

# Артеријска хипертензија гојазне деце и адолесцената

Амира Пецо-Антић

Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Гојазност, посебно висцералног типа, постаје све важнији медицински проблем код деце и адолесцената. Последиче гојазности код деце су исте као и код одраслих: хипертензија, дијабетес мелитус тип 2, дислипидемија, хипертрофија миокарда леве коморе срца, опструктивне апнеје у сну, ортопедски и психосоцијални проблеми. Код гојазне деце је три пута већи ризик од развоја хипертензије него код нормално ухрањене или мршаве деце. Хипертензија везана за гојазност је често изолована систолна, с повећаном променљивошћу пулса и притиска, повећаним концентрацијама катехоламина и алдостерона у плазми и повећаном осетљивошћу на со. Промена стила живота, смањење телесне тежине, здрава исхрана и редовно физичко вежбање су ефикасне мере контроле крвног притиска, мада је често потребна и медикаментна антихипертензивна терапија. Гојазну децу с хипертензијом треба подвргавати редовним годишњим или полугодишњим контролним прегледима липида у крви и подношења гликозе, како би се на време открио метаболички синдром и спречио његов кардиоваскуларни ризик. Примарни циљ је, свакако, превенција гојазности.

**Кључне речи:** примарна хипертензија; гојазност; деца; метаболички синдром

## УВОД

Драматично повећање броја одраслих особа које пате од гојазности и хипертензије прети да се у пандемијским размерама прелије и на педијатријску популацију [1]. Од 1970. године у Америци је удвостручен број гојазне деце узраста 6-11 година, а утростручен број гојазне деце и адолесцената узраста 12-19 година [2]. Слично је и у Европи, где се за последње две деценије преваленција преухрањене и гојазне деце повећала са мање од 10% на више од 20%, док је у неким земљама премашила и 30% [3]. Предвиђа се да ће у Европи до 2010. године око 26 милиона (36%) деце школског узраста бити преухрањено, а да ће од тога броја осам милиона бити гојазно [4].

Гојазност у детињству и адолесценцији праћена је кардиоваскуларним, метаболичким и ендокриним поремећајима. Најновији извештаји показују да више од 20.000 гојазне деце у Европи болује од дијабетес мелитуса тип 2, који у већини случајева остаје препознат и, према томе, нелечен, да више од 400.000 има поремећај толеранције на гликозу, да се код најмање једног милиона гојазне деце уочавају знаци кардиоваскуларне болести и метаболичког синдрома, а да скоро један и по милион гојазне деце вероватно има ране знаке болести јетре [4]. Хипертензија удружена са гојазношћу је велики здравствени и социјални проблем не само због своје масовности, него, пре свега, због пратећих кардиоваскуларних, реналних и метаболичких поремећаја, чије лечење захтева велика материјална улагања [5]. За разлику од ранијег става који каже да је хипертензија код деце ретка појава, углавном секундарна и реналног порекла [6], данас се зна да је учесталост примарне хипертензије све већа (од 10% на 50%), и то услед повећања броја гојазне деце [7]. Како око 75% гојазне деце израсте у гојазне одрасле особе [8], рано спреча-

вање настанка гојазности у детињству има велики значај у смањењу морбидитета и морталитета од кардиоваскуларних обољења, хроничних обољења бубрега и дијабетеса тип 2. Због тога је задатак педијатара, али и целе друштвене заједнице, да кроз различите облике здравственог просвећивања деце и омладине и њихових родитеља зауставе прогресивни тренд повећања учесталости гојазности и њених компликација у педијатријској популацији.

У овом раду изнесена су савремена сазнања о епидемиологији, патофизиологији, последицама и лечењу хипертензије везане за гојазност код деце и адолесцената. Највећа пажња је посвећена патофизиолошким механизмима повећања крвног притиска у стању гојазности, јер је њихово разумевање основа за адекватно лечење и превенцију.

## ДЕФИНИЦИЈА ГОЈАЗНОСТИ

Код деце и адолесцената гојазност се дефинише као повећање телесне масе изнад референтних вредности које су одређене за пол, узраст и телесну висину, а резултат је повећане количине масти у организму. Масно ткиво се може проценити на неколико начина, укључујући мерење дебљине поткожних набора, индекса телесне масе (ИТМ), индекса отпора помоћу биоелектричне импеданце и водене дилуционе методе. За процену степена ухрањености деце и адолесцената у свакодневном раду се најчешће користе антропометријске мере, јер су једноставне, неинвазивне и не захтевају материјална улагања. Раније се чешће користио индекс односа телесне масе и телесне висине, који већи од две стандардне девијације изнад аритметичке средине за референтну популацију означава стање преухрањености, а данас се, према препорукама Светске здравствене организаци-

је, чешће примењује ИТМ. С обзиром на то да се ИТМ код деце мења у односу на узраст и пол, његове вредности треба процењивати у односу на одговарајуће перцентиле. Претерано ухрањеном сматрају се деца чији је ИТМ 85 перцентила и већи, а гојазном деца чији је ИТМ 95 перцентила и већи [9]. Међутим, неколико студија је показало да метаболичке последице гојазности, укључујући и хипертензију, боље корелирају с висцералном гојазношћу (трбушни тип гојазности), него са целокупном телесном тежином, односно с ИТМ. Испитивање изведено у оквиру студије *The Normative Aging* је током просечно 18 месеци надгледања испитаника показало да повећање односа обима струка и обима бокова за једну јединицу код мушкараца доводи до троструког повећања ризика од развоја хипертензије [10]. Слично овоме, Шир (*Shear*) и сарадници [11] су код деце и младих људи доказали да се крвни притисак боље „слаже” са трбушном расподелом масног ткива, него с мерама опште гојазности.

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Резултати великог броја епидемиолошких студија су открили да постоји удруженост повећане телесне масе и повећаног крвног притиска без обзира на пол, узраст, географску и етничку припадност [11-16]. Резултати *Framingham Heart Study* су показали да је хипертензија код 78% мушкараца и 65% жена последица гојазности, односно да је преваленција хипертензије два пута чешћа код гојазних него код нормално ухрањених особа [11, 12]. Роснер (*Rosner*) и сарадници [14] су на основу анализе резултата осам великих америчких епидемиолошких студија које су обухватиле више од 47.000 деце утврдили да се ризик од хипертензије код деце повећава 2,5-3,7 пута с повећањем ИТМ без обзира на пол, узраст и расну припадност испитаника. У *Bogalusa Heart Study* код деце с повећаном телесном масом је био четири и по пута већи ризик од повећања систолног, а 2,4 пута већи од повећања дијастолног крвног притиска [15]. Према наводима Сорофа (*Sorof*) и сарадника [16], преваленција хипертензије је три пута већа код гојазних него код нормално ухрањених адолесцената и најчешће се у раном периоду испољава као изолована систолна хипертензија. Преваленција изоловане систолне хипертензије је у групи од 140 деце с повећаним крвним притиском била 50% (25/50) код гојазних, а 30% (27/90) код нормално ухрањених испитаника [17]. Преваленција изоловане систолне хипертензије код гојазних адолесцената с хипертензијом достигла је 94% [17].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Механизам настанка хипертензије код гојазних особа је врло сложен и није до краја разјашњен. Он укључује: поремећаје реналне реасорпције соли и воде, резистенцију на инсулин, поремећај преношења јона кроз ћелијску мембрану, активацију симпатичког нервног

система, активацију система ренин-ангиотензин-алдостерон, селективну резистенцију на лептин, поремећену васкуларну реактивност и поремећаје у осовини хипоталамуса, питуитарне жлезде и адреналних жлезда и друго [18].

## Ретенција соли и воде

Ретенција соли и воде је главни поремећај у настанку хипертензије гојазних особа. Однос између натриурезе и крвног притиска је поремећен у том смислу што је гојазним особама потребан виши крвни притисак да одрже равнотежу између уноса натријума и његове екскреције путем бубрега (тзв. хипертензија осетљива на со) [18]. Код гојазних људи повећани су јачина гломеруларне филтрације и проток плазме кроз бубреге, што се тумачи компензацијом за повећану тубуларну реасорпцију натријума. Због хиперфилтрације, резерва у бубрегу је смањена и сматра се раним показатељем природног тока постепеног губитка нефрона, који је у вези с хипертензијом код гојазних људи. У кохортној студији у којој је више од 320.000 одраслих особа надгледано у периоду 1964-1985. године, ИТМ је био независан предиктор терминалне инсуфицијенције бубрега и после корекције за основне вредности крвног притиска, креатинина у серуму са дијабетес мелитусом или без њега [19]. У настанку ретенције воде и соли важна улога се приписује резистенцији на инсулин, односно хиперинсулинемији, које на тубуле бубрега делују директно и индиректно (стимулацијом симпатичког нервног система и повећањем ефекта ангиотензина II на лучење алдостерона). Гојазност је удружена с основном хиперинсулинемијом и повећаним одговором инсулина на оптерећење гликозом. Неки аутори су уочили везу између резистенције на инсулин и повећане осетљивости на со код гојазних и нормално ухрањених особа [18, 20]. Код већине гојазних адолесцената који су осетљиви на со бележе се веће концентрације инсулина пре јела и после оптерећења гликозом, као и већа ренална ретенција натријума после оптерећења гликозом [20]. Могуће је и да промењена структура бубрега с увећаним масним ткивом око паренхима бубрега преко исхемије реналног паренхима доприноси реналној ретенцији воде и соли.

## Резистенција на инсулин

Истраживања која су као испитанике обухватила децу су доказала да постоји позитивна корелација између концентрација основних вредности инсулина и крвног притиска [21]. Лурбе (*Lurbe*) и сарадници [22] су код гојазних испитаника узраста 6-18 година показали да су појасни тип гојазности и хиперинсулинемија удружени с повећањем ноћног крвног притиска и фреквенције рада срца. Према томе, изостанак ноћног смањења систолног крвног притиска (енгл. *non-dipping*) и повећање фреквенције рада срца могу бити рани биолошки показатељи преране кардиоваскулар-

не и болести бубрега код гојазне деце и адолесцената с резистенцијом на инсулин. Код одраслих испитаника је запажено преклапање учесталости артеријске хипертензије, дијабетеса тип 2 и гојазности; у петој деценији живота 85% особа са дијабетесом пати од повишеног крвног притиска, 80% гојазних особа има поремећену гликорегулацију и хипертензију, док је 67% особа с хипертензијом гојазно и болује од дијабетеса [23]. Многи истраживачи указују на то да је резистенција на инсулин метаболички мост који повезује гојазност и хипертензију. Фактори који доводе до смањења крвног притиска побољшавају и резистенцију на инсулин. Нормално ухрањене особе код којих је установљена резистенција на инсулин су у ризику да оболе и од артеријске хипертензије. Има доказа да је код гојазних особа с хипертензијом реч о селективној резистенцији на инсулин, која означава поремећену толеранцију на гликозу, али очувану способност инсулина да изазове реналну ретенцију соли и воде [24]. Сем тога, селективна резистенција на инсулин изазива васкуларне морфолошке и функционалне промене, мења међућелијски пренос катјона, повећава концентрацију слободних масних киселина, активира симпатички нервни и систем ренин–ангиотензин [18, 25]. С друге стране, хипергликемија убрзава стварање неензимских гликозирајућих производа, који се иререверзибилно нагомилавају у васкуларном ткиву и стварају слободне радикале кисеоника. Хипергликемија може изазвати синтезу диацилглицерола *de novo*, који активира протеинску киназу са последичном активацијом фосфолипазе А<sub>2</sub>, која мења васкуларни тонус и пермеабилност. Ове промене доводе до смањене васкуларне комплијансе, што је одлика хипертензије код дијабетеса и гојазности [26]. Код гојазне деце уочавају се нижа артеријска комплијантност, смањена дистензибилност и слабија ендотелијумска зависна и независна васкуларна функција [27].

### Поремећај преноса јона кроз ћелијску мембрану

Код гојазних особа с хипертензијом поремећен је пренос катјона кроз ћелијску мембрану, а јавља се и повећање концентрације јона натријума и калцијума у ћелији. Овај поремећај се доводи у везу са смањеном активношћу калцијум (*Ca ATP*-азе) и натријум-калијум аденозинфосфатазне активности (*Na ATP*-азе). У нормалним околностима инсулин поспешује активност ових пумпи, док су код резистенције на инсулин преноси натријума и калцијума кроз мембрану ћелије смањени. Повећање концентрација калцијума и смањења концентрација магнетијума у ћелији доводи до повећања васкуларне резистенције [28].

### Систем ренин–ангиотензин (РАС)

Стимулација РАС је значајна детерминанта тонуса еферентне артериоле и повећане реналне реапсорпције натријума. Појачана активност РАС утиче на проме-

њен однос притиска и натриурезе, у којем је потребан већи крвни притисак за исти степен натриурезе. РАС аутокриним, паракриним и ендокриним дејством доводи до ретенције соли и воде [29]. Гојазност је удружена с појачаном активношћу РАС. Недавно је анализиран утицај гојазности, односно смањења телесне тежине на активност РАС. Смањење телесне тежине код жена у менопаузи је довело до смањења концентрација ренина за 43%, ангиотензиногена за 27%, активности ангиотензин-конвертујућег ензима (*ACE*) за 12%, алдостерона за 31%, експресије ангиотензина II у масном ткиву за 20% и смањења систолног крвног притиска за 7 *mm Hg* [29]. Слично овоме, смањење телесне тежине гојазних мушкараца и жена за више од 5% је било праћено смањењем активности ренина за око 40% и дијастолног крвног притиска за 5 *mm Hg* [30]. Повећана активност РАС се делом објашњава повећаном синтезом ангиотензиногена у масном ткиву, које је обилно управо код гојазних особа.

Гојазност је удружена и с повећаним концентрацијама алдостерона у плазми у односу на одговарајуће нивое активности ренина у плазми. Код гојазних адолесцената бележе се значајно веће концентрације алдостерона у лежећем и усправном положају у односу на нормално ухрањене [31]. Сматра се да би то могло бити последица повећане адреналне сензитивности на ангиотензин II. Сем тога, секреторни производи из изолованих хуманих адипоцита јако стимулирају стероидогенезу у хуманим адренокортикалним ћелијама, повећавајући ниво алдостерона седам пута [32]. Алдостерон повећава крвни притисак делујући на минералокортикоидне рецепторе у бубрезима, васкуларном систему и мозгу. Специфични антагонист алдостерона – еплеренон – смањује ретенцију соли, хипертензију и гломеруларну хиперфилтрацију [33].

### Симпатички нервни систем

Више од 20 година је познато да исхрана утиче на симпатички нервни систем. Повећан унос хране, а нарочито угљених хидрата и масти, стимулише активност симпатичког нервног система, док дијета сиромашна угљеним хидратима и мастима има супротан ефекат [34]. У неколико студија је доказана појачана симпатичка активност код гојазне деце и одраслих особа, а запажено је да у томе постоје и етничке разлике. Наиме, активност симпатичког нервног система је у позитивној корелацији с постотком масног ткива у телу и основним концентрацијама инсулина (пре јела) код припадника беле расе, али не и код припадника Пима Индијанаца [35]. Недавно је доказано да су ИТМ и концентрације норепинефрина у плазми независни предиктори крвног притиска код гојазних особа с хипертензијом [36]. Није реч само о повећању глобалне симпатичке активности, већ и о повећању симпатичке активности у бубрезима, који су централно место кардиоваскуларне хомеостазе [37].

Познато је да животиње с интактним нервима бубрега задржавају двоструко више натријума од оних

са денервисаним бубрезима [38]. Комбинована алфа и бета адренергичка блокада је успешнија у смањењу крвног притиска код гојазних него код мршавих особа с есенцијалном хипертензијом [39]. Поремећаји у активности симпатичког нервног система имају удела у развоју гојазности. Мутације гена бета-3 адренергичких рецептора, који су локализовани преодминантно у масном ткиву оментума и жучне кесе, мање у илеуму и колону, а нема их у мишићима, срцу, јетри, плућима, бубрезима, тиреоидеи и лимфоцитима, изгледа да су одговорне за настанак хипертензије [40]. Потенцијални медијатори повећане симпатичке активности код гојазних особа су лептин, ангиотензин II, алдостерон, слободне масне киселине, инсулин и адипонектин [18].

### Лептин

Лептин је хормон који има 167 аминокиселина. Луче га адипоцити, па су његове концентрације у серуму мале код мршавих, а повећане код гојазних особа. Лептин преко хипоталамуса смањује апетит, повећава активност симпатичког нервног система и сензитивност на инсулин, те инхибира лучење инсулина стимулисано гликозом. Хронична примена лептина изазива повећање крвног притиска, фреквенције рада срца и реналне васкуларне резистенције упркос смањеном уносу хране. Смањењем енергетског уноса и повећањем енергетске потрошње, код нормално ухрањених и мршавих особа лептин доводи до смањења телесне тежине. Стечена гојазност је удружена с повећаним концентрацијама лептина, који не испољава целокупност својих физиолошких дејстава [41]. Заправо, према налазима најновијих истраживања, сматра се да код гојазних особа постоји селективна резистенција на дејство лептина, остаје његов ефекат на смањење апетита и телесне масе, а задржава се стимулативни утицај на симпатички нервни систем [42, 43]. Повећање концентрације лептина у системској циркулацији и у централном нервном систему повећава реналну симпатичку активност, која се доводи у везу с повећањем артеријског крвног притиска. Истовремено изостаје очекивани утицај лептина на смањење апетита и телесне масе [42].

### Адипонектин

Адипонектин се, као и лептин, лучи у адипоцитима, али су његове концентрације ниже код гојазних и болесника са дијабетес мелитусом и обрнуто сразмерне величини крвног притиска. Такође, експресија гена за адипонектин [44] и концентрације адипонектина у циркулацији су обрнуто сразмерне активацији симпатичког система и РАС у масном ткиву [45].

### Хипоталамусно порекло гојазности

Сличност између Кушинговог синдрома и метаболичких поремећаја удружених са гојазношћу довела је до

претпоставки да је хиперкортицизам укључен у патогенезу хипертензије удружене са гојазношћу. Међутим, мерења кортизола у крви гојазних особа с хипертензијом дала су неусаглашене резултате. Одговор на стрес открива другачије реаговање ових особа, што се може тумачити било појачаном стимулацијом хипоталамо-питуитарне-адреналне осовине (HPA), било смањењем повратног контролног утицаја (тзв. *feedback* контрола) [46]. Објашњење се налази у полиморфизму гена за глукокортикоидни рецептор, који је удружен са слабо контролисаном HPA и појасним типом гојазности, резистенцијом на инсулин и хипертензијом [46]. Сем тога, активност 11-бета хидроксистероид-дехидрогеназе тип 1 је значајно већа у масном ткиву гојазних људи, због чега је код њих много бржа конверзија кортизона у кортизол у трбушном поткожном ткиву него код мршавих особа. Дакле, реч је о дисрегулацији 11-бета хидроксистероид-дехидрогеназе тип 1 са двоструким повећањем нивоа глукокортикоида у адипоцитима [47].

### Натриуретски пептиди

После оптерећења натријумом, код гојазних особа се одлаже натриуреза и благо повећава ниво атријалног натриуретског пептида. Могући разлог је појачана експресија неактивног рецептора тип C, која смањује концентрације атријалног натриуретског пептида и његову биолошку активност [48].

### Структурне и функционалне промене у медули и кортексу бубрега

Повећана количина масног ткива које се код гојазних особа налази око бубрега може утицати на смањење натриурезе и повећање крвног притиска. Компресија капсуле бубрега од стране ванбубрежног масног ткива, промене у хистологији медуле бубрега, укључујући повећање интерстицијумских ћелија и ванћелијског матрикса, удружене су с повећањем интерстицијумске течности у бубрегу и едемом ткива. Услед тога су танки сегменти Хенлеове петље компримовани, смањен је проток крви кроз *vasa recta*, а повећана тубуларна ре-апсорпција. Ренална компресија би могла да објасни зашто је боља корелација између трбушног типа гојазности и хипертензије, него између гојазности доњег дела тела и хипертензије [49].

### ПОСЛЕДИЦЕ ГОЈАЗНОСТИ

Пратеће компликације гојазности су: хипертензија, дислипидемија, резистенција на инсулин, неподношење гликозе, дијабетес мелитус тип 2, хипертрофија миокарда леве коморе и плућна хипертензија због опструктивних апнеја у сну. Ове компликације су се традиционално везивале за одрасло доба и старост, а данас се зна да почињу у детињству и адолесценцији.

Гојазност деце је удружена с развојем раних промена на миокарду, коронарним и каротидним крвним судовима. Кортелаинен (*Kortelainen*) [50] је испитао обдукционе налазе 210 деце узраста 5-15 година која су напрасно умрла. Утврдио је да је ИТМ био значајан предиктор тежине срца и почетних артериосклеротичких промена на коронарним крвним судовима. Слични су налази Беренсона (*Berenson*) и сарадника [51] у *Bogalusa Heart Study*. Сороф и сарадници [52] су утврдили да дебљина интима и медије каротидних артерија деце и адолесцената добро корелира с телесном масом, ИТМ и индексом масе леве коморе, али не и с телесном висином и узрастом. Други истраживачи су такође доказали да је хипертрофија леве коморе чешћа код деце и адолесцената с хипертензијом који имају већи ИТМ [53, 54]. Што се гојазност раније јави, већи је ризик да се она удружи са другим факторима кардиоваскуларне болести [55, 56]. При томе је трбушна расподела масног ткива најчешће удружена с хипертриглицеридемијом, смањеним нивоом *HDL*-холестерола, повећаним систолним крвним притиском и хиперинулинемијом са хипергликемијом или без ње, што се назива метаболичким синдромом [51].

## ЛЕЧЕЊЕ

Лечење хипертензије код гојазних особа укључује нефармаколошке и фармаколошке мере, а циљ је да се нормализује телесна маса и смањи крвни притисак испод 95. перцентила или испод 90. перцентила ако постоје оштећење циљних органа или дијабетес. Нефармаколошке мере се реализују променом стила живота, који обухвата дијету, редовно рекреативно физичко вежбање, смањење стреса и избегавање алкохола. Корисни су и прекид пушења цигарета и решавање хроничних поремећаја дисања током спавања.

## Дијета

Смањење телесне тежине преухрањених и гојазних особа доводи до снижења крвног притиска, смањења осетљивости на со и других кардиоваскуларних фактора ризика, као што су дислипидемија и резистенција на инсулин. *The Trial of Antihypertensive Intervention and Management* је показао да смањење телесне тежине за најмање 4,5 килограма, односно око 5% осовне телесне масе, смањује крвни притисак једнако као и један антихипертензивни лек [57]. Неколико студија је потврдило да смањење телесне тежине за 4,1-5,8% од основних значајно смањује инциденцију хипертензије [58]. Студија *Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)* је показала да исхрана богата воћем и поврћем, са намирницама које имају мали постотак масноће, смањује крвни притисак код гојазних особа с хипертензијом и да има натриуретско-диуретски ефекат [59]. Додатно смањење соли у храни повећава ефекат дијеталног режима према препорукама *DASH*. На тај начин се избегава потреба за диуретцима, који мо-

гу имати нежељена дејства, попут хипокалијемije, дислипидемије и хиперурицемије.

## Физичке вежбе

Редовна аеробна физичка активност у трајању од 30 до 60 минута дневно пет дана у недељи и смањење трајања дневних седентарних активности до два часа дневно су значајне мере превенције и лечења гојазности деце. Доказано је да редовне аеробик вежбе код гојазних и нормално ухрањених особа смањују крвни притисак у просеку за 4,1-2,9 *mm Hg* [60]. Истовремена примена нискокалоричне дијете, смањење соли у храни с редовним физичким активностима у трајању од око 30 минута дневно смањује крвни притисак за 2-4 *mm Hg* и ризик од развоја дијабетес мелитуса тип 2 [61]. Рочини (*Rocchini*) и сарадници [62] су код гојазних адолесцената показали да је антихипертензивни ефекат удружене дијете и физичких вежби бољи од појединачног дејства дијете.

## Фармаколошке мере

Фармаколошке мере се уводе ако променама у исхрани и физичком активношћу није остварен циљ лечења. Оне обухватају примену медикаментне антихипертензивне терапије и лекова за повећање осетљивости на инсулин и смањење гојазности. Уколико је овакав начин лечења неопходан, требало би водити рачуна о томе да антихипертензивни лекови не погоршају резистенцију на инсулин и хиперлипидемију. Лечење почиње применом једног лека уз постепено повећавање дозе док се не постигне терапијски циљ, максимална доза или не испоље његова нежељена дејства. Бета-блокаторе и тиазидске диуретике не треба давати особама оболелим од дијабетеса или метаболичког синдрома. Код њих се могу применити блокатори калцијума, индипамид и диуретици који штеде калијум, јер не утичу на метаболизам угљених хидрата, а још боље *ACE*-инхибитори, блокатори рецептора тип 1 ангиотензина II (*ARB*) и алфа-1 блокатори, који делују повољно на метаболизам угљених хидрата и резистенцију на инсулин [63]. Клонидин и њему слични лекови такође делују повољно на хипертензију гојазних особа. Бигуанидини (метформин) и тиазолидини (пиоглитазон, росиглитазон и троглитазон) изазивају реверзију резистенције на инсулин, хипертензије и дислипидемије. Међутим, због евентуалних нежељених нуспојава, ови лекови се још не препоручују у лечењу гојазне деце с хипертензијом.

## ЗАКЉУЧАК

Нема сумње да је гојазност, посебно трбушног типа, независни фактор ризика артеријске хипертензије. Код деце и одраслих особа гојазност и хипертензија су важни фактори ризика од развоја кардиоваскуларних,

метаболичких и обољења бубрега. Смањење телесне тежине може нормализовати повишен крвни притисак чак и када се не постигне идеална телесна тежина. Нефармаколошке терапијске мере обухватају смање-

ње телесне тежине дијеталном исхраном и применом физичких вежби, које побољшавају резистенцију на инсулин. ACE-инхибитори и ARB су лекови избора за лечење хипертензије гојазних особа.

## ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing of the global epidemic-report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
- Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL. Prevalence of overweight among preschool children in the United States, 1971 through 1994. *Pediatrics*. 1997;99(4):E1.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev*. 2004;5(Suppl 1):4-85.
- Jackson-Leach R, Lobstein T. Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):26-32.
- Hansson L, Llozd A, Anderson P, Koop Z. Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Press*. 2002;11:4-5.
- Peco-Antić A. Arterijska hipertenzija kod dece i adolescenata. *Acta Medica Pediatr*. 1998;2:1101-35.
- Peco-Antić A. Arterijska hipertenzija kod dece i adolescenata. *Pedijatrija danas*. 2007;3:97-111.
- Hellmich N. Sedentary kid called to action. *USA Today*. 2002 Jul 17; p. 6D.
- Flegal MK, Tabak JC, Ogden LC. Overweight in children: definitions and interpretation. *Health Education Research*. 2006;21:755-60.
- Landsberg L. Obesity and hypertension: experimental data. *J Hypertens*. 1992; 10:5195-5201.
- Shear CL, Feedman DS, Burke GL, Harsha DW, Berenson GS. Body fat patterning and blood pressure in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 1987;9:236-44.
- Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: The Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987;16:234-51.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart study. *Circulation*. 1983;67:968-77.
- Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1007-19.
- Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103:1175-82.
- Sorof JM, Urbina EM, Cunningham RJ, Hogg RJ, Moxey-Mims M, Eissa MA, et al. Screening for eligibility in the study of antihypertensive medication in children: experience from the Ziac Pediatric Hypertension Study. *Am J Hypertens*. 2001;14:783-7.
- Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Bernard L, Portman RJ. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr*. 2002;140:660-6.
- Franchietti EA, Ganelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract*. 2007;61:269-80.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006; 144(1):21-8.
- Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*. 1989; 321(9):580-5.
- Kanai H, Marsuzawa Y, Tokunaga K, Keno Y, Kobatake T, Fujioka S, et al. Hypertension in obese children: fasting serum insulin levels are closely correlated with blood pressure. *Int J Obes*. 1990;14:1047-56.
- Lurbe E, Torro I, Aguilaf F, Alvarez J, Alcon J, Pascual JM, et al. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension*. 2008;51(3):620-1.
- Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals: The San Antonio Heart study. *Diabetes*. 1992;41:715-22.
- Rocchini AP, Moorehead C, DeRemer S, Goodfriend TL, Ball DL. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. *Hypertension*. 1990;90:442-6.
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002;106:2533-6.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lamieire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*. 2000;130:963-74.
- Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001; 358(9291):1400-4.
- Resnick LM, Militianu D, Cummings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RD. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension, relation to age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997;30:654-9.
- Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schilling P, Bader M, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2005;45(3):356-62.
- Barbato KBG, Martins RCV, Rodrigues MLG, Braga JU, Francischetti EA, Genelhu V. Effects of greater than 5% weight reduction on hemodynamic, metabolic and neuroendocrine profiles of grade I obese subjects. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:12-21.
- Rocchini AP, Katch VL, Grekin R, Moorehead C, Anderson J. Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol*. 1986;57:613-8.
- Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach A, Willenberg HS, Barthel A, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(24):14211-6.
- de Paula RB, de Silvia AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hypertension. *Hypertension*. 2004;43:41-7.
- Rocchini AP. Childhood obesity and blood pressure regulation. In: Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR, editors. *Pediatric Hypertension*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2004. p. 307-34.
- Weyer C, Pratley RE, Snitker S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni A. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension*. 2000;36:531-42.
- Seas DR, Bell C. Chronic sympathetic activation. *Diabetes*. 2004;53:276-84.
- Rumantir MS, Vaz M, Jennings GL, Collier G, Kaye DM, Seals DR, et al. Neural mechanisms in human obesity-related hypertension. *J Hypertension*. 1999;17:1125-33.
- Kassab A, Kato T, Wilkins C, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension*. 1995; 25(4 Pt 2):893-7.
- Wofford MR, Anderson DC, Jr Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001;14:694-8.
- Walston J, Silver K, Bogardus C, Knowler WC, Celi FS, Austin S, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med*. 1995;333(6):343-7.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas S, Stephenes TW. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl Med*. 1996;334:292-5.
- Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes*. 2005;54:2012-8.
- Mathew B, Patel SB, Reams GP, Freeman RH, Spear RM, Villarreal D. Obesity-hypertension: emerging concepts in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci*. 2007;334:23-30.

44. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001;507(2):142-6.
45. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.* 2001;15(14):2727-9.
46. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(Suppl 2):S80-S85.
47. Rosmond R, Holm G, Bjorntorp P. Food-induced cortisol secretion relation to anthropometric, metabolic, and hemodynamic variables in men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:95-105.
48. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens.* 1997;15:1695-9.
49. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension.* 2003;41:625-33.
50. Kortelainen ML. Adiposity, cardiac size and precursors of coronary atherosclerosis in 5- to 15-year-old children: a retrospective study of 210 violent deaths. *Int J Obesity.* 1997;21:691-7.
51. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *The Bogalusa Heart Study.* *N Engl J Med.* 1998;338:1650-6.
52. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003;111:61-6.
53. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1995;91:2400-6.
54. Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation.* 1998;97:1907-11.
55. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, Waclawiw MA, Daniels SR. Overweight, fat patterning and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr.* 1999;135:458-64.
56. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Daniels SR, Sprecher DL. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white boys. *J Pediatr.* 1999;135:451-7.
57. Wassertheil-Smoller S, Blauflox D, Oberman AS, Langford HG, Davis BR, Wylie-Rosett J. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM) Study: adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension. *Arch intern Med.* 1992;152:131-6.
58. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium restriction on incidence of hypertension. *Hypertension.* 2000;35:544-9.
59. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-24.
60. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493-503.
61. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50.
62. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M, et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics.* 1988;82:16-23.
63. Peco-Antić A, Pejčić I. Savremeni pristup u lečenju arterijske hipertenzije kod dece. *Srp Arh Celok Lek.* 1995;123:274-7.

## Hypertension in Obese Children and Adolescents

Amira Peco-Antić

University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Obesity, especially upper body fat distribution, has become an increasingly important medical problem in children and adolescents. Outcomes related to childhood obesity include, as in adult population, hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, left ventricular hypertrophy, obstructive sleep apnea, orthopedic and socio-psychological problems. Obese children are at approximately 3-fold higher risk for hypertension from non-obese ones. Obesity-hypertension appears to be characterized by a preponderance of isolated systolic hypertension, increased heart rate and blood pressure variability, increased levels of plasma catecholamine and aldosterone, and

salt-sensitivity. Lifestyle changes of weight loss, healthier diet and regular physical exercise are effective in obesity-hypertension control, though pharmacological treatment is frequently necessary. Screening for dyslipidemia and impaired glucose tolerance should be performed in paediatric patients with obese hypertension on regular basis, at least once annually or semiannually to discover metabolic syndrome and to prevent its increased cardiovascular risk. Of course, prevention of obesity is the primary goal.

**Keywords:** primary hypertension; obesity; children; metabolic syndrome