# UTJECAJ KRATKOTRAJNE DIJETE S VISOKIM UDJELOM SOLI NA SASTAV TIJELA I VASKULARNU REAKTIVNOST U MIKROCIRKULACIJE KOŽE U ZDRVIH MLADIH MUŠKARACA

**Alispahić, Ema**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:362060

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Ema Alispahić**

# UTJECAJ KRATKOTRAJNE DIJETE S VISOKIM UDJELOM SOLI NA SASTAV TIJELA I VASKULARNU REAKTIVNOST U MIKROCIRKULACIJI KOŽE U ZDRAVIH MLADIH MUŠKARACA

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Ema Alispahić**

# UTJECAJ KRATKOTRAJNE DIJETE S VISOKIM UDJELOM SOLI NA SASTAV TIJELA I VASKULARNU REAKTIVNOST U MIKROCIRKULACIJI KOŽE U ZDRAVIH MLADIH MUŠKARACA

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je ostvaren na Katedri za fiziologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta Osijek.
Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Stupin, dr. med.
Rad ima 28 listova, 4 tablice i 4 slike.

**SADRŽAJ**

POPIS KRATICA ..... II

1. UVOD ..... 1

1.1. Utjecaj soli na arterijski krvni tlak ..... 2

1.2. Ostali štetni učinci na kardiovaskularni sustav ..... 3

1.3. Djelovanje soli na endotel ..... 3

1.4. *Laser Doppler Flowmetry* – metoda izbora za ispitivanje mikrovaskularne funkcije *in vivo* ..... 5

1.5. Razlike između muškog i ženskog spola ..... 5

2. HIPOTEZA ..... 7

3. CILJEVI ..... 8

4. ISPITANICI I METODE ..... 9

4.1. Ustroj studije ..... 9

4.2. Ispitanici ..... 9

4.3. Metode ..... 9

4.4. Statističke metode ..... 12

5. REZULTATI ..... 13

6. RASPRAVA ..... 17

7. ZAKLJUČAK ..... 20

8. SAŽETAK ..... 21

9. SUMMARY ..... 22

10. LITERATURA ..... 23

11. ŽIVOTOPIS ..... 28

**POPIS KRATICA**

ACh – acetilkolin

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

COX – ciklooksigenaza (engl. *cyclooxigenase*)

FMD – protokom posredovana vazodilatacija (engl. *flow mediated dilatation*)

FID – protokom inducirana dilatacija (engl. *flow induced dilation*)

HS – visoko-slana (engl. *high salt*)

LDF – laserska doppler flowmetrija (engl. *Laser Doppler Flowmetry*)

LS – nisko-slana (engl. *low-salt*)

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

NOS – sintaza dušikova oksida (engl. *nitric oxide synthase*)

PORH – postokluzivna reaktivna hiperemija (engl. *post occlusive reactive hyperaemia*)

PORH-1 – postokluzivna reaktivna hiperemija 1 min test

PORH-2 – postokluzivna reaktivna hiperemija 2 min test

PORH-3 – postokluzivna reaktivna hiperemija 3 min test

RAAS – renin-angiotenzion-aldosteron sustav

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

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

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

# 1. UVOD

Prekomjerni unos soli u organizam značajan je čimbenik rizika za razvoj arterijske hipertenzije te kardiovaskularnih bolesti (1). Kroz povijest sol je imala važan utjecaj na prehranu i zdravlje ljudi. Promatrajući povijest čovječanstva, ljudi su prehranom donedavno unosili mnogo manje količine soli, procjenjuje se da je tijekom prapovijesnog razdoblja dnevni unos soli bio manji od jednog grama dnevno. Prije otprilike 5000 godina, otkriveno je da se sol može rabiti kao konzervans, koristiti za očuvanje hrane i stvaranje zaliha, te je od tada postupno sve više konzumirana. S napretkom prehrambene tehnologije, izgubila je značaj kao konzervans, no unos soli u organizam u današnje vrijeme višestruko je veći od potrebnog, s prosječnim dnevnim unosom od 9 do 12 grama (2, 3). Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) dnevni unos kuhinjske soli trebao bi iznositi manje od 2 grama natrija odnosno do 5 grama soli na dan (4).

Sve se više prepoznaje značaj tih preporuka u različitim dijelovima svijeta. *World Action on Salt and Health* pokret je na globalnoj razini, osnovan 2005. godine s ciljem promicanja smanjenja unosa soli na razini cijelog svijeta. Također, pojedine su zemlje pokrenule nacionalne kampanje kako bi podigle svijest građana i potaknule proizvođače hrane na smanjenje udjela soli. Finska i Velika Britanija predstavljaju pozitivan primjer zemalja u kojima se nacionalne kampanje kojima se potiče manji unos soli provode već godinama, sa zamjetnim rezultatima (5, 6).

Prema istraživanju provedenom u Republici Hrvatskoj, prosječan dnevni unos soli iznosio je 11,6 grama, što je dvostruko više nego preporučeno, pri čemu žene prosječno konzumiraju 10,2 grama, a muškarci 13,3 grama dnevno (7). U rujnu 2014. godine donesen je Strateški plan za smanjenje prekomjernog unosa soli u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2015. do 2019. godine s ciljem smanjenja unosa soli u hrani na razini opće populacije za 4 % godišnje. Ključni su faktori podizanje svijesti i edukacija građana o štetnom učinku visokog unosa soli, kao i suradnja s ugostiteljima i prehrambenom industrijom. Očekivani ishod tog strateškog plana smanjenje je unosa kuhinjske soli za 16 % tijekom 4 godine na razini opće populacije, što bi, na temelju iskustva i rezultata postignutih u drugim državama, doprinijelo značajnom sniženju prevalencije arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti (8).

## 1.1. Utjecaj soli na arterijski krvni tlak

Velik broj studija ukazao je na nedvojbenu vezu između povećanog unosa soli i porasta krvnog tlaka (2). SZO provela je meta-analizu u kojoj su obuhvaćene studije rađene širom svijeta i njome je potvrđen pozitivan učinak smanjena unosa soli na sniženje krvnog tlaka. Također je pokazano da smanjenje unosa soli na već spomenute preporučene vrijednosti ima bolji učinak na smanjenje krvnog tlaka, u odnosu na općenito smanjenje unosa soli prehranom no s dnevnim unosom i dalje većim od 5 grama (9, 10).

Prehrana s prekomjernim udjelom soli trend je prisutan u većini zemalja svijeta, a prevalencija hipertenzije u odraslih 2010. godine iznosila je 28,5 % u zemljama s visokim dohotkom te 31,5 % u zemljama s niskim i srednjim dohotkom, što obuhvaća gotovo trećinu svjetske populacije (11).

Postoje razlike između pojedinaca u odgovoru na povišen unos soli, odnosno razlike u osjetljivosti na sol. Osjetljivost na sol najčešće se definira kao akutna promjena krvnog tlaka od 10 % ili više u odgovoru na smanjen ili povišen unos soli. Razlike u osjetljivosti na sol primijećene su među hipertenzivnim, ali i normotenzivnim osobama. Kod dijela ljudi višak soli izlučit će se iz organizma, a da pritom ne dođe do porasta krvnog tlaka. Te osobe nazivaju se pojedincima neosjetljivim na sol. Za razliku od njih, kod pojedinaca osjetljivih na sol veći unos soli prehranom rezultirat će porastom krvnog tlaka (3). Osjetljivost na sol povećava kardiovaskularni rizik i mortalitet kod hipertenzivnih, ali i kod normotenzivnih osoba (12).

Patofiziološki mehanizmi koji povezuju osjetljivost na sol s razvojem arterijske hipertenzije nisu još u potpunosti razjašnjeni. Pretpostavlja se da ulogu imaju brojni čimbenici, kao što su promjene bubrežne funkcije, poremećaji renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS), autonomni živčani sustav, osobito simpatikus, dušični oksid, endotel i poremećaji kalikrein-kinin sustava (13, 14).

Prvo objašnjenje povezanosti unosa soli i nastanka hipertenzije ponudio je Guyton, te se ispočetka povišenje krvnog tlaka prvenstveno pripisivalo poremećenoj funkciji bubrega i nemogućnosti izlučivanja dovoljne količine natrija (15). Novije studije ukazuju da je riječ o mnogo kompleksnijim patofiziološkim mehanizmima. Primjerice, kod dijela hipertenzivnih osoba nađene su mutacije gena za pojedine komponente RAAS-a te posljedične promjene razine ili aktivnosti komponenti tog sustava (13). Nadalje, utvrđeno je da prehrana s visokim udjelom soli dovodi do porasta koncentracije natrijeva klorida u različitim tjelesnim tekućinama, tako i u cerebrospinalnoj tekućini, što kao posljedicu može uzrokovati podražaj

određene skupine neurona i posljedično povećanje simpatičke živčane aktivnosti, čime se pruža još jedan uvid u mogući mehanizam nastanka o soli ovisne hipertenzije (16). Kompleksna interakcija dvaju važnih regulacijskih sustava, RAAS-a i simpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava, proučavana je u fiziološkim uvjetima, ali i patološkim stanjima poput hipertenzije, kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti, a promjene na razini obaju sustava zapažene su i kod mladih normotenzivnih osoba tijekom prehrane s visokim udjelom soli (engl. *high salt,* HS) (17).

### 1.2. Ostali štetni učinci na kardiovaskularni sustav

U zadnjih nekoliko godina postalo je sve jasnije da sol može biti čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti neovisno o porastu krvnog tlaka. Istraživanje provedeno na mladim normotenzivnim osobama pokazalo je da akutno opterećenje solju remeti mehaničku relaksaciju lijevog ventrikla i utječe na električnu repolarizaciju povećavajući QT disperziju, razliku između najdužeg i najkraćeg QT–intervala (18). Povećanje QT disperzije mogući je prognostički faktor jer se povezuje s povećanim rizikom od srčane smrti, osobito kod naizgled zdravih pojedinaca (19).

Visok unos soli također dovodi do povećane krutosti krvnih žila kod normotenzivnih pojedinaca (20). Istraživanja provedena na ljudima i životinjskim modelima pokazala su da sol utječe na masu lijeve klijetke u vidu hipertrofije, neovisno o hipertenziji, a smanjenje unosa soli kod pacijenata s hipertenzijom dovodi do smanjenja mase lijeve klijetke. Postoji povezanost unosa soli i povećanja broja moždanih udara, a kod bubrežnih bolesnika visok unos soli ubrzava propadanje funkcije bubrega. Također, mijenja agregaciju trombocita, što bi moglo kao posljedicu imati veći broj srčanih i moždanih udara (21).

### 1.3. Djelovanje soli na endotel

Nedavno rađene studije ukazale su da visok unos soli ima negativan učinak na endotelnu funkciju neovisno o promjeni krvnog tlaka (21, 22). Disfunkcija endotela smatra se pokretačem promjena koje dovode do razvoja ateroskleroze, te je značajna za razvoj i progresiju kardiovaskularnih bolesti (23). Brojne studije na eksperimentalnim životinjama pokazale su da HS prehrana dovodi do oštećenja vaskularne reaktivnosti, čak i kod normotenzivnih životinja.

Ukazale su da je u podlozi oštećenja reaktivnosti povećana razina oksidativnog stresa i smanjenje bioraspoloživosti dušikova oksida (engl. *nitric oxide*, NO) (24, 25, 26).

NO je jedna od najvažnijih signalnih molekula koja se stvara u stanicama vaskularnog endotela iz L-arginina djelovanjem enzima NO-sintaze (engl. *nitric oxide synthase,* NOS) (27). Važan je unutarstanični i izvanstanični glasnik te posreduje brojne važne fiziološke procese poput regulacije tonusa krvnih žila i krvnog tlaka, upalnih procesa, a kao antioksidans ima važnu ulogu u kontroli oksidativnog stresa. Ima vazodilatatorski učinak te posreduje endotel ovisnu vazodilataciju, stoga se promjene bioaktivnosti NO nalaze u podlozi brojnih patoloških stanja vezanih uz krvožilni sustav (27, 28, 29).

S druge strane, studije na životinjskim modelima pokazale su da visok unos soli uzrokuje povećanje oksidativnog stresa zbog povećane produkcije reaktivnih oblika kisika, što predstavlja još jedan mogući mehanizam nastanka disfunkcije endotela uzrokovane HS prehranom (30, 31, 32).

Velik broj studija, od kojih je najveći dio učinjen na populaciji hipertenzivnih pacijenata, proučavao je utjecaj HS prehrane na endotel, s pretpostavkom da sol ima izravan učinak na njega. Ipak, još uvijek je ograničen broj studija koje su proučavale utjecaj HS prehrane na endotelnu funkciju kod inače zdravih mladih ispitanika. Nadalje, najveći broj tih studija učinjen je na velikim provodničkim krvnim žilama te je u njima korištena metoda protokom posredovane vazodilatacije (engl. *flow mediated dilation,* FMD) brahijalne arterije kao metoda izbora u proučavanju endotelne funkcije. Rezultati navedenih studija pokazali su da kod zdravih ljudi, kratkotrajna prehrana s visokim unosom soli dovodi do oštećenja dilatacije ovisne o endotelu, ali ne dilatacije neovisne o endotelu (18, 33, 34, 35).

Ipak, još je uvijek ograničen broj studija i spoznaja o utjecaju HS prehrane na mikrovaskularnu funkciju, iako se najranije promjene patofiziološkom procesu oštećenja gotovo svih organa prvo javljaju u mikrocirkulaciji. U istraživanju rađenom na zdravim mladim žena, tjedan dana HS prehrane uzrokovalo je pogoršanje mikrovaskularne reaktivnosti kože i porast razine tromboksana, molekule sa snažnim vazokonstrikcijskim učinkom. Mikrocirkulatorni protok oporavljen je primjenom indometacina, neselektivnog inhibitora ciklooksigenaze (engl. *cyclooxigenase,* COX), dok celekoksib, selektivni inhibitor COX-2, nije pokazao takav učinak. Oba lijeka smanjila su razinu tromboksana u serumu, čije su vrijednosti nakon HS prehrane bile povišene. Rezultati tog istraživanja daju još jedan uvid u nastanak endotelne disfukcije uzrokovane HS prehranom, pri čemu naglasak stavljaju na moguću važnu ulogu koju vazokonstrikcijski metaboliti COX enzima, osobito COX-1 izoforme, imaju u nastanku oštećenja mikrocirkulacije (36). Nadalje, u drugoj studiji iste istraživačke skupine

provedenoj također na mladim zdravim ženama, proučavan je utjecaj HS prehrane na makrovaskularnu funkciju te na mikrocirkulatorne promjene uzrokovane HS prehranom. Tjedan dana HS prehrane uzrokovalo je značajno smanjenje FMD brahijalne arterije, a vazodilatacija arteriola, izoliranih iz potkožnog masnog tkiva zdravih mladih žena, na acetilkolin (ACh) i protokom posredovanu dilataciju nije više bila ovisna o NO-u, već o COX i CYP450 ovisnim vazodilatatorima (34). U literaturi je nađena još samo jedna studija koja je istraživala utjecaj unosa HS prehrane na mikrovaskularnu funkciju, a rezultati te studije također su pokazali oštećen mikrovaskularni odgovor kod normotenzivnih ispitanika obaju spolova, odnosno smanjenje protoka na vazodilatacijski podražaj tijekom zagrijavanja kože (22).

## 1.4. *Laser Doppler Flowmetry* – metoda izbora za ispitivanje mikrovaskularne funkcije *in vivo*

U zadnjih nekoliko desetljeća, uslijed razvoja tehnologije i sve većeg zanimanja za istraživanje uloge mikrocirkulacije u širokom spektru poremećaja, razvijene su različite tehnike koje su omogućile istraživanje tog područja. Jedna od najčešće rabljenih neinvazivnih metoda u istraživanjima mikrocirkulacije rađenim na ljudima je laserska doppler flowmetrija (engl. *Laser Doppler Flowmetry*, LDF). Primjenjivana je na različitim organima, no zbog jednostavnog pristupa i dostupnosti najčešće se koristi za procjenu mikrocirkulacije kože. LDF u kombinaciji s testovima reaktivnosti pruža uvid u stanje mikrocirkulacije kože, koja kao lako dostupan organ omogućava na taj način proučavanje periferne mikrocirkulacije, ali također predstavlja indirektan pokazatelj sistemne mikrovaskularne funkcije. Zbog navedenih prednosti, korištena je u brojnim istraživanjima mikrovaskularne i endotelne funkcije na ljudima (37, 38).

## 1.5. Razlike između muškog i ženskog spola

Vodeći uzrok smrti pripadnika obaju spolova jesu kardiovaskularne bolesti. Ipak, poznato je da postoje razlike u fiziologiji kardiovaskularnog sustava između spolova, kao i razlike u dobi obolijevanja, incidenciji, simptomatologiji, težini kliničke slike i ishodu kardiovaskularnih bolesti (39).

Kardiovaskularne se bolesti ranije javljaju kod muškaraca, dok kod žena incidencija značajno raste nakon menopauze, te su spolne razlike morbiditeta i mortaliteta

kardiovaskularnih bolesti vidljive i iz statističkih podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i *European Hearth Network*, čiji rezultati potvrđuju postojanje takva trenda u Hrvatskoj, kao i u Europi (40, 41). U Europi godišnje 1,8 milijuna muškaraca umire od bolesti srca i krvnih žila, što ih čini odgovornima za 40 % svih smrti u muškoj populaciji. Kod žena bolesti srca i krvnih žila odgovorne su za još veći broj smrti, 2,1 milijun godišnje, odnosno 49 % svih smrti u ženskoj populaciji (41).

Mehanizmi odgovorni za razlike između spolova nisu još u potpunosti razjašnjeni, no poznato je da važnu ulogu u nastanku različitosti imaju spolni hormoni estrogen i testosteron. Prema nekim istraživanjima, nastanak razlika objašnjava se zajedničkim utjecajem spolnih kromosoma i spolnih hormona na ekspresiju različitih autosomalnih gena bitnih za funkciju krvožilnog sustava. Tijekom života ta dva čimbenika djeluju zajedno, utječući na razvoj kardiovaskularnih bolesti, stoga je moguće da je taj učinak vidljiv i u pogledu učinkovitosti liječenja te ishoda bolesti kod pacijenata (42).

Dosad nije bilo mnogo istraživanja o razlikama utjecaja HS dijete na mikrocirkulaciju žena i muškaraca. Jedna studija ukazala je da opterećenje solju u trajanju od tjedan dana značajnije smanjuje FMD kod muškaraca nego kod žena (43). Pokazano je i da kod muškaraca opterećenje solju značajnije djeluje na NO ovisnu vazodilataciju nego kod pripadnica ženskog spola (44).

Budući da su se ranija istraživanja naše istraživačke skupine temeljila na proučavanju utjecaja visokog unosa soli na mikrovaskularnu reaktivnost isključivo u populaciji mladih zdravih žena, cilj je ovog istraživanja ispitati utjecaj visokog unosa soli na mikrovaskularnu funkciju mladih zdravih muškaraca. Istraživanja razlika vaskularne funkcije između spolova mogla bi u budućnosti dovesti do prilagodbe smjernica te drugačijeg pristupa koji bi rezultirao učinkovitijom prevencijom i liječenjem bolesti krvožilnog sustava kod muškaraca i žena.

## 2. HIPOTEZA

Tjedan dana dijete s visokim udjelom soli uzrokovat će pogoršanje mikrovaskularne reaktivnosti kože neovisno o promjenama arterijskoga krvnoga tlaka i antropometrijskih parametara u populaciji zdravih mladih muškaraca.

## 3. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Ispitati utjecaj kratkotrajne dijete s visokim udjelom soli na reaktivnost mikrocirkulacije kože mladih zdravih muškaraca.
2. Ispitati utjecaj kratkotrajne dijete s visokim udjelom soli na hemodinamske parametre mladih zdravih ispitanika.
3. Ispitati utjecaj kratkotrajne dijete s visokim udjelom soli na antropometrijske parametre i sastav tijela mladih zdravih muškaraca.

# 4. ISPITANICI I METODE

## 4.1. Ustroj studije

Ovo je nerandomizirani kontrolirani klinički pokus u kojemu su ispitanicima napravljena mjerenja prije i nakon tretiranja i protokola te su sami sebi bili kontrola (45).

## 4.2. Ispitanici

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 20 ispitanika (20 mladih zdravih muškaraca), studenata medicine regrutiranih oglasom na Medicinskom fakultetu Osijek. Isključni kriteriji ulaska u studiju bili su: hipertenzija ili hipotenzija, koronarna bolest srca, šećerna bolest, hiperlipidemija, bubrežno oštećenje, cerebrovaskularne bolesti te bolesti perifernih krvnih žila. Nijedan od ispitanika nije uzimao lijekove koji bi mogli imati utjecaj na endotel. Svaki ispitanik bio je obaviješten o protokolu i procedurama ovog istraživanja te je potpisao informirani pristanak prije ulaska u protokol istraživanja. Protokol i procedure istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek (klasa: 602-04/17-08/12, broj: 2158-61-07-17-42).

Protokol studije trajao je 3 tjedna. Tijekom studije ispitanici su imali tri posjeta Laboratoriju za kliničku fiziologiju i fiziologiju sporta, prvi posjet prilikom ulaska u protokol, drugi posjet uslijedio je nakon 7 dana nisko-slane dijete (LS) te treći posjet nakon 7 dana visoko-slane dijete (HS). Tijekom prvih 7 dana svi ispitanici bili su na LS dijeti, koja podrazumijeva unos oko 2,3 g kuhinjske soli dnevno, prema DASH planu prehrane koji je dan ispitanicima (46), a koji je služio kao tzv. „razdoblje ispiranja“. Nakon toga, ispitanici su 7 dana bili na HS dijeti, koja podrazumijeva unos oko 14 g soli dnevno. Ispitanici su tijekom tih 7 dana i dalje hranom unosili oko 2,3 g soli svaki dan, a ostatak je bio nadomješten u obliku praha soli u iznosu od 11,7 g dnevno.

## 4.3. Metode

Prilikom svakog posjeta Laboratoriju za kliničku fiziologiju i fiziologiju sporta, ispitanicima su učinjena mjerenja koja su obuhvaćala: mjerenje arterijskog tlaka i pulsa, uzimanje uzorka venske krvi i 24-satnog urina, određivanje indeksa tjelesne mase (engl. *body*

*mass index*, BMI), omjera struk-bokovi (engl. *waist-hip ratio*, WHR), sastava tijela i tjelesnih tekućina te mjerenje protoka u mikrocirkulaciji kože.

Mjerenja arterijskog tlaka i pulsa učinjena su na početku svakog posjeta, nakon 15 minuta u sjedećem položaju. Za mjerenje arterijskog tlaka korišten je poluautomatski oscilometar (OMRON, Osaka, Japan). Za konačnu vrijednost arterijskog tlaka i pulsa uzet je prosjek 3 ponavljana mjerenja.

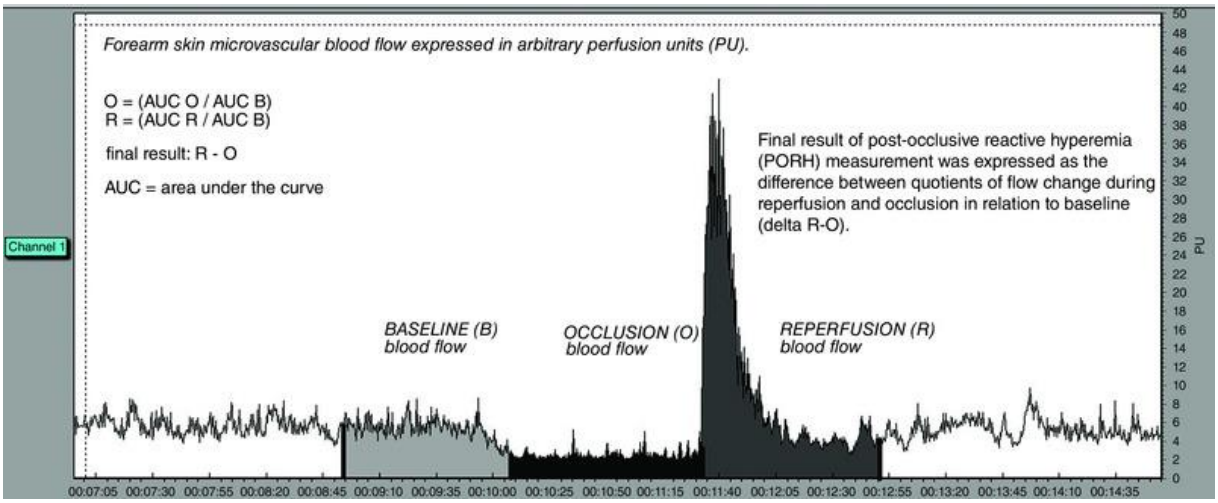
Prilikom svakog posjeta ispitanicima su određeni BMI i WHR. Ispitanicima je prilikom svakog posjeta uzet uzorak venske krvi i 24-satnog urina, u kojima su određeni biokemijski parametri seruma (natrij, kalij, urea, kreatinin) i 24-satnog urina (urea, koeficijent kreatinin, natrij, kalij, proteini i albumini), čijim je mjerenjem ispitano jesu li se ispitanici pridržavali dijetnog protokola.

Sastav tijela i tjelesnih tekućina određivan je četverokanalnim prijenosnim mjeračem impendancije (Maltron Bioscan 920-II) prilikom svakog posjeta. Korišten je pripadajući program za analizu te je uporabom empirijski izvedenih formula izračunat: BMI, udio nemasnog tkiva (%) (engl. *fat free mass %*, FFM %), masno tkivo (%) (engl. *fat mas*s *%*, FM %,), gustoća tijela (engl. *body density*, BD), volumen plazme (engl. *plasma fluid*, PF), volumen intersticijske tekućine (engl. *interstitial fluid*, IF), udio svih tjelesnih tekućina (engl. *total body water %*, TBW %,), udio izvanstanične tekućine (engl. *extracellular water %,* ECW %,), udio unutarstanične tekućine (engl. *intracellular water %*, ICW %,) i omjer ECW / ICW.

Za određivanje mikrovaskularne reaktivnosti u mikrocirkulaciji kože prije i poslije HS dijete rabljena je LDF metoda, a jedan od korištenih stimulusa za izazivanje reaktivnosti bila je postokluzivna reaktivna hiperemija (PORH). Ta je metoda već uhodana u Laboratoriju za kliničku fiziologiju i fiziologiju sporta, a kombinacija LDF metode i PORH testa ima dobru reproducibilnost i predstavlja pouzdan način neinvazivnog praćenja promjena mikrovaskularne funkcije (47). Kako bi se izbjegao nastanak artefakata uzrokovanih pomicanjem ispitanika, svaki ispitanik bio je smještan udobno, postavljen u ležeći položaj, a ruka na kojoj je učinjeno mjerenje stavljena je na jastuk u položaju supinacije. Prije početka prikupljanja podataka, ispitanici su proveli 30 minuta u navedenom položaju u prostoriji sobne temperature radi prilagodbe i izbjegavanja artefakata uzrokovanih razlikom u temperaturi. Protok je određivan na ruci, probom postavljenom u području podlaktice na volarnoj strani 15-ak cm proksimalno od radiokarpalnog zgloba. Protok krvi bilježen je jednokanalnim LDF instrumentom (moorVMS-LDF, Axminster, UK). Mjerenje protoka LDF-om izvršeno je u bazalnim uvjetima 5 minuta te prije, tijekom i nakon postokluzivne reaktivne hiperemije koja je uslijedila nakon okluzije u trajanju od 1 minute (PORH-1), 2 minute (PORH-2) i 3 minute (PORH-3). Okluzija

je izvedena napuhivanjem manžete u području nadlaktice do 50 mmHg iznad sistoličkog krvnog tlaka ispitanika. Razmak između PORH testova trajao je 10 minuta kako bi se omogućilo dovoljno vremena za vraćanje protoka na bazalne vrijednosti.

Promjene u mikrocirkulatornom protoku kože izražene su u arbitrarnim perfuzijskim jedinicama (engl. *perfusion units*, PU). Tkivni protok u određenom vremenu određivao je program, računajući površinu ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve*, AUC) tijekom bazalnoga protoka, okluzije i reperfuzije, te se tako određivao postotak protoka tijekom okluzije i reperfuzije u odnosu na bazalni protok. S obzirom na to da čak i tijekom potpune okluzije i prestanka perfuzije vrijednosti protoka ne pokazuju nultu vrijednost kao rezultat, što se naziva biološkom nulom, vrijednosti su protoka stoga izražene u obliku postotka u odnosu na neki određeni uspoređivač, kao što je u ovom slučaju bazalni protok (37). Konačan je rezultat izražen kao razlika postotka promjene protoka tijekom okluzije i reperfuzije u odnosu na bazalni protok (R - O) (Slika 1.).




**Slika 1. Mjerenje protoka u mikrocirkulaciji kože LDF metodom**
Promjene u protoku mikrocirkulacije u određenom vremenu izražene su arbitrarnim perfuzijskim jedinicama (engl. *perfusion units*, PU), a protok u mikrocirkulaciji određuje program računajući površinu ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve*, AUC) tijekom bazalnoga protoka, prekida protoka i reperfuzije (AUC je obilježen zasjenjenim dijelovima). Budući da protok ne dostiže nultu vrijednost čak ni kad je perfuzija odsutna, vrijednosti protoka izražene su u obliku postotka u odnosu na bazalni protok. Određen je postotak protoka tijekom okluzije i reperfuzije u odnosu na bazalni protok. Konačan je rezultat izražen kao razlika postotka promjene protoka tijekom prekida protoka i reperfuzije u odnosu na bazalni protok (R - O). (Izvor: Cavka A, Cosic A, Grizelj I, Koller A, Jelaković B, Lombard JH i sur. Effects of AT1 receptor blockade on plasma thromboxane A2 (TXA2) level and skin microcirculation in young healthy women on low salt diet. Kidney Blood Press Res. 2013;37(4-5):432-42. doi: 10.1159/000355723; zapis originalnoga mjerenja, Laboratorij za fiziologiju mikrocirkulacije, Katedra za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Osijek) (36).

Za drugi i treći protokol ispitivanja mikrovaskularne reaktivnosti korišteni su neinvazivni testovi koji mjere mikrovaskularni protok u odgovoru na inotoforezu ACh, koji podrazumijeva endotel ovisnu vazodilataciju te iontoforezu natrijevim nitroprusidom (SNP), koji podrazumijeva endotel neovisnu vazodilataciju. Iontoforeza je neinvazivna metoda za transdermalnu primjenu različitih tvari uz pomoć galvanske struje. Tvari za transdermalnu primjenu smještene su u elektrodu za isporuku lijeka koja je pričvršćena na LDF sondu. Nakon bazalnog snimanja 5 minuta, pozitivno nabijen vazodilatator ACh (1 %) primijenjen je anodnom strujom pomoću sedam pulseva izravne struje od 0,1 mA u trajanju 30 sekundi, s 30 sekundi stanke između svake doze. Negativno nabijen SNP (1 %) primijenjen je pomoću tri impulsa od 0,1 mA negativne struje 30 sekundi, nakon čega su uslijedila četiri impulsa od 0,2 mA 30 sekundi, s 90 sekundi stanke između svake doze. Pulsni protokoli prilagođeni su kako bi se dobio stabilan plato maksimalnog LDF odgovora. Mikrocirkulacijski protok krvi u tom testu izražen je u arbitrarnim perfuzijskim jedinicama (PU) i određen softverom koji izračunava područje ispod krivulje (AUC) tijekom bazalnog protoka i tijekom primjene ACh ili SNP. Konačni rezultat izražen je kao postotak dilatacije inducirane s ACh ili SNP u odnosu na početni protok (povećanje ACh % ili povećanje SNP %).

### 4.4. Statističke metode

Svi rezultati prikazani su kao srednja vrijednost aritmetičke sredine ± standardna devijacija. Za usporedbu kliničkih karakteristika prije i nakon održanoga protokola korišten je t-test za zavisne uzorke (engl. *paired t-test*). U slučaju kada varijable nisu bile normalno raspodijeljene, rabljen je Wilcoxonov test sume rangova (engl. *Wilcoxon rank-sum test*). Razina statističke značajnost podešena je na $p < 0,05$. Za postizanje 80 % snage te razine značajnosti $p < 0,05$ korištena je analiza veličine uzorka pomoću t-testa za zavisne uzorke. Za statističku analizu korišten je SigmaPlot (version 11.2, Systat Software, Inc, Chicago, USA). Uz pomoć Sigma Plot v11.2 programa izračunata je veličina uzorka koja za snagu testa od 0,8, te $p < 0,05$ iznosi 12 ispitanika.

# 5. REZULTATI

Studijom je obuhvaćeno 20 zdravih mladih ispitanika muškog spola (srednja dob 21, standardna devijacija 2). Tablica 1. prikazuje podatke o dobi i antropometrijskim parametrima ispitanika prije i nakon protokola. Nakon protokola nije došlo do značajne promjene BMI-a i WHR-a.

*Tablica 1. Antropometrijski parametri ispitanika*

| | prije HS | poslije HS |
|---|---|---|
| **N** | 20 | |
| **dob** (godine) | 21 ± 2 | |
| **BMI** (kg/m$^2$) | 25,4 ± 4,7 | 25,5 ± 4,7 |
| **WHR** | 0,81 ± 0,06 | 0,81 ± 0,05 |

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost aritmetičke sredine ± standardna devijacija (SD).

n – broj ispitanika; HS – prehrana s visokim udjelom soli; BMI – indeks tjelesne mase; WHR – omjer struk-bokovi

Tablica 2. prikazuje promjene hemodinamskih parametara prije i nakon HS dijete. Vrijednosti arterijskog tlaka i pulsa nisu bile značajno promijenjene prije i nakon provedenog protokola.

*Tablica 2. Hemodinamski parametri ispitanika*

| | prije HS | poslije HS |
|---|---|---|
| **SBP** (mmHg) | 128 ± 7 | 127 ± 7 |
| **DBP** (mmHg) | 78 ± 6 | 76 ± 5 |
| **MAP** (mmHg) | 95 ± 6 | 93 ± 4 |
| **HR** (otkucaja u min) | 74 ± 9 | 72 ± 9 |

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost aritmetičke sredine ± standardna devijacija (SD).

SBP – sistolički arterijski tlak; DBP – dijastolički arterijski tlak; MAP – srednji arterijski tlak; HR – puls

Vrijednosti biokemijskih parametara u serumu nisu bile značajno promijenjene prije i nakon protokola. Nakon protokola ekskrecija natrija u 24-satnom urinu bila je statistički značajno povećana, kao i izračunat dnevni unos natrija, što je potvrdilo da su se ispitanici pridržavali dijetnog protokola. Ostali parametri u 24-satnom urinu pokazivali su tendenciju rasta vrijednosti nakon provedenog protokola, ali bez statističke značajnosti (Tablica 3.).

*Tablica 3. Biokemijski parametri u serumu i 24h urinu ispitanika*

| | prije HS | poslije HS |
|---|---|---|
| **Volumen 24h urina** (mL) | 1273 ± 587 | 1485 ± 640 |
| **Natrij u 24h urinu** (mmol/dU) | 140 ± 55 | 264 ± 114***** |
| **Izračunat unos NaCl** (g/dan) | 8 ± 3 | 15 ± 7* |
| **Kalij u 24h urinu** (mmol/dU) | 56 ± 24 | 65 ± 28 |
| **Urea u 24h urinu** (mmol/dU) | 359 ± 112 | 428 ± 226 |
| **Koeficijent kreatinina u 24h urinu** (µmol/24h/kg) | 183 ± 52 | 209 ± 78 |
| **Proteini u 24h urinu** (mg/dU) | 146 ± 71 | 161 ± 65 |
| **Albuminin u 24h urinu** (mg/dU) | 9 ± 7 | 13 ± 13 |
| **Natrij u serumu** (mmol/L) | 137 ± 3 | 138 ± 2 |
| **Kalij u serumu** (mmol/L) | 4,0 ± 0,2 | 4,2 ± 0,3 |
| **Urea u serumu** (mmol/L) | 4,9 ± 0,9 | 4,9 ± 1,0 |
| **Kreatinin u serumu** (µmol/L) | 85 ± 11 | 82 ± 11 |

Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost aritmetičke sredine ± standardna devijacija (SD).
* $p < 0,05$

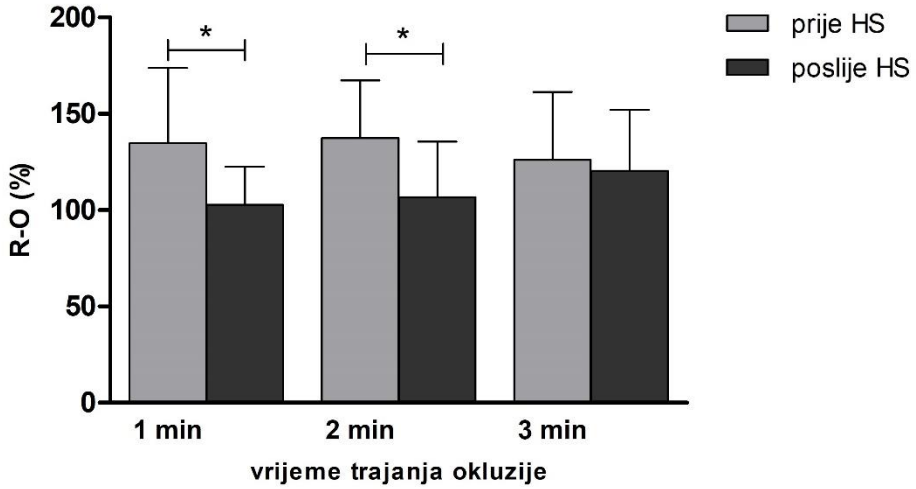
Sastav tijela i raspodjela tjelesnih tekućina ispitanika nisu pokazali nikakve značajne promjene nakon provedenog protokola (Tablica 4.).

*Tablica 4. Sastav tijela i raspodjela tjelesnih tekućina ispitanika*

| | prije HS | poslije HS |
|---|---|---|
| **FFM**, % | 84,5 ± 8,4 | 84,5 ± 8,2 |
| **FM**, % | 15,6 ± 8,4 | 17,1 ± 9,9 |
| **BD**, kg/l | 1,1 ± 0,02 | 1,1 ± 0,02 |
| **TBW**, % | 64,6 ± 9,1 | 64,1 ± 8,8 |
| **ECW**, % | 42,2 ± 1,8 | 43,7 ± 4,1 |
| **ICW**, % | 57,8 ± 1,8 | 56,1 ± 4,1 |
| **ECW/ICW** | 0,73 ± 0,01 | 0,79 ± 0,02 |
| **PF**, l | 4,7 ± 0,8 | 4,8 ± 0,8 |
| **IF**, l | 16,4 ± 2,7 | 16,9 ± 2,9 |

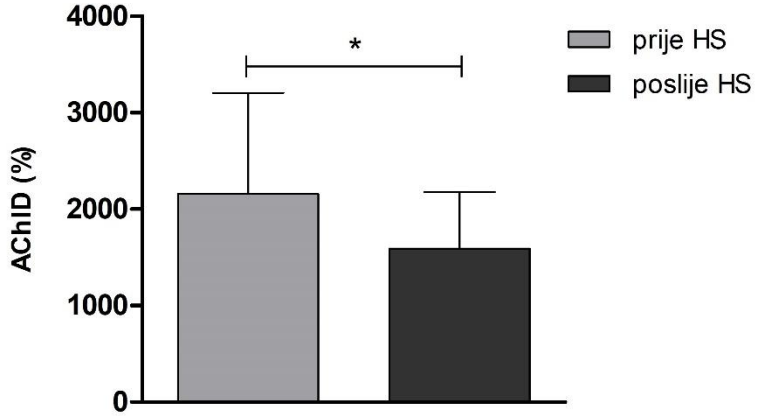
Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost aritmetičke sredine ± standardna devijacija (SD).
FFM – nemasno tkivo; FM – masno tkivo; BD – gustoća tijela; TBW – ukupna tjelesna tekućina;
ECW – izvanstanična tekućina; ICW – unutarstanična tekućina; PF – plazma; IF – intersticijska tekućina

Slika 2. prikazuje relativnu promjenu protoka krvi u mikrocirkulaciji kože prije i poslije provedenog protokola. Reaktivnost mikrocirkulacije kože nakon provedenog protokola bila je statistički značajno smanjena u PORH-1 i PORH-2 testu (Slika 1.).



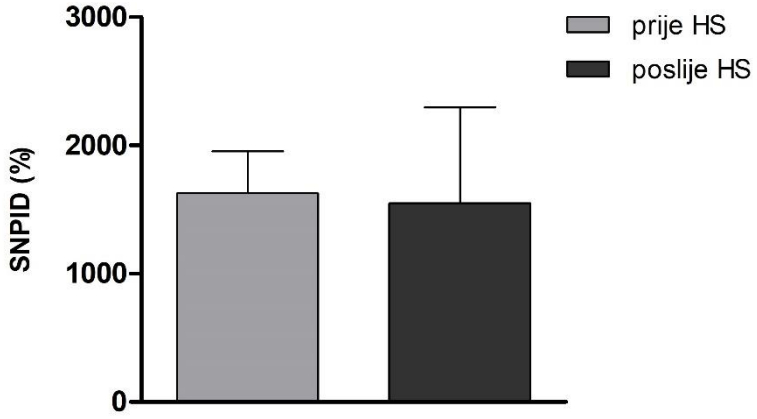

**Slika 2. Utjecaj HS protokola na reaktivnost mikrocirkulacije u ispitanika**; * $p < 0,05$; R–O (%) – postotak promjene vaskularnog protoka između reperfuzije i okluzije u odnosu na bazalni protok

Slika 3. prikazuje promjene vaskularnog protoka u mikrocirkulaciji kože u odgovoru na iontoforezu ACh prije i nakon provedenog protokola. Dilatacija uzrokovana iontoforezom ACh statistički je značajno smanjena nakon HS protokola.




**Slika 3. Utjecaj HS protokola na dilataciju uzrokovanu iontoforezom acetilkolina**; * $p < 0,05$; AChID (%) – postotak promjene vaskularnog protoka nakon iontoforeze acetilkolina u odnosu na bazalni protok

Slika 4. prikazuje promjene vaskularnog protoka u mikrocirkulaciji kože ispitanika u odgovoru na iontoforezu SNP prije i nakon provedenog protokola. Dilatacija uzrokovana iontoforezom SNP nije bila statistički značajno promijenjena nakon HS protokola.




**Slika 4. Utjecaj HS protokola na dilataciju uzrokovanu iontoforezom natrijeva nitroprusida**; * $p < 0,05$; SNPID (%) – postotak promjene vaskularnog protoka nakon iontoforeze natrijeva nitroprusida u odnosu na bazalni protok

## 6. RASPRAVA

Najvažniji je rezultat ove studije da je tjedan dana prehrane s visokim udjelom soli uzrokovalo pogoršanje mikrovaskularne reaktivnosti kože mladih zdravih muškaraca. HS prehrana dovela je do oštećenja dilatacije ovisne o endotelu, neovisno o promjenama antropometrijskih i hemodinamskih parametara ispitanika.

Prekomjeran unos soli prehranom globalni je problem, koji se, zbog široka spektra zdravstvenih posljedica, sve više prepoznaje (48). U ovom istraživanju, ispitanici su tijekom 7 dana HS prehrane unosili oko 14 grama soli dnevno, što je potvrđeno nalazom povišene ekskrecije natrija u urinu. Zbog današnjeg stila života i načina prehrane te vrijednosti unosa soli nisu rijetkost, osobito u razvijenim zemljama, što potvrđuju nalazi studija rađenih na velikom dijelu svjetske populacije, a taj isti trend prisutan je i u Hrvatskoj (7, 49, 50). Prosječan unos soli ispitanika prilikom ulaska u protokol, iznosio je 8 ± 3 g dnevno, što je više od preporučenih vrijednosti, ali niže od prosječnog dnevnog unosa u Hrvatskoj. Prosječan unos soli raste s dobi (48), što objašnjava navedeni rezultat, s obzirom na to da su u ovom istraživanju obuhvaćeni mladi muškarci, a istraživanje prema kojemu prosječan unos soli među muškarcima u Hrvatskoj iznosi 13,3 g, obuhvatilo je muškarce srednje dobi (7). U drugoj studiji ove istraživačke skupine provedenoj na mladim zdravim ženama, prosječan unos soli prije dijetnog protokola iznosio je 7,7 ± 3,1 g dnevno (36). Takav nalaz, u usporedbi s unosom soli kod mladih muškaraca u ovoj studiji, potvrđuje dosadašnje rezultate prema kojima je dnevni unos soli nešto veći kod muškaraca nego kod žena, što se dijelom objašnjava većim energetskim potrebama pripadnika muškog spola i posljedičnim višim unosom soli prehranom (7, 48).

Velik broj dosadašnjih istraživanja o utjecaju soli na kardiovaskularni sustav većinom je bio usmjeren ka proučavanju povezanosti prekomjerne konzumacije soli i razvoja arterijske hipertenzije (50), a također su vrlo dobro istraženi pozitivni učinci redukcije unosa soli na smanjenje krvnog tlaka (51). S druge strane, studije koje su proučavale utjecaj HS prehrane na endotel većinom su rađene na hipertenzivnim pacijentima, dok je manji broj studija proučavao utjecaj HS prehrane na poremećaj endotelne funkcije neovisno o hemodinamskim promjenama kod zdravih osoba (33, 34, 35). Jedno od takvih istraživanja pokazalo je da 7 dana HS prehrane značajno smanjuje FMD brahijalne arterije u odsutnosti promjena krvnog tlaka, sugerirajući da HS prehrana ima štetan učinak na makrovaskularnu funkciju oštećujući dilataciju ovisnu o endotelu kod zdravih pojedinaca (33). Puno je manji broj studija koje su proučavale utjecaj takve prehrane na mikrocirkulaciju, no prema jednom od tih istraživanja, koje je uključilo

normotenzivne pripadnike obaju spolova, kratkotrajna prehrana bogata solju smanjuje protok u mikrocirkulaciji bez učinka na krvni tlak (22). Budući da je oštećenje mikrocirkulacije ključan faktor u patofiziologiji kardiovaskularnih i metaboličkih bolesti, a endotelna disfunkcija prethodi nastanku kardiovaskularnih komplikacija, sve to, uz činjenicu da je prekomjerni unos soli važan faktor rizika za nastanak tih poremećaja, potvrđuje važnost studija koje proučavaju utjecaj HS prehrane na endotel i mikrocirkulaciju, što je ujedno i svrha ovog rada (1, 52, 53).

Dosadašnja istraživanja o razlikama utjecaja soli na kardiovaskularni sustav između spolova većinom su bila usmjerena na razlike u nastanku poremećaja krvnog tlaka. Manji broj studija bio je usmjeren na potencijalno različit utjecaj HS prehrane na endotel i mikrocirkulaciju ovisno o spolu. Istraživanje usmjereno na utjecaj soli na mikrocirkulaciju mladih zdravih djevojaka, pokazalo je da se reaktivnost mikrocirkulacije kože, ispitivana LDF-om i PORH testom, pogoršala u skupini ispitanica na HS prehrani, dok u skupini djevojaka na LS prehrani nije bilo značajne promjene (36). U našoj studiji, reaktivnost mikrocirkulacije kože, ispitivana također LDF-om i PORH testom, pogoršala se kod mladih muških ispitanika nakon provedenoga protokola, što je u skladu s rezultatima dobivenim prethodno navedenim istraživanjem na ženskom spolu.

U istraživanju rađenom na mladim zdravim muškarcima, 5 dana HS prehrane rezultiralo je smanjenom endotelnom funkcijom. Ispitivanje protoka vršeno je putem pletizmografije uz intraarterijsku uporabu ACh i SNP, te je endotel ovisan odgovor na ACh nakon HS prehrane bio smanjen, dok endotel neovisan odgovor na SNP nije bio značajno promijenjen. S druge strane, u navedenom istraživanju zamijećen je porast sistoličkog tlaka za 4 % (18). U ovom istraživanju kratkotrajna HS dijeta nije imala značajan utjecaj na krvni tlak mladih muškaraca, no uzrokovala je iste promjene endotelne vazodilatacije u odgovoru na ACh i SNP.

Istraživanje rađeno na mladim zdravim ženama, pokazalo je da tjedan dana HS prehrane uzrokuje značajno smanjenje FMD brahijalne arterije, ukazujući na štetan učinak iste na funkciju endotela. Utjecaj soli na mikrocirkulaciju proučavan je na arteriolama izoliranim iz potkožnog masnog tkiva ispitanica. Vazodilatacija arteriola u odgovoru na ACh i protokom posredovanu dilataciju nije bila značajno promijenjena nakon HS prehrane kod žena. Uz primjenu inhibitora NOS, N-nitro-L-arginin metil estera (L-NAME), kod ispitanica je značajno smanjen protokom inducirana vazodilatacija (engl. *flow induced dilation*, FID) i AChID u izoliranim arteriolama, što sugerira da je HS prehrana utjecala na o NO ovisnu komponentu dilatacije u odgovoru na ACh i FID (34). S druge strane, u istraživanju koje je obuhvatilo normotenzivne pripadnike obaju spolova, HS prehrana također nije imala utjecaja na vazodilatacijski odgovor na ACh kod žena, ali ni kod muškaraca, no nakon inhibicije NOS

N(G)-monometil-l-argininom (L-NMMA), rezultati su pokazali da je HS prehrana uzrokovala značajno smanjenje u vazodilatacijskom odgovoru na ACh kod muškaraca, ali ne i kod žena, što sugerira da postoje razlike u promjenama NO ovisne vazodilatacije u odgovoru na HS prehranu ovisne o spolu, te da su mladi muškarci potencijalno osjetljiviji u slučaju endotelne produkcije NO u odgovoru na prehranu bogatu solju (44).

U usporedbi s navedenim istraživanjima rezultati ove studije pokazali su da je dilatacija uzrokovana iontoforezom ACh statistički značajno smanjena nakon HS protokola, odnosno da je HS prehrana dovela do oštećenja endotel ovisne vazodilatacije kod mladih zdravih muškaraca. S druge strane, dilatacija uzrokovana iontoforezom SNP nije bila statistički značajno promijenjena nakon HS protokola, što se podudara s nalazom istraživanja prema kojemu, u obama spolovima, kratkotrajna HS prehrana nije utjecala na endotel neovisnu dilataciju.

Studija koja je proučavala utjecaj HS prehrane na endotelnu disfunkciju mladih zdravih pripadnika obaju spolova, pokazala je da i kod muških i kod ženskih ispitanika HS prehrana smanjuje FMD brahijalne arterije, no više kod muškaraca, sugerirajući da je kod pripadnika muškog spola dilatacija ovisna o endotelu osjetljivija na učinak soli (43).

Ova studija ukazala je na nedvojben štetan utjecaj soli na endotel i mikrocirkulaciju, potvrđujući da prehrana bogata solju ima štetan utjecaj ne samo na osobe s razvijenom kliničkom slikom neke od kardiovaskularnih bolesti i njihovih komplikacija, nego i na mlade, zdrave osobe. Nalaz oštećenja mikrocirkulacije kod mladih zdravih osoba, bez utjecaja na krvni tlak, govori u prilog ulozi soli kao nezavisnom čimbeniku nastanka širokog spektra kardiovaskularnih bolesti, ne samo hipertenzije. U kombinaciji s nalazima drugih istraživanja, ističe moguće, o spolu ovisne, razlike patofiziologije nastanka kardiovaskularnih bolesti.

Ovi nalazi također govore u prilog važnosti pridržavanja već navedenih smjernica za unos soli, ne samo hipertenzivnih osoba, već i zdravih pojedinaca, mlađe životne dobi, te se ističe uloga LS prehrane kao mjere primarne prevencije nastanka arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti.

# 7. ZAKLJUČAK

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

- Tjedan dana prehrane s visokim udjelom soli uzrokovao je pogoršanje mikrovaskularne reaktivnosti kože mladih zdravih muškaraca, koja se očitovala smanjenom postokluzivnom hiperemijom i vazodilatacijom ovisnom o endotelu u mikrocirkulaciji kože.
- Tjedan dana prehrane s visokim udjelom soli nije uzrokovao promjene u vazodilataciji mikrocirkulacije kože neovisnoj o endotelu kod zdravih mladih muškaraca.
- Promjene u mikrovaskularnoj reaktivnosti i endotelnoj funkciji mikrocirkulacije kože uslijed prehrane s visokim udjelom soli očito su neovisne o promjenama krvnog tlaka i sastava tijela kod zdravih mladih normotenzivnih muškaraca.

## 8. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA.** Cilj je studije ispitati utjecaj kratkotrajne dijete s visokim udjelom soli na reaktivnost mikrocirkulacije, hemodinamske parametre i sastav tijela u mladih zdravih muškaraca.

**USTROJ STUDIJE.** Nerandomizirani kontrolirani klinički pokus.

**ISPITANICI I METODE.** Studijom je obuhvaćeno 20 ispitanika, mladih zdravih muškaraca. Ispitanici su podvrgnuti dijetnom protokolu te su 7 dana proveli na niskoslanoj dijeti, potom 7 dana na visokoslanoj dijeti. Prije i poslije dijetnog protokola određeni su BMI, WHR, hemodinamski parametri, mjeren je protok LDF metodom u kombinaciji s postokluzivnom reaktivnom hiperemijom te su analizirani uzorci venske krvi i 24-satnog urina.

**REZULTATI.** Nije bilo značajne promjene BMI-a i WHR-a prije i nakon HS dijete. Promjene u 24-satnom urinu potvrdile su pridržavanje protokola. Nije bilo značajne promjene krvnog tlaka i pulsa prije i nakon protokola. HS prehrana uzrokovala je značajno smanjenje reaktivnosti mikrocirkulacije kože u PORH-1 i PORH-2 testu. AChID je značajno smanjena nakon HS protokola.

**ZAKLJUČAK.** Jedan tjedan prehrane s visokim udjelom soli izazvao je pogoršanje postokluzivnoga hiperemičnog protoka krvi te endotel-ovisne vazodilatacije u mikrocirkulaciji kože neovisno o promjeni krvnog tlaka i sastava tijela u zdravih mladih muškaraca.

**KLJUČNE RIJEČI.** endotel; mikrocirkulacija; visok unos soli

## 9. SUMMARY


### THE EFFECT OF SHORT TERM HIGH SALT DIET ON BODY COMPOSITION AND VASCULAR REACTIVITY ON SKIN MICROCIRCULATION IN HEALTHY YOUNG MEN

**OBJECTIVES.** The aim of the study was to investigate the effect of a short-term high salt diet on the reactivity of microcirculation, hemodynamic parameters and body composition in young healthy men.

**STUDY DESIGN.** Non-randomized controlled trial.

**PARTICIPANTS AND METHODS.** The study included 20 young healthy men. Subjects underwent a diet study consisting of 7 days of low salt diet and 7 days of high salt diet. Before and after the dietary protocol, BMI, WHR, hemodynamic parameters were determined, flow rate was measured by the LDF method in combination with post-occlusive reactive hyperemia and venous blood, 24-hour urine samples were analyzed as well.

**RESULTS.** There was not any significant change in BMI and WHR before and after the HS diet. Changes in 24h urinary sodium confirmed compliance with the protocol. There was not any significant change in blood pressure and heart pulse before and after the protocol. HS diet caused a significant reduction in the reactivity of microcirculation of the skin in the PORH-1 and PORH-2 assays. AChID was significantly reduced after the HS protocol.

**CONCLUSION.** 7-days HS loading induced significant impairment of post-occlusive reactive hyperemia and endothelium-dependent vasodilation in skin microcirculation, without changes in blood pressure and body composition in young healthy men.


**KEYWORDS.** endothelium; high salt intake; microcirculation

## 10. LITERATURA


1. Donnell MJO, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease : why are the data inconsistent ? Eur Hear J. 2013;34(14):1034–40.
2. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Hum Hypertens. 2009;23(6):363–84.
3. Choi HY, Park HC, Ha SK. Salt sensitivity and hypertension: A paradigm shift from kidney malfunction to vascular endothelial dysfunction. Electrolyte Blood Press. 2015;13(1):7–16.
4. World Health Organization.Guideline: Sodium intake for adults and children. 2012. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77985/1/9789241504836_eng.pdf?ua=1&ua=1. Datum pristupa: 10.06.2017.
5. He FJ, Jenner KH, Macgregor GA. WASH — World Action on Salt and Health. Kidney Int. 2010;78(8):745–53.
6. He FJ, Macgregor GA. Reducing Population Salt Intake — Time for Global Action. J Clin Hypertens. 2015;17(1):10–3.
7. Đurić J, Vitale K, Paradinović S, Jelaković B. Unos kuhinjske soli i arterijski tlak u općoj populaciji. Hrvat časopis za prehrambenu Tehnol Biotehnol i Nutr. 2011;6(3–4):141–7.
8. Vlada Republike Hrvatske. Strateški Plan Za Smanjenje Prekomjernog Unosa Kuhinjske Soli U Republici Hrvatskoj 2015. – 2019. 2015. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/11/Strate%C5%A1ki-plan-za-smanjenje-prekomjernog-unosa-kuhinjske-soli-u-RH-2015.-2019..pdf. Datum pristupa: 10.06.2017.
9. World Health Organization. Effect of reduced sodium intake on blood pressure, renal function, blood lipids and other potential adverse effects. 2012. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79325/1/9789241504911_eng.pdf. Datum pristupa: 12.06.2017.
10. World Health Organization. Effects of reduced sodium intake on cardiovascular disease, coronary heart disease and stroke. 2012. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79322/1/9789241504904_eng.pdf. Datum pristupa: 10.06.2017.
11. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K i sur. Global disparities of hypertension prevalence and control. Circulation. 2016;134(6):441–50.

12. Weinberger MH. Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans. J Clin Hypertens (Greenwich). 2001;4(4):274–6.
13. Drenjančević-Perić I, Jelaković B, Lombard JH, Kunert MP, Kibel A, Gros M. High-salt diet and hypertension: Focus on the renin-angiotensin system. Kidney Blood Press Res. 2011;34(1):1–11.
14. Farquhar WB, Edwards DG, Jurkovitz CT, Weintraub WS. Dietary sodium and health: More than just blood pressure. J Am Coll Cardiol. 2015;65(10):1042–50.
15. Guyton AC. Blood Pressure Control Special Role of the Kidneys and Body Fluids. Science (80- ). 1991;252(5014):1813–6.
16. Kinsman BJ, Simmonds SS, Browning KN, Stocker SD. Organum Vasculosum of the Lamina Terminalis Detects NaCl to Elevate Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure. Hypertension. 2017;69(1):163–70.
17. Stupin A, Drenjancevic I, Rasic L, Cosic A, Stupin M. A Cross-Talk between the Renin-Angiotensin and Adrenergic Systems in Cardiovascular Health and Disease 1. Southeast Eur Med J. 2017;1(1):90–107.
18. Tzemos N, Lim PO, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adverse cardiovascular effects of acute salt loading in young normotensive individuals. Hypertension. 2008;51(6):1525–30.
19. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological holy grail or fool's gold? QJM. 2000;93(7):425–31.
20. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1986;6(2):166–9.
21. de Wardener H, MacGregor G. Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. J Hum Hypertens. 2002;16(4):213–23.
22. Greaney JL, DuPont JJ, Lennon-Edwards SL, Sanders PW, Edwards DG, Farquhar WB. Dietary sodium loading impairs microvascular function independent of blood pressure in humans: role of oxidative stress. J Physiol. 2012;590(21):5519–28.
23. Lüscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. Annu Rev Med. 1993;44:395–418.
24. Drenjancevic-Peric I, Frisbee JC, Lombard JH. Skeletal muscle arteriolar reactivity in SS.BN13 consomic rats and dahl salt-sensitive rats. Hypertension. 2003;41(5):1012–5.
25. Zhu J, Drenjancevic-Peric I, McEwen S, Friesema J, Schulta D, Yu M i sur. Role of superoxide and angiotensin II suppression in salt-induced changes in endothelial Ca2+

signaling and NO production in rat aorta. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291(2):H929–38.

26. Zhu J, Mori T, Huang T, Lombard JH. Effect of high-salt diet on NO release and superoxide production in rat aorta. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286(2):H575–83.
27. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 1988;333(6174):664-6.
28. Štraus B. Dušikov oksid i njegove funkcije. Biochem Medica. 1996;1:13–21.
29. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(1):4–18.
30. Cosic A, Jukic I, Stupin A, Mihalj M, Mihaljevic Z, Novak S i sur. Attenuated flow-induced dilatation of middle cerebral arteries is related to increased vascular oxidative stress in rats on a short-term high salt diet. J Physiol. 2016;594(17):4917–31.
31. Drenjancevic-Peric I, Lombard JH. Reduced angiotensin II and oxidative stress contribute to impaired vasodilation in Dahl salt-sensitive rats on low-salt diet. Hypertension. 2005;45(4):687–91.
32. Durand MJ, Lombard JH. Low-dose angiotensin II infusion restores vascular function in cerebral arteries of high salt-fed rats by increasing copper/zinc superoxide dimutase expression. Am J Hypertens. 2013;26(6):739–47.
33. Dupont JJ, Greaney JL, Wenner MM, Lennon-Edwards SL, Sanders PW, Farquhar WB i sur. High dietary sodium intake impairs endothelium-dependent dilation in healthy salt-resistant humans. J Hypertens. 2013;31(3):530–6.
34. Cavka A, Jukic I, Ali M, Goslawski M, Bian JT, Wang E i sur. Short-term high salt intake reduces brachial artery and microvascular function in the absence of changes in blood pressure. J Hypertens. 2016;34(4):676–84.
35. Liu F-Q, Mu J-J, Liu Z-Q, Shi D-C, Huang Q, Yuan Z-Y i sur. Endothelial dysfunction in normotensive salt-sensitive subjects. J Hum Hypertens. 2012;26(4):247–52.
36. Cavka A, Cosic A, Jukic I, Jelakovic B, Lombard JH, Phillips SA i sur. The role of cyclo-oxygenase-1 in high-salt diet-induced microvascular dysfunction in humans. J Physiol. 2015;593(24):5313–24.
37. Eriksson S, Nilsson J, Sturesson C. Non-invasive imaging of microcirculation : a technology review. Med Devices Evid Res. 2014;7:445–52.

38. Cracowski J-L, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. Trends Pharmacol Sci. 2006;27(9):503–8.
39. Huxley VH. Sex and the cardiovascular system: the intriguing tale of how women and men regulate cardiovascular function differently. Adv Physiol Educ. 2007;31(1):17–22.
40. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. 2016. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/02/Ljetopis_2015_IX.pdf**.** Datum pristupa: 15.06.2017.
41. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R i sur. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. 2017. Dostupno na: http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/2452. Datum pristupa: 15.06.2017.
42. Miller VM. Sex-based differences in vascular function. Womens Health (Lond Engl). 2010;6(5):737–52.
43. Lennon-Edwards S, Ramick MG, Matthews EL, Brian MS, Farquhar WB, Edwards DG. Salt loading has a more deleterious effect on flow-mediated dilation in salt-resistant men than women. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(9):990–5.
44. Eisenach JH, Gullixson LR, Kost SL, Joyner MJ, Turner ST, Nicholson WT. Sex differences in salt sensitivity to nitric oxide dependent vasodilation in healthy young adults. J Appl Physiol. 2012;112(6):1049–53.
45. McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. BMJ. 1999;319(7205):312–5.
46. Kwan MWM, Wong MCS, Wang HHX, Liu KQL, Lee CLS, Yan BPY i sur. Compliance with the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet: A systematic review. PLoS One. 2013;8(10):4–11.
47. Rašić L, Čavka A, Bari F, Drenjančević I. Reproducibility of post-occlusion reactive hyperaemia assessed by laser Doppler flowmetry in young healthy women. Period Biol. 2014;116(1):77–82.
48. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: Implications for public health. Int J Epidemiol. 2009;38(3):791–813.
49. Anderson CAM, Appel LJ, Okuda N, Brown IJ, Chan Q, Zhao L i sur. Dietary Sources of Sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, Women and Men Aged 40 to 59 Years: The INTERMAP Study. J Am Diet Assoc. 2010;110(5):736–45.

50. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications. Am J Clin Nutr. 1997;65(2):626S–642S.
51. Wang M, Moran AE, Liu J, Qi Y, Xie W, Tzong K i sur. Effect of Dietary Salt Restriction on Blood Pressure in Chinese Adults: a Meta-Analysis. Glob Hear. 2015;10(4):291–9.
52. Joannides R, Bellien J, Thuillez C. Clinical methods for the evaluation of endothelial function - a focus on resistance arteries. Fundam Clin Pharmacol. 2006;20(3):311–20.
53. Lenasi H. Microcirculation Revisited - From Molecules to Clinical Practice. 1. izd. Rijeka; InTech; 2016.

## 11. ŽIVOTOPIS

Ema Alispahić, studentica 6. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij Medicine

Cara Hadrijana 10E

Tel. +385-31-51-28-00

Datum i mjesto rođenja:

21. 3. 1993., Osijek

Kućna adresa:

Osječka 16, 32270 Županja

Tel. +385-98-287-032

E-mail: ema.alispahic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2007. – 2011. Gimnazija Županja

2011. – 2017. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

OSTALE AKTIVNOSTI:

Kolovoz, 2014.: Međunarodna razmjena studenata medicine u Hospital da Cruz Vermelha u Curitibi, Brazil.

Kolovoz, 2015.: Stručna praksa iz psihijatrije u Psihijatrijskoj bolnici „Sveti Ivan“ u Zagrebu.

Kolovoz, 2016.: Međunarodna razmjena studenata medicine u Hospital de Santa Maria u Lisabonu, Portugal.

Ožujak, 2017.: Pasivno sudjelovanje na kongresu „AIMS Meeting“ u Lisabonu, Portugal.

ZNANSTVENE PUBLIKACIJE:

1. Stupin, Ana; Rašić, Lidija; Alispahić, Ema; Ćosić, Anita; Stupin, Marko; Jukić, Ivana; Drenjančević, Ines. Acute salt loading affects post-occlusive reactive hyperemia in skin microcirculation independently of blood pressure changes in young healthy men // Journal of Vascular Research, Karger, 2017. ESM-EVBO 2017. 2nd Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) and European Vascular Biology Organisation (EVBO). Geneva, Švicarska, 29.05.-01.06.2017. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)