

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.12-008.331.1-053.2+

616-056.52-056.57-053.2

COJOCARI SVETLANA

**IMPLICĂRI CLINICO-GENETICE LA COPIII HIPERTENSIVI
CU DEREGLĂRI METABOLICE SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI**

321.03 – CARDIOLOGIE

Autoreferatul
tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2016

Teza a fost elaborată în laboratorul „Cardiologie pediatrică”, IMSP Institutul de Cardiologie

Conducător științific: **Mătrăgună Nelea**, doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Consultant științific: **Barbacar Nicolae**, doctor habilitat în științe biologice, profesor cercetător
Referenți oficiali: **Cobeț Valeriu**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Carauș Alexandru, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător, IMSP Institutul de Cardiologie

Componența Consiliului științific specializat:

Popovici Mihail **președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, academician al AȘM
Stamati Adela **secretar științific**, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
Curocichin Ghenadie doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Revenco Ninel doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, IP USMF „Nicolae Testemițanu”
David Lilia doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător, IMSP Institutul de Cardiologie

Susținerea va avea loc la 25 martie 2016, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului științific specializat D 51.321.03-08 din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie (MD-2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu 20, et.3, sala de conferințe).

Teza de doctor în științe medicale și autoreferatul lucrării pot fi consultate la biblioteca IMSP Institutul de Cardiologie, str. Testemițanu, 20 și la pagina web a CNAA (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la data de 22 februarie 2016.

Secretar științific al Consiliului științific specializat,
Stamati Adela
doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Conducător științific,
Mătrăgună Nelea
doctor în științe medicale, conferențiar cercetător

Consultant științific,
Barbacar Nicolae
doctor habilitat în științe biologice, profesor cercetător

Autor
Cojocari Svetlana

© Cojocari Svetlana, 2016

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Interesul științific pentru hipertensiunea arterială esențială (HTA) la copil a sporit, în special în ultimul deceniu, deoarece se atestă o scădere a pragului de debut sub vârsta de 10 ani, precum și o prevalență în creștere a acestei afecțiuni, condiționată în mare parte de pandemia de obezitate la nivel mondial [1]. O revizuire sistemică a literaturii de specialitate (n=122 053 copii) a consemnat, că 9,6% din fetițe și 13,0% din băieți sunt hipertensivi ($p<0,01$) [2]. În paralel cu tendințele epidemiologice actuale ale principalilor factori constituenți ai sindromului metabolic (SM), se observă și o creștere a prevalenței acestuia la copii. Conform unei evaluări recente asupra literaturii de specialitate (n=378 studii, anii 2003-2013), prevalența SM este de 11,9% la copiii supraponderali și de 29,2% la cei obezi [3].

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare

HTA rămâne la ora actuală una din cele mai importante probleme pe agenda politicilor de sănătate la nivel mondial și un factor de risc major pentru morbiditatea cardiovasculară la adult, numeroase studii relevând și „*fenomenul de tracking*” - de persistență a HTA din copilărie până la maturitate [4,5]. Acest fapt impune diagnosticul precoce al factorilor de risc și identificarea HTA la etape preclinice prin noi biomarkeri non-invazivi. Deși pe parcursul anilor s-au efectuat unele cercetări, HTA la copii reprezintă o continuă provocare în procesul cunoașterii și o direcție deosebit de incitantă și actuală.

Asocierea dintre obezitate și HTA a fost raportată de numeroase studii, realizate la diverse grupuri etnice și rasiale, care au stabilit valori tensionale mai mari și/sau o prevalență mai înaltă a HTA la copiii obezi, comparativ cu cei normoponderali [6-13]. În ultimele decenii s-a relevat capacitatea celulei adipoase de a secreta cca 50 substanțe biologice active (adipokine), cu rol de reglare a valorilor tensionale, insulinoresistenței, sațietății, inflamației, funcției endoteliale *etc.* Descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenetice între factorii constituenți ai SM. De altfel, identificarea adipokinelor pe punctul de biomarkeri, care cuantifică activitatea metabolică a țesutului adipos, constituie calea cea mai oportună de a defini un fenotip de obezitate relevant pentru riscul cardiovascular [14-17]. Însă, mecanismele care stau la baza acestui fenomen nu sunt pe deplin definitive.

Sunt explorate insuficient și așa domenii cum ar fi impactul factorului de risc genetic, în special importanța diferitor variante polimorfe ale genelor implicate în realizarea HTA și SM, precum și interrelația dintre factorii de risc genetici și modificabili întru manifestarea acestui risc. Se cunosc cca 150 de gene polimorfismul cărora poate contribui în modularea HTA și a SM. Polimorfismul genelor sistemului renină-angiotensină (SRA) și ale oxid nitric sintazei endoteliale (NOS₃) sunt mai intens studiate sub acest aspect la populația adultă [18-21]. La copii există doar cercetări limitate, vizând cohorte reduse, din care se deduc adesea rezultate contradictorii, datorate în parte

eterogenității genetice și de mediu a diferitor grupuri etnice [22-29]. Cât privește Republica Moldova, studiile de acest gen la copii lipsesc.

Toate cele enunțate mai sus validează importanța și actualitatea studiului efectuat, axat pe o abordare mai largă a copilului supraponderal și obez, ceea ce ar permite diagnosticul precoce al HTA și SM, descifrarea mai subtilă a mecanismelor bolii, reușind și stabilirea unui „*profil patogenic individual*”, care translat în măsuri profilactice să reducă șansele de instalare a acestor patologii.

Scopul studiului a constat în estimarea particularităților clinico-genetice și a dereglărilor hormonal-metabolice la copiii hipertensivi supraponderali și obezi.

Obiective studiului: 1) Estimarea factorilor prenatali și comportamentali care condiționează riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale; 2) Identificarea dereglărilor metabolice și aprecierea nivelului seric al leptinei, adiponectinei, markerilor proinflamatorii (TNF- α , hs-PCR) la copiii hipertensivi; 3) Determinarea frecvenței sindromului metabolic la copiii înrolați în cercetare și a particularităților clinico-biochimice inerente acestui grup de pacienți; 4) Estimarea informativității markerilor molecular-genetici pentru determinarea riscului genetic al hipertensiunii arteriale; 5) Aprecierea frecvenței polimorfismului genelor ECA, AGTR1, NOS₃ și a dereglărilor definite de acestea la probanții înrolați în cercetare și părinții acestora; 6) Identificarea relațiilor dintre portajul polimorfismului genelor analizate cu componentele sindromului metabolic, nivelul adipokinelor și al markerilor proinflamatorii.

Metodologia cercetării științifice. Pentru a atinge obiectivele propuse am utilizat metoda de anchetare, examenul clinic obiectiv, explorări biochimice (parametrii metabolismului lipidic, glucidic, biomarkerii serici ai inflamației, acidul uric, leptina, adiponectina) și molecular genetici (determinarea polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃). SM s-a stabilit în conformitate cu recomandările Federației Internaționale de Diabet (*IDF, 2007*). Analiza statistică a inclus metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Noutatea și originalitatea științifică. S-a realizat în premieră un studiu clinico-genetic grație căruia s-au obținut date noi cu privire la factorii contribuabili în realizarea HTA și a SM la copii. Pentru prima dată, pentru estimarea riscului genetic al HTA și al perturbanțelor metabolice prezente la copilul supraponderal și obez, s-a determinat polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃, obținându-se dovezi inedite despre implicarea acestora în realizarea atât a HTA, cât și a SM, studiul antrenând copiii înrolați în cercetare și părinții acestora. A fost demonstrat rolul unor biomarkeri metabolici ca: acidul uric, leptina, adiponectina, TNF- α și hs-PCR în identificarea la etape preclinice a HTA și SM la copilul supraponderal și obez. A fost estimată rata SM printre copiii înrolați în cercetare și a fost demonstrată utilitatea modelului homeostatic HOMA IR de apreciere indirectă a insulinorezistenței la copii.

Problema științifică soluționată constă în stabilirea unui complex coerent de factori de risc cu determinism hipertensiv, inclusiv genetici și biomarkeri metabolici la copilul supraponderal și obez,

identificarea cărora va contribui la optimizarea stratificării riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, fapt ce va permite reducerea numărului de copii cu HTA și SM, care sunt la moment pe un trend ascendent.

Semnificația teoretică. A fost demonstrat rolul unui vast spectru de factori de risc (prenatali, comportamentali), inclusiv genetici, care se implică în realizarea HTA și a SM la copilul supraponderal și obez. Cercetările de program în substratul definitoriu al afectului, cum ar fi: insulina serică, indicele HOMA IR, acidul uric, markerii molecular-genetici (polimorfismul genelor ECA, AGTR 1 și NOS₃), inflamației subclinice (hs-PCR, TNF- α), adipokinele (leptina, adiponectina) - ca markeri timpurii ai HTA și SM, au adus noi argumente științifice și au sugerat principii clare de ordonare a unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă.

Valoarea aplicativă a lucrării: Sugestiile de optimizare a diagnosticului HTA și a SM la copiii supraponderali și obezi prin determinarea factorilor de risc, polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃, rezistenței la insulină, biomarkerilor plasmatici (acidul uric, leptina, adiponectina, TNF- α , hs-PCR), de comun cu implementarea în practică a criteriilor IDF, vor facilita diagnosticul la etape preclinice, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, reușind astfel și perfecționarea programului de estimare a riscului cardiovascular și, eventual, a riscului condiționat genetic.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Din complexul factorilor de risc cu determinism hipertensiv, în cercetarea efectuată, prin analiza discriminantă, s-au evidențiat în ordine descrescătoare: hiperuricemia, stresul cronic, antecedentele familiale de HTA, masa mică la naștere, HTA în sarcină, hipo-HDL colesterolemia, fumatul pasiv în timpul gravidității, obezitatea abdominală, hs-PCR majorată - acești factori vor prognoza dezvoltarea HTA în 82,4% din cazuri și absența acesteia în 89,1%.
2. Sindromul metabolic (*după IDF, 2007*) s-a diagnosticat la 21,1% din copiii incluși în cercetare, dintre care 63,0% au avut o vârstă mai mare de 16 ani, iar 67,4% au fost de genul feminin. La copiii cu SM pe lângă obezitatea abdominală, dintre componentele acestuia, a predominat - HTA și hipo-HDL colesterolemia.
3. Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS₃ la copii și părinții s-a asociat, în cercetarea efectuată, cu un risc sporit de realizare a HTA, un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, hiperinsulinemie/insulinorezistență și hiperuricemie.
4. Corelația negativă a adiponectinei serice cu markerii inflamației sistemice, demonstrată de prezentul studiu, sugerează că hipoadiponectinemia se asociază cu nivele serice sporite ale markerilor proinflamatorii la copiii supraponderali și obezi, contribuie la dezvoltarea inflamației cronice sistemice și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.
5. Conform rezultatelor cercetării, hipoadiponectinemia și hiperleptinemia au avut o relație consecventă cu SM în ansamblu, cât și cu componentele acestuia, ceea ce indică că aceste

adipokine au un rol important în dezvoltarea HTA și SM la copiii supraponderali/obezi și pot servi drept biomarkeri ai acestuia.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică a laboratorului științific „Cardiologie pediatrică” al IMSP Institutul de Cardiologie, a serviciilor specializate de la IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „V. Ignatenco” și în secția de endocrinologie a Spitalului Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de nivel național și internațional: Congresul V al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova, 2009; Conferința științifico-practică „Hipertensiunea arterială și obezitatea la copii”, Chișinău, 2009; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiologie”, în cadrul Expoziției Internaționale Specializate MoldMEDIZIN and MoldDENT, Chișinău, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014; Al 9-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, România, Oradea, 2011; Conferința științifico-practică „Actualități în cardiopediatrie”, Chișinău, 2011; Al 10-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, România, Cluj-Napoca, 2012; A V-a conferință științifico-practică de la Sanct-Petersburg, Rusia, 2012; Al 11-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Iași, România, 2013; Congresul V al Federației Pediatriilor Țărilor CSI; Congresul VI al pediatriilor și neonatologilor din Republica Moldova, Chișinău, 2013; Науково-практична конференція з міжнародною участю присвячена пам'яті акад. Б.Я. Резника. Odessa, Ucraina, 2014; Conferința națională de pediatrie, București, 2014.

Materialele tezei au fost aprobate la ședința comună a laboratorului științific „Cardiologie pediatrică” și departamentului „Hipertensiuni arteriale” ale IMSP Institutul de Cardiologie din 9 octombrie 2015 (proces verbal nr.10); la ședința Seminarului Științific de Profil, specialitatea „Cardiologie și cardiochirurgie” (Cardiologie 321.03.) din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, din 24 noiembrie 2015 (proces verbal nr.7).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 34 de lucrări științifice, inclusiv 4 articole în reviste de circulație internațională, 11 articole în reviste naționale recenzate, 1 articol în culegeri științifice naționale, 18 comunicări rezumative incluse în materialele congreselor internaționale, 10 din publicațiile menționate sunt de monoautor.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 150 pagini de text de bază și include introducere, 5 capitole, după care urmează sinteza rezultatelor, concluziile generale, recomandările practice, bibliografie din 345 titluri și 3 anexe. Materialul iconografic conține 51 de tabele și 22 figuri.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, supraponderabilitate, obezitate, factori de risc, polimorfism genetic, genotip, adipokine, citokine, sindrom metabolic, copii

CONȚINUTUL TEZEI

1. INTERPRETĂRI MODERNE VIZAVI DE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ ȘI SINDROMUL METABOLIC LA COPII

Acest capitol reflectă sinteză datelor literaturii de specialitate cu referire la problematica domeniului de interes investigational în abordarea copilului hipertensiv. Sunt prezentate estimările epidemiologice ale HTA în populația pediatrică la nivel mondial, opiniile diferitor cercetători cu referire la impactul factorilor de risc prenatali, comportamentali și genetici. Sunt analizate ipotezele etiopatogenice ale maladiei bazate pe suportul științific contemporan - „*tandemul hipertensiune-obezitate*”, rolul acidului uric, implicarea adipokinelor și citokinelor proinflamatorii. Un subcapitol aparte este dedicat SM, fiind urmărită succint evoluția conceptelor despre SM, criteriile diagnostice și unele aspecte epidemiologice ale acestuia.

2. MATERIALUL ȘI METODELE DE CERCETARE

Cercetarea s-a efectuat în câteva etape. Inițial în studiu au fost incluși 325 copii (lotul general), **criteriile de bază** au fost vârsta de 10-18 ani, prezența supraponderabilității sau obezității și a consimțământul informat al părinților copilului de a participa în cercetare. La etapa a doua a cercetării în rezultatul trierii, aplicând criteriile de includere/excludere, s-au selectat 218 copii supraponderali și obezi, care au constituit lotul general de cercetare. **Criteriile de includere:** copiii diagnosticați cu forme primare de supraponderabilitate/obezitate și cu hipertensiune arterială esențială. **Criteriile de excludere:** copiii cu prehipertensiune arterială; cu forme secundare de HTA și obezitate, confirmate prin examene de specialitate; copiii care au suportat un proces infecțios acut sau acutizarea unei maladii cronice în ultimele 6-8 săptămâni. Pentru unii indicatori biochimici, pentru care nu sunt stabilite normative certe la copii, a fost selectat un lot martor din 50 copii (normotensivi și normoponderali) de vârstă similară - câte 25 (50%) în fiecare categorie de vârstă (26 băieți și 24 fete), fără anamneză heredo-familială de maladii cardiovasculare, obezitate și DZ tip II. Acest lot a avut și menirea identificării genei de risc privind expresia ECA, AGTR1 și NOS₃.

Am insistat să efectuăm o cât mai amplă caracteristică medico-socială a familiei, analizând nocivitățile familiale și ale copilului, factorii de risc prenatali și postnatali din primul an de viață a copilului. Pentru examinarea pluridimensională a factorilor de risc și a perturbanțelor metabolice prezente la copiii supraponderali și obezi a fost testat polimorfismul unor gene (ECA, AGTR1, NOS₃), considerate ca având implicații patogenice atât în HTA, cât și în SM, cercetările antrenând copiii înrolați în studiu (n=120 - lot de cercetare; n=50 - lot martor) și părinții acestora. Cercetarea a fost suplimentată cu determinarea unor biomarkeri metabolici ca: acidul uric, leptina, adiponectina și biomarkerii serici ai inflamației - TNF- α și hs-PCR. De asemenea, s-a apreciat nivelul seric al insulinei și s-a calculat indicele HOMA IR. Drept valori de referință

pentru insulina serică au servit: < 15 μ U/ml - normale, 15-20 μ U/ml - *borderline*, > 20 μ U/ml - majorate [Williams CL *et al.* 2002]. Indicele HOMA IR s-a calculat prin formula: insulina á jeun (μ U/ml) x glicemia á jeun (mmol/l)/22,5 [Hrebicek J., 2002, Козловой Л.В., 2008]. Drept valori de referință pentru indicele HOMA IR s-au considerat: < 2,5 - normale, 2,5-3,5 - *borderline*, > 3,5 - insulinorezistență [Keskin M. *et al* 2005; Tresaco B. *et al* 2005]. Pentru diagnosticul SM s-au utilizat criteriile *IDF*, 2007.

3. FACTORI DE RISC ȘI IMPLICĂRI CLINICO-GENETICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

3.1. Caracteristica clinică comparată a loturilor de cercetare

Lotul general de cercetare, constituit din 218 copii supraponderali și obezi, s-a divizat în 2 loturi în funcție de valorile tensionale: lotul I - 108 copii hipertensivi (vârsta medie 14,72 \pm 0,199 ani), inclusiv 57 (52,78%) băieți și 51 (47,22%) fetițe. Lotul II - 110 copii normotensivi (vârsta medie 13,88 \pm 0,268 ani), inclusiv 58 (52,73%) băieți și 52 (47,27%) fetițe. Loturile cercetate nu s-au deosebit statistic în funcție de vârstă și gen, însă copiii hipertensivi s-au remarcat printr-un grad mai avansat de obezitate ($\chi^2=12,476$; $p<0,01$). Acuzele invocate mai frecvent de copiii hipertensivi la internare au fost: cefalee (81,48%), vertijuri (70,37%), cardialgii (43,52%), nausee (32,41%), epistaxis (30,56%), acufene (27,78%), vome (12,04%), lipotimii (10,19%) și bufeuri de căldură (8,33%).

3.2. Analiza factorilor de risc comportamentali

În baza studiului efectuat s-a constatat, că majoritatea copiilor supraponderali/obezi, atât hipertensivi, cât și normotensivi, sunt sedentari și au o cultură alimentară deficientă ($p<0,05$). Printre riscurile de impact la copiii hipertensivi s-au remarcat: stresul cronic familial (42,59 vs 11,82%; $p<0,001$) și social (37,96 vs 8,18%; $p<0,001$), fumatul pasiv (39,81 vs 20,91%; $p<0,01$) și cel activ (24,07 vs 8,18%; $p<0,01$), consumul de alcool (8,33 vs 4,55%; $p>0,05$) și de băuturi energizante (9,26 vs 1,82%; $p<0,05$), ceea ce invocă necesitatea instruirii perseverente încă din perioada de copil pentru adoptarea unui stil de viață sănătos.

3.3. Studiarea factorilor de risc prenatali și postnatali din primul an de viață

S-a constatat, că 28 (25,93%) din mamele copiilor hipertensivi și numai 8 (7,27%) din mamele celor normotensivi au avut HTA până la sarcină, iar 11 (10,19%) din mamele copiilor hipertensivi au fost diagnosticate primar cu HTA pe parcursul sarcinii ($\chi^2=28,464$; $p<0,001$). Fumătoare pasive în timpul gravidității au fost mai frecvent mamele copiilor hipertensivi ($n=25$; 23,15%), decât cele ale copiilor normotensivi ($n=4$; 3,64%) ($\chi^2=17,989$; $p<0,001$). S-au născut prematur 23 (21,30%) din copiii hipertensivi și 7 (6,36%) din cei normotensivi. Copiii născuți prematur s-au remarcat prin cel mai mare IMC (31,6 \pm 0,82), circumferință abdominală (CA-

99,8±2,60 cm) și cele mai înalte valori ale tensiunii arteriale sistolice (TAS-150,1±5,02 mmHg) (Tabelul 1).

Tabelul 1. Vârsta gestațională prezentată în relație cu indicii obezității și hipertensiunea arterială

Variabile	<37 săptămâni			38-42 săptămâni			>42 săptămâni			F	p
	N	M	m	N	M	M	N	M	m		
IMC	30	31,6	0,82	161	28,8	0,30	27	28,6	0,47	7,51	<0,001
CA (cm)	30	99,8	2,60	161	89,1	0,87	27	90,1	2,20	10,81	<0,001
TAS	30	150,1	5,02	161	134,6	2,29	27	121,7	4,46	7,34	<0,001
TAD	30	76,2	1,10	161	75,2	0,53	27	74,4	1,29	0,48	>0,05

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdominală, TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică

Masa mică la naștere și alimentația artificială în primul an de viață, reprezintă alți factori de risc, care pot contribui la dezvoltarea ulterioară a excesului de greutate și a HTA. În cercetarea efectuată, 25 (23,15%) din copiii hipertensivi și doar 5 (4,55%) din cei normotensivi s-au născut cu greutatea mai mică de 2500 g. Prin metoda de analiză dispersională Anova s-a confirmat faptul că masa la naștere are certe repercusiuni în dezvoltarea ulterioară a excesului de greutate (F=4,15; p<0,01), în special a obezității abdominale (F=6,55; p<0,001) și HTA (F=5,80; p<0,001). Astfel, copiii cu masa cea mai mică la naștere au avut cel mai mare IMC (31,6±0,83), CA (100,2±2,42 cm) și cele mai înalte valori ale TAS (154,5±4,47 mm Hg) (Tabelul 2).

Tabelul 2. Masa la naștere relaționată cu indicii obezității și valorile tensionale

Masa la naștere (g)	IMC			CA (cm)			TAS (mm Hg)			TAD (mm Hg)		
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m
2000-2500	30	31,6	0,83	30	100,2	2,42	30	154,5	4,47	30	76,7	0,94
2500-3000	101	28,6	0,39	101	88,5	1,08	101	135,0	2,92	101	75,3	0,69
3000-3500	50	28,7	0,34	50	89,2	1,41	50	132,3	4,02	50	75,3	0,95
3500-4000	24	29,6	0,85	24	92,5	2,97	24	128,1	5,42	24	74,4	1,48
4000-4500	13	28,4	0,61	13	87,8	3,29	13	115,4	5,95	13	73,5	1,73
F	4,15			6,55			5,80			0,68		
p	<0,01			<0,001			<0,001			>0,05		

Tabelul 3. Tipul de alimentație în primul an de viață raportat la indicii obezității și valorile tensionale

Tipul/durata alimentației	IMC			CA (cm)			TAS (mm Hg)			TAD (mm Hg)			
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m	
Artificială	38	30,4	0,63	38	94,3	2,36	38	133,3	4,83	38	74,9	1,19	
Naturală (luni)	<3	20	31,1	1,62	20	93,7	3,07	20	135,3	6,47	20	77,0	1,11
	3-6	77	29,1	0,37	77	92,1	1,29	77	144,9	3,21	77	76,6	0,73
	>6	83	28,1	0,26	83	86,9	1,13	83	126,9	2,98	83	73,8	0,73
	F	5,62			4,90			5,51			3,02		
	p	<0,01			<0,01			<0,01			<0,05		

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică

Copiii alimentați artificial de la naștere, precum și cei care au primit o alimentație naturală cu durata mai mică de 6 luni, au prezentat un grad mai avansat de obezitate, în special

abdominală și valori mai elevate ale tensiunii arteriale. Din contra, copiii alimentați natural mai mult de 6 luni, au avut cele mai mici valori ale IMC ($28,1 \pm 0,26$), CA ($86,9 \pm 1,13$ cm), precum și cele mai mici nivele ale TAS ($126,9 \pm 2,98$ mmHg) (Tabelul 3).

Analiza selectivă discriminantă a factorilor de risc i-a evidențiat pe cei mai importanți (9 la număr), prin care s-au deosebit semnificativ copiii hipertensivi față de cei normotensivi. Aceștia au fost: hiperuricemia, stresul cronic, antecedentele familiale de HTA, masa mică la naștere, HTA în sarcină, hipo-HDL colesterolemia, fumatul pasiv în timpul gravidității, obezitatea abdominală și hs-PCR majorată. Analiza discriminantă folosind aceste 9 variabile, prezentate în tabelul 4, permite prognozarea HTA în 82,41% din cazuri și lipsa acesteia în 89,09% din cazuri.

Tabelul 4. Valoarea prognostică a complexului de factori de risc în dezvoltarea hipertensiunii arteriale

Factorii de risc		Supraponderali/obezi (N=218)	
		fără HTA N=110	cu HTA N=108
Titrele de acid uric ($\mu\text{mol/L}$)		305,48 \pm 6,04	380,62 \pm 7,06
Stres cronic	absent	80,00%	40,74%
	prezent	20,00%	59,26%
Istoric familial de hipertensiune arterială	absent	70,00%	26,85%
	rude de gr. I	11,82 %	31,48
	rude de gr. II	13,64%	18,52%
	rude de gr. I și II	4,55%	23,15%
Masa la naștere, g	2000-2500	4,55%	23,15%
	2500-3000	48,18%	44,44%
	3000-3500	23,64%	22,22%
	3500-4000	13,64%	8,33%
	4000-4500	10,00%	1,85%
Hipertensiune arterială în sarcină	absentă	92,73%	63,89%
	prezentă până la sarcină	7,27%	25,93%
	indusă de sarcină	-	10,19%
HDL-C (IDF, 2007)	normal	81,82%	56,48%
	diminuat	18,18%	43,52%
Fumat pasiv în timpul gravidității	prezent	96,36%	76,85%
	absent	3,64%	23,15%
Circumferința abdomenului, cm		87,82 \pm 1,04	93,63 \pm 1,21
hs-PCR, mg/l		1,98 \pm 0,10	3,13 \pm 0,10
Valoarea prognostică		89,09%	82,41%

3.4. Estimarea impactului factorului de risc genetic

Antecedente familiale de HTA, în ambele generații de rudenie, s-au consemnat mai frecvent la copiii hipertensivi față de cei normotensivi ($\chi^2=45,152$, $p<0,001$). Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei s-au repartizat astfel: genotipurile DD (51,61%) și ID (41,9%) cu o frecvență mai mare la copiii

supraponderali/obezi hipertensivi, genotipul ID - la copiii supraponderali/obezi normotensivi (65,52%), iar genotipul II - la cei din lotul martor (62,00%). Astfel, copiii homo/heterozigoți după alela D fiind mai predispuși de a dezvolta HTA (OR 23,66; 95% CI: 6,74-91,51; $p < 0,001$) și obezitate (OR de 6,97; 95% CI: 2,70-18,41; $p < 0,001$), decât copiii homozigoți după alela I. Părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-au remarcat prin portajul genotipului ID, iar părinții lotului martor - prin portajul genotipului II.

Frecvențele genotipurilor genei AGTR 1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166, au relevat o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC la copiii supraponderali/obezi hipertensivi (a câte 45,16%), a genotipului AC - la copiii supraponderali/obezi normotensivi (67,24%), iar a genotipului AA - la lotul martor (62,00%). Prin urmare, copiii homo/heterozigoți după alela C au avut o probabilitate mai mare de a realiza HTA (OR 15,23; 95% CI: 5,04-48,45; $p < 0,001$) și obezitate (OR 6,25; 95% CI: 2,46-16,20; $p < 0,001$), decât cei homozigoți după alela A. La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat mai frecvent genotipul AC, iar la părinții copiilor din lotul martor - genotipul AA.

Analizând repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS₃ Asp298Glu - am obținut o predominare a genotipului AG la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi, cât și normotensivi, însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și minimă în lotul martor (2,00%), unde a dominat portajul genotipului AA (46,00%). Deținătorii homo/heterozigoți ai alelei G au demonstrat șanse mai mari de a realiza HTA (OR 9,71; 95% CI: 3,05-32,98; $p < 0,001$) și obezitate (4,64; 95% CI: 1,73-12,69; $p < 0,01$), decât deținătorii homozigoți după alela A. La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat predominant genotipul AG, iar la părinții lotului martor - genotipul AA.

3.5. Studiarea relației dintre polimorfismul ECA, AGTR1 și NOS₃ cu alți factori de risc

Factorii genetici nu întotdeauna contribuie la realizarea HTA. Influența genelor asupra valorilor tensionale poate fi catalizată de alți factori. Unii dintre aceștia sunt prezenți încă din timpul vieții intrauterine, alții apar în copilărie și evoluează astfel încât se mențin pe tot parcursul vieții, acționând sinergic ei amplifică riscul dezvoltării HTA și a complicațiilor cardiovasculare [30,31]. În cercetarea efectuată copiii prematuri s-au remarcat semnificativ printr-un portaj mai frecvent al genotipului DD al ECA (31,71%), iar copiii supramaturi - printr-un portaj mai frecvent al genotipului ID (15,63%) ($\chi^2=13,003$; $p < 0,05$). Au fost expuși fumatului pasiv la domiciliu mai frecvent copiii cu genotipul DD al ECA (51,22%), decât purtătorii genotipurilor II (26,67%) și ID (25,00%) ($\chi^2=8,067$; $p < 0,05$). Consumul de produse mai sărate și mai grase s-a atestat preponderent la purtătorii genotipurilor DD al ECA și CC al AGTR1.

3.6. Studiarea relației dintre polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ cu componentele sindromului metabolic

Portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS₃, atât la copiii hipertensivi, cât și la părinții copiilor hipertensivi s-a asociat, în studiul efectuat, cu un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, precum și cu valori mai elevate ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR.

4. ESTIMAREA DEREGLĂRILOR HORMONAL-METABOLICE LA COPIII HIPERTENSIVI

4.1. Aspecte ale spectrului lipidic

Cele mai importante dereglări de metabolism lipidic s-au diagnosticat la copiii, care au asociat la statutul de supraponderal sau obez valori majorate ale tensiunii arteriale, față de copiii normotensivi. Dislipidemiile înregistrate au fost predominante de hipercolesterolemie (47,22 vs 28,18%; p<0,01), hipertrigliceridemie (37,04 vs 15,45%; p<0,001) și diminuarea HDL-C (43,52 vs 18,18%; p<0,001). Deși mai mulți copii hipertensivi față de cei normotensivi au prezentat valori majorate ale LDL-C, diferențele nu au fost valide statistic (19,44 vs 12,73%; p>0,05).

4.2. Dereglările metabolismului glucidic, hiperinsulinemia/insulinorezistența

Ponderea copiilor, care au prezentat o glicemie bazală (GB) modificată, a fost mai mare printre hipertensivi, decât printre normotensivi (12,96 vs 9,09%; p>0,05), deși diferențele constatate nu au fost și valide statistic. Când privește valorile insulinei serice, acestea au crescut cu vârsta atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, însă cele mai înalte valori s-au obținut la fetițele hipertensive cu vârsta > de 16 ani, față de băieții hipertensivi de vârstă similară (31,37±3,40 vs 22,81±1,04 μU/ml; p<0,01). Aceleași tendințe s-au urmărit și pentru indicele HOMA IR (6,98±0,864 vs 4,82±0,241; p<0,01).

Raportând valorile insulinei serice obținute în cercetare la valorile de referință după Williams *et al.* (anul 2002) am constatat, că numai 14,81% din copiii hipertensivi și 49,09% din cei normotensivi au avut un nivel normal al insulinei serice. Valori *borderline* au fost depistate la 30,56% din copiii hipertensivi și la 27,27% din cei normotensivi. Hiperinsulinemie s-a consemnat la 54,63% din copiii hipertensivi și la 23,64% din cei normotensivi ($\chi^2=33,568$; p<0,001). Tendințe similare s-au sesizat și pentru indicele HOMA IR: 12,04% din copiii hipertensivi și 43,64% din cei normotensivi au avut un nivel al indicelui HOMA IR < de 2,5. Valori de 2,5-3,5 au prezentat 14,81% din copiii hipertensivi și 19,09% din cei normotensivi, iar indicele HOMA IR > de 3,5 s-a atestat la 73,15% din copiii hipertensivi și la 37,27% din cei normotensivi (p<0,001) (Figura 1).

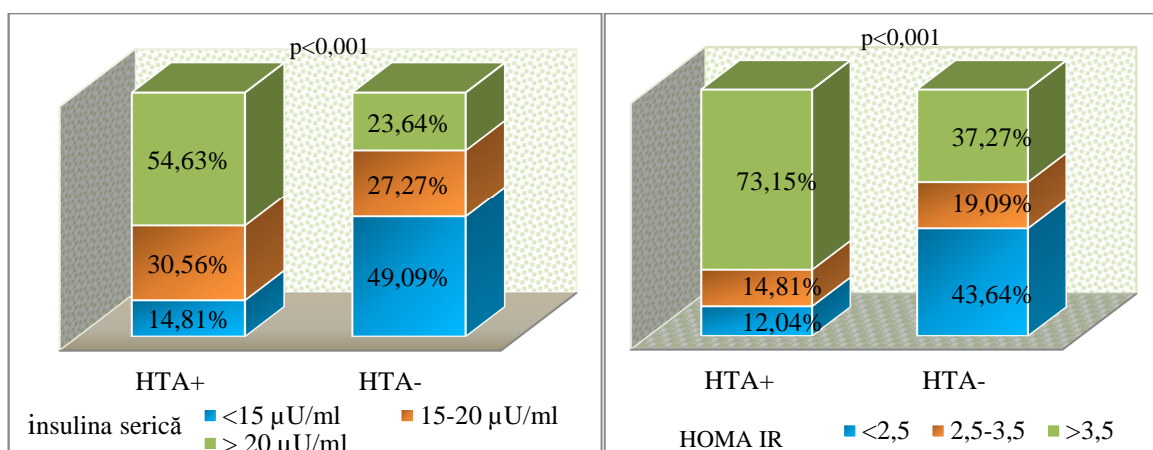


Fig. 1. Prezentarea comparată a loturilor de cercetare în funcție de valorile insulinei serice și ale indicelui HOMA IR

Cele expuse sugerează, că excesul ponderal se implică în modificarea glicemiei bazale și apariția hiperinsulinemiei/insulinorezistenței. Ponderea acestor dereglări metabolice mai mare la copiii, care au asociat la supraponderabilitate sau obezitate și HTA, denotă faptul că hiperinsulinemia/insulinorezistența reprezintă o verigă de legătură între obezitate și HTA.

4.3. Aprecierea nivelului seric al leptinei, adiponectinei și al corelațiilor cu alți indicatori

Nivelul seric al adipokinelor la copii variază în funcție de vârstă, gen și greutatea corporală. Din acest motiv până la vârsta de 18 ani nu sunt definite normative certe ale acestora. Diferențele de gen, în opinia unor autori, sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenilor, progesteronului și efectul supresiv al androgenilor [32].

Tabelul 5. Valorile serice ale adipokinelor cercetate în funcție de lot, vârstă și gen

Variabile		Supraponderali/obezi (N=218)						Lotul martor N=50			
		cu HTA (N=108)			fără HTA (N=110)						
		N	M	m	N	M	m	N	M	m	
Leptina (ng/ml)	10<16 ani	52	13,47	0,67	58	9,66	0,66	25	7,34	0,27	
	>16 ani	56	17,90	1,03	52	13,43	0,70	25	8,52	0,34	
$F_{\text{lot}}=41,85, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=32,93, p_{\text{vârstă}}<0,001$											
Adiponectina (ng/ml)	10<16 ani	52	5,98	0,20	58	8,02	0,24	25	9,60	0,26	
	>16 ani	56	5,61	0,15	52	6,12	0,20	25	12,31	0,48	
$F_{\text{lot}}=144,95, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=4,40, p_{\text{vârstă}}<0,05$											
Leptina (ng/ml)	băieți (ani)	10<16	28	12,65	1,02	30	8,48	0,70	13	6,58	0,20
		>16	29	15,21	1,26	28	11,89	0,89	13	7,38	0,38
	fetițe (ani)	10<16	24	14,43	0,80	28	10,94	1,11	12	8,17	0,41
		>16	27	20,79	1,48	24	15,23	1,00	12	9,75	0,31
$F_{\text{lot}}=45,52, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=32,82, p_{\text{vârstă}}<0,001, F_{\text{gen}}=24,16, p_{\text{gen}}<0,001$											
Adiponectina (ng/ml)	băieți (ani)	10<16	28	6,00	0,27	30	8,19	0,32	13	9,07	0,26
		>16	29	5,83	0,21	28	6,29	0,30	13	11,62	0,69
	fetițe (ani)	10<16	24	5,95	0,29	28	7,83	0,37	12	10,17	0,42
		>16	27	5,38	0,22	24	5,92	0,27	12	13,07	0,62
$F_{\text{lot}}=144,40, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=4,38, p_{\text{vârstă}}<0,05, F_{\text{gen}}=0,01, p_{\text{gen}}>0,05$											

În cercetarea efectuată am obținut cele mai înalte valori ale leptinei la fetițele hipertensive cu vârsta > de 16 ani ($20,79 \pm 1,48$ ng/ml), iar cele mai mici - la băieții lotului martor cu vârsta de $10 < 16$ ani ($6,58 \pm 0,20$ ng/ml). Diferențele de lot, vârstă și gen au fost concludente statistic (toate $p < 0,001$). În timp ce leptina a atins cele mai înalte valori serice la copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani, adiponectina - o altă adipokină cercetată a înregistrat la acești copii cele mai mici valori. Diferențele consemnate au avut semnificație statistică de lot ($p < 0,001$) și vârstă ($p < 0,05$), dar au fost fără semnificație statistică de gen ($p > 0,05$) (Tabelul 5). Totodată, ponderea dereglărilor metabolice atât la copiii hipertensivi, cât și la cei normotensivi, a crescut în ritm cu elevarea leptinei de la tertila inferioară spre cea superioară și cu descreșterea tertilei pentru adiponectină.

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între nivelul adiponectinei serice cu indicii obezității, GB, insulina serică, colesterolul total (C-T), LDL-C, trigliceride (TG) și una pozitivă cu valorile HDL-C. Prezintă interes și corelația negativă a adiponectinei cu leptina serică și markerii proinflamatorii (toate $p < 0,001$). Printre corelațiile urmărite ale leptinei cu parametrii evaluați pot fi remarcate unele interacțiuni de ordin pozitiv cu indicii obezității, C-T, LDL-C, TG, GB, insulina serică și markerii proinflamatorii (toate $p < 0,001$). Analiza corelativă a stabilit și o relație de ordin negativ, de asemenea, validă statistic între nivelul seric al leptinei cu cel al HDL-C și al adiponectinei. Prezintă interes și corelația pozitivă a leptinei și cea negativă a adiponectinei cu valorile TAS (Tabelul 6).

Tabelul 6. Corelațiile adipokinelor cu indicii obezității, valorile tensionale și parametrii biochimici

Variabile	Adiponectina		Leptina	
	r	p	r	p
IMC	-0,65	<0,001	+0,68	<0,001
CA	-0,62	<0,001	+0,75	<0,001
TAS	-0,47	<0,001	+0,49	<0,001
TAD	-0,33	<0,001	+0,37	<0,001
GB	-0,29	<0,001	+0,25	<0,001
C-T	-0,39	<0,001	+0,49	<0,001
HDL-C	+0,62	<0,001	-0,51	<0,001
LDL-C	-0,55	<0,001	+0,57	<0,001
TG	-0,46	<0,001	+0,47	<0,001
Insulina	-0,50	<0,001	+0,69	<0,001
TNF- α	-0,67	<0,001	+0,76	<0,001
hs-PCR	-0,76	<0,001	+0,73	<0,001
Fibrinogenul	-0,57	<0,001	+0,69	<0,001
Leptina/adiponectina	-0,59	<0,001	-0,59	<0,001

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică, GB - glicemia bazală, TG - trigliceride, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TNF- α - factorul de necroză tumorală alfa, hs-PCR - proteina C reactivă înalt senzitivă

Cele relatate sugerează, că hipoadiponectinemia se asociază cu nivele serice elevate ale markerilor proinflamatorii la copiii supraponderali și obezi, facilitează dezvoltarea unei inflamații cronice sistemice și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație. De asemenea și faptul că adiponectina și leptina s-ar putea utiliza drept biomarkeri pentru identificarea copiilor cu risc pentru eventuale dereglări metabolice.

Relația dintre adipokine cu portajul polimorfismelor genelor ECA, AGTR1 și NOS₃. Valori serice mai înalte ale leptinei ($20,69 \pm 1,31$ ng/ml) și mai mici ale adiponectinei ($5,13 \pm 0,188$ ng/ml) s-au apreciat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD al ECA. Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul DD. Urmărind relația dintre polimorfismul AGTR1 A1166C cu valorile serice ale adipokinelor cercetate, am constatat un nivel mai ridicat al leptinei ($20,05 \pm 1,474$ ng/ml) și mai scăzut al adiponectinei ($5,20 \pm 0,190$ ng/ml) la copiii hipertensivi, deținători ai genotipului CC. Aceleași tendințe, cu suport statistic s-au urmărit și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela C, precum și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul CC. Din analiza relației între polimorfismul genei NOS₃ Glu298Asp cu adipokinele cercetate, am desprins valori serice mai înalte ale leptinei la copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G (GG $16,67 \pm 1,703$ ng/ml, AG $17,19 \pm 1,216$ ng/ml), decât la copiii normotensivi și cei din lotul martor, deținători ai genotipurilor similare. Diferențele intergenotipice ($p < 0,001$) și de lot au fost concludente statistic ($p < 0,01$). Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipuri similare (GG- $17,73 \pm 2,049$ ng/ml și AG- $17,44 \pm 1,101$ ng/ml). Însă cele mai înalte valori serice ale leptinei s-au determinat la copiii hipertensivi, tații cărora au avut genotipul GG ($25,43 \pm 3,994$ ng/ml). Indiferent de portajul genotipurilor genei de interes, copiii hipertensivi s-au remarcat semnificativ, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, prin cele mai mici valori ale adiponectinei serice. Un nivel seric scăzut al adiponectinei s-a înregistrat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G (GG - $5,48 \pm 0,382$ ng/ml; AG - $5,62 \pm 0,183$ ng/ml), precum și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG ($5,29 \pm 0,539$ ng/ml). Diferențele intergenotipice și de lot au fost valide statistic ($p < 0,001$).

4.4. Determinarea valorilor serice ale markerilor proinflamatorii și al corelațiilor cu alți indicatori

Valori serice mai înalte ale markerilor proinflamatorii analizați (TNF- α hs-PCR și fibrinogen), în raport cu lotul martor, s-au diagnosticat la copiii din ambele loturi de cercetare, însă cele mai înalte s-au atestat în cazul asocierii la supraponderabilitate sau obezitate a HTA ($p < 0,001$) (Figura 2).

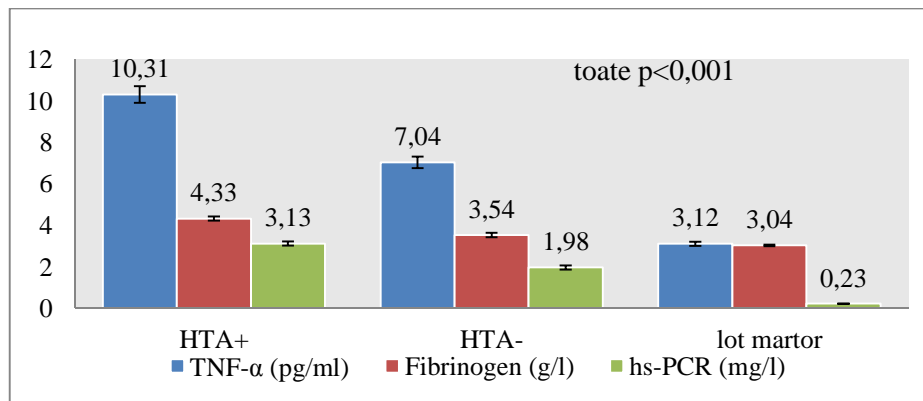


Fig. 2. Valorile serice ale markerilor proinflamatorii în funcție de loturile cercetate

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin pozitiv, semnificativă statistic, între valorile TNF- α și hs-PCR cu indicii obezității, valorile TAS, GB, C-T, LDL-C, TG, insulinei, leptinei, și una negativă cu valorile HDL-C și adiponectinei serice, ambele statistic semnificative (Figura 3).

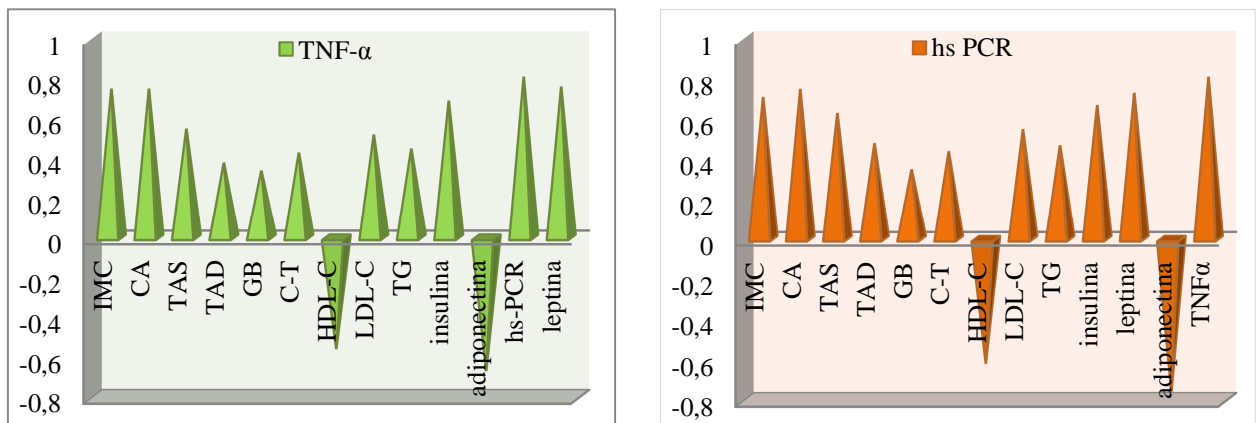


Fig. 3. Corelația dintre markerii proinflamatorii cu indicii obezității, valorile tensionale și parametrii biochimici

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică, GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, TG - trigliceride, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TNF- α - factorul de necroză tumorală alfa, hs-PCR - proteina C reactivă înalt sensibilă

Relația dintre markerii proinflamatorii cu polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃. Copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD al ECA, precum și copiii hipertensivi, părinții cărora au fost homo/heterozigoți după alela D, s-au remarcat semnificativ prin valori mai înalte ale markerilor proinflamatorii analizați. De evidențiat și faptul că atât copiii hipertensivi, cât și cei normotensivi au avut un nivel seric al hs-PCR mai înalt decât în lotul martor, indiferent de portajul genotipurilor studiate, fiind > de 1 mg/l, valoare considerată de către AHA (*American Heart Association*) și CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) la adult drept factor de risc pentru realizarea patologiilor cardiovasculare. La analiza relației dintre polimorfismul genei AGTR1 A1166C cu markerii proinflamatorii analizați, am constatat valori mai înalte ale acestora la copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela C și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Tații copiilor hipertensivi s-au remarcat prin valori serice

mai elevate ale markerilor proinflamatorii, indiferent de portajul genotipului cercetat. Cu referire la portajul polimorfismului genei NOS₃ Glu298Asp, relaționat cu markerii proinflamatorii cercetați, am obținut valori mai înalte ale TNF- α la copiii hipertensivi, indiferent de portajul genei de interes. Valorile serice ale hs-PCR și cele ale fibrinogenului s-au atestat mai înalte la copiii hipertensivi homo/heterozigoți după alela G ($p < 0,001$). Un nivel elevat al markerilor proinflamatorii s-a obținut și la copiii hipertensivi, părinții cărora au avut genotipul GG, față de copiii normotensivi și lotului martor, părinții cărora au deținut genotipuri similare.

4.5. Aprecierea nivelului seric al acidului uric și al corelațiilor cu alți indicatori

Cele mai înalte valori serice ale acidului uric (AU) s-au obținut la copiii hipertensivi cu vârsta $>$ de 16 ani ($394,59 \pm 8,74$ $\mu\text{mol/L}$), față de copiii hipertensivi cu vârsta de $10 < 16$ ani ($365,58 \pm 10,95$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$). Tendințe similare s-au diagnosticat și la copiii normotensivi ($328,54 \pm 8,89$ vs $284,81 \pm 7,28$ $\mu\text{mol/L}$), precum și în lotul martor ($234,32 \pm 8,31$ vs $204,00 \pm 5,96$ $\mu\text{mol/L}$) ($p < 0,001$). Însă, copiii hipertensivi cu vârsta $>$ de 16 ani au prezentat valori serice ale AU mai înalte, față de copiii normotensivi și lotului martor de vârstă similară ($p < 0,001$). Deși valorile AU s-au obținut mai elevate în toate loturile de cercetare la fetele cu vârsta $>$ de 16 ani, diferențele nu au fost și valide statistic ($p > 0,05$). Stratificarea copiilor din ambele loturi de cercetare separat în tertile în funcție de nivelul seric al AU și ajustarea pentru variabilele cercetate a relevat, că deși copiii normotensivi s-au încadrat în tertile mai inferioare ale AU, decât cei hipertensivi, ponderea obezității abdominale, dislipidemieii, hiperinsulinemiei/insulinorezistenței s-a postat mai mare la un nivel superior al AU în ambele loturi de cercetare.

Relațiile dintre nivelul seric al acidului uric cu polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃. Cele mai înalte valori ale AU s-au diagnosticat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD al ECA ($430,5 \pm 14,05$ $\mu\text{mol/l}$), față de purtătorii genotipurilor ID ($365,4 \pm 10,53$ $\mu\text{mol/l}$) și II ($290,3 \pm 35,31$ $\mu\text{mol/l}$), precum și față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, purtători ai genotipurilor similare. Diferențele, atât intergenotipice, cât și de lot, au fost semnificative statistic ($p < 0,001$). Analizând relația dintre polimorfismul genei ECA al părinților cu valorile AU determinate la copii, am constatat la copiii hipertensivii, mamele cărora au deținut genotipul DD, valori mai elevate ale AU (DD - $423,7 \pm 17,38$ $\mu\text{mol/l}$ vs ID - $398,1 \pm 12,69$ $\mu\text{mol/l}$ și II - $327,9 \pm 25,45$ $\mu\text{mol/l}$), decât la copiii normotensivi și cei din lotul martor, mamele cărora au comportat genotipuri similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost statistic concludente ($p < 0,001$). Valori mai înalte ale AU s-au înregistrat și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul DD ($411,1 \pm 20,21$ $\mu\text{mol/l}$), față de copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipurile II ($336,8 \pm 38,59$ $\mu\text{mol/l}$) și ID ($396,7 \pm 11,97$ $\mu\text{mol/l}$), precum și față de polimorfismul decelat la tații copiilor normotensivi și cei din lotul martor. Diferențele intergenotipice și de lot au avut semnificație statistică ($p < 0,001$).

La analiza relației dintre valorile AU cu polimorfismul genei AGTR1 A1166C, am obținut cele mai înalte valori ale acestuia la copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC și AC, față de purtătorii genotipului AA ($420,9 \pm 14,91$ și $383,1 \pm 13,53$ vs $321,0 \pm 30,53$ $\mu\text{mol/l}$), precum și în raport cu valorile obținute la copiii normotensivi și lotului martor, purtători ai genotipurilor similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic ($p < 0,001$). Valori mai înalte ale AU, s-au înregistrat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela C (CC - $417,2 \pm 18,86$; AC - $403,1 \pm 12,55$ vs AA - $330,8 \pm 22,95$ $\mu\text{mol/l}$), față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost valide statistic ($p < 0,001$). Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul CC, în comparație cu portajul genotipurilor AC și AA ($404,3 \pm 18,08$ vs $393,2 \pm 11,55$ și $380,4 \pm 61,45$ $\mu\text{mol/l}$). Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic ($p < 0,001$).

Cu referire la relația dintre polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu și nivelul seric al AU, am constatat valori mai elevate ale acestuia la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului GG, față de purtătorii genotipurilor AG și AA ($409,8 \pm 24,89$ vs $391,1 \pm 10,76$ $369,4 \pm 46,84$ $\mu\text{mol/l}$), precum și față de copiii normotensivi și lotului martor, deținători ai genotipurilor similare. Diferențele înregistrate au avut semnificație statistică intergenotipică și de lot ($p < 0,001$). Valori mai elevate ale AU s-au apreciat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G (GG - $400,8 \pm 23,19$ și AG - $400,4 \pm 12,13$ $\mu\text{mol/l}$). Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic ($p < 0,001$). Însă, cele mai înalte valori serice ale AU s-au raportat la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG ($441,7 \pm 27,04$ $\mu\text{mol/l}$).

5. FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOCHIMICE ALE SINDROMULUI METABOLIC

5.1. Estimarea frecvenței sindromului metabolic la copiii înrolați în cercetare (conform criteriilor IDF, 2007)

SM s-a diagnosticat la 21,1% din copiii incluși în cercetare, inclusiv 63,0% au avut o vârstă mai mare de 16 ani, iar 67,4% au fost de genul feminin. La copiii cu SM pe lângă obezitatea abdominală, dintre componentele acestuia, au predominat - HTA și hipo-HDL colesterolemia.

5.2. Analiza factorilor de risc comportamentali

Majoritatea copiilor au fost sedentari și au avut o cultură alimentară deficientă ($p < 0,05$). Estimarea preferințelor alimentare a scos în evidență diferențe semnificative între loturile comparate numai pentru consumul de grăsimi saturate ($\chi^2=5,441$; $p < 0,05$) și ale excesului salin, care s-a consemnat cu predilecție la copiii cu SM ($\chi^2=26,22$; $p < 0,001$). Copiii fumători, de

asemenea, s-au regăsit mai frecvent printre copiii cu SM (32,61 vs 11,63%; $\chi^2=11,854$, $p<0,001$). Este alarmantă și constatarea, că 15,22% din copiii cu SM sunt fumători sistematici. Fumează ocazional 17,39% din copiii cu SM și 11,63% din cei fără SM ($\chi^2=29,016$; $p<0,001$). Consumă băuturi energizante ocazional 10,87% din copiii cu SM și 4,07% din cei fără SM ($p>0,05$). Întrebuințează alcool, deși rar - 13,04% din copiii cu SM și 4,65% din cei fără SM ($\chi^2=4,254$; $p<0,05$). Dintre nocivitățile ce țin de mediul familial am constatat o pondere mai mare a stresului cronic în familiile copiilor cu SM (43,48 vs 22,67%; $\chi^2=7,958$, $p<0,01$). Un climat psihologic nefavorabil la școală, condiționat de conflicte cu profesorii, colegii, s-a consemnat, de asemenea, mai frecvent la copiii cu SM (47,83 vs 16,28 %; $\chi^2=20,435$, $p<0,001$). Un număr mare de copii (43,48% cu SM vs 26,74% fără SM) au fost victima fumatului pasiv în mediul familial ($\chi^2=4,815$ $p<0,05$). De remarcat și faptul că 28,26% din mamele copiilor cu SM, față de 9,30% din mamele copiilor fără SM, au fost expuse fumatului pasiv și în timpul gravidității ($\chi^2=11,311$; $p<0,01$).

5.3. Studiarea factorilor de risc prenatali și postnatali din primul an de viață

S-au obiectivat diferențe veridice între loturile comparate numai în ceea ce privește termenul de gestație ($\chi^2=17,999$; $p<0,001$) și masa la naștere ($\chi^2=19,658$; $p<0,01$). Prematuri s-au născut 36,61% din copiii cu SM și doar 8,82% din copiii fără SM. O masă < de 2500 g la naștere au avut 32,61% din copiii cu SM și doar 8,72% din copiii fără SM.

5.4. Estimarea impactului factorului ereditar

Pe punctul de povară ereditară a copiilor din loturile de cercetare, am analizat antecedentele familiale de maladii cardiovasculare, DZ tip II și obezitate la rudele de gradul I și II. Nu au existat diferențe importante sub aspect statistic între loturile comparate pentru antecedentele familiale de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, DZ tip II, obezitate, exceptând istoricul familial de HTA ($\chi^2=9,856$; $p<0,05$).

Relaționarea polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ cu sindromul metabolic.

Repartiția variantelor polimorfe ale genei ECA I/D a relevat o acumulare preferențială a genotipului DD (70,97%) la copiii cu SM, iar a genotipului ID (61,80%) - la cei fără SM. Mamele copiilor cu SM au fost preponderent purtătoare ale genotipurilor DD (41,94%) și ID (48,39%), iar repartiția variantelor polimorfe ale genei de interes la tați s-a consemnat fără semnificație statistică ($p>0,05$). Distribuția polimorfismului genei AGTR1 A1166C a înregistrat o pondere mai mare a genotipului CC (51,61%) la copiii cu SM, iar a genotipului AC (59,55%) - la copiii fără SM. Mamele copiilor cu SM au fost preponderent purtătoare a genotipurilor AC (64,52%) și CC (29,03%), iar diferențele înregistrate la tați au fost nesemnificative statistic. Repartiția frecvențelor genotipurilor NOS₃ Asp298Glu s-a prezentat fără discrepanțe statistice, deși mai mulți copii cu SM au deținut genotipul GG (29,03%) vs AA (6,45%). La mamele copiilor cu SM au prevalat genotipurile AG (61,29%) și GG (35,48%), iar diferențele înregistrate

la tați au fost neconcludente statistic, deși portajul genotipului GG a fost mai mare printre tații copiilor cu SM (19,35 vs 5,62%; $p > 0,05$).

5.5. Caracteristica componentelor sindromului metabolic

Obezitatea. Vârsta medie de debut a excesului ponderal a fost de $8,89 \pm 0,57$ ani la copiii cu SM, față de $9,05 \pm 0,26$ ani - la copiii fără SM. Pentru cei mai mulți copii, din ambele loturi de cercetare, debutul excesului de greutate a fost la vârsta de 10 ani (fără SM - 25,58%; cu SM - 30,43%), astfel că loturile de cercetare nu s-au deosebit veridic ($p > 0,05$). Însă, copiii cu SM s-au deosebit statistic printr-un grad mai avansat de obezitate (masa - $96,15 \pm 2,634$ kg; IMC - $33,43 \pm 0,819$; CA - $104,28 \pm 1,623$ cm), față de copiii fără SM (masa - $74,53 \pm 0,925$ kg; IMC - $27,98 \pm 0,151$, CA - $87,06 \pm 0,728$ cm). Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin negativ a IMC cu valorile HDL-C ($r = -0,55$; $p < 0,001$) și una pozitivă - cu cele ale C-T ($r = +0,33$; $p < 0,001$), LDL-C ($r = +0,51$; $p < 0,001$), TG ($r = +0,46$; $p < 0,001$), GB ($r = +0,41$; $p < 0,001$). Prezintă interes și corelația pozitivă a IMC cu valorile TAS ($r = +0,38$; $p < 0,001$) și TAD ($r = +0,25$; $p < 0,001$). CA a înregistrat o relație pozitivă cu valorile C-T ($r = +0,45$; $p < 0,001$), LDL-C ($r = +0,51$; $p < 0,001$), TG ($r = +0,46$; $p < 0,001$), GB ($r = +0,25$, $p < 0,001$), TAS ($r = +0,51$; $p < 0,001$) și TAD ($r = +0,51$; $p < 0,001$), paralel cu o legătură de sens invers cu nivelul HDL-C ($r = -0,55$; $p < 0,001$).

Hipertensiunea arterială s-a diagnosticat la 84,78% din copiii cu SM și la 40,12% din cei fără SM ($\chi^2 = 28,966$; $p < 0,001$). În debutul HTA s-au înregistrat câteva picuri diferențiate pentru copiii cu și fără SM. La copiii fără SM acestea au fost la vârsta de 10 ani - 13,04%, 12 ani - 17,39% și la 15 ani - 23,19%. Maxima de vârf a debutului HTA la copiii cu SM a fost la vârsta de 13 - 23,08% și 16 ani - 23,08% ($\chi^2 = 17,580$; $p < 0,05$).

Dereglările metabolismului lipidic. Copiii cu SM s-au deosebit veridic de copiii fără SM prin valori mai elevate ale C-T ($5,28 \pm 0,11$ vs $4,78 \pm 0,05$ mmol/l; $p < 0,001$); LDL-C ($3,08 \pm 0,10$ vs $2,43 \pm 0,06$ mmol/l; $p < 0,001$); TG ($1,85 \pm 0,10$ vs $1,47 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,01$) și valori mai mici ale HDL-C ($1,12 \pm 0,03$ vs $1,42 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,001$) (Figura 4).

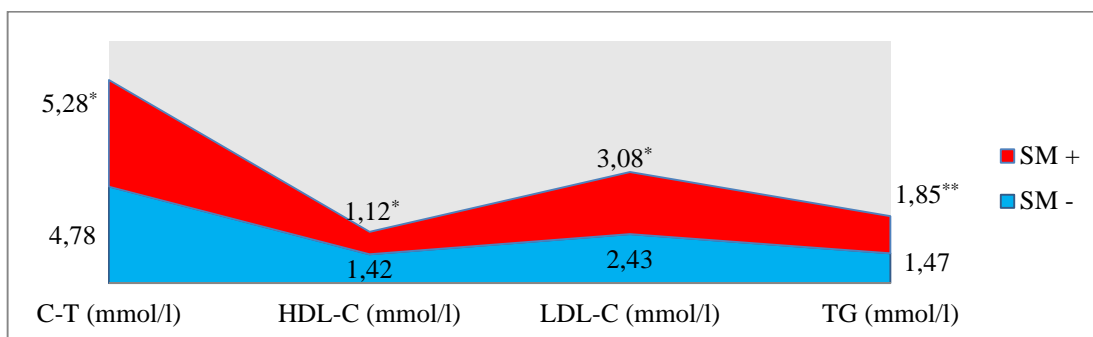


Fig. 4. Parametrii metabolismului lipidic în loturile studiate

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, * $p < 0,001$, ** $p < 0,001$

Și ponderea dislipidemiilor înregistrate s-a postat mai mare la copiii cu SM, față de cei fără SM, fiind reprezentată în principal de: hipercolesterolemie (60,87 vs 31,40%; $p < 0,01$); elevarea valorilor LDL-C (26,09 vs 13,37%; $p < 0,001$); hipertrigliceridemie (60,87 vs 16,86%; $p < 0,001$) și hipo-HDL-C (80,43% vs 17,44%; $p < 0,001$).

Dereglările metabolismului glucidic. Hiperinsulinemia/insulinorezistența. O glicemie bazală modificată s-a consemnat la 23,91% din copiii cu SM, față de 7,56% la cei fără SM ($\chi^2=9,909$; $p < 0,01$). Valoarea serică a insulinei s-a obținut mai înaltă la copiii cu SM, față de copiii fără SM ($31,26 \pm 2,22$ vs $16,71 \pm 0,65$ $\mu\text{U/ml}$; $p < 0,001$). Și indicele HOMA-IR, care reprezintă modelul homeostatic de evaluare indirectă a rezistenței la insulină, s-a constatat mai înalt, în special la copiii diagnosticați cu SM ($6,91 \pm 0,52$ vs $3,43 \pm 0,14$; $p < 0,001$).

5.6. Aprecierea valorilor serice ale acidului uric și al corelațiilor cu alți indicatori

Valorile serice ale AU s-au înregistrat mai înalte la copiii cu SM, față de cei fără SM ($413,11 \pm 9,385$ vs $323,88 \pm 5,375$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin pozitiv, semnificativă statistic, între nivelul AU cu IMC ($r = +0,65$; $p < 0,001$), CA ($r = +0,66$; $p < 0,001$), C-T ($r = +0,42$; $p < 0,001$), LDL-C ($r = +0,52$; $p < 0,001$), TG ($r = +0,45$; $p < 0,001$), GB ($r = +0,36$; $p < 0,001$), TAS ($r = +0,58$; $p < 0,001$), TAD ($r = +0,39$; $p < 0,001$), insulina serică ($r = +0,61$; $p < 0,001$), leptina ($r = +0,65$; $p < 0,001$), TNF- α ($r = +0,71$; $p < 0,001$), hs-PCR ($r = +0,74$; $p < 0,001$), precum și o relație negativă cu valorile HDL-C ($r = -0,54$; $p < 0,001$) și adiponectina serică ($r = -0,64$; $p < 0,001$).

5.7. Estimarea nivelului seric al leptinei, adiponectinei și al markerilor proinflamatorii

Analizând valorile adipokinelor, în funcție de prezența SM, am constatat cel mai mic nivel al adiponectinei ($5,18 \pm 0,157$ vs $6,80 \pm 0,134$ ng/ml ; $p < 0,001$) și cel mai mare al leptinei ($20,47 \pm 0,948$ vs $11,74 \pm 0,390$ ng/ml ; $p < 0,001$) la copiii diagnosticați cu SM, față de cei fără SM. Copiii cu SM s-au remarcat semnificativ și prin cele mai înalte valori ale markerilor proinflamatorii cercetați. Datele relevate sunt prezentate în figura 5.

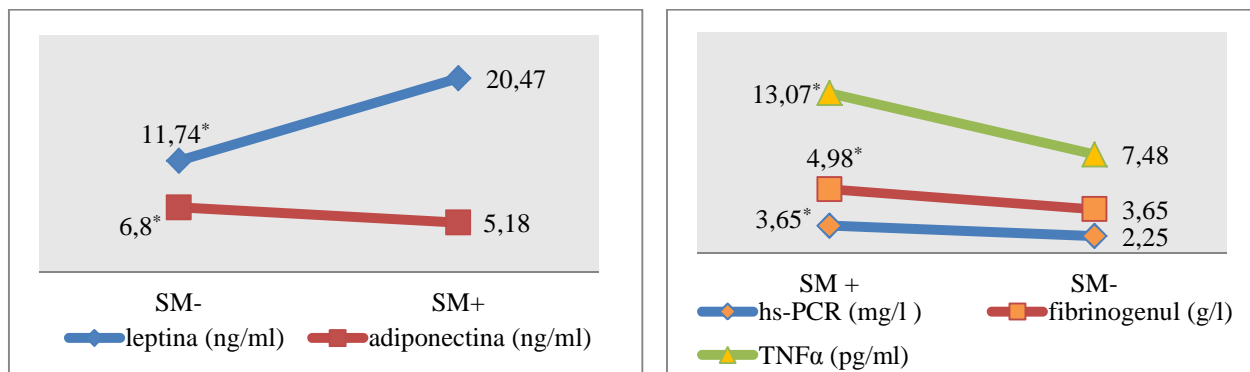


Fig. 5. Valorile adipokinelor și markerilor proinflamatorii în funcție de loturile cercetate

Notă: * $p < 0,001$

SINTEZA REZULTATELOR

Rezumând asupra celor prezentate pe punctul de esență a studiului realizat, conchidem că obezitatea, consemnată în creștere, atât la nivel mondial, cât și în populația de copii din Republica Moldova, se implică sever în constituirea morbidității prin HTA și SM la vârsta de copil [1,2,3]. Riscurile acesteia se multiplică atunci când la factorul genetic, la cei biologici nemodificabili ca vârsta și genul, se asociază factorii de risc prenatali și comportamentali, cum ar fi: vârsta gestațională mare sau mică, extremele de greutate la naștere, alimentația nesănătoasă, viața sedentară, stresul sever și prelungit, fumatul activ și cel pasiv *etc.* [6-13,18-32]. Cercetarea efectuată, prin analiza discriminantă selectivă, a evidențiat 9 factori esențiali de risc: hiperuricemia, stresul cronic, antecedentele familiale de HTA, masa mică la naștere, prezența HTA în sarcină, hipo-HDL colesterolemia, fumatul pasiv în timpul sarcinii, obezitatea abdominală și hs-PCR majorată. Estimarea acestor factori poate prognoza dezvoltarea HTA în 82,41% de cazuri și absența acesteia - în 89,09%. Ne-a preocupat în mod special și contribuția polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ în realizarea HTA și SM la copii, studiul antrenând atât copiii, cât și părinții naturali ai acestora. Cercetarea a fost suplimentată cu teste, care au comensurat o serie de biomarkeri, ce cuantifică activitatea metabolică a țesutului adipos ca: leptina, adiponectina și biomarkerii serici ai inflamației. De altfel, evidențele atestate sub acest aspect ne-au sugerat, că determinarea factorilor de risc, polimorfismului genelor ECA, AGTR 1 și NOS₃, rezistenței la insulină, biomarkerilor plasmatici (acidul uric, leptina, adiponectina, TNF- α , hs-PCR), de comun cu aplicarea criteriilor *IDF*, vor facilita la etape preclinice diagnosticul SM și a HTA, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, reducând astfel din morbiditatea prin aceste patologii.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. Nașterea prematură, masa mică la naștere și alimentația artificială în primul an de viață s-au asociat, în studiul efectuat, cu un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, precum și cu valori mai elevate ale tensiunii arteriale. Din factorii de risc comportamentali cu impact hipertensiv s-au remarcat: stresul cronic, fumatul pasiv și cel activ, precum și prezența dislipidemieii. SM s-a diagnosticat la 21,10% din copiii incluși în cercetare, dintre care 67,4% au fost de genul feminin.
2. Antecedente heredo-familiale de HTA, în studiul efectuat, s-au consemnat în ambele grade de rudenie, mai frecvent la copiii hipertensivi și cei diagnosticați cu SM. În familiile copiilor cu genotipul CC al AGTR1 mai frecvent s-au înregistrat antecedente familiale de HTA, accident vascular cerebral și DZ tip II.

3. Dintre variantele polimorfe ale genei ECA I/D genotipurile DD (51,61%) și ID (41,9%) s-au atestat mai frecvent la copiii supraponderali/obezi hipertensivi, genotipul ID - la copiii supraponderali/obezi normotensivi (65,52%), iar genotipul II - la cei din lotul martor (62,00%), copiii homo/heterozigoți după alela D fiind mai predispuși de a dezvolta HTA și obezitate, decât copiii homozigoți după alela I. Părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-au remarcat prin portajul predilect al genotipului ID, iar părinții copiilor din lotul martor – prin portajul genotipului II.
4. Pentru frecvența genotipurilor genei AGTR1 A1166C s-a urmărit o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC la copiii supraponderali/obezi hipertensivi (a câte 45,16%), a genotipului AC - la cei supraponderali/obezi normotensivi (67,24%) și a genotipului AA - la lotul martor (62,00%), ceea ce determină o probabilitate mai înaltă pentru copiii homo/heterozigoți după alela C de a realiza HTA și obezitate, față de copiii homozigoți după alela A. La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat mai frecvent genotipul AC, iar la părinții copiilor din lotul martor - genotipul AA.
5. Portajul polimorfismului genei NOS3 Asp298Glu a înregistrat o frecvență mai mare a genotipului AG la copiii supraponderali/obezi atât hipertensivi, cât și normotensivi, însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și minimă în lotul martor (2,00%), unde a dominat portajul genotipului AA (46,00%). Deținătorii homo/heterozigoți ai alelei G au demonstrat șanse mai mari de a realiza HTA și obezitate, decât deținătorii homozigoți după alela A. La părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-a înregistrat predominant genotipul AG, iar la părinții lotului martor - genotipul AA.
6. Datele acumulate pe parcursul acestui studiu atestă faptul că portajul homo/heterozigot al alelei D al ECA, C al AGTR1 și G al NOS₃, atât la copiii hipertensivi, cât și la părinții copiilor hipertensivi, asociază un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, valori serice mai elevate ale acidului uric, leptinei, insulinei, markerilor proinflamatorii și un nivel mai diminuat al adiponectinei.
7. Valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR, în cercetarea efectuată, au fost în creștere cu vârsta, gradul obezității, în special abdominale, fiind mai elevate la genul feminin în toate loturile de cercetare. Ponderea semnificativ statistic mai mare a hiperinsulinemiei și insulinorezistenței la copiii hipertensivi supraponderali și obezi, precum și corelația directă a acestora cu valorile tensionale denotă faptul că hiperinsulinemia/insulinorezistența reprezintă verigi patogenice în relația dintre obezitate și HTA.
8. Conform rezultatelor cercetării, valorile serice ale leptinei au crescut, în timp ce cele ale adiponectinei au scăzut cu vârsta, ambele fiind influențate de gradul/tipul obezității și

valorile tensionale. Leptina serică s-a atestat veridic mai elevată la genul feminin, iar adiponectina s-a consemnat fără diferențe semnificative de gen. Hipoadiponectinemia și hiperleptinemia au avut o relație consecventă atât cu SM în ansamblu, cât și cu componentele acestuia, ceea ce sugerează despre implicarea acestor adipokine în realizarea HTA și SM la copiii supraponderali/obezi și posibilitatea utilizării lor drept biomarkeri ai acestora.

9. Corelația negativă a adiponectinei cu markerii inflamației sistemice, consemnată în prezentul studiu, denotă faptul că hipoadiponectinemia se asociază cu nivele serice sporite ale markerilor proinflamatorii la copiii supraponderali și obezi, facilitează dezvoltarea unei inflamații cronice sistemice și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.
10. Conform rezultatelor cercetării, cele mai înalte valori serice ale acidului uric s-au constatat la copiii supraponderali/obezi hipertensivi și la cei diagnosticați cu SM, acesta s-a corelat semnificativ cu indicii obezității, valorile tensionale, spectrul lipidic, insulina serică, biomarkerii proinflamatorii și adipokinele cercetate, ceea ce denotă faptul că acidul uric poate constitui o verigă patogenică în realizarea HTA și a SM la copiii supraponderali/obezi.
11. Problema științifică soluționată în teză rezidă în stabilirea unui complex coerent de factori de risc cu determinism hipertensiv, inclusiv genetici și biomarkeri metabolici la copilul supraponderal și obez, identificarea cărora va optimiza stratificarea riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, fapt ce va permite reducerea numărului copiilor diagnosticați cu HTA și SM.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele cercetării argumentează necesitatea diagnosticării, la nivelul sectorului de asistență medicală primară, a SM în baza criteriilor IDF la copiii supraponderali și obezi, care au atins vârsta de 10 ani, în vederea inițierii precoce a măsurilor de profilaxie și evitarea complicațiilor.
2. La copiii supraponderali și obezi este indicată testarea insulinemiei à jeun și calcularea indicelui HOMA IR, ca indicatori timpurii ai riscurilor pe termen lung pentru tulburări glicemice, deoarece hiperinsulinemia à jeun, la copiii din cercetarea efectuată, a precedat modificările glicemiei.
3. Pentru prognozarea hipertensiunii arteriale la copiii supraponderali și obezi prezintă interes următorii 9 factori de risc, evidențiați de analiza discriminantă: hiperuricemia, stresul cronic, antecedentele familiale de HTA, masa mică la naștere, HTA în sarcină, hipo-HDL colesterolemia, fumatului pasiv în timpul gravidității, obezitatea abdominală și hs-PCR majorată. Estimarea acestor factori va anticipa dezvoltarea HTA în 82,4% de cazuri și absența acesteia - în 89,1%.

4. Este oportună includerea în programul de examinare a copilului supraponderal și obez aprecierea nivelului seric al acidului uric, fapt argumentat de prezența unei relații directe, demonstrată de studiul nostru, între valorile acestuia cu parametrii metabolici și valorile tensionale.
5. La nivelul sectorului terțiar de asistență medicală este oportună testarea markerilor molecular-genetici, în special la copiii supraponderali și obezi, proveniți din familii în care se atestă fenomenul de agregare a HTA și SM. Suplinirea programului de examinare a copilului supraponderal și obez cu determinări serice ale leptinei, adiponectinei, TNF- α și hs-PCR va facilita diagnosticul precoce al HTA și SM.

BIBLIOGRAFIE

1. Janusz F., Maheen A. Hypertension in children: new trends and challenges. In: *Clinical Science*, 2010, vol. 119, p. 151-161.
2. Ferreira de Moraes A. et. al. Prevalence of high blood pressure in 122,053 adolescents: a systematic review and meta-regression. In: *Medicine*, 2014, vol. 93, p. e232.
3. Friend A., Craig L., Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. In: *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, vol.11, p. 71-80.
4. Chen X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. In: *Circulation*, 2008, vol. 117, p. 3171-3180.
5. Rodrigues A. et. al. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. In: *International Journal of General Medicine*, 2013, vol.6, p. 57-66.
6. Shah S. et. al. Prevalence of hypertension and association of obesity with hypertension in School Going Children of Surat City, Western India. In: *Online J Health Allied Scs*, 2013, vol. 12, p. 1-3.
7. Basiratnia M. et. al. Prevalence of childhood obesity and hypertension in south of Iran. In: *Iran J Kidney Dis*, 2013, vol. 7, p. 282-289.
8. Kaur S. et. al. Association of obesity with hypertension amongst school-age children belonging to lower income group and middle income group in national capital territory of Delhi. In: *Indian J Community Med*, 2013, vol. 38, p. 175-179.
9. Bagudai S., Nanda P., Kodidala S. Prevalence of obesity & hypertension in adolescent school going children of Berhampur, Odisha, India. In: *International Journal of Physiotherapy and Research*, 2014, vol. 2, p. 777-780.
10. Sukhonthachit P. et. al. The association between obesity and blood pressure in Thai public school children. In: *BMC Public Health*, 2014, vol. 14, p. 729-736.
11. Rizkiriani A., Khomsan A., Riyadi H. Obesity and hypertension among Adolescents in Jakarta, Indonesia. In: *Pakistan Journal of Nutrition*, 2014, vol. 13, p. 17-21.
12. Dulskiene V. et. al. Association between obesity and high blood pressure among Lithuanian adolescents: a cross-sectional study. In: *Italian Journal of Pediatrics*, 2014, vol. 40, p. 102-112.
13. Joan C. et. al. Severe obesity in children: prevalence, persistence and relation to hypertension. In: *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2014, vol.1, p. 3-11.
14. Cucuianu M., Brudașcă I. Mecanisme biochimice implicate în asocierea obezității cu hipertensiunea arterială și cu ateroscleroza. În: *Clujul Medical*, 2011, vol. 84, p. 355-360.

15. Chaldakov G., Fiore M., Tonchev A., Aloe L. Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology. In: Cell biology international, 2010, vol. 34, p. 1051-1053.
16. Cojocari S. Rolul adipokinelor în diagnosticul hipertensiunii arteriale la copiii hipertensivi și obezi. În: Curierul medical, 2013, vol.56, nr.2, p.23-26.
17. Cojocari, S. Biomarkerii sindromului metabolic la copiii obezi. În: Practica medicală, 2014, vol. 9, nr. 2 (34), p. 88-94.
18. Choudhury I., Jothimalar R., Patra A. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and its association with hypertension in south indian population. In: Ind J Clin Biochem, 2012, vol. 27, p. 265-269.
19. Alkharfy K. et al. Variants of endothelial nitric oxide synthase gene are associated with components of metabolic syndrome in an Arab population. In: Endocr J, 2012, vol. 59, p. 253-263.
20. Li Y. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis including 21,058 participants. In: Intern Med J, 2012, vol. 42, p. 439-444.
21. Curocichin Gh., Cemortan I., Barbacar N. Caracteristica molecular-genetică a dereglărilor metabolice la hipertensivi. În: Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale, 2010, nr.2, vol. 311, p. 58-68.
22. Cojocari S. ș.a. Implicări genetice în hipertensiunea arterială și dereglările metabolice la copiii supraponderali/obezi. În: Revista română de pediatrie, 2014, vol. LXIII, nr. 4, p. 394-465.
23. Wu F. et. al. Relationship between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension in children. In: Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2011, vol. 13, p. 883-885.
24. Lemes V. et. al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with increased adiposity and blood pressure in obese children and adolescents. In: Gene, 2013, vol. 532, p. 197-202.
25. Ajala A. et. al. Association of ACE gene Insertion/Deletion polymorphism with birth weight, blood pressure levels, and ACE activity in healthy children. In: American Journal of Hypertension, 2012, vol. 25, p. 827-832.
26. Yang S. et. al. Sex-dependent association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and obesity in relation to sodium intake in children. In: Nutrition, 2013, vol. 29, p. 525-530.
27. Zhou J. et. al. Contributions of renin–angiotensin system-related gene interactions to obesity in a Chinese population. In: PloS One, 2012, vol. 7, p. e42881.
28. Souza-Costa D. et. al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. In: Int J Obes, 2011, vol. 35, p. 387-392.
29. Miranda J. et. al. eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents. In: Molecular and Cellular Biochemistry, 2013, vol. 372, nr. 1-2, p. 155-160.
30. Fuly J. et. al. Evidence of underdiagnosis and markers of high blood pressure risk in children aged 6 to 13 years. In: J Pediatr, 2014, vol. 90, p. 65-70.
31. Junjun W. et. al. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. In: Antioxidants & Redox Signaling, 2012, vol. 17, nr. 2, p. 282-301.
32. Миняйлова Н., Сундукова Е., Ровда Ю. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков. В: Педиатрия, 2009, том 88, № 6, с. 6-13.

Lista lucrărilor științifice publicate la tema tezei

Articole în reviste științifice din străinătate:

1. **Cojocari S.**, Mătrăgună N., Barbacari N., Jucovschi C. Implicări genetice în hipertensiunea arterială și dereglările metabolice la copiii supraponderali/obezi. În: Revista română de pediatrie, 2014, vol.LXIII, nr.4, p.394-407 (*Categoria B+*).
2. **Cojocari S.** Biomarkerii sindromului metabolic la copiii obezi. În: Practica medicală, 2014, vol. IX, nr.2 (34), p.88-94 (*Categoria B+*).
3. **Кожокаръ С.В.** С реактивный белок высокой чувствительности маркер сердечно-сосудистого риска у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. В: Перинатология и педиатрия, 2014, том 59, №3, стр.86-91 (*Categoria B*).
4. Мэтрэгунэ Н.Г., Бикир-Тхоряк Л.И., **Кожокаръ С.В.**, Ерохина О.В., Бабий К.В. Факторы риска и клинико-метаболические аспекты в развитии артериальной гипертензии у детей. В: Перинатология и педиатрия, 2014, том 59, №3, стр.95-98 (*Categoria B*).

Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil (cu indicarea categoriei):

5. **Cojocari S.**, Mătrăgună N., Revenco N., Bichir-Thoreac L., Guțul T. Oportunități diagnostice ale hipertensiunii arteriale la copiii cu obezitate și supraponderali. În: Buletinul de perinatologie, 2009, vol.43, nr.3, p.112-115 (*Categoria C*).
6. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Suveică L. Factorii de risc și impactul clinico-metabolic la copiii hipertensivi obezi și supraponderali. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2010, vol.25, nr.2, p.41-44 (*Categoria B*).
7. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Culicova O., Suveică L. Factorii de risc cu impact major în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. În: Curierul Medical, 2011, vol.324, nr.6, p.68-71 (*Categoria B*).
8. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Suveică L., Guțu T., Culicova O. Factori de risc reprezentativi, dereglări metabolice și hormonale la copiii supraponderali, obezi și hipertensivi. În: Curierul medical, 2012, vol.330, nr.6, p.3-8 (*Categoria B*).
9. Mătrăgună N., Erohina O., Gurduza O., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Tanase L. Oportunități terapeutice în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii. În: Curierul medical, 2013, vol.56, nr.1, p.52-58 (*Categoria B*).
10. **Cojocari S.** Importanța factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială a copilului. În: Curierul medical, 2013, vol.56, nr.1, p.72-78 (*Categoria B*).
11. **Cojocari S.** Rolul adipokinelor în diagnosticul hipertensiunii arteriale la copii hipertensivi și obezi. În: Curierul medical, 2013, vol.56, nr.2, p.23-27 (*Categoria B*).
12. **Cojocari S.** Sindromul metabolic la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2013, vol.37, nr.1, p.131-135 (*Categoria B*).
13. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Erohina O., Babii C. Hipertensiunea arterială la copii: noi tendințe și provocări. În: Buletinul de perinatologie, 2013, 2(58)-3(59), p.114-122 (*Categoria B*).
14. **Cojocari S.** Obezitatea și complicațiile sale metabolice: rolul adipokinelor. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2014, vol.43, nr.2, p.111-119 (*Categoria B*).
15. **Cojocari S.**, Mătrăgună N., Barbacari N., Jucovschi C. Rolul polimorfismului genetic al genelor SRA (ECA, AGTR1) în hipertensiunea arterială esențială la copii - interacțiuni cu alți factori de risc. În: Curierul medical, 2015, vol.58, nr. 3, p.17-31 (*Categoria B*).

Articole în culegeri științifice de lucrări ale conferințelor naționale:

16. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Guțul T., Suveică L. Factorii de risc modificabili în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. Materialele conferinței naționale „Sănătatea în relația cu mediul”, 15 octombrie 2010, p.144-147.

Teze la conferințe științifice internaționale (peste hotare):

17. Мэтрэгунэ Н. Г., **Кожокаръ С.В.**, Бикир-Тхоряк Л. И. Особенности артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. Сборник материалов с XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 2009, стр.275.
18. Matraguna N., Revenco N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Ciobanu N. Some evolutive aspects of arterial hypertension at children with obesity and extraweight „Europaediatrics 2009”, p.409.
19. Мэтрэгунэ Н. Г., Бикир-Тхоряк Л. И., **Кожокаръ С.В.**, Ревенко Н.Е, Сувейкэ Л.Н. Факторы риска и клиничко-метаболические изменения у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Сборник материалов с XIV съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», 2010, стр.568.
20. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L. Implicări metabolice în dezvoltarea hipertensiunii arteriale la copiii și adolescenții supraponderali și obezi. Al 9-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 2011, p.11-12.
21. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Suveică L. Importanța indicelui HOMA-IR în diagnosticul insulinorezistenței la copiii și adolescenții supraponderali, obezi și hipertensivi. Al 9-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 2011, p.13-14.
22. Мэтрэгунэ Н.Г., **Кожокаръ С. В.**, Бикир-Тхоряк Л. И., Ревенко Н.Е. Компоненты метаболического синдрома у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Материалы III Конгресса педиатров стран СНГ, Москва 19-20 апреля 2011, стр.46-47.
23. Мэтрэгунэ Н.Г., Бикир-Тхоряк Л. И., **Кожокаръ С. В.** Анализ факторов риска в зависимости от образа жизни и культуры питания у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Вопросы Современной педиатрии. Сборник материалов XV конгресса педиатров России, Москва 14-17 февраля 2011, стр.600.
24. Matraguna N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac. The implication of the metabolic process in the development of the arterial hypertension at children with overweight and obesity. The II World pediatric congress, 2012, p.298.
25. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L. Importanța diagnostică a markerilor proinflamatorii la copii hipertensivi, supraponderali și obezi. Al 10-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 2012, p.18-19.
26. **Кожокаръ С. В.** Диагностические аспекты влияния лептина в патогенических механизмах развития артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. Сборник материалов XVI конгресса педиатров России, Москва, 2012, стр.265.
27. Мэтрэгунэ Н., Ревенко Н., Бикир-Тхоряк Л., **Кожокаръ С.**, Ерохина О., Тэнасе Л. Роль питания в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. В: Вопросы детской диетологии, 2012, № 6, стр.57-59.

28. Мэтрэгунэ Н.Г., Бикир-Тхоряк Л.И., **Кожокаръ С.В.** Метаболические изменения в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением. Материалы V региональной научно-практической конференции „Воронцовские чтения. Санкт-Петербург-2012”, стр.150.
29. Matraguna N., Bichir-Thoreac L., **Cojocari S.**, Erohina O. Estimation of the role of the homocysteine as a marker of the endotelial disfunction at children with arterial hypertension, obesity and overweight. Archive of the Balkan Medical Union, 2013, vol.48, p.86.
30. **Cojocari S.** Rolul adiponectinei și leptinei ca biomarkeri metabolici la copiii hipertensivi supraponderali sau obezi. În: Urgențe în pediatrie. Voli cronice în pediatrie, 2014, p.136-137.
31. **Кожокаръ С.В.** Роль гиперурикемии в артериальной гипертензии и метаболическом синдроме у детей с избыточной массой тела/ожирением. Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 9–10 октября 2014 года, стр.65.
32. **Кожокаръ С.В.** Метаболические изменения у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением. Український журнал дитячої ендокринології, 2014, том 10, № 2, стр.77-78.
33. Mătrăgună N., **Cojocari S.**, Bichir-Thoreac L., Erohina O., Babii C. Variații metabolico-hormonale în hipertensiunea arterială la copiii supraponderali și obezi. În: Urgențe în pediatrie. Voli cronice în pediatrie, 2014, p.134.
34. Мэтрэгунэ Н. Г., Чебану Н. В., Бикир-Тхоряк Л. И., **Кожокаръ С. В.**, Бабий К.В. Значение определения эластичности сосудов у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и ожирением. Сборник тезисов XVIII Конгресса педиатров России " Актуальные проблемы педиатрии", 2015, стр.159.

ADNOTARE

Cojocari Svetlana. Implicări clinico-genetice la copiii hipertensivi cu dereglări metabolice supraponderali și obezi.

Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015. Structura tezei: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări, bibliografie - 345 titluri, 150 pagini de text de bază, 51 tabele, 22 figuri. Rezultatele obținute au fost relatate în 34 de publicații științifice.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, supraponderabilitate, obezitate, factori de risc, polimorfism genetic, genotip, adipokine, citokine, sindrom metabolic, copii

Domeniul de studiu: cardiologie. **Scopul și obiectivele lucrării** vizează evaluarea particularităților clinico-genetice și a dereglărilor hormonal-metabolice la copiii hipertensivi supraponderali/obezi. Estimarea factorilor prenatali, comportamentali și a factorului de risc genetic prin aprecierea polimorfismului genelor ECA, AGTR1, NOS₃ și a dereglărilor definite de acestea, identificarea relațiilor dintre portajul polimorfismului genelor analizate cu componentele sindromului metabolic (SM), adipokine și markerii proinflamatorii. **Noutatea și originalitatea științifică:** a fost estimat impactul unui bloc complex de factori de risc, inclusiv a factorului de risc genetic, prin prisma polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃, considerate ca având implicații patogenice atât în HTA, cât și în SM. Cercetarea a fost suplimentată cu teste, care au comensurat o serie de biomarkeri metabolici ca: leptina, adiponectina, acidul uric, cât și markerii inflamației subclinice – factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și proteina C-reactivă înalt sensibilă (hs-PCR). **Problema științifică soluționată** rezidă în stabilirea unui complex coerent de factori de risc, inclusiv genetici și biomarkeri metabolici, la copilul supraponderal și obez, identificarea cărora va conduce la optimizarea stratificării riscului, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, fapt ce va reduce din numărului de copii cu HTA și SM, care sunt la moment pe un trend ascendent. **Semnificația teoretică:** cercetările de program în HTA și SM vizând markerii genetici, cei ai inflamației subclinice, adipokinele, acidul uric au conturat noi argumente științifice și au sugerat principii clare de ordonare a unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă. **Valoarea aplicativă a lucrării:** Implementarea în practică a criteriilor Federației Internaționale de Diabet (IDF, 2007) de estimare a SM, de comun cu valorificarea markerilor plasmatici (leptina, adiponectina, TNF- α , hs-PCR, acidul uric) și a celor moleculari-genetici, va facilita diagnosticul precoce al SM și al componentelor sale, ajustând la nivelul exigențelor moderne programul de estimare a riscului cardiovascular și, eventual, a riscului condiționat genetic. **Implementarea rezultatelor științifice** s-a efectuat în activitatea clinică a laboratorului științific de cardiologie pediatrică al IMSP Institutul de Cardiologie, a serviciilor specializate de la IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco” și în secția de endocrinologie a Spitalului Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”.

РЕЗЮМЕ

Кожокарь Светлана. Клинико-генетические изменения у детей с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями при избыточном весе и ожирении.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2015 г.

Структура работы: Диссертация состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных результатов, общих выводов и практических рекомендаций, библиографии (345 источника), 150 страниц основного текста, 51 таблицы, 22 рисунков. Научные данные опубликованы в 34 работах.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточный вес, ожирение, факторы риска, генетический полиморфизм, генотип, адипокины, цитокины, метаболический синдром, дети.

Область исследования: кардиология. **Цель и задачи исследования:** Оценка клинико-генетических особенностей и гормонально-метаболических нарушений у детей с артериальной гипертензией (АГ) при избыточном весе и ожирении. Определение пренатальных, поведенческих и генетических факторов риска, путем исследования полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы (ECA, AGTR1) и NOS₃, а также взаимосвязь между анализируемым полиморфизмом и компонентами метаболического синдрома (МС), адипокинами и провоспалительными маркерами. **Научная новизна и оригинальность:** было определено влияние целого комплекса факторов риска, включая генетический фактор, на развитие АГ и МС у детей с избыточным весом и ожирением, а также исследованы некоторые адипокины/цитокины в качестве биомаркеров ранней диагностики данных заболеваний.

Разрешенная научная проблема: определение целостного комплекса факторов риска, включая генетические и диагностические биомаркеры, у детей с избыточным весом и ожирением, для оптимизации стратификации риска, своевременного лечения и раннего проведения профилактических мер, которые позволят снизить количество детей с АГ и МС.

Теоретическое значение: примененная программа исследования АГ и МС относительно генетических маркеров, субклинического воспаления, адипокинов, мочевой кислоты привнесла новые научные аргументы и дала возможность рекомендовать четкие принципы адекватных мер для эффективной профилактики. **Прикладное значение:** практическое применение критериев *IDF* в определении МС вместе с определением плазматических (лептин, ФНО- α , адипонектин, мочевая кислота) и молекулярно генетических маркеров, будут способствовать ранней диагностике МС и его компонентов, таким образом улучшая оценку сердечно-сосудистого и генетического риска. **Внедрение научных результатов** было реализовано в детской больнице им. В. Игнатенко и Республиканской детской клинической больнице им. Е. Коцага, в отделении эндокринологии.

SUMMARY

Cojocari Svetlana. Clinico-genetic implications at hypertensive children with metabolic disorders suffering from overweight and obesity

PhD thesis in medical sciences. Chishinau, 2015. **Structure of the thesis:** introduction, 5 chapters, discussions, general conclusions and recommendations, bibliography of 345 names, 150 pages of main text, 51 tables, 22 graphs. The results obtained are published in 34 scientific works.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, risk factors, genetic polymorphism, genotype, adipokines, cytokines, metabolic syndrome, children. **The field of study:** cardiology.

The aim and objectives of the work: evaluation of clinic-genetic particularities and hormonal metabolic disorders in hypertensive children with overweight or obesity. Estimation of the behavioral factors, prenatal and genetic risk factors through determination of the polymorphism of the genes RAS (ACE, AGTR1), NOS₃ and the disorders it courses, identification of the relation between the carrying of the genetic polymorphism of the genes studied and the components of the metabolic syndrome (MS), adipokines and pro inflammatory markers.

Scientific novelty and originality: There was determined a number of risk factors including genetic factor influencing development of the arterial hypertension and MS in children. There were also investigated some adipokines/cytokines as biomarkers in early diagnostics of the diseases. **Scientific problem solved:** determination of the great number of risk factors including genetic ones and diagnostic biomarkers in children with overweight/obesity in order to optimize

risk stratification, timely treatment and early prophylaxis that will add to reducing the number of children with arterial hypertension and MS. **Theoretical value:** the applied research program on arterial hypertension and MS taking into consideration genetic markers, subclinical inflammation, adipokines and uric acid added new scientific arguments and gave an opportunity to recommend clear principles of adequate measures for effective prophylaxis. **Applied value:**

practical use of IDF criteria in diagnosing MS in children with overweight and obesity joined with determination of plasma (leptin, adiponectin, TNF- α , hs-PCR, uric acid) and molecular genetic markers will contribute to early diagnosing of MS and its components, improving cardiovascular and genetic risk assessment. **Implementation of scientific results:** the research was put into practice in the City Clinical Hospital „V. Ignatenco”, Cardiology Department, the scientific research base of the Cardiology Institute and Republic Children’s Clinical Hospital „E. Cotsaga”, Endocrinology Department.

COJOCARI SVETLANA

**IMPLICĂRI CLINICO-GENETICE LA COPIII HIPERTENSIVI
CU DEREGLĂRI METABOLICE SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI**

321.03 – CARDIOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 09.02.2016
Hârtie ofset. Tipar ofset.
Coli de tipar:1,75

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 50 ex...
Comanda nr.18/02

Denumirea și adresa instituției unde a fost tipărit autoreferatul

„Dapolpromo” SRL, str. Independenței, 40, of.105