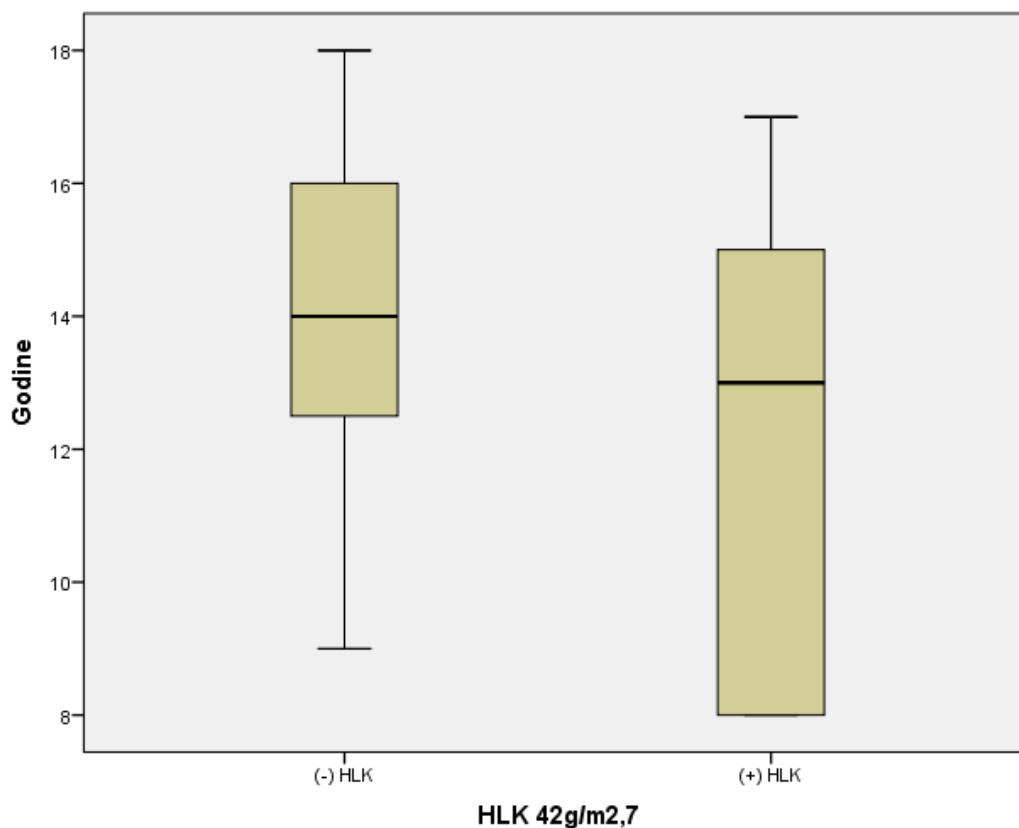
Od ukupnog broja dece bilo je 24 (28,6%) sa normalnim krvnim pritiskom, 16 (19%) sa ambulatornom prehipertenzijom, 8 (9,5%) sa ambulatornom hipertenzijom, 27 (32,1%) sa ozbiljnom ambulatornom hipertenzijom, 4 (4,8%) sa maskiranom hipertenzijom i 5 (6%) sa hipertenzijom belog mantila.

Ukupno je bilo 36 dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom i 48 sa normalnim krvnim pritiskom.



Grafikon 3. Procentualna zastupljenost HTA u našoj populaciji pacijenata na osnovu klasifikacije HT

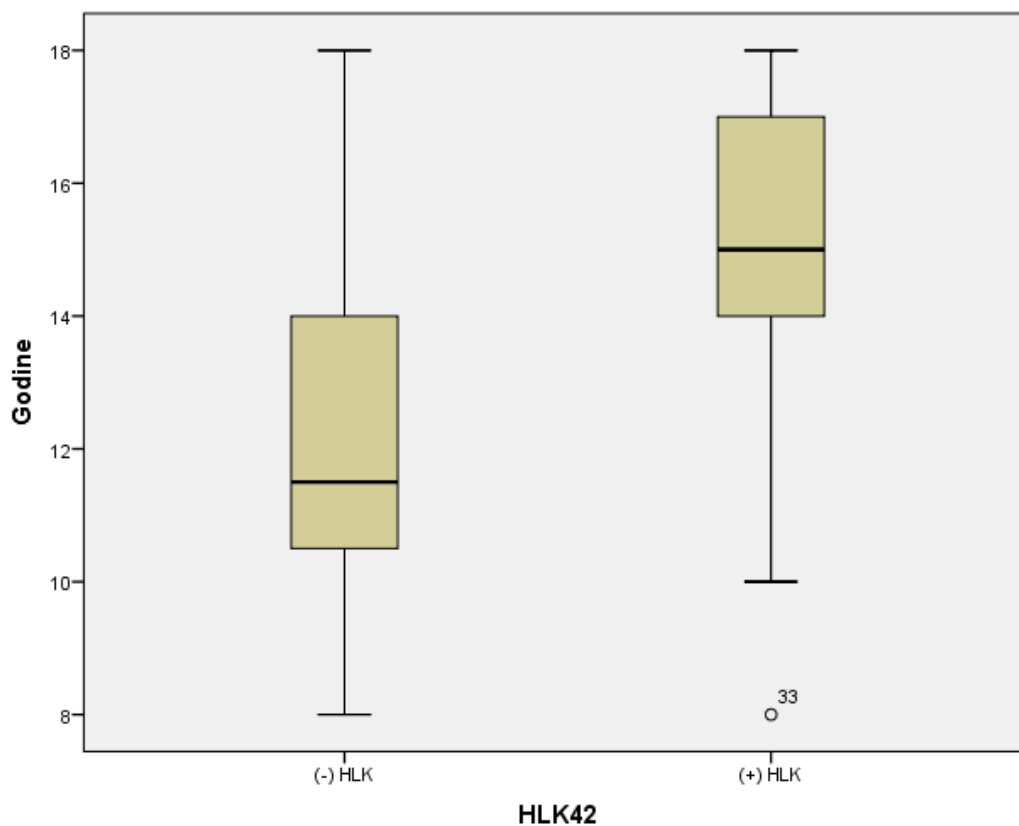
Prosečna starost dece sa normalnim krvnim pritiskom bez HLK ( $<42 \text{ g/m}^{2,7}$ ) bila je  $14,3 \pm 2,26$  god., dok je prosečna starost dece normalnim krvnim pritiskom i HLK ( $>42 \text{ g/m}^{2,7}$ ) bila  $12,2 \pm 3,5$ . Nije nađena statistički značajna razlika u godinama starosti između dece sa normalnim krvnim pritiskom sa i bez HLK ( $p=0,06$ ).



Grafikon 4. Zastupljenost HLK prema godinama starosti dece koja su imala normalan KP

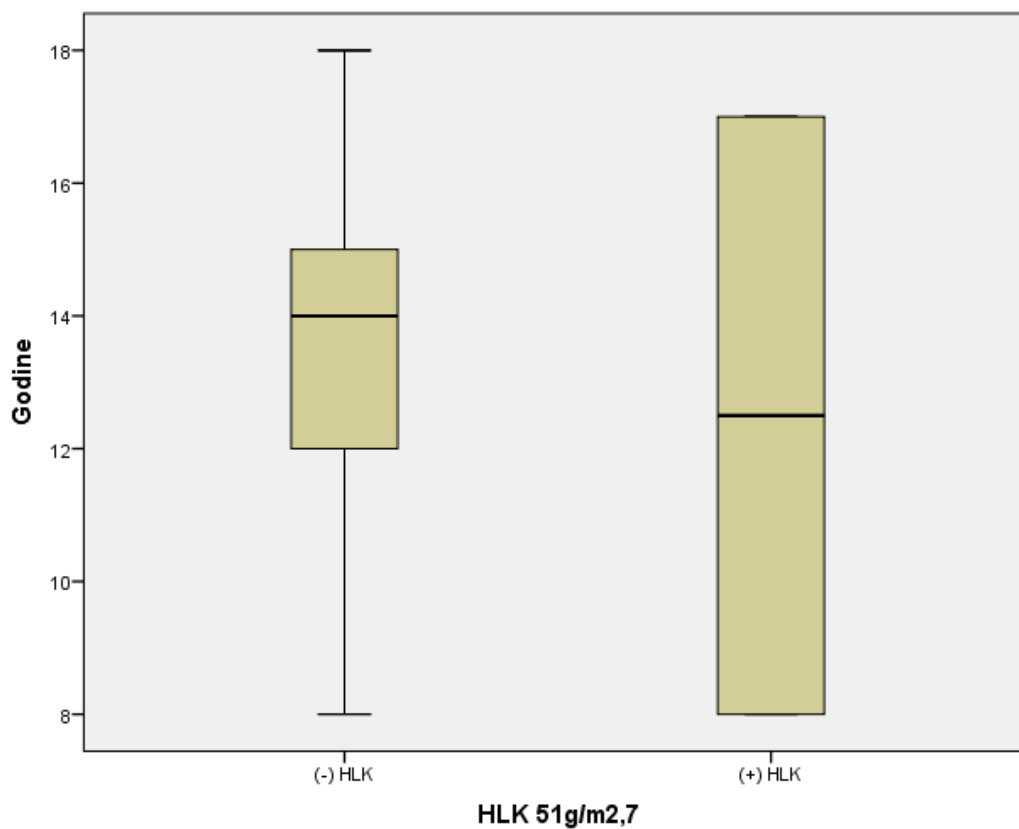
Prosečna starost dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom bez HLK ( $<42 \text{ g/m}^{2,7}$ ) bila  $12,2 \pm 3,2$ , dok je prosečna starost dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom koja su imala HLK ( $>42 \text{ g/m}^{2,7}$ ) bila  $14,9 \pm 2,5$ . Nije nađena statistički značajna razlika u godinama starosti između dece sa i bez HLK ( $p=0,07$ ).





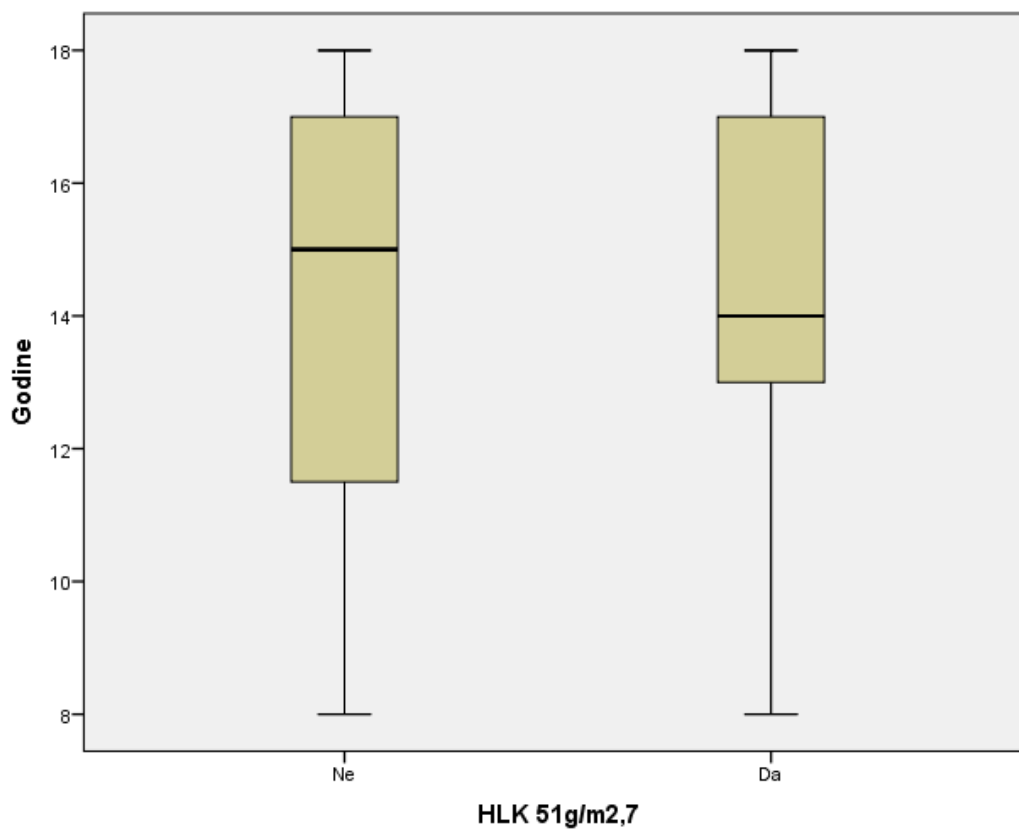
Grafikon 5. Zastupljenost HLK prema prosečnoj starosti dece sa pravom ambulatornom HTA

Prosečna starost dece sa normalnim krvnim pritiskom bez ozbiljne HLK ( $<51 \text{ g/m}^{2.7}$ ) bila je  $13,6 \pm 2,5$ , dok je prosečna starost dece normalnim krvnim pritiskom, a sa ozbiljnom HLK ( $>51 \text{ g/m}^{2.7}$ ) bila  $12,5 \pm 6,3$ . Nađena je statistički značajna razlika u godinama starosti između dece sa i bez HLK ( $p=0,021$ ).



Grafikon 6. Prosečna starost dece sa normalnim KP sa i bez ozbiljne HLK ( $51 \text{ g/m}^{2.7}$ )

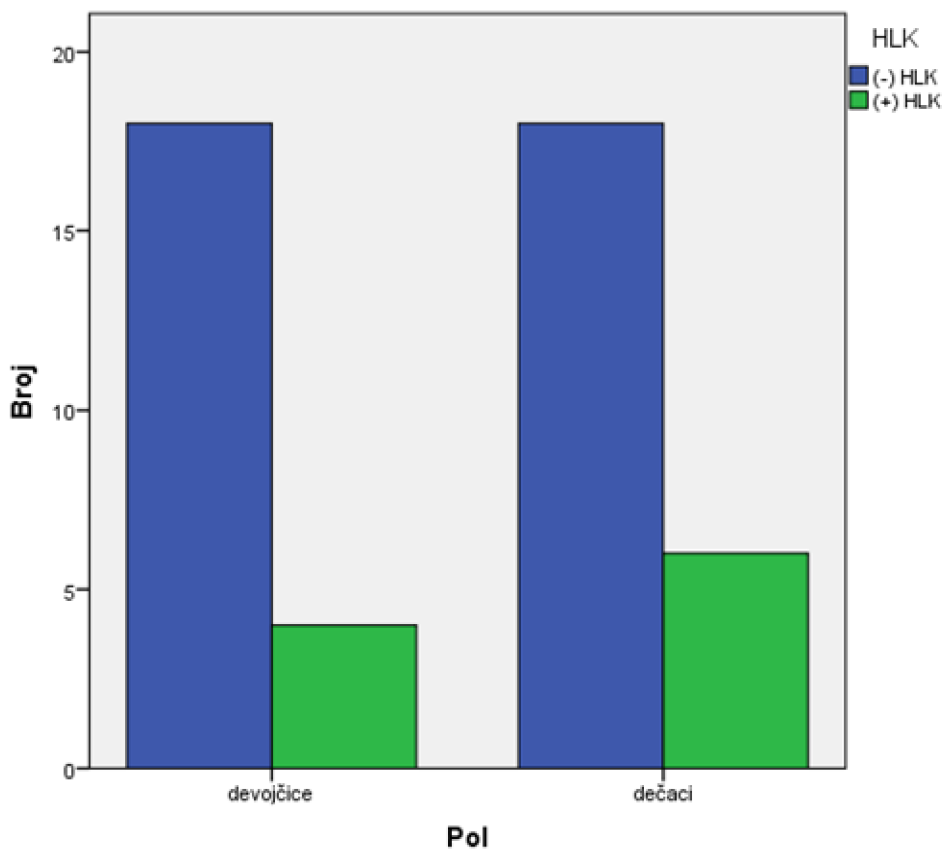
Prosečna starost dece sa pravom ambulatornom HTA bez ozbiljne HLK ( $<51 \text{ g/m}^{2.7}$ ) bila je  $14,26 \pm 3$  god., dok je prosečna starost dece sa ozbiljnom HLK ( $>51 \text{ g/m}^{2.7}$ ) bila  $14,4 \pm 4$  god. Nije nađena statistički značajna razlika u godinama starosti između dece sa i bez ozbiljne HLK ( $p=0,91$ ).



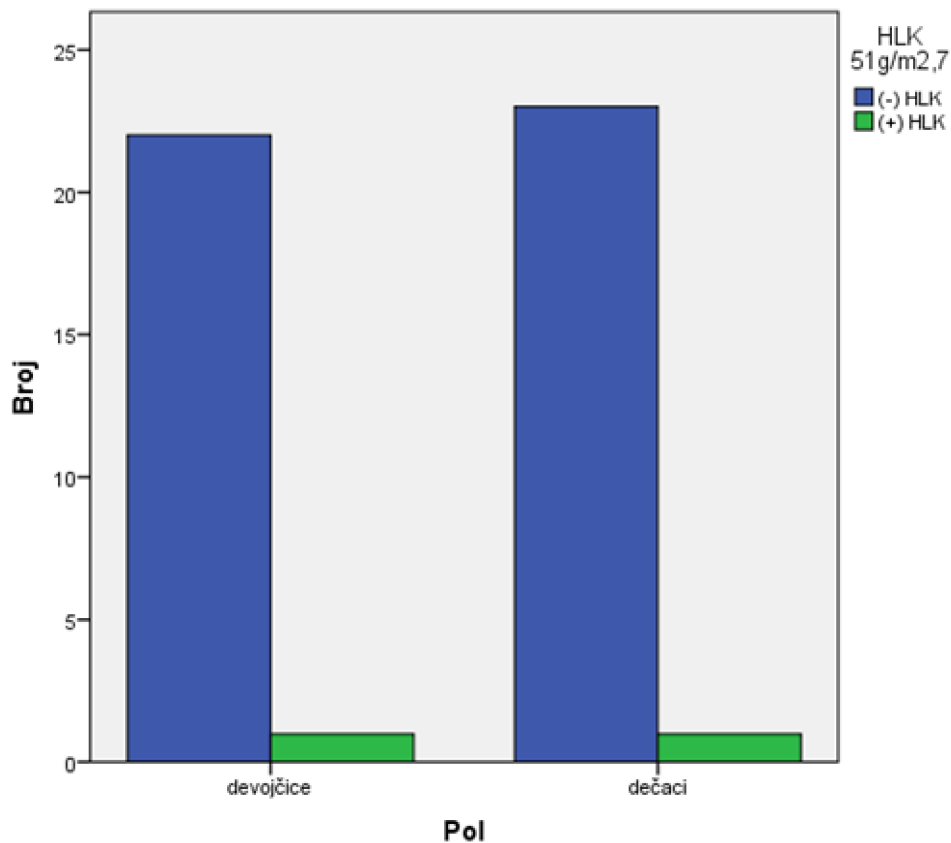
Grafikon 7. Prosečna starost dece sa pravom ambulatornom HTA sa i bez ozbiljne HLK

Ehokardiografskim pregledom HLK (definisana kao LVMI  $>39,36 \text{ g/m}^{2.7}$  kod dečaka i  $>36,88 \text{ g/m}^{2.7}$  devojčica) nađena je u 10 ispitanika (21,7%) sa normalnim KP, od kojih su 2 (4,3%) imali ozbiljnu HLK koja je definisana kao LVMI  $>51 \text{ g/m}^{2.7}$

Grafikoni 8 i 9 prikazuju zastupljenost HLK i ozbiljne HLK prema polu u dece sa normalnim KP.



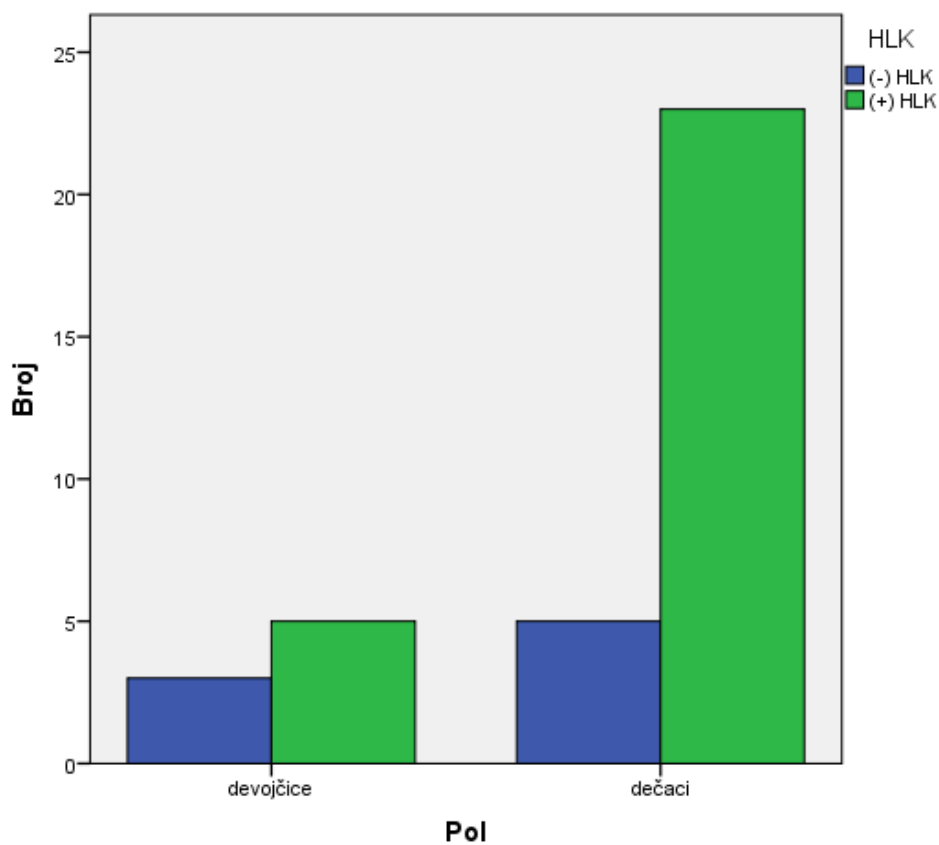
Grafikon 8. Zastupljenost HLK prema polu u dece sa normalnim KP



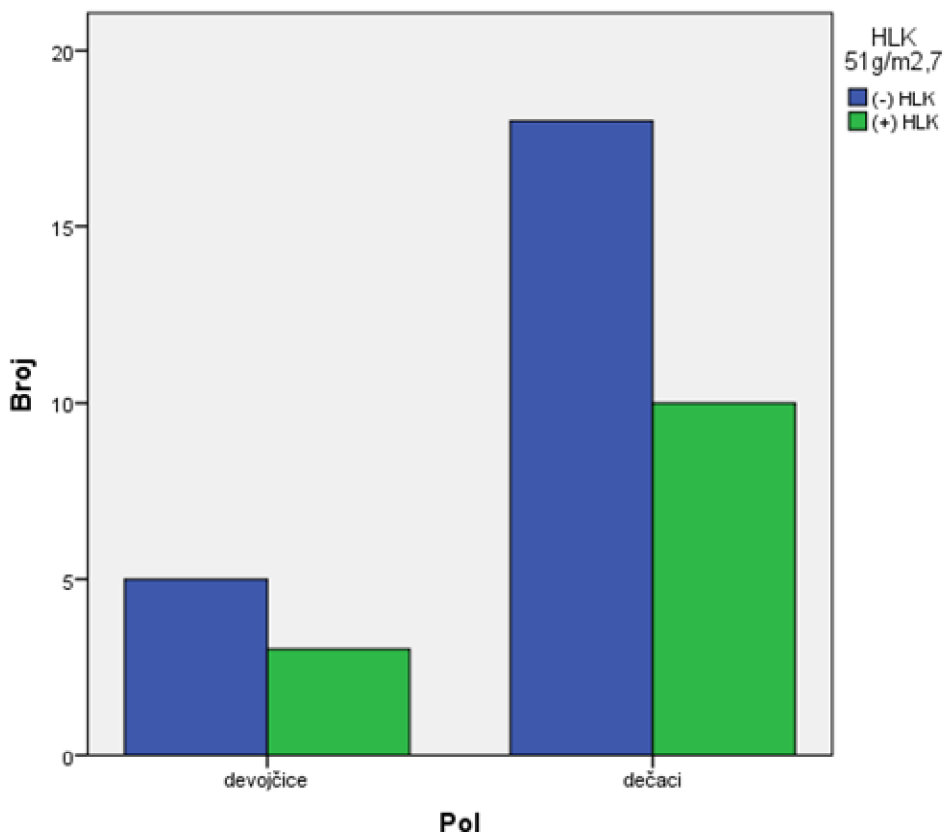
Grafikon 9. Zastupljenost ozbiljne HLK prema polu u dece sa normalnim KP

Ehokardiografskim pregledom HLK (definisana kao LVMI  $>39,36 \text{ g/m}^{2,7}$  kod dečaka i  $>36,88 \text{ g/m}^{2,7}$  devojčica) nađena je u 28 ispitanika (77,7%) sa pravom ambulatornom hipertenzijom, od kojih su 13 (36,1%) imali ozbiljnu HLK koja je definisana kao LVMI  $>51 \text{ g/m}^{2,7}$ .

Grafikoni 10 i 11 prikazuju distribuciju HLK i ozbiljne HLK prema polu u populaciji dece sa pravom ambulatornom HTA.



Grafikon 10. Distribucija HLK prema polu u populaciji dece sa pravom ambulatornom HTA

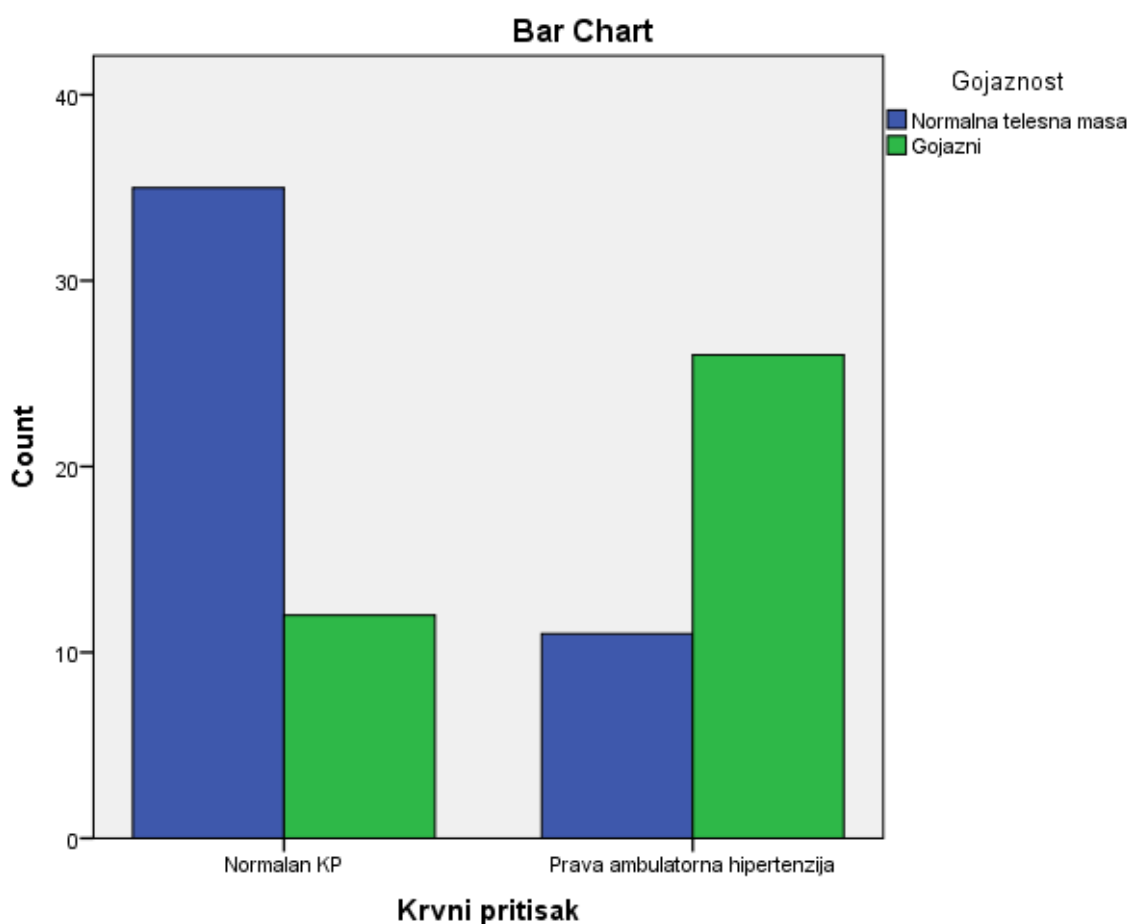


Grafikon 11. Distribucija ozbiljne HLK prema polu u populaciji dece sa pravom ambulatornom HTA

Deca sa hipertrofijom leve komore su imala značajno veći indeks telesne mase (ITM) u odnosu na decu bez hipertrofije leve komore, kako u celokupnoj grupi ispitanika, tako i u grupama sa normalnim KP i pravom ambulatornom hipertenzijom ( $28 \pm 4,7$  vs  $22,4 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>  $p < 0,001$ ;  $28,9 \pm 4,2$  vs  $25,3 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>  $p < 0,01$ ;  $25,6 \pm 5,3$  vs  $21,9 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>).

Takođe, deca sa ozbiljnom HLK imala su i značajno veći indeks telesne mase (ITM) u odnosu na decu bez hipertrofije leve komore kako u celokupnoj grupi ispitanika, tako i u grupama sa normalnim KP i pravom ambulatornom hipertenzijom ( $29,6 \pm 4$  vs  $24 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>  $p < 0,001$ ;  $24,5 \pm 4,9$  vs  $22,6 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>  $p < 0,01$ ;  $30,5 \pm 3,3$  vs  $26,9 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>).

U grupi dece sa normalnim krvnim pritiskom bilo je 12 gojaznih (25,5 %) i 35 deteta (74,5 %) sa normalnom telesnom masom, dok je u grupi dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom bilo ukupno 11 (29,7%) sa normalnom telesnom masom i 26 (70,3%) gojaznih. Statističkom analizom je pokazano da je u grupi dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom značajno veći broj gojazne dece u odnosu na grupu dece sa normalnih krvnim pritiskom  $p < 0,001$  (grafikon 12).

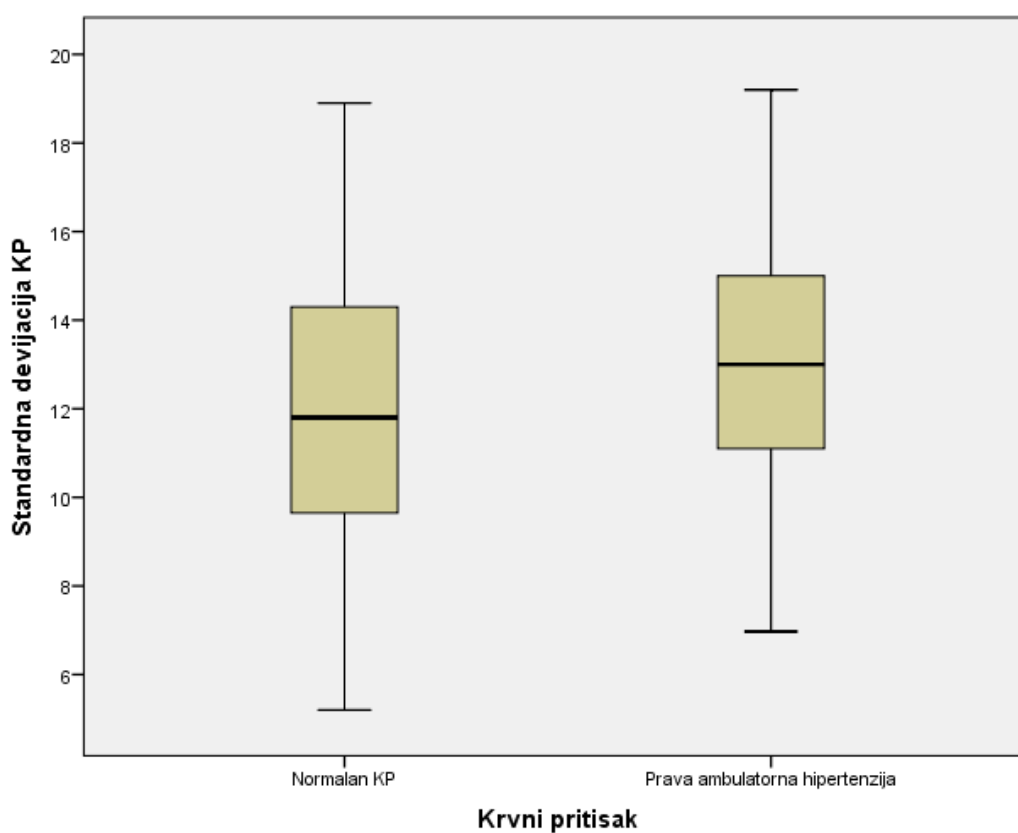


Grafikon 12. Distribucija KP prema indeksu telesne mase



### 5.1. Uprosečena standardna devijacija krvnog pritiska (uSDKP) dece sa normotenzijom i pravom ambulatornom hipertenzijom

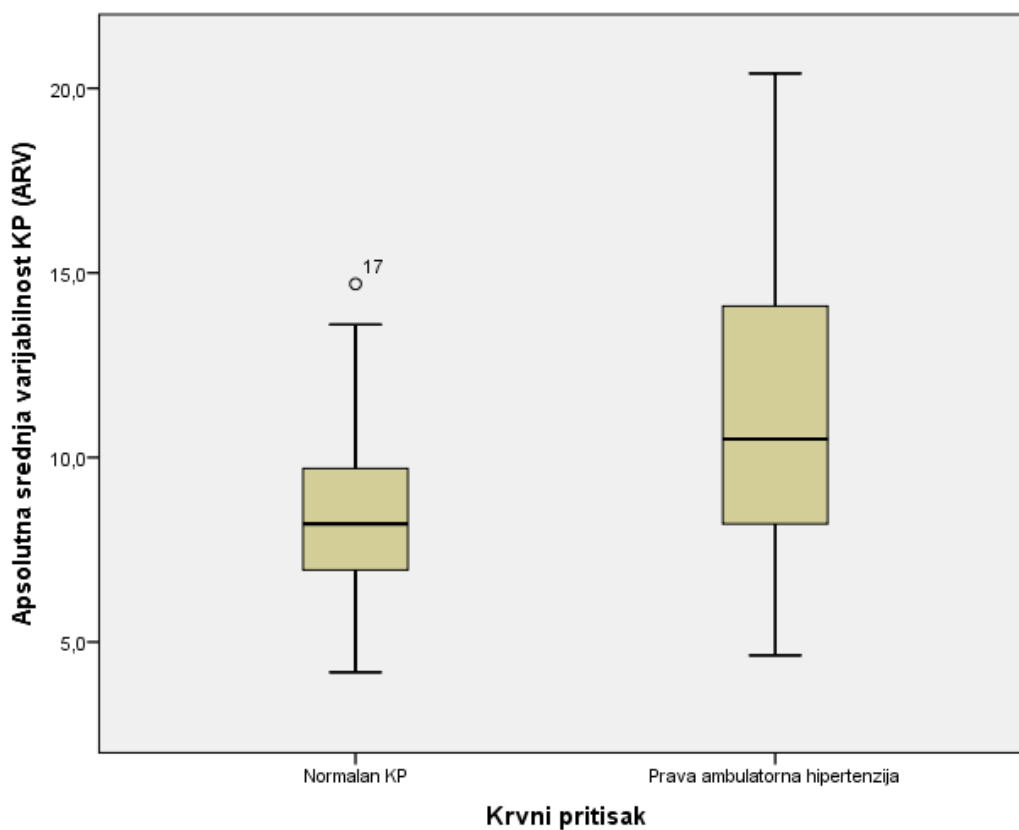
Statističkom analizom nije nađena statistički signifikantna razlika SD KP između dece sa normotenzijom ( $12,1 \pm 3,43$  vs  $13,2 \pm 2,9$ ) i pravom ambulatornom hipertenzijom ( $p > 0,05$ ).



Garfikon 13. SDKP dece sa normotenzijom i pravom ambulatornom hipertenzijom

## 5.2. Apsolutna srednja varijabilnost (ARV) krvnog pritiska dece sa normotenzijom i pravom ambulatornom hipertenzijom

Statističkom analizom je nađena statistički signifikantna razlika ARV KP između dece sa normotenzijom ( $8,5 \pm 2,2$  vs  $11,4 \pm 4$ ) i hipertenzijom ( $p < 0,001$ ).

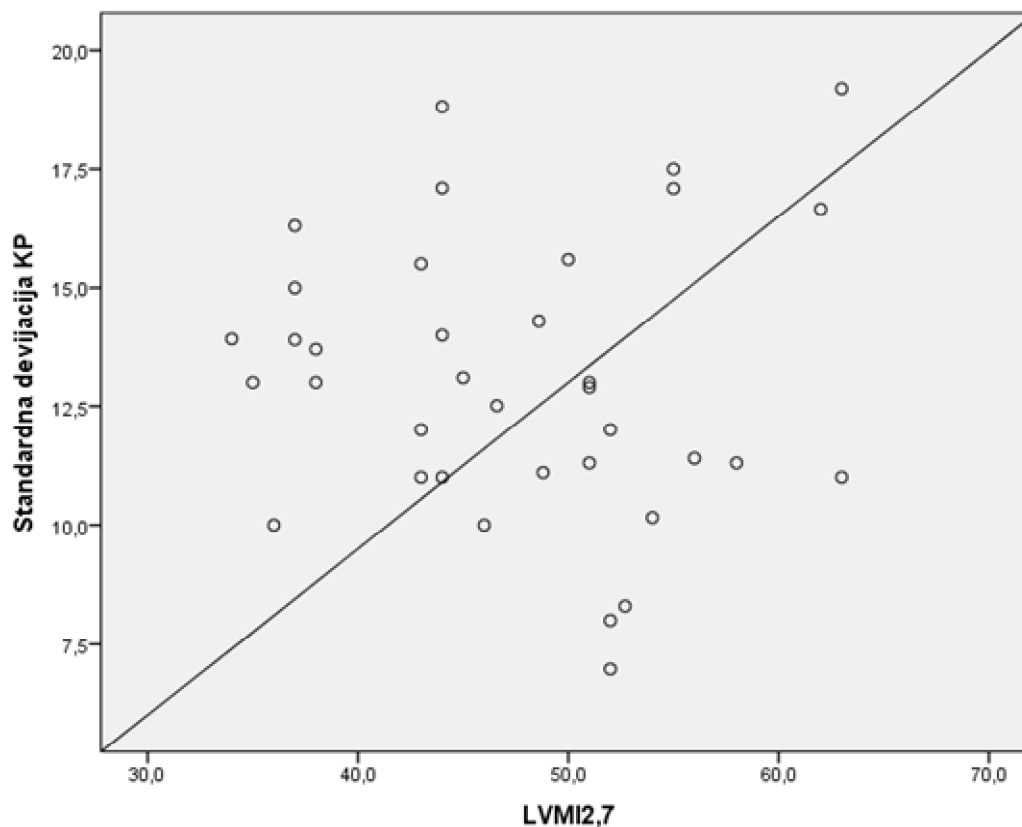


Garfikon 14. AVR dece sa normotenzijom i hipertenzijom

## Analiza povezanosti parametra varijabilnosti KP dece sa pravom arterijskom hipertenzijom i indeksa miokardne mase ovih pacijenata

### 5.3. Analiza korelacije SDKP i indeksa miokardne mase

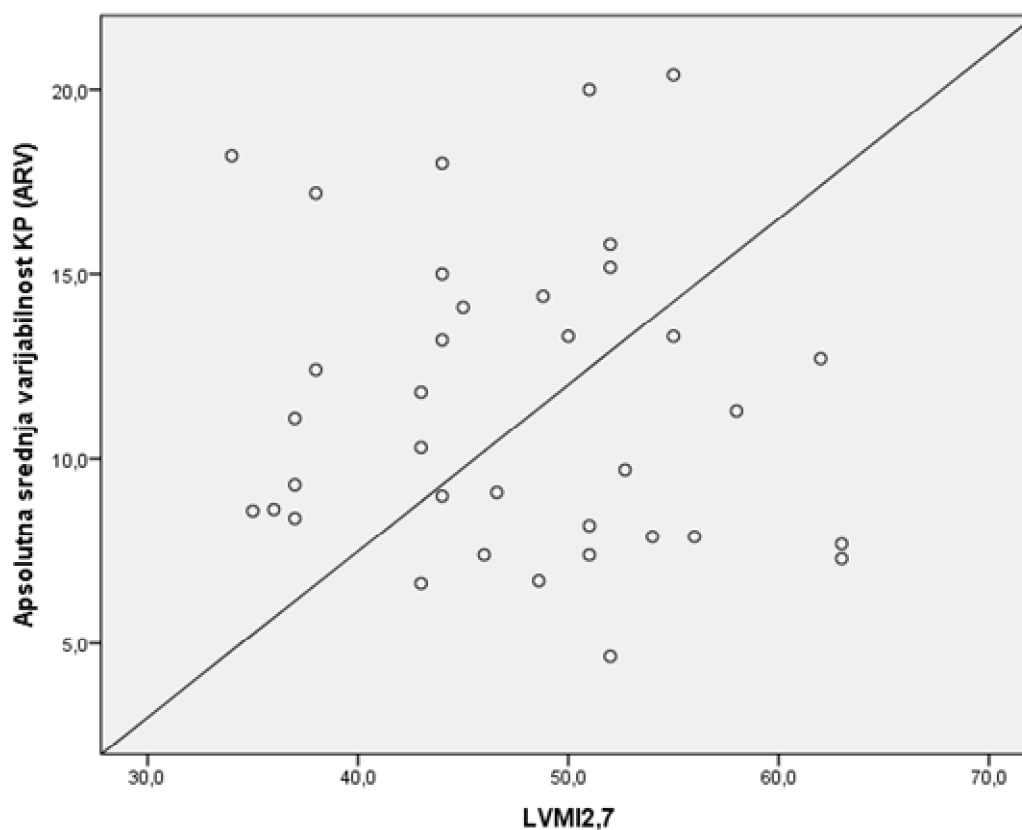
Statističkom analizom nije nađena statistički signifikantna korelacija SDKP dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom i LVMI ( $\rho -1,42$   $p=0,41$ ).



Garfikon 15. Korelacija SDKP i LVMI

#### 5.4. Analiza korelacije apsolutne srednje varijabilnosti (ARV) krvnog pritiska, SDKP i indeksa miokardne mase

Statističkom analizom nije nađena statistički signifikantna korelacija ARV dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom i LVMI ( $\rho -0,94$   $p=0,585$ ).



Garfikon 16. Korelacija AVR i LVMI

#### 5.5. Parcijalna korelaciona analiza parametra SD i LVMI

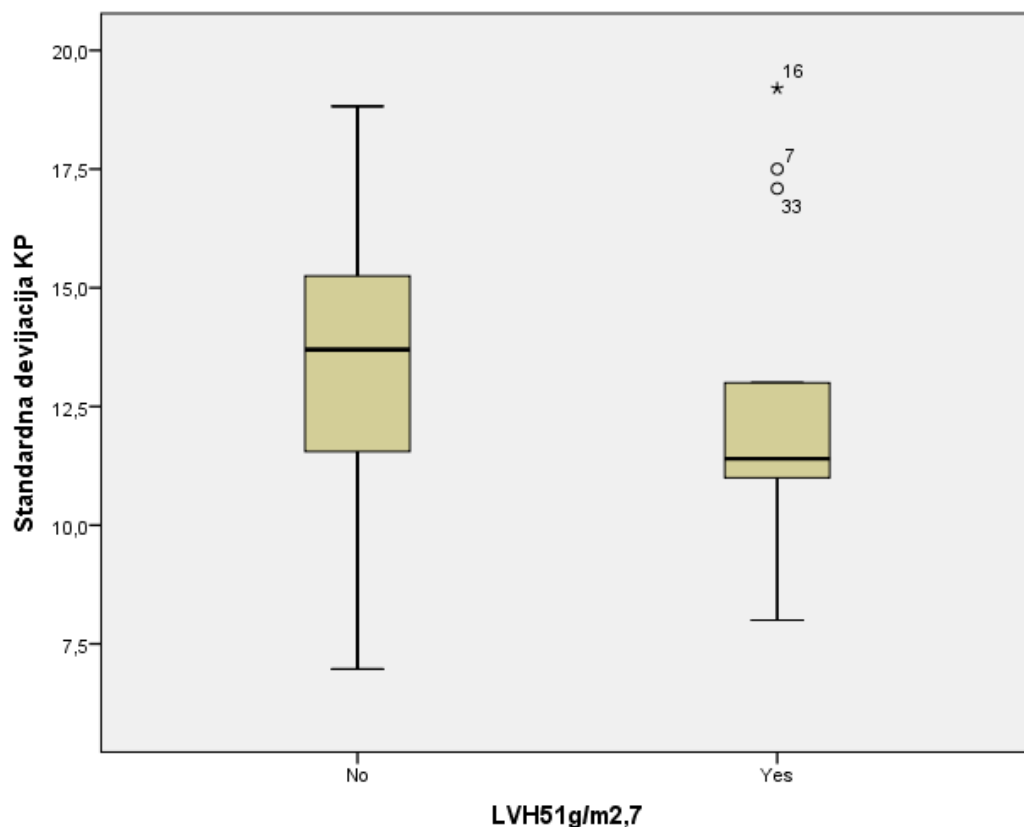
Parcijalnom korelacionom analizom parametra SD i LVMI korigovano za ITM nije dobijena statistički značajna korelacija SD i LVMI ( $\rho -0,094$ ;  $p=0,585$ ).

### 5.6. Parcijalna korelaciona analiza parametra ARV i LVMI

Parcijalnom korelacionom analizom parametra ARV i LVMI korigovano za ITM dobijena je statistički značajna negativna korelacija ARV i LVMI ( $\rho -0,506$ ;  $p=0,002$ )

### 5.7. Uprosečena standardna devijacija krvnog pritiska (uSDKP) dece sa pravom arterijskom hipertenzijom sa ili bez hipertrofije leve komore ovih pacijenata

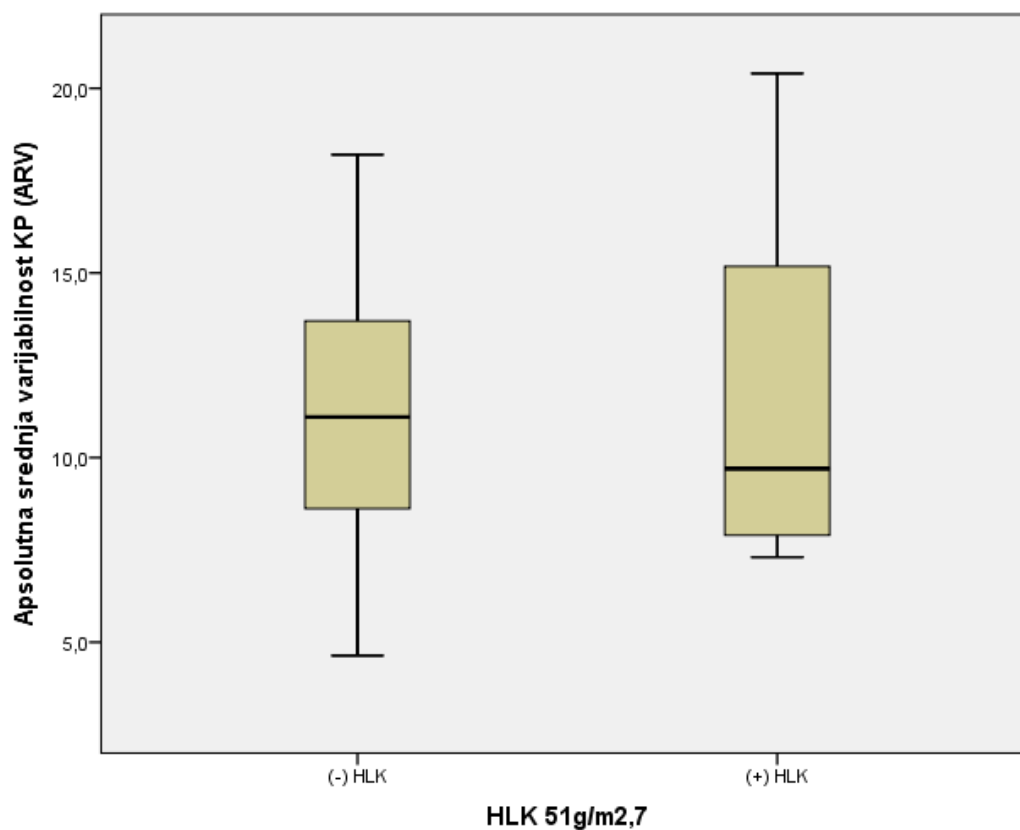
Statističkom analizom nije nađena statistički signifikantna razlika SD u dece sa i bez HLK ( $13,4\pm 2,7$  vs  $12,5\pm 3,4$ ,  $p=0,86$ ).



Garfikon 17. Korelacija SD i LVMI

**5.8. Apsolutna srednja varijabilnost (ARV) krvnog pritiska dece sa pravom arterijskom hipertenzijom sa ili bez hipertrofije leve komore ovih pacijenata**

Statističkom analizom nije nađena statistički signifikantna razlika ARV u dece sa i bez HLK ( $11,3 \pm 3,7$  vs  $11,6 \pm 4,7$ ,  $p=0,78$ )



Grafikon 18. Korelacija AVR i ozbiljne HLK

### 5.9. Multipla linearna logistička regresiona analiza predikcije hipertrofije leve komore

Multipla regresiona analiza (metod enter) je sprovedena kako bi se našla najbolja linearna korelacija ispitivanih varijabli (24 h sist. opterećenje, SDKP, ITM, ARV) u predikciji HLK indirektno procenjene indeksom miokardne mase (LVMI).

Nađeno je da kombinacija svih ovih varijabli signifikantno predviđa porast LVMI ( $F(4,30)=5,4$ ,  $p=0,002$ ).

Tabela 3. Varijable čije kombinovanje značajno utiče na porast LVMI

Varijabla	B	SEB	B
24 h sist. opt.	0,049	0,084	0,085
SDKP	0,427	0,413	0,158
ITM	1,43	0,317	0,797
ARV	-1,23	0,363	-0,618
Konstanta	12	11,4	

Sumirana simultana multipla regresiona analiza (24 h sist. opterećenje, SDKP, ITM, ARV) u predikciji HLK  $R^2=0,42$   $F(4,30)$   $p=0,002$ .

$R^2$  ukazuje da se kombinacijom ovih varijabli HLK može predvideti u 42% slučajeva dok vrednost  $\beta$  ukazuje da visoke vrednosti ITM najviše doprinose predikciji HLK, ali i da visoke vrednosti ARV takođe u velikoj meri negativno doprinose u predikciju HLK.

**5.10. Analiza korelacije srednje vrednosti krvnog pritiska, SDKP i indeksa miokardne mase**

Statističkom analizom nije nađena statistički signifikantna korelacija 24 h srednje vrednosti KP i LVMI ( $\rho=0,151$ ;  $p=0,378$ ). Parcijalnom korelacionom analizom 24 h srednje vrednosti KP i LVMI, takođe, nije nađena statistički signifikantna korelacija ( $\rho=0,066$ ;  $p=0,066$ ).

**5.11. Analiza korelacije sistolnog opterećenja krvnog pritiska i indeksa miokardne mase**

Statističkom analizom nije nađena statistički signifikantna korelacija 24 h srednje vrednosti sistolnog opterećenja i LVMI ( $\rho=0,063$ ;  $p=0,715$ ). Parcijalnom korelacionom analizom 24 h srednje vrednosti KP i LVMI takođe nije nađena statistički signifikantna korelacija ( $\rho=0,1$ ;  $p=0,572$ ).



## 6. Diskusija

Iako se u medicini gotovo uvek stavlja akcenat na ranu dijagnozu i prevenciju bolesti i/ili invaliditeta, u praksi još uvek nije moguća tačna i rana identifikacija dece sa rizikom za nastanak trajnih KV sekvela.

Poslednjih godina se u dečijoj kardiologiji pored tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika na rani i udaljeni KV morbiditet i mortalitet, prilična pažnja poklanja kliničkom sagledavanju značaja povišenog krvnog pritiska, a sa ciljem pravovremenog prepoznavanja rizične populacije hipertenzivne dece koja zahtevaju ranu terapiju (Knoflach et al., 2003; Morrison et al., 2010).

Iako se zna da su rana ateroskleroza i brojne KV sekvele u odraslom dobu udružene sa prisustvom riziko faktora (RF) u detinjstvu, poput hipertenzije, šećerne bolesti, gojaznosti i dislipidemije danas se sve preporuke i vodiči za primarnu prevenciju KV bolesti uglavnom zasnivaju na statističkoj povezanosti tzv. populacionih (tradicionalnih) riziko faktora i KV morbiditeta i mortaliteta, ali ne i biološke povezanosti populacionih RF sa KV morbiditetom i mortalitetom u odraslih (Cohn, 2013; Mihaylova et al., 2012).

To je pre svega posledica činjenice da navedene studije nisu uspele da jasno izdvoje važnost i značaj pojedinačnih RF u kontekstu individualne (genetske predispozicije) na udaljen kardiovaskularni rizik, kao i različitosti u samoj metodologiji kojim su definisane ispitivane lezije ciljnih organa.

Značaj hipertenzije u detinjstvu na konačan ishod KV sekvele u adultnom dobu nije još uvek definisan i uglavnom je pominjan u konstelaciji sa drugim dobro definisanim KV riziko faktorima (Knoflach et al., 2003).

Stoga se postavlja logično pitanje, da li i u kojoj meri krvni pritisak utiče na oštećenja ciljnih organa i da li je hipertenzija jedan od uzročnih riziko faktora različitih KV neželjenih događanja?

Još je interesantnije pitanje definisanja parametara KP koji su u korelaciji sa pomenutim KV sekvelama.

Naravno, neizbežno se postavlja pitanje definisanja zlatnog standarda za merenja KP u dece koji je danas prilično diskutabilan.

Kao prvi rezultat sprovedenog ispitivanja može se istaći nepostojanje statistički signifikante korelacije visine pritiska i sistolnog opterećenja KP i indeksa miokardne mase dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom ( $p < 0,05$ ), a sa druge strane prisustvo značajne korelacije ITM sa LVMI ( $p = 0,009$ ), kako u normotenzivne, tako i hipertenzivne dece.

Rezultat naše studije je u suprotnosti sa rezultatima Sorof-a i sar., (2002) kao i Richey-a i sar. (2010a), koji su ispitivali povezanost visine KP i opterećenja vrednosti sistolnog 24 h KP i LVMI u hipertenzivne dece. Interesantno je da se cut-off vrednosti 24 h sistolnog opterećenja KP danas koriste kao u kliničkoj klasifikaciji hipertenzije u dece američke asocijacije za hipertenziju (Richey et al., 2010a).

Sorof i sar. su ukazali na postojanje pozitivne asocijacije između srednje vrednosti ambulatornog sistolnog krvnog pritiska i sistolnog opterećenja ambulatornog KP sa LVMI, dok su Richey i sar. ukazali na veću verovatnoću razvoja hipertrofije LK u dece sa većim vrednostima SKP, tj. većim ambulatornim sistolnim indeksom, srednjim SKP ili sistolnim standardnim devijacijom skorom (Richey et al., 2010a; Sorof et al., 2002).

Ono što ipak treba spomenuti u interpretaciji prethodnih rezultata, jeste činjenica da su Richey i sar. (2010a) izabrali cut-off vrednosti za definisanje LVMI  $< 90$  perc., što se značajno razlikuje od današnjih preporuka. Isti autori su takođe uključili u ispitivanje decu sa manje ozbiljnim formama hipertenzije poput dece sa hipertenzijom belog mantila i maskiranom hipertenzijom. Bitno je napomenuti da su isti autori u svojoj studiji merili KP

ambulatornim monitorom sa auskultatornim načinom merenja koji se zbog puno lažnih merenja više ne preporučuju u dijagnostici povišenog KP u dece.

Nasuprot tome u našem ispitivanju su uključena sva deca sa sumnjom na hipertenziju, ali je u konačnu statističku obradu korelacije LVMI i pritiska uključena grupa dece samo sa pravom ambulatornom hipertenzijom. Takođe, u definisanju LVMI koristili smo Devereux-ovu formulu gde je miokardna masa indeksirana visinom na 2,7, a po preporuci Američke medicinske asocijacije.

Potrebno je istaći i da Sorof i sar. nisu uzeli u obzir ITM u analizu svojih podataka, kao i da su isti autori podrazumevali da su sva deca kontrolne grupe normotenzivna iako nisu i njima radili 24 h AMP što je uzrok informacionog "biasa".

Sa druge strane, naši rezultati su u korelaciji sa rezultatima Brady-a i sar. koji nisu našli povezanost sistolnog opterećenja i LVMI (definisano kao LVMI  $>36,88 \text{ g/m}^2$  za devojčice i  $>39,36 \text{ g/m}^2$  za dečake) u dece sa potvrđenom esencijalnom hipertenzijom. U istoj studiji deca sa hipertrofijom leve komore se nisu razlikovala značajno od dece bez HLK u pogledu srednje vrednosti 24 h KP, dnevnog KP i noćnog srednjeg KP i ambulatornog indeksa KP (Brady et al., 2008).

Naši rezultati su, takođe, u saglasnosti sa rezultatima nekoliko studija koje potvrđuju jaku asocijaciju vrednosti KP i ITM nezavisno od efekta KP. Oni su u saglasnosti i sa rezultatima studija koje su pokazale bilo odsustvo nezavisne korelacije istih parametara i oštećenja ciljnih organa, bilo gubitak nađene korelacije nakon korekcije za druge kardiovaskularne, metaboličke i demografske varijable (Höcht, 2013).

Daniels i sar. su ukazali na signifikantnu korelaciju LVMI i sistolnog KP u univarijantnoj analizi, ali se korelacija hipertenzije i LVMI izgubila u modelu multiple regresione analize sa drugim varijablama uključenim u analizu. Takođe, naši rezultati su i u saglasnosti sa rezultatima Hammonda i sar. koji su ukazali da su ITM i visina jedini nezavisni prediktori HLK u hipertenzivnih žena. Od interesa su i rezultati Mc Mahona i sar. koji je pokazao da redukcija telesne mase smanjuje LVMI u gojaznih pacijenata, kao i da

kontrola gojaznosti nije od značaja samo u terapiji hipertenzije, već i u prevenciji HLK (Daniels et al., 1995).

Još skorije studije ukazuju da su u predikciji HLK i zadebljanja c-IMT bitnije metaboličke abnormalnosti i visceralna gojaznost od samog pritiska. Naši rezultati su i u korelaciji sa rezultatima Bogaluza studije koja je jedna od relevantijih i gde takođe nije nađeno postojanje korelacije LVMI i KP (De Simone et al., 2013; Dimkpa & Oji, 2010b; Harvey et al., 2015).

Među prvim studijama koje su potvrdile vezu tradicionalnih RF (između ostalih povišenog KP) sa udaljenim KV rizikom jesu postmortalne autopsijske studije (Kones, 2011a). One su pokazale da su aterosklerotske lezije na descedentnoj torakalnoj aorti, abdominalnoj aorti i desnoj koronarnoj arteriji udružene sa abnormalnim lipidnim statusom, lipoproteinskim profilom, intolerancijom glukoze, gojaznošću i hipertenzijom, kao i da ekstenzija lezija na ovim krvnim sudovima koreliše sa brojem i novim RF (Richey et al., 2010b; Urbina et al., 2009). Autopsijska "Bogalusa Heart Studija" vođena od strane dr Geralda Berensona poslednjih 40 godina je prva studija koja je na ubedljiv način ukazala na značaj RF u detinjstvu, a ukazala je i na fenomen praćenja istih riziko faktora iz detinjstva u odraslo doba. Ista studija je pokazala i da ekstenzija lezija na krvnim sudovima koreliše sa visinom KP. Nakon toga je više observacionih i epidemioloških studija potvrdilo isto pri čemu su podaci nekoliko većih epidemioloških studija ukazali da ateroskleroza počinje već u 3. godini života, progredira narednih godina, dok se plakovi u koronarnim arterijama mogu sresti u skoro svih adolescenata sa još nejasnim inkubacionim periodom (Li et al., 2012).

Interesantni su podaci studije "Cardiovascular Risk in Young Finns" koja je sprovedena kako bi se utvrdila povezanost zadebljanja intimomedijalnog kompleksa karotide (c-IMT) sa RF u detinjstvu uključujući (LDL-C, HDL-C, KP, ITM, dijabetes, pušenje, fizičku aktivnost i način ishrane) (Juonala et al., 2010).

Pokazano je da u dece sa 0, 1, 2 i 3 ili više RF, progresija debljine c-IMT tokom šestogodišnjeg perioda raste za 35, 46, 49 i 61 mikrometra ( $p=0,0001$ ) pri čemu je ova povezanost ostala značajna i nakon korekcije za adultne riziko faktore.

Interesantno je da je analizom asocijacije individualnih varijabli i c-IMT dobijeno da su samo fizička neaktivnost i retko konzumiranje voća bile udružene sa progresijom c-IMT nakon korekcije za adultne RF, dok se značaj KP per se izgubio u istoj analizi.

Korelacija vrednosti lipida i ITM sa progresijom c-IMT je takođe bila nesignifikantna nakon korekcije za adultne RF, ali je kompozitni rizik faktor skor u detinjstvu ostao povezan sa progresijom c-IMT nakon korekcije za riziko-faktore u detinjstvu.

Kombinovani podaci "Cardiovascular Risk in Young Finns" studije "Childhood Determinants of Adult Health Study", studije "Bogalusa Heart Study", "Muscatine Study" u "International Childhood Cardiovascular Cohort (I3C) Consortium" koji su obuhvatili 4,380 dece sa merenim ukupnim holesterolom, KP, ITM i trigliceridima od dece starosti 3-18 godina koji su praćeni u proseku 22,4 godine su pokazali da je broj RF u detinjstvu prediktivan za debljinu c-IMT počev od 9., 12., 15. i 18. godine, dok ova asocijacija nije nađena za decu starosti 3 i 6 godina (Juonala et al., 2010; Kones, 2011b).

Pokazano je da što je veći broj riziko faktora samim tim i veća mogućnost progresije zadebljanja c-IMT, pri čemu je pokazano da gojazno dete sa dva dodatna RF imalo duplo veći rizik za debljinu c-IMT u desetom decilu normalne distribucije odraslih osoba.

Prostom analogijom došlo bi se do podataka da bi gojazno hipertenzivno dete sa još samo jednom komponentom metaboličkog sindroma spadalo u grupu visoko rizičnih pacijenata.

Kao najvažniji rezultati sprovedenog ispitivanja mogu se istaći nepostojanje statistički signifikantne korelacije ispitivanih parametara VKP, za koje se trenutno smatra da predstavljaju najvalidnije parametre VKP dobijene intermitentnim ambulatornim

monitoringom KP (SDKP i ARV), i hipertrofije leve komore definisane indeksom miokardne mase kod dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom.

Veza između povećanja varijabilnosti KP i oštećenja ciljnih organa prvi put je opisana pre skoro dve decenije od strane Martinke i sar. koji su uočili da povećana VKP u odsustvu porasta KP dovodi do hipertrofije kardiomiocita i srca, a svoje nalaze objasnili lokalnom aktivacijom integrina, mehanosenzitivnih receptora (fosforilisane 125 fokalne adhezione kinaze - p125 FAK i fosforilisane p38 mitogen-aktivisane protein kinaze - p38MAPK) i sledstvenom aktivacijom lokalnih autokrinih i parakrinih mehanizama (aktivacija TNF beta i angiotenzina II) i razvojem fibroze, hipertrofije miokarda i disfunkcije (Martinka et al., 2005b).

Uvidom u dosadašnju literaturu, osim studije Leismana i sar., nisu nađeni radovi sa temom ispitivanja povezanosti varijabilnosti KP i subkliničkih organskih oštećenja u dece (Leisman et al., 2014).

Za razliku od toga, postoje velike kontraverze o značaju VKP u predikciji KV morbiditeta i mortaliteta u odraslih. Neke studije su pokazale nezavisnu udruženost oštećenja ciljnih organa i povećane VKP, dok druge nisu ili se nađena korelacija gubila nakon korekcije za druge kardiovaskularne, demografske ili metaboličke varijable (Mancia et al., 2007).

Mancia i sar. su ispitujući postojanje nezavisne asocijacije između VKP evaluirane merenjem standradne devijacije (SD) i KV mortaliteta ukazali na odsustvo rezidualne dijastolne VKP procenjene spektralnom analizom rizika, dok je validnost SD u proceni VKP od skora dovedena u pitanje, jer ona istinski ukazuje na varijabilnost vrednosti KP oko srednje vrednosti, a ne uzima u obzir redosled merenja KP što je takođe veoma značajna komponenta VKP (Mancia et al., 1983).

Jedna od najvećih studija odraslih pacijenata sa hipertenzijom je studija Pierdomeniko i sar. (2009a). Pierdomeniko je klasifikujući odrasle hipertenzivne pacijente na one sa niskom i visokom VKP, a na osnovu medijane ARV i SD (pacijenti sa

vrednostima ARV ili SD ispod medijane kao grupa sa niskom VKP, a pacijenti sa vrednostima iznad medijane kao grupa sa visokom VKP) našao da su vrednosti ARV, ali ne i SD, udružene sa HLK.

Autori su našli da grupa pacijenata sa niskim dnevnim vrednostima ARV ima manje izraženu HLK od grupe sa visokim vrednostima ARV. Ipak, ista grupa pacijenata je takođe bila značajno starija, imala šećernu bolest u znatno većem procentu što u velikoj meri komplikuje tumačenje dobijenih rezultata.

Na ovom mestu je interesantno pomenuti i rezultat Mene i sar. koji su doduše statistički neubedljivo ( $p=0,045$ ) našli postojanje korelacije ARV i HLK (Aizpu et al., n.d.).

Velika heterogenost dobijenih rezultata brojnih studija koje su se bavile ispitivanjem udruženosti VKP u odraslih sa incidencom ili prevalencom KV morbiditeta ili mortaliteta su nažalost ograničene većim brojem "confounding" varijabli, kao što je i u slučaju prethodnog rada (autonomna disfunkcija, pušenje, starost, šećerne bolesti) itd., što u velikoj meri otežava interpretaciju dobijenih rezultata.

Naši rezultati su u saglasnosti sa rezultatima nekoliko studija u odraslih koji nisu našli postojeću korelaciju, ali kao što smo i pomenuli jesu u saglasnosti sa rezultatima Leisman-a i sar. (2014.) koji su analizirali razliku u parametrima VKP dece sa primarnom vs. dece sa sekundarnom hipertenzijom i postojanje njihove korelacije sa prisustvom hipertrofije leve komore (Aizpu et al., n.d.).

Isti autori nisu našli razliku u parametrima VKP dece sa primarnom vs. dece sa sekundarnom hipertenzijom osim asocijacije VKP u snu i sekundarne hipertenzije što nije nađeno kod pacijanta sa primarnom hipertenzijom.

Kao drugi najznačajniji rezultat sprovedenog ispitivanja je jaka korelacija vrednosti ARV i uprosečene SD (wBPSD) sa ITM, kao i korelacija ITM sa LVMI što ukazuje na neke druge moguće mehanizme nastanka hipertrofije LK u gojazne dece.

Korelacija VKP i ITM je danas još uvek predmet debate, ali se smatra da je jedan od mogućih razloga za to porast amplitude oscilacija srčanog outputa kod gojazne dece prilikom običnih svakodnevnih aktivnosti.

Verdeccia u sar. su objavili da insulin i IGF-1 predstavljaju snažne nezavisne determinante porasta LKM u nedijabetičnih pacijenata sa hipertenzijom, dok Murakami i sar. ukazuju da pacijenti sa hipertrofičnom kardiomiopatijom imaju insulinsku rezistenciju koja može biti povezana sa manifestacijom HLK (Murakami et al., 2004; Sesso & Franco, 2010; Lionetti et al., 2009).

Nedavno su Shah i sar. koristeći novu neinvazivnu tehniku uvida u ekspanziju intesticijalnog matriksa, našli da gojazni pacijenti sa dijabetesom tip 2 imaju subkliničke tkivne promene udružene sa markerima inflamacije i insulinskom rezistencijom posle prilagođavanja za SKP (Shah et al., 2013). Autori su pokazali da gojazni adolescenti imaju značajno veću ekspanziju miokardnog intersticijumskog matriksa u odnosu na zdrave ispitanike. Ovi rezultati predstavljaju prve observacije u pedijatrijskoj populaciji da se nepovoljno remodelovanje tkiva miokarda može manifestovati ranije pod uticajem dijabetesa i gojaznosti, nezavisno od uticaja povišenog krvnog pritiska.

Mada nismo rutinski određivali homeostatski model insulinske rezistencije (HOMA index), logička pretpostavka nam je bila da je najveći broj naših pacijenata sa HTA koji su bili gojazni, imalo i insulinsku rezistenciju. Zastupljenost gojaznosti u našem istraživanju je bila 62,9% (ITM=  $27,7 \pm 4,9$ ), a prema najskorijim radovima je zastupljenost insulinske rezistencije u gojazne dece i adolescenata između 47% do 52% (Deckelbaum & Williams, 2001; Ferreira et al., 2007).

Takođe, treba istaći i rezultate studije Izzo i sar. koji su nedavno pokazali da je HLK značajan prediktor u smislu nastanka novootkrivenog dijabetesa u širokoj populaciji lečenih hipertoničara, nezavisno od inicijalnog metaboličkog profila, antihipertenzivne terapije, i drugih signifikantnih kovarijeteta (Izzo et al., 2013).



U našem ispitivanju je nađena korelacija ispitivanih parametara VKP sa indeksom miokardne mase u celoj grupi ispitanika koja se gubila nakon korekcije za ITM što takođe ukazuje na veliki mogući mehanički upliv povećanog ITM i gojaznosti na VKP u gojazne hipertenzivne dece.

Naši rezultati su, takođe, u saglasnosti sa rezultatima Abramsona i sar. koji su našli pozitivnu asocijaciju između ITM i visoke VKP indeksirane kao dijasolna 24 h wBPSD i sistolna i dijasolna ARV u zdravih normotenzivnih muškaraca i žena (Abramson et al., 2011).

Sobzirom na ovoliku heterogenost rezultata vezanu za klinički značaj VKP mišljenja smo da bi analiza VKP bazirana na neinvazivnom kontinuiranom monitoringu (beat to beat monitoring) KP sigurno dala definitivnu potvrdu o postojanju ove asocijacije.

Još uvek ne postoji dovoljno podataka o reproducibilnosti obe metode (intermitentnog i kontinuiranog) monitoringa KP u dece.

Veoma interesantan rezultat naše studije je dobijen ispitivanjem korelacije ARV i LVMI korigovane za ITM.

Umesto očekivanog porasta VKP u gojazne dece rezultat parcijalne korelacione analize je pokazao postojanje negativne korelacije parametra ARV i LVMI kod gojazne hipertenzivne dece što se može tumačiti na dva načina. Prvi možda logičan jeste da gojazna deca imaju značajno manji stepen fizičke aktivnosti što posredno rezultuje manjim oscilacijama udarnog volumena, pa samim tim i amplitudom pulsnog talasa i pritiska.

Drugo objašnjenje se može naći u radu Paratija i sar. koji su pokazali da je baroreceptorna senzitivnost baroreceptorskog srčanog refleksa smanjena sa godinama, kao i u osoba sa esencijalnom hipertenzijom. Parati i sar. su našli progresivno smanjenje senzitivnosti baroreceptora u onih sa izraženijom elevacijom krvnog pritiska u poređenju sa onim koji imaju manje vrednosti povišenog pritiska (Kotsis et al., 2010; Parati et al., 1988). Pored toga, reaktivnost istih receptora je bila znatno sporija u osoba sa izraženijom

hipertenzijom što takođe ukazuje na disfunkciju brze regulacije KP u ovih osoba barorefleksnim mehanizmom. Jedan od intrigantijih rezultata ove studije je da dok povišen KP prouzrokuje smanjenje baroreceptorskog srčanog refleksa, samo akutni (brzi) porast KP tokom 24 h ima veoma malo efekta na baroreceptorsku funkciju što ukazuje da je smanjena baroreceptorska senzitivnost karakteristika hipertenzivnih pacijenata sa klinički signifikantnom, hroničnom hipertenzijom, a što je najverovatnije rezultat funkcionalnih promena u neurohumoralnoj kardiovaskularnoj kontroli, kao i strukturnih i funkcionalnih promena srca i krvnih sudova.

Sobzirom da je gojaznost hroničan problem udružen sa povišenim KP, mišljenja smo da se sličnim scenarijom može objasniti i negativna korelacija parametra ARV (koji najbolje odražava stepen sukcesivne varijacije KP i indirektno ukazuje na baroreceptorsku senzitivnost) i LVMI kod gojazne hipertenzivne dece. Tačnije, gojazna dece sa povećanim LVMI imaju klinički signifikantniju i dugotrajniju hipertenziju koja je praćena i baroreceptorskom disfunkcijom i indirektno manjim oscilacijama u VKP.

## 7. Zaključak

- Najvažniji rezultat sprovedenog ispitivanja je nepostojanje statistički signifikantne korelacije ispitivanih parametara VKP (ARV i wBPSD) i HLK definisane indeksom miokardne mase kod dece sa pravom ambulatornom hipertenzijom, što je u suprotnosti sa prevladavajućim naučnim mišljenjem da je povećana varijabilnost KP obično udružena sa nastankom hipertrofije leve komore.
- Drugi najznačajniji rezultat sprovedenog ispitivanja je jaka korelacija ITM sa LVMI što ukazuje na neke druge moguće mehanizme nastanka HLK u gojazne dece i naglašava potrebu definisanja drugih biomarkera udruženih sa postojanjem gojaznosti, a koji forsiraju nastanak hipertrofije leve komore “nehemodinamskim” putem.
- Umesto očekivanog porasta VKP u gojazne dece rezultat parcijalne korelacione analize je pokazao postojanje negativne korelacije parametra ARV i LVMI kod gojazne hipertenzivne dece što indirektno upućuje na poremećenu barorefleksnu senzitivnost u gojazne hipertenzivne dece, ali i moguću manju fizičku aktivnost i sledstvene manje oscilacije u srčanom udarnom volumenu indirektno i VKP kod dece sa klinički signifikantnom hipertenzijom.

## 8. Literatura

- Abramson, J. L., Lewis, C., & Murrain, N. V. (2011). Body mass index, leptin, and ambulatory blood pressure variability in healthy adults. *Atherosclerosis*, *214*(2), 456–61. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.003>
- Agabiti-Rosei, E., Muiesan, M. L., & Salvetti, M. (2006). Evaluation of subclinical target organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patients: left ventricular hypertrophy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, *17*(4 Suppl 2), S104–8. <http://doi.org/10.1681/ASN.2005121336>
- Aizpu, A., Mena, L., Pintos, S., & Queipo, N. V. (n.d.). A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability, 505–511.
- Antonarakis, S. E., & Beckmann, J. S. (2006). Focus on Monogenic Disorders. *Nature Reviews. Genetics*, *7*, 277–282. <http://doi.org/10.1038/nrg1826>
- Asayama, K., Wei, F., Hara, A., Hansen, T. W., Li, Y., & Staessen, J. a. (2015). Controversies in Hypertension Prognosis in Relation to Blood Pressure Variability: Con Side of the Argument, 1–11. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.04808>
- Barlow, S. E. (2007). Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*, *120* Suppl , S164–92. <http://doi.org/10.1542/peds.2007-2329C>
- Baumgart, P. (1989). [24-hour blood pressure in primary and secondary hypertension]. *Herz*, *14*(4), 246–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2793042>
- Bilo, G., Giglio, A., Styczkiewicz, K., Caldara, G., Maronati, A., Kawecka-Jaszcz, K., ... Parati, G. (2007). A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *Journal of Hypertension*, *25*(10), 2058–66. <http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32829c6a60>
- Bjelakovic, B., Jaddoe, V. W. V, Vukomanovic, V., Lukic, S., Prijic, S., Krstic, M., ... Velickovic, A. (2015). The Relationship Between Currently Recommended

- Ambulatory Systolic Blood Pressure Measures and Left Ventricular Mass Index in Pediatric Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 17(4), 534.  
<http://doi.org/10.1007/s11906-015-0534-4>
- Bostanci, B. K., Civilibal, M., Elevli, M., & Duru, N. S. (2012). Ambulatory blood pressure monitoring and cardiac hypertrophy in children with metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 27(10), 1929–35. <http://doi.org/10.1007/s00467-012-2187-8>
- Brady, T. M., Fivush, B., Flynn, J. T., & Parekh, R. (2008). Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *The Journal of Pediatrics*, 152(1), 73–8, 78.e1. <http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.053>
- Cacciapuoti, F. (2011). Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 5(6), 449–55.  
<http://doi.org/10.1016/j.jash.2011.08.006>
- Cohn, J. N. (2013). Identifying the risk and preventing the consequences of cardiovascular disease. *Heart, Lung & Circulation*, 22(7), 512–6.  
<http://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.083>
- Coy, V. Genetics of essential hypertension., 17 *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 219–224 (2005). <http://doi.org/10.1093/hmg/ddh078>
- Daniels, S. R., Kimball, T. R., Morrison, J. a, Khoury, P., & Meyer, R. a. (1995). Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, 76(10), 699–701. [http://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80200-8](http://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80200-8)
- Daniels, S. R., Loggie, J. M. H., Khoury, P., & Kimball, T. R. (1998). Left Ventricular Geometry and Severe Left Ventricular.
- De Simone, G., Izzo, R., De Luca, N., & Gerdt, E. (2013). Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 23(10), 905–12. <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.06.012>

- Deckelbaum, R. J., & Williams, C. L. (2001). Childhood obesity: the health issue. *Obesity Research, 9 Suppl 4*, 239S–243S. <http://doi.org/10.1038/oby.2001.125>
- Dietrich, A., Rosmalen, J. G. M., Althaus, M., van Roon, A. M., Mulder, L. J. M., Minderaa, R. B., ... Riese, H. (2010). Reproducibility of heart rate variability and baroreflex sensitivity measurements in children. *Biological Psychology, 85*(1), 71–8. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.05.005>
- Dimkpa, U., & Oji, J. O. (2010a). Relationship of body mass index with haemodynamic variables and abnormalities in young adults. *Journal of Human Hypertension, 24*(4), 230–6. <http://doi.org/10.1038/jhh.2009.71>
- Dimkpa, U., & Oji, J. O. (2010b). Relationship of body mass index with haemodynamic variables and abnormalities in young adults. *Journal of Human Hypertension, 24*(4), 230–236. <http://doi.org/10.1038/jhh.2009.71>
- Eliasdottir, S. B., Steinhorsdottir, S. D., Indridason, O. S., Palsson, R., & Edvardsson, V. O. (2013). Comparison of aneroid and oscillometric blood pressure measurements in children. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.), 15*(11), 776–83. <http://doi.org/10.1111/jch.12196>
- Ernst, M. E. (2013). Ambulatory blood pressure monitoring: recent evidence and clinical pharmacy applications. *Pharmacotherapy, 33*(1), 69–83. <http://doi.org/10.1002/phar.1167>
- Exami, N. (2006). Hypertension in Children and Adolescents.
- Feber, J., Ruzicka, M., Geier, P., & Litwin, M. (2014). Autonomic nervous system dysregulation in pediatric hypertension. *Current Hypertension Reports, 16*(5), 426. <http://doi.org/10.1007/s11906-014-0426-z>
- Ferreira, A. P., Oliveira, C. E. R., & França, N. M. (2007). Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *Jornal de Pediatria, 83*(1), 21–26. <http://doi.org/10.2223/JPED.1562>
- Flynn, J. T., Daniels, S. R., Hayman, L. L., Maahs, D. M., McCrindle, B. W., Mitsnefes, M., ... Urbina, E. M. (2014). *Update: ambulatory blood pressure monitoring in children*

- and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension* (Vol. 63). <http://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000007>
- Franco, V., Calhoun, D. A., & Oparil, S. (2007). Pathophysiology of Hypertension. In *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* (pp. 25–46). <http://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3053-9.50009-3>
- Friedman, O., Shukla, Y., & Logan, A. G. (2009). Relationship between self-reported sleep duration and changes in circadian blood pressure. *American Journal of Hypertension*, 22(11), 1205–11. <http://doi.org/10.1038/ajh.2009.165>
- Garovic, V. D., Hilliard, A. A., & Turner, S. T. (2006). Monogenic forms of low-renin hypertension. *Nature Clinical Practice. Nephrology*, 2, 624–630. <http://doi.org/10.1038/ncpneph0309>
- Harvey, A., Montezano, A. C., & Touyz, R. M. (2015). Vascular biology of ageing—Implications in hypertension. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. <http://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.04.011>
- Hill, M. (1981). *Pediatric hypertension. Imprint* (Vol. 28). <http://doi.org/10.1007/978-1-60327-824-9>
- Höcht, C. (2013). Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. *International Scholarly Research Notices*, 2013, 1–16. <http://doi.org/10.5402/2013/398485>
- Hornsby, J. L., Mongan, P. F., Taylor, A. T., & Treiber, F. A. (1991). “White coat” hypertension in children. *The Journal of Family Practice*, 33(6), 617–23. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1744607>
- Izzo, R., de Simone, G., Trimarco, V., Gerds, E., Giudice, R., Vaccaro, O., ... Trimarco, B. (2013). Hypertensive target organ damage predicts incident diabetes mellitus. *European Heart Journal*, 34(44), 3419–26. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/eh281>
- Jourdan, C., Wühl, E., Litwin, M., Fahr, K., Trelewicz, J., Jobs, K., ... Schaefer, F. (2005). Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *Journal of Hypertension*, 23(9), 1707–15. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093916>

- Juonala, M., Magnussen, C. G., Venn, A., Dwyer, T., Burns, T. L., Davis, P. H., ... Raitakari, O. T. (2010). Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine St. *Circulation*, *122*(24), 2514–20. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966465>
- Knoflach, M., Kiechl, S., Kind, M., Said, M., Sief, R., Gisinger, M., ... Wick, G. (2003). Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation*, *108*(9), 1064–9. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000085996.95532.FF>
- Kones, R. (2011a). Primary prevention of coronary heart disease: Integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design, Development and Therapy*, *5*, 325–380. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S14934>
- Kones, R. (2011b). Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design, Development and Therapy*, *5*, 325–80. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S14934>
- Koshy, S., Macarthur, C., Luthra, S., Gajaria, M., & Geary, D. (2005). Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *20*(10), 1484–6. <http://doi.org/10.1007/s00467-005-2014-6>
- Kotsis, V., Stabouli, S., Papakatsika, S., Rizos, Z., & Parati, G. (2010). Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, *33*(5), 386–93. <http://doi.org/10.1038/hr.2010.9>
- Kristensen, K. S., Høegholm, A., Bang, L. E., Gustavsen, P. H., & Poulsen, C. B. (2001). No impact of blood pressure variability on microalbuminuria and left ventricular geometry: analysis of daytime variation, diurnal variation and “white coat” effect. *Blood Pressure Monitoring*, *6*(3), 125–131. <http://doi.org/10.1097/00126097-200106000-00002>



- Łacka, B., Tomaszewski, M., Zukowska-Szczechowska, E., & Grzeszczak, W. (2003). Monogenic hypertension. *Przegląd Lekarski*, *60*, 824–827. <http://doi.org/10.1007/s00063-003-1245-1>
- Lai, D., Poffenbarger, T. S., Franco, K. D., Portman, R., & Sorof, J. M. (2004). Relationship between Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements in Children, *2*, 383–397.
- Leisman, D., Meyers, M., Schnall, J., Chorny, N., Frank, R., Infante, L., & Sethna, C. B. (2014). Blood pressure variability in children with primary vs secondary hypertension. *Journal of Clinical Hypertension*, *16*(6), 437–441. <http://doi.org/10.1111/jch.12322>
- Li, S., Chen, W., Srinivasan, S. R., Xu, J., & Berenson, G. S. (2012). Relation of childhood obesity/cardiometabolic phenotypes to adult cardiometabolic profile: the Bogalusa Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, *176* Suppl (7), S142–9. <http://doi.org/10.1093/aje/kws236>
- Li, Z., Snieder, H., Su, S., Harshfield, G. a, Treiber, F. a, & Wang, X. (2010). A longitudinal study of blood pressure variability in African-American and European American youth. *Journal of Hypertension*, *28*(4), 715–22. <http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328336ed5b>
- Lionetti, L., Mollica, M. P., Lombardi, a, Cavaliere, G., Gifuni, G., & Barletta, a. (2009). From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, *19*(2), 146–52. <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.010>
- Litwin, M., Niemirska, A., Sladowska, J., Antoniewicz, J., Daszkowska, J., Wierzbicka, A., ... Grenda, R. (2006). Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *21*(6), 811–9. <http://doi.org/10.1007/s00467-006-0068-8>
- Lloyd-Jones, D. M., & Levy, D. (2012). Epidemiology of Hypertension. In *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease: Second Edition* (pp. 1–11). <http://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2766-1.00001-6>

- Lorenzen, J. M., Martino, F., & Thum, T. (2012). Epigenetic modifications in cardiovascular disease. *Basic Research in Cardiology*, *107*(2), 245. <http://doi.org/10.1007/s00395-012-0245-9>
- Lurbe, E., Álvarez, J., & Redon, J. (2010). Diagnosis and treatment of hypertension in children. *Current Hypertension Reports*, *12*(6), 480–6. <http://doi.org/10.1007/s11906-010-0155-x>
- Lurbe, E., Cifkova, R., Cruickshank, J. K., Dillon, M. J., Ferreira, I., Invitti, C., ... Zanchetti, A. (2009). Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, *27*(9), 1719–42. <http://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b>
- Mancia, G., Bombelli, M., Facchetti, R., Madotto, F., Corrao, G., Trevano, F. Q., ... Sega, R. (2007). Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*, *49*(6), 1265–70. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088708>
- Mancia, G., Ferrari, a., Gregorini, L., Parati, G., Pomidossi, G., Bertinieri, G., ... Zanchetti, a. (1983). Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circulation Research*, *53*(1), 96–104. <http://doi.org/10.1161/01.RES.53.1.96>
- Mangner, N., Scheuermann, K., Winzer, E., Wagner, I., Hoellriegel, R., Sandri, M., ... Erbs, S. (2014). Childhood obesity: impact on cardiac geometry and function. *JACC. Cardiovascular Imaging*, *7*(12), 1198–205. <http://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.08.006>
- Martinka, P., Fielitz, J., Patzak, A., Regitz-Zagrosek, V., Persson, P. B., & Stauss, H. M. (2005a). Mechanisms of blood pressure variability-induced cardiac hypertrophy and dysfunction in mice with impaired baroreflex. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *288*(3), R767–R776. <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00445.2004>
- Martinka, P., Fielitz, J., Patzak, A., Regitz-Zagrosek, V., Persson, P. B., & Stauss, H. M. (2005b). Mechanisms of blood pressure variability-induced cardiac hypertrophy and dysfunction in mice with impaired baroreflex. *American Journal of Physiology*.

*Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 288(3), R767–76.

<http://doi.org/10.1152/ajpregu.00445.2004>

McNiece, K. L., Gupta-Malhotra, M., Samuels, J., Bell, C., Garcia, K., Poffenbarger, T., ... Portman, R. J. (2007). Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents: analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension*, 50(2), 392–5.

<http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.092197>

Meininger, J. C., Gallagher, M. R., Eissa, M. A., Nguyen, T. Q., & Chan, W. (2014). Sleep duration and its association with ambulatory blood pressure in a school-based, diverse sample of adolescents. *American Journal of Hypertension*, 27(7), 948–55.

<http://doi.org/10.1093/ajh/hpt297>

Messerli, F. H., Williams, B., & Ritz, E. (2007). Essential hypertension. *Lancet*.

[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61299-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61299-9)

Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, a, Simes, J., Barnes, E. H., ... Baigent, C. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.

*Lancet*, 380(9841), 581–90. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)

Modesti, P. A., Pela, I., Cecioni, I., Gensini, G. F., Sernerri, G. G., & Bartolozzi, G. (1994). Changes in blood pressure reactivity and 24-hour blood pressure profile occurring at puberty. *Angiology*, 45(6), 443–50. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8203770>

Morrison, K. M., Dyal, L., Conner, W., Helden, E., Newkirk, L., Yusuf, S., & Lonn, E. (2010). Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*, 208(2), 501–5.

<http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.034>

Murakami, K., Shigematsu, Y., Hamada, M., & Higaki, J. (2004). Insulin Resistance in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy, 68(July), 650–655.

- New, M. I., Geller, D. S., Fallo, F., & Wilson, R. C. (2005). Monogenic low renin hypertension. *Trends in Endocrinology and Metabolism*.  
<http://doi.org/10.1016/j.tem.2005.02.011>
- Oparil, S., Zaman, M. A., & Calhoun, D. A. (2003). Pathogenesis of Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. <http://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2766-1.00002-8>
- Parati, G., Di Rienzo, M., Bertinieri, G., Pomidossi, G., Casadei, R., Groppelli, a., ... Mancia, G. (1988). Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 12(2), 214–222.  
<http://doi.org/10.1161/01.HYP.12.2.214>
- Park, M. K. (2005). Blood pressure tables. *Pediatrics*, 115(3), 826–7; author reply 827.  
<http://doi.org/10.1542/peds.2004-2345>
- Pierdomenico, S. D., Di Nicola, M., Esposito, A. L., Di Mascio, R., Ballone, E., Lapenna, D., & Cuccurullo, F. (2009a). Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 22(8), 842–847. <http://doi.org/10.1038/ajh.2009.103>
- Pierdomenico, S. D., Di Nicola, M., Esposito, A. L., Di Mascio, R., Ballone, E., Lapenna, D., & Cuccurullo, F. (2009b). Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 22(8), 842–7. <http://doi.org/10.1038/ajh.2009.103>
- Richey, P. a, Disessa, T. G., Somes, G. W., Alpert, B. S., & Jones, D. P. (2010a). Left ventricular geometry in children and adolescents with primary hypertension. *American Journal of Hypertension*, 23(1), 24–9. <http://doi.org/10.1038/ajh.2009.164>
- Richey, P. a, Disessa, T. G., Somes, G. W., Alpert, B. S., & Jones, D. P. (2010b). Left ventricular geometry in children and adolescents with primary hypertension. *American Journal of Hypertension*, 23(1), 24–29. <http://doi.org/10.1038/ajh.2009.164>
- Santos, M., & Shah, A. M. (2014). Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Current Hypertension Reports*, 16(5), 428.  
<http://doi.org/10.1007/s11906-014-0428-x>

- Seikaly, M. G. (2007). Hypertension in children: an update on treatment strategies. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(2), 170–7. <http://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32801da292>
- Sesso, R., & Franco, M. C. P. (2010). Abnormalities in metalloproteinase pathways and IGF-I axis: a link between birth weight, hypertension, and vascular damage in childhood. *American Journal of Hypertension*, 23(1), 6–11. <http://doi.org/10.1038/ajh.2009.200>
- Shah, R. V, Abbasi, S. a, Neilan, T. G., Hulten, E., Coelho-Filho, O., Hoppin, A., ... Jerosch-Herold, M. (2013). Myocardial tissue remodeling in adolescent obesity. *Journal of the American Heart Association*, 2(4), e000279. <http://doi.org/10.1161/JAHA.113.000279>
- Sorof, J. M., Alexandrov, a. V., Cardwell, G., & Portman, R. J. (2003). Carotid Artery Intimal-Medial Thickness and Left Ventricular Hypertrophy in Children With Elevated Blood Pressure. *Pediatrics*, 111(1), 61–66. <http://doi.org/10.1542/peds.111.1.61>
- Sorof, J. M., Cardwell, G., Franco, K., & Portman, R. J. (2002). Ambulatory Blood Pressure and Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Children. *Hypertension*, 39(4), 903–908. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000013266.40320.3B>
- Sorof, J. M., Cardwell, G., Franco, K., & Portman, R. J. (2002). Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension*, 39(4), 903–908. <http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000013266.40320.3B>
- Sorof, J. M., Lai, D., Turner, J., Poffenbarger, T., & Portman, R. J. (2004). Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children. *Pediatrics*, 113(3), 475–482. <http://doi.org/10.1542/peds.113.3.475>
- Sorof, J. M., Poffenbarger, T., Franco, K., & Portman, R. (2001). Evaluation of White Coat Hypertension in Children : Importance of the Definitions of Normal Ambulatory Blood Pressure and the Severity of Casual Hypertension, 7061(01), 855–860.
- Swift, P. A., & Macgregor, G. A. (2004). Genetic variation in the epithelial sodium channel: a risk factor for hypertension in people of African origin. *Advances in Renal*

- Replacement Therapy*, 11(1), 76–86. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14730541>
- Target, H., & Damage, O. (2009). Large Blood Pressure Variability and Hypertensive Cardiac Remodeling, 73(December), 2198–2203.
- Tenhola, S., Rahiala, E., Halonen, P., Vanninen, E., & Voutilainen, R. (2006). Maternal preeclampsia predicts elevated blood pressure in 12-year-old children: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatric Research*, 59(2), 320–4. <http://doi.org/10.1203/01.pdr.0000196734.54473.e3>
- Toprak, A., Wang, H., Chen, W., Paul, T., Srinivasan, S., & Berenson, G. (2008). Relation of childhood risk factors to left ventricular hypertrophy (eccentric or concentric) in relatively young adulthood (from the Bogalusa Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 101(11), 1621–5. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.045>
- Urbina, E., Alpert, B., Flynn, J., Hayman, L., Harshfield, G. a, Jacobson, M., ... Daniels, S. (2008a). Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovas. *Hypertension*, 52(3), 433–51. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.190329>
- Urbina, E., Alpert, B., Flynn, J., Hayman, L., Harshfield, G. a., Jacobson, M., ... Daniels, S. (2008b). Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: Recommendations for standard assessment: A scientific statement from the american heart association atherosclerosis, hypertension, and obesity in youth committee of the council on cardiovas. *Hypertension*, 52(3), 433–451. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.190329>
- Urbina, E. M., Williams, R. V., Alpert, B. S., Collins, R. T., Daniels, S. R., Hayman, L., ... McCrindle, B. (2009). 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*, 54(5), 919–950. <http://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639>

Village, G. (2004). The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 114(2), 555–576. <http://doi.org/10.1542/peds.114.2.S2.555>

Williams, S. S. (2007). Advances in genetic hypertension. *Current Opinion in Pediatrics*, 19(2), 192–8. <http://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32801e217c>

## 9. Skraćenice

AHA - American Heart Association (Američko udruženje za srce)

AMKP - Ambulatorni monitoring krvnog pritiska

ARV - Average Real Variability of blood pressure (apsolutna srednja vrednost varijabilnosti krvnog pritiska)

c-IMT - Carotid intimomedial thickness (debljina intimo-medialnog kompleksa karotida)

DKP - Dijastolni krvni pritisak

HDL-c - High Density Lipoproteins-cholesterol (lipoproteini visoke gustine)

HLK - Hipertrofija leve komore

HOMA index - Homeostatski model insulinske rezistencije

HTA - Sistemska arterijska hipertenzija

IGF-1 - Insulinu sličan faktor rasta tip 1

ITM - Indeks telesne mase

KP - Krvni pritisak

KV - Kardiovaskularni

KVS - Kardiovaskularni sistem

KVB - Kardiovaskularne bolesti

LDL-c - Low Density Lipoproteins-cholesterol (lipoproteini male gustine)

LK - Leva komora



LVMI - Left Ventricular Mass Index (indeks mase leve komore)

perc. - Percentili

RF - Riziko-faktori

SD - Standardna devijacija

SDKP - Standardna devijacija krvnog pritiska

SKP - Sistolni krvni pritisak

TNF - Tumor nekrotizirajući faktor

TM - Telesna masa

TV - Telesna visina

UZ - Ultrazvuk

wBPSD - Weighted Standard Deviation of Blood Pressure (uprosečena standardna devijacija krvnog pritiska uSDKP)

VKP - Varijabilnost krvnog pritiska

## 10. Biografija autora

Mr sci dr Ana Veličković rođena je 1973. godine u Leskovcu. Osnovnu i srednju školu završila je u Leskovcu sa odličnim uspehom kao nosilac Vukovih diploma. Medicinski fakultet u Nišu (Univerzitet u Nišu) upisala je 1992., a diplomirala je 1999. god. sa ocenom 10 i prosečnom ocenom u toku studiranja 9,57. U toku studija je od 1993. do 1998. god. bila demonstrator na predmetu Histologija sa embriologijom, a tokom i nakon studija bavila se naučno-istraživačkim radom.

Postdiplomske studije na predmetu Kardiologija, upisala je 1999. god. i položila sve ispite sa prosečnom ocenom 10. Magistarski rad iz Kardiologije "Uticaj faktora rizika na tok i prognozu akutnog infarkta miokarda kod žena jablaničkog okruga", pod mentorstvom prof. dr Marine Deljanin-Ilić, odbranila je 25.05.2009. god., sa ocenom 10.

Mr sci dr Ana Veličković je od 14.03.2013. god. specijalista – pedijatar. Trenutno je zapošljena je u Domu Zdravlja - Leskovac ogranak Vučje, u Službi za zdravstvenu zaštitu dece i školske dece. Ima radni staž od 16 god. Završila je edukaciju za ultrazvučnu dijagnostiku kardiovaskularnih oboljenja dece na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu 2004. god., pod mentorstvom prof. dr Ide Jovanović. Član je Srpskog lekarskog društva. Autor je i koautor više saopštenja, stručnih i naučnih radova u zemlji i inostranstvu. Govori i aktivno se služi engleskim jezikom.



Универзитет у Нишу

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Значај анализе варијабилности крвних притиска  
у пацијенти хипертензије левог коморе у деце

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 13. 11. 2016.

Аутор дисертације: Ана С. Величковић

Потпис аутора дисертације:

Ана С. Величковић



Универзитет у Нишу

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора: Ана С. Вепитковић

Наслов дисертације: Значај анализе варијабилности крвних  
протинска у промени хипертироидне тиреоидне коморе у деце

Ментор: Др. др. Бијка Ђепаковић

Изјављујем да је штампани облик моје докторске дисертације истоветан електронском облику, који сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**.

У Нишу, 13. 11. 2015.

Потпис аутора дисертације:

Ана С. Вепитковић



Универзитет у Нишу

### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Значај анализе варијабилности крвних  
притиска у промени хипертензије  
леве коморе у деце

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у Упутству).

У Нишу, 13. 11. 2015

Аутор дисертације: Ана С. Врљовић

Потпис аутора дисертације:

Ана С. Врљовић