

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

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific

Nelea Mătrăgună,
doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător

Consultant științific

Nicolae Barbacar,
doctor habilitat în științe biologice,
profesor cercetător

Autor

Svetlana Cojocari

CHIȘINĂU, 2016

© Cojocari Svetlana, 2016

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. INTERPRETĂRI MODERNE VIZAVI DE HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ ȘI SINDROMUL METABOLIC LA COPII	16
1.1. Epidemiologia hipertensiunii arteriale	16
1.2. Considerații privind factorii de risc modificabili cu determinism hipertensiv	18
1.3. Impactul factorilor de risc prenatali asupra valorilor tensionale	25
1.4. Implicări genetice în hipertensiunea arterială	29
1.5. Mecanisme patogenice în tandemul „hipertensiune-obeziitate”	35
1.6. Rolul acidului uric în hipertensiunea arterială și sindromul metabolic	44
1.7. Sindromul metabolic în obezitatea copilului	45
1.8. Concluzii la capitolul 1	48
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	50
2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului general de studiu	50
2.2. Caracteristicile lotului de copii hipertensivi	58
2.3. Caracteristicile lotului de copii cu sindrom metabolic	60
2.4. Metodologia studiului	61
2.5. Concluzii la capitolul 2	66
3. FACTORI DE RISC ȘI IMPLICĂRI CLINICO-GENETICE ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ	68
3.1. Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare	68
3.2. Analiza factorilor de risc comportamentali	69
3.3. Studierea factorilor de risc prenatali și postnatali din primul an de viață	70
3.4. Estimarea impactului factorului de risc genetic	75
3.5. Studierea relației dintre polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS ₃ cu alți factori de risc	80
3.6. Studierea relației dintre polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS ₃ cu componentele sindromului metabolic	87
3.7. Concluzii la capitolul 3	92

4.	ESTIMAREA DEREGLĂRILOR HORMONAL-METABOLICE LA COPIII HIPERTENSIVI	95
4.1.	Aspecte ale spectrului lipidic	95
4.2.	Dereglările metabolismului glucidic, hiperinsulinemia/insulinorezistența	96
4.3.	Aprecierea nivelului seric al leptinei, adiponectinei și al corelațiilor cu alți indicatori	99
4.4.	Determinarea valorilor serice ale markerilor proinflamatorii și al corelațiilor cu alți indicatori	105
4.5.	Aprecierea nivelului seric al acidului uric și al corelațiilor cu alți indicatori	108
4.6.	Concluzii la capitolul 4	111
5.	FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOCHIMICE ALE SINDROMULUI METABOLIC	113
5.1.	Estimarea frecvenței sindromului metabolic la copiii înrolați în cercetare (<i>conform criteriilor IDF, 2007</i>)	113
5.2.	Analiza factorilor de risc comportamentali	113
5.3.	Studierea factorilor de risc prenatali și postnatali din primul an de viață	114
5.4.	Estimarea impactului factorului ereditar	115
5.5.	Caracteristica componentelor sindromului metabolic	117
5.6.	Aprecierea valorilor serice ale acidului uric și al corelațiilor cu alți indicatori	124
5.7.	Estimarea nivelului seric al leptinei, adiponectinei și al markerilor proinflamatorii	125
5.8.	Concluzii la capitolul 5	128
	SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	130
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	148
	BIBLIOGRAFIE	151
	ANEXE	178
	Anexa 1. Normative antropometrice și biochimice la copii	178
	Anexa 2. Dereglările metabolice relaționate cu alți indicatori biochimici și markeri molecular-genetici	179
	Anexa 3. Acte de implementare a rezultatelor cercetărilor științifico-practice	197
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	202
	CV-ul AUTORULUI	203

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 din 345 titluri, 150 pagini de text de bază, 51 tabele, 22 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 34 lucrări 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 estimarea particularităților clinico-genetice și a dereglărilor hormonal-metabolice la copiii hipertensivi supraponderali/obezi. Determinarea 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 hipertensiunea arterială (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 în teză** rezidă în determinarea unui complex coerent de factori de risc, 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 reduce din numărului copiilor 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) 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.

LISTA ABREVIERILOR

HTA	- hipertensiunea arterială	AGTR1	- receptorii de angiotensină II tip 1
CA	- circumferința abdomenului	ECA	- enzima de conversie a angiotensinei
SM	- sindromul metabolic	C-T	- colesterolul total
IR	- insulinorezistența	LDL-C	- lipoproteine cu densitate joasă
SNS	- sistemul nervos simpatic	HDL-C	- lipoproteine cu densitate înaltă
HVS	- hipertrofia de ventricul stâng	TG	- trigliceridele
RFG	- rata de filtrare glomerulară	AU	- acidul uric
NO	- oxidul nitric	EDRF	- factorul de relaxare endotelială
ET	- endotelina	NF-kB	- factorul endotelial nuclear de transcripție
PG	- prostoglandinele	CIMT	- grosimea intimei medii a arterei carotide
TXA₂	- tromboxanul A ₂	GB	- glicemia bazală
SRA	- sistemul renină angiotensină	TTGO	- testul de toleranță la glucoză oral
IL	- interleukina	IDF	- Federația Internațională de Diabet
MCP	- proteina monocit-chemotactică	MAATA	- monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale
IMC	- indicele masei corporale	hs-PCR	- proteina C reactivă înalt sensibilă
Ang	- angiotensina	TNF-α	- factorul necrozei tumorale
Agt	- angiotensinogenul		
NOS₃	- sintetaza oxidului nitric		

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. HTA esențială rămâne una din cele mai răspândite afecțiuni cardiovasculare, care influențează crucial evoluția celor mai periculoase maladii ale civilizației moderne, sporind enorm riscurile fatale prin acestea [1]. Această patologie poate debuta în copilărie, deoarece, numeroase studii relevă „*fenomenul de tracking*” - de persistență a HTA din copilărie până la maturitate [2,3]. Interesul științific pentru HTA esențială la copil a sporit datorită faptului că în ultimul deceniu se atestă o scădere a pragului vârstei de debut al acesteia 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 [4]. O revizuire sistemică a literaturii de specialitate (până în anul 2013; n=122 053 adolescenți) a consemnat o prevalență a HTA de 13,0% la băieți și de 9,6% la fete (p<0,01) [5].

Viața sedentară a multor copii, schimbările de mediu induse de urbanizare, globalizarea produselor *fast-food*, constituie factori de risc pentru supraponderabilitate și obezitate [6,7]. Riscul excesului de greutate la copil poate fi influențat și de evenimente, care survin în stadiile precoce ale dezvoltării copilului - prenatal. Printre determinanții prenatali ai obezității se enumeră vârsta gestațională și greutatea la naștere. Atât o greutate la naștere peste medie, cât și una sub valorile normale, pot fi factori cauzali în acest sens [8]. Evenimentele „amprentă” (*imprinting events*), care se produc în viața intrauterină sau în primele luni după naștere, influențează programarea metabolică la distanță, de aceea, aceste perioade sunt considerate drept „*perioade-cheie*” în dezvoltarea ulterioară a excesului de greutate, HTA și SM [8,9].

Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, bazate pe sondaje realizate în 144 țări, în anul 2010 - 43 milioane din copiii preșcolari (35 milioane din țările în curs de dezvoltare) erau supraponderali sau obezi și 92 milioane prezentau risc pentru exces de greutate [10]. Iar o analiză sistemică recentă (anul 2013) a publicațiilor cu acest subiect (n=1769), a consemnat o prevalență la nivel mondial a supraponderabilității și obezității în țările dezvoltate de 23,8% la băieți și de 22,6% - la fete, față de țările în curs de dezvoltare - 12,9% la băieți și, respectiv, 13,4% - la fete [11].

Asocierea între obezitate și HTA la copii a fost raportată în multiple studii, realizate pe o mare diversitate de grupuri etnice și rasiale [12-18]. Într-o cercetare multietnică, la care au participat 117 618 copii cu vârsta de 6-17 ani, s-a constatat o incidență generală a obezității de 17,9%. Prevalența obezității severe a fost per ansamblu de 5,6%, fiind cea mai mare la vârsta de 12-17 ani la băieții hispanici (10,6%) și la fetițele negre (9,5%). IMC > 95th percentilă s-a asociat cu o creștere gradată a riscului HTA, iar obezitatea severă a majorat acest risc de 2,7 ori, comparativ cu obezitatea moderată [19].

Celula adipoasă, considerată multă vreme inertă din punct de vedere secretor și cu rol aproape exclusiv de depozitare a lipidelor, și-a revelat în ultimele decenii capacitatea de a secreta cca 50 substanțe biologic active (adipokine), cu rol de reglare a valorilor tensionale, a insulinoresistenței, sațietății, inflamației, funcției endoteliale *etc.* Descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenice între componentele SM. Iar 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 [20,21]. Însă, modul în care acestea intervin în patogenia afecțiunilor menționate nu este încă definitivat.

În consonanță cu tendințele epidemiologice actuale ale principalilor factori constituenți ai SM (obezitate, HTA, DZ tip II) - se atestă o creștere alarmantă a acestuia la copii. O evaluare recentă a literaturii de specialitate (n=378 studii, anii 2003-2013), a consemnat o prevalență generală a SM la copii de 3,3% (intervalul 0-19,2%), fiind mai relevantă la copiii supraponderali - 11,9% (intervalul 2,8-29,3%) și obezi - 29,2% (intervalul 10-66%). Prevalența medie a SM s-a atestat mai mare la băieți, comparativ cu fetițele (5,1 vs 3,0%, $p < 0,001$) și, de asemenea, mai mare la adolescenți, comparativ cu copiii de vârste mai mici (5,6 vs 2,9%, $p = 0,001$) [22].

SM s-a impus ca o problemă de mare actualitate, dată fiind complexitatea mecanismelor fiziopatologice, multiplele variante posibile de asociere a componentelor clinice cu un mare risc de a genera diverse complicații. Există și numeroase controverse legate de definirea SM la copil, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară. Acest fapt impune diagnosticul precoce al factorilor de risc asociați cu acest sindrom și identificarea la etape preclinice a SM prin noi biomarkeri non-invazivi. În patogenia SM se notează importanța insulinoresistenței și a obezității abdominale, asociate cu o inflamație subclinică, care este mediată de adipokine (leptina, adiponectina *etc.*), inclusiv citokinele proinflamatorii, produse de adipocite, ce interferează cu semnalul insulinic [23].

De rând cu factorii de mediu, un rol important în realizarea SM și HTA i se atribuie factorului genetic. Se estimează că 30-60% din variațiile tensiunii arteriale între indivizi, după ajustarea pentru vârsta și gen, sunt atribuite factorului genetic [24]. O scanare genomică a identificat o serie de regiuni cromozomiale pentru exprimarea fenotipică a HTA. Unele dintre aceste regiuni cromozomiale sunt specifice HTA, alte regiuni, însă, implică gene legate de obezitate, SM ceea ce sugerează pleiotropia (situație în care un set de gene afectează două sau mai multe caracteristici). Polimorfismul genelor sistemului renină-angiotensină (SRA) și cele ale oxid nitric sintazei endoteliale (NOS₃) sunt mai intens studiate sub acest aspect la populația adultă [25-27]. La copii există doar cercetări limitate, care au vizat cohorte reduse de copii și din

care s-au dedus adesea rezultate contradictorii, datorate în parte și eterogenității genetice și de mediu a diferitor grupuri etnice [28-36]. De consemnat și faptul că interacțiunea dintre factorii genetici și cei de mediu este una foarte complexă, ceea ce face dificilă cuantificarea contribuției fiecăruia dintre aceștia în realizarea HTA. Cele expuse argumentează identificarea factorului de risc genetic la copil, deoarece cu vârsta acesta poate fi influențat și mai mult de factorii de mediu. În Republica Moldova lipsesc astfel de studii. Sunt explorate insuficient și așa domenii cum ar fi interacțiunea diferitor variante polimorfe ale genelor implicate în declanșarea HTA și SM cu alți factori de risc cardiovasculari, precum și interacțiunea factorilor genetici cu cei de mediu în instalarea acestui risc.

Astfel, am fost motivați să inițiem un studiu, prin care să realizăm o abordare mai largă a copilului supraponderal și obez, ceea ce ar permite depistarea precoce a HTA și SM, înțelegerea corectă și completă a mecanismelor bolii, reușind și stabilirea unui „*profil patogenic individual*”, care fiind translat în măsuri profilactice, ar reduce șansele de instalare a acestor patologii.

Scopul studiului a fost 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 markerilor proinflamatorii

Noutatea științifică a lucrării. 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 insulinoresistenței 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.

Importanța 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, AGTR1 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. Au fost scoși în evidență factorii stilului de viață, care s-au dovedit a fi comuni pentru copiii supraponderali/obezi diagnosticați cu HTA și SM, aceștia servind drept suport în elaborarea conceptului de profilaxie și modificare a stilului de viață.

Rata înaltă a SM la copiii supraponderali și obezi, constatată în prezentul studiu, impune necesitatea screening-ului obligatoriu pentru acest sindrom la toți copiii cu exces de greutate. Rezultatele studiului confirmând și semnificația obezității abdominale ca componentă obligatorie a SM, conform consensului IDF.

A fost pusă în evidență oportunitatea examinării polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃, în special la copiii supraponderali și obezi, proveniți din familii în care se atestă fenomenul de agregare a HTA și SM.

S-a argumentat necesitatea evaluării mai extinse a spectrului glucidic la copiii supraponderali /obezi cu HTA și SM, care ar include aprecierea nu numai a glicemiei bazale (GB) și TTGO (testului de toleranță la glucoză oral), dar și a insulinei serice, precum și calcularea indicelui HOMA IR, care va permite evidențierea unui număr mai mare de copii cu modificări glicemice.

A fost demonstrat rolul acidului uric în HTA și SM, fiind atestată o putere directă de corelare între nivelul seric al acestuia cu indicii obezității, valorile tensionale, parametrii metabolismului lipidic și glucidic.

A fost pusă în evidență utilitatea biomarkerilor, care integrează semnale metabolice și inflamatorii (adipokine/chitokine), ca candidați atractivi pentru evaluarea modernă a HTA și SM la copiii supraponderali și obezi.

Astfel, 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) și a celor moleculari-genetici (polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃), 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 de cardiologie pediatrică a IMSP Institutul de Cardiologie, a serviciilor specializate de la IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco” și în secția de endocrinologie a Spitalului Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele de esență ale 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, Cluj-Napoca, România, 2012; A V-a conferință științifico-practică 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. Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині, Odesa, 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 Institutului 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).

Publicațiile la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 34 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 monoautor.

Sumarul compartimentelor 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 tabele și 22 figuri.

În compartimentul **Introducere** se argumentează actualitatea și importanța problemei cercetate, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, este relevată noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, este raportată aprobarea rezultatelor studiului. **Capitolul 1** cuprinde o sinteză succintă a datelor literaturii cu referire la realizările și problematica domeniului de interes investigațional. Sunt prezentate datele epidemiologice ale HTA la nivel mondial, factorii de risc, inclusiv genetici, ipotezele etiopatogenice ale maladiei bazate pe suportul științific contemporan. Un subcapitol aparte este dedicat SM la copii: este elucidată evoluția conceptelor despre SM, criteriile diagnostice și unele aspecte epidemiologice ale acestuia. **În capitolul 2** sunt prezentate principiile de selectare și examinare a loturilor de studiu, redate caracteristicile clinico-staturale ale acestora, etapele de desfășurare ale cercetării, precum și elucidate metodele de cercetare, care au inclus: anchetarea, examinarea clinică și biochimică (profilul lipidic, glucidic, acidul uric, leptina, adiponectina, TNF- α , hs-PCR, fibrinogenul). De asemenea, sunt descrise metodele molecular-genetice utilizate pentru aprecierea polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃, precum și prezentate instrumentele de procesare statistică a rezultatelor obținute. **În capitolul 3** se însușește impactul unui bloc complex de factori de risc cu determinism hipertensiv: nocivitățile familiale și ale copilului, factorii de risc comportamentali, prenatali și ai primului an de viață a copilului. Factorul de risc genetic s-a analizat prin prisma anamnesticii heredo-familial și al polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃, cercetările antrenând atât copiii înrolați în studiu, cât și părinții acestora. Tot aici s-a urmărit relația dintre polimorfismul genelor de interes cu componentele SM și alți factori de risc. **În capitolul 4** se elucidează unele aspecte ale spectrului lipidic și glucidic diagnosticate la copiii incluși în cercetare. Nivelul seric al acidului uric, cel al unor adipokine, citokine proinflamatorii a fost analizat prin prisma diferențelor de lot, vârstă și gen, urmărind și eventuale corelații ale acestora cu alți indicatori biochimici și marcheri molecular-genetici. De asemenea, valorile adipokinelor cercetate au fost delimitate în tertile pentru a examina pe loturi separate asociațiile dintre nivelele acestora cu indicii obezității, valorile tensionale și dereglările metabolice. **Capitolul 5** este dedicat SM. Este estimată rata acestuia la copiii incluși în cercetare, evidențiați factorii de risc asociați SM, caracterizate componentele SM și particularitățile clinico-biochimice inerente acestui grup de pacienți. În capitolul de **Sinteză** rezultatele proprii sunt confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat. Teza este finisată prin **concluzii** și **recomandări practice**.

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

1.1. Epidemiologia hipertensiunii arteriale

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 [2,3]. Sub aspect etiologic timp îndelungat s-a afirmat, că la copil domină forma secundară a afecțiunii, dar în ultimele decenii se remarcă schimbări spectaculoase în etiologia HTA la copil - forma esențială devine gradat etiologia dominantă. Deși s-au efectuat multiple cercetări la nivel mondial, prevalența exactă a HTA este dificil de evaluat la copii, deoarece rezultatele variază semnificativ în funcție de: vârstă, selectarea copiilor pentru anchetă, metodele de măsurare a tensiunii arteriale (auscultativă vs oscilometrică), numărul de măsurări efectuate (vizite la medic), diferențele etnice *etc.* [12-18]. Într-o cercetare realizată în nordul Greciei, care a înrolat 606 copii (308 băieți și 298 fete) cu vârsta 7-15 ani, HTA sistolică s-a diagnosticat la 12,3% din băieți și la 15,1% din fete, iar 19,0% din băieți și 21,5% din fete au avut HTA diastolică [37]. Într-un studiu italian, la care au participat 487 copii cu vârsta 11-14 ani - 10,1% din copii au fost hipertensivi [38]. Într-o altă cercetare realizată în Taiwan, pe un număr de 2405 copii cu vârsta 6-13 ani, s-a înregistrat o prevalență a HTA de 12,9% [39]. O prevalență mai înaltă a HTA (21,5%) s-a consemnat într-un studiu efectuat în India, la care au participat 400 copii cu vârsta 13-17 de ani [40]. În Brazilia prevalența HTA conform unui studiu care a inclus 1878 copii a constituit 17,3%. Potrivit distribuției procentuale în funcție de vârstă și gen prevalența HTA a crescut cu vârsta, variind de la 14,9% (vârstă 14-15 ani) până la 18,8% (vârstă 18-20 de ani), dar fără semnificație statistică. Totodată, s-a observat o prevalență a HTA mai mare în rândul băieților, constituind 24% (OR=2.14, 95% CI: 1.68-2.73; p=0,0001) [41]. Însă, într-o meta-analiză recentă a studiilor braziliene s-a înregistrat o prevalență mai mică a HTA în populația generală - 8,12% (95% CI 6.24-10.52), fiind, de asemenea, mai înaltă la băieți - 8,75% (95% CI 5.81-12.96), față de fete - 6,31% (95% CI 4.41-8.96) [42]. În contradicție cu studiile braziliene anterioare vine o altă cercetare efectuată în Brazilia (n=1125; vârsta 7-14 ani), care a obținut o prevalență a HTA și mai redusă (4,8%) [43]. Tendințe similare s-au observat și în studiile iraniene. Într-o cercetare din Tabriz, Iran care a inclus 985 adolescente s-a înregistrat o prevalență a HTA de 19,4% [44]. Însă, în studiul *CASPIAN*, efectuat în 23 provincii iraniene, la care au participat 21 111 copii cu vârste între 6-18 ani, s-a consemnat o prevalență a HTA mai mică (7,7%), fără o diferență semnificativă în funcție de gen [45]. O prevalență similară a HTA (7,78%) s-a obținut într-un alt studiu realizat în Iran, care a inclus 2450 copii (1338 fete și 1112

băieți) de vârsta 11-18 ani, fiind mai mare la băieți, față de fete și a crescut cu creșterea indicelui masei corporale (IMC) [46]. Prevalența HTA în Federația Rusă variază între 2,4 și 18% în funcție de vârsta copiilor [47]. Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, în Republica Moldova prevalența HTA la copiii cu vârsta 0-18 ani în anul 2014 a constituit 2,7‰ [48]. Însă, într-un studiu epidemiologic derulat în 3 raioane ale Republicii Moldova, amplasate în zonele de Nord, Centru și Sud, care a inclus 2055 copiii cu vârsta 10-18 ani, s-a constatat o prevalență a HTA de 8,1%. Rata HTA a fost mai înaltă în zona de Nord a republicii (19,7%), comparativ cu zona de Sud (14,2%) și Centru (13,8%), precum și în mediul rural (20,4%), față de cel urban (13,2%), $p < 0,01$ [49]. Într-un studiu similar realizat în România, la care au participat 2407 băieți și 2459 fete cu vârsta 3-17 ani, din București și județul Ilfov, s-a înregistrat o prevalență a HTA de 7,4%, o rată mai înaltă fiind atestată în București (8%), comparativ cu mediul rural - 6,8% ($p = 0,69$) [50].

Conform altor cercetări, prevalența HTA la copii variază nu numai în funcție de vârstă, gen, dar și în funcție de etnie (rasă). Într-un studiu, care a inclus 1829 copii multirasiali (americani indieni, albi, hispanici și afroamericani) de vârsta 5-17 ani, s-a înregistrat o prevalență a HTA de 13,8%. Vârsta, de asemenea, a fost în mod semnificativ asociată cu HTA, în special în rândul băieților ($OR = 6,91$), iar printre fete rasa american indiană a fost de protecție împotriva valorilor elevate ale tensiunii arteriale ($OR = 0,61$) [51]. Diferențele etnice pentru valorile tensionale au fost raportate și în alte populații. Într-un studiu de cohortă, la care au participat 199 513 copii multirasiali (24,3% - 3-5 ani; 34,5% - 6-11 ani; 41,2% - 12-17 ani), s-a înregistrat valori majorate ale tensiunii arteriale la primul screening la 5,4% copii, iar la screeningul al doilea - la 3,8% copii. Vârsta și IMC au fost, semnificativ statistic, asociate cu HTA ($p < 0,001$). Printre grupurile rasiale/etnice, negrii și asiaticii au avut cea mai mare prevalență a HTA [52]. Într-o altă cercetare, realizată în Asia de Sud, care a inclus 5641 copii de vârsta 5-14 ani și 4756 copii de rasă albă cu o vârstă similară, s-a înregistrat o prevalență a HTA la copiii pakistanezi de 12,2% (15,8% la băieți și 8,7% la fete), în pofida faptului că aceștia au avut un IMC mai mic, fiind în contrast cu prevalența de 5% a HTA, estimată la copiii din Statele Unite ale Americii ($p < 0,001$). După autori, motivul unei asemenea discrepanțe ar putea fi atribuit diferențelor etnice dintre cele două populații [53]. Se impun mai multe studii prospective, care ar putea explora și alte potențiale relații între etnie și HTA.

Incidența crescută a factorilor de risc, cum ar fi: obezitatea, un stil de viață sedentar și obiceiurile alimentare defectuoase - contribuie, de asemenea, la creșterea prevalenței HTA la copii. Într-un studiu ($n = 10\ 194$ copii, vârsta $16,6 \pm 1,0$ ani), care a avut drept scop evaluarea factorilor, care influențează valorile tensionale, s-a constatat că băieții au avut valori semnificativ

mai mari ale TAS (+11,3 mm Hg) și TAD (+2,2 mm Hg), comparativ cu fetițele ($p < 0,001$), existând și o corelație pozitivă între greutate ($r = 0,42_{\text{sist}}$, $r = 0,29_{\text{diast}}$), înălțime ($r = 0,33_{\text{sist}}$, $r = 0,15_{\text{diast}}$), IMC și tensiunea arterială ($r = 0,31_{\text{sist}}$, $r = 0,27_{\text{diast}}$). Totodată, sexul ($\beta = 0,36$), IMC ($\beta = 0,25$), HTA la părinți (tata $\beta = 0,04$, mama $\beta = 0,02$), fumatul, consumul de alcool și vârsta au influențat valorile TAS în ordine descrescătoare. Pentru modelul diastolic, IMC a rămas un factor puternic de determinare a valorilor tensionale ($\beta = 0,25$), ca de altfel și apartenența de gen ($\beta = -0,09$) [54]. Într-un alt studiu, care a implicat 794 copii (vârsta 6-13 ani), s-a înregistrat o prevalență a HTA de 7%, tensiunea arterială corelându-se cu HTA la mamă în timpul sarcinii ($p < 0,001$), cu prematuritatea ($p = 0,006$), HTA maternă ($p = 0,01$) și paternă ($p = 0,008$) [55]. Într-o altă cercetare, la care au participat 7457 copii (vârsta 12-15 ani), HTA s-a diagnosticat în 22,2% cazuri. După ajustarea pentru vârstă și gen s-au constatat asociații semnificative între HTA și supraponderabilitate (OR=3,56; 95% CI 3.02-4.19), HTA și obezitate (OR=6,64; 95% CI 4.65-9.49). De asemenea, s-au determinat asociații semnificative între HTA și circumferința abdomenului (CA) $\geq 90^{\text{th}}$ percentila (OR=7,41; 95% CI 4.97-11.05) [18]. Rezultate similare au fost înregistrate și de alte studii [16,17]. Acest aspect este desfășurat în subcapitolul 1.5 al tezei.

Prin urmare, din cauza discrepanțelor consemnate în studiile efectuate la nivel mondial, este dificil să se stabilească cu exactitate prevalența HTA la copil. Într-o revizuire sistemică a literaturii de specialitate (până în anul 2013), care constituie prima încercare în estimarea prevalenței HTA la copii ($n = 122\ 053$ copii), s-a constatat că 13,0% din băieți și 9,6% din fetițe sunt hipertensive ($p < 0,01$) [5].

1.2. Considerații privind factorii de risc modificabili cu determinism hipertensiv

Factorii de risc sunt grupați în două categorii: 1) factori de risc individuali (nemodificabili): ereditatea, vârsta, sexul, rasa, care practic nu pot fi influențați; 2) factori de mediu și socio-economici (modificabili, comportamentali): obiceiuri alimentare, consumul de alcool, fumatul, stresul și regimul de activitate fizică - factori, care constituie „*tinta*” metodelor de prevenire și tratament [56-58]. Unii dintre factorii de risc 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. La copilul mare și adolescent se descrie prezența concomitentă a mai multor factori de risc, care devin indicatori fideli ai evenimentelor cardiovasculare la vârsta de adult [8,9,59]. Într-o cercetare multicentrică europeană ($n = 26\ 008$, vârstă $12,6 \pm 2,9$ ani) s-a constatat la 50% din copii cel puțin un factor de risc și la 11% - un cluster din doi factori, cuprinzând: obezitatea - 41%, HTA - 35,4% și dislipidemia - 32% [60]. În *Bogalusa Heart Study* 39% din copii au avut cel puțin doi factori de risc, 65% au prezentat adipozitate în exces [61]. Rezultate similare s-au obținut și într-un mic studiu brazilian ($n = 145$,

vârsta $14,8 \pm 3,19$ ani), care a depistat în 44,8% de cazuri cel puțin un factor de risc asociat cu HTA, în 15,9% - doi factori de risc și în 2,1% - trei factori. Dintre factorii de risc - majorarea CA s-a înregistrat în 21,4%, iar HTA în 52,4% [62]. Într-un alt studiu ($n=5270$, vârsta 5-18 ani), care a evaluat parametrii stilului de viață sănătos (IMC în limitele normei, activitate fizică adecvată, somn suficient, servirea regulată a micului dejun, lipsa fumatului și consumului de alcool), în raport cu valorile tensiunii arteriale, s-a constatat o prevalență relativ scăzută a stilului de viață sănătos - 22,4% [58].

Excesul alimentar în general și consumul crescut de grăsimi în special, corelate cu nivelul redus sau absența activității fizice, pot contribui la dezvoltarea obezității. **Obezitatea** reprezintă o amenințare reală la adresa sănătății, deoarece prevalența acesteia în rândul copiilor este în creștere în toate țările cu o accelerație rapidă, fapt demonstrat de multiple cercetări. Conform unui studiu, care a inclus 24 842 copii de vârsta 5-16 ani, ponderea copiilor supraponderali a crescut de la 4,94% în anul 2003 la 6,57% în 2005 [63]. *National Health and Nutrition Examination Survey*, pentru a oferi cele mai recente estimări ale IMC în rândul copiilor pe perioada anilor 2007-2008, anchetând 3281 copii de vârsta 2-19 ani și 719 copii de vârsta < de 2 ani, a constatat că 9,5% din copiii < de 2 ani au avut un IMC > de percentila 95th, iar printre copiii de vârsta 2-19 ani - 16,9% au prezentat un IMC > de percentila 95th și 31,7% - > de percentila 85th [64]. Într-o analiză sistemică a studiilor efectuate în 25 țări (anii 1999-2011) s-a constatat, că cca 30% din adolescenții americani, 22-25% din adolescenții europeni (cu excepția Republicii Cehe - 13,7% și a adolescenților italieni - 17,9%) sunt supraponderali sau obezi. În Australia prevalența globală a excesului de greutate și a obezității a fost de 23,2%, în Noua Zeelandă - de 34,2%, în Africa - < de 20% [65]. Într-o altă cercetare realizată în sudul Spaniei, care a inclus 1534 copii de vârsta 9-17 ani, s-a înregistrat o prevalență a obezității de 9,4%, (6,5% - genul masculin și 11,3% - genul feminin) și o prevalență a obezității abdominale de 88% pentru categoria de vârstă 15-17 ani [66]. Într-un alt studiu efectuat în China, care a înrolat 2015 copii, s-a constatat că 26,4% din băieți și 13,9% din fete erau supraponderali sau obezi, cu cea mai mare prevalență (40%) în rândul băieților de vârsta 9-12 ani și a fetițelor în categoria de vârstă 10-11 ani, totodată 18,1% din băieți și 20,4% din fete au avut un nivel limită al LDL-C [67].

Supraponderabilitatea la copil constituie o țintă potențială pentru intervenții de prevenire a obezității, în ipoteza în care aceasta de multe ori progresează spre obezitate [68]. În studiul *ALSPAC (the Avon Longitudinal Study of Parents and Children)*, care a urmărit timp de 6 ani o cohorta din 5175 copii cu vârsta de 7 ani, s-a constatat o prevalență a supraponderabilității inițiale de 18%, iar 34% din copiii supraponderali au devenit obezi la vârsta de 13 ani [69]. Alte

15 studii mari de cohortă pe populații diferite (n=731 337 participanți, vârsta 2-30 ani), au demonstrat o influență importantă a IMC din copilărie asupra sănătății cardiovasculare viitoare (riscul relativ (RR): 1.19, 95% CI 1.11-1.29) [70]. Bjorge și colab. urmărind o altă cohortă din 227 000 adolescenți (durata medie de urmărire 34,9 ani), în baza anchetelor de sănătate norvegiene, au constatat că RR de deces din cauza bolilor ischemice cardiace, la sfârșitul perioadei de urmărire, a fost de 2,9 pentru bărbați și de 3,7 pentru femei la categoria, care au avut IMC > de percentila 85th, comparativ cu referința [71].

Aceste date justifică importanța monitorizării schimbărilor în statutul de greutate al copiilor și inițierea precoce a măsurilor de prevenire a obezității la copiii supraponderali.

Sedentarismul este asociat întotdeauna cu obezitatea și expune copilul la un risc crescut de realizare a HTA, iar acest risc este cu atât mai mare cu cât vârsta este mai mică. Într-o cercetare, care a inclus 487 copii cu vârsta 12,7±0,9 ani, s-a înregistrat o prevalență a supraponderabilității (p<0,05), obezității (p<0,001) și sedentarismului (p<0,05) mai mare la copiii hipertensivi. Totodată, într-o analiza multivariată de regresie logistică s-a consemnat o asocieră directă între obezitate (OR=4.35; CI 95%=2.24-8.44), stilul de viață sedentar (OR=2.38; CI 95%=1.17-4.63) și HTA [38]. Rezultate similare s-au obținut în *Canadian Health Measures Survey*, care a inclus 1850 copii cu vârsta 6-17 ani. Copiii obezi au avut o medie a TAS de 7,6 mmHg mai mare, față de copiii cu greutatea normală. Totodată, băieții sedentari au prezentat valori mai mari ale TAS (3,9 mmHg), cât și ale TAD (4,9 mmHg), față de cei activi fizic [72]. Gomes și colab., într-o cercetare realizată în Brazilia (n=1878 copii), au înregistrat o prevalență a HTA de 18,9% în rândul copiilor sedentari [73].

Cantitatea mare de timp petrecută în fața televizorului și/sau calculatorului, de asemenea, se asociază atât cu HTA, cât și cu severitatea obezității. Acest fapt a fost demonstrat de unele cercetări științifice. Într-un studiu efectuat în nord-estul Portugaliei, la care au participat 1786 copii cu vârste între 6 și 13 ani, s-a constatat că doar 12,2% din copii petrec < de 1,5 ore în fata televizorului și/sau jocurilor video, ei fiind cu 75,4% mai puțin susceptibili de a fi supraponderali sau obezi, față de cei care petrec > de 1,5 ore în fața ecranelor [74]. Rezultatele acestui studiu au fost consolidate de o cercetare multicentrică la nivel mondial (n=207 672 adolescenți din 37 țări de vârsta 12-15 ani și n=77 003 copii de vârsta 5-8 ani din 18 țări), care a înregistrat un nivel înalt de vizionare a TV, deoarece 89% din adolescenți și 79% din copiii de vârsta 5-8 ani, dedică acestei ocupații > de 1 oră pe zi. Copiii care au vizionat TV 1-3 ore în zi au avut un risc de 10-27% mai mare pentru supraponderabilitate/obezitate, totodată, acesta a crescut până la 45% la copiii care au vizionat > de 5 ore [75].

Prin urmare, timpul vizionării programelor TV/jocurilor la calculator poate fi unul dintre țintele potențiale pentru abordarea HTA la copiii supraponderali și obezi.

Obiceiurile alimentare cum sunt: consumul zilnic de hrană de tip *fast-food*, dulciuri, băuturi carbogazoase, gustări bogate în grăsimi saturate - constituie, de asemenea, factori de risc pentru HTA [6,7]. Totodată, în pofida unor evidențe care atestă efectul benefic asupra sănătății al consumului de cereale integrale, fructe și legume, majoritatea copiilor consumă aceste produse mult sub cantitatea recomandată. Într-un studiu realizat în 23 școli publice, care a inclus 1239 copii mexicani (vârsta 8-10 ani), s-a constatat un aport scăzut de fibre (<25 g/zi), precum și un consum mediu-excesiv de grăsimi saturate și totale (>35% și, respectiv, >10% din energia zilnică) în rândul copiilor diagnosticați cu HTA (3,6% au avut TAS, 14,2% - TAD și 22,8% - mixtă). De specificat că copiii, care au manifestat HTA diastolică și mixtă, au prezentat un aport crescut de grăsimi alimentare totale (37,7% și, respectiv, 38,2%) din aportul zilnic de energie [76].

Dovezile din studiile epidemiologice, clinice și experimentale confirmă, de asemenea, o relație între **aportul crescut de sare** și HTA prezentă la copil. Ingestia crescută de sare se asociază, de obicei, cu anumite particularități genetice, care sunt responsabile de anomalii ale transportului transmembranar de sodiu. Alterarea mecanismelor genetice în expresia sau reglarea mediatorilor vasoactivi sau al moleculelor de transport implicate în excreția de sodiu pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea HTA [24,77]. Se cunosc mai mult de 20 de studii privind rolul aportului de sodiu în realizarea HTA la copii, cele mai multe obținând un rezultat de asociere pozitiv [78-81]. În *The National Diet and Nutrition Survey for young people*, efectuat în Marea Britanie, care a inclus 1658 participanți (vârsta 4-18 ani), s-a constatat că o majorare cu 1 g/zi a consumului de sare s-a asociat cu o creștere de 0,4 mm Hg a TAS și 0,6 mm Hg a presiunii pulsului [82]. Într-un alt studiu realizat în China (n=4623, vârsta 9,2 ani) s-a determinat, la urmărirea coortei timp de 18 ani, valori ale tensiunii arteriale mai mari la copiii diagnosticați inițial cu sensibilitate la sare (n=101), față de copiii nesensibili la sare (TAS:122.9±13.1 vs 117.3±12,4, p<0,01; TAD:78.2±10,4 vs 74.7±10,8, p<0,05). De asemenea, incidența HTA în grupul sensibil la sare a fost mai mare, comparativ cu grupul nesensibil (15,5% vs 6,3%, RR=2.34, p<0,05) [79]. Rezultatele acestor studii au fost consolidate de o meta-analiză, care a inclus 10 studii controlate randomizat (n=966, vârsta 8-16 ani), constatând că reducerea aportului de sodiu cu 42% timp de 4 săptămâni s-a asociat cu o scădere semnificativă a valorilor TAS - 1.17 mm Hg (95% CI: -1.78 - 0.56 mm Hg; p<0,001) și TAD (-1.29 mm Hg (95% CI: -1.94 - 0.65 mm Hg; p<0,0001). Reducerea aportului de sodiu (n=551) cu 54% timp de 20 săptămâni s-a asociat cu o micșorare a TAS cu - 2.47 mm Hg (95% CI: -4.00-0.94 mm Hg; p<0,01) [83].

Aceste rezultate, în asociere cu alte dovezi, oferă argumente pentru reducerea aportului de sare la copiii hipertensivi.

Alte studii au constatat, că asocierea între aportul de sodiu și riscul realizării HTA este mai înalt în rândul copiilor cu exces de greutate, sensibilitatea la sare în obezitate fiind condiționată de hiperinsulinemie, hiperaldosteronism, precum și de activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) [80,84]. Dovezile recente au sugerat faptul că consumul de sodiu poate fi și o cauză indirectă a obezității, deoarece este adesea însoțit de un aport crescut de energie și un consum de băuturi îndulcite cu zahăr. Însă, alte studii au raportat o relație pozitivă între aportul de sodiu alimentar și obezitate, independent de aportul total de energie. Această discrepanță aparentă poate fi atribuită existenței altor mecanisme, prin care aportul excesiv de sodiu influențează obezitatea ca: inflamația cronică și leptinorezistența. Acest fapt a fost documentat într-un studiu, care a inclus 766 copii (50,3% de genul feminin), cu un aport mediu de sodiu de 3.280 mg/zi. În regresia liniară multiplă s-a constatat, că aportul alimentar de sodiu este independent asociat cu IMC ($\beta=0,23$), CA ($\beta=0,23$), leptina ($\beta=0,20$) și TNF- α ($\beta=0,61$) (toate $p<0,05$) [85]. Într-o cercetare realizată în SUA, la care au participat 6235 copii (37% - supraponderali/obezi) de vârsta 8-18 ani, care au consumat în medie 3.387 mg/zi de sodiu, s-a constatat că fiecare creștere a aportului de sodiu cu 1.000 mg pe zi s-a asociat cu un scor mai mare de 0.097 SD (95% interval de încredere [CI] 0.006-0.188, ~ 1,0 mm Hg) a TAS printre toți subiecții și 0.141 (95% CI: -0.010-0.298, ~ 1,5 mm Hg) creștere în rândul subiecților supraponderali și obezi, aportul de sodiu și statutul de greutate având efecte sinergice asupra riscului HTA (95% CI: 0.01-0.90, $p<0,05$) [80]. Totodată, într-o altă cercetare realizată în Iran ($n=241$, vârsta 3-10 ani), în pofida consumului cantităților mari de sodiu, nu s-au obținut asociații semnificative cu valorile tensionale [86].

Un alt factor de risc modificabil este **tabagismul**, fiind dăunător atât fumatul activ, cât și cel pasiv. Se estimează, că mai mult de 700 milioane de copii din întreaga lume sunt expuși pasiv fumului de țigări, cea mai mare parte la domiciliu [87,88]. O expunere pasivă de cca 30 minute determină deteriorări semnificative cardiovasculare similare cu cele ale fumătorilor activi. Astfel, expunerea pasivă frecventă a copiilor la fumul de țigări este independent asociată cu modificări preclinice aterosclerotice arteriale, precum și cu modificări în profilul lipidic, în special, prin scăderea HDL-C și creșterea nivelelor de ApoB, trigliceride și LDL-C. De asemenea, fumatul mamei în timpul sarcinii este asociat cu majorarea nivelului de colesterol total și tendințe de profiluri adverse ale lipoproteinelor la urmași. Mecanismele care stau la baza acestor asocieri nu sunt clar elucidate în literatura de specialitate. S-a demonstrat, că fumatul crește activitatea lipazei hepatice, inhibă activitatea lecitin colesterol acil-transferazei și scade

activitatea lipoprotein lipazei. Asocierea dintre fumatul pasiv cu deteriorarea profilului lipidic, în special scăderea lipoproteinelor cu densitate mare, constituie o constatare coerentă în cele mai multe studii efectuate la copii [89-91]. Alte cercetări, însă, au obținut parametrii stresului oxidativ crescuți în sângele din cordonul ombilical, urmare a expunerii mamei în timpul sarcinii fumatului activ și celui pasiv [92]. După Apfelbacher și colab. [93] nou-născuții, care se expun fumului de țigară la domiciliu, sunt mult mai susceptibili de a deveni supraponderali sau obezi, mai ales atunci când impactul ține de primii ani de viață. O serie de cercetări au demonstrat efectul expunerii pasive a copiilor la fumul de țigări în familie asupra sănătății cardiovasculare la maturitate. În studiul YFS (*Cardiovascular Risk in Young Finns study*, n=2401) și Studiul CDAH (*Childhood Determinants of Adult Health Study*, n=1375), urmărindu-se efectele negative ale fumatului pasiv din copilărie până la vârsta de 25 ani asupra funcției vasculare, s-a constatat CIMT (grosimea intimă medie carotidiană) mai mare la persoanele, la care ambii părinți au fumat (0,647 mm±0,022 vs 0,632 mm±0,021). Totodată, acești copii au avut o vârstă vasculară de 3,3 ori mai mare, față de copiii părinții cărora au fost nefumători [94]. Rezultate similare s-au obținut în *WHISTLER-Cardio Study* (n=259, vârsta 5 ani), copiii mamele cărora au fumat pe tot parcursul sarcinii au avut o CIMT de 18,8 μm mai mare (95% CI 1.1, 36.5, p=0.04) și o distensibilitate cu 15% mai mică (95% CI - 0.3, -0.02, p=0.02). În cazul în care ambii părinți au fumat în timpul sarcinii CIMT a fost cu 27,7 μm mai mare (95% CI 0.2, 55.3) și a avut o distensibilitate cu 21% mai mică (95% CI -0.4, -0.03) [95]. Într-o altă cercetare, care a inclus 4236 copiii (vârsta medie 5,7±0,4 ani), fumatul a fost raportat la 28,5% din tați și 20,7% din mame, iar în 11,9% la ambii părinți. Totodată, valorile TAS (+1,0 [95% CI, +0,5 până la +1.5] mm Hg, p=0,0001), cât și ale TAD (+0,5 [+0.03 până la +0.9] mm Hg, p=0,03) au fost mai mari la copiii ai căror părinți au fumat, iar numărul de țigări fumate de către mame s-a corelat liniar cu valorile TAS (r=0.06, p<0,03) [96].

Fumatul pasiv afectează funcția endotelială prin scăderea biodisponibilității oxidului nitric (NO) (efect dependent de doză), distrugerea crescută a acestuia de către oxidanții din fumul inhalat pasiv sau acesta induce asimilarea accelerată a NO [97,98]. Totodată, scăderea nivelului de NO expirat în primele minute de la inhalarea pasivă a fumului de tutun, poate fi cauzată de producția scăzută de NO sintetază printr-un mecanism de feedback negativ [98]. Fumul de țigară induce, de asemenea, secreția de citokine/interleukine proinflamatorii, fibrinogen, poate stimula proliferarea celulelor musculare netede, activa factorul XII, afecta funcția plachetară, formarea trombelor, adeziunea leucocitelor. De asemenea, fumul de țigară conține diverși oxidanți (radicali liberi de oxigen și aldehide volatile) care, de asemenea, se implică în etiopatogenia aterosclerozei [99].

Cu referire la fumatul activ printre copii, în ultimul deceniu, se constată două tendințe importante: creșterea numărului de fumători în rândul fetițelor și scăderea vârstei de inițiere a fumatului. După Pavlova [98], 66% din adolescenții ruși au experiență de fumat, iar 35,4% dintre aceștia fumează regulat. Rezultatele proiectului *ESPAD* (anii 2008-2010) au documentat o prevalență a fumatului la adolescenții cu vârsta 15-16 ani din țările europene de 29%, în Austria - 45%, Republica Cehă - 41%, Slovacia - 37%, Rusia - 35%, Ungaria - 33%, Ucraina - 31%, Slovenia și Estonia - 29%, România - 25%, Polonia - 21%. Conform aceluiași proiect *ESPAD*, cel puțin 70% dintre copii au întrebuințat alcool cel puțin o dată în timpul vieții (media 87% în sondajul din anul 2011). Consumul mediu estimat s-a deosebit în funcție de gen, băieții au băut mai mult decât fetițele (5,8 vs 4,3 centilitri de alcool 100%). O diferență semnificativă în acest sens a fost găsită în toate țările [100].

Factorii psiho-sociali și psiho-emoționali sunt răspunzători de stresul intens și prelungit care, de asemenea, poate sta la baza proceselor patogenice ale HTA. Copilul de vârstă școlară este cel mai expus acestui risc datorită cerințelor educaționale ridicate și rigide. Se descrie tipul comportamental „A” ambițios, dornic de afirmare, orgolios, „perfecționist” cel mai frecvent întâlnit la persoanele cu HTA [101]. Discriminările rasiale constituie un alt factor, care poate contribui la stres cronic și realizarea HTA. Afro-americanii care locuiesc în SUA suferă în mod disproporționat în rate mai mari de HTA decât albi, iar motivele pentru această discrepanță rămân insuficient cunoscute. Unele cercetări au constatat la afro-americieni o reactivitate cardiovasculară crescută la factorii de stres legați de rasă, comparativ cu sarcini neutre și alți factorii stresogeni [102].

Stresul acut poate induce creșteri temporale ale tensiunii arteriale, dar este încă neclar dacă acest efect contribuie la creșteri susținute ale acesteia și la realizarea HTA. Impactul stresului asupra valorilor tensionale este condiționat de implicarea SNS. Eliberarea de catecolamine duce la creșterea ritmului cardiac, debitului cardiac și tensiunii arteriale. Răspunsurile simpatice la stresul acut sunt bine documentate, dar procesul prin care stresul contribuie la HTA susținută în timp nu este bine înțeles (se poate repeta activarea acestui sistem, eșecul de a reveni la nivelul de repaus la următoarele evenimente stresante, eșecul de deprindere la factorii de stres repetați de aceeași tip, sau o combinație între aceste circumstanțe) [103].

Conform ipotezei „*reactivității cardiovasculare*” persoanele, care prezintă răspunsuri cardiovasculare exagerate la factorii stresului acut, sunt la un risc mai mare de a realiza HTA, față de persoanele cu reactivitatea mică. Versiunile mai recente ale ipotezei includ gradul de expunere la stres și rolul vulnerabilității genetice [101]. Într-o analiză sistematică a 14 studii (n=52 049 copii), care a investigat asocierea între stresul psiho-social și HTA, s-a constatat că

stresul acut nu este un factor de risc pentru HTA. Stresul cronic, în special, răspunsurile non-adaptive la stres constituie cauze ale HTA [103].

1.3. Impactul factorilor prenatali de risc asupra valorilor tensionale

Datorită imaturității funcționale și structurale a diferitelor sisteme de organe, prematurii au o rată mai mare de morbiditate și mortalitate. Un șir de studii multicentrice, analizând impactul prematurității asupra valorilor tensionale, au dovedit faptul că HTA apare mai frecvent la copiii foști prematuri [104-108]. Într-o analiză a 15 studii, efectuate în perioada anilor 1998-2011, s-a constatat o prevalență a HTA în rândul copiilor născuți prematur, care a variat de la 6 la 25% [104]. Într-o altă meta-analiză asupra a 27 studii (n=1342 prematuri sau cu greutatea <1500 g, n=1738 născuți la termen) din 13 țări, raportate între anii 1946-2011, s-a constatat la copiii foști prematuri sau cu greutate foarte mică la naștere (<1500 g) valori mai mari ale TAS (2,5 mm Hg [95% CI: 1,7-3,3 mm Hg]), față de nou-născuții la termen. În 5 studii s-a înregistrat o diferență a TAS și mai mare (3,8 mm Hg (95% CI: 2,6-5,0 mm Hg) [105]. Rezultate similare s-au obținut într-o altă meta-analiză recentă a 27 studii, care a inclus 17 030 prematuri și 295 261 copiii născuți la termen. Nașterea prematură s-a asociat cu valori ale tensiunii arteriale semnificativ mai mari la vârsta de adult, în special la genul feminin (2,9 mm Hg pentru valorile TAS (95% CI [1,1-4,6] și 1,6 mm Hg pentru valorile TAD (95% CI [0,3 la 2,9]), precum și cu o elevare a LDL-C plasmatic [109]. Într-o cercetare suedeză, care a înrolat 636 552 persoane (4,4% născuți prematur) cu vârsta 25,0-37,0 ani, s-a constatat că persoanele, care s-au născut prematur au fost preponderent hipertensive, de gen masculin, din familii incomplete (sau cu părinți divorțați) și cu un nivel socio-economic diminuat [106]. În pofida multiplelor cercetări existente suportul etiologic al acestei condiții morbide rămâne în continuare neclar. Unul dintre mecanismele stipulate ar fi rolul SNS în programarea HTA [109]. Unele studii au constatat la copiii de vârstă gestațională mică o creștere a activității componentei simpatice. Acest fapt sugerează că influența sistemului nervos autonom este programată intrauterin, prin urmare, fiind născut la o vârstă gestațională mică există un risc mai mare de realizare a HTA și a altor boli cardiovasculare la maturitate [110]. Brenner și colab. pe baza experimentelor pe animale și observațiilor clinice, au postulat în urmă cu mai mult de 20 de ani ipoteza, că un număr mic de nefroni predispune la dezvoltarea HTA mai târziu în viață [111]. Suport pentru conceptul lui Brenner a fost furnizat și de Keller și colab. [112], care au constatat într-un mic studiu la autopsie, că pacienții cu HTA au avut cu cca 50% mai puțini glomeruli, cu un volum mediu de cca 50% mai mare comparativ cu persoanele fără HTA. Acest fapt a fost confirmat într-un studiu de autopsie mai mare la caucazienii americani, dar nu a putut fi documentat la afro-americani [113]. Această discrepanță denotă faptul că nu numărul de nefroni în *sine* duce la HTA, dar cel

mai probabil timpul și mediul în care are loc deficitul nefronilor, adică, o perioadă de vulnerabilitate în timpul dezvoltării [114-117]. Alimentația cu aport majorat de sare în timpul sarcinii poate cauza hiperreacția rinichilor la stres, chiar și în absența oricărui deficit al nefronilor și dezvoltarea HTA mai târziu în viață, în special, dar nu exclusiv, datorită activării sporite a sistemului simpato-suprarenal [118]. Restricția mamei în proteine, în deosebi în ultima treime de gestație (perioada de nefrogeneză intensivă), rezidă în reducerea cu 20-30% din numărul nefronilor și dezvoltarea ulterioară a HTA [117]. Evenimentele de mediu, care influențează formarea nefronilor, apar în același timp cu schimbările majore în ADN, în special metilarea și acetilarea histonelor, care modifică expresia genelor. Aceste schimbări pot interacționa cu mutații ale mai multor gene cunoscute a fi implicate în nefrogeneză [117]. În ultimul timp, tot mai multe dovezi sugerează, că modificările epigenetice ar putea explica multe dintre schimbările observate în programarea perinatală [119-122].

Astfel, copiii născuți cu greutate mică la naștere au și o masă renală redusă, ceea ce determină o mai mică rată de filtrare glomerulară, sensibilitate crescută la sare și valori majorate ale tensiunii arteriale [123]. O activitate sporită a sistemului renină angiotensină (SRA) ar putea fi un mecanism de compensare la copiii născuți cu un număr redus de nefroni în scopul de a menține filtrarea normală [124]. Aceste mecanisme sunt descrise în studii experimentale, însă în ultimii ani sunt raportate tot mai multe date clinice, care reflectă maturizarea funcției renale la sugarii cu restricție de creștere intrauterină. Keijzer-Veen și colab. au identificat o asocieră pozitivă a greutateii la naștere cu rata de filtrare glomerulară și o asocieră negativă a greutateii la naștere cu nivelul creatininei serice [125]. În contrast cu aceste constatări sunt rezultatele obținute de Rakow și colab., care au obținut o rată de filtrare glomerulară similară la copiii cu retard în creșterea intrauterină și lotul de control, dar volumul rinichilor a fost mai mic în primul grup [126].

Disfuncția endotelială la persoanele cu masa mică la naștere este un alt mecanism, care ar putea explica dezvoltarea HTA mai târziu în viață. Perturbarea funcției endoteliale poate fi indusă de insuficiența angiogenezei în timpul dezvoltării fetale sau o reducere aparentă în producția sau funcția NO. Alți factori cum ar fi: creșterea citokinelor proinflamatorii, stresului oxidativ, expresia genelor metabolice, activarea $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATP-azei, modificări ale sistemului nervos autonom, a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliană și activarea SRA - toate aceste mecanisme, care pot contribui la HTA la adulți, au fost detectate la copiii cu retard în dezvoltarea intrauterină [119,127-129].

Alte cercetări, însă, au constatat că restricția de creștere intrauterină se asociază cu rigiditatea arterială crescută mai târziu în viață [130,131]. Proporția elastină *versus* colagen rigid

în peretele arterial este un factor determinant major al rigidității arteriale, care este un factor-cheie în creșterea TAS și presiunii pulsului la adult. Sinteza de elastină în vase atinge nivele înalte în gestația târzie, scade rapid după naștere și este minimă în aorta adultului [132]. OMS a inclus greutatea scăzută la naștere ca un factor de risc pentru patologii cardiovasculare [133].

Un alt aspect important, confirmat de unele cercetări, este influența retardului de creștere intrauterină (greutății mici la naștere) asupra excesului de greutate, SM și DZ tip II mai târziu în viață. Se consideră, că greutatea la naștere reflectă modelul de creștere intrauterină, care presupune o interacțiune complexă între genele parentale și mediul intrauterin [134]. Conform ipotezei „*programării fetale*”, denumită și ipoteza „*imprimării metabolice*”, emisă încă cu cca 20 de ani în urmă de către Barker, influențele negative, mai ales în perioadele critice de dezvoltare *in utero* și în perioada postnatală precoce, pot contribui la modificări morfologice și fiziologice silențioase pe termen lung, care în cele din urmă se transformă în maladii cardiovasculare și metabolice [8,9,24,127]. Conform acestor concepte, la copiii cu greutatea mică la naștere, se dezvoltă o insulinorezistență compensatorie de protecție, care permite utilizarea economă a glucozei atunci când aportul ei este insuficient. Mai târziu, după naștere celulele β suportă încordare funcțională, în special în condițiile creșterii accelerate (ceia ce este tipic pentru copii prematuri și hipotrofi) și rapid se epuizează. Acest fapt contribuie la un deficit relativ al insulinei și riscul ulterior pentru dezvoltarea hiperglicemiei de diferite grade (de la majorarea glicemiei á jeun, alterarea toleranței la glucoză la DZ tip II) [135-137]. De asemenea, expunerea fătului la condiții improprii de dezvoltare intrauterină, așa cum se întâmplă în cazul malnutriției materne, se asociază cu prezența modificărilor adaptive la nivelul produsului de concepție cum ar fi: creșterea masei de țesut adipos perirenal, a nivelului ARN-mesager pentru leptină, sensibilitate accentuată la factorii de creștere *etc.* - de fapt o programare genetică ireversibilă a structurii și funcției organelor pentru a face față malnutriției [138].

Alimentației primului an de viață a copilului îi revine, de asemenea, un rol important. Într-o cercetare, care a inclus 1184 copii iranieni cu vârste între 10 și 13 ani, s-a constatat că 13,68% din copii au avut o istorie de greutate scăzută la naștere, iar 26,41% dintre ei au prezentat obezitate abdominală. Durata alăptării a fost semnificativ și invers corelată cu obezitatea/ obezitatea abdominală în rândul copiilor cu greutatea mică la naștere ($p=0,01$) [139]. Într-o altă meta-analiză s-a constatat diminuarea cu 39% a riscului de DZ tip II la maturitate la copiii alimentați natural *versus* artificial, obținând și o asociere modestă inversă a alimentației naturale cu nivelul circulant al insulinei în copilărie [140]. Rezultatele altor studii sugerează, însă, că alimentația naturală în primele 3 luni de viață are un efect limitat asupra rezistenței la insulină mai târziu în viață, deși nu se exclude posibilitatea amplificării acestor asociații cu vârsta,

eventual mediate prin adipozitate centrală crescută. În studiul *Barry-Caerphilly Growth*, care a inclus 679 participanți urmăriți timp de 23-27 ani, nu s-a găsit nici o dovadă de asociere între alimentația artificială în timpul copilăriei și rezistența la insulină la vârsta adultă [141]. De asemenea, dovezile din studiile experimentale sprijină ipoteza că obezitatea maternă sau dieta bogată în grăsimi este asociată cu obezitate și HTA la urmași. După autori, copii născuți de femei obeze sunt cu 36% mai susceptibili de a dezvolta DZ tip II față de control [142]. Chiar o supraalimentație ușoară maternă s-a demonstrat că induce adipozitate crescută, intoleranță la glucoză și modificări în reglementarea poftelor de mâncare la urmași [143].

Obezitatea maternă provoacă maturarea accelerată a β -celulelor pancreatice fetale, ceea ce contribuie la pierderea prematură a funcției β -celulelor și la apariția DZ tip II [144]. Hiperglicemia maternă se asociază cu hiperglicemia fătului, stimularea β -celulelor fetale pancreatice pentru a produce cantități tot mai mari de insulină [117]. DZ gestațional poate apărea ca urmare a prediabetului înainte de sarcină sau intoleranței la glucoza în timpul gestației, care este cauzat de augmentarea transportului placentar de glucoză, insulină și alte elemente nutritive de la mamă la făt [145]. DZ gestațional cauzează hiperglicemie maternă expresivă, care este urmată de dezorganizarea citoarhitecturii β -celulelor și de eșecul lor de secreție [146]. Astfel, combinația dintre o tendință diabetogenă și stres metabolic în timpul sarcinii poate duce la DZ gestațional și acest mecanism poate fi transmis de la o generație la alta [147].

În timp ce unele studii au demonstrat, că vârsta gestațională mică și greutatea redusă la naștere au crescut riscul HTA, obezității sau SM la vârsta adultă, altele au constatat că nou-născuții cu vârsta gestațională mare (și sau greutatea la naștere mare) au un risc mai înalt de a dezvolta aceste patologii. În studiul *CASPIAN*, care a înrolat 4811 copii iranieni de vârsta 6-18 ani, s-a constatat că o greutate la naștere de peste 4000 g la băieți și mai mare de 2500 g la fetițe a crescut riscul apariției SM [148]. Într-o altă cercetare, care a inclus 1002 copii (vârsta 2-18 ani, 40,6% de gen masculin), s-a constatat că copiii cu vârsta gestațională mare la naștere au avut un grad mai sever de obezitate, comparativ cu nou născuții la termen sau cu vârsta gestațională mică ($p < 0,0001$). Totodată, SM a fost prezent la 17,7% din copiii de vârstă gestațională mare și la 12,9% din copii de vârstă gestațională mică [149]. Această constatare a fost confirmată într-o meta-analiză a studiilor relevante (66 studii din 26 țări și 5 continente, $n=643\ 902$, vârsta 1-75 ani), în care s-a obținut o relație liniară pozitivă între greutatea la naștere și riscul ulterior de dezvoltare a excesului de greutate ($p < 0,001$). Greutatea mică la naștere (< 2500 g) s-a dovedit a fi urmată de un risc scăzut a excesului de greutate (OR=0,67; 95% CI 0,59-0,76), iar greutatea mare la naștere (> 4.000 g) a fost asociată cu un risc crescut (OR=1.66; 95% CI 1.55 - 1.77) [150]. Acest fenomen este explicat de faptul că definirea numărului de adipocite are loc de la a

30 săptămână de gestație și continuă activ până la sfârșitul anului doi de viață, iar în conformitate cu cele mai recente date, în condițiile progresării obezității, adipocitele pot să se reproducă întreaga viață. Astfel, greutatea la naștere > de 4.000 g sau prezența paratrofiei prenatale - constituie factori de risc pentru obezitatea hipercelulară la vârsta de adult, un predictor de dezvoltare a obezității hiperplastice-hipertrofice, caracterizată morfologic prin cantitatea excesivă a celulelor adipoase și creșterea volumului acestora [136].

Prin urmare, vârsta gestațională mare sau mică și extremele de greutate la naștere sunt asociate cu rate crescute de HTA, exces de greutate și riscuri metabolice. Totodată, din cauza discrepanțelor între aceste rezultate, este dificil să se stabilească în mod clar rolul acestor factori în realizarea acestor patologii la maturitate. Iar ipoteza imprimării metabolice (programării fetale) a HTA, obezității și SM are nevoie de mai multe cercetări pentru a putea fi sprijinită.

1.4. Implicări genetice în hipertensiunea arterială

Se estimează, că 30-60% din variația tensiunii arteriale între indivizi este atribuită factorului genetic [24,151,152]. Istoricul familial este unul dintre factorii endogeni de risc cu rol important în apariția HTA. În favoarea acestei afirmații pledează agregarea pacienților cu HTA esențială în familii, incidența mare a acesteia în rândul gemenilor monozigoti, precum și dezvoltarea HTA la rudele apropiate [24]. Într-un studiu, care a inclus 91 copii hipertensivi și 182 copii normotensivi, s-a constatat o asociere între istoria familială și HTA atât la genul masculin (OR=13.32; 95% CI 2.25-78.94), cât și la cel feminin (OR=11.35; 95% CI 1.42-90.21), în special atunci când ambii părinți au prezentat HTA [153]. Rezultate similare s-au obținut într-o altă cercetare (n=4904 adolescenți), care a înregistrat la băieții cu anamneza heredo-familială agravată creșterea semnificativă a prevalenței HTA (de 1,90 ori), iar istoricul familial pozitiv combinat cu obezitatea a crescut și mai mult prevalența acesteia (de 16,85 ori), în comparație cu băieții, care au avut masa corporală normală și fără istoric familial [154].

Cel mai mare progres în înțelegerea rolului factorului genetic a fost atins prin studierea polimorfismului genetic al unor gene cu implicații în HTA (cca 150 la număr). Deoarece nu se exclude rolul sistemului renin-angiotenzină (SRA) și al disfuncției endoteliale în realizarea HTA, polimorfismul acestor gene poate fi implicat în controlul tensiunii arteriale.

Sistemul renin-angiotenzină constituie un sistem dual, care cuprinde o componentă circulantă și una locală (tisulară), care se implică în controlul tensiunii arteriale și a volumului homeostazic. Recent au fost elucidate noi concepte legate de SRA, incluzând: 1) prezența axei *Ang-(1-7)-Mas* activă funcțional în sistemul vascular; 2) importanța SRA al țesutului adipos perivascular; 3) contribuția angiotensinei II (Ang II) derivată din celulele imune și inflamatorii ale peretelui vascular la SRA vascular [155].

Angiotensinogenul (Agt) este secretat în principal de către ficat. Țesutul adipos este o altă sursă importantă de Agt, în special la persoanele obeze [156]. Agt este scindat de către renină pentru a forma angiotensina I (Ang I). Renina este produsă de rinichi, iar secreția sa este importantă în reglementarea SRA [157]. Renina, de asemenea, poate să se lege de receptorul renina/pro renină identificat recent și să crească eficiența catalitică de formare a Ang I. Ang I este apoi scindată de enzima de conversie a angiotensinei (ECA), prezentă în principal în endoteliul vascular al plămânilor, pentru a produce Ang II. Alternativ, Ang II poate fi formată prin acțiunea catepsinei și chimazei, în special în SRA locale [158]. Ang II este principala peptidă efector al SRA, care își exercită efectul prin intermediul receptorilor AT1 sau AT2. Stimularea AT1 induce secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal, retenția de sodiu și apă, vasoconstricția și ca consecință creșterea tensiunii arteriale. Stimularea AT2 exercită efecte de reducere a tensiunii arteriale [159].

SRA a fost recent extins prin adăugarea unei axe noi constând din enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA_2), heptapeptidul angiotensinic (1-7) (Ang-(1-7)) și proteina G cuplată cu receptorul *Mas*. ECA_2 convertește peptida vasoconstrictoare și pro-oxidativă - Ang II în Ang-(1-7), care prin intermediul receptorilor *Mas* exercită efecte vasodilatatoare și antioxidante. ECA_2 poate forma Ang-(1-7) de la Ang II sau mai puțin eficient prin hidroliza Ang I la Ang-(1-9) cu ulterioara formare a Ang-(1-7) de către ECA [159]. Astfel, ECA_2 reglementează acțiunile locale ale SRA în țesuturile cardiovasculare și noua axă ECA_2 /Ang - (1-7)/*Mas* exercită acțiuni de protecție față de HTA, DZ și alte tulburări cardiovasculare. Ang II este ulterior degradată de aminopeptidaze și produce Ang III și IV [160,161].

Cele mai multe componente ale SRA sunt regăsite și în țesutul adipos. Obezitatea este asociată cu supraactivarea SRA atât sistemic, cât și adipos. Agt poate fi scindat prin catepsine și chimaze în țesutul adipos pentru a produce Ang II, ocolind axa renina - ECA. Țesutul adipos poate asigura până la 30% din nivelul plasmatic al Agt în obezitate. Astfel, producția Agt este un pas cheie de reglementare a SRA adipos. În studii experimentale supraproducția Agt în țesutul adipos cu doar cca 20% este capabilă de a conduce atât la hipertrofie adipocitară, hiperinsulinemie, cât și la HTA, care indică o activare Agt dependentă adipos a SRA sistemic. Totodată, se poate constata o creștere a concentrației plasmatice a reninei în obezitate, care este secundară creșterii activității simpatică prezente la persoanele obeze. Cu toate acestea, pentru că rolul determinant în activarea SRA sistemic este eliberarea reninei renale, contribuția relativă a Agt derivat din țesutul adipos la supraactivarea sistemică a SRA este discutabilă [162].

Efectele directe ale Ang II asupra vaselor sangvine constau în: 1) vasoconstricție prin eliberarea de endotelină și noradrenalină, precum și prin diminuarea pe calea oxidativă a

activității vasodilatatoare a NO (*endothelial derived relaxing factor EDRF*), producându-se astfel peroxinitrit (NOO⁻); 2) inflamație prin activarea NADH/NADPH oxidazei, generând anion superoxid și activând monocitele/macrofage cu eliberarea de citokine cum sunt TNF- α , IL-6, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) și TGF- β (*transforming growth factor β*); 3) remodelarea peretelui vascular prin stimularea migrării, hipertrofiei și replicării celulelor musculare netede, prin generarea de glicoproteine în matricea extracelulară, precum și prin stimularea eliberării din monocite a unor metaloproteinaze cu rol în scindarea acestei matrice; 4) tromboze, prin stimularea secreției de PAI-1 și activarea plachetelor sangvine [162-165]. De asemenea, Ang II afectează transportul și utilizarea glucozei de către musculatura scheletică în principal prin inhibarea semnalizării insulinice [162]. Ang II suprimă fosforilarea tirozin mediată a substratului receptorului de insulină (IRS)-1, activarea proteinkinazei B/Akt și a transportatorului glucozei (Glut)-4 la miocitele L6 in vitro [162-164].

Polimorfismul genelor SRA. Genele, care codifică componentele SRA sunt considerate gene candidate, cu efecte pleiotrope, care determină predispoziția genetică față de HTA, obezitate, SM și riscul de a dezvolta complicații cardiovasculare. Unul dintre primele a fost descris polimorfismului genei ECA (localizat pe cromozomul 17 (17q23), determinat de prezența sau absența (Inserția/Deleția) unui bloc constituit din 287 pb în intronul 16. ECA transformă Ang I din inactivă în forma activă - Ang II, care manifestă efecte puternice vasoconstrictoare și inactivează bradikina și kallidina - substanțe cu efecte vasodilatatoare. Astfel, activarea SRA rezidă într-un răspuns vasopresor în principal prin intermediul acțiunii ECA [28]. Polimorfismul ECA I/D poate fi un factor determinant al nivelului seric al ECA, deoarece cercetările efectuate au constatat valori, semnificative statistic, mai mari ale acesteia la purtătorii genotipului DD, decât la purtătorii genotipurilor ID sau II [29,166].

O serie de meta-analize și studii au cercetat asocierea între polimorfismul genei ECA I/D și riscul bolilor cardiovasculare la adult. În timp ce unele dintre acestea au raportat genotipul DD drept un factor de risc independent pentru HTA [27,167-169], altele nu au obținut nici o dovadă de asociere [170-172]. Curocichin Gh și colab. au remarcat portajul alotipului D al genei ECA la pacienții hipertensivi legat de valori majorate ale IMC, hipercolesterolemie, un număr mai mare de criterii ale SM prezente concomitent [173]. Într-o meta-analiză efectuată de către Xi și colab. s-a constatat alela D asociată cu SM [174]. Niu și colab. într-o altă meta-analiză au obținut asocierea alelei D cu susceptibilitatea realizării DZ tip II [175]. În studiul realizat de Celik și colab. genotipul DD s-a asociat cu o rezistență crescută la insulină la femeile cu sindromul ovarului polichistic [176]. Kotaska și alții au constatat că alela D al ECA și genotipul DD al ECA au fost variantele genetice cele mai frecvente în grupul de pacienții cu dislipidemie [177].

Este de remarcat și faptul că efectele polimorfismului genei ECA I/D în diferite grupuri etnice sunt diferite, fiind determinate de influența factorilor de mediu și stilului de viață diferit [152].

La copii există doar cercetări limitate, care au studiat contribuția polimorfismului genei ECA I/D asupra adipozității, SM și fenotipului HTA, iar cele existente deseori au furnizat rezultate contradictorii sau neconcludente, deoarece au implicat un număr mic de copii, diferite rase/etni și nu au fost suficient de informative pentru a demonstra asociația [28,30-33,178-180]. Din acest motiv acest subiect reprezintă o continuă provocare în procesul cunoașterii. Maidanic și colab., în cercetarea efectuată, care a inclus 57 copii hipertensivi cu vârsta 9-17 ani, au înregistrat genotipul ID în 52,6%, DD-29,81% și, respectiv, genotipul II în 17,6% [179]. Într-o altă cercetare, la care au participat 40 adolescenții coreeni hipertensivi (vârsta 16-17 ani), s-a constatat o frecvență a genotipului ID de 45,0%, genotipului II de 37,5% și DD-17,5%. Totodată, nivelele serice ale ECA au fost semnificativ mai mari la copii cu genotipul DD sau ID, față de copiii cu genotipul II, iar grosimea intimă medie carotidiană (CIMT) a fost semnificativ mai mare la copiii cu genotipul DD, comparativ cu copiii cu genotipul II [166]. Wu și colab. într-un alt studiu, care a inclus 105 copii hipertensivi și 105 normotensivi, a înregistrat la copii hipertensivi preponderent genotipurile DD-30,5% și ID-47,6% vs II-21,9%, iar la lotul de control genotipurile ID-46,7% și II-39,1% vs DD-14,3%. Totodată, frecvența alelei de tip D a fost semnificativ mai mare în grupul copiilor hipertensivi (54,3% vs 37,6%), iar frecvența alelei de tip I a fost semnificativ mai mică față de grupul de control (45,7% vs 62,4%) ($p < 0,01$) [29]. Camci și colab. într-un studiu, la care au participat 376 copii normotensivi cu vârste de 7-17 ani, au constatat frecvențele alelice ale genotipului DD al ECA mai mari la copiii cu un istoric pozitiv de HTA în gradul I de rudenie (36,2%) și gradul II - 38,3%, față de control (30,7%) ($p < 0,05$). Totodată, copiii cu un istoric familial pozitiv pentru HTA și un genotip DD au avut valori ale tensiunii arteriale semnificativ mai mari ($p < 0,05$), față de copiii cu genotipul ID sau II [30]. Într-un alt studiu, care a inclus 320 copii (64% fete) cu vârsta de 7-16 ani, s-a observat o asociere a alelei D cu HTA la băieți (OR 2,44, 95% CI 1.34-4.68, $p = 0,005$ pentru un model dominant). După autori, alela D, rezistența la insulină și țesutului adipos au avut efecte independente și aditive, explicând 14% din variația HTA, iar IMC, CA au fost semnificativ mai mari la băieții cu genotipurile DD/ID, față de băieții cu genotipul II ($p < 0,005$) [31]. După Ajala și colab., polimorfismul ECA I/D, în special genotipul DD, poate fi interpretat ca un factor de risc major în asocierea dintre greutatea mică la naștere și nivelul majorat al tensiunii arteriale. În cercetarea efectuată, care a inclus 167 copii (60 identificați cu greutate mică la naștere și 107 - greutate normală), s-a constatat o activitate a enzimei ECA semnificativ crescută la copiii cu greutate mică la naștere, comparativ cu grupul copiilor cu greutate normală ($p < 0,001$). Copiii cu

greutatea mică la naștere au avut o frecvență mai mare a alelei D și a genotipului DD, față de copiii cu greutatea normală ($p=0,036$) [32].

Asocierea dintre polimorfismul genei ECA I/D și riscul excesului de greutate a constituit subiectul de cercetare a altor studii [33,180]. Într-o meta-analiză, care a inclus 14 studii publicate până în anul 2013 ($n=3371$ obezi, $n=4490$ control), s-a obținut o asociere semnificativă între genotipul DD și riscul realizării excesului de greutate în rândul populației generale și, în particular, la populația africană ($p=0,014$ și respectiv $0,010$) [181]. Mai mulți factori pot explica această asociere. A fost emisă ipoteza că SRA inhibă adipogenesa, care limitează capacitatea de stocare a țesutului adipos și permite acumularea ectopică a lipidelor ceea ce duce la lipotoxicitate [34,181]. Într-un alt studiu ($n=1200$ copii, 633 băieți, 627 fete) s-au obținut asociații dependente de gen între polimorfismul ECA I/D și obezitate în raport cu aportul de sodiu. Aportul de sodiu a corelat semnificativ cu IMC ($r=0,048$, $p=0,016$) și a fost deosebit de ridicat la băieții obezi D-purtători, comparativ cu băieții normoponderali D-purtători [33].

Identificarea polimorfismului genei ECA I/D este argumentat, în special la copiii cu exces de greutate, deoarece prevalența HTA și SM la acești copii este mult mai înaltă [182]. Într-un studiu, la care au participat 148 copii obezi (98,0% cu obezitate abdominală) și 46 copii normoponderali, purtătorii homo sau heterozigoți după alela D al genei ECA au avut HTA în 57,0% [183]. Rezultate similare s-au obținut și în studiul realizat de Eisenmann și colegii săi ($n=152$ copii) [28]. Siklar și colab. realizând un studiu similar, la care au participat 199 copii obezi (44 dintre ei fiind hipertensivi), nu au obținut diferențe în prevalența HTA la subiecții obezi în conformitate cu polimorfismul ECA I/D decelat [184]. Însă în alte cercetări s-au constatat asociații între polimorfismul ECA I/D și SM. Într-o meta-analiză efectuată în baza a 10 studii (1939 cazuri/2845 control), cele mai multe dintre acestea fiind efectuate la albi, s-a constatat polimorfismul ECA I/D asociat cu un risc crescut de realizare a SM în cadrul unui model DD+ID vs II (OR=1.39, 95% CI, 1.22-1.60, $p<0,001$). Folosind acest model, rezultate similare au fost demonstrate și în studiile, care au inclus diferite populații etnice, diferite definiții ale SM, precum și în studiile cu mai mult de 100 cazuri [174].

În cascada SRA, Agt este despicat de renină pentru a produce Ang I, care este convertită ulterior la Ang II, prin acțiunea ECA [185]. Ang II, care este una dintre cele mai puternice vasoconstrictoare, oferă creșterea tonusului vascular și stimulează producția de aldosteron de către suprarenale. Aldosteronul, la rândul său stimulează reabsorbția de sodiu în rinichi, rezultând o creștere a volumului de sânge circulant [179]. Ang II își exercită acțiunea legându-se de mai multe tipuri de receptori. Receptorii de tip 1 mediază vasoconstricția și acțiunea proliferativă a Ang II, în timp ce receptorii de tip 2 inhibă proliferarea celulelor și mediază

apoptoza [162]. Efectele celulare ale Ang II sunt în principal mediate de receptorii de tip 1 al Ang II, care au fost studiați pentru implicarea lor în dezvoltarea HTA.

Gena receptorilor Ang II determină nu numai acțiunea constrictivă, dar, de asemenea, expresia factorului de creștere și proliferare a musculaturii netede. Polimorfismul genei în cauză este localizat pe cromozomul 3q21-Q25 și se datorează variabilității de baze adenină (A) și citozină (C) în poziția 1166 din secvența de nucleotide. Alela 1166 C interrelaționează cu HTA, iar alela A și genotipul AA slăbește riscul. Alela de risc C se asociază cu formarea disfuncției endoteliale vasomotorii și risc crescut de complicații [185]. Polimorfismul, care rezultă din adenzin-citozin transversia la poziția 1166 a genei a fost subiect de cercetare a mai multor studii la adult [186-189]. Într-un studiu efectuat de Stankovici și colab. [186] genotipul CC a influențat riscul HTA în populația sârbă cercetată. Zhu și Meng au raportat în studiul efectuat, care a implicat 150 subiecți, polimorfismul AGTR1 A1166C asociat cu HTA și ateroscleroza arterei carotide în populația chineză [187]. Însă, Rehman și alții [188], Miyama și alții [189] în cercetările sale independente au constatat, că polimorfismului genei AGTR1 A1166C nu a influențat HTA. Studiile sub acest aspect în populația de copii sunt limitate, cu implicarea unui număr mic de copii și, deseori, cu rezultate controversate [185,190,191]. Un studiu coreean, care a inclus 40 adolescenți hipertensivi, a obținut o frecvență a genotipurilor AA de 87,5% și a genotipului AC - de 12,5%, iar genotipul CC - nu a fost detectat. Totodată, grosimea intimă medie carotidiană (CIMT) la subiecții cu genotipul AA a fost mai mare *vizavi* de subiecții cu genotipul AC (5,0±0,1 mm față de 8,0±0,2 mm) [185]. Într-un alt studiu, la care au participat 250 pacienți hipertensivi și 250 sănătoși, s-a găsit o asociere semnificativă între genotipurile AGTR1 (AC+CC) cu HTA ($\chi^2=22.48$, $p=0,0001$). Persoanele cu genotipurile CC au fost la cote de 2,4 ori mai mari ($p=0,0001$) de a dezvolta HTA, față de persoanele cu genotipurile AC și AA. Variația intergenotipică, semnificativă statistic, a TAS s-a găsit mai mare la pacienții cu genotipul CC (169,4±36,3 mmHg), decât la pacienții cu genotipurile AA (143,5±28,1 mmHg) și AC (153,9±30,5 mmHg) ($p=0,0001$) [190]. Alavi-Shahri cu echipa sa în cercetarea efectuată, care a inclus 350 adolescente iraniene de vârsta 15-17 ani, dintre care 101 au fost diagnosticate cu SM (definit prin criteriile NCEP-ATP III), au constatat că alela C a genei AGTR1 a asociat un risc scăzut de SM (AA-65,9%, AC-32,1% și CC-2,0%), față de grupul de control (n=249) - genotipul AA-78,2%, AC-19,8% și CC-2,0% [191].

Gena Agt determină nivelul de Ang I și este localizată pe cromozomul 1q42-Q43. Ea participă în conturarea profilului SRA. În prezent sunt descrise 10 forme polimorfe ale genei, cel mai studiat este polimorfismul M235T (înlocuirea metioninei cu treonina în poziția 235) și T174M (substituția treoninei de metionină în poziția 174). Efectul patogenic este asociat cu alela

M (metionina) și genotipul MM, iar efectul protector este asociat cu alela T (treonina) și genotipul TT [192].

Polimorfismul genei NOS₃ (sintetaza oxidului nitric). Disfuncția endotelială intervine în patogenia HTA influențând rezistența vasculară periferică prin mediere paracrină (secreția de endotelină - ET, NO, prostaglandine - PG), alături de reglarea neurogenă (SNS) și hormonală (axul renină-angiotensină-aldosteron, catecolamine, insulină). Endoteliul vascular are capacitatea de a sintetiza local substanțe vasodilatatoare (NO, PGE₂, EDRF - factorul de relaxare endotelială) și vasoconstrictoare (ET, TXA₂ - tromboxan A₂, PGI₂). Cel mai important dintre substanțele vasodilatatoare este NO. El acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determinând relaxarea celulei musculare netede cu vasodilatație, inhibă agregarea plachetară, adeziunea leucocitelor și proliferarea miointimală vasculară [193-195].

La om eNOS este codificată de gena NOS₃ localizată pe cromozomul 7q35-36. eNOS proteina sintetizează constitutiv NO prin conversia L-argininei în L-citrulină, care implică transferul de cinci electroni furnizați de NADPH. Au fost identificate câteva polimorfisme ale genei NOS₃. Într-un studiu, care a înrolat 175 copii sănătoși (lotul de control), 110 obezi normotensivi și 73 copii hipertensivi și obezi, genotipul 4a4a pentru polimorfismul intronului 4a mai frecvent a fost înregistrat la copiii obezi normotensivi și obezi hipertensivi (p<0,01). Genotipul AspAsp pentru polimorfismul Glu298Asp a fost mai puțin frecvent la obezii normotensivi (p<0,02). Cu toate acestea, combinarea haplotipurilor variantelor 4b, C, și Glu pentru cele trei variante polimorfe ale genei NOS₃ a fost mai frecventă la hipertensivii obezi, față de obezii normotensivi sau copiii din grupa de control (OR=2.28 și, respectiv, 2.79, CI 95%:1.31-4.31 și, respectiv, 1.39-5.64, ambele p<0,00625) [35]. Un alt grup de autori, cercetând asocierea dintre polimorfismul genei NOS₃ cu SM la 242 copii, dintre care 108 sănătoși (lotul de control), 64 - obezi normotensivi și 70 - obezi cu SM, au obținut genotipul CC pentru polimorfismul T⁷⁸⁶C mai frecvent în grupul copiilor cu SM, comparativ cu grupul de control (OR=3.27; CI 1.81-9.07, p<0,05) [36].

Prin urmare, rolul polimorfismului genelor SRA și al oxid nitric sintazei endoteliale în obezitate, HTA și SM la copii este insuficient cercetat, constituind în continuare o direcție deosebit de incitantă și actuală pentru domeniile științei și cercetării.

1.5. Mecanisme patogenice în tandemul „hipertensiune-obeziitate”

Geneza HTA esențiale este una multifactorială. Obezitatea, rezistența la insulină, activarea SNS, homeostazia sodiului, SRA, structura și reactivitatea musculaturii netede vasculare, concentrațiile serice de acid uric, factorii genetici și de programare fetală - constituie verigi etiopatogenice în dezvoltarea HTA esențiale [24,196-199]. Țesutul adipos este considerat astăzi

cel mai mare și mai nou organ endocrin, care lansează în circuit un șir de substanțe biologice active (adipokine), iar insulinorezistența și hiperinsulinemia reprezintă pivotul central al tulburărilor metabolice, care conferă un risc cardiovascular crescut [200-202]. Astfel, copiii obezi sunt mai predispuși de a dezvolta HTA față de copiii normoponderali. Relația continuă între IMC, CA și tensiunea arterială a fost raportată în numeroase studii. Claire Friedemann și colab. analizând 63 studii (n=49 220) au constatat valori ale TAS majorate cu 4,54 mm Hg (99% interval de încredere 2,44-6,64) la copiii supraponderali și cu 7,49 mm Hg (99% interval de încredere 3,36-11,62) - la copiii obezi [203]. Date similare s-au obținut în *Sydney Paediatric Eye Disease Study*, la care au participat 1294 copii de vârstă 3-6 ani. Prevalența HTA a fost de 21,3% printre copiii obezi, comparativ cu copiii normoponderali - 12,4%. Totodată, o creștere cu doar o unitate a IMC s-a asociat independent cu majorarea TAS în medie cu 0,57 mm Hg și, respectiv, cu 0,56 mm Hg a TAD, iar fiecare unitate de creștere în CA s-a asociat cu o creștere de 0,14 mm Hg a TAS și, respectiv, cu 0,23 mm Hg - a TAD [204]. Valori elevate ale tensiunii arteriale (TA>95th percentilă) s-au observat și la 35,4% din copiii supraponderali, dintr-o cohortă pediatrică europeană, la care au participat 26 008 copii [60]. Rezultate similare s-au regăsit și într-un studiu din India, care a inclus 25 000 copii de vârstă 5-16 ani: HTA s-a diagnosticat la 17,34% din copiii supraponderali și la 18,32% din cei obezi [205]. Într-o altă cercetare, la care au participat 3626 copii de vârstă școlară din vestul României (Timișoara), 21,1% din copiii obezi, 12,8% din cei supraponderali și doar 7,1% din copiii cu greutate normală - au prezentat HTA [206]. O tendință de creștere a tensiunii arteriale atât sistolice, cât și diastolice de la grupul cu greutate normală la grupul de supraponderali și obezi s-a constatat și într-un studiu din China, la care au participat 8555 copii cu vârstă 7-18 [207]. Într-o altă cercetare, realizată în Raichur, București, care a urmărit tendințele în timp a obezității din copilărie și relația acesteia cu HTA la 23 842 copiii (vârsta 5-16 ani), s-a constatat o rată de creștere a copiilor supraponderali de la 4,94% în anul 2005 la 6,57% în anul 2007, iar HTA s-a găsit la 17,34% din copii supraponderali, comparativ cu 10,1% dintre cei normoponderali [208].

Mecanismele prin intermediul cărora obezitatea influențează valorile tensionale pot fi grupate în: 1) activarea SNS; 2) mecanisme renale (afectarea natriurezei cu retenție de sodiu și lichide, activarea SRA, compresia țesutului renal de grăsimea perirenală, ceia ce induce hiperfiltrare); 3) anomalii hormonale (insulinorezistență/hiperinsulinemie, activarea SRA derivat din adipocit, sinteza adipokinelor aberante); 4) disfuncție endotelială (activarea de căi proinflamatorii, ceia ce induce modificări aterosclerotice vasculare, vasodilatație redusă din cauza inactivării și degradării NO) [200, 209-213].

Activarea SNS în HTA asociată cu obezitatea a fost sugerată de multiple studii epidemiologice și clinice [214-216]. Totodată, mai mulți factori potențiali au fost propuși pentru a contribui la creșterea activității SNS în obezitate, inclusiv hiperleptinemia, activarea la nivel central a pro-opiomelanocortin/melanocortin-4 receptorului (POMC/MC4R), hiperinsulinismul /insulinorezistența, hipoadiponectinemia, hipoghrelinemia, creșterea nivelului Ang II și disfuncția baroreceptorilor [214]. Există și o serie de anomalii hormonale asociate cu obezitatea, care sunt conectate potențial la creșterea valorilor tensionale. Hiperinsulinismul, ca urmare a rezistenței la insulină, este implicat în apariția HTA mediat de efectele sale antinatriuretice, de activitatea SNS, creșterea răspunsurilor la vasoconstrictoarele endogene, alterarea membranelor de transport de cationi, afectarea vasodilatației endotelial dependentă, stimularea proliferării musculaturii netede vasculare [24,200,217-219].

Țesutul adipos este tot mai mult recunoscut ca organ endocrin, care sintetizează cca 50 substanțe biologice active - *adipokine*, unele din acestea cum ar fi leptina și adiponectina au fost studiate și în contextul controlului tensiunii arteriale și sindromului metabolic [220,221].

Leptina (provine de la grecescul „*leptos*” - subțire) este un hormon constituit din 167 aminoacizi, secretată aproape exclusiv de către adipocite în sânge în funcție de masa țesutului adipos, controlează aportul alimentar și consumul de energie [201,222]. Receptorii leptinici sunt situați preponderent în hipotalamusul mediobasal, nucleeele arcuate, ventromediale și dorsomediale. Prin intermediul receptorilor din aceste nucleee hipotalamice leptina scade aportul alimentar și consumul de energie crește. Ea mediază creșterile cheltuielilor de energie rezultate din creșterea fluxului eferent al SNS. Astfel, mutațiile genetice ale leptinei sau ale receptorilor acesteia conduc la dezvoltarea obezității [201,202]. Receptorii leptinici fac parte din clasa I, familia receptorilor de citokine, izoforma Ob-Rb fiind exprimată în hipotalamus și mediază efectul anorectic al leptinei, iar alte izoforme ale receptorilor cum ar fi: Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd și Obi-Rf - sunt exprimate în țesuturile periferice [223-225].

Nivelul plasmatic al leptinei variază în diferite perioade de vârstă, precum și în funcție de gen și greutatea corporală. Aceste diferențe de gen, în opinia unor autori, sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenelor, progesteronului și efectul supresiv al androgenilor [226]. Într-un studiu, care a inclus 357 copii supraponderali (vârsta 9,5 ani), s-a constatat nivelul seric al leptinei semnificativ legat de gen (media: fete 48,0 ng/ml, băieți 34,4 ng/ml; $p=0,003$), genul feminin și IMC mai mare au fost semnificativ și independent asociați cu leptina serică crescută [227]. O valoare serică mai mică a leptinei *vizavi* de studiul precedent, însă, de asemenea, semnificativ mai mare la copiii obezi ($19,9\pm 7,4$ ng/ml), comparativ cu grupul de control

(7,9±5,1 ng/ml), s-a obținut într-o altă cercetare la care au participat 63 copii obezi, prepubertari, de ambele genuri și un grup de control format din același număr de copii normoponderali [228].

În timp ce nivelul seric al leptinei crește, cel al adiponectinei scade pe măsura avansării gradului de obezitate (în special cea abdominală), ambele fiind influențate și de pubertate. La această concluzie a ajuns Mi Jie și colab. în urma studiului efectuat, care a inclus 3505 copii de vârstă 6-18 ani [229]. Însă, într-o altă cercetare efectuată în China, la care au participat 1245 persoane cu vârstă 13-21 ani, nu s-a constatat nici o corelație între nivelul seric al leptinei și cel al adiponectinei. Leptina s-a asociat în mod pozitiv cu TAS la ambele genuri, dar a fost dependentă de adipozitate și insulinorezistență. Raportul leptină/adiponectină s-a asociat în mod pozitiv cu TAS (β (s.e.): 1.94 (0,45)), $p < 0,01$), adiponectina a fost negativ asociată cu TAS (β (s.e.): -2.18 (0.63)), $p < 0,001$) numai la băieți, independent de adipozitate și insulinorezistență [230]. Într-un alt studiu efectuat în 65 școli primare din Teheran, la care au participat 505 copii iranieni de vârstă 7-12 ani, s-a constatat un nivel seric mai înalt al leptinei la copiii cu SM, față de copiii fără SM (11,3 vs 8,9 ng/dl, $p = 0,045$), totodată, valori mai înalte au fost diagnosticate la fete față de băieți (media 11,0 vs 8,25 ng/dl; $p = 0,007$) [231].

Obezitatea este asociată cu creșterea activității SNS, iar leptina participă la controlul sistemului nervos autonom prin creșterea activității simpatic renale. Prin urmare, în prezența unei stări de leptinorezistență în obezitate, leptina poate contribui la activarea simpatică. Acest fapt a condus la conceptul leptinorezistenței selective la persoanele obeze, în care rezistența pare să fie limitată în primul rând la efectele metabolice (sațietate și reducerea greutatei corporale) și nu se extinde la potențialul simpatic leptinic și la acțiunile cardiovasculare [223,232,233]. Într-o cercetare, care a analizat caracteristicile de secreție ale leptinei la copiii supraponderali și obezi, s-a înregistrat în 53% din cazurile investigate leptinorezistență, indiferent de tipul de depunere a grăsimii [226]. Astfel, leptina ar putea fi o verigă importantă între obezitate și bolile cardiovasculare.

O altă serie de cercetări indică la faptul că leptina este elevată la subiecții hipertensivi independent de greutatea corporală. Thomopoulos și colab. au examinat indicele leptinic liber (raportul dintre concentrația leptinei serice și receptorii leptinici solubili în plasmă) ca indicator al statutului prehipertensiv la subiecții normoponderali. Rezultatele studiului au demonstrat, că indicele leptinic poate oferi o valoare de prognostic față de HTA și evenimentele cardiovasculare [234]. Galletti și colab. (anul 2008), Asferg și colab. (anul 2010), efectuând independent cercetări prospective, au constatat că concentrația plasmatică a leptinei prezice independent debutul HTA [235,236]. Însă, mecanismele prin intermediul cărora leptina crește valorile tensionale nu sunt pe deplin definitive. Creșterea fluxului simpatic constituie unul dintre

mecanismele putative. Leptina activează SNS atât la nivel central, mediat prin efecte asupra hipotalamusului, cât și prin acțiuni periferice locale [237]. Creșterea activității sistemului simpatic renal rezidă în retenție de sodiu, expansiune volemică și HTA. Leptina, de asemenea, promovează eliberarea de substanțe vasoconstrictoare, cum ar fi Ang II și endotelina-1, crescând astfel valorile tensiunii arteriale [223,238]. Hiperleptinemia cronică afectează excreția renală de Na^+ , care este asociată cu creșterea activității renale a Na^+/K^+ -ATPasei [224]. În afară de acțiunile sale pressoare leptina afectează aterogeneza, angiogeneza și tromboza prin intermediul unor mecanisme directe și indirecte. La nivel vascular leptina pare să potențeze secreția diferitelor citokine proinflamatorii (hs-PCR, TNF- α , IL2 și IL6) și stimulează migrarea și proliferarea musculaturii netede vasculare [238]. Koh și colab. în studiile *in vitro* pe animale au descris pentru leptină diferite proprietăți aterogene, inclusiv stres oxidativ, insuficiența de vasorelaxare, creșterea trombozei [239]. Pe modele experimentale Parhami a demonstrat pentru leptină proprietăți de a media calcifieri vasculare [240]. Astfel, leptina prin citokinele proinflamatorii ar putea contribui la disfuncția endotelială, ateroscleroză și rezistența la insulină în starea de hiperleptinemie.

Adiponectina este o altă proteină plasmatică derivată din adipocit. A fost descoperită în anul 1995 și este compusă din 244 resturi de aminoacizi, cu o structură omoloagă cu cea a colagenului VII și X (domeniul N-terminal) și a complementului Cq1 (domeniul globular). În circulație se găsește sub formă de oligomer sau multimer, forma majoră se consideră a fi cea de multimer. Diferiți oligomeri adiponectinici dețin funcții distincte biologice. Cele mai multe efecte ale adiponectinei insulinsensibilizante au fost atribuite izoenzimei HMW, întrucât la efectele centrale ale adiponectinei contribuie izoformele hexamer și trimer. Adiponectina își exercită efectele sale prin intermediul receptorilor transmembranari de două tipuri (AdipoR1 și AdipoR2). AdipoR1 este predominant exprimat în mușchii scheletici, cu o preferință pentru legarea de adiponectina globulară, iar AdipoR2 este predominant în ficat [241,242].

Adiponectina este o proteină antiinflamatoare, insulinsensibilizantă și antiaterogenă. Principalele efecte ale adiponectinei sunt reglarea metabolismului glucidic, îmbunătățirea sensibilității la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea degradării macrofagelor în celule spumoase și scăderea proliferării și migrării celulelor musculare netede [243,244]. Adiponectina funcționează ca un modulator endogen al producției de NO endotelial. Ea stimulează fosforilarea eNOS la Ser-1177 în celulele endoteliale umane prin capacitatea sa de a activa AMP protein kinaza de semnalizare. Acest efect stimulator al adiponectinei asupra activității eNOS și producției de NO este mediat prin receptorii adiponectinici Adipo R1/R2 și moleculei adaptor intracelulare - APPL1. Aceste

afirmații sugerează că hipoadiponectinemia provocă scăderea producției endoteliale de NO, succedată de disfuncție endotelială și dezvoltarea HTA [244-245].

Adiponectina promovează funcția celulelor endoteliale și tonusul vascular prin intermediul unui alt mecanism-ciclooxygenazei 2-I2 prostaglandin dependentă (COX-2-I2) [245]. Astfel că nivelele reduse ale adiponectinei au fost asociate, atât în modele animale, cât și umane cu diferiți factori de risc aterosclerotici: HTA, DZ tip II, insulinorezistență, nivel majorat de trigliceride și scăzut de HDL-C, obezitate, dar și cu inflamația [246,247]. Într-un studiu, care a inclus 41 adolescenți obezi, nivelele serice mai mici ale adiponectinei totale s-au asociat cu valori tensionale majorate interceptate la monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore (MAATA) [248]. Într-o altă cercetare, la care au participat 186 copii cu vârsta 5-18 ani, s-a obținut o concentrație a adiponectinei serice mai mică la copiii obezi hipertensivi ($7,11 \pm 4,16$ ng/ml), față de copiii normoponderali normotensivi ($12,62 \pm 6,28$ ng/ml) ($p < 0,0001$). Valori intermediare ale adiponectinei s-au constatat, atât la copiii obezi normotensivi ($9,10 \pm 3,99$ ng/ml), cât și la cei normoponderali hipertensivi ($9,81 \pm 4,21$ ng/ml). Totodată, o reducere de 10 ori (de exemplu, o unitate pe scala \log_{10}) a nivelelor serice ale adiponectinei s-a asociat cu o probabilitate de 50% de a avea HTA [249]. Însă, în studiul *Quebec Child and Adolescent Health and Social Survey* nu s-a consemnat nici o asociere între nivelul adiponectinei și valorile tensionale la copii [250]. În alte studii epidemiologice, titrele serice ale adiponectinei s-au obținut în corelație negativă cu markerii inflamației (citokinele proinflamatorii). Aceste observații sunt în acord cu datele experimentale care demonstrează proprietățile de protecție ale adiponectinei împotriva inflamației [251,252]. Adiponectina atenuează producerea TNF- α în macrofagele de cultură, care este însoțită de diminuarea activității factorului nuclear kB (NF-kB) [245]. De asemenea, adiponectina suprimă adeziunea la monocite a TNF- α prin inhibarea expresiei aderenței moleculare, din care rezultă scăderea producției de IL-6 - un important factor proinflamator care, la rândul-i stimulează secreția hepatică a proteinei C reactive [241,245]. Scăderea concentrației de adiponectină în cadrul obezitității poate fi parțial explicată și prin faptul că TNF- α , a cărui concentrație este crescută în obezitate, inhibă secreția acesteia. Adiponectina îmbunătățește sensibilitatea la insulină prin creșterea cheltuielilor de energie și oxidarea acizilor grași, prin AMP activarea protein kinazei (AMPK), precum și prin creșterea expresiei genelor țintă PPAR α , cum ar fi CD36, acil-coenzim oxidaza și decuplarea proteinei 2 [253]. O cohortă pediatrică mediteraneană, care a cuprins 1138 copii sănătoși (vârsta $11,2 \pm 0,7$ ani), prin analiza de regresie a demonstrat, că adiponectina ($\beta = -0.501$, $p = 0.003$) prezice independent caracteristicile SM [254].

Obezitatea abdominală, de asemenea, se poate asocia cu valori mai mici ale adiponectinei serice, ceea ce conferă un risc mai mare de dezvoltare a HTA, DZ tip II și SM. Într-un studiu, la care au participat 85 adolescenți, valorile adiponectinei au avut tendința de a diminua cu creșterea adipozității abdominale ($p=0,015$) [255]. Într-o altă cercetare, care a inclus 79 copii obezi de vârsta 10-18 ani și 35 copii sănătoși (grupul de control), s-a constatat că hipoadiponectinemia s-a corelat cu tulburările metabolice independente de IMC ($p<0,05$) [256]. Însă, într-o altă cercetare, la care au participat 190 copii obezi (vârsta 6-12 ani) și 196 copii mexicani eutrofi, obezii cu valori scăzute ale adiponectinei au expus o frecvență mai mare de componente ale SM [246]. Studiile citate susțin ideea că adiponectina ar putea servi drept biomarker pentru identificarea persoanelor cu risc de a dezvolta SM.

Astfel, prin influențarea metabolismului lipidic, glucidic, precum și prin efectele asupra funcției endoteliale vasculare, adiponectina intervine ca o verigă intermediară între obezitate, SM și afecțiunile cardiovasculare, atât în stadiile incipiente preclinice, cât și în progresia lor spre stadii manifeste ale aterosclerozei. Însă, în pofida numeroaselor cercetări efectuate, atât pe culturi de celule, cât și pe modele animale și umane, rolul adiponectinei ca factor predictiv în tulburările cardiovasculare și metabolice rămâne controversat, fiind necesare cercetări suplimentare pentru a demonstra legătura de cauzalitate.

Un alt mecanism responsabil pentru realizarea HTA și SM la copiii cu exces de greutate este „relația obezitate-inflamație”. La mijlocul anilor 1990 a fost descris **factorul necrozei tumorale (TNF- α)**, produs în principal de macrofagele țesutului adipos, precum și de către înșiși adipocite [241,257]. În SM se constată o creștere a expresiei TNF- α în macrofage și o scădere a activității lipoprotein lipazei, cauzând astfel hipertrigliceridemie. Totodată, TNF- α induce rezistența la insulină prin diminuarea activității tirozin-kinazei receptorilor insulinici și fosforilarea serinică a substratului 1 insulenic, care convertește această proteină într-un inhibitor al receptorilor de insulină în țesutul adipos. De asemenea, TNF- α , joacă un rol important în stimularea expresiei altor mediatori inflamatori, cum ar fi IL-6 și reduce expresia mediatorilor antiinflamatorii ca adiponectina [243]. TNF- α activează transcrierea factorului nuclear kappa beta (NF- $\kappa\beta$), care induce modificări inflamatorii în peretele vascular, accelerează aterogeneza experimentală parțial prin inducerea expresiei moleculelor de adeziune, MCP-1 și selectinei-E în celulele musculare netede vasculare și endoteliul aortic. TNF- α reduce biodisponibilitatea NO și alterează vasodilatația endotelium-dependentă, promovând disfuncția endotelială. De asemenea, TNF- α poate induce apoptoza celulelor endoteliale [258,259].

Țesutul adipos insulinorezistent, eliberând mulți acizi grași, citokine proinflamatorii și mai puțină adiponectină, alterează sensibilitatea la insulină și echilibrul metabolic al altor țesuturi,

mușchilor și ficatului, degradând parametrii metabolici [257]. Iar, fosforilarea reziduurilor serinice a IRS-1, reducerea nivelului de asociere între sectoarele fosforilate ale proteinei IRS cu PI3-kinaza, afectarea autofosforilării insulinodependente vor contribui la insulinorezistență și SM [258,259].

Proteina C reactivă înalt sensibilă (hs-PCR) este o altă citokină proinflamatorie, sintetizată, în principal de ficat. Până nu demult se considera că această citokină se sintetizează exclusiv de către ficat, însă în experiențele efectuate *in vitro* s-a constatat că adipocitele țesutului adipos alb pot excreta PCR ca răspuns la acțiunea altor citokine proinflamatorii, inclusiv IL-1, IL-6, TNF- α . Se presupune că în reglarea producerii PCR ar fi antrenată și adiponectina [260].

Mai multe studii au confirmat rolul inflamației subclinice în ateroscleroză și au asociat nivelele PCR cu SM, DZ tip 2 și cu riscul crescut de boli cardiovasculare [261-263]. Cert este că obezitatea se asociază cu majorarea nivelelor hs-PCR, ceea ce sugerează că obezitatea poate reprezenta o stare cronică de inflamație, iar inflamația cronică poate fi un factor responsabil pentru afecțiunile asociate obezității [264-268]. Într-o cercetare efectuată în Argentina (n=943, vârsta 11-14 ani), copiii supraponderali și obezi au prezentat nivele serice mai elevate ale hs-PCR, în comparație cu copiii normoponderali. Totodată, concentrația serică a hs-PCR a corelat pozitiv cu CA și IMC [269]. Rezultate similare s-au obținut într-o altă cercetare, la care au participat 100 copii obezi (vârsta 6-16 ani) și 50 copii aparent sănătoși ce au servit drept control. Copiii obezi s-au remarcat semnificativ prin valori mai mari ale hs-PCR ($p<0,01$), LDL-C, trigliceridelor (TG), precum și nivele mai reduse ale HDL-C, față de grupul de control ($p<0,01$). De altfel, valorile hs-PCR s-au corelat pozitiv cu IMC, tensiunea arterială și TG. Valorile medii ale hs-PCR au fost mai elevate la pacienții diagnosticați cu SM (prevalența SM a fost de 24%). La 35% dintre aceștia concentrația medie a hs-PCR a fost $>$ de 3,0 mg/l - valoare care plasează adulții în grupul de risc crescut pentru boli cardiovasculare. În analiza de regresie multiplă logistică doar obezitatea abdominală a fost semnificativ asociată cu hs-PCR [265]. La aceiași concluzie a ajuns și un alt grup de cercetători în frunte cu Leandro Soriano-Guillén, care au constatat la copiii cu SM nivele mai înalte de hs-PCR (media: 3,8 mg/l; 95% CI: 2.8-4.8), în comparație cu pacienții obezi dar fără SM (media: 2 mg/l; 95 CI%: 1.5-2.5). După o analiză multivariată variabilele care au influențat nivelul hs-PCR au fost IMC, TG și nivelul diminuat al HDL-C [270]. Într-un alt studiu, la care au participat 1180 adolescenți gemeni cu vârsta de 13-21 ani, s-a urmărit modul în care hs-PCR variază în funcție de vârstă, gen, greutatea corporală și în ce măsură adipozitatea și hs-PCR asociată este atribuită factorilor genetici și de mediu. În rezultatul cercetării s-a constatat, că nivelele serice ale hs-PCR au crescut liniar, indiferent de vârstă și de stadiul Tanner la băieți ($p\leq 0,0001$), însă la fetițe hs-PCR a avut o tendință după

ajustarea cu greutatea corporală ($p > 0,05$). Corelațiile fenotipice între adipozitate și hs-PCR au fost atribuite la ambele genuri unor factori genetici comuni în 86-89%, și doar în 11-14% - unor factori de mediu unici. După autori, adipozitatea este un factor determinant al hs-PCR, iar la originea corelației „adipozitate - hs-PCR corelații fenotipice” se regăsesc într-o măsură mai mare factorii genetici comuni [267].

Într-o altă serie de studii s-a demonstrat, că persoanele cu nivele plasmatiche elevate ale hs-PCR prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea HTA [264,265,270,271]. Proteina C reactivă inhibă formarea NO de către celulele endoteliale, iar lipsa acestuia promovează vasoconstricția, aderența leucocitelor, activarea trombocitelor, oxidarea și tromboza, conducând astfel la disfuncție endotelială și HTA. Totodată, o creștere a tensiunii arteriale determină inflamația endoteliului, care la rândul său poate fi responsabilă pentru deteriorarea în continuare a acestuia și agravarea HTA [243].

Există dovezi, că inflamația cronică joacă un rol important în patogeneza aterosclerozei, iar creșterile modeste ale nivelelor hs-PCR (> 3 mg/l) pot, prin urmare, deveni utile ca markeri de risc crescut pentru bolile aterosclerotice. Proteina C reactivă participă direct în procesul de aterogeneză prin modularea funcției endoteliale, inducând expresia moleculelor de adeziune, a selectinelor și a MCP-1 în culturile endoteliale celulare, prin creșterea secreției de ET-1 și IL-6, stimulând, de asemenea, acțiunea Ang II asupra receptorilor. Totodată, PCR atenuază producția bazală a NO endotelial, precum și pe cea stimulată, prin inhibarea NO-sintetazei endoteliale. Proteina C reactivă poate, de asemenea, să joace un rol de amplificare a activității proinflamatorii a altor adipokine, de exemplu a PAI-1, intervenind astfel în supresia fibrinolizei și trombogenezei prin inhibiția plasminogenului activat [265].

Astfel, dintre factorii noi de risc pentru bolile cardiovasculare hs-PCR este cea mai promițătoare, existând mai mult de 20 de studii epidemiologice prospective, care au demonstrat că hs-PCR este un predictor independent pentru riscul cardiovascular [261-263,265].

Prin urmare, inflamația cronică este un predictor important și un posibil factor etiologic al bolilor cardiovasculare. Înțelegerea relației dintre adipozitate și inflamație este un concept important, deoarece acești markeri influențează sensibilitatea la insulină, metabolismul glucozei și ateroscleroza. Având în vedere coerența datelor de prognostic hs-PCR ar putea fi un instrument util pentru predicția modificărilor cardiovasculare la copiii obezi, precum și marker de screening pentru evaluarea și estimarea gradului aterosclerozei la copii. Totodată, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege mai bine complexitatea statului inflamației cronice asociate cu obezitatea și bolile cardiovasculare.

1.6. Rolul acidului uric în hipertensiunea arterială și sindromul metabolic

De-a lungul ultimilor câțiva ani, tot mai multe dovezi au susținut rolul posibil al acidului uric (AU) ca mediator al HTA [272-276]. Încă în anul 1870 Frederick Akbar Mohamed a remarcat, că mulți dintre pacienții săi hipertensivi au provenit din familii de gutoși și a emis ipoteza că AU ar putea fi parte integrantă a HTA [277]. Zece ani mai târziu Haig [278] a propus diete hipopurinică ca un mijloc de prevenire a HTA și a bolilor cardiovasculare. Unele studii epidemiologice ulterioare, de asemenea, au sprijinit legătura între AU și debutul HTA [279-282]. Masuo și colab. au constatat o creștere medie a valorilor TAS cu 23 mm Hg la o creștere serică a AU cu 1 mg/dl în rândul copiilor normoponderali [279]. Iar în studiul realizat de Feig și Johnson fiecare creștere cu 1mg/dl a AU s-a asociat cu o creștere medie de 14 mm Hg a TAS și 7 mm Hg a TAD. Totodată, nivelul seric al AU > de 5,5 mg/dl a avut o valoare predictivă pozitivă de 89% pentru HTA, în timp ce valorile < de 5,0 - o valoare predictivă negativă de 96% [273]. Există cercetări, care au demonstrat că tratamentul în monoterapie cu alopurinol a adolescenților cu HTA a contribuit la o scădere substanțială a valorilor TA comparativ cu placebo [283]. De asemenea, se consideră că hiperuricemia este un predictor independent al rigidității arteriale la pacienții hipertensivi [280] și poate crește modest riscul de accident vascular cerebral, atât incidența, cât și mortalitatea [281]. Litwin și colab. au constatat o legătură între hiperuricemie cu hipertrofia de ventricul stâng [282]. Principalele mecanisme fiziopatologice prin intermediul cărora AU exercită efectele sale nocive sunt: stres oxidativ, disfuncție endotelială, inducerea sensibilității față de sodiu, stimularea SRA, proliferarea musculaturii netede vasculare [283-290]. Modelele pe animale susțin un mecanism cu două faze de dezvoltare a HTA hiperuricemice. Inițial AU induce vasoconstricție prin activarea SRA și reducerea NO circulant, care poate fi reversibilă la reducerea nivelului de AU. De-a lungul timpului absorbția de AU în celulele musculare netede vasculare determină proliferarea celulară (prin elaborarea și activarea factorului de creștere (PDGF) și chemoattractant monocit protein-1 (MCP-1)) și arterioscleroză secundară, care afectează natriureza cauzând HTA sodiu-dependentă [288].

Deși hiperuricemia nu mai face parte din definiția SM, o serie de studii la adult au demonstrat asociații semnificative între nivelul AU și SM. Există puține studii care au cercetat relația dintre hiperuricemie și SM la copii [291-293]. Acest fapt este condiționat de dificultățile de a stabili valori de referință sau de control pentru AU la copii deoarece valorile acestuia sunt foarte dependente de vârstă [294]. Datele obținute în studiul *National Health and Nutrition Evaluation Survey*, care a inclus 3296 copii cu vârsta 12-19 ani, sugerează că relația dintre AU și SM variază în funcție de rasă/etnie și gen: non-hispanicii de genul masculin albi, prezintă o relație puternică de asociere, iar non-hispanicii albi de gen feminin - o corelație relativ slabă între

AU și SM [291]. Krzystek-Korpacka și colab., de asemenea, au obținut o asociere gen specifică între nivelul seric al AU și componentele SM [292]. Totodată, într-un alt studiu, care a inclus 1027 copii obezi cu vârsta 6-14 ani, s-a constatat prezența hiperuricemiei în 20,7%, fiind semnificativ mai frecventă la genul masculin (24,4 vs 15,2%; $p < 0,01$). În plus, ponderea copiilor cu hiperuricemie a crescut cu vârsta indiferent de gen ($p < 0,001$), fiind mai mare în grupul de vârstă 12-14 ani la ambele genuri. Iar, la 30,5% din copiii cu hiperuricemie s-a diagnosticat SM [293]. Conform altor cercetări în legătura dintre SM și hiperuricemie insulinorezistența joacă un rol central. Rezistența la insulină provocă scăderea excreției AU. Prin urmare, ameliorarea rezistenței la insulină de către fie o dietă săracă în energie sau un agent de sensibilizare insulinică - reduce concentrațiile serice ale AU [295].

Având în vedere prevalența înaltă a HTA și SM la copiii hiperuricemici, ar trebui să i se acorde mai multă atenție hiperuricemiei începând din copilăria timpurie. Sunt necesare eforturi de a reduce morbiditatea prin hiperuricemie, prin gestionarea unui stil de viață sănătos, mai ales la copiii obezi.

1.7. Sindromul metabolic în obezitatea copilului

Epidemia de obezitate la nivel mondial, în ultimele decenii, se face responsabilă pentru apariția SM la copii. Un factor-cheie în patogeneza SM este insulinorezistența, un fenomen care apare mai ales la subiecții ce prezintă obezitate abdominală. Prin urmare, prevalența acesteia va influența prevalența SM [296,297]. Într-un reviu sistematic, care a analizat în baza literaturii de specialitate existente ($n=29$ studii) prevalența obezității abdominale la copiii cu vârsta 10-19 ani, s-a constatat o prevalență a acesteia în țările în curs de dezvoltare, care a variat de la 3,8% la 51,7%, fiind mai redusă în țările dezvoltate, unde valorile au oscilat de la 8,7% la 33,2% [298]. Totodată, escaladarea obezității la copil înseamnă implicit creșterea riscului dislipidemie, care are consecințe importante, atât la adult, dar mai ales la copil [299]. Dislipidemia favorizează aterogeneza și creșterea riscului de apariție a unei suferințe cardiovasculare, fiind considerată ca unul dintre factorii majori de definire a SM alături de obezitate, HTA și disglucemie [300-302].

Primul care a atras atenția asupra unui ansamblu de factori de risc cardiovasculari a fost Kylin în urmă cu mai mult de 80 ani, ulterior denumirea, precum și definiția SM s-au modificat în timp. Asocierii acestor factori de risc cunoscuți astăzi sub denumirea de SM i s-au atribuit numeroase denumiri: sindrom x metabolic, sindrom metabolic cardiovascular, sindrom plurimetabolic, sindrom dismetabolic, sindrom cardiometabolic, cvartet mortal, sindromul insulinorezistenței *etc.* [303,304]. Persistă numeroase controverse legate de definirea SM la copil, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară. Problema definirii SM este grevată și de complexitatea elementelor SM, iar modificările fiziopatologice și

componentele SM sunt influențate de creștere, pubertate, nu doar de gen și etnie ca la adult [305,306].

Până în anul 2007 diagnosticul SM la copii se emitea în baza criteriilor acceptate pentru adulți cu eventuale modificări. Examinând definițiile utilizate de diferiți cercetători, Ford a analizat 27 publicații, care au utilizat 46 criterii de diagnostic, cele mai multe bazate pe definiția NCEP ATP III [307]. În anul 2007 *International Diabetes Federation* (IDF) a propus o definiție a SM la copil, valabilă și pentru practica clinică nu numai pentru cercetare. Conform acestei definiții obezitatea abdominală este principala componentă, deoarece prezice insulinorezistența, nivelul lipidic și valorile tensionale [308].

În funcție de definiția utilizată variază și prevalența SM, ceea ce face ca rezultatele să nu poată fi comparate. Golley și colab. au determinat prevalențe diferite în funcție de cele 4 definiții folosite și în funcție de rasă, astfel frecvența SM în rândul caucazienilor a variat între 13,2 și 26,4%. De vreme ce modificarea doar a uneia din valorile de referință, restul referințelor fiind aceleași, a crescut frecvența SM cu 3%. Totuși, indiferent de definiția utilizată prevalența SM a fost semnificativ mai mare printre obezi (42,9%), față de normoponderali (2,8%) [309]. Într-o altă cercetare, care a examinat prevalența SM printre 1844 copii chinezi de vârsta 7-14 ani în baza criteriilor ATP III, s-a consemnat o prevalență a SM de 33,1% la copiii obezi, de 20,5% la cei supraponderali și de 2,3% - la cei cu greutate normală [310]. Bellone și colab. au evaluat prezența SM la 850 copii supraponderali și obezi cu vârsta de la 1,9 - 18,1 ani utilizând două definiții ale SM - NCEP și IDF. După autori, prevalența SM a fost de 36,9% estimată după criteriile NCEP ATP III și de 55,1% - după definiția IDF, iar 28,0% dintre subiecți au demonstrat SM folosind ambele definiții [311]. Druer și colab. [312] consideră, de asemenea, definiția SM elaborată de IDF (anul 2007) ca fiind una mai riguroasă, sesizând o diferență de 5,6% pentru prevalența SM la copiii din Franța cu vârste între 10-16 ani, comparativ cu prevalența obținută după definiția NCEP ATP III adaptată la copii. Tendințe similare s-au constatat și într-o altă cercetare, care a înregistrat o prevalență a SM în baza criteriilor IDF de 14,8% la copiii kuweitieni de gen feminin, comparativ cu prevalența de 9,1% în baza criteriilor ATP III adaptate pentru copii [313]. Jamoussi și colab. au determinat o prevalență mai înaltă a SM în baza criteriilor IDF la copiii de vârsta 6-18 ani - 34,4%, însă diferența de gen a fost nesemnificativă statistic (40,8% - băieți, 32,1% - fete; $p=0,27$). Frecvența SM a crescut cu vârsta, componenta cea mai comună asociată cu obezitatea abdominală a fost toleranța alterată la glucoză, observată la 51% din eșantionul examinat, iar 65,6% dintre subiecții cu SM au avut 3 criterii din cele cinci propuse de IDF [314]. Tendințe similare s-au constatat și într-o altă cercetare, care a explorat prevalența SM (criteriile IDF) la 158 copii obezi de vârsta 10-16 ani, înregistrând o prevalență a

SM de 34,6% [315]. Într-o altă cercetare, care a inclus 133 copii cu vârsta medie $12,17 \pm 3,27$ ani, s-a înregistrat o prevalență a SM în baza acelorași criterii de 19,6%. Hipertensiunea arterială (26,08%) și hipertrigliceridemia (15,94%) au fost cele mai prevalente în populația studiată [316]. Utilizând aceeași definiție a SM, în unele studii s-au obținut prevalențe mai mici. Ford și colab. au raportat o prevalență a SM de 4,5% [317]. Elizondo-Montemayor și colab. au obținut o prevalență a SM de 6,7% [318]. Iar în studiul *PREMA* prevalența SM a fost de 8% [319].

Diferențele etnice, de asemenea, sunt considerate ca un factor important în exprimarea SM. Într-o cercetare, care a inclus 22 952 participanți din Australia, Japonia, Coreea și Samoa, s-a raportat cea mai mică prevalență a SM la japonezi, dar cea mai mare la locuitorii din Samoa [320]. Într-un alt studiu s-a constatat o frecvență a SM mai mare la copiii din Orientul Mijlociu și din Asia de Sud (origini pakistaneze, tamili și turci), față de copiii norvegieni [321]. Frecvențe înalte au fost raportate la adolescenții obezi din SUA (31,2%) [322] și China (38,1%) [323]. Și mai răspândit SM este la turci - 41,8% [324], la copiii din Mexic - 52,8% [325] și din Israel - 70% [326]. Frecvențe mai mici ale SM au fost raportate la iranieni - 26,6% [327], japonezi - 17,7% [328] și la copiii francezi - 15,9% [329].

Conchidem din cele observate, că SM este un fenomen răspândit în populația de obezi tineri, iar identificarea timpurie a copiilor cu risc este esențială pentru intervenții preventive precoce.

Identificarea problemei de cercetare, direcțiile de soluționare a ei, formularea scopului și obiectivelor tezei

Din analiza situației în domeniu reflectată în literatura de specialitate am constatat, că HTA și SM sunt fenomene frecvent diagnosticate la copilul supraponderal și obez. Diagnosticul precoce și combaterea acestor patologii se anunță prioritară pe agenda politicilor de sănătate în toate țările și constituie o direcție deosebit de incitantă și actuală pentru domeniile științei și cercetării. Acest fapt impune diagnosticul precoce al factorilor de risc și identificarea la etape preclinice a HTA și SM prin noi biomarkeri non-invazivi. Sub acest aspect există unele cercetări la nivel mondial, dar deseori acestea au raportat rezultate controversate, deoarece au inclus un număr mic de copii și/sau diferite etnii. Sunt insuficient explorate și așa domenii cum ar fi interacțiunea diferitor variante polimorfe ale genelor implicate în declanșarea HTA și a SM cu alți factori de risc cardiovasculari, precum și interacțiunea factorilor genetici cu cei modificabili în definirea riscului morbid. Cât privește Republica Moldova astfel de studii la copii lipsesc.

Fiind motivați de situația din domeniu, am abordat ca **problemă de cercetare** 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, stabilirea unui „*profil patogen individual*”, care translat în măsuri profilactice va reduce din ponderea copiilor hipertensivi și cu SM.

Direcțiile de cercetare iminente problemei abordate s-au orientat spre examinarea pluridimensională a factorilor de risc și a perturbanțelor metabolice prezente la copilul supraponderal și obez, aprecierea polimorfismului unor gene considerate ca având implicații patologice atât în HTA, cât și în SM (ECA, AGTR1, NOS₃), cercetarea antrenând nu numai copiii înrolați în studiu dar și părinții acestora. Studiul a fost suplimentat cu teste, care au comensurat o serie de biomarkeri metabolici ca: acidul uric, leptina, adiponectina și markerii inflamației subclinice - TNF- α și hs-PCR.

În contextul celor expuse a fost consemnat **scopul cercetării**: 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 markerilor proinflamatorii

1.8. Concluzii la capitolul 1

1. Epidemia obezității, consemnată la nivel mondial în ultimele decenii, se face responsabilă pentru creșterea prevalenței SM și al HTA esențiale la copil, precum și pentru scăderea pragului vârstei de debut al acestor patologii. Însă, în pofida cercetărilor efectuate, prevalența acestora la copil este dificil de evaluat.
2. Unele evenimente din perioada precoce a dezvoltării copilului pot repercuta asupra sănătății cardiovasculare și metabolice la maturitate. Din cauza discrepanțelor între aceste rezultate,

este dificil să se stabilească în mod clar rolul acestor factori în realizarea acestor patologii, iar ipoteza imprimării metabolice (programării fetale) a HTA, obezității și SM are nevoie de mai multe cercetări pentru a putea fi sprijinită.

3. Fumatul activ și pasiv, stresul cronic, sedentarismul, obezitatea, alimentația nesănătoasă, consumul de alcool - se regăsesc tot mai frecvent printre deprinderile dăunătoare ale populației pediatrice. Acești factori acționând sinergic majorează riscul de realizare a HTA, însă în populația pediatrică sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra legătura de cauzalitate.
4. Un rol important în realizarea HTA îi revine și factorului genetic. Se cunosc cca 150 de gene, polimorfismul cărora poate fi implicat în modularea HTA și a SM. La copii există doar cercetări limitate, care deseori au furnizat rezultate contradictorii sau neconcludente, deoarece au implicat un număr mic de copii, diferite rase/etniile și nu au fost suficient de informative pentru a demonstra asociația, constituind o continuă provocare în procesul cunoașterii și o direcție deosebit de incitantă și actuală.
5. Celula adipoasă secretă cca 50 substanțe bioactive numite adipokine, care intervin ca o verigă intermediară între obezitate, HTA și SM. Însă, în pofida cercetărilor efectuate atât pe culturi de celule, cât și pe modele animale și umane, rolul acestora ca factor predictiv în tulburările cardiovasculare și metabolice rămâne controversat.
6. Deși pe parcursul anilor SM a constituit subiectul unui număr impunător de cercetări, cu referire la SM la copii continuă să persiste numeroase controverse legate de definirea acestuia, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară, componentele SM la copil fiind influențate de creștere, pubertate și nu doar de gen și etnie ca la adult. Acest fapt dictează necesitatea continuării cercetărilor în domeniu.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile clinico-statutare ale lotului general de studiu

Selectarea unității de cercetare s-a efectuat din copiii internați în Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”, în Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”, secția de endocrinologie și din elevii de la liceele „Mihai Viteazul” și „Spiru Haret”, Chișinău.

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 prima etapă pentru determinarea volumului eșantionului reprezentativ a fost utilizată formula lui Mills:

$$n = \frac{9NV^2}{ND^2 + 9V^2} \quad \text{unde:}$$

n – volumul eșantionului reprezentativ

N – volumul colectivității generale: numărul de copii de vârstă 10 - 18 ani în Republica Moldova a constituit 515996 (a.2009), din ei supraponderali sau obezi au fost 92877 (18%). Deoarece în Republica Moldova nu se duce o evidență statistică a cazurilor de supraponderabilitate/obezitate la copii, ne-am orientat după prevalența (media prevalenței) înregistrată în țările cu un nivel socioeconomic și alimentație similară Republicii Moldova.

V – dispersia relativă egală cu 0.3

D - eroarea relativă egală cu 0,05 (5%)

Introducând datele în formulă, s-a obținut mărimea eșantionului reprezentativ:

$$n = \frac{9 \times 92877 \times 0.3^2}{92877 \times 0.05^2 + 9 \times 0.3^2} = 325$$

Acești copii au fost supuși unei examinări complexe care a inclus: anchetarea, examenul clinic, antropometric (masa, talia, CA, IMC), măsurări tensionale repetate, examinări de laborator (hemograma, urograma, ionograma, ureea, creatinina, glucoza á jeun). După indicație, pentru excluderea formelor secundare de obezitate și HTA, s-au efectuat examinări suplimentare: analiza urinei după Niciporenco, cortizolul seric, hormonii T3, T4, anti TG, anti TPO, ECG, EcoCG, USG organelor sistemului reno-urinar, suprarenalelor, glandei tiroide, radiologia șei turcești, urografie excretorie, angiografie renală, scintigrafie renală, dopplerografia vaselor renale, consultația specialiștilor (endocrinolog, genetician, neurolog, nefrolog, urolog *etc.*) și altele.

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.

Criterii de includere: copiii cu vârsta de 10-18 ani, diagnosticați cu forme primare de supraponderabilitate/obezitate și hipertensiune arterială esențială.

Criterii de excludere: copiii cu prehipertensiune arterială (TAS și/sau TAD \geq 90- $<$ 95th percentile); forme secundare de HTA (renale, renovasculare, endocrine, cardiace *etc.*) și obezitate (hipotalamică, hipoovariană, sindromul și boala Cushing, hipotireoza, sindroamele genetice *etc.*), confirmate prin examene de specialitate; copiii care au administrat corticosteroizi, contraceptive orale, antiinflamatoare nonsteroidiene, decongestionante nazale și alte medicamente, care pot influența valorile tensionale, precum și cei care au suportat un proces infecțios acut sau acutizarea unei maladii cronice în ultimele 6-8 săptămâni. Dezacordul părinților copilului de a participa în studiu, de asemenea, a fost considerat ca criteriu de excludere.

Ulterior, în dependență de valorile tensionale, s-au creat două loturi de cercetare: lotul I - 108 copii supraponderali/obezi hipertensivi și lotul II - 110 copii supraponderali/obezi normotensivi. Conform vârstei, participanții în studiu s-au repartizat astfel (vârsta medie 14,3 \pm 0,169 ani): 10 $<$ 16 ani - 110 (50,46%) copii, $>$ de 16 ani - 108 (49,54%) copii. Din numărul total de participanți, băieți au fost 115 (52,75%), fete - 103 (47,25%). În funcție de prezența SM, estimat conform consensului IDF (adaptat vârstei de copil, anul 2007), s-au conturat alte 2 loturi: lotul I - 46 copii supraponderali/obezi cu SM și lotul II - 172 copii supraponderali/obezi fără SM. Pentru unii indicatori biochimici, pentru care nu sunt stabilite normative certe la copii, s-a selectat și un lot martor din 50 copii (normotensivi normoponderali), de vârstă similară (a câte 25 copii (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 martor a avut și menirea identificării genei de risc privind expresia ECA, AGTR1 și NOS₃.

Programul de examinare a inclus: anchetarea, examenul clinic, monitorizarea automată ambulatorie a tensiunii arteriale (MAATA), determinarea serică a colesterolului total (C-T), LDL-C (lipoproteinelor cu densitate joasă), HDL-C (lipoproteinelor cu densitate înaltă), trigliceridelor (TG), acidului uric (AU), leptinei, adiponectinei, fibrinogenului, TNF- α , hs-PCR, insulinei serice, calcularea indicelui HOMA IR (*homeostasis model assessment*). La un grup din 170 copii și părinții naturali ai acestora (n=120 - lot de cercetate, n=50 - lot martor), s-au efectuat examinări molecular genetice (determinarea polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃).

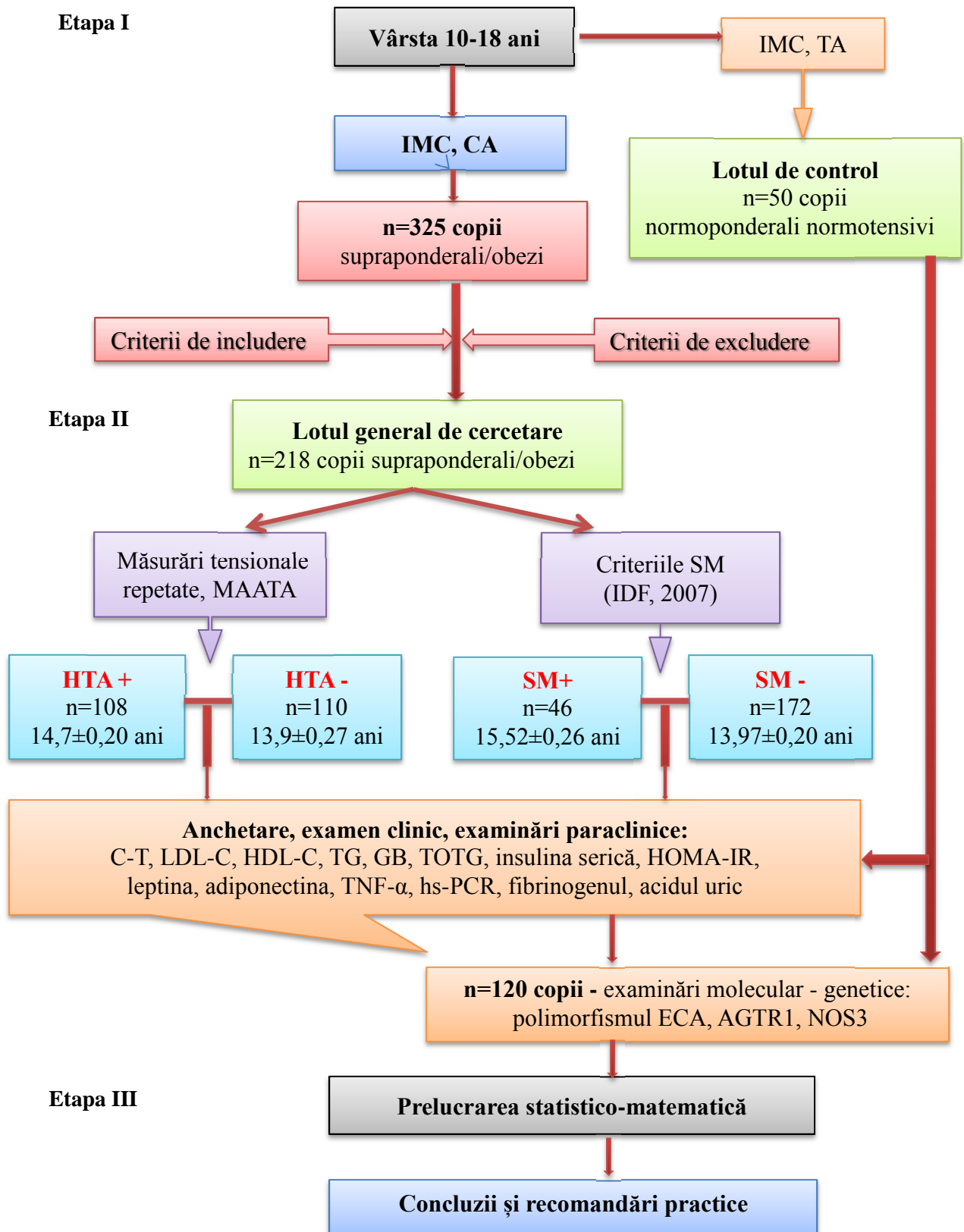


Fig. 2.1. Design-ul studiului

În urma cercetărilor de program s-au definit următoarele:

Caracteristica medico-socială a familiei copilului

Majoritatea din copiii lotului general de studiu - 212 (97,2%) au provenit din familii complete, 6 (2,8%) - din familii incomplete. Când privește studiile părinților s-au obținut următoarele date: 127 (59,9%) din tați și 155 (71,1%) din mame au finisat studii medii, 51 (24,1%) din tați și 35 (16,1%) din mame au studiat în colegii sau au avut studii superioare incomplete, au absolvit universități 34 (16,0%) din tați și 28 (12,8%) din mame. La întrebarea privind angajarea în câmpul muncii a părinților s-au obținut următoarele răspunsuri: 48 (22,6%) din tați și 65 (29,8%) din mamele copiilor din cercetare au fost neangajați în câmpul muncii, muncitori și fermieri au fost 96 (45,3%) din tați și 101 (46,3%) din mame, iar diverse profesii intelectuale au practicat - 68 (32,1%) din tați și 52 (23,9%) din mame (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de studiile și profesia părinților

Studiile și profesia părinților		Numărul absolut	Ponderea (%)
Studiile tatălui	școli medii	127	59,9
	colegii, studii superioare incomplete	51	24,1
	studii superioare	34	16,0
Studiile mamei	școli medii	155	71,1
	colegii, studii superioare incomplete	35	16,1
	studii superioare	28	12,8
Profesia tatălui	nu lucrează	48	22,6
	muncitor, fermier	96	45,3
	funcționar	68	32,1
Profesia mamei	nu lucrează	65	29,8
	muncitor, fermier	101	46,3
	funcționară	52	23,9

Au conștientizat, că prezintă exces de greutate și s-au adresat la medic numai 62 (28,4%) copii, ceilalți 156 (71,6%) au agreat imaginea fizică a propriului corp, ei fiind atenționați asupra excesului de greutate cu ocazia vizitei la medic pentru alte patologii sau în timpul unui control profilactic (Figura 2.2). Vârsta medie de consemnare a excesului ponderal a fost de $9,02 \pm 0,34$ ani. În funcție de perioadele copilăriei, vârsta de debut a excesului ponderal s-a repartizat astfel: 11 (5,0%) copii au avut vârsta de 1-3 ani, 61 (28,0%) copii - 4-6 ani, 77 (35,0%) copii - 7-10 ani, 61 (28,0%) copii - 11-14 ani, iar 8 (3,7%) copii au fost de 15-16 ani (Tabelul 2.2). Prin urmare, se poate afirma că rebound-ul excesului ponderal se instalează precoce, acesta fiind cauza obezității abdominale persistente sau reinstalate la vârsta de adult.

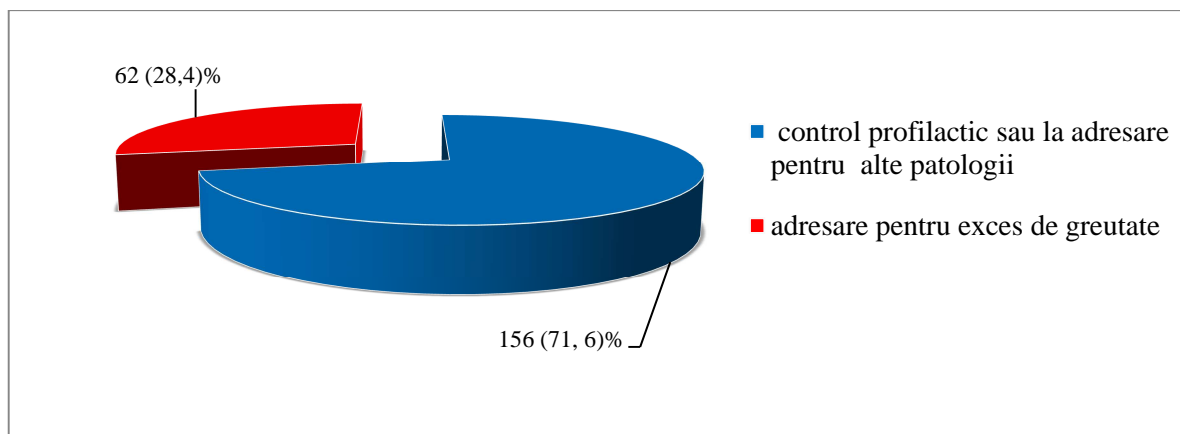


Fig. 2.2. Lotul general de cercetare prezentat în funcție de modalitatea depistării excesului de greutate

Tabelul 2.2. Vârsta de debut a excesului de greutate în lotul general de cercetare

Vârsta (ani)	Numărul absolut	Ponderea (%)
1-3	11	5,0
4-6	61	28,0
7-10	77	35,0
11-14	61	28,0
15-16	8	3,7

Studiul asupra anchetei nutriționale. Analizând tipurile de alimente întâlnite în ancheta nutrițională la copiii din studiu (n=218), în funcție de clasificarea lor în cele 6 grupe ale piramidei alimentare (1. cereale, 2. fructe; 3. legume, 4. carne și derivate din carne, pește, ouă, nuci, alune, semințe; 5. lapte și derivate din lapte; 6. dulciuri), s-au constatat următoarele: consumă cereale zilnic numai 2 (0,9%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 50 (22,9%) copii, ocazional - 166 (76,1%) copii. Consumă fructe și legume de 1-2 ori pe săptămână - 40 (18,3%) copii, ocazional - 178 copii (81,7%). Lapte și derivate din lapte se consumă cel puțin o dată pe săptămână de către 80 (36,7%) copii, iar 138 (63,3%) copii le consumă doar ocazional. Consumă carne și produse din carne zilnic 4 (1,8%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 107 (49,1%) copii, ocazional - 107 (49,1%) copii. Ouăle se consumă preponderent ocazional - 169 (77,5%) copii, de 1-2 ori pe săptămână se consumă de către 49 (22,5%) copii. Consumă zilnic pește doar 5 (2,3%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 99 (45,4%) copii, iar 114 (52,3%) copii întrebunțează pește în alimentație doar ocazional. Nucile, alunele, semințele se consumă preponderent ocazional - 206 (94,5%) copii, de 1-2 ori pe săptămână le întrebunțează 12 (5,5%) copii. De asemenea, se consumă multe dulciuri zilnic - 98 (45%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 71 (32,6%) copii, ocazional folosesc dulciuri numai 49 (22,9%) copii. Diverse produse de patiserie consumă zilnic - 75 (34,4%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 126 (57,8%) copii, ocazional - 17 (7,8%) copii.

Mezeluri zilnic consumă 77 (35,3%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 104 (47,7%) copii, ocazional - 37 (17 %) copii. Băuturi carbogazoase consumă zilnic - 3 (1,4%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 142 (65,1%) copii, ocazional - 73 (33,5%) copii. Consumă zilnic produse de *fast-food* - 57 (26,1%) copii, de 1-2 ori pe săptămână - 138 (63,3%) copii, ocazional numai 23 (10,6%) copii (Tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de preferințele alimentare

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	Numărul absolut	Ponderea (%)
Dulciuri	ocazional	49	22,5
	1-2 ori pe săptămână	71	32,6
	consum zilnic	98	45,0
Mezeluri	ocazional	37	17
	1-2 ori pe săptămână	104	47,7
	consum zilnic	77	35,3
Cartofi prăjiți	ocazional	13	6,0
	1-2 ori pe săptămână	172	78,9
	consum zilnic	33	15,2
Produse de patiserie	ocazional	17	7,8
	1-2 ori pe săptămână	126	57,8
	consum zilnic	75	34,4
Lapte și derivate din lapte	ocazional	138	63,3
	1-2 ori pe săptămână	80	36,7
Carne slabă	ocazional	107	49,1
	1-2 ori pe săptămână	107	49,1
	consum zilnic	4	1,8
Pește	ocazional	114	52,3
	1-2 ori pe săptămână	99	45,4
	consum zilnic	5	2,3
Ouă	ocazional	169	77,5
	1-2 ori pe săptămână	49	22,5
Nuci, alune, semințe	ocazional	206	94,5
	1-2 ori pe săptămână	12	5,5
Legume, fructe	ocazional	178	81,7
	1-2 ori pe săptămână	40	18,3
Cereale	ocazional	166	76,1
	1-2 ori pe săptămână	50	22,9
	consum zilnic	2	0,9
Băuturi carbogazoase	ocazional	73	33,5
	1-2 ori pe săptămână	142	65,1
	consum zilnic	3	1,4
Fast-food	ocazional	23	10,6
	1-2 ori pe săptămână	138	63,3
	consum zilnic	57	26,1

Comportamentul alimentar sănătos presupune însușirea și practicarea în familie a unor obișnuințe sănătoase. Pentru a studia în ce măsură familia modelează aceste comportamente am analizat: dacă în familie se dă importanță conținutului caloric al alimentelor, influența părinților de către copil în alegerea alimentelor pentru consum, numărul de mese pe zi, mărimea porțiilor (cantitatea de alimente/masă/zi), frecvența micului dejun împreună cu membrii familiei, servirea meselor în timpul vizionării programelor TV sau a lucrului/jocului la calculator, alimentele preponderent consumate dimineața, consumul de sare și grăsimi obișnuit în familie.

În urma anchetării am constatat următoarele: din numărul total de respondenți (n=218) - 172 (78,9%) au răspuns că sunt influențați de către copil în alegerea alimentelor pentru consum, iar 46 (21,1%) - au răspuns negativ. Este important conținutul caloric al alimentelor pentru 51 (23,4%) persoane, iar 167 (76,6%) din persoanele anchetate au afirmat că nu dau importanță conținutului caloric. În majoritatea familiilor se servesc două mese pe zi (n=201; 92,2%), o masă - în 17 (7,8%) familii, totodată, se consumă mai mult în a 2-a jumătate a zilei (n=200; 91,7%) față de prima jumătate (n=18; 8,3%). Ingeră porții mari de bucate la o priză alimentară 195 (89,4%) copiii, iar porții mici consumă numai 23 (10,6%) copiii. Consumă alimente în timpul emisiunilor televizate, lucrului sau jocului la calculator 140 (64,2%) copii, față de 78 (35,8%) copii, care nu au astfel de obișnuințe. În majoritatea familiilor se preferă bucatele prăjite (n=155; 71,1%), față de cele fierte (n=34; 15,6%) sau preparate la grătar (n=29; 13,3%). Se consumă bucate sărate moderat (n=146; 67,0%) și sărate (n=40; 18,3%), față de cele puțin sărate (n=32; 14,7%), însă se preferă grăsimi vegetale (n=183; 84,9%) față de animale (n=33; 15,1%).

Micul dejun servit regulat este o altă componentă importantă a alimentației sănătoase, care la rândul ei, constituie un factor fundamental al stilului de viață sănătos. Au răspuns, că practică regulat acest comportament numai 50 (22,9%) copii. Ponderea celor care servesc rar micul dejun la domiciliu a fost mare (n=151; 69,3%), dar și mai alarmant este faptul că 17 (7,8%) copii nu servesc niciodată micul dejun. În funcție de alimentele consumate preferențial la micul dejun, copiii din lotul de cercetare (n=218) s-au distribuit astfel: consumă terci numai 29 (13,3%) copii, majoritatea preferă tartine (n=127; 58,3%) sau dulciuri cu ceai sau cafea (n=45; 20,6%) (Tabelul 2.4).

Tabelul 2.4. Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de alimentele consumate la micul

dejun

Tipuri de alimente	Numărul absolut	Ponderea (%)
Nimic	17	7,8
Terci	29	13,3
Ceai/cafea cu dulciuri	45	20,6
Ceai/cafea cu tartine	127	58,3

Studiul asupra anchetei activităților fizice. Evaluând activitățile fizice desfășurate am consemnat următoarele: 43 (19,7%) copii practică regulat gimnastica matinală, 159 (72,9%) copii participă la orele de educație fizică și sport, iar 24 (11%) copii - desfășoară diverse activități sportive în timpul liber (frecventează secții sportive, practică sport ne profesional sau alte activități dinamice (dansuri *etc.*)). Majoritatea copiilor, însă, au un comportament sedentar, deoarece numai 14 (6,4%) copii vizionează programe TV sau își dedică timpul liber jocurilor la calculator mai puțin de 2 ore pe zi, 131 (60,1%) copii postează în fața ecranelor 2-4 ore în zi, iar 73 (33,5%) copii - peste 4 ore (Tabelul 2.5).

Tabelul 2.5. Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de activitățile fizice desfășurate și timpul petrecut la TV/calculator

Ancheta activităților fizice	Răspuns	Numărul absolut	Ponderea (%)
Activități fizice desfășurate			
Gimnastica matinală	nu	175	80,3
	da	43	19,7
Participarea la orele de cultură fizică și sport	nu	59	27,1
	da	159	72,9
Activitățile fizice în timpul liber	nu	194	89,0
	da	24	11,0
Timpul petrecut la TV/calculator			
Timpul:		Numărul absolut	Ponderea (%)
< 2 ore		14	6,4
2-4 ore		131	60,1
> 4 ore		73	33,5

Analizând prezența a 5 factori de risc (obezitate abdominală, HTA, diminuarea HDL-C, majorarea TG serice și a GB) la copiii din lotul general de cercetare (n=218), componente importante ale SM după consensul IDF (anul 2007), s-a constatat că numai 60 (27,52%) din copii nu au avut nici un factor de risc din cei 5 examinați, majoritatea prezentând diferite variante de asociere. Prevalența obezității de tip abdominal, componentă de bază a SM în definiția IDF și factor de risc independent al complicațiilor cardiovasculare în populația studiată, a variat în funcție de metoda folosită pentru apreciere. Determinată prin metoda percentilică, obezitatea abdominală ($CA \geq 90^{\text{th}}$) s-a diagnosticat la 64 (29,36%) copii, față de 154 (70,64%) copii cu valori $< 90^{\text{th}}$ ale CA. Conform consensului IDF, care recomandă aprecierea CA prin metoda percentilică până la vârsta de 16 ani, după această vârstă a considera CA majorată la fete \geq de 80 cm, la băieți \geq de 94 cm - am constatat că 81 (37,16%) copii au prezentat CA majorată, față de 137 (62,84%) copii cu valorile normale, această metodă de apreciere fiind mai sensibilă (Tabelul 2.6).

Tabelul 2.6. Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de circumferința abdomenului

Circumferința abdomenului		Numărul absolut	Ponderea (%)
Percentilă	< 90 th	154	70,64
	≥ 90 th	64	29,36
După IDF (2007)	valori normale	137	62,84
	≥ percentila 90 th (10<16 ani)	81	37,16
	≥90 cm băieți, ≥80 cm fete (>16 ani)		

HTA s-a diagnosticat la 108 (49,54%) din copiii lotului general de cercetare (n=218). O GB modificată s-a atestat la 24 (11,01%) copii, 82 (37,61%) copii au avut valorile C-T majorate, elevarea LDL-C s-a constatat la 35 (16,06%) copii, iar diminuarea valorilor HDL-C - la 29 (13,30%) copii. Hipertrigliceridemie s-a apreciat la 57 copii, ceea ce constituie 26,15% (Tabelul 2.7).

Tabelul 2.7. Dereglările metabolice constatate la copiii din lotul general de cercetare

Parametrul analizat		Numărul absolut	Ponderea (%)
GB	<5,60 mmol/l [*]	194	88,99
	5,60-6,99 mmol/l	24	11,01
C-T	<5,20 mmol/l ^{**}	136	62,39
	≥5,20 mmol/l	82	37,61
LDL -C	<3,36 mmol/l ^{**}	183	83,94
	≥3,36 mmol/l	35	16,06
HDL-C	≥1,03 mmol/l [*]	189	86,70
	<1,03 mmol/l	29	13,30
TG	<1,70 mmol/l ^{**}	161	73,85
	≥1,70 mmol/l	57	26,15

Notă: GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; sursa normative ^{*}[335], ^{**}[336]

Pornind de la Consensusul IDF, care recomandă a considera HDL-C diminuat la categoria de vârstă 10<16 ani, atât pentru băieți, cât și pentru fete la valorile < de 1,03 mmol/l, iar pentru vârstă > de 16 ani - pentru băieți la valori < de 1,03 mmol/l și pentru fete - < de 1,29 mmol/l [308], am obținut valori diminuate ale HDL-C la 67 (30,73%) copii, 151 (69,27%) copii s-au prezentat ca având valori normale. SM (după IDF, 2007) s-a diagnosticat la 46 (21,10%) copii.

2.2. Caracteristicile lotului de copii hipertensivi

Din lotul general de cercetare, care a inclus 218 copii supraponderali și obezi, s-a separat lotul copiilor hipertensivi, constituit din 108 (49,54%) copii cu vârsta medie 14,7±0,199 ani, inclusiv 57 băieți (52,78%) și 51 fete (47,22%). Tensiunea arterială s-a considerat elevată când valorile TAS și/sau TAD au depășit percentila 95th pentru vârstă, gen și înălțime la cel puțin trei măsurări repetate la intervale de minimum o săptămână, iar pentru adolescenți - când valorile TAS ≥ 130 mmHg și/sau TAD ≥ 85 mmHg [330-332].

Din numărul total de copii hipertensivi (n=108) - 74 (68,5%) s-au adresat activ la medic pentru valori majorate ale tensiunii arteriale, iar 34 (31,5%) copii au fost diagnosticați în timpul vizitei la medic pentru alte patologii sau la controale profilactice (Figura 2.3).

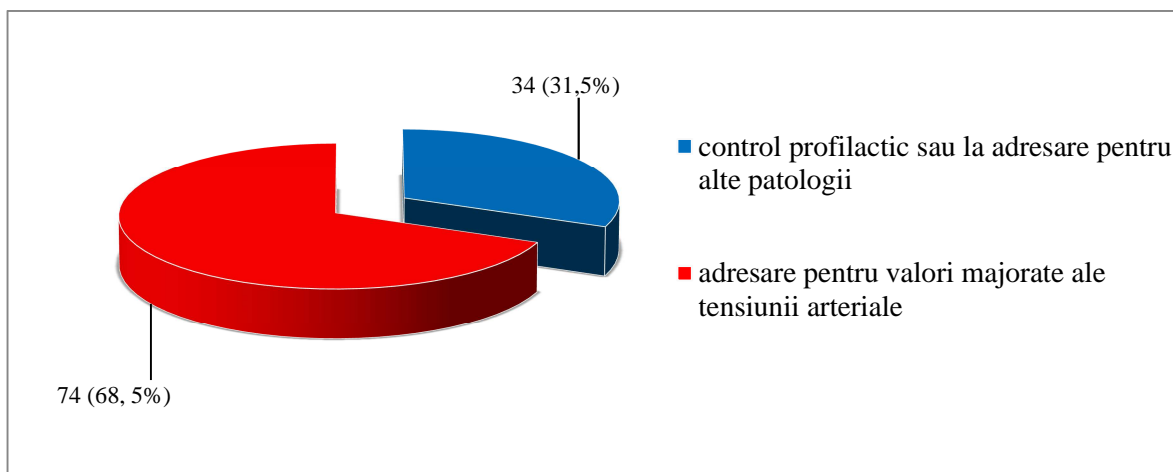


Fig. 2.3. Modalitatea depistării hipertensiunii arteriale

Vârsta medie de debut a HTA a fost de $13,81 \pm 0,20$ ani. La 11 (10,2%) copii valori majorate ale TA s-au înregistrat primar la vârsta de 8-10 ani, la 49 (45,4%) copii - la vârsta de 11-14 ani, iar 48 (44,4%) copii au fost diagnosticați cu valori tensionale majorate la vârsta de 15-17 ani. În dependență de vechimea HTA, copiii s-au prezentat astfel: 14 (13%) copii au avut o vechime < de 3 luni, 31 (28,7%) copii - de 3-6 luni, 38 (35,2%) copii - de 6-12 luni, iar la 25 (23,1%) copii s-a constatat o durată a maladii mai mare de 12 luni (Figura 2.4).

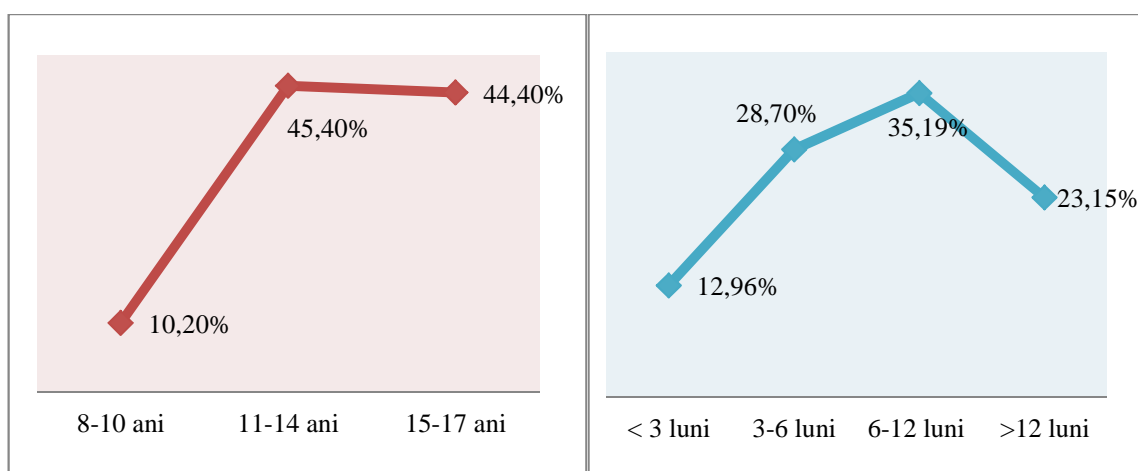


Fig. 2.4. Prezentarea copiilor hipertensivi în funcție de vârsta de debut și vechimea hipertensiunii arteriale

Valorile medii ale TA înregistrate timp de 24 ore (MAATA) au fost: pentru TAS - $142 \pm 0,61$ mmHg, pentru TAD - $79,31 \pm 0,77$ mmHg, valorile medii diurne pentru TAS -

145,99±0,70 mmHg, pentru TAD - 82,31±0,66, iar valorile medii nocturne ale TAS au fost de 128,67±0,91 mmHg, TAD - de 69,77±0,84. Valorile maxime ale TAS înregistrate au fost de 183,64±1,68 mmHg și ale TAD de 116,23±1,95 mmHg (Tabelul 2.8).

2.8. Parametrii monitorizării ambulatorii automate a tensiunii arteriale în lotul copiilor hipertensivi

Variabile		M	m±
Valorile medii/24 ore	TAS (mmHg)	142,54	0,61
	TAD (mmHg)	79,31	0,77
Valorile medii de zi	TAS (mmHg)	145,99	0,70
	TAD (mmHg)	82,31	0,66
Valorile medii de noapte	TAS (mmHg)	128,67	0,91
	TAD (mmHg)	69,77	0,84
Valorile maxime	TAS (mmHg)	183,64	1,68
	TAD (mmHg)	116,23	1,95

Notă: TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică

Cu referire la variațiile circadiene ale valorilor tensionale s-au obținut următoarele date: după valorile TAS - 39 (36,11%) copii au fost *non-dipper*, 61 (56,48%) - *dipper*, iar 8 (7,41%) copii - *over-dipper*. După TAD - 27 (25,00%) copii au fost *non-dipper*, 44 (40,74%) - *dipper*, iar 37 (34,26%) copii - *over-dipper* (Tabelul 2.9).

Tabelul 2.9. Variațiile circadiene ale tensiunii arteriale în lotul copiilor hipertensivi

		Numărul absolut	Ponderea (%)
GMTASN (%)	non-dipper	39	36,11
	dipper	61	56,48
	over-dipper	8	7,41
GMTADN (%)	non-dipper	27	25,00
	dipper	44	40,74
	over-dipper	37	34,26

Notă: GMTASN (%) - gradul de micșorare a tensiunii arteriale sistolice în orele nocturne, GMTADN (%) - gradul de micșorare a tensiunii arteriale diastolice în orele nocturne

2.3. Caracteristicile lotului de copii cu sindrom metabolic

Aplicând criteriile consensului IDF (anul 2007) pentru diagnosticul SM la copii s-au selectat două loturi de pacienți: 172 copii supraponderali/obezi fără SM (lot de control) și 46 copii supraponderali/obezi cu SM (lot de cercetare). Copiii cu SM au avut vârsta medie de 15,52±0,26 ani, dintre care 15 (32,61%) copii au fost băieți și 31 (67,3%) - fete, iar copiii fără SM au avut vârsta medie de 13,97±0,20 ani, dintre care 100 (58,14%) copii au fost băieți și 72 (41,86%) fete (p<0,01). Din copiii cu SM - 17 (36,96%) s-au încadrat în categoria de vârstă 10<16 ani și 29 (63,04%) - în categoria de vârstă > de 16 ani; iar printre copiii fără SM - 93 (54,07%) au fost de vârsta 10<16 ani și 79 (45,93%) - de vârsta > de 16 ani (p<0,05) (Tabelul 2.10).

Tabelul 2.10. Caracteristica comparativă a loturilor studiate în funcție de vârstă și gen

		Supraponderali sau obezi (N=218)				χ^2	p
		SM -		SM +			
		N	%	N	%		
Vârsta (ani)	10<16	93	54,07	17	36,96	4,252	<0,05
	>16	79	45,93	29	63,04		
Genul	masculin	100	58,15	15	32,61	9,492	<0,01
	feminin	72	41,86	31	67,39		

HTA s-a considerat când valorile TAS au fost ≥ 130 mmHg și ale TAD ≥ 85 mmHg. Hiperglicemia s-a diagnosticat când valorile GB $\geq 5,6$ mmol/l. Hipertrigliceridemie a fost considerată situația cu valorile TG $\geq 1,7$ mmol/l. Nivelul redus de HDL-C s-a considerat, pentru ambele genuri, în categoria de vârstă 10<16 ani - ca $<1,3$ mmol/l, iar la categoria de vârstă mai mare de 16 ani - ca $<1,03$ mmol/l pentru băieți și $<1,29$ mmol/l pentru fete. Obezitatea abdominală s-a definit la o valoare a CA \geq percentila 90th pentru vârstă 10<16 ani și ≥ 94 cm la băieți și ≥ 80 cm la fete în categoria de vârstă $>$ de 16 ani. SM s-a stabilit în prezența obezității abdominale, asociată cu cel puțin alți doi factori (TG majorate, HDL-C diminuat, HTA și hiperglicemie) [308].

2.4. Metodologia studiului

Anchetarea. Copiii incluși în studiu au fost evaluați conform unui chestionar special elaborat, care a cuprins date anamnestice, ancheta alimentară (modul de alimentație a copiilor), ancheta activităților fizice (evaluarea activităților fizice și a comportamentului sedentar), nocivitățile familiale, nocivitățile copilului, evaluarea factorilor de risc prenatali și postnatali din primul an de viață, precum și întrebări de ordin general.

- **Ancheta nutrițională:** atitudinea familiei față de anumite alimente; tipuri de alimente consumate; obiceiuri alimentare: orele, numărul și frecvența meselor, mărimea porțiilor de mâncare (cantitatea de alimente/masă/zi), planificarea meselor în familie, consumul alimentelor în timpul emisiunilor televizate, tipurile de alimente consumate la micul dejun *etc.*
- **Ancheta activităților fizice:** practicarea gimnasticii matinale; tipul de activitate fizică desfășurată în timpul liber (frecventarea secțiilor sportive, sport neprofesional sau alte activități dinamice (dansuri *etc.*)); participarea la orele de educație fizică și sport; timpul aflării în fața televizorului, computerului, jocurilor video *etc.*
- **Nocivitățile familiale:** caracteristica medico-socială a familiei; climatul psihologic în familie (părinți divorțați, conflicte între părinți, abuz de alcool în familie, conflicte părinte-copil

etc.); prezența tabagismului (fumează în preajma copilului unul din părinți, ambii părinți sau alt membru al familiei, care locuiește cu copilul); evoluția sarcinii (patologiile prezente, erorile de alimentație, fumatul și consumul de alcool în perioada gravidității); anamneza heredo-familială agravată prin patologii cardiovasculare, DZ tip II și obezitate la rudele de generațiile I și II.

- **Nocivitățile copilului:** fumatul activ (de la ce vârstă a început să fumeze, numărul de țigări consumate în zi, frecvența fumatului); consumul de băuturi energizante (de la ce vârstă, frecvența consumului, cantitatea); consumul de alcoolul (de la ce vârstă, frecvența consumului, cantitatea).
- **Factorii de risc prenatali și postnatali din primul an de viață a copilului:** afecțiunile suportate de mamă în timpul sarcinii, vârsta gestațională mică sau mare, extremele de greutate la naștere, alimentația artificială, diversificarea alimentației precoce sau tardivă.
- **Examenul clinic** a inclus evaluarea clasică a copilului, și anume: examenul pe sisteme de organe, aprecierea datelor antropometrice (masă, talie, IMC, CA), estimarea indicilor hemodinamici (TAS, TAD, FCC).

Aprecierea datelor antropometrice

IMC - o metodă recomandată pentru estimarea dezvoltării ponderale a adultului, poate fi aplicată și la copiii de vârstă 2-18 ani, este ușor de estimat și se corelează bine cu procentul de grăsime din compoziția corpului.

IMC - raportul între greutate (kg) și înălțimea la pătrat (m^2) a fost calculat după măsurarea înălțimii și determinarea greutății corporale, prin cântărire cu un cântar standardizat, pentru fiecare participant la studiu. Pe baza criteriilor *OMS și International Obesity Task Force* sunt considerate normoponderale persoanele cu IMC între 18,5 și 24,9 kg/m^2 . Supraponderea este definită printr-un IMC între 25 și 29,9 kg/m^2 . Obezitatea de gradul I este definită de un IMC între 30 și 34,9 kg/m^2 , obezitatea de gradul II - IMC între 35 și 39,9 kg/m^2 , iar obezitatea de gradul III (extremă, morbidă) - $IMC \geq$ cu 40 kg/m^2 . Cole și colab. [333], prelucrând datele obținute de studii transversale realizate pe loturi mari de copii din 6 state de pe glob, au diferențiat pe sexe și vârstă valorile IMC pentru copii, valabile internațional (Tabelul A 1.1). Conform noii definiții a obezității, propusă în anul 2007 de către un comitet de experți ai Asociației Medicale Americane ai Departamentului de Sănătate Umană și al Centrului de Control al Bolilor, un IMC a cărui valoare se situează între percentila 85-95th - definește supraponderea, un IMC între percentilele 95-99th - definește obezitatea, un IMC peste percentila 99th - caracterizează obezitatea severă [334]. Datele obținute, în cercetarea efectuată, la calcularea IMC au fost comparate cu harta centilelor. S-a considerat, că copilul este

supraponderal dacă IMC corelat cu vârsta și genul a depășit percentila 85th și s-a estimat ca fiind obez dacă IMC a fost peste percentila 95th - conform nomogramelor americane [334].

Ca și la adult, măsurarea CA - metodă indirectă de evaluare a depozitelor de grăsime intraabdominală, se utilizează la copil ca predictor al riscului cardiovascular. Însă, spre deosebire de adult, morfologia obezității copilului, subiect dinamic, este într-o continuă metamorfoză legată de creștere. Ea depinde de vârsta la care apare, durata și gradul său.

CA s-a măsurat cu banda metrică într-un plan orizontal, care a trecut prin mijlocul distanței dintre marginea inferioară a coastelor și creasta iliacă. La interpretarea valorilor obținute am folosit tabele cu percentile pentru vârstă și gen (Tabelul A 1.2). Conform recomandărilor IDF, valori ale CA \geq cu percentila 90th la categoria de vârstă 10<16 ani, pentru ambele genuri și valori ale CA \geq cu 94 cm la băieți și \geq cu 80 cm la fete, la categoria de vârstă mai mare de 16 ani - s-au considerat cu risc crescut pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară [308].

Criteriile SM s-au estimat conform recomandării IDF (*International Diabetes Federation*), anul 2007) [308]. Diagnosticul SM pentru copiii de vârstă 10<16 ani s-a stabilit în prezența obezității abdominale (CA \geq percentila 90th) și prezența a două sau mai multe caracteristici clinice (TG \geq de 1,7 mmol/l, valori ale HDL-C < de 1,03 mmol/l, valori elevate ale tensiunii arteriale (TAS \geq 130 mm Hg, TAD \geq 85 mm Hg), GB \geq 5,6 mmol/l), iar pentru copiii cu vârsta > de 16 ani s-au utilizat criteriile IDF pentru adulți (Tabelul 2.11).

Tabelul 2.11. Consensul IDF, 2007 pentru diagnosticul SM la copil

Vârsta (ani)	CA	Trigliceride	HDL-C	TA	Glicemia
6-<10	\geq percentila 90	Nu se stabilește diagnosticul de SM, dar toți acești parametri vor fi determinați și urmăriți, în special la cei cu istoric familial de SM, DZ tip II, dislipidemie, boli cardiovasculare, HTA și/sau obezitate.			
10-<16	\geq percentila 90	\geq 1,7 mmol/l	<1,03 mmol/l	- sistolică \geq 130 - diastolică \geq 85 mmHg	\geq 5,6 mmol/l *la cei cu istoric familial de DZ tip II se recomandă TTGO
>16	Se utilizează criteriile IDF pentru adulți: Circumferința abdominală (caucazieni) >94 cm băieți, >80 cm la fete + oricare două din următoarele: Trigliceride \geq 1,7 mmol/l HDL C <1,03 mmol/l la bărbați și <1,29 mmol/l la femei TAS \geq 130 mmHg, TAD \geq 85 mmHg Alterarea glicemiei á jeun				

Determinarea indicilor hemodinamici. Măsurarea tensiunii arteriale s-a efectuat cu ajutorul sfigmomanometrului în poziția clinostatică a copilului după 5-15 min de repaus. S-au

efectuat trei măsurări succesive la intervale de 5 minute, fiind considerată valoarea medie. Valorile TAS și TAD au fost determinate în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor Korotkoff. Interpretarea valorilor tensionale obținute și încadrarea lor s-a efectuat conform ultimei clasificări a HTA la copil din „*The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*” [330,331]. *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) recomandă stabilirea diagnosticului de HTA folosind valorile limită corespunzătoare vârstei, genului și centilelor înălțimii. Valorile TA sub centila 90th sunt considerate normale, prehipertensiune arterială (normal înaltă) - dacă valorile TAS și/sau TAD sunt cuprinse între centilele 90-95th. Diagnosticul de HTA se stabilește dacă aceste valori depășesc centila 95th la trei măsurări consecutive (Tabelul 2.12).

Tabelul 2.12. Clasificarea hipertensiunii arteriale la copii

Percentila TAS și TAD	Conform managementului valorilor înalte ale TA la copii și adolescenți (recomandările ESH 2009)	Conform raportului al 4-lea privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul HTA la copii și adolescenți (2004)
<90 th	în limitele normei	în limitele normei
≥90-<95 th	normal înaltă	prehipertensiune arterială
≥95-99 th plus 5 mmHg	HTA gradul I	HTA gradul I
>99 th plus 5 mmHg	HTA gradul II	HTA gradul II

Monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MAATA) s-a efectuat la aparatul „*Travel Press*” ATESMEDICA SOFT (Italia). Înainte de efectuarea MAATA copiii nu au administrat remedii antihipertensive pe parcursul a 3-4 zile. Ziua (între 7^{oo} și 22^{oo}) măsurările tensiunii arteriale s-au efectuat peste fiecare 15 min și la fiecare 30 min - în perioada nocturnă (22^{oo}-7^{oo}). S-au analizat următorii indici: TAS și TAD medie/24 ore, TAS și TAD medie în perioada de zi și noapte, gradul micșorării TAS și TAD în perioada de noapte (%). Conform gradului de micșorare a TA în orele nocturne (pentru TAS și TAD), pacienții s-au clasificat conform criteriilor propuse de L. Cahalin, după următoarele tipuri de profil diurn: „*dipper*”, „*non dipper*”, „*over dipper*”, „*night peaker*”.

Metode de laborator. Examinările biochimice s-au efectuat în laboratorul IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”, laboratorul Eurolab și Synevo, pe probe de sânge prelevate dimineața din vena cubitală după 12 ore de post alimentar. Concentrația de glucoză în serul sangvin á jeun și la 2 ore după ingerarea peroral a 1,7g/kg de glucoză (maximal 75g), profilul lipidic (C-T, HDL-C, LDL-C, TG), acidul uric - s-au apreciat prin metoda de spectrofotometrie enzimatică. Rezultatul TTGO s-a estimat în conformitate cu criteriile recomandate de OMS (2006), care atestă prezența toleranței alterate la glucoză după nivelul glicemiei plasmaticice la 2 ore post încărcare încadrat în

intervalul de valori $\geq 7,8$ și $< 11,0$ mmol/l și DZ nou diagnosticat la valori glicemice $\geq 11,0$ mmol/l. Valoarea glicemiei á jeun de 5,6-6,9 mmol/l în asociere cu o glicemie plasmatică la 2 ore $<$ de 7,8 mmol/l corespunde noțiunii de glicemie bazală modificată (OMS 2006) [335]. Valori majorate ale C-T s-au considerat valorile $\geq 5,2$ mmol/l, LDL-C $\geq 3,36$ mmol/l [336]. Drept valori majorate ale TG serice s-au considerat valorile $>$ de 1,7 mmol/l și un nivel redus de HDL-C s-a considerat, pentru ambele genuri, în categoria de vârstă 10<16 ani - ca $<$ de 1,3 mmol/l, iar la categoria de vârstă $>$ de 16 ani - ca $<$ de 1,03 mmol/l pentru băieți și $<$ de 1,29 mmol/l pentru fetițe [308].

Marcherii proinflamatorii: TNF- α s-a apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR - metoda latex-imunoturbidimetrie, fibrinogenul - metoda de coagulare optică (după Клауцса). Adipokinele serice (leptina și adiponectina) - metoda ELISA. Insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). Drept valori normale ale insulinei serice s-au considerat cele mai mici de 15 μ U/ml, *borderline* - 15-20 μ U/ml și majorate - mai mari de 20 μ U/ml [Williams CL *et al.*, 2002]. Indexul HOMA IR s-a calculat prin formula: insulina á jeun (μ U/ml) x glicemia á jeun (mmol/l)/22,5 [Козловой Л.В., 2008]. Drept valori de referință pentru indicele HOMA IR s-au considerat: $<$ de 2,5 - normale, 2,5-3,5 - *borderline*, $>$ de 3,5 - insulinorezistență [Keskin M. *et al.*, 2005; Tresaco B. *et al.*, 2005].

Pentru unii indicatori biochimici, pentru care nu sunt stabilite normative certe la copii, s-a selectat un lot martor din 50 copii (normotensivi și normoponderali), de vârstă similară (a câte 25 copii (50% în fiecare categorie de vârstă) - 26 băieți și 24 fetițe), fără anamneză heredo-familială agravată pe patologii cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II. Valorile parametrilor biochimici analizați la lotul martor sunt prezentate în tabelul A 1.3 și tabelul A 1.4.

Testări molecular-genetice. La 120 copiii din lotul de cercetare și la 50 copii din lotul martor s-au efectuat examinări molecular-genetice, cercetările antrenând atât copiii, cât și părinții naturali ai acestora. Investigațiile s-au realizat în laboratorul de genetică moleculară al Institutului de Genetică și Fiziologie a Plantelor al Academiei de Științe a Moldovei. Polimorfismul genelor candidate s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție.

Enzimele de restricție și primerii utilizați în amplificarea probelor de ADN uman, pentru determinarea polimorfismului genei de convesie *forward și revers* sunt prezentate în tabelul 2.13.

Tabelul 2.13. Enzimele de restricție și primerii utilizați la analiza polimorfismelor studiate

Polimorfismul examinat	Primer forward/reverse	Enzime de restricție
ECA I (490 pb) D (190 pb)	5'-CTGGAGACCACCACCCTCCATCCTTTCT- 3' 5' – GATGTGGGCCATCACATTCGCTCAGAT - 3'	
AGTR1 A1166C	5'-AAGGCTCCTTGCTGGTGTGG-3' 5'- GGGCAAAGCGTATATTTTCTTGGTG-3'	DdeI
NOS Asp298Glu	5'-AAGGCAGGAGACTGGATGGA-3' 5'-AGCCCTTCAGTCACCTGTA-3'	MboI

Metodele de procesare statistică. Analiza statistică a rezultatelor s-a efectuat în secția de informatică a Institutului Cardiologic. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Dependența statistică dintre parametrii calitativi a fost prezentată prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „ χ^2 ”. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a 2 grupe s-a utilizat testul Student. Veridicitatea deosebirilor de rată dintre două loturi s-a estimat utilizând criteriul U-Fischer. Gradul de interacțiune dintre factori și ponderea procentuală a acestora s-a determinat prin analiza variațională (ANOVA). Diferențele au fost considerate statistic semnificative pentru $p < 0,05$.

Raportul cotelor („*odds ratio*”) - raportul dintre probabilitatea (riscul) de a face boala și probabilitatea (riscul) de a nu face boala. OR este riscul relativ estimat și reprezintă cota factorului la bolnavi raportată la cota factorului la sănătoși. Calcularea OR s-a efectuat prin completarea tabelului bidimensional cu utilizarea formulei:

$$OR = \left\{ \frac{a \times d}{b \times c} \right\}$$

a = numărul de pacienți din lotul experimental care au rezultat așteptat

b = numărul de pacienți din lotul experimental care nu au rezultat așteptat

c = numărul de pacienți din lotul martor care au rezultat așteptat

d = numărul de pacienți din lotul martor care nu au rezultat așteptat

Cu cât OR este mai mare de 1, cu atât riscul bolii este mai mare.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Sunt prezentate design-ul, etapele cercetării și caracteristica generală a materialului de studiu organizat în trei loturi: a) lotul general de cercetare care a inclus 218 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani; b) lotul copiilor hipertensivi (n=108; vârsta medie 14,7±0,20 ani); c) lotul copiilor cu sindrom metabolic (n=46; 15,52±0,26 ani).

2. Pentru examinarea pluridimensională a factorilor de risc și a perturbanțelor metabolice prezente la copiii supraponderali și obezi, s-a apreciat polimorfismul unor gene considerate ca având implicații patogenice atât în HTA, cât și în SM (ECA, AGTR1, NOS₃), cercetările antrenând copiii înrolați în studiu și părinții acestora. Studiul a fost suplimentat cu teste, care au comensurat o serie de biomarkeri metabolici ca: leptina, adiponectina și markerii inflamației subclinice - TNF- α și hs-PCR.
3. Am insistat să efectuăm o cât mai amplă caracteristică medico-socială a familiei incluzând nocivitățile familiale și ale copilului, ancheta nutrițională și a activităților fizice, factorii de risc prenatali și postnatali din primul an de viață a copilului.

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

3.1. Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare

Lotul general de cercetare, constituit din 218 copii supraponderali/obezi, s-a divizat în 2 loturi, în funcție de valorile tensionale: lotul I - 108 copii hipertensivi (vârsta medie $14,7 \pm 0,2$ ani), inclusiv 57 (52,8%) băieți și 51 (47,2%) fetițe. Lotul II - 110 copii normotensivi (vârsta medie $13,9 \pm 0,3$ ani) - 58 (52,7%) băieți și 52 (47,3%) fetițe. Loturile cercetate nu s-au deosebit veridic în funcție de vârstă și gen ($p > 0,05$). Însă, copiii hipertensivi s-au remarcat semnificativ ($\chi^2 = 12,476$; $p < 0,01$) printr-un grad mai avansat de obezitate. Supraponderali au fost 62,96% din copiii hipertensivi, față de 79,09% din copiii normotensivi. Obezitate de gradul I s-a diagnosticat la 25,93% din copiii hipertensivi, față de 20,00% din cei normotensivi; obezitate de gradul II - 7,41% din copiii hipertensivi, față de 0,91% - normotensivi; iar 3,70% din copiii hipertensivi au prezentat obezitate extremă. Aplicând 2 metode de diagnostic a obezității abdominale - metoda percentilică ($CA \geq$ percentila 90th) și evaluarea rezultatelor prin raportare la criteriile IDF (2007) - am obținut o pondere mai mare a copiilor diagnosticați cu obezitate abdominală după IDF (cu HTA - 31,82% vs fără HTA - 21,82%), deși diferențele înregistrate nu au fost și valide statistic ($\chi^2 = 2,709$; $p > 0,05$) (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de vârstă, gen și indicii obezității

Variabile		Supraponderali/obezi (N=218)				χ^2	p
		cu HTA (N=108)		fără HTA (N=110)			
		N	%	N	%		
Vârsta (ani)	10<16	58	52,73	52	48,15	0,457	>0,05
	>16	52	47,27	56	51,85		
Genul	masculin	58	52,73	57	52,78	0,000	>0,05
	feminin	52	47,27	51	47,22		
IMC	25,0-29,9	68	62,96	87	79,09	12,476	<0,01
	30,0-34,9	28	25,93	22	20,00		
	35,00-39,9	8	7,41	1	0,91		
	≥ 40	4	3,70	-	-		
CA (percentilă)	< 90 th	68	62,96	86	78,18	6,086	<0,05
	$\geq 90^{\text{th}}$	40	37,04	24	21,82		
CA (după IDF)*	norma	62	57,41	75	68,18	2,709	>0,05
	majorată	46	42,59	35	31,82		

Notă: IMC-indicele masei corporale, CA-circumferința abdomenului; *sursa normative [308].

Acuzele prezentate de copiii hipertensivi la internare au fost predominante de: 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

Au fost expuși stresului cronic în familie, condiționat de diverse conflicte între părinți, conflicte părinte-copil, părinți divorțați - 46 (42,59%) din copiii hipertensivi și 13 (11,82%) din cei normotensivi ($\chi^2=26,15$; $p<0,001$). Abuz de alcool s-a constatat în 30 (27,78%) din familiile copilului hipertensiv, față de 11 (10%) familii a copilului normotensiv ($\chi^2=11,28$; $p<0,01$). Totodată, 41 (37,96%) din copiii hipertensivi, față de 9 (8,18%) din cei normotensivi au invocat diferite situații stresante și la școală (conflicte cu profesorii, colegii *etc.*) ($\chi^2=27,35$; $p<0,001$). Au fost expuși fumatului pasiv la domiciliu 43 (39,81%) din copiii hipertensivi, față de 23 (20,91%) din cei normotensivi ($\chi^2=9,23$; $p<0,01$).

De remarcat, că fumatul și consumul de alcool, cunoscuți ca factori de risc pentru maladiile cardiovasculare la adult, se regăsesc din ce în ce mai frecvent și la copii. Printre copiii hipertensivi chestionați 7 (6,48%) au răspuns că fumează în fiecare zi, 19 (17,93%) - fumează ocazional, iar 82 (75,93%) copii au afirmat că n-au fumat niciodată. Din copiii normotensivi 9 (8,18%) au răspuns că fumează rar, iar 101 (91,82%) copii - nu fumează deloc ($\chi^2=12,527$; $p<0,01$). Majoritatea copiilor (ambele loturi) fumează 1-2 țigări în zi, iar 6 copii hipertensivi fumează 3-4 țigări. Cât privește consumul băuturilor energizante - 10 (9,26%) copii hipertensivi și 2 (1,82%) copii normotensivi le întrebuințează rar ($\chi^2=5,80$; $p<0,05$). Alcool consumă ocazional 9 (8,33%) copii hipertensivi și 5 (4,55%) copii normotensivi ($p>0,05$) (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristica factorilor de risc modificabili în funcție de loturile cercetate

Factori de risc		Supraponderali/obezi (N=218)				χ^2	p
		cu HTA N=110		fără HTA N=108			
		N	%	N	%		
Climatul psihologic în familie	favorabil	62	57,41	97	88,18	26,146	<0,001
	nefavorabil	46	42,59	13	11,82		
Climatul psihologic în școală	favorabil	67	62,04	101	91,82	27,345	<0,001
	nefavorabil	41	37,96	9	8,18		
Abuz de alcool în familie	nu	78	72,22	99	90,00	11,279	<0,01
	da	30	27,78	11	10,00		
Fumat pasiv	nu	65	60,19	87	79,09	9,227	<0,01
	da	43	39,81	23	20,91		
Fumat activ	nu	82	75,93	101	91,82	12,527	<0,01
	rar (ocazional)	19	17,59	9	8,18		
	zilnic	7	6,48	-	-		
Băuturi energizante (copil)	nu	98	90,74	108	98,18	5,801	<0,05
	rar (ocazional)	10	9,26	2	1,82		
Consum de alcool (copil)	nu	99	91,67	105	95,45	1,301	>0,05
	rar (ocazional)	9	8,33	5	4,55		

Evaluând factorii de risc alimentari, în conformitate cu ancheta nutrițională întocmită, am obținut rezultate încadrabile în tendința constatată la nivel mondial. Per ansamblu, alimentația copiilor din ambele loturi de cercetare a fost nesănătoasă, caracterizată prin aport minim de legume, fructe, cereale, carne, pește, lapte și consum sporit de dulciuri, mezeluri, produse de tip „fast food” și băuturi carbogazoase ($p>0,05$). Orarul meselor a fost nesistematizat, majoritatea copiilor, fără diferențe semnificative între loturi, au raportat 1-2 prize alimentare în zi ($p>0,05$). Estimarea preferințelor alimentare a scos în evidență diferențe semnificative între loturile comparate numai în privința consumului excesiv de sare (sare suplimentată în bucate înainte de a le gusta), care s-a consemnat cu predilecție la copiii hipertensivi ($n=29$; 26,85%), față de cei normotensivi ($n=11$; 10,00%) ($p<0,01$).

La evaluarea gradului de sedentarism, prin intermediul anchetei activităților fizice, de asemenea, nu s-au obiectivat discrepanțe semnificative între loturile cercetate ($p>0,05$). Practică gimnastica matinală numai 20 (18,52%) din copiii hipertensivi și 23 (20,91%) din cei normotensivi. Preferă diverse activități dinamice în timpul liber (sport profesional/neprofesional, dansuri *etc.*) - 13 (12,04%) din copiii hipertensivi și 11 (10,00%) dintre cei normotensivi. Majoritatea copiilor, însă, dedică timpul liber emisiunilor televizate și/sau jocurilor la calculator: numai 9 (8,33%) din copiii hipertensivi și 5 (4,55%) din cei normotensivi rezervă acestor ocupații sedentare < de 2 ore în zi, 68 (62,96%) din copiii hipertensivi și 63 (57,27%) din cei normotensivi - 2-4 ore în zi, iar 31 (28,70%) din copiii hipertensivi și 42 (38,18%) din cei normotensivi - > de 4 ore. Iar 28 (25,93%) din copiii hipertensivi și 11 (10,00%) din cei normotensivi nu participă nici la orele de cultură fizică și sport.

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

Etiologia HTA esențiale la copii nu poate fi explicată doar prin factorii de risc incriminați adulților. Debutul precoce al acesteia depinde și de factorii de risc intrauterini și/sau postnatali (valorile TA la mamă în timpul sarcinii, vârsta de gestație la momentul nașterii, greutatea la naștere, durata alimentației naturale, greutatea corporală în primii ani de viață *etc.*) [141-147].

Analizând factorii de risc prenatali în loturile cercetate am constatat, că 28 (25,93%) din mamele copiilor hipertensivi și numai 8 (7,27%) din mamele celor normotensivi au prezentat HTA până la sarcină, iar 11 (10,19%) din mamele copiilor hipertensivi au fost diagnosticate primar cu HTA pe parcursul sarcinii ($\chi^2=28,464$; $p<0,001$). DZ tip II până la sarcină au avut 12 (11,11%) din mamele copiilor hipertensivi și 9 (8,18%) din mamele celor normotensivi, însă diferențele înregistrate nu au fost și semnificative statistic ($p>0,05$). Mai frecvent s-au expus fumatului pasiv la domiciliu în timpul gravidității mamele copiilor hipertensivi ($n=25$; 23,15%), față de mamele celor normotensivi ($n=4$; 3,64%) ($\chi^2=17,989$; $p<0,001$). Erori de alimentare în

perioada gravidității s-au înregistrat în ambele loturi, dar la valori fără semnificație statistică ($p>0,05$). Au consumat alcool în sarcină - 3 (2,78%) mame a copiilor hipertensivi și 1 (0,91%) mamă a celor normotensivi, deși rar și în cantități mici ($p>0,05$) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de prezența factorilor de risc prenatali

Patologia/FR pe perioada sarcinii	Răspunsul	Supraponderali/obezi (N=218)				χ^2	p
		cu HTA (N=108)		fără HTA (N=110)			
		N	%	N	%		
HTA	absentă	68	63,89	102	92,73	28,464	<0,001
	prezentă până la sarcină	28	25,93	8	7,27		
	indusă de sarcină	11	10,19	-	-		
DZ tip II	absent	90	83,33	94	85,45	0,574	>0,05
	prezent până la sarcină	12	11,11	9	8,18		
	indus de sarcină	6	5,56	7	6,36		
Fumat pasiv	nu	83	76,85	106	96,36	17,989	<0,001
	da	25	23,15	4	3,64		
Erori în alimentație	nu	37	34,26	43	39,09	0,548	>0,05
	da	71	65,74	67	60,91		
Consum de alcool	nu	105	97,22	109	99,09	1,057	>0,05
	da	3	2,78	1	0,91		

În funcție de termenul de gestație, copiii din loturile de cercetare s-au repartizat astfel: 23 (21,30%) copii hipertensivi și 7 (6,36%) copii normotensivi s-au născut prematur, 78 (72,22%) copii hipertensivi și 83 (75,45%) copii normotensivi s-au născut la termen, iar 7 (6,48%) copii hipertensivi și 20 (18,18%) copii normotensivi s-au născut postmatur ($\chi^2=14,931$; $p<0,01$; figura 3.1).

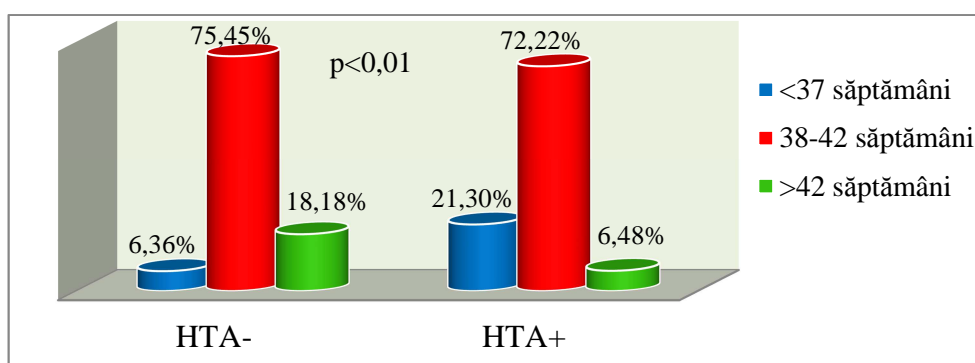


Fig. 3.1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de vârsta gestațională la naștere

Copiii care s-au născut la termenul de gestație < de 37 săptămâni ($n=30$) au avut o masă la naștere de $2316,0 \pm 31,49$ g, cei născuți la termenul de 38-42 săptămâni ($n=161$) - $3033,2 \pm 21,98$

g, iar copiii care s-au născut la termenul > de 42 săptămâni (n=27) au prezentat o masă la naștere de 4066,7±31,58 g. Diferențele consemnate au avut semnificație statistică (F=338,39; p<0,001). Prin metoda de analiză dispersională Anova am constatat, că copiii care s-au născut prematur au avut cel mai mare IMC (31,6±0,82), CA (99,8±2,60 cm) și cele mai înalte valori ale TAS (150,1±5,02 mmHg) (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Relația dintre vârsta gestațională 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

Extremele de greutate la naștere (masa mare sau mică), de asemenea, pot interveni în dezvoltarea ulterioară a HTA. În cercetarea efectuată 25 (23,15%) din copiii hipertensivi și doar 5 (4,55%) din cei normotensivi s-au născut cu masa la naștere între 2000-2500 g. O masă la naștere între 2500-3000 g au prezentat 48 (44,44%) din copiii hipertensivi și 53 (48,18%) din cei normotensivi, 3000-3500 g la naștere au avut 24 (22,22%) din copiii hipertensivi și 26 (23,64%) din cei normotensivi, 9 (8,33%) copii hipertensivi și 15 (13,64%) copii normotensivi au avut o masă la naștere între 3500-4000 g, iar la 2 (1,85%) copii hipertensivi și 11 (10,00%) copii normotensivi masa la naștere a fost de 4000-4500 g ($\chi^2=21,375$; p<0,001)(Figura 3.2).

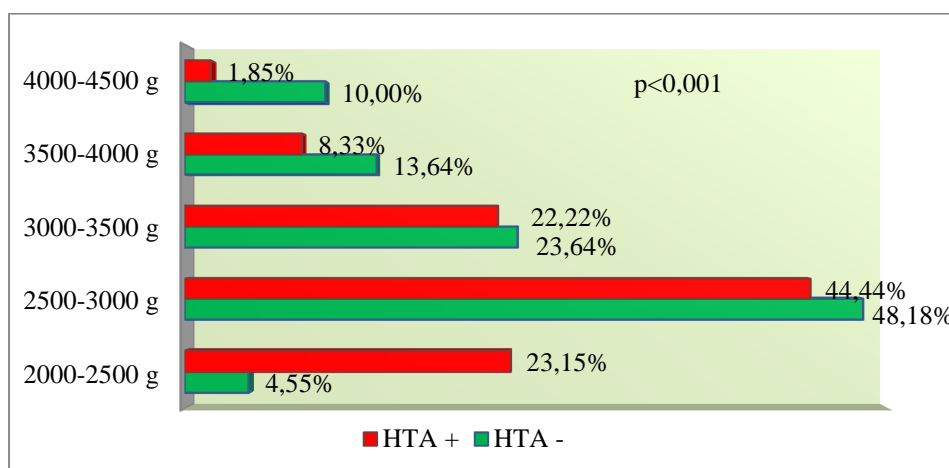


Fig. 3.2. Caracteristica comparată a loturilor de cercetare în funcție de masa la naștere

Metoda de analiză dispersională Anova a confirmat faptul că masa la naștere a influențat veridic dezvoltarea ulterioară a excesului de greutate (F=4,15; p<0,01) și, în special a obezității abdominale (F=6,55; p<0,001) și HTA (F=5,80; p<0,001). Astfel că copiii cu masa la naștere cea

mai mică (2000-2500 g) au prezentat cel mai mare IMC ($31,6 \pm 0,83$), CA ($100,2 \pm 2,42$ cm) și cele mai elevate valori ale TAS ($154,5 \pm 4,47$ mm Hg) (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. 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		

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

Alimentația copilului în perioada postnatală precoce poate, de asemenea, interveni în dezvoltarea ulterioară a excesului de greutate și, respectiv, a HTA. În cercetarea efectuată au urmat alimentație artificială de la naștere 20 (18,18%) din copiii hipertensivi și 18 (16,67%) din cei normotensivi. Au beneficiat de alimentație naturală până la 3 luni - 12 (10,91%) copii hipertensivi și 8 (7,41%) copii normotensivi. Au fost alimentați la sân în decurs de 3-6 luni - 26 (23,64%) copii hipertensivi și 51 (47,22%) copii normotensivi, peste 6 luni - 52 (47,27%) copii hipertensivi și 31 (28,70%) copii normotensivi ($\chi^2=14,318$; $p<0,01$) (Tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de dezvoltarea fizică și alimentația primului an de viață

Variabile estimate		Supraponderali/obezi (N=218)				χ^2	p
		cu HTA (N=108)		fără HTA (N=110)			
		N	%	N	%		
Dezvoltarea fizică	normotrof	84	76,36	85	78,70	0,171	>0,05
	paratrof	26	23,64	23	21,30		
Alimentația	artificială	20	18,18	18	16,67	14,318	<0,01
	naturală:						
	<3 luni	12	10,91	8	7,41		
	3-6 luni	26	23,64	51	47,22		
	>6 luni	52	47,27	31	28,70		
Vârsta de diversificare a alimentației	≤4 luni	51	46,36	59	54,63	5,083	>0,05
	5-6 luni	29	26,36	33	30,56		
	>6 luni	30	27,27	16	14,81		

Analiza dispersională Anova a consemnat faptul că tipul de alimentație în primul an de viață a influențat veridic indicii obezității și valorile tensionale. Copiii alimentați artificial de la naștere, precum și copiii care s-au alimentat natural mai puțin de 6 luni, au avut un grad mai

avansat de obezitate, în special abdominală și valori mai elevate ale tensiunii arteriale. Copii alimentați natural mai mult de 6 luni, au prezentat cele mai mici valori ale IMC ($28,1 \pm 0,26$), CA ($86,9 \pm 1,13$ cm) și TAS ($126,9 \pm 2,98$ mmHg) (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. 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

Diversificarea precoce sau tardivă a alimentației sugarului reprezintă un alt factor de risc. În cercetarea efectuată o diversificare precoce a alimentației (≤ 4 luni) s-a inițiat la 51 (46,36%) din copiii hipertensivi și la 59 (54,63%) din cei normotensivi, iar o diversificare tardivă ($>$ de 6 luni) - la 30 (27,27%) din copiii hipertensivi și 16 (14,81%) din cei normotensivi, față de termenul recomandat de către OMS - 5 luni pentru copiii alimentați artificial și 6 luni pentru cei alimentați natural. Diferențele apreciate au fost, însă, fără relevanță statistică ($p > 0,05$) (Tabelul 3.6). Folosind metoda statistică de analiză dispersională Anova am constatat, că cel mai elevat IMC ($29,5 \pm 0,36$; $p > 0,05$), CA ($92,0 \pm 1,15$ cm; $p < 0,05$) și cele mai înalte valori ale TAS ($138,3 \pm 2,84$ mmHg; $p > 0,05$) au avut anume copiii cu un istoric de diversificare precoce a alimentației, deși diferențele au fost concludente statistic numai pentru CA (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Termenul de diversificare a alimentației relaționat cu indicii obezității și valorile tensionale

Variabile	<4 luni			5-6 luni			>6 luni			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
IMC	110	29,5	0,36	62	29,1	0,60	46	28,2	0,30	2,04	>0,05
CA (cm)	110	92,0	1,15	62	91,8	1,63	46	86,0	1,47	4,63	<0,05
TAS	110	138,3	2,84	62	136,8	3,44	46	125,4	4,14	3,40	<0,05
TAD	110	75,5	0,64	62	76,4	0,78	46	73,2	0,98	3,37	<0,05

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

În funcție de dezvoltarea fizică în primul an de viață, copiii hipertensivi nu s-au deosebit semnificativ de cei normotensivi, paratrofi fiind 26 (23,64%) din copiii hipertensivi și 23 (21,30%) din cei normotensivi ($p > 0,05$) (Tabelul 3.6).

Analiza selectivă discriminantă a factorilor de risc 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 social și familial, 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 3.9, permite prognozarea HTA în 82,41% din cazuri și lipsa acesteia în 89,09% din cazuri.

Tabelul 3.9. Valoarea prognostică a complexului de factori de risc în dezvoltarea hipertensiunii arteriale

Factorii de risc		Supraponderali/obezi (N=218)	
		HTA- N=110	HTA+ N=108
Acidul uric ($\mu\text{mol/L}$)		305,48 \pm 6,04	380,62 \pm 7,06
Stresul cronic	nu	80,00%	40,74%
	da	20,00%	59,26%
Anamneza heredo-familială agravată prin hipertensiune arterială	nimeni	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%
Hipertensiunea arterială în sarcină	nu	92,73%	63,89%
	prezentă până la sarcină	7,27%	25,93%
	indusă de sarcină	-	10,19%
HDL-C (IDF, 2007)	norma	81,82%	56,48%
	diminuat	18,18%	43,52%
Fumatul pasiv în timpul gravidității	nu	96,36%	76,85%
	da	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

În literatura de specialitate se estimează, că 30-60% din variațiile tensiunii arteriale între indivizi sunt atribuite factorului genetic [24,151,152]. Interacțiunea între factorii de mediu cu cei genetici este una foarte complexă, astfel că este dificil de cuantificat contribuția fiecăruia dintre aceștia în realizarea HTA. Acest fapt argumentează identificarea factorului de risc genetic în perioada copilăriei, deoarece cu vârsta acesta poate fi influențat și mai mult de factorii de mediu.

Totodată, găsirea unor marcheri predictivi care translați în măsuri preventive vor contribui la reducerea numărului copiilor hipertensivi nou diagnosticați.

Studiul anamnesticalui heredo-familial. Antecedente familiale de HTA, în ambele generații de rudenie, s-au consemnat mai frecvent la copiii hipertensivi față de cei normotensivi ($\chi^2=45,152$, $p<0,001$). Privitor la anamnesticalul familial de infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, DZ tip II și obezitate - nu s-au obiectivizat discrepante între loturile cercetate ($p>0,05$) (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Caracteristica comparată a loturilor de cercetare în funcție de antecedentele morbide familiale

Anamneza heredo-familială		Supraponderali sau obezi N=218				χ^2	p
		cu HTA (N=108)		fără HTA (N=110)			
		N	%	N	%		
Infarct miocardic acut	neagravată	93	85,11	100	90,91	3,486	>0,05
	agravată rude gr. I	4	3,70	4	3,64		
	agravată rude gr. II	11	10,19	5	4,55		
	agravată rude de gr. I și II	-	-	1	0,91		
HTA	neagravată	29	26,85	77	70,00	45,152	<0,001
	agravată rude de gr. I	34	31,48	13	11,82		
	agravată rude de gr. II	20	18,52	15	13,64		
	agravată rude de gr. I și II	25	23,15	5	4,55		
Accident vascular cerebral	neagravată	96	88,89	106	96,36	4,580	>0,05
	agravată rude de gr. I	2	1,85	1	0,91		
	agravată rude de gr. II	10	9,26	3	2,73		
Diabet zaharat tip II	neagravată	70	64,81	62	56,36	2,874	>0,05
	agravată rude de gr. I	15	13,89	14	12,73		
	agravată rude de gr. II	20	18,52	31	28,18		
	agravată rude de gr. I și II	3	2,78	3	2,73		
Obezitate	neagravată	45	41,67	34	30,91	3,856	>0,05
	agravată rude de gr. I	44	40,74	47	42,73		
	agravată rude de gr. II	10	9,26	17	15,45		
	agravată rude de gr. I și II	9	8,33	12	10,91		

Studiul asupra polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃. Din lotul general de cercetare am selectat un grup din 120 copii supraponderali/obezi (n=62; 51,67% - hipertensivi și n=58; 48,33% - normotensivi), din familii complete cu părinți naturali - pentru efectuarea examinărilor moleculare genetice atât la copii, cât și la părinții acestora. Pentru identificarea genei de risc am selectat și un lot martor din 50 copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară - 26 băieți și 24 fete, împreună cu părinții naturali ai acestora, fără antecedente de

patologii cardiovasculare, obezitate și DZ tip II. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală și s-a obținut consimțământul în scris pentru participarea în studiu.

Frecvența variantelor polimorfe ale genelor ECA, AGTR1 și NOS₃

Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei au relevat o acumulare preferențială a genotipului DD la copiii hipertensivi (51,61%), a genotipului ID (65,52%) - la copiii normotensivi și a genotipului II (62,00%) - la lotul martor ($\chi^2=72,08$; $p<0,001$). Analizând frecvența genotipurilor aceleiași gene la părinți, am obținut o pondere mai mare a genotipului ID la părinții copiilor din ambele loturi de cercetare, iar a genotipului II - la părinții lotului martor ($p<0,001$) (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Frecvența genotipurilor genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copii și părinți în funcție de loturile studiate

Genotipul apreciat			Supraponderali/obezi (N=120)				Lot martor (N=50)		χ^2	p
			cu HTA		fără HTA		N	%		
			N	%	N	%				
ECA	copil	DD	32	51,61	9	15,52	-	-	72,08	<0,001
		II	4	6,45	11	18,97	31	62,00		
		ID	26	41,94	38	65,52	19	38,00		
	mamă	DD	15	24,19	11	18,97	1	2,00	32,37	<0,001
		II	9	14,52	16	27,59	31	62,00		
		ID	38	61,29	31	53,45	18	36,00		
	tată	DD	14	22,58	10	17,24	-	-	33,66	<0,001
		II	6	9,68	13	22,41	27	54,00		
		ID	42	67,74	35	60,34	23	46,00		
AGTR1	copil	AA	6	9,68	12	20,69	31	62,00	63,94	<0,001
		CC	28	45,16	7	12,07	-	-		
		AC	28	45,16	39	67,24	19	38,00		
	mamă	AA	10	16,13	21	36,21	31	62,00	28,90	<0,001
		CC	12	19,35	8	13,79	-	-		
		AC	40	64,52	29	50,00	19	38,00		
	tată	AA	5	8,06	9	15,52	27	54,00	43,52	<0,001
		CC	11	17,74	3	5,17	-	-		
		AC	46	74,19	46	79,31	23	46,00		
NOS ₃	copil	GG	16	25,81	6	10,34	1	2,00	34,20	<0,001
		AA	5	8,06	9	15,52	23	46,00		
		AG	41	66,13	43	74,14	26	52,00		
	mamă	GG	12	19,35	10	17,24	4	8,00	21,00	<0,001
		AA	6	9,68	12	20,69	23	46,00		
		AG	44	70,97	36	62,07	23	46,00		
	tată	GG	6	9,68	5	8,62	-	-	20,79	<0,001
		AA	10	16,13	7	12,07	22	44,00		
		AG	46	74,19	46	79,31	28	56,00		

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166, au relevat o acumulare preferențială a genotipurilor CC și AC (a câte 45,16%) vs AA (9,68%) - la copiii hipertensivi și a genotipului AC (67,24%) vs AA (20,69%) și CC (12,07%) - la copiii normotensivi. Copiii lotului martor s-au remarcat printr-un portaj preponderent al genotipului AA (62,00%) vs AC (38,00%) ($\chi^2=63,94$; $p<0,001$). Comparând frecvențele genotipurilor genei AGTR1 la părinți, am obținut o pondere mai mare a genotipului AC la părinții copiilor din ambele loturi de cercetare, iar a genotipului AA - la părinții copiilor din lotul martor ($p<0,001$) (Tabelul 3.11).

Analizând repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS₃ Asp298Glu, am obținut o predominare a genotipului AG atât la copiii hipertensivi (66,13%), cât și la cei normotensivi (74,14%) și lotului martor (52,00%), însă ponderea copiilor homozigoți după alela G a fost mai mare printre copiii hipertensivi (25,81%), decât printre cei normotensivi (10,34%) și copiii lotului martor (2,00%), totodată, ponderea copiilor homozigoți după alela A a fost mai mare în lotul martor (46,00%) ($\chi^2=34,20$; $p<0,001$). Părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-au remarcat printr-un portaj mai frecvent al genotipului AG, iar părinții copiilor din lotul martor - printr-un portaj al genotipului AA ($p<0,001$) (Tabelul 3.11).

Estimarea informativității riscului genetic (*odd's ratio*). Pentru a verifica gradul de severitate și asociere între portajul homo/heterozigot al alelei patologice D al ECA (DD+ID) și portajul homozigot al alelei normale I (genotipul II), s-a trasat o comparație între acestea la copiii hipertensivi supraponderali/obezi și normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor. S-a constatat, că purtătorii genotipurilor DD și ID sunt mai predispuși de a dezvolta HTA, față de purtătorii genotipului II, cu un OR de 23,66 (95% CI: 6,74-91,51; $p<0,001$), sensibilitate de 75%, specificitate de 89%, valoare predictivă pozitivă - 94%, valoare predictivă negativă - 62%. Această asociere înaltă poate fi explicată prin faptul că genotipul DD este asociat cu cel mai înalt nivel seric al ECA, responsabilă pentru conversia Ang I în Ang II. Un nivel intermediar este regăsit la purtătorii genotipului ID, iar cele mai mici nivele - la purtătorii genotipului II. Ang II este un puternic vasoconstrictor și un stimulator al sintezei de aldosteron, care provoacă creșterea tensiunii arteriale [29,166]. De asemenea, copiii homo/heterozigoți după alela C (CC+AC) al AGTR1 au avut șanse mai mari de a dezvolta HTA, față de deținătorii genotipului AA (OR 15,23; 95 % CI: 5,04-48,45; $p<0,001$) - sensibilitate de 75%, specificitate de 84%, valoare predictivă pozitivă de 90% și valoare predictivă negativă de 62%. Copiii deținători ai genotipurilor GG și AG al NOS₃ au fost, de asemenea, la cote mai mari de a dezvolta HTA, față de deținătorii genotipului AA (OR 9,71; 95% CI: 3,05-32,98; $p<0,001$), sensibilitate 68%,

specificitate 82%, valoare predictivă pozitivă 92%, valoare predictivă negativă 46% (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Portajul homo/heterozigot al alelei patologice și portajul homozigot al alelei normale raportat la șansa de realizare a hipertensiunii arteriale

Genotipul		Lotul copiilor hipertensivi supraponderali/obezi		Lotul martor		Odd's ratio; 95 % CI
		N	%	N	%	
ECA	I/I	4	6,45	31	62,00	23,66 (6,74-91,51)
	DD+I/D	58	93,55	19	38,00	
AGTR1	AA	6	9,68	31	62,00	15,23 (5,04-48,45)
	CC+AC	56	90,32	19	38,00	
NOS ₃	AA	5	8,06	23	46,00	9,71 (3,05-32,98)
	GG+AG	57	91,94	27	54,00	

Notă: ECA: $\chi^2=37,21$; $p<0,001$; AGTR1: $\chi^2=31,928$; $p<0,001$; NOS₃: $\chi^2=19,269$; $p<0,001$

Pornind de la premisa, că polimorfismul genelor analizate poate fi implicat și în realizarea excesului de greutate, ne-am propus să analizăm în comparație gradul de severitate și asociere între genotipul DD+ID vs II al ECA, GG+AG vs AA al AGTR1 și GG+AG vs AA al NOS₃ la copiii normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor.

Tabelul 3.13. Portajul homo/heterozigot al alelei patologice și portajul homozigot al alelei normale raportat la șansa de dezvoltare a excesului ponderal

Genotipul studiat		Lotul copiilor normotensivi supraponderali/obezi		Lotul martor		Odd's ratio; 95 % CI
		N	%	N	%	
ECA	I/I	11	18,97	31	62,00	6,97 (2,70-18,41)
	DD+I/D	47	81,04	19	38,00	
AGTR	AA	12	20,69	31	62,00	6,25 (2,46-16,20)
	CC+AC	46	79,31	19	38,00	
NOS ₃	AA	9	15,52	23	46,00	4,64 (1,73-12,69)
	GG+AG	49	84,48	27	54,00	

Notă: ECA: $\chi^2=19,153$; $p<0,001$; AGTR1: $\chi^2=17,438$; $p<0,001$, NOS₃: $\chi^2=10,549$; $p<0,01$

Deși raportul cotelor a fost mai mic, față de cel consemnat pentru HTA, totuși, copiii deținători ai genotipurilor DD+ID au fost mai susceptibili de a dezvolta supraponderabilitate sau obezitate, față de purtătorii genotipului II al ECA (OR 6,97; 95% CI: 2,70-18,41; $p<0,001$) - sensibilitate de 71%, specificitate de 74%, valoare predictivă pozitivă de 81%, valoare predictivă negativă de 62%. Tendințe similare s-au obținut și la deținătorii genotipurilor GG+AG vs AA al AGTR1 (OR 6,25; 95% CI: 2,46-16,20; $p<0,001$), sensibilitate - 71%, specificitate - 72%, valoare predictivă pozitivă - 79%, valoare predictivă negativă - 62% și la purtătorii genotipurilor GG+AG vs AA al NOS₃ (OR 4,64; 95% CI: 1,73-12,69; $p<0,01$), sensibilitate - 65%,

specificitate - 72%, valoare predictivă pozitivă - 85%, valoare predictivă negativă - 46% (Tabelul 3.13).

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 al complicațiilor cardiovasculare. Evenimentele din perioada precoce a dezvoltării copilului, de asemenea, pot avea consecințe pe termen lung. Aceste evenimente „amprentă” (*imprinting events*) se produc în viața intrauterină sau în primele luni după naștere și influențează programarea metabolică și riscul de apariție a patologiei cardiovasculare [8,9,24,127].

La analiza relațiilor dintre polimorfismul genei ECA I/D cu factorii de risc prenatali s-a constatat, că 31,71% din mamele copiilor cu genotipul DD, 13,33% din mamele copiilor cu genotipul ID și 12,50% din mamele copiilor cu genotipul II - au avut HTA până la sarcină, iar 7,32% din mamele copiilor cu genotipul DD și 4,69% din mamele copiilor cu genotipul ID au fost diagnosticate primar cu HTA pe parcursul sarcinii, însă diferențele intergenotipice nu au fost concludente statistic ($p > 0,05$). Au fost expuse pasiv fumatului în timpul sarcinii 21,95% din mamele copiilor cu genotipul DD, 6,67% din mamele copiilor cu genotipul II și 15,63% din mamele copiilor cu genotipul ID, însă diferențele intergenotipice au fost, de asemenea, fără semnificație statistică ($\chi^2 = 1,954$; $p > 0,05$). Discrepanțe intergenotipice semnificative s-au constatat numai privitor la termenul nașterii ($\chi^2 = 13,003$; $p < 0,05$). Născuți prematur au fost 31,71% din copiii cu genotipul DD, 26,67% din copiii cu genotipul II și 6,25% din copiii cu genotipul ID. Proveniți din sarcini supramature au fost 15,63% din copiii cu genotipul ID, 7,32% din cei cu genotipul DD și 6,67% din copiii cu genotipul II.

Analizând relația dintre polimorfismul genei ECA I/D cu factorii de risc comportamentali am constatat, că copiii cu portajul genotipului DD (56,10%) mai frecvent, față de copiii cu portajul genotipurilor ID (37,50%) și II (26,67%) au fost expuși stresului cronic. Însă diferențele intergenotipice nu au fost și valide statistic ($p > 0,05$). Ponderea fumătorilor activi, deși nesemnificativ statistic, de asemenea, s-a postat mai mare printre purtătorii genotipului DD, decât printre purtătorii genotipurilor II și ID (31,71 vs 26,67 și 12,50%; $p > 0,05$). Și fumătorii pasivi s-au regăsit mai frecvent printre purtătorii genotipului DD, decât printre purtătorii genotipurilor II și ID (51,22 vs 26,67 și 25,00%; $\chi^2 = 8,067$; $p < 0,05$). Se consumă produse mai sărate preponderent de către copiii cu genotipul DD, decât de cei cu genotipurile II și ID (39,02 vs 13,33 și 10,94%; $\chi^2 = 13,257$; $p < 0,05$). De asemenea, mai multe grăsimi saturate se consumă de

către purtătorii genotipului DD, decât de către purtătorii genotipurilor II și ID (39,02 vs 13,33 și 12,50%; $\chi^2=11,061$; $p<0,01$) (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Relația între polimorfismul genei ECA cu factorii de risc prenatali și comportamentali

Variabile		DD		II		ID		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Factorii de risc prenatali și postnatali ai primului an de viață									
HTA în sarcină	absentă	25	60,98	13	86,67	53	82,81	8,154	>0,05
	da, până la sarcină	13	31,71	2	13,33	8	12,50		
	indusă de sarcină	3	7,32	-	-	3	4,69		
DZ tip II în sarcină	absent	31	75,61	12	80,00	55	85,94	5,852	>0,05
	da, până la sarcină	5	12,20	3	20,00	3	4,69		
	indus de sarcină	5	12,20	-	-	6	9,38		
Fumat pasiv în sarcină	absent	32	78,05	14	93,33	54	84,37	1,954	>0,05
	da	9	21,95	1	6,67	10	15,63		
Termenul nașterii	<37 săptămâni	13	31,71	4	26,67	4	6,25	13,003	<0,05
	38-42 săptămâni	25	60,98	10	66,67	50	78,12		
	>42 săptămâni	3	7,32	1	6,67	10	15,63		
Masa la naștere (g)	2000-2500	12	29,27	3	20,00	6	9,38	10,401	>0,05
	2500-3000	16	39,02	6	40,00	29	45,31		
	3000-3500	9	21,95	4	26,67	16	25,00		
	3500-4000	3	7,32	2	13,33	6	9,38		
	4000-4500	1	2,44	-	-	7	10,94		
Alimentația naturală în primul an de viață	nu	8	19,51	2	13,33	8	12,50	8,860	>0,05
	< 3luni	7	17,07	-	-	6	9,38		
	3-6 luni	18	43,90	5	33,33	26	40,63		
	> 6 luni	8	19,51	8	53,33	24	37,50		
Termenul diversificării alimentației	< 4 luni	22	53,66	7	46,67	32	50,00	6,059	>0,05
	5-6 luni	11	26,83	3	20,00	25	39,06		
	>6 luni	8	19,51	5	33,33	7	10,94		
Factori de risc comportamentali									
Stres cronic	nu	18	43,90	11	73,33	40	62,50	5,296	>0,05
	da	23	56,10	4	26,67	24	37,50		
Fumat activ	nu	28	68,29	11	73,33	56	87,50	5,944	>0,05
	da	13	31,71	4	26,67	8	12,50		
Fumat pasiv	nu	20	48,78	11	73,33	48	75,00	8,067	<0,05
	da	21	51,22	4	26,67	16	25,00		
Băuturi energizante	nu	36	87,80	13	86,67	60	93,75	1,418	>0,05
	da	5	12,20	2	13,33	4	6,25		
Alcool	nu	36	87,80	14	93,33	58	90,62	0,432	>0,05
	da	5	12,20	1	6,67	6	9,38		
Sare	puțin sărat	3	7,32	1	6,67	9	14,06	13,257	<0,05
	moderat sărat	22	53,66	12	80,00	48	75,00		
	sărat	16	39,02	2	13,33	7	10,94		
Grăsimi	vegetale	25	60,98	13	86,67	56	87,50	11,061	<0,01
	animale	16	39,02	2	13,33	8	12,50		

Cât privește polimorfismul genei ECA I/D, relaționat cu istoricul familial de infarct miocardic acut, HTA, accident vascular cerebral, DZ tip II și obezitate - s-a consemnat o relație statistic nevalidă ($p > 0,05$). Mamele copiilor cu genotipul DD au avut genotipul DD în 53,66% de cazuri și genotipul ID în 46,34%. La mamele copiilor cu genotipul II s-a înregistrat genotipul II în 86,67% de cazuri și genotipul ID în 13,36%. Iar la mamele copiilor cu genotipul ID s-a constatat următorul polimorfism: DD-6,25%, II-18,75%, ID-75,00% ($\chi^2=78,903$; $p < 0,001$). Tații copiilor cu genotipul DD au avut genotipul DD în 21,95% și genotipul ID în 78,05% din cazuri. La tații copiilor cu genotipul II s-a consemnat genotipul DD în 6,67%, II în 53,33%, ID - în 40,00% cazuri. La tații copiilor cu genotipul ID s-a diagnosticat următorul polimorfism: DD-21,87%, II-17,19%, ID-60,94% ($\chi^2=24,113$; $p < 0,001$) (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Relația dintre polimorfismul genei ECA a copilului cu factorii de risc genetici ai părinților

Variabile		DD		II		ID		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
IMA	absent	36	87,80	12	80,00	55	85,94	7,759	>0,05
	rude de gr. I	1	2,44	1	6,67	3	4,69		
	rude de gr. II	4	9,76	1	6,67	6	9,38		
	rude de gr. I și II	-	-	1	6,67	-	-		
HTA	absentă	13	31,71	9	60,00	31	48,44	8,766	>0,05
	rude de gr. I	9	21,95	3	20,00	15	23,44		
	rude de gr. II	9	21,95	2	13,33	13	20,31		
	rude de gr. I și II	10	24,39	1	6,67	5	7,81		
AVC	absent	35	85,37	15	100,00	60	93,75	3,978	>0,05
	rude de gr. I	1	2,44	-	-	1	1,56		
	rude de gr. II	5	12,20	-	-	3	4,69		
DZ tip II	absent	17	41,46	9	60,00	37	57,81	8,113	>0,05
	rude de gr. I	9	21,95	1	6,67	6	9,38		
	rude de gr. II	12	29,27	5	33,33	20	31,25		
	rude de gr. I și II	3	7,32	-	-	1	1,56		
Obezitate	absentă	15	36,59	3	20,00	23	35,94	4,473	>0,05
	rude de gr. I	19	46,34	7	46,67	24	37,50		
	rude de gr. II	3	7,32	3	20,00	12	18,75		
	rude de gr. I și II	4	9,76	2	13,33	5	7,81		
ECA I/D la mamă	DD	22	53,66	-	-	4	6,25	78,903	<0,001
	II	-	-	13	86,67	12	18,75		
	ID	19	46,34	2	13,33	48	75,00		
ECA I/D la tată	DD	9	21,95	1	6,67	14	21,87	24,113	<0,001
	II	-	-	8	53,33	11	17,19		
	ID	32	78,05	6	40,00	39	60,94		

Notă: IMA - infarct miocardic acut, HTA - hipertensiune arterială, AVC - accident vascular cerebral, DZ tip II - diabet zaharat

Privitor la polimorfismul genei AGTR1 A1166C relaționat cu factorii de risc prenatali s-a constatat, că mamele copiilor cu genotipul CC mai frecvent au fost diagnosticate cu HTA până

la sarcină, față de mamele copiilor cu portajul genotipurilor AA și AC (31,43 vs 22,22 și 11,94%; $p > 0,05$), iar 8,57% din mamele copiilor cu genotipul CC și 4,48% din mamele copiilor cu genotipul AC au fost diagnosticate primar cu HTA pe parcursul sarcinii. Însă aceste diferențe intergenotipice nu au fost și valide statistic ($p > 0,05$) (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Relația dintre polimorfismul genei AGTR1 cu factorii de risc prenatali și comportamentali

Variabile		AA		CC		AC		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Factorii de risc prenatali și postnatali ai primului an de viață									
HTA în sarcină	absentă	14	77,78	21	60,00	56	83,58	8,185	>0,05
	da, până la sarcină	4	22,22	11	31,43	8	11,94		
	indusă de sarcină	-	-	3	8,57	3	4,48		
DZ tip II în sarcină	absent	16	88,89	28	80,00	54	80,60	3,439	>0,05
	da, până la sarcină	2	11,11	2	5,71	7	10,45		
	indus de sarcină	-	-	5	14,29	6	8,96		
Fumat pasiv în sarcină	absent	17	94,44	30	85,71	53	79,10	2,606	>0,05
	prezent	1	5,56	5	14,29	14	20,90		
Termenul nașterii	<37 săptămâni	3	16,67	9	25,71	9	13,43	2,977	>0,05
	38-42 săptămâni	12	66,67	23	65,71	50	74,63		
	>42 săptămâni	3	16,67	3	8,57	8	11,94		
Masa la naștere (g)	2000-2500	2	11,11	8	22,86	11	16,42	3,026	>0,05
	2500-3000	7	38,89	16	45,71	28	41,79		
	3000-3500	5	27,78	7	20,00	17	25,37		
	3500-4000	2	11,11	3	8,57	6	8,96		
	4000-4500	2	11,11	1	2,86	5	7,46		
Alimentația naturală în primul an de viață	nu	2	11,11	6	17,14	10	14,93	6,924	>0,05
	< 3luni	-	-	5	14,29	8	11,94		
	3-6 luni	7	38,89	17	48,57	25	37,31		
	> 6 luni	9	50,00	7	20,00	24	35,82		
Termenul diversificării alimentației	< 4 luni	8	44,44	18	51,43	35	52,24	2,136	>0,05
	5-6 luni	5	27,78	11	31,43	23	34,33		
	>6 luni	5	27,78	6	17,14	9	13,43		
Factori de risc comportamentali									
Stres cronic	nu	11	61,11	17	48,57	41	61,19	1,612	>0,05
	da	7	38,89	18	51,43	26	38,81		
Fumat activ	nu	13	72,22	25	71,43	57	85,07	3,215	>0,05
	da	5	27,78	10	28,57	10	14,93		
Fumat pasiv	nu	14	77,78	19	54,29	46	68,66	3,454	>0,05
	da	4	22,22	16	45,71	21	31,34		
Băuturi energizante	nu	16	88,89	31	88,57	62	92,54	0,530	>0,05
	da	2	11,11	4	11,43	5	7,46		
Alt tip de alcool	nu	17	94,44	31	88,57	60	89,55	0,489	>0,05
	da	1	5,56	4	11,43	7	10,45		
Sare	puțin sărat	2	11,11	2	5,71	9	13,43	6,373	<0,05
	moderat sărat	14	77,78	21	60,00	47	70,15		
	sărat	2	11,11	12	34,29	11	16,42		
Grăsimi	vegetale	16	88,89	22	62,86	56	83,58	7,208	<0,05
	animale	2	11,11	13	37,14	11	16,42		

Nu s-au obiectivat discrepanțe semnificative nici la analiza relației dintre polimorfismul genei AGTR1 cu alți factori de risc, deși copiii homo/heterozigoți după alela C mai frecvent au fost expuși intrauterin fumatului pasiv, s-au născut prematur s-au cu o masă mică la naștere, s-au alimentat artificial și au avut o diversificare precoce a alimentației în primul an de viață. Cu referire la polimorfismul genei de interes relaționat cu factorii de risc comportamentali, am constatat că purtătorii genotipului CC mai frecvent au fost expuși stresului cronic, față de purtătorii genotipurilor AC și AA (51,43 vs 38,81 și 38,89%; $p>0,05$), fumatului pasiv (45,71 vs 31,34 și 22,22%; $p>0,05$), dar diferențele intergenotipice nu au fost și semnificative statistic. Totodată, copiii cu genotipul CC mai frecvent au fost consumatori ai produselor mai sărate, față de purtătorii genotipurilor AC și AA (34,29 vs 16,42 și 11,11%; $\chi^2=6,373$; $p<0,05$), precum și a grăsimilor saturate (37,14 vs 16,42 și 11,11%; $\chi^2=7,208$, $p<0,05$) (Tabelul 3.16).

O anamneză heredo-familială agravată prin HTA ($\chi^2=14,661$; $p<0,05$), accident vascular cerebral ($\chi^2=9,699$; $p<0,05$) și DZ tip II ($\chi^2=4,137$; $p<0,05$) s-a consemnat mai frecvent la copiii cu portajul genotipului CC al AGTR1 (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Relația dintre polimorfismul genei AGTR1 a copilului cu factorii de risc genetici ai părinților

Variabile		AA		CC		AC		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Infarct miocardic acut	absent	14	77,78	30	85,71	59	88,06	8,748	>0,05
	rude de gr. I	2	11,11	1	2,86	2	2,99		
	rude de gr. II	1	5,56	4	11,43	6	8,96		
	rude de gr. I și II	1	5,56	-	-	-	-		
HTA	absentă	8	44,44	9	25,71	36	53,73	14,661	<0,05
	rude de gr. I	6	33,33	7	20,00	14	20,90		
	rude de gr. II	3	16,67	9	25,71	12	17,91		
	rude de gr. I și II	1	5,56	10	28,57	5	7,46		
Accident vascular cerebral	absent	18	100,00	28	80,00	64	95,52	9,699	<0,05
	rude de gr. I	-	-	1	2,86	1	1,49		
	rude de gr. II	-	-	6	17,14	2	2,99		
DZ tip II	absent	10	55,56	17	48,57	36	53,73	4,137	<0,05
	rude de gr. I	1	5,56	7	20,00	8	11,94		
	rude de gr. II	7	38,89	9	25,71	21	31,34		
	rude de gr. I și II	-	-	2	5,71	2	2,99		
Obezitate	absentă	6	33,33	13	37,14	22	32,84	4,168	>0,05
	rude de gr. I	8	44,44	17	48,57	25	37,31		
	rude de gr. II	3	16,67	2	5,71	13	19,40		
	rude de gr. I și II	1	5,56	3	8,57	7	10,45		
AGTR1 la mamă	AA	16	88,89	-	-	15	22,39	62,102	<0,001
	CC	-	-	14	40	6	8,96		
	AC	2	11,11	21	60,00	46	68,66		
AGTR1 la tată	AA	3	16,67	-	-	11	16,42	14,933	<0,01
	CC	-	-	9	25,71	5	7,46		
	AC	15	83,33	26	74,29	51	76,12		

La mamele copiilor purtători ai genotipului AA s-a constatat predominant genotipul AA (88,89%), genotipul AC fiind atestat la rata de doar 11,11%. Mamele copiilor cu genotipul AC s-au remarcat printr-un portaj preferențial al genotipului AC (68,66%), față de genotipurile AA (22,39%) și CC (8,96%). În cazul copiilor cu genotipul CC, mamele au deținut mai frecvent genotipul AC (60,00%) și CC (40,00%) ($\chi^2=62,102$; $p<0,001$). La tații copiilor cu genotipul AA a predominat genotipul AC (83,33%) față de AA (16,67%). Tații copiilor cu genotipul CC au avut genotipul AC în 74,29% de cazuri și genotipul CC - în 25,71%. Iar tații copiilor cu genotipul AC au înregistrat următorul polimorfism: AC-76,12%, AA-16,42 și CC-7,46% ($\chi^2=14,933$; $p<0,01$) (Tabelul 3.17).

Relațiile consemnate între polimorfismul Asp298Glu al genei NOS₃ cu factorii de risc prenatali au fost neconcludente statistic. Deși mamele copiilor cu genotipul CC mai frecvent au avut HTA până la sarcină, față de mamele copiilor cu genotipurile AG și AA (31,82 vs 17,86 și 7,14%; $p>0,05$). Copiii născuți prematur mai frecvent au fost homo/heterozigoții după alela G (GG 19,05%+AG 13,64%), decât homozigoți după alela A (AA-14,29%) ($p>0,05$). Ponderea copiilor născuți cu masa mică la naștere (<2500 g) a fost mai mare printre copiii homo/heterozigoți după alela G (GG-13,64% + AG-19,05 %), decât printre copiii homozigoți după alela A (AA-14,29%). Macrosomi s-au născut 4,55% din copiii cu genotipul GG și 8,33% din copiii cu genotipul AG ($p>0,05$) (Tabelul 3.18).

Cât privește polimorfismului genei NOS₃, relaționat cu factorii de risc comportamentali, de asemenea, nu s-au regăsit diferențe valide statistic. Deși copiii cu genotipul AG mai frecvent au fost expuși stresului cronic, față de copiii cu genotipurile GG și AA (45,24 vs 36,36 și 35,71%; $p>0,05$);). Fumătorii pasivi s-a regăsit mai frecvent printre purtătorii genotipului GG, decât printre purtătorii genotipurilor AA și AG (54,55 vs 28,57 și 29,76%; $p>0,05$). Se consumă mai multă sare preponderent de către purtătorii genotipului GG, decât de către purtătorii genotipurilor AA și AG (36,36 vs 14,29 și 17,86%; $p>0,05$). Întrebuințează în alimentație mai multe grăsimi saturate purtătorii genotipurilor GG și AG, față de purtătorii genotipului AA (22,73 și 23,81 vs 7,14%; $p>0,05$) (Tabelul 3.18).

O anamneză heredo-familială agravată prin accident vascular cerebral mai frecvent s-a constatat la purtătorii genotipului GG, față de purtătorii genotipurilor AG și AA ($\chi^2=15,568$; $p<0,01$). Cercetând relația dintre polimorfismul genei NOS₃ deținut de copil cu polimorfismul genei de interes al părinților am constatat, că mamele copiilor cu genotipul GG au comportat predominant genotipul AG (68,18%) *versus* genotipurile GG (22,73%) și AA (9,09%). La mamele copiilor cu genotipul AA s-a înregistrat genotipul AA în 42,86% și AG - în 57,14% de cazuri. Iar la mamele copiilor cu genotipul AG - a predominat genotipul AG (67,86%), față de

genotipurile GG (20,24%) și AA (11,90%). Diferențele intergenotipice au fost concludente statistic ($\chi^2=11,472$; $p<0,05$) (Tabelul 3.19).

Tabelul 3.18. Relația dintre polimorfismul genei NOS₃ cu factorii de risc prenatali și comportamentali

Variabile		GG		AA		AG		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Factorii de risc prenatali și postnatali ai primului an de viață									
HTA în sarcină	absentă	15	68,18	12	85,71	64	76,19	4,701	>0,05
	da, până la sarcină	7	31,82	1	7,14	15	17,86		
	indusă de sarcină	-	-	1	7,14	5	5,95		
DZ tip II în sarcină	absent	20	90,91	14	100,00	64	76,19	7,332	>0,05
	da, până la sarcină	-	-	-	-	11	13,10		
	indus de sarcină	2	9,09	-	-	9	10,71		
Fumat pasiv în sarcină	absent	19	86,36	10	71,43	71	84,52	1,660	>0,05
	prezent	3	13,64	4	28,57	13	15,48		
Termenul nașterii	<37 săptămâni	3	13,64	2	14,29	16	19,05	3,410	>0,05
	38-42 săptămâni	17	77,27	12	85,71	56	66,67		
	>42 săptămâni	2	9,09	-	-	12	14,29		
Masa la naștere (g)	2000-2500	3	13,64	2	14,29	16	19,05	7,611	>0,05
	2500-3000	12	54,55	9	64,29	30	35,71		
	3000-3500	5	22,73	3	21,43	21	25,00		
	3500-4000	1	4,55	-	-	10	11,90		
	4000-4500	1	4,55	-	-	7	8,33		
Alimentația naturală în primul an de viață	nu	3	13,64	2	14,29	13	15,48	6,815	>0,05
	< 3luni	3	13,64	-	-	10	11,90		
	3-6 luni	7	31,82	4	28,57	38	45,24		
	> 6 luni	9	40,91	8	57,14	23	27,38		
Termenul diversificării alimentației	< 4 luni	8	36,36	6	42,86	47	55,95	10,801	>0,05
	5-6 luni	7	31,82	3	21,43	29	34,52		
	>6 luni	7	31,82	5	35,71	8	9,52		
Factorii de risc prenatali									
Stres cronic	nu	14	63,64	9	64,29	46	54,76	0,860	>0,05
	da	8	36,36	5	35,71	38	45,24		
Tabagism activ	nu	19	86,36	10	71,43	66	78,57	1,217	>0,05
	da	3	13,64	4	28,57	18	21,43		
Fumat pasiv	nu	10	45,45	10	71,43	59	70,24	4,981	>0,05
	da	12	54,55	4	28,57	25	29,76		
Băuturi energizante	nu	20	90,91	12	85,71	77	91,67	0,511	>0,05
	da	2	9,09	2	14,29	7	8,33		
Alt tip de alcool	nu	20	90,91	13	92,86	75	89,29	0,195	>0,05
	da	2	9,09	1	7,14	9	10,71		
Sare	puțin sărat	4	18,18	1	7,14	8	9,52	6,724	>0,05
	moderat sărat	10	45,45	11	78,57	61	72,62		
	sărat	8	36,36	2	14,29	15	17,86		
Grăsimi	vegetale	17	77,27	13	92,86	64	76,19	1,982	>0,05
	animale	5	22,73	1	7,14	20	23,81		

Tabelul 3.19. Relația dintre polimorfismul genei NOS₃ al copilului cu factorii de risc genetici ai părinților

Variabile		GG		AA		AG		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Infarct miocardic acut	absent	19	86,36	10	71,43	74	88,10	3,866	>0,05
	rude de gr. I	1	4,55	1	7,14	3	3,57		
	rude de gr. II	2	9,09	3	21,43	6	7,14		
	rude de gr. I și II	-	-	-	-	1	1,19		
HTA	absentă	6	27,27	8	57,14	39	46,43	9,829	>0,05
	rude de gr. I	7	31,82	4	28,57	16	19,05		
	rude de gr. II	3	13,64	1	7,14	20	23,81		
	rude de gr. I și II	6	27,27	1	7,14	9	10,71		
Accident vascular cerebral	absent	16	72,73	13	92,86	81	96,43	15,568	<0,01
	rude de gr. I	2	9,09	-	-	-	-		
	rude de gr. II	4	18,18	1	7,14	3	3,57		
DZ tip II	absent	11	50,00	10	71,43	42	50,00	5,226	>0,05
	rude de gr. I	3	13,64	-	-	13	15,48		
	rude de gr. II	8	36,36	4	28,57	25	29,76		
	rude de gr. I și II	-	-	-	-	4	4,76		
Obezitate	absentă	9	40,91	7	50,00	25	29,76	8,617	>0,05
	rude de gr. I	11	50,00	4	28,57	35	41,67		
	rude de gr. II	-	-	1	7,14	17	20,24		
	rude de gr. I și II	2	9,09	2	14,29	7	8,33		
NOS ₃ A/G la mamă	GG	5	22,73	-	-	17	20,24	11,472	<0,05
	AA	2	9,09	6	42,86	10	11,90		
	AG	15	68,18	8	57,14	57	67,86		
NOS ₃ A/G la tată	GG	4	18,18	-	-	7	8,33	27,738	<0,001
	AA	-	-	8	57,14	9	10,71		
	AG	18	81,82	6	42,86	68	80,95		

La tații copiilor cu genotipul GG a predominat genotipul AG-81,82% față de genotipul GG-18,18%. Tații copiilor cu genotipul AA au avut genotipul AA în 57,14% de cazuri, iar genotipul AG în 42,86%. Iar tații copiilor cu genotipul AG au prezentat următoarea frecvență a genotipurilor: AG-80,95%, GG-8,33% și AA-10,71%. Diferențele intergenotipice au fost valide statistic ($\chi^2=27,738$; $p<0,001$) (Tabelul 3.19).

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

Polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ relaționat cu indicii obezității. Copiii hipertensivi, purtători ai genotipului ECA DD, s-au remarcat semnificativ față de copiii normotensivi printr-un IMC mai mare ($33,3\pm 1,13$ vs $28,9\pm 0,86$; $p<0,001$), precum și o valoare mai elevată a CA ($102,8\pm 2,43$ vs $94,0\pm 5,10$ cm; $p<0,001$). Un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, s-a diagnosticat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipul DD (IMC- $34,6\pm 2,19$; CA- $104,9\pm 3,99$ cm), precum și la copiii hipertensivi, tații cărora au fost

homo/heterozigoți după alela D (IMC - DD-31,4±1,56, ID-30,8±0,87; CA - DD-97,1±3,12, CA - ID-95,7±2,30). Diferențele intergenotipice și de lot au avut semnificație statistică (Tabelul 3.20).

Tabelul 3.20. Relația dintre portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	DD	32	33,3	1,13	9	28,9	0,86	-	-	-	*510,88	<0,001*
	II	4	27,9	0,37	11	28,6	0,99	31	21,2	0,14	**332,48	<0,001**
	ID	26	27,7	0,37	38	28,4	0,31	19	21,0	0,21		
mamă	DD	15	34,6	2,19	11	28,6	0,76	1	21,5	-	*182,52	<0,001*
	II	9	28,2	0,25	16	28,8	0,71	31	21,1	0,16	**65,76	<0,001**
	ID	38	29,6	0,59	31	28,3	0,34	18	21,1	0,19		
tată	DD	14	31,4	1,56	10	28,1	0,75	-	-	-	*142,93	<0,001*
	II	6	27,4	0,70	13	29,2	0,82	27	21,1	0,15	**33,60	<0,001**
	ID	42	30,8	0,87	35	28,4	0,34	23	21,1	0,19		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	DD	32	102,8	2,43	9	94,0	5,10	-	-	-	*118,58	<0,001*
	II	4	85,5	2,06	11	85,6	3,03	31	75,3	0,71	**112,80	<0,001**
	ID	26	87,7	1,71	38	89,1	1,72	19	74,3	0,97		
mamă	DD	15	104,9	3,99	11	92,4	3,62	1	78,0	-	*75,15	<0,001*
	II	9	88,0	2,68	16	86,6	2,62	31	74,5	0,79	**41,28	<0,001**
	ID	38	93,3	2,01	31	89,5	2,09	18	75,4	0,82		
tată	DD	14	97,1	3,12	10	87,5	3,64	-	-	-	*57,87	<0,001*
	II	6	89,0	3,53	13	90,9	2,59	27	74,9	0,80	**12,81	<0,001**
	ID	42	95,7	2,30	35	89,4	2,06	23	74,8	0,84		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{ECA I/D}, p_{ECA I/D}

Cât privește relația dintre polimorfismul genei AGTR1 A1166C cu indicii obezității am constatat, că copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, au avut un grad mai avansat de obezitate (IMC-32,5±1,18), în special abdominală (CA-101,1±2,62 cm), față de copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor AC și AA, precum și față de polimorfismul genei de interes decelat la copiii normotensivi și lotului martor. Aceste diferențe au fost concludente statistic, atât sub aspect intergenotipic, cât și în funcție de apartenența de lot. Un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, au prezentat și copiii hipertensivi, părinții cărora au fost homo/heterozigoți după alela C, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, părinții cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. Relația dintre portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

AGTR1		Supraponderali sau obezi N=120 copii						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	AA	6	27,5	0,39	12	28,7	0,90	31	21,1	0,16	*245,97	<0,001*
	CC	28	32,5	1,18	7	28,1	0,82	-	-	-	**117,30	<0,001**
	AC	28	29,4	0,87	39	28,5	0,33	19	21,1	0,18		
mamă	AA	10	28,1	0,26	21	28,5	0,56	31	21,1	0,16	*154,14	<0,001*
	CC	12	33,5	2,45	8	28,1	0,92	-	-	-	**42,71	<0,001**
	AC	40	30,4	0,75	29	28,6	0,38	19	21,1	0,18		
tată	AA	5	28,2	0,98	9	29,8	1,10	27	21,1	0,17	*143,57	<0,001*
	CC	11	30,7	1,09	3	28,0	1,20	-	-	-	**34,12	<0,001**
	AC	46	30,9	0,89	46	28,3	0,30	23	21,2	0,17		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	AA	6	86,0	2,25	12	84,3	3,02	31	74,8	0,77	*88,62	<0,001*
	CC	28	101,1	2,62	7	90,3	5,58	-	-	-	**63,45	<0,001**
	AC	28	91,6	2,40	39	90,6	1,74	19	75,1	0,87		
mamă	AA	10	86,2	2,60	21	84,9	2,30	31	74,5	0,79	*74,83	<0,001*
	CC	12	103,0	4,83	8	91,9	3,82	-	-	-	**40,75	<0,001**
	AC	40	95,4	2,01	29	91,6	2,14	19	75,6	0,79		
tată	AA	5	89,8	4,36	9	93,7	3,27	27	74,6	0,88	*58,52	<0,001*
	CC	11	97,6	3,36	3	84,7	7,67	-	-	-	**13,89	<0,001**
	AC	46	95,4	2,16	46	88,7	1,70	23	75,2	0,72		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, p_{AGTR1 A/C}

La analiza relației dintre polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu cu indicii obezității s-a constatat, că copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor GG și AG, s-au prezentat cu un IMC (31,6±1,54 și 30,6±0,85) și o CA (97,0±3,51 cm și 95,1±2,24 cm) de valori mai mari, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor. Aceste diferențe au avut veridicitate statistică intergenotipică și de lot (p<0,001). Tendințe similare s-au înregistrat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G - un IMC (GG-32,6±1,78; AG-30,4±0,83) și o CA (GG-101,7±4,23 cm; AG-95,2±2,00 cm) de valori mai mari, față de copiii normotensivi și cei din lotul martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele atestate au fost concludente statistic, atât sub aspect intergenotipic (p<0,001), cât și de lot (p<0,001). Însă, necesită remarcat faptul că cel mai avansat grad de obezitate (IMC-41,1±3,96; p<0,001), în special abdominală (CA-114,3±6,55 cm; p<0,001), s-a regăsit la copiii hipertensivi tații cărora au deținut genotipul GG (Tabelul 3.22).

Tabelul 3.22. Relația dintre portajul polimorfismului genei NOS₃ la copil și părinți cu indicii obezității în funcție de loturile cercetate

NOS ₃ A/G		Supraponderali sau obezi (N=120)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		IMC			IMC			IMC				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	GG	16	31,6	1,54	6	28,2	0,82	1	20,9	-	*144,53	<0,001*
	AA	5	27,3	0,86	9	28,8	1,24	23	21,2	0,17	**34,90	<0,001**
	AG	41	30,6	0,85	43	28,5	0,30	26	21,1	0,17		
mamă	GG	12	32,6	1,78	10	29,6	0,72	4	21,3	0,64	*129,32	<0,001*
	AA	6	28,0	0,45	12	29,1	0,90	23	21,3	0,20	**22,55	<0,001**
	AG	44	30,4	0,83	36	28,0	0,31	23	20,9	0,13		
tată	GG	6	41,1	3,96	5	28,9	0,97	-	-	-	*184,35	<0,001*
	AA	10	29,7	1,08	7	30,0	1,43	22	21,1	0,14	**67,24	<0,001**
	AG	46	29,4	0,51	46	28,2	0,29	28	21,1	0,18		
		CA (cm)			CA (cm)			CA (cm)				
copil	GG	16	97,0	3,51	6	89,2	3,66	1	78,0	-	*59,24	<0,001*
	AA	5	92,2	3,47	9	86,7	3,77	23	75,0	0,94	**15,08	<0,001**
	AG	41	95,1	2,24	43	89,8	1,80	26	74,7	0,73		
mamă	GG	12	101,7	4,23	10	96,8	3,35	4	75,0	1,23	*65,24	<0,001*
	AA	6	84,3	3,47	12	85,5	3,03	23	74,7	0,99	**24,95	<0,001**
	AG	44	95,2	2,00	36	88,4	1,87	23	75,0	0,76		
tată	GG	6	114,3	6,55	5	89,0	6,58	-	-	-	*59,02	<0,001*
	AA	10	97,5	4,43	7	95,0	5,67	22	75,4	0,86	**14,70	<0,001**
	AG	46	92,4	1,69	46	88,4	1,54	28	74,5	0,77		

Notă: F_{lot}, p_{lot}; *F_{NOS3 A/G}, p_{NOS3 A/G}

Polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ în relație cu parametrii metabolismului lipidic

Polimorfismul genei ECA I/D. Dislipidemiile mai importante s-au diagnosticat la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD și la copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul DD. Astfel, copiii hipertensivi cu genotipul DD s-au remarcat semnificativ față de copiii normotensivi și lotului martor prin valori serice mai înalte de C-T (5,30±0,140 mmol/l), LDL-C (2,99±0,129 mmol/l), TG (1,97±1,320 mmol/l), precum și valori mai mici de HDL-C (1,19±0,052 mmol/l). Copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipul DD, de asemenea, au prezentat valori mai înalte de C-T (5,18±0,172 mmol/l), LDL-C (2,93±0,183 mmol/l), TG (1,83±0,208 mmol/l) și valori mai mici de HDL-C (1,19±0,065 mmol/l), față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi, tații cărora au fost homozigoți după alela D - un nivel majorat de C-T (5,67±0,203 mmol/l), LDL-C (3,28±0,214 mmol/l), TG (1,89±0,182 mmol/l) și diminuat de HDL-C (1,27±0,074 mmol/l) (Tabelul A 2.1).

Polimorfismul genei AGTR1 A1166C. La copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, s-au diagnosticat valori mai înalte de C-T ($5,34 \pm 0,156$ mmol/l), LDL-C ($2,99 \pm 0,151$ mmol/l) și TG ($1,90 \pm 0,138$ mmol/l), față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor. Indiferent, însă, de polimorfismul deținut, copiii hipertensivi au prezentat nivele serice mai mici de HDL-C, față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor. Valori serice mai elevate de C-T au fost diagnosticate și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipurile CC ($5,30 \pm 0,099$ mmol/l) și AC ($5,06 \pm 0,134$ mmol/l). Indiferent, însă, de portajul genotipurilor genei AGTR 1 la mame, copiii hipertensivi au prezentat nivele mai reduse de HDL-C și valori serice mai înalte de LDL-C și TG, față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Valori mai înalte de C-T s-au diagnosticat și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipurile CC ($5,60 \pm 0,241$ mmol/l) și AC ($5,00 \pm 0,105$ mmol/l). Copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul CC s-au remarcat și prin valori mai elevate de LDL-C ($3,26 \pm 0,234$ mmol/l). Hipertrigliceridemie s-a diagnosticat la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipurile AA ($2,02 \pm 0,317$ mmol/l) și CC ($1,94 \pm 0,201$ mmol/l). La copiii hipertensivi, tații cărora au avut genotipul AA s-au consemnat și cele mai reduse valori de HDL-C ($1,13 \pm 0,101$ mmol/l), față de copii normotensivi și cei ai lotului martor, tații cărora au deținut genotipuri similare (Tabelul A 2.2).

Polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu. Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G, au prezentat valori mai înalte de C-T (GG- $5,09 \pm 0,191$ mmol/l; AG- $5,10 \pm 0,120$ mmol/l), precum și de TG serice (GG- $1,88 \pm 0,189$ mmol/l; AG- $1,70 \pm 0,105$ mmol/l), față de copiii normotensivi și cei ai lotului martor cu genotipuri similare. Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela A, au avut valori mai elevate de LDL-C (AA- $2,99 \pm 0,240$ mmol/l; AG- $2,81 \pm 0,112$ mmol/l), iar purtătorii genotipului AA - un nivel mai mic de HDL-C ($1,07 \pm 0,102$ mmol/l), față de copiii normotensivi și cei din lotul martor (Tabelul A 2.3).

Polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ în relație cu valorile insulinei și indicelui HOMA IR

Polimorfismul genei ECA I/D. La copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD, s-au diagnosticat cele mai înalte valori ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR ($30,62 \pm 2,92$ μU/ml; $6,57 \pm 0,74$), valori intermediare s-au consemnat la purtătorii genotipului ID ($21,65 \pm 2,389$ μU/ml; $4,49 \pm 0,494$), iar cele mai mici - la purtătorii genotipului II ($14,25 \pm 2,75$ μU/ml; $3,41 \pm 0,715$). La copiii normotensivi s-au înregistrat nivele mai inferioare ale insulinei serice și indicelui HOMA IR, în comparație cu valorile obținute la copiii hipertensivi, însă mai înalte față de lotul martor. Diferențele atestate, atât la nivel intergenotipic, cât și de lot au avut semnificație statistică ($p < 0,001$). Copiii hipertensivi, cu părinți homo/heterozigoți după alela D, de asemenea,

au prezentat valori mai înalte ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR, față de copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul II și față de valorile obținute la copiii normotensivi și cei din lotul martor, părinții cărora au avut genotipuri similare ($p < 0,001$) (Tabelul A 2.4).

Polimorfismul genei AGTR1 A1166C. Copiii hipertensivi, purtători ai genotipurilor CC și AC, au prezentat valori mai elevate ale insulinei serice, față de copiii hipertensivi cu genotipul AA ($28,69 \pm 3,230$ și $25,02 \pm 2,608$ vs $15,98 \pm 2,061$ $\mu\text{U/ml}$), precum și față de copiii normotensivi și lotului martor, deținători ai genotipurilor similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic ($p < 0,001$). Tendințe similare s-au obținut și pentru indicele HOMA IR ($5,97 \pm 0,787$ și $5,41 \pm 0,620$ vs $3,70 \pm 0,490$). Valori mai înalte ale insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au diagnosticat și la copiii hipertensivi cu părinți homo/heterozigoți după alela C. Diferențele de lot și intergenotipice au fost concludente statistic ($p < 0,001$) (Tabelul A 2.5).

Polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu. Copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G (GG- $24,25 \pm 3,207$; AG- $26,94 \pm 2,604$), s-au remarcat prin valori mai elevate ale insulinei serice și ale indicelui HOMA IR (GG- $4,96 \pm 0,771$; AG- $5,79 \pm 0,615$), în comparație cu copiii normotensivi și ai lotului martor. Diferențele atestate au fost valide statistic, atât sub aspect intergenotipic, cât și în funcție de lot ($p < 0,05$). Valori mai înalte ale insulinei serice (GG- $27,99 \pm 3,506$ $\mu\text{U/ml}$; AG- $26,48 \pm 2,471$ $\mu\text{U/ml}$) și indicelui HOMA IR (GG- $6,14 \pm 1,038$; AG- $5,59 \pm 0,570$) s-au atestat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G, față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele înregistrate au avut semnificație statistică intergenotipică ($p < 0,01$) și de lot ($p < 0,001$). De remarcat și faptul că cele mai înalte valori ale insulinei serice ($44,15 \pm 11,615$ $\mu\text{U/ml}$) și indicelui HOMA IR ($10,29 \pm 2,813$ $\mu\text{U/ml}$) s-au obținut la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG ($p < 0,001$) (Tabelul A 2.6).

3.7. Concluzii la capitolul 3

1. Majoritatea copiilor supraponderali/obezi, din studiul efectuat, atât hipertensivi, cât și normotensivi, sunt sedentari și au o cultură alimentară deficientă. Printre riscurile de impact la copiii hipertensivi s-au remarcat: stresul cronic, fumatul pasiv și cel activ, consumul de alcool și de băuturi energizante. Cele consemnate invocă necesitatea instruirii perseverente a copiilor pentru adoptarea timpurie a unui stil de viață sănătos.
2. Copiii cu genotipul DD al ECA mai frecvent au fost expuși fumatului pasiv la domiciliu (51,22%), față de purtătorii genotipurilor II (26,67%) și ID (25,00%). Se consumă produse

mai sărate și mai grase preponderent de către purtătorii genotipurilor DD al ECA și CC al AGTR1.

3. Nașterea prematură, masa mică la naștere, alimentația artificială în primul an de viață și istoricul de diversificare precoce a alimentației sugarului, în studiul efectuat, s-au asociat cu un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, precum și cu valori mai elevate ale tensiunii arteriale. Copiii prematuri s-au prezentat mai frecvent ca purtători ai genotipului DD al ECA, iar copiii postmaturi ca purtători ai genotipului ID al ECA.
4. Antecedente heredo-familiale de HTA, în studiul efectuat, s-au consemnat în ambele grade de rudenie, mai frecvent la copiii hipertensivi față de cei normotensivi. În familiile copiilor cu genotipul CC al AGTR1 mai frecvent s-au înregistrat antecedente familiale de HTA, accident vascular cerebral și DZ tip II.
5. Printre variantele polimorfe ale genei ECA I/D genotipurile DD (51,61%) și ID (41,9%) s-au atestat 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%), 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; $p < 0,001$), față de copiii homozigoții după alela I. Părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-au remarcat printr-un portaj al genotipului ID, iar părinții lotului martor - printr-un portaj al genotipului II.
6. 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 la copiii homo/heterozigoți după alela C 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; $p < 0,001$), față de copiii homozigoții 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.
7. 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 (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.

8. 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 a asociat, în studiul efectuat, un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală, dislipidemie, precum și 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

Comparația trasată între caracteristicile metabolismului lipidic la copiii hipertensivi supraponderali/obezi și cele ale copiilor din lotul martor a relevat următoarele: copiii hipertensivi au avut media C-T de $5,05 \pm 0,07$ mmol/l, față de $4,48 \pm 0,05$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$); media LDL-C - $2,76 \pm 0,07$ mmol/l, față de $1,73 \pm 0,04$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$); media HDL-C - $1,27 \pm 0,03$ mmol/l, față de $1,82 \pm 0,02$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$), iar media pentru TG serice de $1,69 \pm 0,06$ mmol/l, față de $0,97 \pm 0,04$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$). Confruntând valorile aceluiași parametri la copiii normotensivi supraponderali/obezi cu lotul martor, am constatat tendințe similare: media C-T a fost de $4,72 \pm 0,07$ mmol/l, față de $4,48 \pm 0,05$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,01$); media LDL-C - $2,38 \pm 0,08$ mmol/l, față de $1,75 \pm 0,04$ la lotul martor ($p < 0,001$); media HDL-C - $1,44 \pm 0,03$ mmol/l, față de $1,82 \pm 0,02$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$), iar cea a TG a fost de $1,43 \pm 0,05$, față de $0,97 \pm 0,04$ mmol/l la lotul martor ($p < 0,001$). Constatându-se, astfel, valori majorate ale tuturor parametrilor analizați, atât la copiii hipertensivi, cât și normotensivi în raport cu valorile înregistrate la lotul martor, argumentul explicativ fiind prezența supraponderabilității sau obezității. Comparând loturile de cercetare între ele, după variabilele metabolismului lipidic, am obținut la copiii hipertensivi valori semnificativ statistice mai înalte ale tuturor parametrilor analizați, exceptând valorile pentru HDL-C, care au fost mai mici la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi (Tabelul A 2.7).

Raportând valorile obținute la normativele acceptate pentru copii [308,336], am înregistrat o pondere mai mare a dislipidemiilor la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi. Hipercolesterolemie au prezentat 47,22% din copiii hipertensivi și 28,18% din cei normotensivi ($\chi^2=8,419$; $p < 0,01$). O tendință similară s-a constatat și pentru hipertrigliceridemii (37,04 vs 15,45%; $\chi^2=13,145$, $p < 0,001$). Ponderea copiilor cu valorile HDL-C < de 1,03 mmol/l, de asemenea, s-a postat mai mare printre copiii hipertensivi, decât printre cei normotensivi (24,07 vs 2,73%; $\chi^2=21,532$, $p < 0,001$). Deși copii hipertensivi mai frecvent, decât cei normotensivi, au prezentat valori majorate de LDL-C, diferențele, însă, nu au fost și valide statistic (19,44 vs 12,73%; $p > 0,05$) (Tabelul 4.1). Utilizând drept normative pentru valorile HDL-C recomandările IDF - diminuate la valori < de 1,03 mmol/l, atât pentru băieți, cât și pentru fete la categoria de vârstă 10<16 ani, iar pentru vârstă > de 16 ani pentru băieți la valori < de 1,03 mmol/l, pentru fete - < de 1,29 mmol/l, am obținut o pondere mai mare a copiilor cu valori reduse în ambele loturi de cercetare, însă cu predilecție la copiii hipertensivi (n=47; 43,52% - valori diminuate vs

n=61; 56,48% - valori normale), față de copiii normotensivi (n=20; 18,18% - valori diminuate vs n=90; 81,82% - valori normale) ($\chi^2=16,433$; $p<0,001$).

Tabelul 4.1. Prezentarea comparată a loturilor de studiu în funcție de dislipidemiile diagnosticate

Variabile		Supraponderali sau obezi (N=218)				χ^2	p
		cu HTA (N=108)		fără HTA (N=110)			
		N	%	N	%		
C-T (mmol/l)	<5,20	57	52,78	79	71,82	8,419	<0,01
	\geq 5,20	51	47,22	31	28,18		
LDL-C (mmol/l)	<3,36	87	80,56	96	87,27	1,824	>0,05
	\geq 3,36	21	19,44	14	12,73		
HDL-C (mmol/l)	\geq 1,03	82	75,93	107	97,27	21,532	<0,001
	<1,03	26	24,07	3	2,73		
TG (mmol/l)	<1,70	68	62,96	93	84,55	13,145	<0,001
	\geq 1,70	40	37,04	17	15,45		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride

Prin urmare, cele mai pertinente dereglări în metabolismul lipidic s-au diagnosticat la copiii, care au asociat la supraponderabilitate sau obezitate și HTA, comparativ cu copiii normotensivi. Aceste dislipidemii au fost dominate de hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie și de hipo-HDL colesterolemie.

4.2. Dereglările metabolismului glucidic, hiperinsulinemia/insulinorezistența

Ponderea copiilor care au avut glicemie bazală modificată a fost mai mare printre copiii hipertensivi, decât printre cei normotensivi, deși diferențele înregistrate nu au fost și valide statistic (12,96 vs 9,09%; $p>0,05$).

Pentru cuantificarea rezistenței la insulină există diverse instrumente - directe și indirecte. La adulți o valoare a indicelui HOMA IR de 2,5 este considerată drept indicator indirect al insulinorezistenței, dar o valoare de referință la copii nu a fost stabilită. Studiile efectuate au raportat valori ale HOMA IR la copii variind între 2,22 și 3,16 [337-338]. Există și variații de vârstă ale insulinorezistenței. În perioada pubertății se poate aprecia o insulinorezistență tranzitorie, care se inițiază la debutul pubertății, atinge maximum la mijlocul ei și revine la valorile prepubertale după instalarea pubertății. Se consideră, că nivelele crescute ale hormonului de creștere, hormonii sexuali și factorul de creștere *insulin-like* determină aceste variații fiziologice ale insulinorezistenței. Din aceste motive până la moment nu există valori de referință ale insulinemiei în funcție de vârstă, gen, rasă și statusul pubertar. Williams *et al.* (anul 2002) recomandă valorile insulinei < de 15 μ U/ml ca fiind normale, 15-20 μ U/ml - *borderline*, iar cele > de 20 μ U/ml ca majorate [339]. Acest fapt ne-a motivat să analizăm valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR, la copiii din cercetare, în raport cu valorile înregistrate la lotul martor,

precum și în funcție de vârstă și gen. Valori mai înalte ale insulinei serice am obținut la copiii hipertensivi, comparativ cu cei normotensivi, precum și în raport cu lotul martor ($24,10 \pm 1,280$ vs $15,54 \pm 0,782$ vs $10,54 \pm 0,794$ $\mu\text{U/ml}$; toate $p < 0,001$). Tendințe similare s-au constatat și pentru indicele HOMA IR ($5,08 \pm 0,292$ vs $3,26 \pm 0,190$ vs $1,83 \pm 0,108$; toate $p < 0,001$) (Figura 4.1).

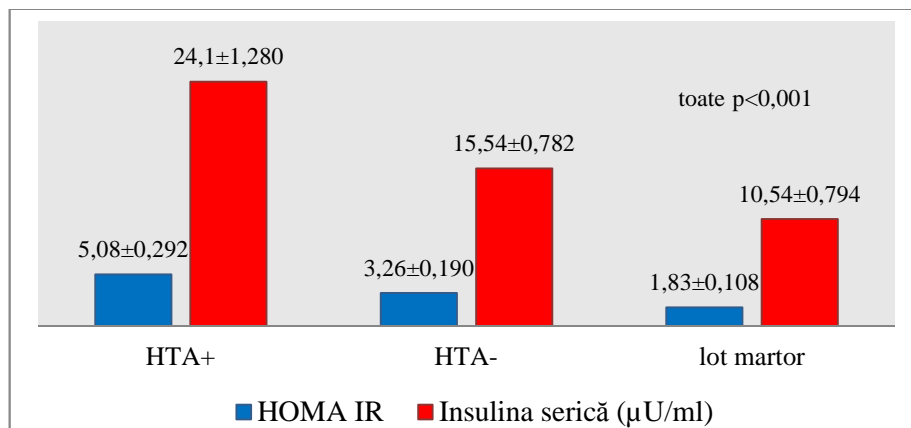


Fig. 4.1. Valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR în funcție de loturile cercetate la copiii cu vârsta 10-18 ani

Valorile insulinei serice au crescut cu vârsta, atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, obținându-se valori mai elevate la copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani, decât la copiii normotensivi și lotului martor de vârstă similară ($26,91 \pm 1,80$ vs $19,70 \pm 0,83$ vs $13,00 \pm 0,78$ $\mu\text{U/ml}$). Diferențele de lot și vârstă au fost concludente statistic ($p < 0,001$). Aceiași tendință s-a constatat și pentru indicele HOMA IR ($p < 0,001$; tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR 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				
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	10<16 ani	52	21,03	1,73	58	11,80	1,07	25	8,08	0,58	
	>16 ani	56	26,91	1,80	52	19,70	0,83	25	13,0	0,78	
$F_{\text{lot}}=41,02, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=34,24, p_{\text{vârstă}}<0,001$											
HOMA IR	10<16 ani	52	4,24	0,32	58	2,62	0,275	25	1,40	0,112	
	>16 ani	56	5,86	0,46	52	3,98	0,205	25	2,27	0,138	
$F_{\text{lot}}=41,12, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=28,17, p_{\text{vârstă}}<0,001$											
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	băieți	10<16 ani	28	19,13	2,09	30	11,22	1,63	13	7,07	0,50
		>16 ani	29	22,81	1,04	28	19,62	1,40	13	11,62	1,12
	fetițe	10<16 ani	24	23,25	2,85	28	12,43	1,39	12	9,17	1,00
		>16 ani	27	31,37	3,40	24	19,78	0,79	12	14,50	0,93
$F_{\text{lot}}=42,13, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=35,17, p_{\text{vârstă}}<0,001; F_{\text{gen}}=8,12, p_{\text{gen}}<0,01$											
Indicele HOMA	băieți	10<16 ani	28	3,87	0,38	30	2,45	0,42	13	1,22	0,08
		>16 ani	29	4,82	0,24	28	3,95	0,33	13	2,01	0,19
	fetițe	10<16 ani	24	4,66	0,54	28	2,81	0,36	12	1,58	0,21
		>16 ani	27	6,98	0,86	24	4,01	0,23	12	2,54	0,17
$F_{\text{lot}}=42,24, p_{\text{lot}}<0,001; F_{\text{vârstă}}=28,94, p_{\text{vârstă}}<0,001; F_{\text{gen}}=8,22, p_{\text{gen}}<0,01$											

Cât privește valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR în funcție de gen, am obținut valori mai înalte, atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, la fetițele cu vârsta > de 16 ani. Însă cel mai superior nivel al insulinei serice și indicelui HOMA IR a fost diagnosticat la fetițele hipertensive cu vârsta > de 16 ani, comparativ cu băieții hipertensivi de vârstă similară (31,37±3,40 vs 22,81±1,04 μU/ml; p<0,01 și, respectiv, 6,98±0,864 vs 4,82±0,241; p<0,01; tabelul 4.2).

Raportând valorile insulinei serice, obținute la copiii din 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 acesteia. Valori *borderline* au fost diagnosticate la 30,56% din copiii hipertensivi și la 27,27% din cei normotensivi. Nivele majorate au fost înregistrate la 54,63% din copiii hipertensivi și la 23,64% din cei normotensivi ($\chi^2=33,568$; p<0,001). Tendințe similare s-au obținut și pentru indicele HOMA IR: 12,04% din copiii hipertensivi și 43,64% din cei normotensivi au avut un nivel al indicelui HOMA IR mai mic de 2,5. Valori între 2,5-3,5 au prezentat 14,81% din copiii hipertensivi și 19,09% din cei normotensivi, iar un 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). Datele obținute sunt reflectate în figura 4.2.

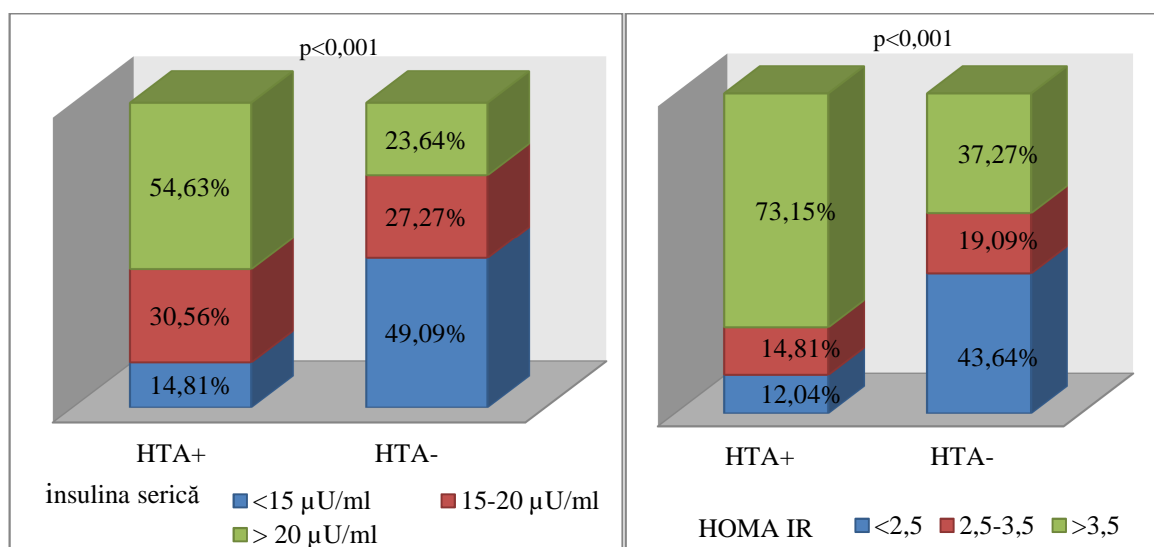


Fig. 4.2. Prezentarea comparativă a loturilor de cercetare în funcție de valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR

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

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

Analizând nivelul seric al adiponectinei la copiii cu vârsta de 10-18, raportat la lotul martor, am obținut un nivel mai mic al acesteia la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi ($5,79 \pm 0,12$ ng/ml), cât și normotensivi ($7,12 \pm 0,18$ ng/ml), față de lotul martor ($10,95 \pm 0,33$ ng/ml) (toate $p < 0,001$). Evidențele sugerează, că atât excesul ponderal, cât și HTA asociază nivele diminuate ale adiponectinei serice. Comparând loturile de cercetare între ele, am obținut o valoare mai mică a adiponectinei la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi ($p < 0,001$). Nivelul seric al leptinei - o altă adipokină cercetată, s-a obținut mai elevat la copiii supraponderali/obezi, atât hipertensivi ($15,77 \pm 0,66$ ng/ml), cât și normotensivi ($11,45 \pm 0,51$ ng/ml $p < 0,001$), comparativ cu lotul martor ($7,93 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$). Totodată, valorile acesteia au fost mai înalte la copiii hipertensivi, decât la cei normotensivi ($p < 0,001$), ceea ce indică, că atât excesul ponderal, cât și HTA asociază un nivel majorat al leptinei serice (Figura 4.3).

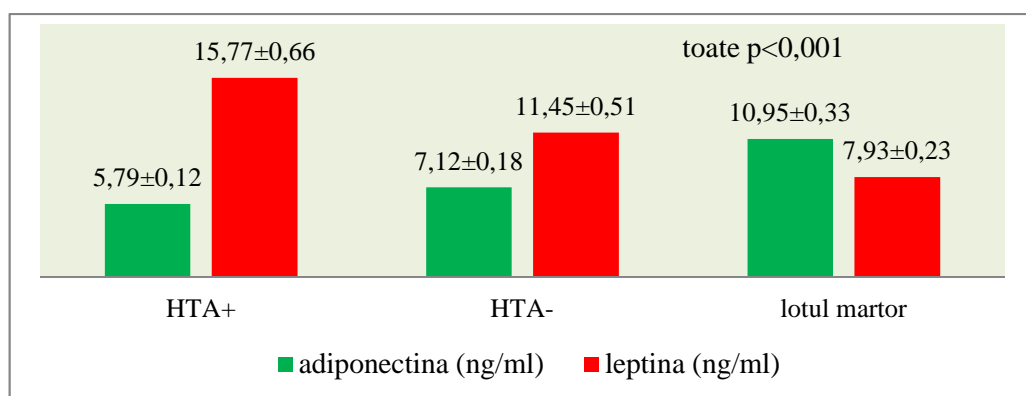


Fig. 4.3. Valorile adipokinelor în funcție de loturile cercetate la copiii cu vârsta 10-18 ani

Concentrația serică a adipokinelor la copii variază în funcție de vârstă, greutatea corporală, precum și în funcție de gen. Din acest motiv până la vârsta de 18 ani nu sunt stabilite normative certe ale acestora. Diferențele de gen, în opinia unor autori, sunt asociate cu efectul stimulator al estrogenelor, progesteronului și efectul supresiv al androgenilor [226]. În cercetarea efectuată cel mai înalt nivel seric al leptinei s-a obținut la copiii hipertensivi cu vârsta $>$ de 16 ani ($17,90 \pm 1,03$ ng/ml), față de copiii cu vârsta $10 < 16$ ani ($13,47 \pm 0,67$ ng/ml). Printre copiii normotensivi un nivel seric mai înalt al leptinei s-a constatat, de asemenea, la cei cu vârsta $>$ de 16 ani ($13,43 \pm 0,70$ ng/ml), față de cei cu vârsta $10 < 16$ ani ($9,66 \pm 0,66$ ng/ml). Tendințe similare s-au consemnat și în lotul martor (>16 ani - $8,52 \pm 0,34$ vs $10 < 16$ ani - $7,34 \pm 0,27$ ng/ml). Diferențele în funcție de vârstă ($F=32,93$, $p < 0,001$) și lot ($F=41,85$; $p < 0,001$) au fost concludente statistic. Diferențe valide statistic s-au constatat și în funcție de gen ($F=24,16$; $p < 0,001$). Fetițele hipertensive cu vârsta $>$ de 16 ani ($20,79 \pm 1,48$ ng/ml) au fost diagnosticate cu cele mai înalte

valori serice ale leptinei, iar cele mai mici - s-au constatat la băieții lotului martor cu vârsta 10<16 ani (6,58±0,20 ng/ml).

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 (5,61±0,15 ng/ml), comparativ cu valorile consemnate la copiii normotensivi (6,12±0,20 ng/ml) și lotului martor (12,31±0,48 ng/ml) de vârstă similară. Printre copiii cu vârsta 10<16 ani s-au constatat aceleași tendințe - un nivel mai mic al adiponectinei la copiii hipertensivi (5,98±0,20 ng/ml), față de cei normotensivi (8,02±0,24 ng/ml) și lotului martor (9,60±0,26 ng/ml). Diferențele constatate au avut semnificație statistică de lot ($p<0,001$) și vârstă ($p<0,05$), dar nu au avut semnificație statistică de gen ($p>0,05$) (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. 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	
$F_{lot}=41,85, p_{lot}<0,001; F_{vârsta}=32,93, p_{vârsta}<0,001$											
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	
$F_{lot}=144,95, p_{lot}<0,001; F_{vârsta}=4,40, p_{vârsta}<0,05$											
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
$F_{lot}=45,52, p_{lot}<0,001; F_{vârsta}=32,82, p_{vârsta}<0,001, F_{gen}=24,16, p_{gen}<0,001$											
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
$F_{lot}=144,40, p_{lot}<0,001; F_{vârsta}=4,38, p_{vârsta}<0,05, F_{gen}=0,01, p_{gen}>0,05$											

Prin urmare, nivelul seric al leptinei a crescut, în timp ce, cel al adiponectinei a scăzut cu vârsta, ambele fiind influențate și de valorile tensionale. Leptina s-a apreciat mai înaltă la genul feminin, iar adiponectina s-a înregistrat fără diferențe semnificative de gen.

Deși nivelul seric al leptinei s-a constatat semnificativ mai mare la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi, unele persoane normotensive pot avea valori mai mari și, invers, unele persoane hipertensive pot avea valori mai mici. Acest fapt suscită întrebarea: care din acești copii prezintă un risc metabolic mai mare? Pentru a da răspuns la această întrebare am analizat indicii

obezității și profilul metabolic în funcție de tertila leptinei separat la copiii hipertensivi și cei normotensivi.

Lotul copiilor hipertensivi. Ponderea copiilor hipertensivi obezi a fost maximă la nivelul superior al leptinei (tertila III - 75,00%) și minimă - la nivelul inferior al acesteia (tertila I - 2,50%), de vreme ce, ponderea copiilor hipertensivi supraponderali a fost cea mai mare în tertila I (51,47%) și cea mai mică în tertila III (7,35%). Rezultatele obținute indică asupra faptului că nivelul leptinei a crescut în paralel cu creșterea IMC ($\chi^2=56,246$; $p<0,001$).

Cât privește relația între IMC cu nivelul seric al adiponectinei, cuantificat în tertile, am constatat că 50,0% din copiii hipertensivi supraponderali au avut un nivel superior al adiponectinei serice și 16,18% - un nivel inferior. Ponderea copiilor hipertensivi obezi a descrescut de la tertila I (65,0%) la tertila III (2,5%) sugerând, că un nivel inferior al adiponectinei serice asociază un grad mai avansat de obezitate ($\chi^2=35,071$; $p<0,001$). Tipul de obezitate, de asemenea, a influențat veridic valorile serice ale adipokinelor cercetate - copiii cu obezitate abdominală au fost diagnosticați cu valori serice mai înalte ale leptinei și diminuate ale adiponectinei, față de copiii fără obezitate abdominală. De altfel, ponderea copiilor cu obezitate abdominală a crescut odată cu majorarea tertilei pentru leptină ($\chi^2=54,633$; $p<0,001$) și a descrescut cu majorarea tertilei pentru adiponectină ($\chi^2=29,528$; $p<0,001$) (Tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Tertilele adipokinelor analizate în funcție de indicii obezitității la copiii hipertensivi

Variabile (tertile)		Lotul copiilor hipertensivi N=108				χ^2	p
		IMC 85-95 th		IMC $\geq 95^{\text{th}}$			
		N	%	N	%		
Leptina (ng/ml)	tertila I (6,0-11,4)	35	51,47	1	2,50	56,246	<0,001
	tertila II (11,5-18,0)	28	41,18	9	22,50		
	tertila III (18,1-38,8)	5	7,35	30	75,00		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-5,0)	11	16,18	26	65,00	35,071	<0,001
	tertila II (5,1-6,1)	23	33,82	13	32,50		
	tertila III (6,11-9,91)	34	50,00	1	2,50		
		CA<90 th		CA $\geq 90^{\text{th}}$			
Leptina (ng/ml)	tertila I (6-11,4)	34	50,00	2	5,00	54,633	<0,001
	tertila II (11,5-18,0)	29	42,65	8	20,00		
	tertila III (18,1-38,8)	5	7,35	30	75,00		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-5,0)	12	17,65	25	62,50	29,528	<0,001
	tertila II (5,1-6,1)	23	33,82	13	32,50		
	tertila III (6,11-9,91)	33	48,53	2	5,00		

De asemenea, s-a constatat în creștere și ponderea copiilor cu valori majorate de C-T, LDL-C și de TG serice de la tertila inferioară a leptinei spre cea superioară și în descreștere rata celor cu valori normale. De vreme ce, ponderea copiilor cu valori diminuate ale HDL-C a crescut de la nivelul inferior al leptinei spre cel superior, rata celor cu valori normale a descrescut. În consonanță cu elevarea nivelului seric al insulinei a crescut și ponderea copiilor cu valori superioare ale leptinei ($\chi^2=40,553$; $p<0,001$). Tendințe similare s-au consemnat și pentru indicele HOMA IR ($\chi^2=28,952$; $p<0,001$) (Tabelul A 2.8).

Cât privește relația dintre parametrii metabolismului lipidic cu nivelul adiponectinei serice, cuantificat în tertile, am obținut o creștere veridică a dislipidemieii la un nivel diminuat al adiponectinei serice (tertila I). În paralel cu creșterea valorilor insulinei serice și indicelui HOMA IR, a crescut veridic și ponderea copiilor cu valori diminuate ale adiponectinei serice (Tabelul A 2.9).

Lotul copiilor normotensivi. Deși copiii normotensivi, în funcție de nivelul seric al leptinei, s-au regăsit în tertile mai inferioare, față de copiii hipertensivi, ponderea celor obezi, de asemenea, a crescut de la tertila I (4,17%) a leptinei la tertila III (79,17%) ($\chi^2=44,713$; $p<0,001$). O pondere mai mare a copiilor obezi au asociat și un nivel mai mic al adiponectinei serice (tertila I - 79,17% vs II - 20,83%) ($\chi^2=29,066$; $p<0,001$). Copiii cu obezitate abdominală mai frecvent, față de cei fără obezitate abdominală, au avut un nivel superior al leptinei ($\chi^2=44,713$; $p<0,001$) și inferior al adiponectinei serice ($\chi^2=29,066$; $p<0,001$) (Tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Tertilele adipokinelor analizate în funcție de indicii obezității la copiii normotensivi

Variabile (tertile)		Lotul copiilor normotensivi N=110				χ^2	p
		IMC 85-95 th		IMC ≥95 th			
		N	%	N	%		
Leptina (ng/ml)	tertila I (5,5-8,0)	39	45,35	1	4,17	44,713	<0,001
	tertila II (8,1-13,0)	37	43,02	4	16,67		
	tertila III (13,1-32,9)	10	11,63	19	79,17		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-6,0)	19	22,09	19	79,17	29,066	<0,001
	tertila II (6,01-7,9)	31	36,05	5	20,83		
	tertila III (7,91-12,8)	36	41,86	-	-		
		CA<90 th		CA≥90 th			
Leptina (ng/ml)	tertila I (5,5-8,0)	39	45,35	1	4,17	44,713	<0,001
	tertila II (8,1-13,0)	37	43,02	4	16,67		
	tertila III (13,1-32,9)	10	11,63	19	79,17		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-6,0)	19	22,09	19	79,17	29,066	<0,001
	tertila II (6,01-7,9)	31	36,05	5	20,83		
	tertila III (7,91-12,8)	36	41,86	-	-		

În consonanță cu majorarea valorilor pentru leptină de la tertila I la tertila III, a crescut veridic și ponderea copiilor cu valori majorate de C-T (6,45 vs 54,84%; $\chi^2=23,920$, $p<0,001$) și de TG serice (5,88 vs 70,59%; $\chi^2=21,074$, $p<0,001$). Totodată, 50% din copiii cu valori majorate de LDL-C și diminuate de HDL-C au înregistrat valori maxime ale leptinei serice ($p<0,01$). Tendințe similare s-au constatat și pentru valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR: 65,38% din copiii cu valori majorate ale insulinei serice și 53,66% din cei diagnosticați cu insulinorezistență s-au încadrat în tertila III după nivelul seric al leptinei ($p<0,001$) (Tabelul A 2.10).

În timp ce, valorile leptinei au crescut în paralel cu creșterea dislipidemiei, valorile adiponectinei au scăzut. Astfel, valori majorate de C-T au prezentat 64,52% din copiii încadrați în tertila I după nivelul adiponectinei serice, față de 3,23% - tertila III ($\chi^2=22,705$; $p<0,001$). Tendințe similare s-au constatat și pentru copiii cu valori majorate de LDL-C (64,29% - tertila I vs 7,14% - tertila III; $\chi^2=7,400$; $p<0,05$) și de TG serice (64,71% - tertila I vs 35,29% - tertila II; $\chi^2=11,916$; $p<0,01$). Copiii cu un nivel diminuat al HDL-C s-au regăsit mai frecvent în tertila I, după nivelul adiponectinei serice (65,00%), față de tertila II (25,00%) și III (10,00%) ($\chi^2=10,867$; $p<0,01$). În consonanță cu majorarea valorilor insulinei serice și indicelui HOMA IR a crescut și ponderea copiilor cu nivele minore ale adiponectinei serice. Astfel, 73,08% din copiii cu valori majorate ale insulinei serice și 63,41% din copiii cu valorile indicelui HOMA IR $> 3,5$ s-au încadrat în tertila I după nivelul adiponectinei serice ($p<0,001$) (Tabelul A 2.11).

Prin urmare, copiii care au asociat mai mulți factori de risc (copiii hipertensivi supraponderali/obezi, în special cei diagnosticați cu obezitate abdominală), s-au încadrat în tertile mai superioare ale leptinei și mai inferioare ale adiponectinei. De asemenea, cele mai pertinente dereglări metabolice s-au consemnat la copiii hipertensivi, față de copiii normotensivi odată cu creșterea nivelului leptinei de la tertila inferioară spre cea superioară și descreșterea nivelului adiponectinei. Astfel, leptina și adiponectina ar putea servi ca biomarkeri pentru identificarea copiilor cu risc pentru dereglări metabolice.

Corelația adipokinelor cu indicii obezității, valorile tensionale și parametrii biochimici

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între nivelul adiponectinei serice cu valorile C-T ($r=-0,39$, $p<0,001$), LDL-C ($r=-0,55$, $p<0,001$), TG ($r=-0,46$, $p<0,001$), IMC ($r=-0,65$, $p<0,001$), CA ($r=-0,62$, $p<0,001$), GB ($r=-0,29$, $p<0,001$), insulinei serice ($r=-0,50$, $p<0,001$) și una pozitivă cu valorile HDL-C ($r=+0,62$, $p<0,001$). Prezintă interes și corelația negativă, veridic statistică, a adiponectinei cu leptina serică ($r=-0,59$, $p<0,001$) și markerii proinflamatorii: TNF- α ($r=-0,67$, $p<0,001$), hs-PCR ($r=-0,76$, $p<0,001$), fibrinogen ($r=-0,57$, $p<0,001$). Cele relatate sugerează, că hipoadiponectinemie contribuie la inflamația cronică

sistemică la copiii supraponderali și obezi, se implică în modularea nivelurilor serice ale markerilor proinflamatorii și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

Printre corelațiile urmărite între nivelul seric al leptinei cu parametrii evaluați pot fi remarcate interacțiuni de ordin pozitiv, semnificative statistic, cu IMC ($r=+0,68$, $p<0,001$), CA ($r=+0,75$, $p<0,001$), C-T ($r=+0,49$, $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,57$, $p<0,001$), TG ($r=+0,47$, $p<0,001$), GB ($r=+0,25$, $p<0,001$), insulina serică ($r=+0,69$, $p<0,001$), TNF- α ($r=+0,76$, $p<0,001$), hs-PCR ($r=+0,73$, $p<0,001$) și fibrinogen ($r=+0,69$, $p<0,001$). Analiza corelativă a stabilit și o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între nivelul leptinei serice cu valorile HDL-C ($r=-0,51$, $p<0,001$) și ale adiponectinei serice ($r=-0,59$, $p<0,001$). De asemenea, prezintă interes și corelația pozitivă a leptinei și cea negativă a adiponectinei cu valorile TAS ($r=+0,49$, $p<0,001$; $r=-0,47$, $p<0,001$) și TAD ($r=+0,37$, $p<0,001$; $r=-0,33$, $p<0,001$), ambele semnificative statistic (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. 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, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TNF- α - factorul necrozei tumorale alfa, hs-PCR - proteina C reactivă înalt sensibilă

Relația dintre adipokinele cercetate cu portajul de polimorfisme ale genelor ECA, AGTR1 și NOS₃. Copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD al ECA, s-au remarcat semnificativ, față de copiii normotensivi și lotului martor, prin valori serice mai înalte ale leptinei ($20,69\pm 1,31$ ng/ml) și diminuate ale adiponectinei ($5,13\pm 0,188$ ng/ml). Aceste diferențe intergenotipice și de lot au fost concludente statistic ($p<0,001$). Nivele serice superioare ale

leptinei și inferioare ale adiponectinei s-au obținut și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipul DD (21,27±2,28 ng/ml și, respectiv, 5,21±0,30 ng/ml), precum și la copiii hipertensivi, tații cărora au avut genotipul DD (19,79±2,334 ng/ml și, respectiv, 5,48±0,370 ng/ml). Diferențele intergenotipice și de lot au fost, de asemenea, concludente statistic ($p<0,001$; tabelul A 2.12).

Pentru relația dintre polimorfismul genei AGTR1 A1166C cu nivelul adipokinelor serice am remarcat cele mai înalte valori ale leptinei (20,05±1,474 ng/ml) și diminuate ale adiponectinei (5,20±0,190 ng/ml) la copiii hipertensivi, purtători ai genotipului CC, comparativ cu copiii normotensivi și lotului martor, deținători ai genotipurilor similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost valide statistic ($p<0,001$). Copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo sau heterozigote după alela C, precum și copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul CC, de asemenea, au prezentat un nivel mai înalt al leptinei și diminuat al adiponectinei, față de copiii normotensivi și lotului martor. Diferențele intergenotipice și de lot au fost valide statistic ($p<0,001$; tabelul A 2.13).

La analiza relației dintre polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu cu adipokinele cercetate, am obținut valori serice mai înalte ale leptinei la copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela G (GG-16,67±1,703, AG-17,19±1,216 vs AA-13,92±1,492 ng/ml), față de copiii normotensivi și lotului martor, deținători ai genotipurilor similare. Diferențele intergenotipice ($p<0,001$) și de lot au fost concludente statistic ($p<0,01$). Tendințe similare s-au consemnat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipurile GG și AG vs AA (17,73±2,049, 17,44±1,101 vs 10,15±1,515 ng/ml). Diferențele intergenotipice și de lot au fost semnificative statistic ($p<0,001$). Însă cele mai înalte valori serice ale leptinei s-au obținut la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG (25,43±3,994 ng/ml). Valorile adiponectinei serice au fost mai mici la copiii hipertensivi, decât la copiii normotensivi și lotului martor, indiferent de portajul genotipurilor genei de interes. Un nivel seric mai mic al adiponectinei s-a regăsit și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo/heterozigote după alela G (GG-5,48±0,382 ng/ml; AG-5,62±0,183 ng/ml) și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG (5,29±0,539 ng/ml), comparativ cu copiii normotensivi și cei din lotul martor, părinții cărora au deținut genotipuri similare (toate $p<0,001$; tabelul A 2.14).

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

Deși în ambele loturi de cercetare, s-au obținut valori serice mai înalte ale markerilor proinflamatorii analizați, față de lotul martor, cele mai elevate, însă, s-au atestat în cazul asocierii la supraponderabilitate sau obezitate a HTA ($p<0,001$; figura 4.4).

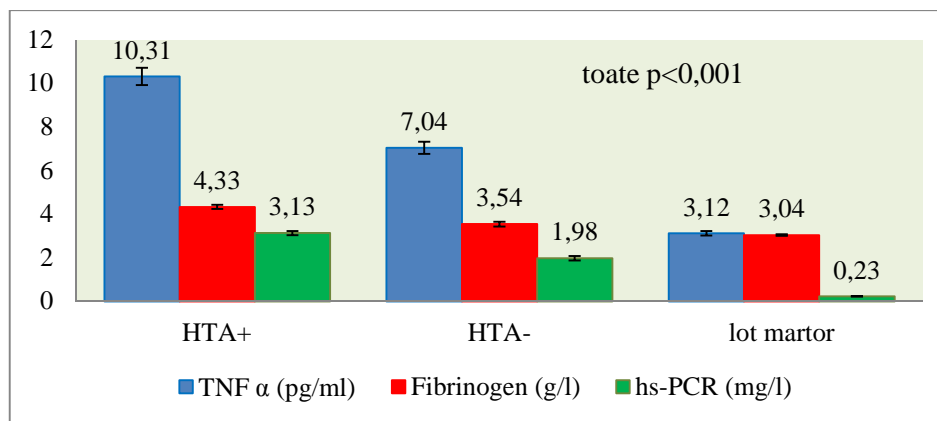


Fig. 4.4. Valorile markerilor proinflamatorii în funcție de loturile cercetate la copiii cu vârsta 10-18 ani

Pentru a analiza cum acești parametri sunt influențați nu doar de apartenența de lot, dar și de vârstă și gen, am divizat loturile de cercetare în două categorii de vârstă: 10<16 ani și > de 16 ani. S-a observat o creștere cu vârsta a valorilor markerilor analizați, atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, deși valorile acestora au fost veridic mai înalte la copiii hipertensivi, decât la cei normotensivi și lotul martor. Cât privește diferențele de gen, cele mai înalte valori ale TNF- α ($p < 0,01$) și hs-PCR ($p < 0,05$) s-au constatat la fetițele cu vârsta > de 16 ani, față de băieții de vârstă similară (Tabelul 4.7).

Tabelul 4.7. Prezentarea markerilor proinflamatorii 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
TNF- α (pg/ml)	băieți	10<16 ani	28	8,63	0,69	30	5,97	0,35	13	2,88	0,19
		>16 ani	29	9,59	0,42	28	7,74	0,61	13	3,21	0,19
	fetițe	10<16 ani	24	10,29	0,98	28	6,53	0,57	12	2,81	0,22
		>16 ani	27	12,85	0,88	24	8,17	0,61	12	3,58	0,12
$F_{lot}=96,23, p_{lot}<0,001; F_{vârsta}=18,31, p_{vârsta}<0,001, F_{gen}=10,22, p_{gen}<0,01$											
hs-PCR (mg/l)	băieți	10<16 ani	28	2,75	0,23	30	1,38	0,12	13	0,22	0,02
		>16 ani	29	3,17	0,17	28	2,32	0,19	13	0,26	0,01
	fetițe	10<16 ani	24	2,98	0,22	28	1,59	0,21	12	0,15	0,02
		>16 ani	27	3,61	0,17	24	2,79	0,19	12	0,30	0,03
$F_{lot}=180,89, p_{lot}<0,001; F_{vârsta}=40,47, p_{vârsta}<0,001, F_{gen}=5,27, p_{gen}<0,05$											
Fibrinogen (g/l)	băieți	10<16 ani	28	4,03	0,19	30	3,06	0,13	13	2,99	0,07
		>16 ani	29	4,25	0,20	28	3,99	0,22	13	3,10	0,09
	fetițe	10<16 ani	24	4,17	0,21	28	3,18	0,20	12	2,91	0,07
		>16 ani	27	4,89	0,19	24	4,03	0,22	12	3,15	0,07
$F_{lot}=38,98, p_{lot}<0,001; F_{vârsta}=29,21, p_{vârsta}<0,001; F_{gen}=2,64, p_{gen}>0,05$											

Notă: TNF- α - factorul de necroză tumorală alfa, hs-PCR - proteina C reactivă înalt sensibilă

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin pozitiv, semnificativă statistic, între valorile TNF- α cu vârsta ($r=+0,24$, $p<0,001$), IMC ($r=+0,75$, $p<0,001$), CA ($r=+0,75$, $p<0,001$), valorile TAS ($r=+0,55$, $p<0,001$), TAD ($r=+0,38$, $p<0,001$), GB ($r=+0,34$, $p<0,001$), C-T ($r=+0,43$, $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,52$, $p<0,001$), TG ($r=+0,45$, $p<0,001$), insulina ($r=+0,69$, $p<0,001$), leptina ($r=+0,76$, $p<0,001$), hs-PCR ($r=+0,81$, $p<0,001$) și una negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,56$, $p<0,001$) și adiponectina serică ($r=-0,67$, $p<0,001$), ambele statistic semnificative (Figura 4.5).

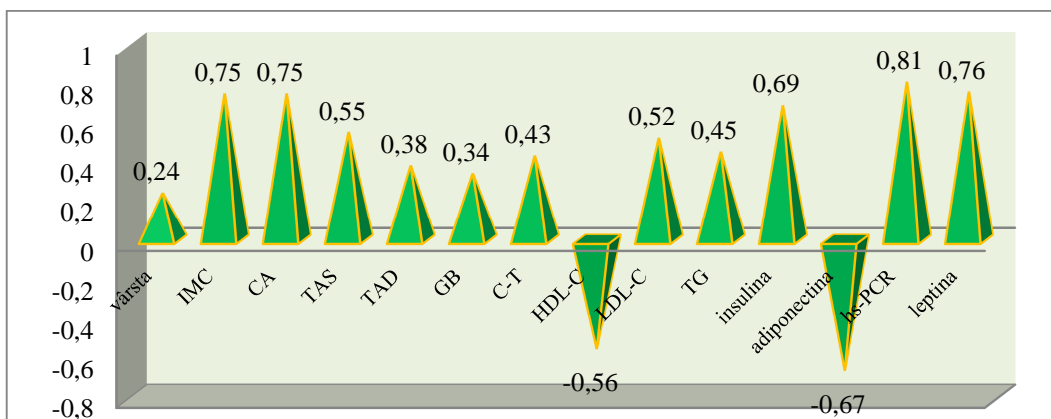


Fig. 4.5. Corelația TNF- α cu vârsta, indicii obezității, valorile tensionale și parametrii biochimici

Printre corelațiile urmărite între hs-PCR cu parametrii evaluați pot fi remarcate interacțiuni de ordin pozitiv cu vârsta ($r=+0,29$, $p<0,001$), IMC ($r=+0,71$, $p<0,001$), CA ($r=+0,75$, $p<0,001$), valorile TAS ($r=+0,63$, $p<0,001$), TAD ($r=+0,48$, $p<0,001$), GB ($r=+0,35$, $p<0,001$), C-T ($r=+0,44$, $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,55$, $p<0,001$), TG ($r=+0,47$, $p<0,001$), insulina ($r=+0,67$, $p<0,001$), leptina ($r=+0,73$, $p<0,001$), TNF- α ($r=+0,81$, $p<0,001$) și de ordin negativ cu valorile HDL-C ($r=-0,62$, $p<0,001$) și adiponectina serică ($r=-0,76$, $p<0,001$) (Figura 4.6).

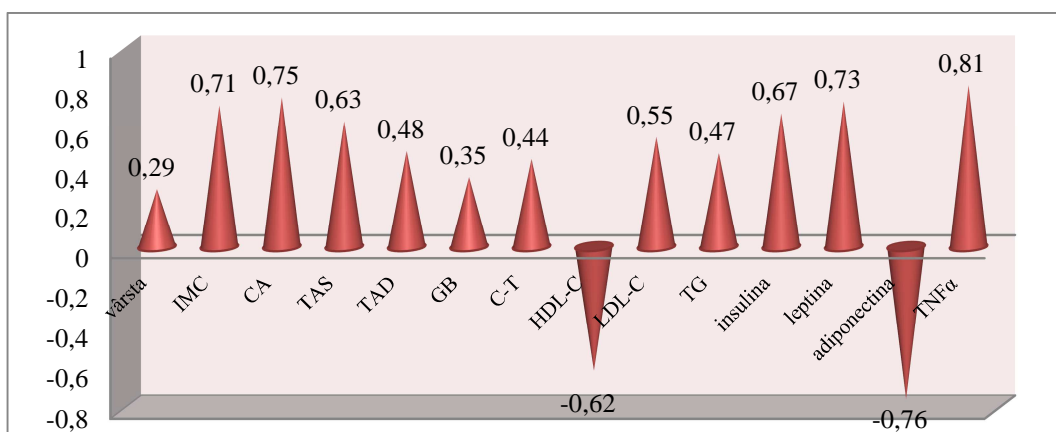


Fig.4.6. Corelația hs-PCR cu vârsta, indicii obezității, valorile tensionale și parametrii biochimici

Relația dintre markerii proinflamatorii cu polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃. La copiii hipertensivi, purtători ai genotipului DD, s-au obținut valori mai înalte ale TNF-

α ($12,97 \pm 0,709$ pg/ml), hs-PCR ($3,78 \pm 0,121$ mg/l) și fibrinogenului seric ($4,86 \pm 0,147$ g/l), față de copiii normotensivi și lotului martor ($p < 0,001$). De remarcat faptul că atât copiii hipertensivi, cât și cei normotensivi, au avut un nivel seric al hs-PCR mai înalt față de lotul martor, indiferent de portajul genotipurilor studiate, fiind totodată $>$ de 1 mg/l, valoare considerată de către AHA (*American Heart Association*) și CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) la adult ca factor de risc pentru patologiile cardiovasculare. Intervalele de decizie pentru evaluarea riscului cardiovascular fiind stabilite conform recomandărilor CDC/AHA astfel: $<$ de 1mg/l - risc scăzut; 1-3 mg/l - risc moderat și $>$ de 3 mg/l - risc crescut. De asemenea, valori mai înalte ale markerilor proinflamatorii analizați s-au constatat și la copiii hipertensivi, părinții cărora au fost homo/heterozigote după alela D, față de copiii normotensivi și lotului martor, părinții cărora au deținut genotipuri similare (Tabelul A 2.15).

Urmărind relația dintre polimorfismul genei AGTR1 A1166C cu markerii proinflamatorii, am constatat valori mai înalte de TNF- α (CC- $12,21 \pm 0,729$ pg/ml; AC- $10,13 \pm 0,908$ pg/ml), hs-PCR (CC- $3,67 \pm 0,139$ mg/l; AC- $3,05 \pm 0,197$ mg/l) și de fibrinogen (CC- $4,77 \pm 0,168$ g/l; AC- $4,15 \pm 0,172$ g/l) la copiii hipertensivi, homo/heterozigoți după alela C, față de copiii normotensivi și lotului martor, deținători ai genotipurilor similare. Aceste diferențe intergenotipice și de lot au fost concludente statistic ($p < 0,001$). Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au deținut genotipurile CC și AC ($p < 0,001$). În funcție de polimorfismul taților, copiii hipertensivi s-au remarcat, față de cei normotensivi și copiii lotului martor prin valori serice mai înalte ale tuturor markerilor proinflamatorii analizați, indiferent de portajul genotipurilor cercetate la tați (Tabelul A 2.16).

Analizând relația dintre portajul polimorfismului genei NOS₃ Asp298Glu cu markerii proinflamatorii, am constatat valori mai înalte ale TNF- α la copiii hipertensivi, față de copiii normotensivi și lotului martor, indiferent de portajul genei de interes. Valorile hs-PCR și fibrinogenului seric s-au atestat mai elevate la copiii hipertensivi, homo sau heterozigoți după alela G, față de copiii normotensivi și lotului martor, deținători ai genotipurilor similare. Un nivel mai înalt al markerilor proinflamatorii analizați s-a constatat și la copiii hipertensivi, părinții cărora au deținut genotipul GG (Tabelul A 2.17).

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

Cele mai înalte valori ale AU s-au obținut la copiii hipertensivi cu vârsta $>$ de 16 ani ($394,59 \pm 8,74$ μ mol/L), față de copiii hipertensivi cu vârsta $10 < 16$ ani ($365,58 \pm 10,95$ μ mol/L) ($p < 0,001$). Tendințe similare s-au constatat și la copiii normotensivi ($328,54 \pm 8,89$ μ mol/L vs $284,81 \pm 7,28$ μ mol/L), precum și în lotul martor ($234,32 \pm 8,31$ μ mol/L vs $204,00 \pm 5,96$ μ mol/L) ($p < 0,001$). Este de remarcat și faptul că 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 ($394,59 \pm 8,74$ vs $328,54 \pm 8,89$, $234,32 \pm 8,31$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$). Deși valorile AU s-au constatat mai elevate la fetițele cu vârsta > de 16 ani în toate loturile de cercetare, diferențele nu au fost și valide statistic ($p > 0,05$) (Tabelul 4.8).

Tabelul 4.8. Valorile serice ale acidului uric în funcție de lot, vârstă și gen

Acidul uric ($\mu\text{mol/L}$)		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
Vârsta	10<16 ani	52	365,58	10,95	58	284,81	7,28	25	204,00	5,96
	>16 ani	56	394,59	8,74	52	328,54	8,89	25	234,32	8,31
		$F_{\text{lot}}=123,49$, $p_{\text{lot}} < 0,001$; $F_{\text{vârstă}}=25,31$ $p_{\text{vârstă}} < 0,001$								
băieți	10<16 ani	28	369,21	16,57	30	279,70	7,03	13	204,85	10,14
	>16 ani	29	391,69	9,50	28	324,82	13,44	13	228,69	11,82
fetițe	10<16 ani	24	361,33	14,10	28	290,29	13,15	12	203,08	6,30
	>16 ani	27	397,70	15,17	24	332,88	11,43	12	240,42	11,92
		$F_{\text{lot}}=123,14$, $p_{\text{lot}} < 0,001$; $F_{\text{vârstă}}=25,24$, $p_{\text{vârstă}} < 0,001$; $F_{\text{gen}}=0,25$, $p_{\text{gen}} > 0,05$								

Tertilele acidului uric în funcție de indicii obezității, valorile tensionale și parametrii metabolici

Lotul copiilor hipertensivi. Stratificarea copiilor hipertensivi în tertile, în funcție de nivelul seric al AU și ajustarea pentru variabilele cercetate a relevat, că odată cu majorarea IMC și a CA a crescut ponderea copiilor cu nivele superioare ale AU. Astfel, 17,50% din copiii cu obezitate, în special abdominală, s-au încadrat în tertila I după nivelul AU, 22,50% - tertila II și 60,00% - tertila III ($\chi^2=20,568$; $p < 0,001$). Ponderea copiilor cu hipercolesterolemie, valori majorate de LDL-C și diminuate de HDL-C, de asemenea, a fost mai mare la un nivel seric mai înalt al AU. În consonanță cu creșterea valorilor serice ale AU a crescut și ponderea copiilor cu un nivel superior al insulinei serice ($\chi^2=26,844$; $p < 0,001$). Tendințe similare s-au constatat și pentru indicele HOMA IR ($\chi^2=32,080$; $p < 0,001$) (Tabelul A 2.18).

Lotul copiilor normotensivi. Deși copiii normotensivi s-au încadrat în tertile mai inferioare ale AU, ponderea celor cu obezitate, în special abdominală, la fel a crescut de la nivelul inferior al AU spre cel superior (tertila I - 4,17%, tertila II - 12,50%, tertila III - 83,33%) ($\chi^2=34,304$; $p < 0,001$). Frecvența dislipidemiilor, de asemenea, s-a postat veridic mai înaltă la valori superioare ale AU. Totodată, în unison cu creșterea valorilor insulinei serice și indicelui HOMA IR, a crescut și ponderea copiilor cu valori superioare ale AU. Astfel, 69,23% din copiii cu valorile insulinei serice > de 20 $\mu\text{U/ml}$ s-au încadrat în tertila III a AU, față de 7,69% - tertila I. Tendințe similare s-au relevat și pentru indicele HOMA IR. Ponderea copiilor cu cele mai

înalte valori ale acestui indice ($>3,5$), a fost mai mare printre copiii cu un nivel superior al AU (tertila III - 63,41%), față de nivelul inferior (I-14,63%) ($\chi^2=30,188$; $p<0,001$) (Tabelul A 2.19).

Putem conchide, că stratificarea copiilor din loturile cercetate separat în tertile, în funcție de nivelul seric al AU și ajustarea pentru variabilele cercetate a relevat că, deși copiii normotensivi sau încadrat în tertile mai inferioare ale AU, față de copiii hipertensivi, ponderea celor cu obezitate abdominală, dislipidemie, hiperinsulinemie/insulinorezistență, s-a postat mai mare la un nivel superior al AU în ambele loturi de cercetare.

Relațiile dintre nivelul 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 ($430,5\pm 14,05$ $\mu\text{mol/l}$), comparativ cu 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 valorile constatate la copiii normotensivi și lotului 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 la copii, am constatat la copiii hipertensivi, 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- $327,9\pm 25,45$ $\mu\text{mol/l}$), comparativ cu copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost valide statistic ($p<0,001$). 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 dețin 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 lotului martor. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic ($p<0,001$).

La analiza relațiilor 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 față de 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 au înregistrat și copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo sau heterozigote după alela C (CC- $417,2\pm 18,86$; AC- $403,1\pm 12,55$ vs AA- $330,8\pm 22,95$ $\mu\text{mol/l}$), comparativ cu copiii normotensivi și lotului 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 copiii tații cărora au avut genotipurile 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 veridice statistic ($p<0,001$).

Cât privește relația dintre polimorfismul genei NOS₃ Asp298Glu cu 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±24,89 vs 391,1±10,76 369,4±46,84 μmol/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). Un nivel mai înalt al AU s-a diagnosticat și la copiii hipertensivi, mamele cărora au fost homo sau heterozigote după alela G (GG-400,8±23,19 și AG-400,4±12,13 μmol/l), față de copiii normotensivi și lotului martor, mamele cărora au deținut genotipuri similare. Diferențele intergenotipice și de lot au fost concludente statistic (p<0,001). Tendințe similare s-au observat și la copiii hipertensivi, tații cărora au deținut genotipul GG (441,7±27,04 μmol/l). Diferențele intergenotipice și de lot au avut, de asemenea, veridicitate statistică (p<0,001) (Tabelul A 2.20).

4.6. Concluzie capitolul 4

1. Copiii care au asociat la supraponderabilitate sau obezitate valori majorate ale tensiunii arteriale s-au remarcat față de copiii normotensivi prin dereglări mai importante în metabolismul lipidic. Acestea au fost predominante de hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie și de hipo-HDL colesterolemie.
2. Valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR, în studiul efectuat, au crescut cu vârsta, gradul obezității, în special abdominale, obținându-se cele mai elevate la fetițele hipertensive cu vârsta mai mare de 16 ani. Ponderea mai mare a hiperinsulinemiei și insulinorezistenței la copiii hipertensivi supraponderali/obezi, precum și corelația directă a acestora cu valorile tensionale, denotă faptul că hiperinsulinemia/insulinorezistența reprezintă verigi patogenice în relația dintre obezitate și HTA.
3. Nivelul seric al leptinei a crescut, în timp ce, valorile adiponectinei au scăzut cu vârsta, ambele fiind influențate de gradul/tipul obezității și valorile tensionale. Leptina s-a atestat mai elevată la fetițe, iar adiponectina s-a consemnat fără diferențe semnificative de gen. Adiponectina s-a corelat negativ cu markerii inflamației sistemice, ceea ce sugerează că hipoadiponectinemia contribui la dezvoltarea unei inflamații subclinice la copiii supraponderali și obezi, se implică în modularea nivelelor serice ale markerilor proinflamatorii și se manifestă ca o potențială legătură între adipozitate, inflamație și HTA.
4. Creșterea nivelului seric de leptină și descreșterea celui de adiponectină de la tertila inferioară spre cea superioară a asociat, în cercetarea efectuată, o pondere mai mare a copiilor supraponderali și obezi, atât hipertensivi, cât și normotensivi, care au prezentat dislipidemie, hiperinsulinemie/insulinorezistență, ceea ce indică că aceste adipokine se pot

utiliza drept biomarkeri pentru identificarea copiilor cu risc pentru eventuale dereglări metabolice.

5. Copiii supraponderali și obezi atât hipertensivi, cât și normotensivi au prezentat valori mai elevate ale acidului uric, comparativ cu lotul martor, însă cele mai înalte valori s-au obținut la copiii hipertensivi. Ponderea copiilor cu obezitate abdominală, valori elevate ale insulinei serice, indicelui HOMA IR și dislipidemie - s-a postat mai mare la un nivel superior al acidului uric (tertila III), atât la copiii supraponderali/obezi hipertensivi, cât și normotensivi.
6. 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 cele mai înalte valori serice ale acidului uric, markerilor proinflamatorii, leptinei și cu cele mai mici valori ale adiponectinei.

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*)

Aplicând criteriile consensului IDF (2007), recomandate pentru diagnosticul SM la copii, am constatat, că din 218 copii supraponderali și obezi, cu vârsta de 10-18 ani (lot general de cercetare) - 46 (21,10%) copii au întrunit criterii pentru SM. Combinațiile de caracteristici clinice ale SM au fost: 1 (2,17%) copil a asociat la $CA \geq$ percentila 90th - HTA și majorarea GB; 2 (4,35%) copii - diminuarea HDL-C și majorarea GB; 13 (28,26%) copii - diminuarea HDL-C și HTA; 2 (4,35%) copii - diminuarea HDL-C, HTA și majorarea GB; 1 (2,17%) copil a asociat elevarea serică a TG și a GB; 5 (10,87%) copii - HTA și hipertrigliceridemie; 2 (4,35%) copii - HTA, majorarea TG și a GB; 3 (6,52%) copii - majorarea TG și diminuarea HDL-C; 1 (2,17%) copil - majorarea TG, GB și diminuarea HDL-C; 14 (30,43%) copii - majorarea TG, diminuarea HDL-C și HTA; iar 2 (4,35%) copii au asociat toți cei 4 factori de risc - HTA, majorarea GB, TG și diminuarea HDL-C.

5.2. Analiza factorilor de risc comportamentali

S-a analizat gradul de sedentarism (practicarea gimnasticii matinale, participarea la orele de cultură fizică și sport, efortul fizic exercitat zilnic, timpul petrecut în fața TV/calculator), ancheta nutrițională, nocivitățile familiale și ale copilului. S-a constatat o pondere mai mare a copiilor cu SM, care nu practică gimnastica matinală (95,65 vs 76,16%; $p < 0,01$). De asemenea, mai mulți copii cu SM nu participă la orele de cultură fizică și sport (52,17 vs 20,35%; $p < 0,001$). Ponderea copiilor care postează în timpul liber la calculator/televizor este mare în ambele loturi de cercetate. Dedică mai puțin de 2 ore în zi calculatorului/TV numai 4,35% din copiii cu SM și 6,98% din cei fără SM, 2-4 ore - 56,52% din copiii cu SM, față de 61,05% din copiii fără SM, iar mai mult de 4 ore în zi - 39,13% din copiii cu SM, față de 31,98% din cei fără SM ($p > 0,05$). Se implică în diverse activități dinamice în timpul liber (frecventează secții sportive, practică sport neprofesional, dansuri *etc.*) numai 4,35% din copiii cu SM și 12,79% din cei fără SM ($p > 0,05$).

Rezultatele obținute în urma anchetei nutriționale se înscriu în tendința constatată la nivel mondial în alimentația copiilor. Alimentația copiilor, din ambele loturi de cercetare, a fost nesănătoasă, caracterizată prin aport caloric crescut, reducerea marcantă a aportului de legume și fructe, cereale, carne, pește, produse lactate și creșterea consumului de produse tip „*fast food*”, dulciuri și băuturi carbogazificate ($p > 0,05$). Orarul meselor a fost nesistematizat, majoritatea copiilor, fără diferențe semnificative între loturi, au raportat 1-2 prize alimentare în zi ($p > 0,05$). 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 excesului salin (sărarea bucatelor înainte de a le gusta), care s-a consemnat cu predilecție la copiii cu SM ($\chi^2=26,22$; $p<0,001$). De asemenea, copiii fumători 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 copii 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 ($p>0,05$). Consumă rar alcool 13,04% din copiii cu SM și 4,65% din cei fără SM ($\chi^2=4,254$; $p<0,05$).

Fiind analizate nocivitățile familiale, am constatat prezența stresului cronic mai frecvent 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, de asemenea, s-a consemnat mai frecvent la copiii cu SM (47,83 vs 16,28%; $\chi^2=20,435$, $p<0,001$). Pentru consumul de alcool în familie, nu s-au înregistrat diferențe importante din punct de vedere statistic între loturile analizate ($p>0,05$). În schimb, un număr mare de copii (43,48% cu SM vs 26,74% fără SM) sunt victima fumatului pasiv în mediul familial, deoarece fumează în preajma copilului un părinte, ambii părinți sau un alt membru al familiei ($\chi^2=4,815$ $p<0,05$). 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

Distribuția comparativă a copiilor, în funcție de termenul de gestație, a consemnat că 36,61% din copiii cu SM, față de 8,82% din copiii fără SM s-au născut prematur, iar 6,52% din copiii cu SM, față de 13,95% din copiii fără SM s-au născut postmatur. La termen s-au născut 60,87% din copiii cu SM și 77,33% din copiii fără SM ($\chi^2=17,999$; $p<0,001$) (Figura 5.1).

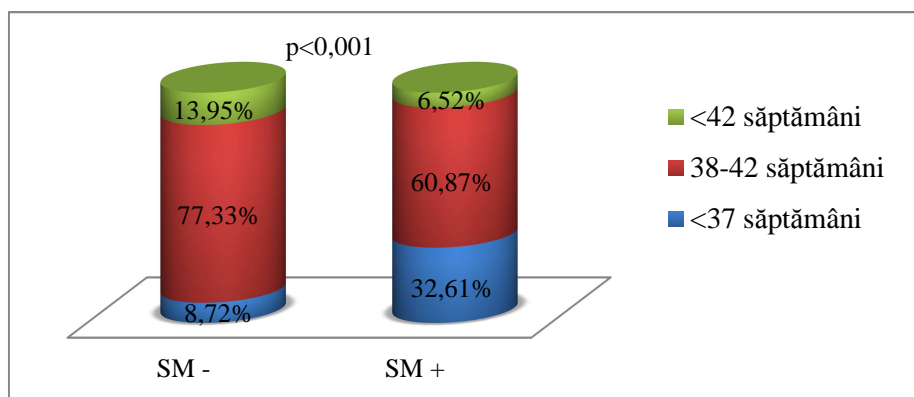


Fig. 5.1. Caracteristica comparativă a loturile de cercetare în funcție de termenul de gestație

Extremele de greutate la naștere - reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a SM. În cercetarea efectuată majoritatea copiilor, din ambele loturi, s-au

încadrat în intervalul greutateii normale la naștere (fără SM - $3109,53 \pm 38,06$ g vs cu SM - $2886,52 \pm 81,26$ g; $p < 0,05$). De remarcat faptul că 32,61% din copiii cu SM și doar 8,72% din copiii fără SM au avut o masă < de 2500 g la naștere. Ponderea copiilor cu masa > de 4000 g a fost de 2,17% printre cei cu SM și de 6,89% printre cei fără SM ($\chi^2 = 19,658$; $p < 0,01$) (Figura 5.2).

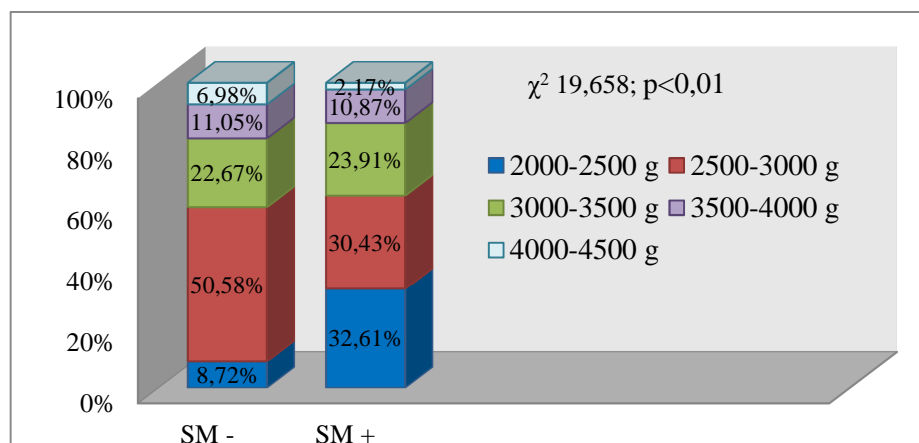


Fig. 5.2. Caracteristica comparată a loturile de cercetare în funcție de greutatea la naștere

Pentru alimentația naturală, precum și pentru dezvoltarea fizică în primul an de viață, nu s-au constatat diferențe semnificative între loturile comparate ($p > 0,05$).

5.4. Estimarea impactului factorului ereditar

Anamneza heredo-familială. Pe punctul de povară ereditară a pacienților 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 din punct de vedere statistic între loturile comparate referitor la anamneza heredo-familială pentru infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, DZ tip II, obezitate, exceptând istoricului familial de HTA ($\chi^2 = 9,856$; $p < 0,05$).

Relaționarea polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ cu sindromul metabolic

Polimorfismul genelor de interes s-a cercetat la 120 copii supraponderali/obezi și părinții naturali ai acestora. Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei au relevat o acumulare preferențială ($\chi^2 = 26,421$; $p < 0,001$) a genotipului DD la copiii cu SM (DD-70,97% vs ID-29,03%), iar a genotipul ID la cei fără SM (ID-61,80% vs DD-21,35%, II-16,85%). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile DD (41,94%) și ID (48,39%), față de genotipul II (9,68%). Iar la mamele copiilor fără SM mai frecvent s-a atestat genotipul ID (60,67%), față de genotipurile DD (14,6%) și II (24,72%). Aceste diferențe au avut veridicitate statistică ($\chi^2 = 11,026$; $p < 0,01$). Însă,

repartiția genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D la tați s-a atestat fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166 s-au distribuit astfel: AA-3,23%, CC-51,61%, AC-45,16% - la copiii cu SM și AA-19,10%, CC-21,35%, AC-59,55% - la copiii fără SM, fiind atestată o acumulare preferențială a genotipului CC la copiii cu SM, iar a genotipului AC - la copiii fără SM ($\chi^2 = 11,936$; $p < 0,01$). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile AC (64,52%) și CC (29,03%) vs AA (6,45%), de vreme ce, la mamele copiilor fără SM - genotipurile AC (55,06%) și AA (32,58%) vs CC (12,36%) ($\chi^2 = 10,271$; $p < 0,01$). Diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic ($p > 0,05$) (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Frecvența genotipurilor genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copii și părinți în funcție de loturile cercetate

Genele			Supraponderali/obezi (N=120)				χ^2	p
			fără SM N=89		cu SM N=31			
			N	%	N	%		
ECA I/D	copil	DD	19	21,35	22	70,97	26,421	<0,001
		II	15	16,85	-	-		
		ID	55	61,80	9	29,03		
	mamă	DD	13	14,61	13	41,94	11,026	<0,01
		II	22	24,72	3	9,68		
		ID	54	60,67	15	48,39		
	tată	DD	16	17,98	8	25,81	3,111	>0,05
		II	17	19,10	2	6,45		
		ID	56	62,92	21	67,74		
AGTR1 A/C	copil	AA	17	19,10	1	3,23	11,936	<0,01
		CC	19	21,35	16	51,61		
		AC	53	59,55	14	45,16		
	mamă	AA	29	32,58	2	6,45	10,271	<0,01
		CC	11	12,36	9	29,03		
		AC	49	55,06	20	64,52		
	tată	AA	11	12,36	3	9,68	0,200	>0,05
		CC	10	11,24	4	12,90		
		AC	68	76,40	24	77,42		
NOS ₃ A/G	copil	GG	13	14,61	9	29,03	3,764	>0,05
		AA	12	13,48	2	6,45		
		AG	64	71,91	20	64,52		
	mamă	GG	11	12,36	11	35,48	10,750	<0,01
		AA	17	19,10	1	3,23		
		AG	61	68,54	19	61,29		
	tată	GG	5	5,62	6	19,35	5,651	>0,05
		AA	12	13,48	5	16,13		
		AG	72	80,90	20	64,52		

Repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS₃ Asp298Glu, în loturile cercetate, s-a constatat fără discrepanțe statistice ($p > 0,05$). Tendințe similare s-au consemnat și în raport cu polimorfismul genei de interes detectat la tați ($p > 0,05$). Mamele copiilor cu SM au deținut mai frecvent genotipurile AG (61,29%) și GG (35,48%) vs AA (3,23%), iar mamele copiilor fără SM - genotipul AG (68,54%) vs AA-19,10% și GG-12,36% ($\chi^2=10,750$; $p < 0,05$) (Tabelul 5.1).

5.5. Caracteristica componentelor sindromului metabolic

Obezitatea. Vârsta medie de debut a excesului de greutate la copiii cu SM a fost de $8,89 \pm 0,57$ ani, 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 ($p > 0,05$; figura 5.3).

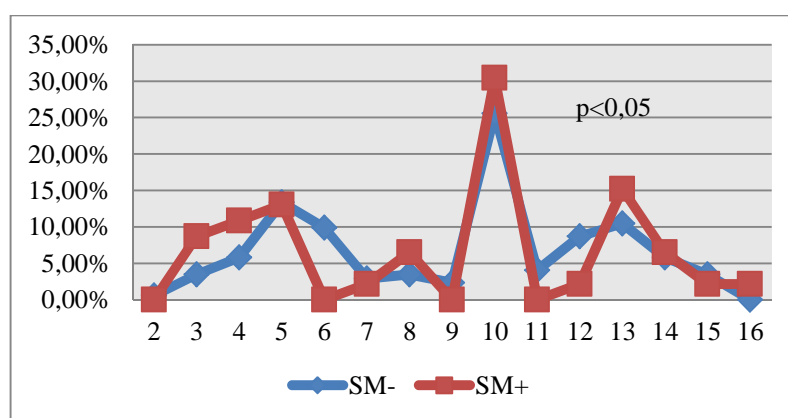


Fig. 5.3. Prezentarea comparativă a loturilor de cercetare în funcție de vârsta de debut a excesului ponderal (ani)

Cât privește durata excesului de greutate, copiii din loturile de cercetare s-au repartizat astfel: 1-3ani - 33,14% SM (-) vs 21,74% SM (+); 4-6 ani - 44,19% SM (-) vs 28,26% SM (+); 7-10 ani - 18,60% SM (-) vs 36,96% SM (+); 11-13 ani - 4,07% SM (-) vs 13,04% SM (+). Prin urmare, ponderea copiilor cu o vechime mai mare a excesului de greutate (11-13 ani) a fost mai mare printre cei cu SM, diferențe fiind concludente statistic ($\chi^2=14,129$; $p < 0,01$; figura 5.4).

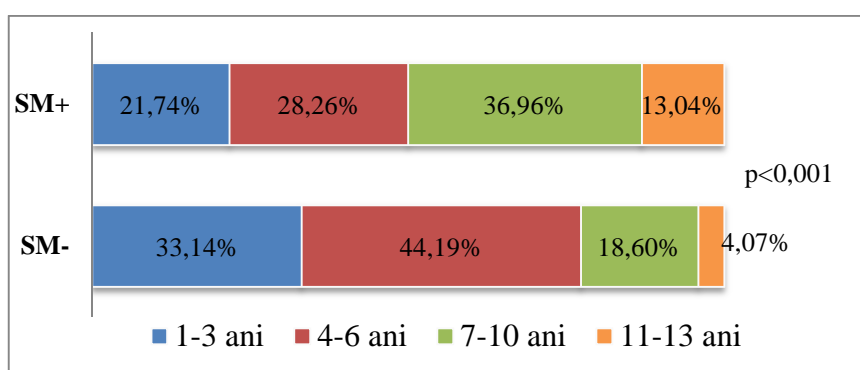


Fig. 5.4. Prezentarea comparată a loturilor de cercetare în funcție de vechimea excesului ponderal

Copiii cu SM s-au deosebit statistic și printr-un grad mai avansat de obezitate (masa - 96,15±2,634 kg; IMC - 33,43±0,819; CA - 104,28±1,623 cm), față de copiii fără SM (masa - 74,53±0,925 kg; IMC - 27,98±0,151, CA - 87,06±0,728 cm). Prevalența obezității de tip abdominal, o componentă centrală a SM în definiția IDF și un factor de risc independent al complicațiilor cardiovasculare, s-a diagnosticat în populația studiată prin metoda percentilică (CA ≥ percentila 90th) la 84,78% din copiii cu SM și la 14,53% din copiii fără SM ($\chi^2=86,359$; $p<0,001$). Aplicând criteriile IDF (anul 2007), care recomandă stabilirea diagnosticului de obezitate abdominală la copiii cu vârsta 10<16 ani la o CA ≥ percentila 90th, iar pentru copiii cu vârsta > 16 ani - când CA > de 94 cm la băieți și > de 80 cm la fetețe, am constatat că 100% din copiii cu SM și 20,35% din cei fără SM au avut obezitate abdominală ($\chi^2=98,610$; $p<0,001$) (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Prezentarea comparativă a loturilor de cercetare în funcție de circumferința abdomenului

Circumferința abdomenului		Supraponderali/obezi (N=218)				χ^2	p
		fără SM (N=46)		cu SM (N=172)			
		N	%	N	%		
Metoda percentilică	<90 th	147	85,47	7	15,22	86,359	<0,001
	≥ 90 th	25	14,53	39	84,78		
IDF (2007)	norma	137	79,65	-	-	98,610	<0,001
	majorată	35	20,35	46	100,0		

Analiza corelativă a stabilit o relație, semnificativă statistic, de ordin negativ între 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 ($r=+0,46$; $p<0,001$) și GB ($r=+0,41$; $p<0,001$). Prezintă interes și corelația pozitivă între IMC cu valorile TAS ($r=+0,38$; $p<0,001$) și TAD ($r=+0,25$; $p<0,001$), ambele semnificative statistic (Tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Corelațiile IMC și CA cu parametrii metabolici și valorile tensionale

Variabile		TAS	TAD	GB	C-T	LDL-C	TG	HDL-C
IMC	r	+0,38	+0,25	+0,41	+0,33	+0,51	+0,46	- 0,55
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CA	r	+0,51	+0,51	+0,25	+0,45	+0,51	+0,46	-0,55
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Notă: TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică, GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului

Analiza corelativă a pus în evidență și o interrelație pozitivă, semnificativ statistică, între CA 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

($r=+0,25$, $p<0,001$), valorile TAS ($r=+0,51$; $p<0,001$), TAD ($r=+0,51$; $p<0,001$), paralel cu o legătură de sens invers cu nivelul HDL-C ($r=-0,55$; $p<0,001$) (Tabelul 5.3).

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 15 ani - 23,19%. Maxima de vârf a debutului HTA la copiii cu SM a fost la vârsta de 13 ani - 23,08% și 16 ani - 23,08% ($\chi^2=17,580$; $p<0,05$) (Fig. 5.5).

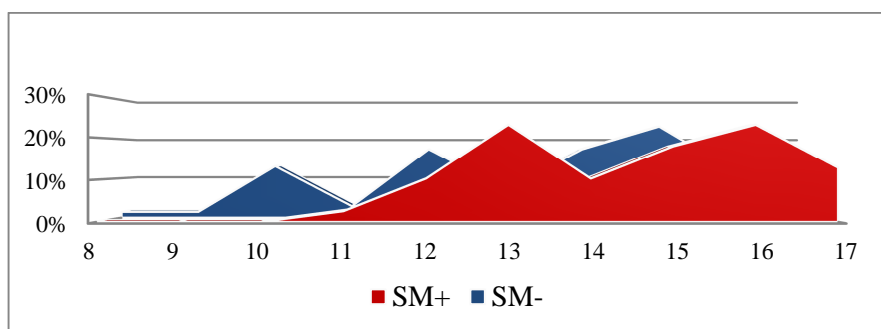


Fig. 5.5. Caracteristica comparată a loturilor de cercetare în funcție de debutul hipertensiunii arteriale (ani)

Valorile TAS au arătat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu vârsta ($r=+0,40$; $p<0,001$), IMC ($r=+0,38$; $p<0,001$), CA ($r=+0,51$; $p<0,001$), valorile C-T ($r=+0,38$, $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,41$; $p<0,001$), TG ($r=+0,30$; $p<0,001$), GB ($r=+0,13$; $p<0,05$) și una negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,39$; $p<0,001$) (Figura 5.6).

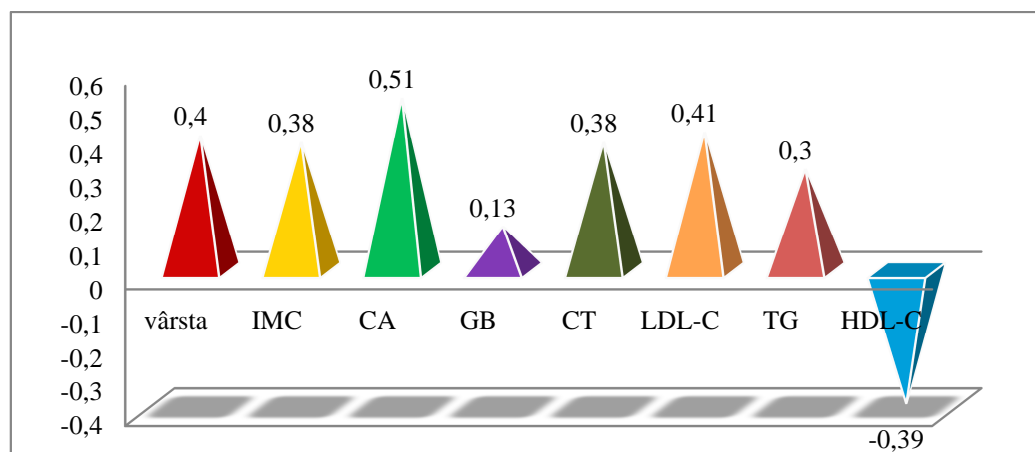


Fig.5.6. Corelații între valorile tensiunii arteriale cu vârsta, parametrii antropometrici și metabolici

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, GB - glicemia bazală, C-T – colesterol total, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă

Diverse acuze la internare au prezentat 69 (40,12%) din copiii fără SM și 36 (78,26%) din cei cu SM ($\chi^2=21,151$; $p<0,001$). Cefalee s-a constatat la 59 (34,30%) din copiii fără SM și la 31

(67,39%) din cei cu SM ($\chi^2=16,393$; $p<0,001$). Vertijuri au invocat 52 (30,23%) copii fără SM și 26 (56,52%) copii cu SM ($\chi^2=10,916$; $p<0,01$). Cardialgii s-au constatat la 33 (19,19%) copii fără SM și la 17 (36,96%) copii cu SM ($\chi^2=6,484$; $p<0,05$). Epistaxis au avut 23 (13,37%) copii fără SM și 13 (28,26%) copii cu SM ($\chi^2=5,836$; $p<0,05$). Bufeuri de căldură au menționat 6 (3,49%) copii fără SM și 5 (10,87%) copii cu SM ($\chi^2=4,127$; $p<0,05$). Nausee au acuzat 20 (11,63%) copii fără SM și 17 (36,96%) copii cu SM ($\chi^2=16,393$; $p<0,001$). Vome au relatat 9 (5,23%) copii fără SM și 6 (13,04%) copii cu SM ($\chi^2=3,456$; $p>0,05$). Lipotimii au menționat 9 (5,23%) copii fără SM și 4 (8,70%) copii cu SM ($\chi^2=0,776$; $p>0,05$). Acufene au invocat 20 (11,63%) copii fără SM și 12 (26,09%) copiii cu SM ($\chi^2=6,058$; $p<0,05$). Cele mai relevante acuze relatate de copii în raport cu loturile cercetate sunt reflectate în figura 5.7.

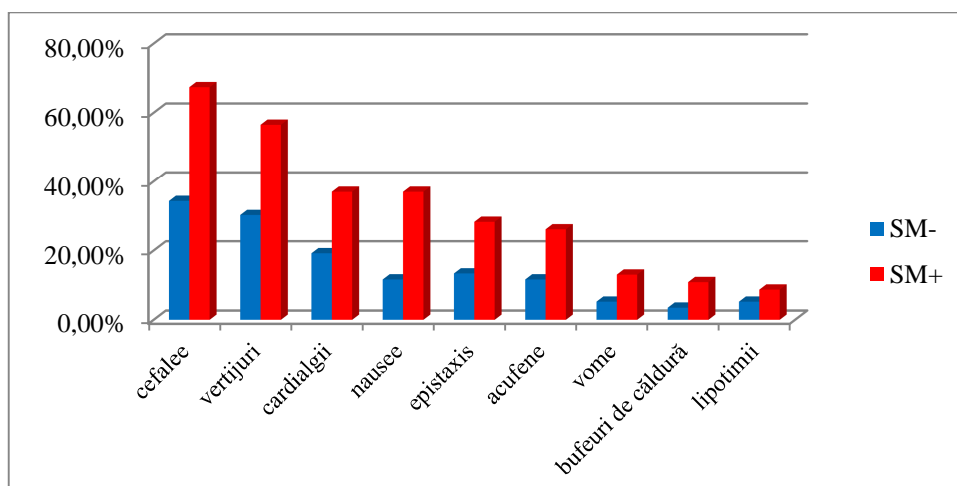


Fig. 5.7. Caracteristica clinică a loturilor cercetate

Dereglările metabolismului lipidic. Copiii cu SM s-au deosebit veridic față de copiii fără SM prin valori mai elevate ale tuturor parametrilor cercetați: 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; $p<0,01$). Totodată, copiii cu SM s-au remarcat față de copiii fără SM printr-un nivel mai mic al valorilor de HDL-C ($1,12\pm 0,03$ vs $1,42\pm 0,02$ mmol/l; $p<0,001$) (Figura 5.8).

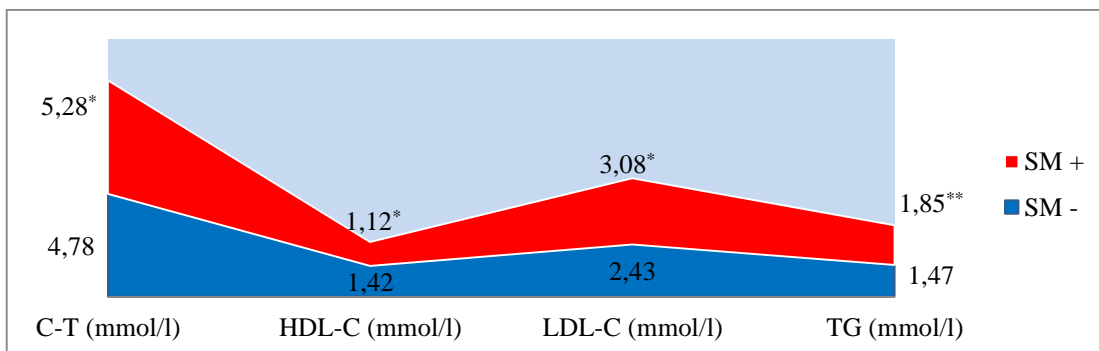


Fig. 5.8. Parametrii metabolismului lipidic în funcție de loturile studiate

Notă: * $p<0,001$, ** $p<0,001$

Ponderea dislipidemiilor înregistrate, de asemenea, s-a postat mai mare la copiii diagnosticați cu SM, față de cei fără SM și a fost reprezentată de: hipercolesterolemie (60,87 vs 31,40%; $p < 0,01$); majorarea valorilor de LDL-C (26,09 vs 13,37%; $p < 0,001$); hipertrigliceridemie (60,87 vs 16,86%; $p < 0,001$) și valori $<$ de 1,03 mmol/l ale HDL-C (36,96 vs 6,98%; $p < 0,001$) (Tabelul 5.4). Considerând drept valori diminuate ale HDL-C cele $<$ de 1,03 mmol/l, atât pentru băieți, cât și pentru fete la categoria de vârstă 10<16 ani, iar pentru vârstă $>$ de 16 ani pentru băieți - valori $<$ de 1,03 mmol/l, iar pentru fete - $<$ de 1,29 mmol/l (*recomandările IDF, 2007*), am obținut o pondere mai mare a copiilor cu valori diminuate ale HDL-C (80,43% cu SM vs 17,44% fără SM; $\chi^2=67,651$, $p < 0,001$).

Tabelul 5.4. Analiza comparativă a dislipidemiilor în funcție de loturile cercetate

Variabile		Supraponderali sau obezi (N=218)				χ^2	p
		fără SM		cu SM			
		N	%	N	%		
C-T	$< 5,20$ mmol/l*	118	68,60	18	39,13	13,436	$< 0,001$
	$\geq 5,20$ mmol/l	54	31,40	28	60,87		
LDL -C	$< 3,36$ mmol/l*	149	86,63	34	73,91	4,354	$< 0,05$
	$\geq 3,36$ mmol/l	23	13,37	12	26,09		
HDL-C	$\geq 1,03$ mmol/l*	160	93,02	29	63,04	28,284	$< 0,001$
	$< 1,03$ mmol/l	12	6,98	17	36,96		
TG	$< 1,70$ mmol/l*	143	83,14	18	39,13	36,402	$< 0,001$
	$\geq 1,70$ mmol/l	29	16,86	28	60,87		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; *Sursa normative [336].

Dereglările metabolismului glucidic. Hiperinsulinemia/insulinorezistența. La adult, pentru evaluarea tulburărilor de metabolism glucidic, a insulinorezistenței și a intoleranței la glucoză, sunt acceptate atât glicemia á jeun, TTGO, insulinemia á jeun, cât și alte metode de evidențiere a insulinorezistenței, în funcție de definiție. Studiile existente la copii au demonstrat, că hiperinsulinemia á jeun precede modificările glicemiei, glicemia fiind un indicator tardiv al modificărilor de metabolism glucidic, de aceea la copil este recomandabil de utilizat insulinemia á jeun, ca indicator timpuriu al posibilei apariții a factorilor de risc pe termen lung [340].

În cercetarea efectuată, valoarea medie a glucozei á jeun s-a obținut în limitele normativelor de vârstă, în ambele loturi de cercetare, însă copiii cu SM au avut valori mai elevate, față de cei fără SM ($4,99 \pm 0,11$ vs $4,61 \pm 0,05$ mmol/l; $p < 0,01$). Considerând drept normale valorile glicemiei á jeun $<$ de 5,60 mmol/l am constatat, că 23,91% din copiii cu SM, față de 7,56% din cei fără SM au prezentat o GB modificată ($\chi^2=9,909$; $p < 0,01$). TTGO s-a obținut în limitele normativelor de vârstă acceptate la copii [335]. Valoarea medie a insulinei serice s-a obținut mai înaltă la copiii cu SM, față de cei fără SM ($31,26 \pm 2,22$ vs $16,71 \pm 0,65$

$\mu\text{U/ml}$; $p < 0,001$). Indicele HOMA IR, care reprezintă modelul homeostatic de evaluare indirectă a rezistenței la insulină, de asemenea, s-a înregistrat mai înalt la copiii diagnosticați cu SM, față de copiii fără SM ($6,91 \pm 0,52$ vs $3,43 \pm 0,14$; $p < 0,001$) (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Parametrii metabolismului glucidic în funcție de loturile studiate

Variabile	Supraponderali/obezi (N=218)						p
	SM –			SM+			
	N	M	m	N	M	m	
Glucemia á jeun (mmol/l)	172	4,61	0,050	46	4,99	0,113	<0,01
Glicemia peste 1oră	172	5,41	0,061	46	5,79	0,124	<0,01
Glicemia peste 2 ore	172	4,33	0,039	46	4,58	0,086	<0,01
Insulina serică ($\mu\text{U/ml}$)	172	16,71	0,648	46	31,26	2,224	<0,001
HOMA IR	172	3,43	0,141	46	6,91	0,517	<0,001

Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC ($r = +0,58$, CA ($r = +0,65$), valorile C-T ($r = +0,37$), LDL-C ($r = +0,42$), TG ($r = +0,42$), GB ($r = +0,23$), TAS ($r = +0,48$; $p < 0,001$) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r = -0,48$; $p < 0,001$). Aceiași tendință s-a depistat și pentru indicele HOMA IR - o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r = -0,49$) și una pozitivă cu IMC ($r = +0,63$), CA ($r = +0,65$), TAS ($r = +0,45$; $p < 0,001$), valorile C-T ($r = +0,37$), LDL-C ($r = +0,45$), TG ($r = +0,45$), GB ($r = +0,46$) (Tabelul 5.6).

Tabelul 5.6. Corelația insulinei serice și a indicelui HOMA IR cu parametrii metabolici și valorile tensionale

Variabile		IMC	CA	TAS	GB	C-T	LDL-C	TG	HDL-C
Insulina	r	+0,58	+0,65	+0,48	+0,23	+0,37	+0,42	+0,42	-0,48
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
HOMA IR	r	+0,63	+0,65	+0,45	+0,46	+0,37	+0,45	+0,45	-0,49
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, TAS - tensiunea arterială sistolică, GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă TG - trigliceride

Deși valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au postat veridic mai înalte la copiii cu SM, unele persoane fără SM pot avea valori mai elevate ale acestor parametri și, invers, unele persoanele cu SM pot avea valori mai mici. Apare întrebarea: care din acești copii prezintă un risc metabolic mai mare? Pentru a da răspuns la această întrebare am analizat separat în interiorul fiecărui lot (cu SM și fără SM), asociația dintre diferite nivele ale insulinei serice și HOMA IR cu parametrii antropometrici, metabolici și valorile tensionale.

Lotul copiilor fără SM. Cu creșterea gradului de obezitate a crescut ponderea copiilor cu valori majorate ale insulinei serice. Un nivel seric normal al insulinei ($< 15 \mu\text{U/mL}$) au avut 4,00% din copiii obezi și 46,26% din cei supraponderali. Valori majorate ale insulinei serice

(>20 $\mu\text{U/mL}$) au fost înregistrate la 20,41% din copiii supraponderali și la 60,0% din cei obezi ($\chi^2=22,358$; $p<0,001$). Tipul de obezitate, de asemenea, a influențat veridic nivelul seric al insulinei, deoarece 40,0% din copiii diagnosticați cu obezitate abdominală au avut un nivel *borderline* al acesteia (15-20 $\mu\text{U/mL}$), iar 60,0% - valori majorate ($\chi^2=24,878$; $p<0,001$). Printre copii hipertensivi la 23,19% s-au obținut valori normale ale insulinei serice, la 43,48% - *borderline*, iar la 33,33% - valori majorate ($\chi^2=13,748$; $p<0,01$). De asemenea, cu creșterea nivelului seric al insulinei a crescut ponderea diferitor forme de dislipidemii. Printre copiii cu valori majorate de C-T - 9,26% au avut un nivel normal al insulinei serice, 40,74% - un nivel *borderline*, iar 50,0% - un nivel majorat al acesteia ($\chi^2=36,927$; $p<0,001$). Cu majorarea nivelului seric al insulinei a crescut și ponderea copiilor diagnosticați cu valorile HDL-C diminuate: 13,33% dintre aceștia au avut valori normale ale insulinei serice, 46,67% - un nivel *borderline*, iar 40,00% - valori majorate ($\chi^2=10,963$; $p<0,01$). Un nivel seric superior al insulinei a fost atins și de către 52,17% din copiii cu valori majorate ale LDL-C ($\chi^2=13,630$; $p<0,01$) și de către 51,72% din copiii diagnosticați cu hipertrigliceridemie ($\chi^2=21,678$, $p<0,001$) (Tabelul A 2.21). Tendințe similare s-au consemnat și pentru valorile indicelui HOMA IR. Cu creșterea acestui indice, a crescut ponderea copiilor, care au prezentat obezitate abdominală, HTA și dislipidemii. Astfel, un indice HOMA IR mai mic de 2,5 s-a observat doar la 4% din copiii cu obezitate abdominală, pe când la 80,00% dintre aceștia s-a înregistrat o valoare a acestui indice mai mare de 3,5 ($\chi^2=17,297$; $p<0,001$). Printre copiii hipertensivi - 23,19% au avut indicele HOMA IR cuprins între 2,5-3,5, iar la 57,97% - a depășit valoarea 3,5 ($\chi^2=14,106$; $p<0,001$). Un indice HOMA IR mai mare de 3,5 a fost diagnosticat și la 76,92% din copiii cu GB modificată, la 72,22% din copiii cu C-T majorat, la 78,26% din copii cu LDL-C majorat, la 72,41% din copiii cu TG majorate și la 76,67% din copiii cu valorile HDL-C diminuate (Tabelul A 2.22).

Lotul copiilor cu SM. Mai mulți copiii obezi, în special cu obezitate abdominală, au avut un nivel majorat al insulinei serice (94,87%), față de copiii supraponderali (42,86%) ($\chi^2=18,290$; $p<0,001$). Printre copiii hipertensivi, 7,69% au avut un nivel *borderline* al insulinei serice și 92,31% - valori majorate. Iar printre copiii normotensivi - 14,29% s-au prezentat cu valori normale; 28,57% - *borderline* și 57,14% - majorate ($\chi^2=8,796$; $p<0,05$). Toți copiii hipertensivi (100,0%) și 85,71% din cei normotensivi au avut un indice HOMA IR superior ($p<0,05$). Cât privește relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu variabilele metabolismului lipidic - nu s-au obiectivat diferențe semnificativ statistice, la majoritatea copiilor, atât cu valori normale, cât și majorate ale parametrilor analizați, s-au diagnosticat valori supranormative ale insulinei și indicelui HOMA IR ($p>0,05$) (Tabelul A 2.23 și A 2.24).

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

Un nivel seric mai înalt al AU au prezentat copiii diagnosticați cu SM, față de copiii fără SM ($413,11 \pm 9,385$ vs $323,88 \pm 5,375$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). În încercarea de a stabili relația între nivelul AU cu indicii obezității, parametrii metabolici și valorile tensionale, loturile de cercetare (separat) s-au stratificat în tertile în funcție de nivelul seric al acestuia.

Lotul copiilor fără SM. Cu creșterea gradului de obezitate a crescut ponderea copiilor de la tertila I a AU spre tertila III. Astfel, numai 34,69% din copiii supraponderali au avut un nivel superior al AU (tertila III), iar printre persoanele obeze - 4,00% copii s-au încadrat în tertila I după nivelul AU, 16,00% - tertila II, iar 80,00% - tertila III ($\chi^2=18,414$; $p < 0,001$). Ponderea copiilor cu obezitate abdominală a fost, de asemenea, în creștere de la tertila I a AU (4,00%) spre tertila III (76,00%) ($\chi^2=15,179$; $p < 0,01$). Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi: 8,70% dintre aceștia au avut valorile AU încadrabile în tertila I, 24,64% - tertila II, iar 66,67% - tertila III ($\chi^2=32,303$; $p < 0,001$). Urmărind relația dintre tertilele AU și diverse forme de dislipidemii, am constatat creșterea frecvenței acestora cu creșterea tertilei AU. Printre copiii cu C-T majorat 9,26% au avut un nivel inferior al AU (tertila I) și 62,96% - un nivel superior (tertila III) ($\chi^2=16,908$; $p < 0,001$). Tendințe similare s-au conturat și pentru copiii cu valori majorate ale LDL-C (8,70% - tertila I vs 65,22% - tertila III; $\chi^2=6,764$; $p < 0,05$). În consonanță cu creșterea tertilei AU a crescut veridic și ponderea copiilor diagnosticați cu hiperinsulinemie/insulinorezistență ($p < 0,001$). Cu referire la valorile GB, TG și HDL-C, raportate la tertilele pentru AU – nu au existat diferențe importante din punct de vedere statistic (Tabelul A 2.25).

Lotul copiilor cu SM. La analiza relației dintre tertilele AU cu indicii obezității, valorile tensionale și variabilele metabolismului glucidic și lipidic analizate - nu s-au dedus diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$), excepție fiind nivelul TG serice ($p > 0,05$). Un nivel superior al AU (tertila III) au prezentat 39,29% din copiii cu hipertrigliceridemii, față de 5,56% din copiii cu TG normale ($p < 0,05$) (Tabelul A 2.26).

Folosind metoda corelațională de analiză statistică, am obținut o relație de ordin pozitiv, semnificativă statistic, între nivelul AU cu vârsta ($r=+0,22$; $p < 0,001$), IMC ($r=+0,65$; $p < 0,001$), CA ($r=+0,66$; $p < 0,001$), valorile 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, de asemenea, semnificativă statistic, cu valorile HDL-C ($r=-0,54$; $p < 0,001$) și adiponectina serică ($r=-0,64$; $p < 0,001$) (Figura 5.9).

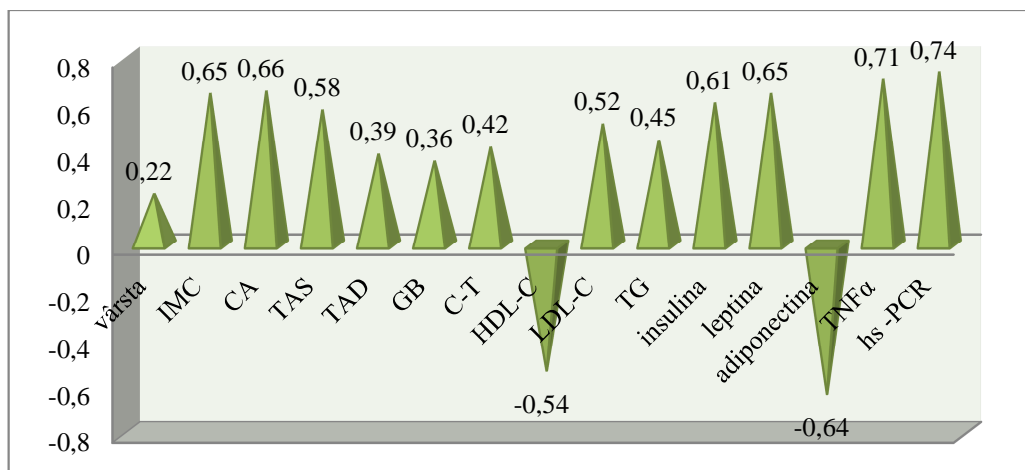


Fig. 5.9. Corelația acidului uric cu vârsta, parametrii antropometrici, valorile tensionale și unii indicatori biochimici

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

Descoperirea adipokinelor a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenice între bolile creditate a face parte din SM, respectiv - obezitate, HTA, DZ tip II și dereglările metabolismului lipidic. Cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia acestor boli, existând chiar lucrări contradictorii [222-253].

Analizând, în cercetarea efectuată, nivelul seric al adiponectinei și leptinei în funcție de prezența SM - am obținut cele mai mici valori ale adiponectinei ($5,18 \pm 0,157$ vs $6,80 \pm 0,134$ ng/ml; $p < 0,001$) și cele mai mari ale leptinei ($20,47 \pm 0,948$ vs $11,74 \pm 0,390$ ng/ml; $p < 0,001$) la copiii diagnosticați cu SM. Nivelul seric al markerilor proinflamatorii cercetați, de asemenea, s-a postat mai elevat la copiii cu SM, față de cei fără SM: hs-PCR ($3,65 \pm 0,142$ vs $2,25 \pm 0,084$ mg/l; $p < 0,001$), TNF- α ($13,07 \pm 0,683$ vs $7,48 \pm 0,206$ pg/ml; $p < 0,001$) și fibrinogen ($4,98 \pm 0,150$ vs $3,65 \pm 0,770$; $p < 0,001$). Datele sunt prezentate în figura 5.10.

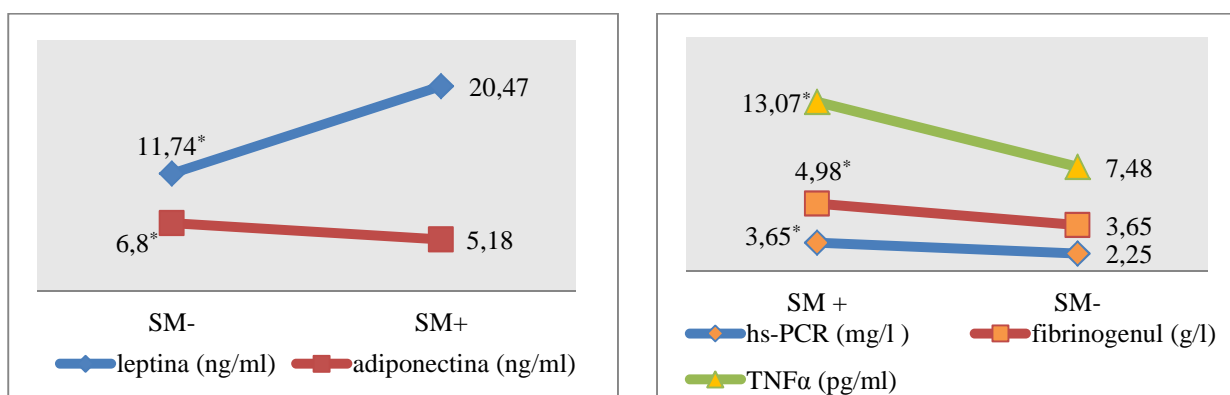


Fig. 5.10. Valorile adipokinelor și markerilor proinflamatorii în funcție de loturile cercetate

Notă: * $p < 0,001$

Deși valoarea serică a adipokinelor cercetate a avut putere statistică pentru a discrimina convingător copiii cu SM, față de cei fără SM, unele persoane fără SM pot avea o valoare a leptinei mai mare, iar a adiponectinei mai mică și invers - persoanele cu SM pot avea o valoare a leptinei mai mică, iar a adiponectinei mai mare. Apare firesc întrebarea: care din acești copii prezintă un risc cardiometabolic mai mare? Pentru a găsi un răspuns mai plauzibil, am analizat separat la copiii cu și fără SM parametrii antropometrici, valorile tensionale și profilul metabolic în funcție de tertila leptinei și adiponectinei.

Lotul copiilor fără sindrom metabolic. Am constatat, că 96,0% din copiii obezi și 33,33% din cei supraponderali s-au încadrat în tertila III, după nivelul seric al leptinei ($\chi^2=34,424$; $p<0,001$). Valori superioare ale leptinei s-au obținut și la 92,0% din copiii diagnosticați cu obezitate abdominală ($\chi^2=29,715$; $p<0,001$), iar 88,0% dintre aceștia au avut valori serice inferioare ale adiponectinei ($\chi^2=24,435$; $p<0,001$). De asemenea, un nivel diminuat al adiponectinei serice s-a înregistrat la 92,0% din copiii obezi și la 34,69% din cei supraponderali ($\chi^2=28,755$; $p<0,001$). Aceste constatări indică asupra faptului că nivelul seric al leptinei crește, iar cel al adiponectinei descrește cu majorarea IMC, obezității abdominale atribuindu-se un rol important (Tabelul 5.7).

Tabelul 5.7. Relația dintre tertilele adipokinelor cercetate cu indicii obezității la copiii fără sindrom metabolic

Variabile (tertile)		Fără SM (N=172)				χ^2	p
		IMC 85-95 th		IMC \geq 95 th			
		N	%	N	%		
Leptina (ng/ml)	tertila I (5-8)	48	32,65	-	-	34,424	<0,001
	tertila II (8-11,1)	50	34,01	1	4,00		
	tertila III (>11,1)	49	33,33	24	96,00		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-6,19)	51	34,69	23	92,00	28,755	<0,001
	tertila II (6,19-8,5)	68	46,26	2	8,00		
	tertila III (>8,5)	28	19,05	-	-		
		CA<90 th		CA \geq 90 th			
Leptina (ng/ml)	tertila I (5-8)	48	32,65	-	-	29,715	<0,001
	tertila II (8-11,1)	49	33,33	2	8,00		
	tertila III (>11,1)	50	34,01	23	92,00		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-6,19)	52	35,37	22	88,00	24,435	<0,001
	tertila II (6,19-8,5)	67	45,58	3	12,00		
	tertila III (>8,5)	28	19,05	-	-		

Frecvența dislipidemiilor, de asemenea, a fost în creștere cu creșterea tertilelor pentru leptină și descreșterea celor pentru adiponectină. Astfel, din copiii cu valori majorate ale C-T 70,37% au avut un nivel seric superior al leptinei, iar 5,56% - un nivel inferior ($\chi^2=29,382$; $p<0,001$). Din copiii cu hipertrigliceridemie 75,86% s-au încadrat în tertila III după nivelul seric

al leptinei, iar 3,45% - tertila I ($\chi^2=17,601$; $p<0,01$). Valori serice superioare ale leptinei, de asemenea, s-au constatat la 80,00% din copii cu un nivel diminuat al HDL-C ($\chi^2=22,007$; $p<0,001$) și la 69,57% din copiii cu valori majorate ale LDL-C ($\chi^2=12,017$; $p<0,01$). În consonanță cu creșterea valorilor serice ale insulinei și indicelui HOMA IR, a crescut și ponderea copiilor de la tertila I spre tertila III, în funcție de nivelul seric al leptinei ($p<0,001$). Astfel, 75,56% din copiii cu valorile insulinei serice mai mari de 20 $\mu\text{U/mL}$ și 66,67% din copiii cu indicele HOMA IR mai mare de 3,5 s-au încadrat în tertila III, după nivelul seric al leptinei. Valori superioare ale leptinei serice s-au regăsit mai frecvent și la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi (52,17 vs 35,92%; $\chi^2=12,716$, $p<0,01$) (Tabelul A 2.27).

Cât privește relația dintre parametrii metabolici și valorile adiponectinei serice am constatat, că cu descreșterea nivelului adiponectinei a crescut frecvența dislipidemiilor. Astfel, la 70,0% din copiii cu nivelul diminuat al HDL-C s-a diagnosticat un nivel inferior al adiponectinei serice și numai la 6,67% - valori superioare ($\chi^2=10,901$; $p<0,01$). De asemenea, un nivel seric mai mic, relevant statistic, al adiponectinei s-a regăsit și la 70,0% din copii cu C-T majorat, la 73,91% din copiii cu LDL-C elevat și la 62,07% din copiii cu T-G serice mărite. De asemenea, la 77,78% din copiii cu hiperinsulinemie, față de 17,39% din copiii cu valori normale ale insulinei serice, s-au diagnosticat valori diminuate ale adiponectinei serice ($\chi^2=61,255$; $p<0,001$). Tendințe similare s-au consemnat și pentru indicele HOMA IR, 66,67% din copiilor cu valoarea acestui indice mai mare de 3,5 - au avut un nivel al adiponectinei serice încadrat în tertila I ($\chi^2=57,080$; $p<0,001$). De asemenea, mai mulți copii hipertensivi, față de cei normotensivi au prezentat un nivel seric diminuat al adiponectinei (56,52 vs 33,98%; $\chi^2=17,553$, $p<0,001$) (Tabelul A 2.28).

Lotul copiilor cu sindrom metabolic. Analizând relația dintre nivelele acestor adipokine cu indicii obezității am constatat, că 38,46% dintre copiii obezi au avut un nivel al leptinei încadrat în tertila III, de vreme ce, copiii supraponderali s-au încadrat numai în tertila I (71,43%) și II (28,57%) ($\chi^2=5,921$; $p<0,05$). Un nivel inferior al adiponectinei (tertila I) s-a diagnosticat la 41,03% din copii obezi, de vreme ce, copiii supraponderali s-au încadrat numai în tertila II (14,29%) și III (85,71%) ($\chi^2=15,427$; $p<0,001$). Obezitatea abdominală, de asemenea, a influențat veridic statistic valorile adipokinelor serice. Ponderea copiilor, care au avut un nivel seric superior al leptinei și inferior al adiponectinei, a fost mai mare printre copiii diagnosticați cu obezitate abdominală (Tabelul 5.8).

Tabelul 5.8. Relația dintre tertilele adipokinelor cu indicii obezității la copiii cu sindrom metabolic

Variabile (tertile)		Cu SM (N=46)				χ^2	p
		IMC 85-95 th		IMC ≥95 th			
		N	%	N	%		
Leptina (ng/ml)	tertila I (7,9-18,3)	5	71,43	11	28,21	5,921	<0,05
	tertila II (18,3-21,4)	2	28,57	13	33,33		
	tertila III (>21,4)	-	-	15	38,46		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-4,76)	-	-	16	41,03	15,427	<0,001
	tertila II (4,76-5,9)	1	14,29	17	43,59		
	tertila III (>5,9)	6	85,71	6	15,38		
		CA <90 th		CA ≥90 th			
Leptina (ng/ml)	tertila I (7,9-18,3)	5	71,43	11	28,21	5,921	<0,05
	tertila II (18,3-21,4)	2	28,57	13	33,33		
	tertila III (>21,4)	-	-	15	38,46		
Adiponectina (ng/ml)	tertila I (3,0-4,76)	-	-	16	41,03	15,427	<0,001
	tertila II (4,76-5,9)	1	14,29	17	43,59		
	tertila III (>5,9)	6	85,71	6	15,38		

Cât privește tertilele leptinei și adiponectinei relaționate cu valorile tensionale, variabilele metabolismului lipidic și glucidic - nu s-au obiectivat diferențe semnificative statistic, exceptând valorile insulinei serice ($p < 0,05$). Datele obținute sunt reflectate în tabelele A 2.29 și A 2.30.

5.8. Concluzii capitolul 5

1. SM (*după IDF*) s-a diagnosticat la 21,10% din copiii supraponderali și obezi incluși în cercetare, dintre care 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.
2. Copiii cu SM din cercetare s-au remarcat veridic printr-un consum sporit al sării și grăsimilor saturate, mai frecvent au fost fumători activi și pasivi, precum și expuși stresului cronic. Dintre factorii cu impact prenatal s-a evidențiat prematuritatea și vârsta mică la naștere.
3. 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 copiii 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 diferențe statistic semnificative.
4. Distribuția frecvenței genotipurilor 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 homo/heterozigote după alela C, iar diferențele intergenotipice înregistrate la tați au fost neconcludente statistic.

5. Repartiția frecvențelor genotipurilor NOS₃ Asp298Glu s-a prezentat fără discrepanțe statistic semnificative, deși mai mulți copii cu SM au deținut genotipul GG (29,03%) vs AA (6,45%). Mamele copiilor cu SM s-au remarcat veridic printr-un portaj preferențial al genotipurilor AG (61,29%) și GG (35,48%), iar diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic, deși portajul genotipului GG a fost mai mare la tații copiilor cu SM (19,35 vs 5,62%; $p > 0,05$).
6. Cele mai înalte valori serice ale acidului uric s-au consemnat la copiii cu SM, acesta a corelat consecvent cu vârsta, componentele SM, markerii proinflamatorii și adipokinele cercetate.
7. Valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au atestat mai înalte la copiii cu SM, decât la cei fără SM și s-au corelat negativ, veridic statistic, cu indicii obezității, glicemia bazală, valorile tensionale și spectrul lipidic, exceptând valorile HDL-C.
8. Hipoadiponectinemia și hiperleptinemia, în cercetarea efectuată, au avut o relație consecventă cu SM în ansamblu, cât și cu componentele acestuia, ceea ce sugerează că aceste adipokine joacă un rol esențial în dezvoltarea SM și servesc drept biomarkeri ai acestuia.

SINTEZA REZULTATELOR

Factori de risc și implicări clinico-genetice în hipertensiunea arterială

Pe itinerarul de parcurs al studiului raportat ne-am propus să estimăm impactul unui bloc complex de factori de risc cu determinism hipertensiv, inclusiv a factorului de risc genetic, la 218 copii supraponderali și obezi cu vârsta de 10-18 ani. Cercetările s-au focalizat, în special pe efectele excesului de greutate, datorită faptului că obezitatea prezintă o prevalență în continuă creștere la copil și un factor de risc important pentru complicații ulterioare, în cadrul cărora un loc important îi revine HTA și dereglărilor metabolice [4]. O asociere între obezitate și HTA s-a raportat în numeroase studii, care au vizat diferite grupuri etnice și rasiale și aproape toate studiile au constatat valori tensionale mai mari și/sau prevalențe mai înalte ale HTA la copiii obezi, comparativ cu cei normoponderali [12,19,206,207,209]. În cercetarea efectuată HTA s-a diagnosticat la 108 copii supraponderali și obezi (vârsta medie $14,72 \pm 0,199$ ani), inclusiv 57 (52,78%) băieți și 51 (47,22%) fetițe. Mecanismele de mediere a HTA în obezitate pot fi grupate în activarea SNS, mecanisme renale, anomalii hormonale, disfuncția endotelială [200,212]. Iar motivele pentru activarea SNS în obezitate sunt hiperinsulinemia și/sau rezistența la insulină, leptina, adiponectina, SRA și factorii stilului de viață [210,211,214].

Viața sedentară a multor copii, schimbările de mediu induse de urbanizare, globalizarea produselor *fast-food*, comportamentul alimentar nesănătos - constituie factori de risc pentru exces de greutate. O cercetare, care a urmărit influența stilului de viață sănătos (IMC în limitele normei, activitate fizică adecvată, somn suficient, servirea regulată a micului dejun, lipsa fumatului și consumului de alcool), asupra valorilor tensionale în rândul a 5270 copii cu vârsta 5-18 ani a constatat, că doar 22,4% dintre participanții la studiu au avut toate cele șase caracteristici ale stilului de viață sănătos [58]. Rezultatele obținute în cercetarea noastră se înscriu în tendința constatată la nivel mondial, deoarece, alimentația copiilor din ambele loturi de cercetare a fost nesănătoasă, caracterizată prin reducerea marcantă a aportului de cereale, legume, fructe, carne, pește, produse lactate și creșterea consumului de produse tip „*fast food*”, dulciuri, mezeluri și băuturi carbogazate ($p > 0,05$). Orarul meselor a fost nesistematizat, majoritatea copiilor, fără diferențe semnificative între loturi, au avut 1-2 prize alimentare zilnice ($p > 0,05$). Estimarea preferințelor alimentare a scos în evidență diferențe semnificative între loturile comparate doar pentru consumul excesiv de sare (sărarea bucatelor până a le gusta), care s-a consemnat cu predilecție la copiii hipertensivi ($n=29$; 26,85%), față de cei normotensivi ($n=11$; 10,00%) ($p < 0,01$). Dovezile din studiile epidemiologice, clinice și experimentale confirmă o relație între aportul crescut de sare și HTA la copii. Se cunosc mai mult de 20 de astfel de studii, cele mai multe obținând un rezultat de asociere pozitiv [78-82]. Ingestia crescută

de sare se asociază, de obicei, cu anumite particularități genetice, care sunt responsabile de anomaliile ale transportului membranar de sodiu la nivelul eritrocitelor și al tubului contort distal, cu dereglarea balanței de sodiu total din organism, retenție de apă și rezistență vasculară crescută. Un defect în excreția de sodiu este privit ca un alt factor, care poate contribui la HTA. Acest fapt este condiționat de reducerea congenitală a numărului de nefroni și limitarea ulterioară a filtrării sodiului [24]. Alterarea mecanismelor genetice în expresia sau reglarea mediatorilor vasoactivi sau al moleculelor de transport implicate în excreția de sodiu pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea HTA [24,77]. Există, însă, unele cercetări care au constatat, că asocierea între aportul de sodiu și riscul de realizare al HTA este mai înalt în rândul copiilor cu exces de greutate. Sensibilitatea la sare în obezitate este condiționată de hiperinsulinemie, hiperaldosteronism, precum și de activarea SNS [80,84].

Stilul de viață sedentar este asociat întotdeauna cu obezitatea și, de asemenea, expune copilul la un risc crescut de realizare a HTA. În *Canadian Health Measures Survey* (n=1850, vârsta 6-17 ani), copiii obezi au avut o medie a TAS de 7,6 mmHg mai mare, față de copiii cu greutatea normală. Totodată, băieții sedentari au prezentat valori mai înalte ale TAS (3,9 mmHg), cât și ale TAD (4,9 mmHg) față de cei activi fizic [72]. Într-un studiu brazilian (n=1878 elevi) s-a înregistrat o prevalență a HTA de 18,9% în rândul copiilor sedentari [73]. Analizând ancheta activităților fizice, noi am constatat că majoritatea copiilor supraponderali/obezi, atât hipertensivi, cât și normotensivi sunt sedentari ($p > 0,05$). Practică regulat gimnastica matinală numai 20 (18,52%) din copiii hipertensivi și 23 (20,91%) din cei normotensivi. Preferă diferite activități dinamice în timpul liber (sport profesional/neprofesional, dansuri *etc.*) numai 13 (12,04%) din copiii hipertensivi și 11 (10,00%) din cei normotensivi. De consemnat și faptul că 28 (25,93%) din copiii hipertensivi și 11 (10,00%) din cei normotensivi nu participă nici la orele de cultură fizică și sport. Nu am obținut diferențe semnificative nici la analiza timpului acordat emisiunilor televizate și/s-au jucerilor la calculator, apreciind o pondere destul de mare a copiilor supraponderali/obezi, atât hipertensivi, cât și normotensivi, care dedică timpul liber acestor ocupații sedentare ($p > 0,05$). Au postat în fața ecranelor < 2 ore pe zi numai 9 (8,33%) din copiii hipertensivi și 5 (4,55%) din cei normotensivi, de vreme ce, 68 (62,96%) din copiii hipertensivi și 63 (57,27%) din cei normotensivi s-au aflat în fața ecranelor 2-4 ore pe zi, iar 31 (28,70%) din copiii hipertensivi și 42 (38,18%) din cei normotensivi - > de 4 ore pe zi. Rezultatele noastre sunt în consonanță cu cele raportate de o cercetare multicentrică de nivel mondial (n=207 672 adolescenți din 37 țări cu vârsta de 12-15 ani și n=77 003 copii cu vârsta de 5-8 ani din 18 țări), care a consemnat un nivel înalt de vizionare a TV, deoarece 89% din adolescenți și 79% din copii vizionează > de 1 oră pe zi. De altfel, copiii care au postat în fața ecranelor 1-3 ore/zi au avut un

risc de 10-27% mai mare pentru supraponderabilitate sau obezitate, acesta ajungând până la 45% la copiii care au privit TV > de 5 ore în zi [75].

Cele constatate invocă importanța evaluării preferințelor alimentare nesănătoase, a stilului de viață sedentar al copilului în vederea formulării unor strategii eficiente de consolidare a obiceiurilor de alimentare sănătoasă și de practicare regulată a activităților fizice, pentru a crește probabilitatea unei populații sănătoase.

Factorii psiho-sociali și psiho-emoționali sunt responsabili de stresul intens și prelungit care, la rândul-i, pot incita procesele patogenice ale HTA. Răspunsurile simpatice la stresul acut sunt bine documentate, dar procesul prin care stresul contribuie la HTA susținută în timp nu este încă definitivat (se poate repeta activarea acestui sistem, eșecul de a reveni la nivelele de repaus la următoarele evenimente stresante, eșecul de deprindere la factorii de stres repetați de aceeași tip, sau o combinație a acestora). Conform ipotezei „*reactivității cardiovasculare*”, persoanele care prezintă răspunsuri cardiovasculare exagerate la factorii stresului acut sunt la risc mai mare de a realiza HTA, față de persoanele cu reactivitatea mică. Versiunile mai recente ale ipotezei includ gradul de expunere la stres și rolul vulnerabilității genetice [101]. Într-o analiză sistematică a 14 studii (n=52 049 copii), care a investigat asocierea dintre stresul psiho-social și HTA, s-a constatat că stresul acut nu este un factor de risc pentru HTA. Stresul cronic, în special răspunsuri non-adaptive la stres, constituie cauze ale HTA susținute [103]. Noi am constatat în cercetarea efectuată, că 46 (42,59%) din copiii hipertensivi, față de 13 (11,82%) din cei normotensivi, se confruntă cronic cu diferite situații stresante în familie (conflicte între părinți, conflicte părinte-copil, părinți divorțați) ($\chi^2=26,15$; $p<0,001$). Abuz de alcool în familie, care de asemenea, este un factor stresogen, s-a atestat mai frecvent în familia copilului hipertensiv (n=30; 27,78%), decât în familia copilului normotensiv (n=11; 10%), ($\chi^2=11,28$; $p<0,01$). Totodată, 41 (37,96%) din copiii hipertensivi *versus* 9 (8,18%) din cei normotensivi s-au expus diferitor situații stresante și la școală (conflicte cu profesorii, colegii *etc.*) ($\chi^2=27,35$; $p<0,001$).

Factorii de risc ca fumatul și consumul de alcool, atribuiți patologiilor cardiovasculare la adult, se regăsesc din ce în ce mai frecvent și la copii. În ultimul deceniu se constată două tendințe importante: creșterea ponderii fetițelor fumătoare și scăderea vârstei de inițiere a fumatului. Rezultatele proiectului *ESPAD* (anii 2008-2010) au documentat o prevalență a fumatului la adolescenții cu vârsta 15-16 ani din țările europene de 29%, inclusiv în Austria – de 45%, Republica Cehă - 41%, Slovacia - 37%, Rusia - 35%, Ungaria - 33%, Ucraina - 31%, Slovenia și Estonia - 29%, România - 25%, Polonia - 21% [100]. Din persoanele chestionate de noi - 7 (6,48%) copii hipertensivi au răspuns că fumează în fiecare zi, iar 19 (17,93%) copii hipertensivi și 9 (8,18%) copii normotensivi - fumează doar ocazional ($\chi^2=12,527$; $p<0,01$).

Majoritatea copiilor consumă 1-2 țigări în zi, iar 6 copii hipertensivi fumează 3-4 țigări. Este demonstrat efectul dăunător atât al fumatului activ, cât și al celui pasiv. Multe substanțe toxice sunt prezente prioritar în fumul dispersat în ambianță decât în fluxul direct, astfel că într-o încăpere se regăsește 85% din fumul creat de curentul lateral [87]. Într-o cercetare la care au participat 4236 copii preșcolari (vârsta $5,7 \pm 0,4$ ani), fumatul s-a raportat la 28,5% dintre tați și la 20,7% dintre mame, iar în 11,9% - au fumat ambii părinți. Valorile tensiunii arteriale atât sistolice ($+1,0$ [95% interval de încredere, $+0,5$ până la $+1,5$] mm Hg, $p=0.0001$), cât și diastolice ($+0,5$ [$+0,03$ până la $+0,9$] mm Hg, $p=0,03$), au fost mai înalte la copiii, părinții cărora au fumat, iar numărul de țigări fumate de către mame s-au corelat liniar cu valorile TAS ($r=0.06$, $p<0,03$) [96]. Un studiu național transversal, privind factorii de risc pentru bolile netransmisibile în Republica Moldova (*studiul STEPS*), efectuat în perioada septembrie 2013 - mai 2014 ($n=4807$, vârsta de 18-69 ani), a constatat că 25,3% din respondenți sunt fumători actuali, iar 23,3% - fumători zilnici. Bărbații fumează mai mult în comparație cu femeile (43,6 vs 5,6%), iar femeile din mediul urban fumează mai mult în comparație cu cele din mediul rural (10,4 vs 1,3%). Vârsta medie pentru începerea fumatului a fost de 17,7 ani, pentru ambele sexe (17,5 ani pentru bărbați și 19,5 ani pentru femei) [341]. În cercetarea noastră, expuși fumatului pasiv la domiciliu au fost 43 (39,81%) din copiii hipertensivi și 23 (20,91%) din cei normotensivi ($\chi^2=9,23$; $p<0,01$). Totodată, 25 (23,15%) din mamele copiilor hipertensivi și 4 (3,64%) din mamele celor normotensivi - au fost expuse pasiv fumatului în timpul gravidității ($\chi^2=17,989$; $p<0,001$).

O expunere frecventă a copiilor la fumul de tutun este independent asociată cu modificări preclinice aterosclerotice arteriale, precum și cu modificări în profilul lipidic, în special manifestate prin scăderea valorilor de HDL-C și creșterea celor de ApoB, trigliceride și LDL-C. De asemenea, fumatul mamei în timpul sarcinii este asociat cu majorarea nivelului de colesterol total și tendințe de profiluri adverse ale lipoproteinelor la urmași. Fumatul pasiv afectează funcția endotelială prin scăderea biodisponibilității NO (efect dependent de doză), distrugerea crescută a NO de către oxidanții fumatului pasiv sau contribuie la asimilarea accelerată a NO [97,98]. Fumul de țigară induce și secreția de citokine/interleukine proinflamatorii, fibrinogen, poate stimula proliferarea celulelor musculare netede, activa factorul XII, afecta funcția plachetară - formarea trombelor și adeziunea leucocitelor [89].

Etiologia HTA esențiale la copii nu poate fi explicată doar prin factorii de risc incriminați adulților. Debutul precoce al acesteia depinde și de factorii de risc intrauterini și/sau postnatali (valorile tensiunii arteriale la mamă în timpul sarcinii, vârsta de gestație la momentul nașterii, greutatea la naștere, durata alimentației naturale, greutatea corporala în primii ani de viață *etc.*). Analizând acești factori, noi am constatat că 28 (25,93%) din mamele copiilor hipertensivi și 8

(7,27%) din mamele celor normotensivi au prezentat HTA până la sarcină, iar 11 (10,19%) din mamele copiilor hipertensivi au fost diagnosticate primar cu HTA pe parcursul sarcinii ($\chi^2=28,464$; $p<0,001$). Unele studii multicentrice, analizând impactul prematurității asupra HTA, au dovedit faptul că HTA apare mai frecvent la copiii foști prematuri, însă căile etiologice care cauzează această condiție rămân în continuare neclare [104-106, 109]. Într-o meta-analiză a 27 studii observaționale din 13 țări ($n=1342$ prematuri sau cu greutatea $<$ de 1500 g, $n=1738$ născuți la termen), publicate între anii 1998-2011, s-a obținut la copiii foști prematuri sau cu greutate foarte mică la naștere (<1.500 g) valori ale TAS mai mari (2,5 mm Hg [95% CI: 1,7-3,3 mm Hg]), față de nou-născuții la termen. În 5 studii s-a constatat o diferență a TAS mai mare (3,8 mm Hg (95% CI: 2,6-5,0 mm Hg) [105]. Rezultatele studiului nostru susțin în mare măsură aceste constatări, deoarece 23 (21,30%) din copiii hipertensivi și doar 7 (6,36%) din cei normotensivi - s-au născut prematur ($\chi^2=14,931$; $p<0,01$). De altfel, acești copii au avut cel mai mare IMC ($31,6\pm 0,82$), CA ($99,8\pm 2,60$ cm) și cele mai înalte valori ale TAS ($150,1\pm 5,02$ mmHg).

Un alt aspect important, confirmat de unele cercetări, este influența retardului de creștere intrauterină (greutății mici la naștere) asupra HTA, excesului de greutate mai târziu în viață. Se consideră, că greutatea la naștere reflectă modelul de creștere intrauterină, care presupune o interacțiune complexă între genele parentale și mediul intrauterin [134]. Conform ipotezei „programării fetale” și „imprimării metabolice”, emise încă cu cca 20 de ani în urmă de către Barker, influențele negative, mai ales în perioadele critice de dezvoltare *in utero* și în perioada postnatală precoce, pot duce la modificări morfologice și fiziologice silențioase pe termen lung, care în cele din urmă se transformă în maladii cardiovasculare la vârsta adultă [24,127]. Investigațiile noastre sub acest aspect au estimat, că masa la naștere a influențat semnificativ 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 mică la naștere (2000-2500 g) au avut cele mai înalte valori ale IMC ($31,6\pm 0,83$), CA ($100,2\pm 2,42$ cm) și ale TAS ($154,5\pm 4,47$ mm Hg). Sunt stipulate mai multe mecanisme care explică aceste asociații. La copiii născuți cu greutatea mică la naștere se atestă o masă renală redusă, ceea ce determină o mai mică rată de filtrare glomerulară, o sensibilitate crescută la sare și deci valori majorate ale tensiunii arteriale [123]. Un rol important în programarea HTA îi revine și SNS, copilul născut la o vârstă gestațională mică are un risc mai mare de a realiza HTA și alte boli cardiovasculare la maturitate [110]. Disfuncția endotelială la copiii cu masa mică la naștere este un alt mecanism, care ar putea explica dezvoltarea HTA mai târziu în viață [127].

În timp ce unele studii au demonstrat, că vârsta gestațională mică și greutatea redusă la naștere au crescut riscul HTA sau obezității, altele au constatat că nou-născuții cu vârsta

gestațională mare (și sau greutatea la naștere mare) au un risc mai mare de a dezvolta aceste patologii. Într-o meta-analiză a studiilor relevante (66 studii din 26 țări și 5 continente, n=643 902 de persoane cu vârsta de 1-75 ani), s-a constatat o relație liniară pozitivă între greutatea la naștere și riscul ulterior de dezvoltare a excesului de greutate ($p < 0,001$). Greutatea mică la naștere (< 2500 g) s-a dovedit a fi urmată de un risc scăzut a excesului de greutate (OR=0,67; 95% interval de încredere (CI) 0,59-0,76), iar greutatea mare la naștere (> 4.000 g) a fost asociată cu un risc crescut (OR=1.66; 95% CI 1.55-1.77) [150]. În cercetarea noastră copiii cu greutatea mare la naștere (> 4.000 g) au avut, în raport cu copiii născuți cu greutatea mică la naștere (< 2500 g), următoarele valori ale IMC ($28,4 \pm 0,61$ vs $31,6 \pm 0,83$), CA ($87,8 \pm 3,29$ vs $100,2 \pm 2,42$ cm) și ale TAS ($115,4 \pm 5,95$ vs $154,5 \pm 4,47$ mmHg).

Definirea numărului de adipocite are loc de la a 30-a săptămână de gestație și continuă activ până la sfârșitul anului doi de viață, iar în conformitate cu cele mai recente date, în condițiile progresării obezității, adipocitele pot să se reproducă întreaga viață. Prin urmare, nașterea unui copil cu o greutate $>$ de 4.000 g sau prezența paratrofiei prenatale - constituie factori de risc pentru obezitatea hipercelulară (multicelulară) la vârsta de adult, un predictor de dezvoltare a obezității hiperplastice-hipertrofice, caracterizată morfologic prin cantitatea excesivă a celulelor adipoase și creșterea volumului acestora [136].

Alimentația copilului în perioada postnatală precoce este un alt factor, care poate interveni în dezvoltarea ulterioară a excesului de greutate și, respectiv, a HTA. Într-o cercetare la care au participat 1184 copii iranieni (625 fete, 559 băieți) cu vârste între 10 și 13 ani, durata alăptării s-a corelat negativ cu obezitatea/obezitatea abdominală în rândul copiilor cu greutatea mică la naștere ($p=0,01$) [139]. Noi am constatat, că copiii alimentați artificial de la naștere și copiii, care au primit o alimentație naturală $<$ de 6 luni, au avut un grad mai avansat de obezitate, în special abdominală și valori mai elevate ale tensiunii arteriale. Copiii alimentați natural $>$ de 6 luni s-au remarcat prin cele mai mici valori ale IMC, CA și ale TAS.

Prin urmare, din cauza discrepanțelor între aceste rezultate, este dificil să se stabilească în mod clar impactul acestor factori asupra valorilor tensionale și excesului de greutate mai târziu în viață. Iar ipoteza „*imprimării metabolice*” și „*programării fetale*” are nevoie de mai multe cercetări definitive pentru a fi sprijinită.

Factorii genetici determina 30-60% din variațiile tensiunii arteriale între indivizi [151]. Istoricul familial este unul dintre acești factorii. În favoarea acestuia indică agregarea pacienților cu HTA esențială în familii, incidența mare a acesteia în rândul gemenilor monozigoti, precum și dezvoltarea HTA la rudele apropiate [24]. În cercetarea realizată am constatat, că HTA a avut o tendință, concludentă statistic, de dezvoltare mai frecventă la copiii cu o anamneză herede-

familiară agravată prin HTA la rude de generația I și II. Însă cel mai mare progres în înțelegerea rolului factorului genetic a fost atins prin studierea polimorfismului genelor implicate în realizarea HTA (cca 150 gene) [152]. Deoarece printre factorii, care afectează tonusul vascular, cel mai important contribuitor este SRA, genele care codifică componentele acestui sistem sunt considerate gene candidate, cu efecte pleiotrope, care determină predispoziția genetică față de HTA, obezitate și SM. Există cercetări limitate, care au studiat implicarea polimorfismului acestor gene în HTA, obezitate și SM la copii, iar cele existente deseori au furnizat rezultate contradictorii sau neconcludente, deoarece au implicat un număr mic de copii, diferite etnii/rase, drept urmare nu au fost suficient de informative pentru a demonstra asociația, astfel fiind necesare cercetări suplimentare [25,26,36,28,29,179]. În Republica Moldova lipsesc asemenea studii la copii, rezultatele noastre fiind unice pe arealul nostru geografic. În cercetarea efectuată am apreciat polimorfismul a 3 gene (ECA, AGTR 1 și NOS₃) la 120 copii supraponderali/obezi (n=62; 51,67% - hipertensivi, n=58; 48,33% - normotensivi)), din familii complete cu părinți naturali, cercetările antrenând atât copiii, cât și părinții acestora. Totodată, pentru identificarea genei de risc privind expresia genelor cercetate, am selectat și un lot martor din 50 copii normotensivi normoponderali de vârstă similară, împreună cu părinții naturali ai acestora, fără un anamneștic agravat de boli cardiovasculare, obezitate și DZ tip II.

Frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei, au relevat o frecvență mai mare a genotipurilor DD (51,61%) și ID (41,9%) la copiii supraponderali/obezi hipertensivi, a genotipului ID - la copiii supraponderali/obezi normotensivi (65,52%), iar a genotipului II - la cei din lotul martor (62,00%), 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), față de copiii homozigoții după alela I. Părinții copiilor din ambele loturi de cercetare s-au remarcat printr-un portaj preferențial al genotipului ID, iar părinții lotului martor - printr-un portaj al genotipului II. Rezultate similare au obținut Wu și colegii săi (n=105 copii hipertensivi și n=105 copii normotensivi), înregistrând la copiii hipertensivi preponderent genotipurile DD (30,5%) și ID (47,6%) vs II (21,9%), iar în lotul martor - genotipurile ID (46,7%) și II (39,1%) vs DD (14,3%). Totodată, frecvența alelei de tip D s-a constatat semnificativ mai mare la copiii hipertensivi (54,3% vs 37,6%), însă frecvența alelei de tip I - semnificativ mai mică vizavi de grupul de control (45,7% vs 62,4%) (p<0,01) [29]. Maidanic și colegii săi (n=57 copii hipertensivi, vârsta 9-17 ani) au înregistrat genotipul II în 17,6%, ID în 52,6% și, respectiv, genotipul DD în 29,81% [179].

Pentru frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166, noi am obținut 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 la copiii homo/heterozigoți după alela C 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; $p < 0,001$), față de copiii homozigoții 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. Sudhir Chandra cu echipa sa realizând un studiu similar ($n=250$ pacienți hipertensivi și $n=250$ sănătoși), au constatat o asociere semnificativă între genotipurile AGTR1 (AC+CC) cu HTA ($\chi^2=22.48$, $p=0,0001$). Persoanele cu genotipurile CC au avut șanse de 2,4 ori mai mari ($p=0,0001$) de a realiza HTA, față de persoanele cu genotipurile AC și AA. Variații intergenotipice mai mari ale TAS s-au apreciat la pacienții cu genotipul CC ($169.4 \pm 36,3$ mmHg), față de cei cu genotipurile AA ($143,5 \pm 28,1$ mmHg) și AC ($153.9 \pm 30,5$ mmHg) ($p=0,0001$) [190]. Însă, într-un mic studiu coreean ($n=40$ adolescenți hipertensivi) s-a constatat o frecvență a genotipurilor AA de 87,5% și AC - 12,5%, iar genotipul CC nu a fost detectat [185].

Disfuncția endotelială constituie o altă verigă, ce poate intervine în patogenia HTA. Cel mai important rol dintre substanțele vasodilatatoare îi revine oxidului nitric (NO). El acționează prin intermediul guanilat-ciclazei, determină relaxarea celulei musculare netede cu vasodilatație, inhibă agregarea plachetară, adeziunea leucocitelor și proliferarea miointimală vasculară [193,194]. Producția de NO poate fi modificată de polimorfismul genei NO sintetazei. Câteva polimorfisme ale genei NOS₃ au fost identificate. Într-un studiu, care a înrolat 175 copii sănătoși (lotul de control), 110 obezi normotensivi și 73 copii hipertensivi și obezi genotipul 4a4a pentru polimorfismul intronului 4 mai frecvent s-a înregistrat la copiii obezi normotensivi și obezi hipertensivi ($p < 0,01$). Genotipul AspAsp pentru polimorfismul Glu298Asp a fost mai puțin frecvent la obezii normotensivi ($p < 0,02$). Cu toate acestea, combinarea haplotipurilor variantelor 4b, C, și Glu pentru cele trei variante polimorfisme ale sintetazei endoteliale (eNOS) a fost mai frecventă la hipertensivii obezi, față de obezii normotensivi sau copiii din grupa de control (odds ratio=2.28 și, respectiv, 2.79, intervalul de încredere 95%:1.31-4.31 și, respectiv, 1.39-5.64, ambele $p < 0,00625$) [35]. În cercetarea noastră 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 (OR 9,71; 95% CI: 3,05-32,98; $p < 0,001$) și obezitate (4,64; 95% CI: 1,73-12,69; $p < 0,01$), față de 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.

Factorii genetici nu întotdeauna contribuie la realizarea HTA. Influența genelor asupra valorilor tensionale poate fi intensificată de alți factori de risc. 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. Interacțiunea dintre acești factorii este una foarte complexă, ceea ce face dificilă cuantificarea contribuției fiecăruia dintre aceștia în realizarea HTA. În cercetarea efectuată, mai frecvent s-au expus fumatului pasiv în mediul familiar purtătorii genotipului DD al ECA, față de purtătorii genotipurilor II și ID (51,22 vs 26,67 și 25,00%; $\chi^2=8,067$; $p < 0,05$). Se consumă produse mai sărate preponderent de către purtătorii genotipului DD al ECA, decât de către purtătorii genotipurilor II și ID (39,02 vs 13,33 și 10,94%; $\chi^2=13,257$; $p < 0,05$), precum și de către purtătorii genotipului CC al AGTR 1, decât de către purtătorii genotipurilor AC și AA (34,29 vs 16,42 și 11,11%; $\chi^2=6,373$; $p < 0,05$). Se consumă mai multe grăsimi saturate printre purtătorii genotipului DD al ECA, decât de purtătorii genotipurilor II și ID (39,02 vs 13,33 și 12,50%; $\chi^2=11,061$; $p < 0,01$). De asemenea, un consum mai mare de grăsimi saturate s-a regăsit și la purtătorii genotipului CC al AGTR1, față de purtătorii genotipurilor AC și AA (37,14 vs 16,42 și 11,11%; $\chi^2=7,208$; $p < 0,05$). Într-un studiu la care au participat 1260 copii s-a constatat, că aportul de sodiu a corelat semnificativ cu IMC ($r=0,048$, $p=0,016$) și a fost deosebit de ridicat la băieții obezi, purtători ai alelei D, comparativ cu băieții normoponderali, purtători ai aceleiași alele, ceea ce demonstrează că asocierea dintre polimorfismul ECA I/D și obezitate, în ceea ce privește aportul de sodiu, este dependentă de gen [33]. Într-o altă cercetare, care a inclus 167 copii (60 identificați cu greutate mică la naștere și 107 - greutate normală), s-a constatat că polimorfismul ECA, în special genotipul DD, poate fi interpretat ca un factor de risc major în asocierea dintre greutatea mică la naștere și nivelul majorat al tensiunii arteriale [32]. În cercetarea noastră, copiii prematuri s-au prezentat mai frecvent ca purtători ai genotipului DD al ECA (31,71%), iar copiii postmaturi - ai genotipului ID al ECA (15,63%) ($p < 0,05$).

Din evidențele noastre, coroborate cu informațiile raportate sub acest aspect pe mapamond, rezultă că identificarea complexului de factori de risc implicați în modularea tensiunii arteriale, inclusiv a factorului de risc genetic, prin prisma polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃, ar permite o înțelegere mai complexă a mecanismelor bolii, iar găsirea unor marcheri predictivi,

care să poată fi translați în măsuri preventive, ar contribui substanțial la reducerea numărului de copii hipertensivi.

Estimarea dereglărilor hormonal-metabolice la copiii hipertensivi

Obezitatea copilului a atins proporții epidemice la nivel mondial, fiind considerată un factor de risc pentru HTA esențială și tulburări metabolice. În etiopatogenia acesteia cel mai important rol i se atribuie funcției endocrine a țesutului adipos, care constă în secreția adipocitokinelor de către adipocite [201]. Se cunosc cca 50 de substanțe, unele dintre ele cum ar fi leptina și adiponectina, au fost studiate și în contextul HTA și al tulburărilor metabolice asociate obezității. În cercetarea efectuată am investigat aceste adipokine la 218 copii supraponderali și obezi cu vârsta 10-18 ani, divizați în funcție de valorile tensionale în lotul de hipertensivi - 108 copii, inclusiv 57 (52,78%) băieți și 51 (47,22%) fete și lotul de normotensivi - 110 copii, inclusiv 58 (52,73%) băieți, 52 (47,27%) fete. Diferențele de vârstă și gen au fost ne semnificative statistic ($p > 0,05$). Din motiv că nu sunt stabilite normative certe pentru adipokine la copii, valorile variind în funcție de gen, perioadele de creștere și dezvoltare ale copilului, am selectat și un lot martor din 50 copii (normotensivi normoponderali) de vârstă similară - 26 băieți și 24 fete. Printre obiectivele cercetării noastre a fost: identificarea dereglărilor metabolice și aprecierea nivelului seric al leptinei, adiponectinei, markerilor proinflamatorii (TNF- α , hs-PCR) la copilul hipertensiv. În pofida faptului că ambele loturi de cercetare au întrunit copii supraponderali și obezi, cele mai pertinente dereglări în metabolismul lipidic au prezentat copiii, care au asociat valori majorate ale tensiunii arteriale, ceea ce indică la prezența unui profil mai aterogen la acești copii. 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 de hipo-HDL colesterolemie (43,52 vs 18,18%; $p < 0,001$). Analizând nivelul seric al adipokinelor - am obținut pentru leptină valori majorate, în raport cu lotul martor ($8,10 \pm 0,25$ ng/ml), la copiii supraponderali/obezi atât hipertensivi ($15,49 \pm 0,71$ ng/ml), cât și normotensivi ($11,16 \pm 0,52$ ng/ml), indicând la faptul că atât excesul ponderal, cât și HTA asociază nivele majorate ale acesteia, însă cele mai înalte valori s-au obținut la copiii hipertensivi ($p < 0,001$). De remarcat și faptul că nivelul leptinei a crescut cu vârsta, valorile tensionale și IMC, fiind cel mai înalt la copiii hipertensivi, diagnosticați cu obezitate abdominală și la genul feminin. Rezultate similare s-au obținut și de alte studii. Într-o cercetare, la care au participat 357 copii supraponderali (vârsta medie 9,5 ani), s-a obținut un nivel seric al leptinei semnificativ legat de gen (media: fete 48,0 ng/ml, băieți 34,4 ng/ml; $p = 0,003$), genul feminin și IMC mai mare s-au asociat semnificativ și independent cu leptina serică crescută [227]. O valoare mai mică a leptinei vizavi de studiul precedent, însă, de asemenea, semnificativ mai mare la copiii obezi

(19,9±7,4 ng/ml), față de grupul de control (7,9±5,1 ng/ml), s-a obținut și într-o altă cercetare la care au participat 63 copii obezi, prepubertari de ambele genuri și un grup de control din același număr de copii normoponderali [228].

Unele studii indică la faptul că leptina este elevată la subiecții hipertensivi independent de greutatea corporală. Galletti (anul 2008) și Asferg (anul 2010), efectuând independent cercetări prospective, au constatat că concentrația plasmatică a leptinei prezice independent debutul HTA [235,236]. Mecanismele prin intermediul cărora leptina crește valorile tensionale sunt insuficient elucidate în literatura de specialitate. Creșterea fluxului simpatic constituie unul dintre aceste mecanisme. Leptina activează sistemul nervos simpatic, atât la nivel central, mediat prin efecte asupra hipotalamusului, cât și prin acțiuni periferice locale [237]. Creșterea activității sistemului simpatic renal rezidă în retenție de sodiu, expansiune volemică și HTA. Leptina promovează și eliberarea de substanțe vasoconstrictoare, cum ar fi angiotensina II și endotelina-1, crescând astfel valorile tensionale [223,238]. De rând cu acțiunile sale presoare, leptina afectează aterogeneza, angiogeneza și tromboza, prin intermediul unor mecanisme directe și indirecte. La nivel vascular, leptina, pare să potențeze secreția diferitelor citokine proinflamatorii (PCR, TNF α , IL 2 și 6) și stimulează migrarea și proliferarea musculaturii netede vasculare [238]. Printre corelațiile leptinei, urmărite în cercetarea noastră, pot fi remarcate interacțiuni de ordin pozitiv, semnificative statistic, cu IMC ($r=+0,68$, $p<0,001$), CA ($r=+0,75$, $p<0,001$), C-T ($r=+0,49$, $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,57$, $p<0,001$), TG ($r=+0,47$, $p<0,001$), GB ($r=+0,25$, $p<0,001$), insulina serică ($r=+0,69$, $p<0,001$), TNF- α ($r=+0,76$, $p<0,001$), hs-PCR ($r=+0,73$, $p<0,001$) și fibrinogenul seric ($r=+0,69$, $p<0,001$). Analiza corelativă a stabilit și o relație de ordin negativ, veridică din punct de vedere statistic, între nivelul leptinei serice cu valorile HDL-C ($r=-0,51$, $p<0,001$) și ale adiponectinei serice ($r=-0,59$, $p<0,001$). De asemenea, prezintă interes și corelația pozitivă a leptinei cu valorile TAS ($r=+0,49$, $p<0,001$) și TAD ($r=+0,37$, $p<0,001$).

Adiponectina este o altă proteină secretată exclusiv de către adipocite. Spre deosebire de leptină, adiponectina posedă proprietăți antiinflamatoare, insulinsensibilizante și antiaterogene [229,242]. Principalele efecte ale adiponectinei sunt reglarea metabolismului glucidic, îmbunătățirea sensibilității la insulină, reducerea leziunilor aterosclerotice, inhibarea adeziunii monocitelor la celulele endoteliale, suprimarea transformării macrofagelor în celule spumă și diminuarea proliferării și migrării celulelor musculare netede [243,244,245]. Hipoadiponectinemia s-a asociat, atât în modele animale, cât și umane cu HTA, DZ tip 2, rezistența crescută la insulină, nivel majorat de trigliceride și diminuat de HDL, obezitate dar și cu inflamația [246]. Noi am obținut valorile adiponectinei semnificativ mai mici la copiii hipertensivi (5,86±0,13 ng/ml) și normotensivi (7,19±0,19 ng/ml), față de lotul martor

(10,60±0,35 ng/ml), însă cele mai mici valori au avut copiii hipertensivi ($p < 0,001$). Rezultate similare au obținut Paolo Brambilla și colab. în studiul efectuat ($n=186$, vârsta 5-18 ani). Copiii obezi hipertensivi au avut o concentrație a adiponectinei serice mai mică (7,11±4,16 ng/ml), față de cei normoponderali normotensivi (12,62±6,28 ng/ml) ($p < 0,0001$). Valori intermediare ale adiponectinei s-au constatat la copiii obezi normotensivi (9,10±3,99 ng/ml), precum și la copiii normoponderali hipertensivi (9,81±4,21 ng/ml). Totodată, o reducere de 10 ori (de exemplu, o unitate pe scala \log_{10}) a nivelelor de adiponectină s-a asociat cu o probabilitate de 50% de a avea HTA [249]. În cercetarea noastră, valorile adiponectinei au descrescut cu gradul obezității și valorile tensionale, fiind minime la copiii hipertensivi, diagnosticați cu obezitate abdominală. Cât privește diferențele de gen ale adiponectinei - nu s-a constatat veridicitate statistică. Rezultate similare s-au înregistrat și în alte studii. Într-un mic studiu, la care au participat 85 adolescenți, valorile adiponectinei au diminuat cu creșterea adipozității abdominale [255]. Într-un alt studiu epidemiologic, adiponectina s-a corelat negativ cu citokinele proinflamatorii. Aceste observații sunt în acord cu datele experimentale, care demonstrează proprietățile de protecție ale adiponectinei împotriva inflamației. Adiponectina atenuează producerea de TNF- α în macrofagele de cultură, care este însoțită de diminuarea activității factorului nuclear kB [245]. Corelarea negativă a adiponectinei cu markerii inflamației sistemice, cum ar fi TNF- α ($r=-0,67$, $p < 0,001$), hs-PCR ($r=-0,76$, $p < 0,001$) și fibrinogen ($r=-0,57$, $p < 0,001$), consemnată în studiu nostru, denotă faptul că hipoadiponectinemia contribuie la dezvoltarea inflamației cronice sistemice la copiii supraponderali și obezi, se implică în modularea nivelelor serice ale markerilor proinflamatorii și reprezintă o potențială legătură între adipozitate și inflamație.

O altă serie de studii au demonstrat, că persoanele cu nivele plasmatice majorate de hs-PCR prezintă un risc mai înalt pentru realizarea HTA. Există mai mult de 20 de studii epidemiologice prospective, care au demonstrat că hs-PCR prezice independent riscul cardiovascular [261-263,265]. În cercetarea noastră copiii hipertensivi s-au remarcat, semnificativ ($p < 0,001$), prin valori mai înalte ale markerilor proinflamatorii cercetați - TNF- α (10,31±0,40 pg/ml), hs-PCR (3,13±0,10 mg/l) și fibrinogen (4,33±0,10 g/l), față de lotul martor (TNF- α - 3,12±0,10 pg/ml, hs-PCR - 0,23±0,01 mg/l și fibrinogen - 3,04±0,04 g/l). Copiii normotensivi au prezentat, de asemenea, valori mai înalte ale TNF- α (7,04±0,28 pg/ml), hs-PCR (1,98±0,10 mg/l) și ale fibrinogenului (3,54±0,10 g/l), comparativ cu lotul martor (toate $p < 0,001$). Însă, cele mai înalte valori ale markerilor proinflamatorii analizați s-au obținut la copiii, care au asociat la supraponderabilitate sau obezitate valori majorate ale tensiunii arteriale ($p < 0,001$). Printre corelațiile urmărite de cercetarea noastră pot fi remarcate o serie de interacțiuni de ordin pozitiv ale hs-PCR cu vârsta ($r=+0,29$, $p < 0,001$), IMC ($r=+0,71$, $p < 0,001$),

CA ($r=+0,75$, $p<0,001$), valorile TAS ($r=+0,63$ $p<0,001$), TAD ($r=+0,48$, $p<0,001$), GB ($r=+0,35$, $p<0,001$), C-T ($r=+0,44$, $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,55$, $p<0,001$), TG ($r=+0,47$, $p<0,001$), insulina ($r=+0,67$, $p<0,001$), leptina ($r=+0,73$, $p<0,001$), TNF- α ($r=+0,81$, $p<0,001$) și de ordin negativ cu valorile HDL-C ($r=-0,62$ $p<0,001$) și adiponectina serică ($r=-0,76$, $p<0,001$). Proteina C reactivă inhibă formarea NO de către celulele endoteliale, iar lipsa acestuia promovează vasoconstricția, aderența leucocitelor, activarea trombocitelor, oxidarea și tromboza, conducând, astfel, la disfuncție endotelială și HTA. Totodată, o creștere a tensiunii arteriale determină inflamația endoteliului, care la rândul său poate fi responsabilă pentru deteriorarea în continuare a acestuia și agravarea HTA [243].

Rezistența la insulină este, de asemenea, de valență esențială în patogeneza și evoluția clinică a pacienților cu HTA [24,218]. Ea poate fi o punte de legătură între obezitate și HTA. Mecanismele prin intermediul cărora rezistența la insulină și/sau hiperinsulinemia pot crește tensiunea arterială includ: efectul antinatriuretic al insulinei, creșterea activității SNS, creșterea răspunsurilor la vasoconstrictoarele endogene, modificarea transportului transmembranar al cationilor, afectarea vasodilatației endotelial-dependență, proliferarea celulelor musculaturii netede vasculare *etc.* [24,200]. Noi am obținut valori mai înalte ale insulinei serice la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi și copiii lotului martor ($24,10\pm 1,280$ vs $15,54\pm 0,782$ vs $10,54\pm 0,794$ $\mu\text{U/ml}$; toate $p<0,001$). Tendințe similare s-au constatat și pentru indicele HOMA IR ($5,08\pm 0,292$ vs $3,26\pm 0,190$ vs $1,83\pm 0,108$; toate $p<0,001$). Totodată, valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR au crescut cu vârsta, atât în loturile de cercetare, cât și în lotul martor, însă cel mai superior nivel al insulinei și indicelui HOMA IR s-a diagnosticat la fetițele hipertensive cu vârsta > de 16 ani, față de băieții hipertensivi de vârstă similară ($31,37\pm 3,40$ vs $22,81\pm 1,04$ $\mu\text{U/ml}$; $p<0,01$ și, respectiv, $6,98\pm 0,864$ vs $4,82\pm 0,241$; $p<0,01$). Raportând valorile insulinei obținute la valorile de referință după Williams *et al.* (anul 2002), s-au diagnosticat nivele majorate la 54,63% din copiii hipertensivi și la 23,64% din cei normotensivi ($\chi^2=33,568$; $p<0,001$), iar un indice HOMA IR > de 3,5 s-a atestat la 73,15% din copiii hipertensivi și la 37,27% dintre cei normotensivi ($p<0,001$).

În ultimii câțiva ani, tot mai multe dovezi au susținut și rolul posibil al acidului uric ca mediator al HTA [273]. Masuo și colegii săi au constatat o creștere medie de 23 mm Hg a valorilor TAS la o creștere cu 1 mg/dl a acidului uric în serul copiilor normoponderali [279]. În studiul realizat de Feig și Johnson fiecare creștere cu 1mg/dl a acidului uric s-a asociat cu o creștere medie de 14 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice și 7 mm Hg a celei diastolice. Totodată, nivelul seric al acidului uric > de 5,5 mg/dl a avut o valoare predictivă pozitivă de 89% pentru HTA, în timp ce valorile < de 5,0 mg/dl - o valoare predictivă negativă de 96% [273].

Modelele pe animale susțin un mecanism cu două faze de dezvoltare a HTA hiperuricemice. Inițial, acidul uric induce vasoconstricție prin activarea SRA și reducerea NO circulant, care poate fi reversibilă la reducerea nivelului de acid uric. De-a lungul timpului, absorbția de acid uric în celulele musculare netede vasculare determină proliferarea celulară (prin elaborarea și activarea factorului de creștere (PDGF) și chemoattractant monocit protein-1 (MCP-1)) și arteriolosclerosă secundară, care afectează natriureza cauzând HTA sodiu-dependentă [285]. Există puține studii, care au cercetat relația dintre hiperuricemie și HTA la copii. Totodată, există și dificultăți de a stabili valori de referință sau de control pentru acidul uric la copii, deoarece valorile acestuia sunt foarte dependente de vârstă [294]. Krzystek-Korpaczka și colegii săi au raportat o asociere gen specifică între nivelul seric al acidului uric și componentele SM [292], de vreme ce, un alt studiu (n=1027 copii obezi, vârsta 6-14 ani) a constatat prezența hiperuricemiei în 20,7%, fiind, totodată, semnificativ mai mare la genul masculin (24,4 vs 15,2%; p<0,01). De altfel, ponderea copiilor cu hiperuricemie a crescut cu vârsta, indiferent de gen (p<0,001), fiind mai mari în grupul de vârstă 12-14 ani la ambele genuri. Iar, la 30,5% din copiii cu hiperuricemie s-a diagnosticat SM [293]. În cadrul studiului realizat de noi, cele mai înalte valori ale acidului uric s-au atestat la copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani (394,59±8,74 μmol/L), față de copiii hipertensivi cu vârsta 10<16 ani (365,58±10,95 μmol/L) (p<0,001). Tendințe similare s-au constatat și la copiii normotensivi (328,54±8,89 vs 284,81±7,28 μmol/L), precum și în lotul martor (234,32±8,31 vs 204,00±5,96 μmol/L) (p<0,001). Prezentul studiu a remarcat și faptul că copiii hipertensivi cu vârsta > de 16 ani au avut valori mai înalte ale acidului uric, față de copiii normotensivi și copiii lotului martor de vârstă similară (394,59±8,74 vs 328,54±8,89, 234,32±8,31 μmol/L; p<0,001). Deși valorile acidului uric s-au constatat mai elevate la fetițele cu vârsta > de 16 ani, în toate loturile de cercetare, diferențele nu au fost valide statistic (p>0,05). De altfel și ponderea copiilor, care au prezentat obezitate abdominală, valori mai elevate ale insulinei serice și indicelui HOMA IR, precum și dislipidemie a fost mai mare la un nivel superior al acidului uric (tertila III) în ambele loturi de cercetare.

Factorii de risc și particularitățile clinico-biochimice ale sindromului metabolic

În ultimul deceniu SM la copii se atestă tot mai frecvent în paralel cu tendințele epidemiologice actuale ale principalelor factori constituenți - obezitate, HTA, DZ tip II. De la prima descriere a acestuia în anul 1998 de către Reaven et al, s-au efectuat un șir de cercetări. În pofida acestui fapt, SM la copii rămâne un subiect de actualitate și maxim interes, datorită prevalenței în ascensiune, complexității asocierilor pe care le presupune, dar și datorită patologiilor ce apar ca urmare a acestuia. În același timp, există numeroase controverse legate de definirea SM, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară și de

importanța diagnosticării SM ca atare la copil, unii autori sugerând că ar fi mai utilă evidențierea componentelor SM separat. Problema definirii SM este complicată de apariția progresivă în evoluție a elementelor SM, tabloul complet nefiind prezent la vârste tinere. Iar, modificările fiziopatologice și componentele SM sunt influențate de creștere, pubertate, nu numai de gen și etnie ca la adult [305,306]. Acest fapt impune diagnosticul precoce al factorilor de risc asociați cu acest sindrom și identificarea la etape preclinice a SM prin noi biomarkeri noninvazivi.

Prin urmare, în mod evident prevalența SM variază și depinde de criteriile utilizate în diferite definiții, precum și de compoziția populației studiate (gen, vârstă, rasă, origine etnică), dar indiferent de ce criterii sunt utilizate, prevalența SM este mai mare și în creștere la copiii supraponderali și obezi [22].

Până în anul 2007 diagnosticul SM la copii se emitea în baza criteriile de la adult, cu eventuale modificări, utilizându-se astfel mai multe definiții generând confuzie și dificultăți în definirea prevalenței reale a acestui sindrom. Ford cu echipa sa, examinând definițiile utilizate de diferiți cercetători, a găsit 27 articole publicate în care s-au utilizat 46 criterii de diagnostic, cele mai multe bazate pe definiția NCEP ATP III [307]. Abia în anul 2007, IDF a propus definiția SM la copii, accesibilă în practica clinică, nu doar în cercetare. Conform acestei definiții măsurarea CA este principala componentă, deoarece prezice insulinorezistența, nivelul lipidic și HTA [308]. Utilizând criteriile consensului IDF (2007) pentru diagnosticul SM, la copiii din cercetarea efectuată, am constatat că din 218 copii supraponderali și obezi cu vârsta 10-18 ani (lot general de cercetare) - 46 (21,10 %) copii au întrunit criteriile pentru SM. Copiii cu SM au avut vârsta medie $15,52 \pm 0,26$ ani, printre aceștia - 15 (32,61%) copii au fost băieți și 31 (67,3%) - fetițe. Cei mai pertinenti factori de risc asociați obezității abdominale au fost - HTA diagnosticată în 84,78% și hipo HDL colesterolemia, apreciată la 80,43%.

În pofida progreselor înregistrate în delimitarea factorilor de risc, care predispun spre realizarea SM, există multe aspecte esențiale, care rămân neclare, ca exemplu, rolul factorului genetic, precum și interacțiunea dintre factorii genetici cu cei de mediu. Noi am cercetat polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la 120 copii și părinții naturali ai acestora. S-a constatat că copiii diagnosticați cu SM comportă mai frecvent genotipul DD al ECA (70,97%) și GG al AGTR1 (51,61%), astfel deținători acestor genotipuri fiind mai susceptibili de a dezvolta SM. La mamele copiilor cu SM s-a apreciat preferențial genotipurile DD și ID al ECA, iar la mamele copiilor fără SM - genotipul ID ($\chi^2=11,026$; $p<0,01$). Cât privește repartiția genotipurilor genei AGTR1, s-a constatat o acumulare preferențială a genotipurilor AC și CC la mamele copiilor cu SM, iar a genotipurilor AC și AA - la mamele copiilor fără SM ($\chi^2=10,271$; $p<0,01$). Repartiția genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D și AGTR1 A1166C la tați - s-a prezentat

fără semnificație statistică ($p > 0,05$). Într-o meta-analiză, efectuată în baza a 10 studii (1939 cazuri/2845 control), cele mai multe efectuate la albi, s-a obținut asocierea polimorfismul genei ECA I/D cu un risc crescut de realizare a SM în cadrul unui model DD+ID vs II (OR=1.39, 95% CI, 1.22-1.60, $p < 0,001$). Folosind acest model, rezultate similare s-au găsit și în studiile, care au inclus diferite etnii, definiții ale SM și în studiile, care au avut peste 100 de cazuri [174].

Patogenia SM continuă să trezească și ea multe discuții în literatura de specialitate rămânând un subiect deschis pentru cercetări științifice în domeniu. Se invocă importanța insulinorezistenței și obezității abdominale, asociate cu inflamația de grad mic, care este mediată de adipokine (leptina, adiponectina *etc.*), inclusiv citokinele proinflamatorii, produse de adipocite, ce interferează cu semnalul insulenic [296,297]. Cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia SM, existând chiar lucrări contradictorii [222]. Noi am obținut valorile adiponectinei serice ($5,18 \pm 0,157$ ng/ml) semnificativ statistic mai mici, iar cele ale leptinei mai mari ($20,47 \pm 0,948$ ng/ml) la copiii cu SM, față de valorile adiponectinei ($6,80 \pm 0,134$ ng/ml) și leptinei ($11,74 \pm 0,390$ ng/ml) înregistrare la copiii fără SM (toate $p < 0,001$). Aceste constatări se acordă cu datele raportate de o serie de studii cum ar fi cercetarea efectuată de Miguel și colegii săi, care au constatat pentru adiponectină o valoare de $12,0 \pm 4,8$ ng/ml la copiii obezi, dar fără SM și de $9,4 \pm 2,8$ ng/ml la copiii obezi cu SM ($p < 0,001$) [246]. Utilitatea adiponectinei ca marker pentru SM a fost demonstrată și de un studiu prospectiv cu durata de 3 ani, în care nivelele adiponectinei la copiii coreeni au prezis dezvoltarea SM [342].

Mediatorii inflamației sunt, de asemenea, implicați în procesele fiziopatologice prin care obezitatea, în special cea abdominală, determină apariția SM. Într-o analiză sistemică recentă (102 publicații pediatrice) cele mai multe studii revizuite au sugerat o relație consecventă între hs-PCR și SM. Altele, însă au raportat că nivelele majorate ale hs-PCR nu corespund cu debutul modificărilor metabolice, cu excepția, celor cu un grad mai mare de obezitate [343]. În cercetarea noastră markerii proinflamatorii analizați au fost mai elevați la copiii cu SM, față de copiii fără SM: hs-PCR ($3,65 \pm 0,142$ vs $2,25 \pm 0,084$ mg/l; $p < 0,001$); TNF- α ($13,07 \pm 0,683$ vs $7,48 \pm 0,206$ pg/ml; $p < 0,001$) și fibrinogenul - ($4,98 \pm 0,150$ vs $3,65 \pm 0,770$; $p < 0,001$).

Rezistența la insulină este o altă tulburare metabolică asociată cu obezitatea și este definită ca o capacitate diminuată a insulinei de a stimula absorbția glucozei de către mușchii scheletici și țesutul adipos precum și reducerea capacității insulinei de a suprima producția hepatică de glucoză [217]. În studiul realizat de Lee și colegii săi ($n=4902$ copii, cu vârsta 12-19 ani) s-a constatat că obezitatea la adolescenții din SUA reprezintă cel mai important factor de risc pentru rezistența la insulină, independent de gen, vârstă sau rasă/etnie. Copiii obezi ($IMC > 95^{\text{th}}$

percentilă) au avut un nivel semnificativ mai mare al HOMA IR - 4,93 (95% CI 4,56-5,35), comparativ cu copiii cu greutatea normală (IMC < 85th percentilă) - 2,30 (95% CI 2,21-2,39). După autori, excesul de greutate a fost cel important factor determinant al rezistenței la insulină, reprezentând 29,1% din variația HOMA IR [344]. Însă, într-un alt studiu indivizi cu un IMC similar au avut diferite grade de insulinorezistență. Astfel, 57% din copiii obezi cu un IMC apropiat ca valoare au avut grad moderat de insulinorezistență, iar 34% - un grad sever, totodată, insulinorezistența s-a corelat mai bine cu țesutul adipos visceral, raportul talie/șold (ca și măsurători antropometrice), decât cu țesutul adipos total sau subcutanat (exprimat de IMC) [345]. În cercetarea noastră, valoarea medie a insulinei serice s-a obținut mai înaltă la copiii cu SM, decât la cei fără SM ($31,26 \pm 2,22$ vs $16,71 \pm 0,65$ μ U/ml; $p < 0,001$). Indicele HOMA IR, de asemenea, s-a constatat mai înalt la copiii diagnosticați cu SM, decât la copiii fără SM ($6,91 \pm 0,52$ vs $3,43 \pm 0,14$; $p < 0,001$). Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC ($r = +0,58$, CA ($r = +0,65$), valorile C-T ($r = +0,37$), LDL-C ($r = +0,42$), TG ($r = +0,42$), GB ($r = +0,23$), TAS ($r = +0,48$; $p < 0,001$) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r = -0,48$; $p < 0,001$). Aceiași tendință s-a depistat și pentru indicele HOMA IR - o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r = -0,49$) și una pozitivă cu IMC ($r = +0,63$), CA ($r = +0,65$), valorile C-T ($r = +0,37$), LDL-C ($r = +0,45$), TG ($r = +0,45$), GB ($r = +0,46$), TAS ($r = +0,45$; $p < 0,001$).

În ultimul deceniu s-au acumulat dovezi plauzibile pentru rolul acidului uric în SM la adult, iar unii cercetători l-au considerat ca component al acestuia. Cât privește populația pediatrică, implicarea acidului uric în SM este insuficient cercetată, ceea ce constituie un subiect de perspectivă investigațională. În cercetarea noastră valorile acidului uric au fost mai elevate la copiii cu SM ($413,11 \pm 9,385$ vs $323,88 \pm 5,375$ μ mol/l; $p < 0,001$) și s-au corelat consecvent cu vârsta, componentele SM, markerii proinflamatorii și adipokinele cercetate.

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. Riscurile acesteia se multiplică atunci când la factorul genetic, la factorii biologici nemodificabili ca vârsta și genul se asociază factorii de risc prenatali și comportamentali cum ar fi: vârsta gestațională mare/mică, extremele de greutate la naștere, alimentația nesănătoasă, stresul sever și prelungit, fumatul activ și pasiv, viața sedentară a multor copii *etc.* Din complexul factorilor de risc, noi am evidențiat prin analiza discriminantă selectivă 9 factori: hiperuricemia, stresul cronic, antecedentele familiale de HTA, masa mică la naștere, prezența HTA în sarcină, hipo-

HDL-C, colesterolemia, fumatul pasiv în timpul gravidității, obezitatea abdominală și valorile majorate ale hs-PCR. Estimarea acestor factori vor 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, cercetările antrenând atât copiii, cât și părinții naturali ai acestora. Cercetarea a fost suplimentată cu teste, care au comensurat o serie de biomarkeri, care cuantifică activitatea metabolică a țesutului adipos ca: leptina, adiponectina și markerii proinflamatorii. De altfel, evidențele atestate sub acest aspect ne-au sugerat, că 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 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 dislipidemie. 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 căroră 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 evitare a 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. Matei D., Cinteza E. Hipertensiunea arterială la copii. În: *Esențial în pediatrie*, 2010, p.114-121.
2. 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.
3. Rodrigues A. et. al. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. In: *International Journal of General Medicine*, 2013, vol.6, p.57-66.
4. Janusz F., Maheen A. Hypertension in children: new trends and challenges. In: *Clinical Science*, 2010, vol.119, p.151-161.
5. 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.
6. Payab M. et al. Association of junk food consumption with high blood pressure and obesity in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-IV Study. In: *J Pediatr*, 2015, vol.91, p. 196-205.
7. Zheng M. et al. Sugar-sweetened beverages consumption in relation to changes in body fatness over 6 and 12 years among 9-year-old children: the European Youth Heart Study. In: *Eur J Clin Nutr*, 2014, vol.68, p.77-83.
8. 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.
9. Junjun W. et. al. Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. In: *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012, vol.17, nr.2, p.282-301.
10. de Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. In: *Am J Clin Nutr*, 2010, vol.92, p.1257-1264.
11. Ng M. et. al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. In: *The Lancet*, 2014, vol.384, p.766-781.
12. 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.5.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Chaldakov G., Fiore M., Tonchev A., Aloe L. Neuroadipology: a novel component of neuroendocrinology. In: *Cell biology international*, 2010, vol.34, p.1051-1053.
22. 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.
23. Poyrazoglu S., Bas F., Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, vol.21, p.56-63.
24. Raj M. Essential hypertension in adolescents and children: Recent advances in causative mechanisms. In: *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, vol.15, p.367-373.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Eisenmann J. et. al. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. In *Cardiovascular Diabetology*, 2009, vol.8, p.14-22.

29. 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.
30. Camci L. et. al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism frequency in normotensive children with a positive family history of essential hypertension. In: *J Paediatr Child Health*, 2009, vol.45, p.742-746.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Papandreou D. et. al. Prevalence of hypertension and association of dietary mineral intake with blood pressure in healthy schoolchildren from northern Greece aged 7–15 years. In: *Ann. In: Nutr. Metab*, 2007, vol.51, p.471–476.
38. Cairella G. et. al. Elevated blood pressure in adolescents from Rome, Italy. Nutritional risk factors and physical activity. In: *Ann. Ig*, 2007, vol.19, p.203-214.
39. Chu N. F., Pan W.H. Prevalence of obesity and its comorbidities among schoolchildren in Taiwan. In: *Asia Pac. J. Clin. Nutr*, 2007, vol.16, p.601-607.
40. Jasmine S., et. al. Prevalence and determinants of hypertension among urban school children in the age group of 13-17 years in, Chennai, Tamilnadu. In: *Journal of Dental and Medical Sciences*, 2013, vol.8, p.14-20.
41. Gomes BM., Alves JG. Prevalence of high blood pressure and associated factors in students from public schools in Greater Metropolitan Recife, Pernambuco State, Brazil. In: *Cad. Saude Publica*, 2006, vol.25, p.375-381.

42. Magliano ES. et. al. Prevalence of arterial hypertension among Brazilian adolescents: systematic review and meta-analysis. In: BMC Public Health, 2013, vol.13, p.833-845.
43. Pinto SL. et. al. Prevalence of pre-hypertension and arterial hypertension and evaluation of associated factors in children and adolescents in public schools in Salvador, Bahia State, Brazil. In: Cad Saude Publica, 2011, vol.27, p.65-75.
44. Rafraf M., Gargari BP., Safaiyan A. Prevalence of prehypertension and hypertension among adolescent high school girls in Tabriz, Iran. In: Food Nutr Bull, 2010, vol.31, p.461-465.
45. Kelishadi R. et al. Blood pressure and its influencing factors in a national representative sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN Study. In: Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil, 2006, vol.13, p.956-963.
46. Taheri F. et. al. The Prevalence of High Blood Pressure Among Children aged 11-18 Years in Birjand District, Eastern Iran in 2012: A Cross-Sectional Study. In: Int J School Health, 2014, nr.1, p.e220-214.
47. Ледяев М. и др. Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертензии у подростков. В: Лечащий врач, 2012, № 6, с.6-12.
48. Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova pentru anul 2013. Incidența și prevalența generală a populației. Chișinău, 2014, p.60
49. Pîrțu L. Impactul factorilor de risc asupra tensiunii arteriale la copii. În: Curierul medical, 2009, vol.308, nr.2, p.22-27.
50. Cinteza E., Balgradean M. Hypertension in Romanian children and adolescents: A Cross-Sectional Survey. In: Maedica, 2013, vol.8, p.5-10.
51. Moore WE. et. al. Blood pressure screening of school children in a multiracial school district: The Healthy Kids Project. In: Am. J. Hypertens, 2009, vol.22, p.351-356
52. Joan CL. et. al. Prehypertension and hypertension in community-based pediatric practice. In: Pediatrics, 2013, vol.131, p.415-424.
53. Jafar TH. et. al. Children in South Asia have higher body mass-adjusted blood pressure levels than white children in the United States: a comparative study. In: Circulation, 2005, vol.111, p.1291-1297.
54. Katona É. et. al. Factors Influencing Adolescent Blood Pressure: The Debrecen Hypertension Study. In: Kidney Blood Press Res, 2011, vol.34, p.188-195.
55. 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.
56. Popovici M. ș. a. Factori de risc ai bolilor cardiovasculare – Proiectul „Lăpușna”. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, 2010, vol.25, nr.2, p. 22-35.

57. Revenco V. ș. a. Circumferința taliei, indicele masei corporale și asocierea lor cu riscul cardiometabolic global. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2008, vol.4, p.185-188.
58. Guo X. et. al. Differences in healthy lifestyles between prehypertensive and normotensive Children and Adolescents in Northern China. In: Pediatric Cardiology, 2012, vol.33, p.222-228.
59. Mătrăgună N. ș. a. Factori de risc cu impact major în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. În: Curierul medical, 2011, vol.324, nr.6, p.68-71.
60. l'Allemand D. et. al. Cardiovascular risk in 26,008 european overweight children as established by a multicenter database. In: Obesity, 2008, vol.16, p.1672-1679.
61. Freedman D. et. al. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. In: J Pediatr, 2007, vol.150, nr.1, p.12-17.
62. Costa J. et. al. An analysis of risk factors for arterial hypertension in adolescent students. In: Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2012, vol.20, p.289-295.
63. Raj M. et. al. Obesity in Indian children: time trends and relationship with hypertension. In: Natl Med J India, 2007, vol.20, p.288-293.
64. Ogden C. et.al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. In: JAMA, 2010, vol.303, p.242-249.
65. Bibiloni M., Pons A., Tur J. Prevalence of overweight and obesity in adolescents: a systematic review. In: Hindawi Publishing Corporation ISRN Obesity, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/392747>
66. Almendro-Delia M., López V., Hidalgo-Urbano R. Childhood and Adolescent Obesity. A Matter of Confusion. In: Rev Esp Cardiol, 2011, vol.64, p.541-542.
67. Lee A., Ho M., Keung V. Global epidemics of childhood obesity is hitting a 'less industrialized' corner in Asia: a case study in Macao. In: Int J Pediatr Obes, 2011, vol.6, nr. 22, p. 252-256.
68. Muthuri S. et. al. Evidence of an overweight/obesity transition among school-aged children and youth in Sub-Saharan Africa: a systematic review. In: PLoS ONE, 2014, vol.9, p. e92846.
69. Reilly J. et. al. Progression from childhood overweight to adolescent obesity in a large contemporary cohort. In: Int J Pediatr Obes, 2011, vol.6, p.138-143.
70. Owen C. et al. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. In: Int J Obes, 2009, vol.33, p.866-877.

71. Bjorge T. et. al. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 norwegian adolescents. In: *Am J Epidemiol*, 2008, vol.168, p.30-37.
72. Yipu S., De Groh M., Morrison H. Increasing blood pressure and its associated factors in Canadian children and adolescents from the Canadian Health Measures Survey. In: *BMC Public Health*, 2012, vol.12, p.388-398.
73. Gomes B., Alves J. Prevalence of high blood pressure and associated factors in students from public schools in Greater Metropolitan Recife, Pernambuco State, Brazil, 2006. In: *Cad. Saude Publica*, 2009, vol.25, p.375-381.
74. Vasques C. et. al. Prevalence of overweight/obesity and its association with sedentary behavior in children. In: *Rev Port Cardiol*, 2012, vol.31, p.783-788.
75. Braithwaite I. et. al. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study. In: *PLoS ONE*, 2013, vol.8, p.e742763.
76. Colín-Ramírez E. et. al. Waist circumference and fat intake are associated with high blood pressure in Mexican children aged 8 to 10 years. In: *J Am Diet Assoc*, 2009, vol.109, p.996-1003.
77. Nguyen H. et. al. A review of nutritional factors in hypertension management. In: *International Journal of Hypertension*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/698940>
78. He F., MacGregor G. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. In: *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, vol.52, p.363-382.
79. Mu J. et. al. Evolution of blood pressure from adolescents to youth in salt sensitivities: a 18-year follow-up study in Hanzhong children cohort. In: *Nutr J*, 2012, vol.11, p.70-75.
80. Yang Q. et. al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. In: *Pediatrics*, 2012, vol.130, p.611-619.
81. 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.
82. He F., Marrero N., Macgregor G. Salt and blood pressure in children and adolescents. In: *J Hum Hypertens*, 2008, vol.22, p.4-11.
83. He F., MacGregor G. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. In: *Hypertension*, 2006, vol.48, p.861-869.
84. Naomi M. et. al. Salt intake in childhood and adolescence. In: *Hypertension*, 2014, vol.63, p.911-912.
85. Haidong Z. et. al. Dietary sodium, adiposity, and inflammation in healthy adolescents. In: *Pediatrics*, 2014, vol.133, p.e635-642.

86. Kelishadi R. et. al. Salt intake and the association with blood pressure in young iranian children: first report from the Middle East and North Africa. In: *Int J Prev Med*, 2013, vol.4, p.475-483.
87. Seyedzadeh A., Hashemi F., Soleimani A. Relationship between blood pressure and passive smoking in elementary school children. In: *Iran J Pediatr*, 2012, vol.22, p.351-356.
88. Lau E., Celermajer D. Protecting our children from environmental tobacco smoke: one of our great healthcare challenges. In: *European Heart Journal*, 2014, vol.35, p.2452-2453.
89. Kallio K. et. al. Arterial intima-media thickness, endothelial function, and apolipoproteins in adolescents frequently exposed to tobacco smoke. In: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, vol.3, p.196-203.
90. Yang B. et. al. Deterioration of endothelial function and carotid intima-media thickness in Tibetan male adolescents exposed to second-hand smoke. In: *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2012, vol.13, p.413-419.
91. Ayer J. et. al. Maternal cigarette smoking is associated with reduced high-density lipoprotein cholesterol in healthy 8-year-old children. In: *European Heart Journal*, 2011, vol.32, p.2446–2453.
92. Aycicek A. et. al. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. In: *Eur J Pediatr*, 2011, vol.170, p.645-651.
93. Apfelbacher C. et. al. Predictors of overweight and obesity in five to seven-year-old children in Germany: results from crosssectional studies. In: *BMC Public Health*, 2008, vol.8, p.171-181.
94. Gall S. et. al. Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. In: *European Heart Journal*, 2014, vol.35, p.2484-2491.
95. Geerts C. et. al. Parental smoking and vascular damage in their 5-year-old children. In: *Pediatrics*, 2012, vol.129, p.45-54.
96. Simonetti G. et. al. Smoking determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental. In: *Circulation*, 2011, vol.123, p.292-298.
97. Flouris A. et. al. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. In: *American Journal of Physiology*, 2010, vol.298, p.3-12.
98. Павлова М., Хайретдинова Т. Влияние курения на сердечно-сосудистую систему детей и подростков. В: *Педиатрия*, 2011, том 90, №.5, с.148-153.

99. Hujová Z. et. al. The prevalence of cigarette smoking and its relation to certain risk predictors of cardiovascular diseases in central - Slovakian Roma children and adolescents. In: *Cent Eur J Public Health*, 2011, vol.19, p.67-72.
100. The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Data collection [Internet]. Stockholm: ESPAD; 2011 [updated 2011; cited 2011 March 12]. Available from: www.espad.org/sa/node.asp?node=640.
101. Spruill T. Chronic psychosocial stress and hypertension. In: *Curr Hypertens Rep*, 2010, vol. 12, p.10-16.
102. Williams D., Mohammed S. Discrimination and racial disparities in health: evidence and needed research. In: *J Behav Med*, 2009, vol.32, p.20-47.
103. Sparrenberger F. et. al. Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. In: *Journal of Human Hypertension*, 2009, vol.23, p.12-19.
104. Lavrenuk I. et. al. Risk of arterial hypertension in children and adolescents who had prematurity in anamnesis. In: *International Journal of Advanced Health Sciences*, 2014, vol. 1, p.12-15.
105. Jong F. et. al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. In: *Hypertension*, 2012, vol.59, p.226-234.
106. Crump C. et. al. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a swedish national study of 636,000 births. In: *Am J Epidemiol*, 2011, vol.173, p.797-803.
107. Sipola-Leppänen M. et. al. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm. In: *Hypertension*, 2015, vol.65 p.615-621.
108. Sipola-Leppänen M. et. al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. In: *Pediatrics*, 2014, vol.134, p.e1072-1081
109. Parkinson J. et. al. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. In: *Pediatrics*, 2013, vol.131, p.1240-1263.
110. Galland B. et. al. Heart rate variability and cardiac reflexes in small for gestational age infants. In: *Journal of Applied Physiology*, 2006, vol.100, p.933-939.
111. Brenner B. et. al. Less of one, more the other? In: *Am J Hypertens*, 1988, vol.1, p.335-347.
112. Keller G. et. al. Nephron number in patients with primary hypertension. In: *N Engl J Med*, 2003, vol.348, p.101-108.
113. Hughson M. et. al. Hypertension, glomerular number, and birth weight in African Americans and white subjects in the southeastern United States. In: *Kidney Int*, 2006, vol. 69, p.671-678.

114. Wlodek M, et. al. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. In: *Kidney Int*, 2008, vol.74, p.187-195.
115. Bhat P., Manolescu D. Role of vitamin A in determining nephron mass and possible relationship to hypertension. In: *J Nutr*, 2008, vol.138, p.1407-1410.
116. Koleganova N. et. al. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. In: *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, vol.301, p.344-354.
117. Koleganova N. et. al. Renal, cardiovascular and metabolic effects of fetal programming. In: *Nephrol Dial Transplant*, 2012, vol.27, p.3003-3007.
118. Porter J., King S. Prenatal high salt programs enhanced sympathoadrenal activation of the cardiovascular response to restraint. In: *Auton Neurosci*, 2009, vol.150, p.140-143.
119. Rkhezay-Jaf J. et. al. Maternal obesity and the fetal origins of the metabolic syndrome. In: *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2012, vol.6, p.487-495.
120. Dwivedi R. et. al. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease. In: *Kidney Int.*, 2011, vol.29, p.23-32.
121. Burdge G. et. al. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? In: *Br J Nutr*, 2007, vol.97, p.1036-1046.
122. Ingelfinger J., Nuyt A. Impact of fetal programming, birth weight, and infant feeding on later hypertension. In: *J Clin Hypertens*, 2012, vol.14, p.365-371.
123. Simonetti G. et. al. Salt sensitivity of children with low birth weight. In: *Hypertension*, 2008, vol.52, p.625-630.
124. Geelhoed J., Jaddoe V. Early influences on cardiovascular and renal development. In: *European Journal of Epidemiology*, 2010, vol.25, p.677-692.
125. Keijzer-Veen M. et al. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. In: *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, vol.16, p.2762-2768.
126. Rakow A. et. al. Renal volume and function in school-age children born preterm or small for gestational age. In: *Pediatric Nephrology*, 2008, vol.23, p.1309-1315.
127. Jones J. et. al. Mechanisms of fetal programming in hypertension. In: Hindawi Publishing Corporation *International Journal of Pediatrics*, 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/584831>
128. Thornburg K., O'Tierney P., Louey S. The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. In: *Placenta*, 2010, vol.31, p.54-59.
129. Dagan A. et. al. Prenatal programming of rat proximal tubule Na⁺/H⁺ exchanger by dexamethasone. In: *American Journal of Physiology*, 2007, vol.292, p.1230-1235.

130. Rossi P. et. al. Respective roles of preterm birth and fetal growth restriction in blood pressure and arterial stiffness in adolescence. In: *J Adolesc Health*, 2011, vol. 48, p.520-522.
131. McEniery C. et. al. Cardiovascular consequences of extreme prematurity: the EPICure study. In: *J Hypertens*, 2011, vol.29, p.1367-1373.
132. Ingelfinger J., Nuyt A. Impact of fetal programming, birth weight, and infant feeding on later hypertension. In: *J Clin Hypertens*, 2012, vol.14, p.365-371.
133. World Health Organization. Strategic priorities of the WHO Cardiovascular Disease Programme. World Health Organization; [cited 2009 07/06/09]; Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/en/ (last accessed 25 May 2012)
134. Jamoussi H. et. al. Metabolic syndrome in tunisian obese children and adolescents. In: *La Tunisie Medicale*, 2012, vol.90, p.36-40.
135. Nobiti V. et. al. Low birth and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. In: *Ped. Endocrinol. Rev*, 2008, vol.6, p.241-247.
136. Миняйлова Н. и др. Взаимосвязь низкой массы тела при рождении с маркерами метаболического синдрома у подростков с ожирением. В: *Педиатрия*, 2010, том 89, №.5, с.24-32.
137. Randhawa R. The insulin-like factor system and fetal growth restriction. In: *Ped. Endocrinol. Rev.*, 2008, vol.6, p.235-240.
138. Popovici B. Este hipertensiunea arterială esențială un diagnostic dificil la copil? În: *Revista română de pediatrie*, 2011, vol.60, p.163-169.
139. Zarrati M. et. al. Relationship between breast feeding and obesity in children with low birth weight. In: *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2013, vol.15, p.676-682
140. Owen C. et. al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. In: *Am J Clin Nutr*, 2006, vol.84, p.1043-1054.
141. Williams D. et. al. Associations of infant nutrition with insulin resistance measures in early adulthood: evidence from the Barry-Caerphilly Growth (BCG) Study. *PLoS One*, 2012, vol. 7, p.e34161.
142. Harder T. et. al. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. In: *Am J Epidemiol*, 2007, vol.165, p.849-857.
143. Rajia S., Chen H., Morris M. Maternal overnutrition impacts offspring adiposity and brain appetite markers-modulation by postweaning diet. In: *J Neuroendocrinol*, 2010, vol.22, p. 905-914.

144. Ford S. et al. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic beta-cell but not alpha-cell development in sheep: prenatal consequences. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, vol.297, p.835-843.
145. Neto-Ferreira R. et. al. Metabolic Syndrome: From Human Organ Disease to Fetal Programming. In: *J Metabolic Syndr*, 2013, 3:1, <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0943.1000133>
146. Fall C. Maternal nutrition: effects on health in the next generation. In: *Indian J Med Res*, 2009, vol.130, p.593-599.
147. Reusens B. et. al. Maternal malnutrition programs the endocrine pancreas in progeny. In: *Am J Clin Nutr*, 2011, vol.94, p.1824-1829.
148. Khelishadi R. et. al. Factors associated with the metabolic syndrome in a national sample of youths: CASPIAN study. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2008, vol.18, p.461-470.
149. Eyzaguirre F. et. al. Prevalence of components of the metabolic syndrome according to birthweight among overweight and obese children and adolescents. In: *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, vol.25, p.51-56.
150. Schellong K. et. al. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. In: *PLoS One*, 2012, vol.7, p.e47776.
151. Singh M., Mensah G., Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. In: *Cardiol Clin.*, 2010, vol.28, p.545-559.
152. Dhanachandra Singh K. et. al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. Hindawi Publishing Corporation. In: *BioMed Research International*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/538053>
153. Kuschnir M., Mendonça G. Risk factors associated with arterial hypertension in adolescents. In: *J Pediatr*, 2007, vol.83, p.335-342.
154. Krzyżaniak A., et. al. Prevalence of selected risk factors for cardiovascular diseases in adolescents with overweight and obesity. In: *Med Wieku Rozwoj*, 2011, vol.15, p.282-287.
155. Nguyen D., Touyz R. A new look at the renin–angiotensin system-focusing on the vascular system. In: *Peptides*, 2011, vol.32, p.2141-2150.
156. Yasue S. et. al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. In: *Am J Hypertens*, 2010, vol. 23, p.425-431.
157. Castrop H. et. al. Physiology of kidney renin. In: *Physiol Rev*, 2010, vol.90, p.607-673.

158. Herichova I., Szantooova K. Renin-angiotensin system: upgrade of recent knowledge and perspectives. In: *Endocr Regul*, 2013, vol.47, p.39-52.
159. Santos R. et. al. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. In: *Journal of Endocrinology*, 2013, vol.216, p.1-17.
160. Ciobanu L. ș.a. Reactivitatea vasculară periferică în disfuncția endotelială: rolul Ang 1-7 și receptorilor *mas*. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2013, vol. 37, nr.1, p.10-14.
161. Bader M. ACE₂, angiotensin-(1-7), and Mas: the other side of the coin. In: *Pflugers Arch*, 2013, vol.465, p.79-85.
162. Kalupahana N., Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. In: *Obesity reviews*, 2012, vol.13, p.136-149.
163. 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.
164. Kalupahana N. et. al. Overproduction of angiotensinogen from adipose tissue induces adipose inflammation, glucose intolerance and insulin resistance. In: *Obesity*, 2012, vol.20, p.48-56.
165. Cojocari S. Importanța factorului genetic în hipertensiunea arterială esențială a copilului. În: *Curierul medical*, 2013, vol.56, p.72-78.
166. Park E. et. al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene in Korean hypertensive adolescents. In: *Heart Vessels*, 2009, vol.24, p.193-198.
167. Bautista L. et. al. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. In: *Hypertens Res*, 2008, vol.31, p.401-408.
168. Zhang Y. et. al. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with ACE and PAI-1 levels in Guangdong Chinese Han patients with essential hypertension. In: *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2007, vol.27, p.1681-1684.
169. Min J. et al. Is the association between ACE genes and blood pressure mediated by postnatal growth during the first 3 years? In: *Early Hum Dev*, 2012, vol.88, p.425-429.
170. Nápoles O. et. al. ACE I/D polymorphism study in a Cuban hypertensive population. In: *Clin Chim Acta*, 2007, vol.378, p.112-116.
171. Miyama N. et. al. Investigation of major genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system in subjects with young-onset hypertension selected by a targeted-screening system at university. In: *Clin Exp Hypertens*, 2007, vol.29, p.61-67.

172. Glavnik N., Petrovič D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. In: *Folia Biol (Praha)*, 2007, vol.53, p.69-70.
173. Curocichin Gh., Cemortan I., Barbacar N. Caracteristica molecular-genetică a dereglărilor metabolice la hipertensivi. În: *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2010, vol. 311, nr.2, p. 58-68.
174. Xi B. et. al. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. In: *Metabolism*, 2012, vol.61, p.891-897.
175. Niu W. et. al. Angiotensin converting enzyme D allele is associated with an increased risk of type 2 diabetes: Evidence from a meta-analysis. In: *Endocr J*, 2010, vol.57, p.431-438.
176. Celik O. et. al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS. In: *Reprod Biomed Online*, 2010, vol.20, p.492-498.
177. Kotaska K. et. al. Correlation between common genetic variants and risk factors associated with prediction of cardiovascular diseases in dyslipidemic patients. In: *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, vol.16, p.210-214.
178. Cojocari S. et. al. Implicări genetice în hipertensiunea arterială și dereglările metabolice la copiii supraponderali/obezi. În: *Revista română de pediatrie*, 2014, vol.LXII, nr.4, p.394-465.
179. Майданник В. и др. Делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у детей и подростков с артериальной гипертензией. В: *Педиатрия*, 2007, том 86, № 2, с. 24-28.
180. Mehri S. et. al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. In: *Mol Biol Rep*, 2012, vol.39, p.4059-4065.
181. Mao S., Huang S. A meta-analysis of the association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and the risk of overweight/obesity. In: *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2013, downloaded from jra.sagepub.com by guest on August 6, 2015.
182. Cojocari S. ș. a. 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.
183. Shcherbakova M. et. al. Correlation of metabolic syndrome clinical signs and genetic determinants at children with obese. In: *Eksp Klin Gastroenterol*, 2010, vol.7, p.6-11.
184. Siklar Z. et. al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. In: *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, vol.24, p.21-24.

- 185.Lee J. et. al. Polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor A1166C in korean hypertensive adolescents. In: Korean Circ J, 2008, vol.38, p.405-410.
- 186.Stankovic A. et. al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population. In: Clin Chim Acta, 2003, vol.327, p.181-185.
- 187.Zhu S., Meng Q. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis. In: Clin Chem Lab Med, 2006, vol.44, p.282-284.
- 188.Rehman A. et. al. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene 1166A>C polymorphism on BP and aortic pulse wave velocity among Malays. In: Ann Hum Genet, 2007, vol.71, p.86-95.
- 189.Miyama N. et. al. Investigation of major genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system in subjects with young-onset hypertension selected by a targeted-screening system at university. In: Clin Exp Hypertens, 2007, vol.29, p.61-67.
- 190.Chandra S. et. al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. In: PLoS ONE, 2014, vol.9, p.e101502
- 191.Alavi-Shahri J. et. al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and metabolic syndrome in a young female Iranian population. In: Arch Med Res, 2010, vol.41, p.343-349.
- 192.Soergel M. et. al. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects. In: J Pediatrics, 2007, vol.130, p.178-184.
- 193.Lupușoru G. ș. a. Noi căi patogenice ale hipertensiunii arteriale cu implicații terapeutice. În: Practica Medicală, 2009, vol.4, p.127-132.
- 194.Chatsuriyawong S. et. al. Genetic variance in nitric oxide synthase and endothelin genes among children with and without endothelial dysfunction. In: Journal of Translational Medicine, 2013, vol.11, p.227-241.
- 195.Sapojnic N., Carauș A., Popescu L. Endoteliul – o integrală cu mai multe funcții. In: Arta Medica, 2014, vol.53, nr.2, p.126-128.
- 196.Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. In: Am J Hypertens, 2010, vol.23, p.1052-1060.
- 197.Singh M., Mensah G., Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. In: Cardiol Clin, 2010, vol.28, p.545-559.
- 198.Shrivastava S., Shrivastava P, Ramasamy J. Childhood obesity: a determinant of adolescent and adult hypertension. In: Int J Prev Med, 2014, S71-S2.

- 199.Mătrăguna N. ș.a. Hipertensiunea arterială la copii: noi tendințe și provocări. În: Buletinul de perinatologie, 2013, nr.2 (58)-3(59), p.114-122.
- 200.Kotchen T. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. In: Am J Hypertens, 2010, vol.23, p.1170-1178.
- 201.AL-Suhaimi E., Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. In: European Journal of Medical Research, 2013; 18:12.
- 202.Yiannikouris F. et. al. Adipokines and blood pressure control. In: Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, vol.19, p.195-200.
- 203.Friedemann C. et. al. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. In: BMJ, 2012, vol.345, p.e4759.
- 204.Gopinath B. et. al. Body mass index and waist circumference are associated with blood pressure in preschool-aged children. In: Ann Epidemiol, 2011, vol.21, p.351-357.
- 205.Raj M. et. al. Body mass index trend and its association with blood pressure distribution in children. In: J Hum Hypertens, 2010, vol.24, p.652-658.
- 206.Chirita-Emandi A. et. al. Arterial hypertension in school-aged children in western Romania. In: Cardiol Young, 2012, vol.13, p.1-8.
- 207.Zhang Y., Wang S. Monitoring of blood pressure in overweight and obese children in Shandong, China. In: Ann Hum Biol, 2011, vol.38, p.603-679.
- 208.Vijayanath I., Ramesh P. Obesity in children and adolescents and its relationship with hypertension. In: Turk J Med Sci, 2011, vol.41, p.259-266.
- 209.Menghetti E. et. al. High percentage of obesity during childhood and adolescence and subsequent increases in childhood arterial hypertension. In: Minerva Pediatr, 2010, vol.62, p. 133-137.
- 210.Henry S. et. al. The developmental origins of obesity-related hypertension. In: Proceedings of the Australian Physiological Society, 2012, vol.43, p.47-55.
- 211.Hall J. et. al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. In: J. Biol. Chem, 2010, vol.285, p.17271-17276.
- 212.Ellis D., Miyashita Y. Primary hypertension and special aspects of hypertension in older children and adolescents. In: Adolescent Health, Medicine and Therapeutics, 2011, vol.2, p. 45-62.
- 213.Kotsis V. et. al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. In: Hypertens Res, 2010, vol. 33, p.386-393.
- 214.da Silva A. et. al. Role of sympathetic nervous system in obesity related hypertension. In: Curr Hypertens Rep, 2009, vol.11, p.206-211.

215. Davy K., Orr J. Sympathetic nervous system behavior in human obesity. In: *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, vol.33, p.116-124.
216. Cruickshank J. The unholy alliance between obesity, type-2 diabetes, the sympathetic nervous system, and hypertension in young/middle-aged subjects. In: *J Mol Genet Med* 2014, <http://dx.doi.org/10.4172/1747-0862.S1-016>
217. Kyung H. et. al. Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: a population-based study. In: *Diabetes research and clinical practice*, 2014, vol.103, p.106-113.
218. Reaven G. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. In: *J Clin Hypertens*, 2011, vol.13, p. 238-243.
219. Patel P., Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. In: *Nutrients*, 2013, vol.5, 2019-2027.
220. Jung U., Myung-Sook C. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. In: *Int. J. Mol. Sci*, 2014, vol.15, p.6184-6223.
221. 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.
222. de Faria A. et. al. Adipokines: novel players in resistant hypertension. In: *J Clin Hypertens*, 2014, vol.16, p.754-759.
223. Singh M. et. al. Leptin and the clinical cardiovascular risk. In: *International Journal of Cardiology*, 2010, vol.140, nr.3, p.266-271.
224. Betowski J. Leptin and the regulation of renal sodium handling and renal Na⁺-transporting ATPases: role in the pathogenesis of arterial hypertension. In: *Current Cardiology Reviews*, 2010, vol.6, p.31-40.
225. Carter S. et. al. Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients. In: *Clinical Interventions in Aging*, 2013, vol.8, p.829-844.
226. 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.
227. Antunes H., Santos C., Carvalho S. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. In: *British Journal of Nutrition*, 2009, vol.101, p.1262-1266.
228. Aygun A. et. al. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. In: *Mediators of Inflammation*, 2005, vol.3, p.180-183.

- 229.Mi J. et. al. Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents. In: Hindawi Publishing Corporation Journal of Obesity, 2010, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/892081>.
- 230.Wang H. et. al. Association of adipokines with blood pressure in rural Chinese adolescents. In: J Hum Hypertens, 2012, vol.26, p.493-501.
- 231.Hamidi A. et. al. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. In: Indian J Pediatr, 2006, vol.73, p.593-596.
- 232.Grib L. Rolul leptinei, hiperleptinemiei și leptinorezistenței în sindromul metabolic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2009, vol.20, nr.1, p.199-205.
- 233.Cojocari S. Rolul adipokinelor în diagnosticul hipertensiunii arteriale la copii hipertensivi și obezi. În: Curierul medical, 2013, vol.56, p.23-26.
- 234.Thomopoulos C. et. al. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study. In: Hypertension, 2009, vol.53, p.965-972.
- 235.Galletti F. et. al. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study. In: J Clin Endocrinol Metab, 2008, vol.93, p.3922-3926.
- 236.Asferg C. et. al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. In: Am J Hypertens, 2010, vol.23, p.327-333.
- 237.Mark A. et. al. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarii increases sympathetic nerve activity to the kidney. In: Hypertension, 2009, vol.53, p.375-380.
- 238.Schutte A., Schutte R. Leptin: a cardiovascular perspective. In: JEMDSA, 2012, vol.17, p. 72-76.
- 239.Koh K., Park S., Quon M. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. In: Circulation, 2008, vol.117, p.3238-3249.
- 240.Parhami F. et. al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. In: Circ Res, 2001, vol.88, p.954-960.
- 241.Yoo H, Choi K. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. In: World J Diabetes, 2014, vol.5, p.357-363.
- 242.Pyrzak B. et. al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents. In: Eur J Med Res, 2010, vol.15, p.147-151.
- 243.Barbosa J. et. al. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods. In: Vascular Health and Risk Management, 2011, vol.7, p.287-295.

- 244.Yiannikouris F. et. al. Adipokines and blood pressure control. In: *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010, vol.19, p.195-200.
- 245.Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. Adiponectin and hypertension. In: *American Journal of Hypertension*, 2011, vol.24, p.263-269.
- 246.Klünder-Klünder M. et. al. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. In: *BMC Public Health* 2013,13:88
- 247.Cojocari, S. Biomarkerii sindromului metabolic la copiii obezi. În: *Practica medicală*, 2014, vol.9, nr.2 (34), p.88-94.
- 248.Shatat I. et. al. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. In: *Pediatr Res*, 2009, vol.65, p.691-695.
- 249.Brambilla P. et. al. Adiponectin and hypertension in normal-weight and obese children. In: *Am J Hypertens*, 2013, vol.26, p.257-264.
- 250.Lambert M. et. al. Association between insulin, leptin, adiponectin and blood pressure in youth. In: *J Hypertens*, 2009, vol.27, p.1025-1032.
- 251.Abu-Farha M., Behbehani K., Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. In: *Cardiovascular Diabetology*, 2014, vol.13, p.76-86.
- 252.Gonçalves Campana E. et. al. Blood pressure in adolescence, adipokines and inflammation in young adults. The Rio de Janeiro Study. In: *Arq Bras Cardiol*, 2014, vol.102, p.60-69.
- 253.Okamoto Y. et. al. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. In: *Circ Res*, 2008, vol.102, p.218-225.
- 254.Papoutsakis C. et. al. Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin. In: *Metabolism*, 2012, vol.61, p.140-145.
- 255.Medina-Bravo P. et. al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents. In: *Arch Med Res*, 2011, vol.42, p.115-121.
- 256.Chrzanowska J., Zubkiewicz-Kucharska A., Noczyńska A. Adipocytokines concentration and metabolic parameters in obese children. In: *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2011, vol.17, p.145-151.
- 257.Diaconu C. *Sindromul metabolic*. Editura medicală București, 2011, 119 p.
- 258.Kralisch S. et. al. Secretory products from human adipocytes impair endothelial function via nuclear factor kappaB. In: *Atherosclerosis*, 2008, vol.196, p.523-531.

- 259.Абатуров А. Особенности метаболического синдрома у детей. Дитячий лікар, 2011, с. 54-61.
- 260.Косыгина А. Адипоцитокينات в научной клинической практике. В: Ожирение и метаболизм, 2011, №1, с.32-39.
- 261.Schlenz H., et. al. C-reactive protein reference percentiles among pre-adolescent children in Europe based on the IDEFICS study population. In: International Journal of Obesity, 2014, vol.38, p.26-31.
- 262.Bennett N. et. al. High-sensitivity C-reactive protein is related to central obesity and the number of metabolic syndrome components in Jamaican young adults. Frontiers in Cardiovascular Medicine. In: Cardiovascular Epidemiology, 2014, vol.1, nr.2, p.1-9.
- 263.Dayal D. et. al. Relationship of High Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Anthropometric and other Metabolic Parameters in Indian Children with Simple Overweight and Obesity. In: Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2014, vol.8, p.5-8.
- 264.Кожокаръ С. 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.3, с.86-91.
- 265.El-shorbagy H, Ghoname I. High-sensitivity C-reactive protein as a marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. In: HEALTH, 2010, vol.2, p.1078-1084.
- 266.Steene-Johannessen J. et. al. Waist circumference is related to low-grade inflammation in youth. In: Int J Pediatr Obes, 2010, vol.5, p.313-319.
- 267.Wang G. et. al. C-reactive protein in adolescent twins: patterns and relationship to adiposity. In: J Clin Endocrinol Metab, 2011, vol.96, p.3226-3233.
- 268.Revenco V. Manifestarea indicelui de insulinorezistență (HOMA IR) la pacienții hipertensivi în funcție de obezitate. În: Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”, 2012, vol.12, nr.3, p.22-26.
- 269.Musso C. et. al. Cardiometabolic risk factors as apolipoprotein B, triglyceride/HDL-cholesterol ratio and C-reactive protein, in adolescents with and without obesity: cross-sectional study in middle class suburban children. In: Pediatr Diabetes, 2011, vol.12, p.229-234.
- 270.Soriano-Guillén L. et. al. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. In: European Journal of Endocrinology, 2008, vol.159, p.1-4.

271. Gobel R. et. al. Obesity, inflammation and metabolic syndrome in Danish adolescents. In: *Acta Paediatr*, 2012, vol.101, p.192-200.
272. Viazzi F. et. al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk. In: *Pediatrics*, 2013, vol.132, p.93-99.
273. Feig D., Johnson R. The role of uric acid in pediatric hypertension. In: *J Ren Nutr*, 2007, vol. 17, p. 79-83.
274. Feig D. Hyperuricemia and hypertension. In: *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2012, vol.19, p.377-385.
275. Billiet L. et. al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. In: Hindawi Publishing Corporation, 2014, p. 1-7.
276. Кожокарь С.В. Роль гиперурикемии в артериальной гипертензии и метаболическом синдроме у детей с избыточной массой тела/ожирением. В: Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», 9–10 октября 2014 года, стр.65.
277. Mohamed F. On chronic bright's disease, and its essential symptoms. In: *Lancet*, 1879, vol.1, p.399-401.
278. Haig A. On uric acid and arterial tension. In: *British Medical Journal*, 1889, vol.1467, nr.1, p. 288-291.
279. Masuo K. et. al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. In: *Hypertension*, 2003, vol.42, p.474-480.
280. Tsai W. et. al. Uric acid is an independent predictor of arterial stiffness in hypertensive patients. In: *Heart Vessels*, 2009, vol.24, p.371-375.
281. Kim S. et. al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. In: *Arthritis Rheum*, 2009, vol.61, p.885-892.
282. Litwin M. et. al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. In: *Pediatr. Nephrol*, 2006, vol.21, p.811-819.
283. Feig D., Soletsky B., Johnson R. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. In: *JAMA, J. Am. Med. Assoc*, 2008, vol.300, p.924-932.
284. Kanbay M. et. al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. In: *Heart*, 2013, vol.99, p.759-766.

- 285.Khaled M., Nevien S. Relationship between serum uric acid levels and arterial blood pressure in Egyptian young males. In: International Journal of Advanced Research, 2015, vol.3, p.1505-1512.
- 286.Pasalic D., Marinkovic N., Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies. In: Biochemia Medica, 2012, vol.22, p.63-75.
- 287.Soltani Z. et. al. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: Is it time for reappraisal? In: Current Hypertension Reports, 2013, vol.15, p.175-181.
- 288.Feig D. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. In: J Clin Hypertens, 2012, vol.14, p.346-352.
- 289.Yu M et. al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. In: J Hypertens, 2010, vol.28, p.1234-1242.
- 290.Schwartz I. et. al. Hyperuricemia attenuates aortic nitric oxide generation, through inhibition of arginine transport, in rats. In: J Vasc Res, 2011, vol.48, p.252-260.
- 291.DeBoer M., Dong L., Gurka M. Racial/ethnic and sex differences in the relationship between uric acid and metabolic syndrome in adolescents: an analysis of National Health and Nutrition Survey 1999-2006. In: Metabolism, 2012, vol.61, p.554-561.
- 292.Krzystek-Korpacka M. et. al. Gender-specific association of serum uric acid with metabolic syndrome and its components in juvenile obesity. In: Clin Chem Lab Med, 2011, vol.49, p. 129-136.
- 293.Tang L. et. al. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. In: Pediatric Reports, 2010, vol.2, p.12.
- 294.Kubota M. Hyperuricemia in a pediatric field. In: Gout Nucleic Acid Metab, 2009, vol.33, p. 37-44
- 295.Yoo T. et. al. Relationship between uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. In: Cir J, 2005, vol.69, p.928-933.
- 296.D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. In: Pediatr Clin North Am, 2011, vol.58, p.1241-1255.
- 297.Patel P., Abate N. Body Fat Distribution and Insulin Resistance. In: Nutrients, 2013, vol.5, p.2019-2027.
- 298.de Moraes AC. et. al. Prevalence of abdominal obesity in adolescents: a systematic review. In: Obes Rev, 2011, vol.12, p.69-77.

- 299.Кожокаръ С.В. Метаболические изменения у детей с артериальной гипертензией, избыточной массой тела или ожирением. В: Український журнал дитячої ендокринології, 2014, том 10, №2, стр.77-78.
- 300.Pop A. et. al. Dislipidemia la copiii și adolescenții obezi. În: Clujul Medical, 2010, vol.83, p.166-169.
- 301.Revenco V. ș. a. Aspecte clinico-hemodinamice și modificări ale spectrului glucidic la pacienții cu sindrom metabolic. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2008, vol.2, p.120-126.
- 302.Grosu A. ș. a. Ghid național. Managementul bolilor cardiovasculare în diabetul și pre-diabetul zaharat, 2014, 22 p.
- 303.Grib L. Sindromul metabolic: considerații patogenetice, clinice și diagnostice (monografie), Chișinău: Tipografia Centrală, 2010, p.168.
- 304.Соколова Л. Метаболический синдром и ассоциированные с ним заболевания: критерии диагностики, принципы терапии. В: Ліки України, 2012, том 166, с.14-19
- 305.Morea M., Miu N. Dificultăți în definirea sindromului metabolic la copil. În: Clujul Medical, 2011, vol.84, nr.3, p.329-335.
- 306.Cojocari, S. Sindromul metabolic la copii. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2013, vol.37, nr.1, p.131-135.
- 307.Ford E., Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? In: J Pediatr, 2008, vol.152, p.160-164.
- 308.Zimmet P. et. al. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. In: Diabetes Voice, 2007, vol.52, p.29-32.
- 309.Golley R. et. al. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre/pubertal children enrolled in a weight management study. In: Int J Obes, 2006, vol.30, p.853-860.
- 310.Liu W. Prevalence and association between obesity and metabolic syndrome among Chinese elementary school children: a school-based survey. In: BMC Public Health, 2010, vol.10, p. 780.
- 311.Bellone S. et. al. Prevalence of metabolic syndrome in 850 obese children from infancy to adolescence. In: Endocrine Abstracts, 2011, vol.26, p.321.
- 312.Druet C., Ong K., Marchal C. Metabolic syndrome in children: comparison on the International Diabetes Federation 2007 Consensus with an Adapted National Cholesterol Education Program definition in 300 overweight and obese french children. In: Horm Res Paediatr, 2010, vol.73, p.181-186.

313. Al-Isa A., Akanji A., Thalib L. Prevalence of the metabolic syndrome among female Kuwaiti adolescents using two different criteria. In: *British Journal of Nutrition*, 2010, vol. 103, p.77-81.
314. Jamoussi H. et. al. Metabolic syndrome in Tunisian obese children and adolescents. *Tunis Med*, 2012, vol.90, p.36-40.
315. Kurtoglu S. et. al. The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients. In: *Eur J Pediatr*, 2012, vol.171, p. 1331-1337.
316. Guijarro de Armas M. et. al. Prevalence of metabolic syndrome in a population of obese children and adolescents. In: *Endocrinol Nutr*, 2012, vol.59, p.155-159.
317. Ford E. et. al. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the international diabetes federation. In: *Diabetes Care*, 2008, vol.31, p.587-589.
318. Elizondo-Montemayor L. et. al. Metabolic syndrome risk factors among a sample of overweight and obese Mexican children. In: *J Clin Hypertens*, 2010, vol.12, p.380-387.
319. Efstathiou S. et. al. Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile? The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. In: *Circulation*, 2012, vol.125, p.902-910.
320. Lee C. et. al. Comparison of metabolic syndrome definitions in four populations of the Asia-Pacific region. In: *Metab Synr Relat Disord*, 2008, vol.6, p.37-46.
321. Pollestad-Kolsgaard M. et. al. Ethnic differences in metabolic syndrome among overweight and obese children and adolescents: the Oslo Adiposity Intervention Study. In: *Acta Paediatrica*, 2008, vol.97, p.1557-1563.
322. De Ferranti S. et. al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Circulation*, 2004, vol.110, p.2494-2497.
323. Li Y. et. al. Childhood obesity and its health consequence in China. In: *Obes Rev*, 2008, vol. 9, p.82-86.
324. Sen Y. et. al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. In: *Eur J Pediatr*, 2008, vol.167, p.1183-1189.
325. Castillo E. et. al. Body Mass Index and the prevalence of Metabolic Syndrome among Children and Adolescents in Two Mexican Populations. In: *J Adolesc Health*, 2007, vol.40, p.521-526.

- 326.Vardi P. et. al. Components of the metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and insulin resistance in obese Israeli children and adolescents. In: *Diabetes & Metabolic syndrome: Clin Res Rev*, 2007, vol.1, p.97-103.
- 327.Moayeri H. et. al. Overweight adolescents: a group at risk for metabolic syndrome (Tehran Adolescent Obesity Study). In: *Arch Iranian Med*, 2008, vol.11, p.10-15.
- 328.Yoshinaga M. et. al. Metabolic syndrome in overweight and obese Japanese children. In: *Obes Res*, 2005, vol.13, p.1135-1140.
- 329.Druet C. et. al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. In: *Clin Endocrinol*, 2006, vol.64, p.672-678.
- 330.The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, *Pediatrics*, 2004, vol.114, p.555-576.
- 331.Lurbe E. et. al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. In: *Journal of Hypertension*, 2009, vol.27, p.1719-1742.
- 332.Palii I. ș.a. Hipertensiunea arterială la copii. Protocol clinic național 193. Chișinău, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2013, 33 p.
- 333.Cole T. et. al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. In: *BMJ*, 2000, vol.320, p.1240-1243.
- 334.Skelton J. et. al. Prevalence and trends of severe obesity among US children and adolescents. In: *Academic Pediatric Association Published by Elsevier Inc*, 2009, vol.9, p. 322-329.
- 335.WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva: World Health Organization, 2006, p.1-46.
- 336.Jolliffe C, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. In: *Circulation*, 2006, vol.114, p.1056-1062.
- 337.Keskin M. et. al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. In: *Pediatrics*, 2005, vol.115, p.e500-e503.
- 338.Tresaco B. et. al. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. In: *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2005, vol.61, p.381–388.
- 339.Williams C. et. al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young (AHOY) of the

- Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. In: *Circulation*, 2002, vol.106, p.143-160.
- 340.Brambilla P. et. al. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. In: *International journal of obesity*, 2007, vol.31, p. 591-600.
- 341.Prevalența factorilor de risc pentru bolile netransmisibile în Republica Moldova STEPS 2013. World Health Organization, 2013, 224 p.
- 342.Choi K. et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study. In: *Am J Clin Nutr.*, 2011, vol.93, p.19-26.
- 343.Cardoso A. et al. C-reactive protein, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a systematic review. In: *J Nurs UFPE*, 2012, vol.6 (9), p.2234-2242.
- 344.Lee J. et al. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. In: *Adolescents. Diabetes Care*, 2006, vol.29, p.2427–2432.
- 345.Bacha F. et al. Are obesity related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? In: *Diabetes Care*, 2006, vol. 29, nr.7, p.1559-160.

ANEXE

Anexa 1. Normative antropometrice și biochimice la copii

Anexa 1.1. Valorile IMC la copiii cu vârsta între 2 și 18 ani, care îndeplinesc criteriile supraponderabilității (25 kg/m^2) și obezității (30 kg/m^2) la adulți

Vârsta, ani	Supraponderabilitate		Obezitate	
	genul masculin	genul feminin	genul masculin	genul feminin
2	18,41	18,02	20,09	19,81
2,5	18,13	17,76	19,8	19,55
3	17,89	17,56	19,57	19,36
3,5	17,69	17,4	19,39	19,23
4	17,55	17,28	19,29	19,15
4,5	17,47	17,19	19,26	19,12
5	17,42	17,15	19,3	19,17
5,5	17,45	17,2	19,47	19,34
6	17,55	17,34	19,78	19,65
6,5	17,71	17,53	20,23	20,08
7	17,92	17,75	20,63	20,51
7,5	18,16	18,03	21,09	21,01
8	18,44	18,35	21,6	21,57
8,5	18,76	18,69	22,17	22,18
9	19,1	19,07	22,77	22,81
9,5	19,46	19,45	23,39	23,46
10	19,84	19,86	24	24,11
10,5	20,2	20,29	24,57	24,77
11	20,55	20,74	25,1	25,42
11,5	20,89	21,2	25,58	26,05
12	21,22	21,68	26,02	26,67
12,5	21,56	22,14	26,43	27,24
13	21,91	22,58	26,84	27,76
13,5	22,27	22,98	27,25	28,2
14	22,62	23,34	27,63	28,57
14,5	22,96	23,66	27,98	28,87
15	23,29	23,94	28,3	29,11
15,5	23,6	24,17	28,6	29,29
16	23,9	24,37	28,88	29,43
16,5	24,19	24,54	29,14	29,56
17	24,46	24,7	29,41	29,69
17,5	24,73	24,85	29,7	29,84
18	25	25	30	30

Anexa 1.2. Metoda percentilică de apreciere a circumferinței abdomenului

Vârsta, ani	Băieți					Fete				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
2	42,9	46,9	47,1	48,6	50,6	43,1	45,1	47,4	49,6	52,5
3	44,7	48,8	49,2	51,2	54	44,7	46,8	49,3	51,9	55,4
4	46,5	50,6	51,3	53,8	57,4	46,3	48,5	51,2	54,2	58,2
5	48,3	52,5	53,3	56,5	60,8	47,9	50,2	53,1	56,5	61,1
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,6	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72	77,7	86,4	98,4

Anexa 1.3. Valorile parametrilor biochimici la lotul martor în funcție de vârstă

Variabile	Vârsta 10<16 ani			Vârsta >16 ani		
	N	M	m	N	M	m
Acidul uric ($\mu\text{mol/l}$)	25	204,00	5,955	25	234,32	8,307
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	25	8,08	0,577	25	13,00	0,775
Leptina (ng/ml)	25	7,34	0,269	25	8,52	0,342
Adiponectina (ng/ml)	25	9,60	0,264	25	12,31	0,480
TNF- α (pg/ml)	25	2,85	0,139	25	3,38	0,117
hs-PCR (mg/l)	25	0,18	0,016	25	0,28	0,015
Fibrinogenul (g/l)	25	2,95	0,049	25	3,12	0,060

Notă: TNF- α - factorul necrozei tumorale alfa, hs-PCR-proteina C reactivă înalt sensibilă

Anexa 1.4. Valorile parametrilor biochimici la lotul martor în funcție de vârstă și gen

Variabile	Vârsta 10<16 ani						Vârsta >16 ani					
	Băieți			Fete			Băieți			Fete		
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m
Acidul uric ($\mu\text{mol/l}$)	13	204,8	10,13	12	203,1	6,30	13	228,7	11,82	12	240,4	11,92
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	13	7,1	0,50	12	9,2	1,00	13	11,62	1,12	12	14,5	0,93
Leptina (ng/ml)	13	6,6	0,20	12	8,2	0,41	13	7,38	0,38	12	9,8	0,31
Adiponectina (ng/ml)	13	9,1	0,26	12	10,2	0,42	13	11,62	0,69	12	13,1	0,62
TNF- α (pg/ml)	13	2,9	0,17	12	2,8	0,22	13	3,21	0,19	12	3,6	0,12
hs-PCR (mg/l)	13	0,2	0,02	12	0,1	0,02	13	0,26	0,01	12	0,3	0,03
Fibrinogen (g/l)	13	3,0	0,07	12	2,9	0,07	13	3,10	0,09	12	3,2	0,07

Notă: TNF- α - factorul necrozei tumorale alfa, hs-PCR-proteina C reactivă înalt sensibilă

Anexa 2. Dereglările metabolice relaționate cu alți indicatori biochimici și markeri molecular-genetici

Tabelul A 2.1. Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	DD	32	5,30	0,140	9	4,78	0,301	-	-	-	*10,62	<0,001*
	II	4	4,71	0,388	11	5,10	0,247	31	4,44	0,058	**1,75	>0,05**
	ID	26	4,89	0,125	38	4,87	0,126	19	4,55	0,084		
mamă	DD	15	5,18	0,172	11	4,78	0,278	1	4,20	-	*11,64	<0,001*
	II	9	5,09	0,234	16	5,05	0,205	31	4,43	0,059	**1,83	>0,05**
	ID	38	5,05	0,131	31	4,86	0,135	18	4,58	0,083		
tată	DD	14	5,67	0,203	10	4,86	0,264	-	-	-	*12,66	<0,001*
	II	6	4,67	0,268	13	5,03	0,258	27	4,45	0,061	**9,28	<0,001**
	ID	42	4,95	0,103	35	4,86	0,127	23	4,52	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	1,19	0,052	9	1,39	0,103	-	-	-	*76,58	<0,001*
	II	4	1,27	0,197	11	1,34	0,099	31	1,83	0,023	**19,76	<0,001**
	ID	26	1,35	0,054	38	1,43	0,044	19	1,81	0,040		
mamă	DD	15	1,19	0,065	11	1,41	0,105	1	1,73	-	*84,43	<0,001*
	II	9	1,34	0,090	16	1,38	0,078	31	1,83	0,023	**20,06	<0,001**
	ID	38	1,28	0,052	31	1,42	0,046	18	1,82	0,041		
tată	DD	14	1,27	0,074	10	1,37	0,057	-	-	-	*83,14	<0,001*
	II	6	1,36	0,160	13	1,37	0,095	27	1,84	0,024	**18,48	<0,001**
	ID	42	1,25	0,046	35	1,43	0,050	23	1,81	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	DD	32	2,99	0,129	9	2,25	0,335	-	-	-	*27,54	<0,001*
	II	4	2,50	0,350	11	2,84	0,247	31	1,70	0,042	**3,51	<0,001**
	ID	26	2,57	0,122	38	2,42	0,147	19	1,78	0,091		
mamă	DD	15	2,93	0,183	11	2,22	0,271	1	1,46	-	*33,77	<0,001*
	II	9	2,77	0,203	16	2,63	0,213	31	1,70	0,041	**5,05	<0,01**
	ID	38	2,73	0,119	31	2,49	0,170	18	1,79	0,097		
tată	DD	14	3,28	0,214	10	2,46	0,316	-	-	-	*36,83	<0,001*
	II	6	2,47	0,310	13	2,82	0,293	27	1,67	0,036	**13,00	<0,001**
	ID	42	2,66	0,092	35	2,35	0,138	23	1,80	0,083		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	DD	32	1,97	1,320	9	1,66	0,303	-	-	-	*25,58	<0,001*
	II	4	1,92	0,220	11	1,75	0,203	31	1,01	0,050	**3,57	<0,05**
	ID	26	1,43	0,097	38	1,51	0,094	19	0,91	0,062		
mamă	DD	15	1,83	0,208	11	1,68	0,250	1	1,10	-	*27,05	<0,001*
	II	9	1,75	0,154	16	1,72	0,130	31	1,02	0,051	**4,67	<0,05**
	ID	38	1,70	0,111	31	1,47	0,115	18	0,89	0,061		
tată	DD	14	1,89	0,182	10	1,66	0,195	-	-	-	*28,91	<0,001*
	II	6	1,56	0,167	13	1,41	0,183	27	0,99	0,055	**10,68	<0,001**
	ID	42	1,71	0,110	35	1,62	0,112	23	0,96	0,057		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; *F_{lot}, p_{lot}; **F_{ECA I/D}, p_{ECA I/D}

Tabelul A 2.2. Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți în funcție de loturile studiate

AGTR1		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			normotensivi normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	AA	6	4,61	0,255	12	4,98	0,236	31	4,44	0,058	*11,01	<0,001*
	CC	28	5,34	0,156	7	4,67	0,383	-	-	-	**3,01	>0,05**
	AC	28	4,94	0,116	39	4,91	0,122	19	4,55	0,084		
mamă	AA	10	4,94	0,217	21	4,98	0,184	31	4,43	0,059	*11,80	<0,001*
	CC	12	5,30	0,099	8	4,78	0,253	-	-	-	**3,05	>0,05**
	AC	40	5,06	0,134	29	4,87	0,149	19	4,56	0,081		
tată	AA	5	4,77	0,269	9	4,90	0,309	27	4,47	0,062	*12,66	<0,001*
	CC	11	5,60	0,241	3	4,93	0,433	-	-	-	**9,25	<0,001**
	AC	46	5,00	0,105	46	4,90	0,117	23	4,49	0,077		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	1,24	0,148	12	1,39	0,089	31	1,83	0,023	*58,93	<0,001*
	CC	28	1,24	0,064	7	1,46	0,117	-	-	-	**11,88	<0,001**
	AC	28	1,29	0,047	39	1,40	0,045	19	1,81	0,040		
mamă	AA	10	1,29	0,086	21	1,42	0,067	31	1,83	0,023	*79,47	<0,001*
	CC	12	1,29	0,095	8	1,51	0,127	-	-	-	**14,02	<0,001**
	AC	40	1,25	0,048	29	1,36	0,046	19	1,8	0,039		
tată	AA	5	1,13	0,101	9	1,29	0,083	27	1,85	0,024	*78,69	<0,001*
	CC	11	1,36	0,092	3	1,26	0,010	-	-	-	**13,08	<0,001**
	AC	46	1,25	0,045	46	1,44	0,044	23	1,80	0,035		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	AA	6	2,29	0,328	12	2,49	0,269	31	1,70	0,042	28,20*	<0,001*
	CC	28	2,99	0,151	7	1,97	0,362	-	-	-	5,5**	<0,01**
	AC	28	2,68	0,097	39	2,56	0,142	19	1,79	0,091		
mamă	AA	10	2,64	0,247	21	2,52	0,209	31	1,70	0,041	*34,23	<0,001*
	CC	12	2,97	0,218	8	2,15	0,344	-	-	-	**6,26	<0,01**
	AC	40	2,76	0,108	29	2,53	0,161	19	1,77	0,093		
tată	AA	5	2,85	0,291	9	2,79	0,349	27	1,67	0,035	*37,65	<0,001*
	CC	11	3,26	0,234	3	2,82	0,217	-	-	-	**15,11	<0,001**
	AC	46	2,66	0,097	46	2,39	0,133	23	1,80	0,084		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	AA	6	1,69	0,228	12	1,76	0,185	31	1,01	0,050	*19,74	<0,001*
	CC	28	1,90	0,138	7	1,50	0,313	-	-	-	**2,2	>0,05**
	AC	28	1,58	0,119	39	1,53	0,100	19	0,91	0,062		
mamă	AA	10	1,73	0,140	21	1,60	0,110	31	1,02	0,051	*26,43	<0,001*
	CC	12	1,71	0,230	8	1,45	0,199	-	-	-	**2,70	>0,05**
	AC	40	1,75	0,112	29	1,59	0,143	19	0,90	0,059		
tată	AA	5	2,02	0,317	9	1,41	0,270	27	0,97	0,056	*28,19	<0,001*
	CC	11	1,94	0,201	3	1,47	0,117	-	-	-	**8,35	<0,001**
	AC	46	1,66	0,100	46	1,62	0,094	23	0,98	0,055		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; *F_{lot}, P_{lot}; **F_{AGTR1 AC}, P_{AGTR1 AC}

Tabelul A 2.3. Relația între variabilele metabolismului lipidic cu portajul polimorfismului genei NOS₃ la copil și părinți în funcție de loturile studiate

NOS ₃ A/G		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			normotensivi, normoponderali				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)			C-T (mmol/l)				
copil	GG	16	5,09	0,191	6	4,49	0,324	1	4,20	-	*11,75 **2,67	<0,001* >0,05**
	AA	5	4,97	0,311	9	4,95	0,235	23	4,41	0,069		
	AG	41	5,10	0,120	43	4,94	0,124	26	4,55	0,068		
mamă	GG	12	5,17	0,126	10	5,03	0,236	4	4,68	0,189	*11,67 **2,06	<0,001* >0,05**
	AA	6	4,82	0,287	12	5,16	0,239	23	4,43	0,072		
	AG	44	5,10	0,125	36	4,77	0,133	23	4,49	0,070		
tată	GG	6	5,28	0,203	5	4,76	0,232	-	-	-	*11,55 **1,24	<0,001* >0,05**
	AA	10	4,98	0,182	7	4,97	0,222	22	4,52	0,074		
	AG	46	5,09	0,120	46	4,90	0,126	28	4,45	0,065		
		HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)			HDL-C (mmol/l)				
copil	GG	16	1,27	0,099	6	1,52	0,142	1	1,73	-	*73,62 **6,92	<0,001* <0,01**
	AA	5	1,07	0,102	9	1,29	0,086	23	1,83	0,027		
	AG	41	1,28	0,040	43	1,41	0,043	26	1,83	0,032		
mamă	GG	12	1,24	0,069	10	1,26	0,071	4	1,82	0,068	*77,12 **11,18	<0,001* <0,001**
	AA	6	1,36	0,104	12	1,33	0,091	23	1,83	0,028		
	AG	44	1,26	0,048	36	1,47	0,046	23	1,82	0,034		
tată	GG	6	1,09	0,096	5	1,24	0,067	-	-	-	*78,43 **12,77	<0,001* <0,001**
	AA	10	1,18	0,077	7	1,33	0,135	22	1,84	0,028		
	AG	46	1,31	0,046	46	1,43	0,042	28	1,82	0,030		
		LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)			LDL-C (mmol/l)				
copil	GG	16	2,65	0,186	6	1,97	0,339	1	1,46	-	*32,75 **2,41	<0,001* >0,05**
	AA	5	2,99	0,240	9	2,75	0,168	23	1,73	0,054		
	AG	41	2,81	0,112	43	2,49	0,148	26	1,74	0,068		
mamă	GG	12	2,81	0,154	10	2,70	0,364	4	1,85	0,273	*33,59 **4,58	<0,001* <0,05**
	AA	6	2,31	0,317	12	2,79	0,219	23	1,72	0,051		
	AG	44	2,84	0,110	36	2,31	0,144	23	1,72	0,068		
tată	GG	6	3,10	0,316	5	2,60	0,431	-	-	-	*33,33 **3,90	<0,001* <0,05**
	AA	10	2,79	0,152	7	2,94	0,393	22	1,73	0,068		
	AG	46	2,74	0,109	46	2,39	0,130	28	1,73	0,057		
		TG (mmol/l)			TG (mmol/l)			TG (mmol/l)				
copil	GG	16	1,88	0,189	6	1,29	0,409	1	1,10	-	*26,75 **3,70	<0,001* <0,05**
	AA	5	1,56	0,236	9	1,73	0,252	23	1,04	0,058		
	AG	41	1,70	0,105	43	1,59	0,087	26	0,90	0,053		
mamă	GG	12	1,75	0,163	10	1,59	0,213	4	0,91	0,108	*26,14 **1,74	<0,001* >0,05**
	AA	6	1,50	0,060	12	1,78	0,168	23	1,03	0,062		
	AG	44	1,76	0,113	36	1,51	0,111	23	0,93	0,055		
tată	GG	6	2,02	0,420	5	1,95	0,329	-	-	-	*27,89 **7,38	<0,001* <0,001**
	AA	10	1,73	0,187	7	1,49	0,298	22	0,98	0,059		
	AG	46	1,70	0,096	46	1,55	0,092	28	0,97	0,054		

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride; *F_{lot}, p_{lot}; **F_{NOS3 A/G}, p_{NOS3 A/G}

Tabelul A 2.4. Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei ECA la copil și părinți în funcție de loturile studiate

ECA I/D		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina (μ U/ml)			Insulina (μ U/ml)			Insulina (μ U/ml)				
copil	DD	32	30,62	2,92	9	15,38	2,95	-	-	-	*36,97	<0,001*
	II	4	14,25	2,75	11	20,05	3,258	31	10,58	0,676	**26,39	<0,001**
	ID	26	21,65	2,389	38	16,68	1,363	19	10,47	1,131		
mamă	DD	15	32,09	5,230	11	15,68	2,348	1	8,00	-	*32,28	<0,001*
	II	9	17,21	1,696	16	17,65	2,349	31	10,03	0,676	**12,58	<0,001**
	ID	38	25,35	2,195	31	17,35	1,666	18	11,55	1,151		
tată	DD	14	26,74	3,375	10	14,21	2,642	-	-	-	*29,86	<0,001*
	II	6	16,72	3,090	13	21,20	2,491	27	10,15	0,662	**5,44	<0,01**
	ID	42	26,79	2,537	35	16,43	1,486	23	11,00	1,040		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	DD	32	6,57	0,74	9	3,16	0,595	-	-	-	*36,53	<0,001*
	II	4	3,41	0,715	11	4,17	0,768	31	1,81	0,118	**24,60	<0,001**
	ID	26	4,49	0,494	38	3,66	0,355	19	1,87	0,212		
mamă	DD	15	6,97	1,310	11	3,34	0,579	1	1,35	-	*32,09	<0,001*
	II	9	3,90	0,386	16	3,89	0,549	31	1,71	0,117	**11,57	<0,001**
	ID	38	5,29	0,508	31	3,69	0,416	18	2,06	0,215		
tată	DD	14	5,75	0,795	10	3,38	0,731	-	-	-	*30,46	<0,001*
	II	6	3,64	0,901	13	4,34	0,647	27	1,73	0,113	**6,81	<0,01**
	ID	42	5,67	0,605	35	3,52	0,357	23	1,95	0,193		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{ECA I/D}, p_{ECA I/D}

Tabelul A 2.5. Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei AGTR1 la copil și părinți în funcție de loturile studiate

AGTR 1 A/C		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
		Insulina (μ U/ml)			Insulina (μ U/ml)			Insulina (μ U/ml)				
copil	AA	6	15,98	2,061	12	19,24	3,139	31	10,23	0,675	*33,85	<0,001*
	CC	28	28,69	3,230	7	14,93	3,030	-	-	-	**17,21	<0,001**
	AC	28	25,02	2,608	39	16,85	1,366	19	11,05	1,124		
mamă	AA	10	16,88	1,686	21	15,57	2,052	31	10,03	0,676	*33,83	<0,001*
	CC	12	32,45	6,545	8	16,80	2,474	-	-	-	**17,16	<0,001**
	AC	40	26,04	2,080	29	18,32	1,696	19	11,36	1,105		
tată	AA	5	21,01	3,767	9	20,80	3,055	27	10,04	0,685	*30,13	<0,001*
	CC	11	26,41	3,978	3	12,93	3,563	-	-	-	**6,25	<0,01**
	AC	46	26,18	2,391	46	16,67	1,320	23	11,13	1,013		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	AA	6	3,70	0,490	12	4,06	0,751	31	1,75	0,116	*33,19	<0,001*
	CC	28	5,97	0,787	7	3,16	0,664	-	-	-	**14,82	<0,001**
	AC	28	5,41	0,620	39	3,65	0,344	19	1,97	0,212		
mamă	AA	10	3,82	0,382	21	3,36	0,487	31	1,71	0,117	*33,44	<0,001*
	CC	12	7,07	1,621	8	3,61	0,680	-	-	-	**15,55	<0,001**
	AC	40	5,44	0,489	29	3,93	0,419	19	2,02	0,207		
tată	AA	5	4,67	1,097	9	4,38	0,786	27	1,71	0,115	*30,39	<0,001*
	CC	11	5,49	0,874	3	3,17	1,224	-	-	-	**6,60	<0,01**
	AC	46	5,58	0,573	46	3,57	0,321	23	1,97	0,190		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, p_{AGTR1 A/C}

Tabelul A 2.6. Relația între nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu portajul polimorfismului genei NOS₃ la copil și părinții în funcție de loturile cercetate

NOS ₃ A/G		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			N	M	m		
		N	M	m	N	M	m					
		Insulina serică (μU/ml)			Insulina serică (μU/ml)							
copil	GG	16	24,25	3,207	6	11,12	1,977	1	13,00	-	*28,97	<0,001*
	AA	5	21,41	3,232	9	21,11	3,387	23	10,78	0,846	**2,84	<0,05**
	AG	41	26,94	2,604	43	17,11	1,339	26	10,23	0,869		
mamă	GG	12	27,99	3,506	10	18,67	2,121	4	14,50	2,327	*30,08	<0,001*
	AA	6	16,47	2,635	12	18,28	2,998	23	10,74	0,885	**6,10	<0,01**
	AG	44	26,48	2,471	36	16,29	1,513	23	9,65	0,795		
tată	GG	6	44,15	11,615	5	12,42	3,783	-	-	-	*30,40	<0,001*
	AA	10	26,81	4,173	7	24,04	3,842	22	11,23	0,987	**7,03	<0,01**
	AG	46	23,19	1,706	46	16,57	1,238	28	10,00	0,722		
		HOMA IR			HOMA IR			HOMA IR				
copil	GG	16	4,96	0,771	6	2,14	0,337	1	2,25	-	*29,03	<0,001*
	AA	5	4,75	0,941	9	4,75	0,852	23	1,87	0,152	**2,60	<0,05**
	AG	41	5,79	0,615	43	3,67	0,326	26	1,78	0,159		
mamă	GG	12	6,14	1,038	10	3,90	0,505	4	2,53	0,484	*30,18	<0,001*
	AA	6	3,50	0,458	12	4,00	0,695	23	1,85	0,161	**5,99	<0,01**
	AG	44	5,59	0,570	36	3,51	0,381	23	1,69	0,142		
tată	GG	6	10,29	2,813	5	2,67	0,857	-	-	-	*31,22	<0,001*
	AA	10	5,98	1,210	7	5,10	0,903	22	1,99	0,184	**9,05	<0,001*
	AG	46	4,76	0,353	46	3,57	0,314	28	1,70	0,125		*

Notă: *F_{lot}, P_{lot}; **F_{NOS3 A/G}, P_{NOS3 A/G}

Tabelul A 2.7. Valorile medii ale parametrilor metabolismului lipidic în funcție de loturile cercetate

Variabile	Supraponderali sau obezi (N=218)						Lot martor normotensivi normoponderali (N=50)			p 1,2	p 1,3	p 2,3
	cu HTA (N=108)			fără HTA (N=110)			N	M	m			
	N	M	m	N	M	m						
C-T (mmol/l)	108	5,05	0,07	110	4,72	0,07	50	4,48	0,05	<0,01	<0,001	<0,01
HDL-C (mmol/l)	108	1,27	0,03	110	1,44	0,03	50	1,82	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
LDL-C (mmol/l)	108	2,76	0,07	110	2,38	0,08	50	1,73	0,04	<0,001	<0,001	<0,001
TG (mmol/l)	108	1,67	0,06	110	1,43	0,05	50	0,97	0,04	<0,01	<0,001	<0,001

Notă: C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride

Tabelul A 2.8. Profilurile metabolice analizate în funcție de tertila leptinei la copiii hipertensivi

Variabile		Hipertensivi supraponderali/obezi (N=108)						χ^2	p
		Leptina (ng/ml)							
		tertila I (6-11,4)		tertila II (11,5-18,0)		tertila III (18,1-38,8)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	30	31,91	36	38,30	28	29,79	5,426	>0,05
	5,6-6,9	6	42,86	1	7,14	7	50,00		
C-T (mmol/l)	<5,2	26	45,61	20	35,09	11	19,30	11,886	<0,01
	≥5,2	10	19,61	17	33,33	24	47,06		
HDL-C (mmol/l)	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥16 ani)	4	8,51	18	38,30	25	53,19	26,870	<0,001
	≥1,03 (10-16 ani); ≥1,03 (b), ≥1,29 (f) (≥16 ani)	32	52,46	19	31,15	10	16,39		
LDL - C (mmol/l)	<3,36	33	37,93	32	36,78	22	25,29	10,668	<0,01
	≥3,36	3	14,29	5	23,81	13	61,90		
TG (mmol/l)	<1,70	31	45,59	21	30,88	16	23,53	13,349	<0,01
	≥1,70	5	12,50	16	40,00	19	47,50		
Insulina μU/ml	<15	10	62,50	6	37,50	-	-	40,553	<0,001
	15-20	19	57,58	12	36,36	2	6,06		
	>20	7	11,86	19	32,20	33	55,93		
HOMA IR	<2,5	10	76,92	3	23,08	-	-	28,952	<0,001
	2,5-3,5	10	62,50	6	37,50	-	-		
	>3,5	16	20,25	28	35,44	35	44,30		

Tabelul A 2.9. Profilurile metabolice analizate în funcție de tertila adiponectinei la copiii hipertensivi

Variabile		Hipertensivi supraponderali/obezi (N=108)						χ^2	p
		Adiponectina (ng/ml)							
		tertila I (3,0-5,0)		tertila II (5,1-6,1)		tertila III (6,11-9,91)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	33	35,11	32	34,04	29	30,85	0,803	>0,05
	5,6-6,9	4	28,57	4	28,57	6	42,86		
C-T (mmol/l)	<5,2	17	29,82	16	28,07	24	42,11	5,199	>0,05
	≥5,2	20	39,22	20	39,22	11	21,57		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥16 ani)	24	51,06	16	34,04	7	14,89	14,748	<0,01
	≥1,03 (10-16 ani); ≥1,03 (b), ≥1,29 (f) (≥16 ani)	13	21,31	20	32,79	28	45,90		
LDL-C (mmol/l)	<3,36	25	28,74	28	32,18	34	39,08	10,310	<0,01
	≥3,36	12	57,14	8	38,10	1	4,76		
TG (mmol/l)	<1,70	20	29,41	23	33,82	25	36,76	2,348	>0,05
	≥1,70	17	42,50	13	32,50	10	25,00		
Insulina μU/ml	<15	2	12,50	5	31,25	9	56,25	24,934	<0,001
	15-20	5	15,15	10	30,30	18	54,55		
	>20	30	50,85	21	35,59	8	13,56		
HOMA IR	<2,5	1	7,69	3	23,08	9	69,23	16,402	<0,01
	2,5-3,5	2	12,50	6	37,50	8	50,00		
	>3,5	34	43,04	27	34,18	18	22,78		

Notă: GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride

Tabelul A 2.10. Profilurile metabolice analizate în funcție de tertila leptinei la copiii normotensivi

Variabile		Normotensivi supraponderali/obezi (N=110)						χ^2	p
		Leptina(ng/ml)							
		tertila I (5,5-8,0)		tertila II (8,1-13,0)		tertila III (13,1-32,9)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	39	39,00	37	37,00	24	24,00	4,455	>0,05
	5,6-6,9	1	10,00	4	40,00	5	50,00		
C-T (mmol/l)	<5,2	38	48,10	29	36,71	12	15,19	23,920	<0,001
	≥5,2	2	6,45	12	38,71	17	54,84		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥16 ani)	2	10,00	8	40,00	10	50,00	9,901	<0,01
	≥1,03 (10-16 ani); ≥1,03 (b), ≥1,29 (f) (≥16 ani)	38	42,22	33	36,67	19	21,11		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	40	41,67	34	35,42	22	22,92	9,930	<0,01
	≥3,36	-	-	7	50,00	7	50,00		
TG (mmol/l)	<1,70	39	41,94	37	39,78	17	18,28	21,074	<0,001
	≥1,70	1	5,88	4	23,53	12	70,59		
Insulina μU/ml	<15	37	68,52	16	29,63	1	1,85	62,045	<0,001
	15-20	3	10,00	16	53,33	11	36,67		
	>20	-	-	9	34,62	17	65,38		
HOMA IR	<2,5	36	75,00	12	25,00	-	-	63,833	<0,001
	2,5-3,5	12	25,00	11	52,38	18	43,90		
	>3,5	-	-	7	33,33	22	53,66		

Tabelul A 2.11. Profilurile metabolice analizate în funcție de tertila adiponectinei la copiii normotensivi

Variabile		Normotensivi supraponderali/obezi (N=110)						χ^2	p
		Adiponectina (ng/ml)							
		tertila I (3,0-6,0)		tertila II (6,01-7,9)		tertila III (7,91-12,8)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	34	34,00	32	32,00	34	34,00	0,817	>0,05
	5,6-6,9	4	40,00	4	40,00	2	20,00		
C-T (mmol/l)	<5,2	18	22,78	26	32,91	35	44,30	22,705	<0,001
	≥5,2	20	64,52	10	32,26	1	3,23		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥16 ani)	13	65,00	5	25,00	2	10,00	10,867	<0,01
	≥1,03 (10-16 ani); ≥1,03 (b), ≥1,29 (f) (≥16 ani)	25	27,78	31	34,44	34	37,78		
LDL-C (mmol/l)	<3,36	29	30,21	32	33,33	35	36,46	7,400	<0,05
	≥3,36	9	64,29	4	28,57	1	7,14		
TG (mmol/l)	<1,70	27	29,03	30	32,26	36	38,71	11,916	<0,01
	≥1,70	11	64,71	6	35,29	-	-		
Insulina μU/ml	<15	5	9,26	19	35,19	30	55,56	41,408	<0,001
	15-20	14	46,67	10	33,33	6	20,00		
	>20	19	73,08	7	26,92	-	-		
HOMA IR	<2,5	4	8,33	15	31,25	29	60,42	41,443	<0,001
	2,5-3,5	8	38,10	10	47,62	3	14,29		
	>3,5	26	63,41	11	26,83	4	9,76		

Notă: GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride

Tabelul A 2.12. Nivelul adipokinelor relaționat cu polimorfismul genei ECA a copilului și părinților

ECA		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F ECA, lot	p ECA, lot
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		Leptina (ng/ml)			Leptina (ng/ml)			Leptina (ng/ml)				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	DD	32	20,69	1,31	9	10,36	1,499	-	-	-	*51,45	<0,001*
	II	4	10,75	2,09	11	12,48	1,646	31	8,03	0,280	**46,28	<0,001**
	ID	26	12,92	0,816	38	12,54	1,082	19	7,76	0,409		
mamă	DD	15	21,27	2,28	11	11,15	1,456	1	7,00	-	*39,09	<0,001*
	II	9	11,92	1,560	16	12,40	1,311	31	8,06	0,270	**15,35	<0,001**
	ID	38	16,18	1,005	31	12,46	1,262	18	7,75	0,447		
tată	DD	14	19,79	2,334	10	12,34	2,497	-	-	-	*37,67	<0,001*
	II	6	11,27	1,591	13	14,10	1,913	27	7,96	0,299	**11,78	<0,001**
	ID	42	16,59	1,032	35	11,44	0,890	23	7,89	0,367		
		Adiponectina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)				
copil	DD	32	5,13	0,188	9	6,62	0,848	-	-	-	*369,22	<0,001*
	II	4	7,35	0,877	11	6,59	0,617	31	11,03	0,444	**174,02	<0,001**
	ID	26	6,28	0,230	38	6,96	0,245	19	10,84	0,509		
mamă	DD	15	5,21	0,300	11	6,71	0,645	1	13,00	-	*178,66	<0,001*
	II	9	6,83	0,450	16	6,70	0,464	31	10,90	0,444	**41,62	<0,001**
	ID	38	5,71	0,207	31	6,95	0,295	18	10,94	0,527		
tată	DD	14	5,48	0,370	10	6,95	0,644	-	-	-	*172,13	<0,001*
	II	6	6,71	0,735	13	6,56	0,489	27	10,96	0,467	**37,09	<0,001**
	ID	42	5,71	0,188	35	6,91	0,295	23	10,94	0,486		

Notă: *F_{lot}, P_{lot}; **F_{ECA} /D, P_{ECA}

Tabelul A 2.13. Nivelul adipokinelor relaționat cu polimorfismul genei AGTR1 a copilului și părinților

AGTR1 A/C		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		Leptina (ng/ml)			Leptina (ng/ml)			Leptina (ng/ml)				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	AA	6	10,82	1,423	12	11,93	1,489	31	8,00	0,278	*46,41	<0,001*
	CC	28	20,05	1,474	7	10,19	1,840	-	-	-	**33,66	<0,001**
	AC	28	14,82	1,085	39	12,631	1,062	19	7,82	0,414		
mamă	AA	10	11,19	1,437	21	11,51	1,437	31	8,06	0,270	*39,67	<0,001*
	CC	12	19,70	2,440	8	11,60	1,833	-	-	-	**16,79	<0,001**
	AC	40	17,32	1,078	29	12,85	1,143	19	7,71	0,425		
tată	AA	5	14,50	2,418	9	15,14	2,414	27	7,96	0,299	*35,73	<0,001*
	CC	11	18,24	2,956	3	9,50	1,756	-	-	-	**6,93	<0,01**
	AC	46	16,70	1,019	46	11,79	0,878	23	7,89	0,367		
		Adiponectina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)				
copil	AA	6	7,15	0,601	12	6,96	0,601	31	10,90	0,444	*272,66	<0,001*
	CC	28	5,20	0,190	7	7,09	1,012	-	-	-	**106,93	<0,001**
	AC	28	6,01	0,253	39	6,756	0,244	19	11,05	0,511		
mamă	AA	10	6,85	0,416	21	7,10	0,405	31	10,90	0,444	*174,47	<0,001*
	CC	12	5,75	0,261	8	6,85	0,605	-	-	-	**38,71	<0,001**
	AC	40	5,48	0,210	29	6,64	0,328	19	11,05	0,511		
tată	AA	5	5,77	0,400	9	6,54	0,623	27	10,93	0,471	*174,37	<0,001*
	CC	11	5,65	0,406	3	6,50	1,026	-	-	-	**38,64	<0,001**
	AC	46	5,78	0,205	46	6,92	0,264	23	10,99	0,480		

Notă: *F_{lot}, P_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, P_{AGTR1 A/C}

Tabelul A 2.14. Nivelul adipokinelor relaționat cu polimorfismul genei NOS₃ a copilului și părinților

NOS ₃ A/G	Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p	
	cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)								
	Leptina (ng/ml)			Leptina (ng/ml)			Leptina (ng/ml)					
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
copil	GG	16	16,68	1,703	6	8,22	1,102	1	6,0	-	*35,05	<0,001*
	AA	5	13,92	1,496	9	12,76	1,871	23	8,13	0,374	**5,23	<0,01**
	AG	41	17,19	1,216	43	12,63	0,984	26	7,82	0,292		
mamă	GG	12	17,73	2,049	10	15,47	2,286	4	9,50	0,866	*37,28	<0,001*
	AA	6	10,15	1,515	12	12,02	1,463	23	8,13	0,368	**10,82	<0,001**
	AG	44	17,44	1,101	36	11,34	0,998	23	7,46	0,272		
tată	GG	6	25,43	3,994	5	9,52	1,640	-	-	-	*35,48	<0,001*
	AA	10	15,76	1,339	7	16,6	2,985	22	8,05	0,403	**6,31	<0,01**
	AG	46	15,89	1,001	46	11,81	0,861	28	7,84	0,271		
		Adiponectina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)			Adiponectina (ng/ml)				
copil	GG	16	5,24	0,303	6	7,37	0,620	1	9,00	-	*166,97	<0,001*
	AA	5	5,93	0,395	9	6,47	0,585	23	11,04	0,498	**33,50	<0,001**
	AG	41	5,93	0,218	43	6,84	0,279	26	10,96	0,469		
mamă	GG	12	5,48	0,382	10	5,88	0,461	4	11,00	1,472	*169,90	<0,001*
	AA	6	7,27	0,590	12	6,58	0,480	23	11,34	0,526	**35,54	<0,001**
	AG	44	5,62	0,183	36	7,19	0,303	23	10,56	0,444		
tată	GG	6	5,29	0,539	5	6,20	0,660	-	-	-	*144,10	<0,001*
	AA	10	5,95	0,370	7	5,59	0,776	22	11,14	0,567	**17,61	<0,001**
	AG	46	5,77	0,204	46	7,10	0,250	28	10,81	0,403		

Notă: F_{lot}, P_{lot}; *F_{NOS3 A/G}, P_{NOS3 A/G}

Tabelul A 2.15. Marcherii proinflamatorii relaționați cu portajul polimorfismului genei ECA a copilului și părinților

ECA I/D	Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p	
	cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)								
	TNF α (pg/ml)			TNF α (pg/ml)			TNF α (pg/ml)					
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
copil	DD	32	12,97	0,709	9	7,11	0,853	-	-	-	*246,27	<0,001*
	II	4	7,48	0,893	11	7,56	1,084	31	3,06	0,128	**179,20	<0,001**
	ID	26	8,57	0,74	38	7,02	0,484	19	3,21	0,152		
mamă	DD	15	13,32	1,16	11	7,59	0,891	1	4,00	-	*124,99	<0,001*
	II	9	7,29	0,464	16	7,0	0,691	31	3,06	0,128	**50,32	<0,001**
	ID	38	10,59	0,699	31	7,04	0,576	18	3,17	0,154		
tată	DD	14	11,27	1,125	10	7,18	1,180	-	-	-	*94,14	<0,001*
	II	6	9,18	2,041	13	8,19	0,915	27	3,17	0,127	**17,53	<0,001**
	ID	42	10,84	0,688	35	6,73	0,446	23	3,05	0,153		
		hs-PCR (mg/l)			hs-PCR (mg/l)			hs-PCR (mg/l)				
copil	DD	32	3,78	0,121	9	2,22	0,486	-	-	-	*415,24	<0,001*
	II	4	2,56	0,352	11	1,87	0,325	31	0,24	0,014	**160,31	<0,001**
	ID	26	2,72	0,193	38	1,97	0,176	19	0,22	0,024		
mamă	DD	15	3,68	0,200	11	2,30	0,400	1	0,30	-	*390,79	<0,001*
	II	9	2,27	0,284	16	2,00	0,324	31	0,23	0,015	**120,65	<0,001**
	ID	38	3,32	0,152	31	1,91	0,176	18	0,24	0,024		
tată	DD	14	3,28	0,330	10	1,98	0,356	-	-	-	*237,29	<0,001*
	II	6	2,85	0,362	13	2,42	0,335	27	0,23	0,016	**40,85	<0,001**
	ID	42	3,30	0,140	35	1,87	0,185	23	0,23	0,021		
		Fibrinogen (g/l)			Fibrinogen (g/l)			Fibrinogen (g/l)				
copil	DD	32	4,86	0,147	9	4,03	0,504	-	-	-	*52,05	<0,001*
	II	4	3,43	0,307	11	3,66	0,247	31	3,01	0,055	**58,11	<0,001**
	ID	26	3,85	0,170	38	3,50	0,166	19	3,08	0,055		
mamă	DD	15	4,65	0,240	11	3,91	0,448	1	3,00	-	*36,85	<0,001*
	II	9	3,81	0,254	16	3,47	0,241	31	2,97	0,053	**17,06	<0,001**
	ID	38	4,34	0,167	31	3,57	0,175	18	3,16	0,056		
tată	DD	14	4,93	0,248	10	3,66	0,362	-	-	-	*35,19	<0,001*
	II	6	3,62	0,270	13	4,00	0,263	27	2,99	0,046	**12,56	<0,001**
	ID	42	4,25	0,149	35	3,45	0,184	23	3,09	0,068		

Notă: TNF-α - factorul necrozei tumorale alfa, hs-PCR-proteina C reactivă înalt sensibilă; F_{lot}, P_{lot}; *F_{ECA I/D}, P_{ECA}

Tabelul A 2.16. Marcherii proinflamatorii relaționați cu portajul polimorfismului genei AGTR1 a copilului și părinților

AGTR1 A/C		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		TNF- α (pg/ml)			TNF- α (pg/ml)			TNF- α (pg/ml)				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	AA	6	7,07	0,650	12	7,53	1,104	31	3,06	0,128	*156,17	<0,001*
	CC	28	12,21	0,729	7	6,96	0,982	-	-	-	**83,46	<0,001**
	AC	28	10,13	0,908	39	7,04	0,457	19	3,21	0,152		
mamă	AA	10	6,98	0,449	21	6,42	0,577	31	3,06	0,128	*130,89	<0,001*
	CC	12	12,73	1,272	8	8,09	1,107	-	-	-	**56,59	<0,001**
	AC	40	11,13	0,699	29	7,38	0,593	19	3,21	0,152		
tată	AA	5	10,14	2,371	9	8,40	1,176	27	3,10	0,133	*94,30	<0,001*
	CC	11	10,52	1,018	3	7,23	1,362	-	-	-	**17,71	<0,001**
	AC	46	10,90	0,681	46	6,88	0,431	23	3,14	0,148		
		hs-PCR (mg/l)			hs-PCR (mg/l)			hs-PCR (mg/l)				
copil	AA	6	2,28	0,298	12	1,83	0,297	31	0,23	0,015	*4218,48	<0,001*
	CC	28	3,67	0,139	7	2,13	0,545	-	-	-	**2110,4	<0,001**
	AC	28	3,05	0,197	39	2,04	0,180	19	0,23	0,024	3	
mamă	AA	10	2,08	0,257	21	1,66	0,231	31	0,23	0,015	*547,74	<0,001*
	CC	12	3,50	0,235	8	2,45	0,412	-	-	-	**202,24	<0,001**
	AC	40	3,47	0,136	29	2,14	0,211	19	0,24	0,023		
tată	AA	5	3,18	0,462	9	2,59	0,394	27	0,23	0,016	*246,39	<0,001*
	CC	11	3,25	0,383	3	1,97	0,533	-	-	-	**45,58	<0,001**
	AC	46	3,26	0,135	46	1,90	0,165	23	0,24	0,020		
		Fibrinogen (g/l)			Fibrinogen (g/l)			Fibrinogen (g/l)				
copil	AA	6	3,23	0,284	12	3,81	0,308	31	2,99	0,058	*44,92	<0,001*
	CC	28	4,77	0,168	7	4,01	0,630	-	-	-	**38,85	<0,001**
	AC	28	4,15	0,172	39	3,47	0,152	19	3,11	0,046		
mamă	AA	10	3,76	0,229	21	3,43	0,193	31	2,97	0,053	*37,32	<0,001*
	CC	12	4,66	0,300	8	3,85	0,541	-	-	-	**18,33	<0,001**
	AC	40	4,39	0,157	29	3,67	0,200	19	3,15	0,054		
tată	AA	5	4,10	0,437	9	3,74	0,360	27	2,97	0,050	*34,77	<0,001*
	CC	11	4,58	0,311	3	4,0	0,513	-	-	-	**11,43	<0,001**
	AC	46	4,31	0,146	46	3,56	0,162	23	3,11	0,063		

Notă: TNF- α - factorul necrozei tumorale alfa, hs-PCR - proteina C reactivă înalt sensibilă

*F_{lot}, p_{lot}; **F_{AGTR1 A/C}, p_{AGTR1 A/C}

Tabelul A 2.17. Marcherii proinflamatorii relaționați cu portajul polimorfismului genei NOS₃ a copilului și părinților

NOS ₃ A/G		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)							
		TNF α (pg/ml)			TNF α (pg/ml)			TNF α (pg/ml)				
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	GG	16	10,37	0,897	6	5,82	0,502	1	3,00	-	*89,66	<0,001*
	AA	5	10,18	2,297	9	7,89	1,029	23	3,07	0,161	**12,78	<0,001**
	AG	41	11,00	0,734	43	7,16	0,479	26	3,16	0,126		
mamă	GG	12	13,14	1,348	10	8,24	0,840	4	2,7	0,311	*24,13	<0,001*
	AA	6	6,82	0,574	12	7,15	0,856	23	3,23	0,148	**100,34	<0,001**
	AG	44	10,67	0,641	36	6,82	0,518	23	3,08	0,141		
tată	GG	6	15,38	1,811	5	7,54	1,200	-	-	-	*91,05	<0,001*
	AA	10	11,93	1,787	7	9,39	1,170	22	3,08	0,162	**14,26	<0,001**
	AG	46	9,92	0,551	46	6,75	0,431	28	3,14	0,122		
		hs-PCR (mg/l)			hs-PCR (mg/l)			hs-PCR (mg/l)				
copil	GG	16	3,39	0,266	6	1,60	0,321	1	0,30	-	*251,88	<0,001*
	AA	5	2,98	0,426	9	1,99	0,417	23	0,24	0,018	**48,43	<0,001**
	AG	41	3,23	0,150	43	2,07	0,176	26	0,22	0,019		
mamă	GG	12	3,40	0,241	10	2,82	0,400	4	0,21	0,042	*277,28	<0,001*
	AA	6	2,13	0,336	12	1,83	0,334	23	0,23	0,018	**61,64	<0,001**
	AG	44	3,37	0,144	36	1,84	0,168	23	0,23	0,020		
tată	GG	6	4,12	0,275	5	1,82	0,440	-	-	-	*190,81	<0,001*
	AA	10	3,40	0,277	7	2,70	0,575	22	0,24	0,018	**16,69	<0,001**
	AG	46	3,11	0,145	46	1,92	0,157	28	0,23	0,018		
		Fibrinogen (g/l)			Fibrinogen (g/l)			Fibrinogen (g/l)				
copil	GG	16	4,59	0,219	6	3,33	0,408	1	3,70	-	*34,62	<0,001*
	AA	5	3,78	0,453	9	3,42	0,376	23	3,02	0,063	**11,02	<0,001**
	AG	41	4,31	0,159	43	3,69	0,166	26	3,03	0,048		
mama	GG	12	4,53	0,289	10	3,65	0,387	4	3,00	0,122	*32,85	<0,001*
	AA	6	3,93	0,329	12	3,58	0,302	23	3,00	0,062	**6,24	<0,01**
	AG	44	4,35	0,153	36	3,61	0,179	23	3,07	0,059		
tata	GG	6	4,93	0,356	5	3,44	0,680	-	-	-	*31,60	<0,001*
	AA	10	4,29	0,279	7	4,00	0,572	22	3,06	0,062	**2,86	>0,05**
	AG	46	4,27	0,150	46	3,57	0,142	28	3,02	0,053		

Notă: TNF-α - factorul necrozei tumorale alfa, hs-PCR - proteina C reactivă înalt sensibilă

*F_{lot}, P_{lot}; **F_{NOS3 A/G}, P_{NOS3 A/G}

Tabelul A 2.18. Profilul metabolic, indicii obezității, valorile tensionale estimate în funcție de tertila acidului uric la copiii hipertensivi

Variabile		Hipertensivi supraponderali/obezi (N=108)						χ^2	p
		Acidul uric ($\mu\text{mol/l}$)							
		tertila I (159-350)		tertila II (351-395)		tertila III (396-679)			
		N	%	N	%	N	%		
IMC (percentilă)	85-95 th	30	44,12	26	38,24	12	17,65	21,282	<0,001
	$\geq 95^{\text{th}}$	6	15,00	10	25,00	24	60,00		
CA (percentilă)	<90 th	29	42,65	27	39,71	12	17,65	20,568	<0,001
	$\geq 90^{\text{th}}$	7	17,50	9	22,50	24	60,00		
GB (mmol/l)	<5,6	33	35,11	33	35,11	28	29,79	4,103	>0,05
	5,6-6,9	3	21,43	3	21,43	8	57,14		
C-T (mmol/l)	<5,2	25	43,86	17	29,82	15	26,32	6,241	<0,05
	$\geq 5,2$	11	21,57	19	37,25	21	41,18		
HDL-C (mmol/l)	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	9	19,15	15	31,91	23	48,94	11,150	<0,01
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	27	44,26	21	34,43	13	21,31		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	34	39,08	30	34,48	23	26,44	10,995	<0,01
	$\geq 3,36$	2	9,52	6	28,57	13	61,90		
TG (mmol/l)	<1,70	23	33,82	27	39,71	18	26,47	4,844	>0,05
	$\geq 1,70$	13	32,50	9	22,50	18	45,00		
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	<15	12	75,00	4	25,00	-	-	26,844	<0,001
	15-20	13	39,39	14	42,42	6	18,18		
	>20	11	18,64	18	30,51	30	50,85		
HOMA IR	<2,5	12	92,31	1	7,69	-	-	32,080	<0,001
	2,5-3,5	6	37,50	9	56,25	1	6,25		
	>3,5	18	22,78	26	32,91	35	44,30		

Tabelul A 2.19. Profilul metabolic, indicii obezității, valorile tensionale analizate în funcție de tertila acidului uric la copiii normotensivi

Variabile		Normotensivi supraponderali/obezi (N=110)						χ^2	p
		Acidul uric ($\mu\text{mol/l}$)							
		tertila I (145-275)		tertila II (276-300)		tertila III (301-550)			
		N	%	N	%	N	%		
IMC (percentilă)	85-95 th	36	41,86	33	38,37	17	19,77	34,304	<0,001
	$\geq 95^{\text{th}}$	1	4,17	3	12,50	20	83,33		
CA (percentilă)	75-90 th	36	41,86	33	38,37	17	19,77	34,304	<0,001
	$\geq 90^{\text{th}}$	1	4,17	3	12,50	20	83,33		
GB (mmol/l)	<5,6	35	35,00	34	34,00	31	31,00	3,426	>0,05
	5,6-6,9	2	20,00	2	20,00	6	60,00		
C-T (mmol/l)	<5,2	33	41,77	29	36,71	17	21,52	19,111	<0,001
	$\geq 5,2$	4	12,90	7	22,58	20	64,52		
HDL-C (mmol/l)	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	3	15,00	6	30,00	11	55,00	5,896	>0,05
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	34	37,78	30	33,33	26	28,89		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	35	36,46	32	33,33	29	30,21	4,506	>0,05
	$\geq 3,36$	2	14,29	4	28,57	8	57,14		
TG (mmol/l)	<1,70	36	38,71	33	35,48	24	25,81	16,970	<0,001
	$\geq 1,70$	1	5,88	3	17,65	13	76,47		
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	<15	26	48,15	20	37,04	8	14,81	25,314	<0,001
	15-20	9	30,00	10	33,33	11	36,67		
	>20	2	7,69	6	23,08	18	69,23		
HOMA IR	<2,5	25	52,08	17	35,42	6	12,50	30,188	<0,001
	2,5-3,5	6	28,57	10	47,62	5	23,81		
	>3,5	6	14,63	9	21,95	26	63,41		

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride

Tabelul A 2.20. Relația acidului uric cu portajul polimorfismului genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ la copil și părinți în funcție de loturile studiate

ECA AGTR1 NOS ₃		Supraponderali sau obezi (N=120 copii)						Lot martor (N=50)			F	p
		cu HTA (N=62)			fără HTA (N=58)			Acidul uric (μmol/l)				
		Acidul uric (μmol/l)			Acidul uric (μmol/l)							
		N	M	m	N	M	m	N	M	m		
copil	DD	32	430,5	14,05	9	308,6	24,15	-	-	-	*333,13	<0,001*
	ID	26	365,4	10,53	38	311,9	9,53	19	212,6	7,76	**197,11	<0,001**
	II	4	290,3	35,31	11	327,1	26,19	31	223,2	7,50		
mamă	DD	15	423,7	17,38	11	320,1	25,30	1	200,0	-	*138,77	<0,001*
	ID	38	398,1	12,69	31	301,0	9,09	18	215,6	8,10	**33,98	<0,001**
	II	9	327,9	25,45	16	335,9	19,01	31	221,8	7,57		
tată	DD	14	411,1	20,21	10	303,0	22,0	-	-	-	*130,74	<0,001*
	ID	42	396,7	11,97	35	308,1	9,01	23	221,1	8,90	**27,24	<0,001**
	II	6	336,8	38,59	13	339,5	24,85	27	217,5	6,95		
copil	CC	28	420,9	14,91	7	298,0	28,19	-	-	-	*210,21	<0,001*
	AC	28	383,1	13,53	39	314,8	9,20	19	210,5	7,16	**93,94	<0,001**
	AA	6	321,0	30,53	12	321,9	25,52	31	224,5	7,65		
mamă	CC	12	417,2	18,86	8	326,0	30,67	-	-	-	*145,13	<0,001*
	AC	40	403,1	12,55	29	309,9	10,51	19	214,7	7,70	**39,31	<0,001**
	AA	10	330,8	22,95	21	315,8	15,68	31	221,9	7,57		
tată	CC	11	404,3	18,08	3	279,3	69,39	-	-	-	*123,24	<0,001*
	AC	46	393,2	11,55	46	307,4	7,59	23	217,8	8,68	**20,94	<0,001**
	AA	5	380,4	61,45	9	361,0	32,04	27	220,3	7,16		
copil	GG	16	409,8	24,89	6	287,5	4,12	1	270,0	-	*125,29	<0,001*
	AA	5	369,4	46,84	9	330,0	32,79	23	223,8	8,94	**22,66	<0,001**
	AG	41	391,1	10,76	43	314,7	10,76	26	213,1	6,76		
mamă	GG	12	400,8	23,19	10	345,2	22,76	4	227,5	21,36	*118,04	<0,001*
	AA	6	334,7	23,74	12	338,8	23,66	23	221,2	8,92	**16,57	<0,001**
	AG	44	400,4	12,13	36	297,5	8,91	23	215,7	7,42		
tată	GG	6	441,7	27,04	5	300,0	29,45	-	-	-	*108,57	<0,001*
	AA	10	381,6	31,80	7	373,0	35,10	22	222,5	7,99	**8,64	<0,001**
	AG	46	390,7	11,23	46	306,9	8,53	28	216,5	7,65		

Notă: *F_{lot}, p_{lot}; **F_{enzima}, p_{enzimă}

Tabelul A 2.21. Asocierea între parametrii metabolici, indicii obezității, valorile tensionale cu insulina serică la copiii fără sindrom metabolic

Variabile		Supraponderali/obezi fără SM (N=172)						χ^2	p
		Insulina serică $\mu\text{U/mL}$							
		<15		15-20		>20			
		N	%	N	%	N	%		
IMC percentilă	85-95 th	68	46,26	49	33,33	30	20,41	22,358	<0,001
	$\geq 95^{\text{th}}$	1	4,00	9	36,00	15	60,00		
CA percentilă	< 90 th	69	46,94	48	32,65	30	20,41	24,878	<0,001
	$\geq 90^{\text{th}}$	-	-	10	40,00	15	60,00		
GB (mmol/l)	<5,6	64	40,25	54	33,96	41	25,79	0,160	>0,05
	5,6-6,9	5	38,46	4	30,77	4	30,77		
C-T (mmol/l)	<5,2	64	54,24	36	30,51	18	15,25	36,927	<0,001
	$\geq 5,2$	5	9,26	22	40,74	27	50,00		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	4	13,33	14	46,67	12	40,00	10,963	<0,01
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	65	45,77	44	30,99	33	23,24		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	67	44,97	49	32,89	33	22,15	13,630	<0,01
	$\geq 3,36$	2	8,70	9	39,13	12	52,17		
TG (mmol/l)	<1,70	68	47,55	45	31,47	30	20,98	21,678	<0,001
	$\geq 1,70$	1	3,45	13	44,83	15	51,72		
TAS (percentilă)	<90 th	53	51,46	28	27,18	22	21,36	13,748	<0,01
	$\geq 95^{\text{th}}$	16	23,19	30	43,48	23	33,33		

Tabelul A 2.22. Asocierea între parametrii metabolici, indicii obezității, valorile tensionale cu indicele HOMA IR la copiii fără sindrom metabolic

Variabile		Supraponderali/obezi fără SM (N=172)						χ^2	p
		HOMA IR							
		<2,5		2,5-3,5		>3,5			
		N	%	N	%	N	%		
IMC percentilă	85-95 th	60	40,82	32	21,77	55	37,41	19,121	<0,001
	$\geq 95^{\text{th}}$	-	-	5	20,00	20	80,00		
CA percentilă	< 90 th	59	40,14	33	22,45	55	37,41	17,297	<0,001
	$\geq 90^{\text{th}}$	1	4,00	4	16,00	20	80,00		
GB (mmol/l)	<5,6	58	36,48	36	22,64	65	40,88	6,361	<0,05
	5,6-6,9	2	15,38	1	7,69	10	76,92		
C-T (mmol/l)	<5,2	56	47,46	26	22,03	36	30,51	31,866	<0,001
	$\geq 5,2$	4	7,41	11	20,37	39	72,22		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	4	13,33	3	10,00	23	76,67	16,186	<0,001
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	56	39,44	34	23,94	52	36,62		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	59	39,60	33	22,15	57	38,26	14,620	<0,01
	$\geq 3,36$	1	4,35	4	17,39	18	78,26		
TG (mmol/l)	<1,70	59	41,26	30	20,98	54	37,76	16,632	<0,001
	$\geq 1,70$	1	3,45	7	24,14	21	72,41		
TAS (percentilă)	<90 th	47	45,63	21	20,39	35	33,98	14,106	<0,01
	$\geq 95^{\text{th}}$	13	18,84	16	23,19	40	57,97		

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TAS - tensiunea arterială sistolică

Tabelul A 2.23. Asocierea între parametrii metabolici, indicii obezității, valorile tensionale cu insulina serică la copiii cu sindrom metabolic

Variabile		Supraponderali/obezi cu SM (N=46)						χ^2	p
		Insulina serică $\mu\text{U/mL}$							
		<15		15-20		>20			
		N	%	N	%	N	%		
IMC percentilă	85-95 th	-	-	4	57,14	3	42,86	18,290	<0,001
	$\geq 95^{\text{th}}$	1	2,56	1	2,56	37	94,87		
CA percentilă	< 90 th	-	-	4	57,14	3	42,86	18,290	<0,001
	$\geq 90^{\text{th}}$	1	2,56	1	2,56	37	94,87		
GB (mmol/l)	<5,6	1	2,86	3	8,57	31	88,57	1,069	>0,05
	5,6-6,9	-	-	2	18,18	9	81,82		
C-T (mmol/l)	<5,2	1	5,56	3	16,67	14	77,78	2,756	>0,05
	$\geq 5,2$	-	-	2	7,14	26	92,86		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	1	2,70	3	8,11	33	89,19	1,678	>0,05
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	-	-	2	22,22	7	77,78		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	1	2,94	5	14,71	28	82,35	2,435	>0,05
	$\geq 3,36$	-	-	-	-	12	100,0		
TG (mmol/l)	<1,70	-	-	3	16,67	15	83,33	1,602	>0,05
	$\geq 1,70$	1	3,57	2	7,14	25	89,29		
TAS (percentilă)	<90 th	1	14,29	2	28,57	4	57,14	8,796	<0,05
	$\geq 95^{\text{th}}$	-	-	3	7,69	36	92,31		

Anexa 2.24. Asocierea între parametrii metabolici, indicii obezității, valorile tensionale cu indicele HOMA IR la copiii cu sindrom metabolic

Variabile		Supraponderali/obezi cu SM (N=46)						χ^2	p
		HOMA IR							
		<2,5		2,5-3,5		>3,5			
		N	%	N	%	N	%		
IMC percentilă	< 90 th	-	-	-	-	7	100,0	0,183	>0,05
	$\geq 90^{\text{th}}$	1	2,56	-	-	38	97,44		
CA percentilă	85-95 th	-	-	-	-	7	100,0	0,183	>0,05
	$\geq 95^{\text{th}}$	1	2,56	-	-	38	97,44		
GB (mmol/l)	<5,6	1	2,86	-	-	34	97,14	0,311	>0,05
	5,6-6,9	-	-	-	-	11	100,0		
C-T (mmol/l)	<5,2	1	5,56	-	-	17	94,44	1,590	>0,05
	$\geq 5,2$	-	-	-	-	28	100,0		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	1	2,70	-	-	36	97,30	0,249	>0,05
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	-	-	-	-	9	100,0		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	1	2,94	-	-	33	97,06	0,361	>0,05
	$\geq 3,36$	-	-	-	-	12	100,0		
TG (mmol/l)	<1,70	-	-	-	-	18	100,0	0,657	>0,05
	$\geq 1,70$	1	3,57	-	-	27	96,43		
TAS (percentilă)	<90 th	1	14,29	-	-	6	85,71	5,695	<0,05
	$\geq 95^{\text{th}}$	-	-	-	-	39	100,0		

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TAS - tensiunea arterială sistolică

Tabelul A 2.25. Relația între parametrii metabolici, indicii obezității, valorile tensionale cu tertila acidului uric la copiii fără SM

Variabile		Supraponderali/obezi fără SM (N=172)						χ^2	p
		Acidul uric ($\mu\text{mol/l}$)							
		tertila I (145-270)		tertila II (270-330)		tertila III (>330)			
		N	%	N	%	N	%		
IMC (percentilă)	85-95 th	39	26,53	57	38,78	51	34,69	18,414	<0,001
	$\geq 95^{\text{th}}$	1	4,00	4	16,00	20	80,00		
CA (percentilă)	75-90 th	39	26,53	56	38,10	52	35,37	15,179	<0,01
	$\geq 90^{\text{th}}$	1	4,00	5	20,00	19	76,00		
TAS (percentilă)	<90 th	34	33,01	44	42,72	25	24,27	32,303	<0,001
	$\geq 95^{\text{th}}$	6	8,70	17	24,64	46	66,67		
GB (mmol/l)	<5,6	39	24,53	57	35,85	63	39,62	2,950	>0,05
	5,6-6,9	1	7,69	4	30,77	8	61,54		
C-T (mmol/l)	<5,2	35	29,66	46	38,98	37	31,36	16,908	<0,001
	$\geq 5,2$	5	9,26	15	27,78	34	62,96		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	5	16,67	8	26,67	17	56,67	3,556	>0,05
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	35	24,65	53	37,32	54	38,03		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	38	25,50	55	36,91	56	37,58	6,764	<0,05
	$\geq 3,36$	2	8,70	6	26,09	15	65,22		
TG (mmol/l)	<1,70	36	25,17	52	36,36	55	38,46	3,167	>0,05
	$\geq 1,70$	4	13,79	9	31,03	16	55,17		
Insulina	<15	27	39,13	28	40,58	14	20,29	31,705	<0,001
	15-20	10	17,24	22	37,93	26	44,83		
	>20	3	6,67	11	24,44	31	68,89		
HOMA IR	<2,5	26	43,33	26	43,33	8	13,33	40,640	<0,001
	2,5-3,5	7	18,92	15	40,54	15	40,54		
	>3,5	7	9,33	20	26,67	48	64,00		

Tabelul A 2.26. Relația între parametrii metabolici, indicii obezității, valorile tensionale cu tertila acidului uric la copiii cu SM

Variabile		Supraponderali/obezi cu SM (N=46)						χ^2	p
		Acidul uric ($\mu\text{mol/l}$)							
		tertila I (295-390)		tertila II (390-450)		tertila III (>450)			
		N	%	N	%	N	%		
IMC (percentilă)	85-95 th	4	57,14	3	42,86	-	-	2,993	>0,05
	$\geq 95^{\text{th}}$	14	35,90	13	33,33	12	30,77		
CA (percentilă)	75-90 th	4	57,14	3	42,86	-	-	2,993	>0,05
	$\geq 90^{\text{th}}$	14	35,90	13	33,33	12	30,77		
TAS (percentilă)	<90 th	5	71,43	1	14,29	1	14,29	3,639	>0,05
	$\geq 95^{\text{th}}$	13	33,33	15	38,46	11	28,21		
GB (mmol/l)	<5,6	15	42,86	13	37,14	7	20,00	2,833	>0,05
	5,6-6,9	3	27,27	3	27,27	5	45,45		
C-T (mmol/l)	<5,2	7	38,89	6	33,33	5	27,78	0,051	>0,05
	$\geq 5,2$	11	39,29	10	35,71	7	25,00		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	14	37,84	13	35,14	10	27,03	0,152	>0,05
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	4	44,44	3	33,33	2	22,22		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	15	44,12	11	32,35	8	23,53	1,376	>0,05
	$\geq 3,36$	3	25,00	5	41,67	4	33,33		
TG (mmol/l)	<1,70	9	50,00	8	44,44	1	5,56	6,465	<0,05
	$\geq 1,70$	9	32,14	8	28,57	11	39,29		
Insulina	<15	1	100,0	-	-	-	-	4,097	>0,05
	15-20	2	40,00	3	60,00	-	-		
	>20	-	-	-	-	12	30,00		
HOMA IR	<2,5	1	100,0	-	-	-	-	1,590	>0,05
	2,5-3,5	-	-	-	-	-	-		
	>3,5	17	37,78	16	35,56	12	26,67		

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TAS - tensiunea arterială sistolică

Tabelul A 2.27. Relația între parametrii metabolismului lipidic, glucidic, valorile tensionale cu tertila leptinei la copiii fără SM

Variabile		Supraponderali/obezi fără SM (N=172)						χ^2	p
		Leptina (ng/ml)							
		tertila I (5-8)		tertila II (8-11,1)		tertila III (>11,1)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	46	28,93	44	27,67	69	43,40	4,018	>0,05
	5,6-6,9	2	15,38	7	53,85	4	30,77		
C-T (mmol/l)	<5,2	45	38,14	38	32,20	35	29,66	29,382	<0,001
	≥5,2	3	5,56	13	24,07	38	70,37		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥16 ani)	1	3,33	5	16,67	24	80,00	22,007	<0,001
	≥1,03 (10-16 ani); ≥1,03 (b), ≥1,29 (f) (≥16 ani)	47	33,10	46	32,39	49	34,51		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	48	32,21	44	29,53	57	38,26	12,017	<0,01
	≥3,36	-	-	7	30,43	16	69,57		
TG (mmol/l)	<1,70	47	32,87	45	31,47	51	35,66	17,601	<0,001
	≥1,70	1	3,45	6	20,69	22	75,86		
Insulina	<15	42	60,87	17	24,64	10	14,49	73,893	<0,001
	15-20	6	10,34	23	39,66	29	50,00		
	>20	-	-	11	24,44	34	75,56		
HOMA IR	<2,5	40	66,67	15	25,00	5	8,33	78,836	<0,001
	2,5-3,5	5	13,51	14	37,84	18	48,65		
	>3,5	3	4,00	22	29,33	50	66,67		
TAS	<90 th	39	37,86	27	26,21	37	35,92	12,716	<0,01
	≥95 th	9	13,04	24	34,78	36	52,17		

Tabelul A 2.28. Relația între parametrii metabolismului lipidic, glucidic, valorile tensionale cu tertilele adiponectinei la copiii fără SM

Variabile		Supraponderali/obezi fără SM (N=172)						χ^2	p
		Adiponectina (ng/ml)							
		tertila I (3,0-6,19)		tertila II (6,19-8,5)		tertila III (>8,5)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	70	44,03	62	38,99	27	16,98	2,629	>0,05
	5,6-6,9	4	30,77	8	61,54	1	7,69		
C-T (mmol/l)	<5,2	36	30,51	54	45,76	28	23,73	28,865	<0,001
	≥5,2	38	70,37	16	29,63	-	-		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥16 ani)	21	70,00	7	23,33	2	6,67	10,901	<0,01
	≥1,03 (10-16 ani); ≥1,03 (b), ≥1,29 (f) (≥16 ani)	53	37,32	63	44,37	26	18,31		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	57	38,26	64	42,95	28	18,79	11,603	<0,01
	≥3,36	17	73,91	6	26,09	-	-		
TG (mmol/l)	<1,70	56	39,16	59	41,26	28	19,58	8,685	<0,05
	≥1,70	18	62,07	11	37,93	-	-		
Insulina serică	<15	12	17,39	31	44,93	26	37,68	61,255	<0,001
	15-20	27	46,55	29	50,00	2	3,45		
	>20	35	77,78	10	22,22	-	-		
HOMA IR	<2,5	8	13,33	28	46,67	24	40,00	57,080	<0,001
	2,5-3,5	16	43,24	18	48,65	3	8,11		
	>3,5	50	66,67	24	32,00	1	1,33		
TAS	<90 th	35	33,98	42	40,78	26	25,24	17,553	<0,001
	≥95 th	39	56,52	28	40,58	2	2,90		

Notă: GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TAS - tensiunea arterială sistolică

Tabelul A 2.29. Relația între parametrii metabolismului lipidic, glucidic, valorile tensionale cu tertilele leptinei la copiii cu SM

Variabile		Supraponderali/obezi cu SM (n=46)						χ^2	p
		Leptina(ng/ml)							
		tertila I (7,9-18,3)		tertila II (18,3-21,4)		tertila III (>21,4)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	13	37,14	10	28,57	12	34,29	1,092	>0,05
	5,6-6,9	3	27,27	5	45,45	3	27,27		
C-T (mmol/l)	<5,2	6	33,33	4	22,22	8	44,44	2,267	>0,05
	$\geq 5,2$	10	35,71	11	39,29	7	25,00		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	11	29,73	13	35,14	13	35,14	2,128	>0,05
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	5	55,56	2	22,22	2	22,22		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	11	32,35	13	38,24	10	29,41	1,895	>0,05
	$\geq 3,36$	5	41,67	2	16,67	5	41,67		
TG (mmol/l)	<1,70	5	27,78	8	44,44	5	27,78	1,899	>0,05
	$\geq 1,70$	11	39,29	7	25,00	10	35,71		
Insulina	<15	1	100	-	-	-	-	12,938	<0,05
	15-20	5	100,0	-	-	-	-		
	>20	10	25,00	15	37,50	15	37,50		
HOMA IR	<2,5	1	100	-	-	-	-	1,917	>0,05
	2,5-3,5	-	-	-	-	-	-		
	>3,5	15	33,33	15	33,33	15	33,33		
TAS	<90 th	3	42,86	4	57,14	-	-	4,371	>0,05
	$\geq 95^{\text{th}}$	13	33,33	11	28,21	15	38,46		

Tabelul A 2.30. Relația între parametrii metabolismului lipidic, glucidic, valorile tensionale cu tertilele adiponectinei la copiii cu SM

Variabile		Supraponderali/obezi cu SM (N=46)						χ^2	p
		Adiponectina (ng/ml)							
		tertila I (3,0-4,76)		tertila II (4,76-5,9)		tertila III (>5,9)			
		N	%	N	%	N	%		
GB (mmol/l)	<5,6	13	37,14	13	37,14	9	25,71	0,390	>0,05
	5,6-6,9	3	27,27	5	45,45	3	27,27		
C-T (mmol/l)	<5,2	7	38,89	5	27,78	6	33,33	1,713	>0,05
	$\geq 5,2$	9	32,14	13	46,43	6	21,43		
HDL-C mmol/l	<1,03 (10-16 ani); <1,03 (b), <1,29 (f) (≥ 16 ani)	1	11,11	6	66,67	2	22,22	4,035	>0,05
	$\geq 1,03$ (10-16 ani); $\geq 1,03$ (b), $\geq 1,29$ (f) (≥ 16 ani)	15	40,54	12	32,43	10	27,03		
LDL -C (mmol/l)	<3,36	12	35,29	11	32,35	11	32,35	3,501	>0,05
	$\geq 3,36$	4	33,33	7	58,33	1	8,33		
TG (mmol/l)	<1,70	5	27,78	7	38,89	6	33,33	1,013	>0,05
	$\geq 1,70$	11	39,29	11	39,29	6	21,43		
Insulina	<15	-	-	-	-	1	100	12,171	<0,05
	15-20	-	-	1	20,00	4	80		
	>20	16	40,00	17	42,50	7	17,50		
HOMA IR	<2,5	-	-	-	-	1	100,0	2,896	>0,05
	2,5-3,5	-	-	-	-	-	-		
	>3,5	16	35,56	18	40,00	11	24,44		
TAS	<90 th	2	28,57	1	14,29	4	57,14	4,446	>0,05
	$\geq 95^{\text{th}}$	14	35,90	17	43,59	8	20,51		

Notă: GB - glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C - lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TAS - tensiunea arterială sistolică

ANEXA 3.

**ACTE DE IMPLEMENTARE A REZULTATELOR CERCETĂRILOR ȘTIINȚIFICO-
PRACTICE**

APROB

Directorul SCMC „V. Ignatenco”

doctor în științe medicale

N. Stărciuc



ACT

despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale cercetătorului științific a IMSP Institutul de Cardiologie, Cojocari Svetlana

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea indicilor obezității (IMC-indicele masei corporale, CA-circumferința abdomenului) conform hărții percentilice în diagnosticul obezității, inclusiv abdominale, la copiii hipertensivi și copiii cu sindrom metabolic.
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Cojocari Svetlana, 12 februarie 2010.
- 3. Unde și când a fost implementată:** SCMC „V. Ignatenco”, 10 martie 2010.
- 4. Rezultatele folosirii metodei:** Rezultatele studiului au fost utilizate pentru perfectarea unui algoritm de diagnostic și management al obezității, inclusiv al obezității abdominale, la copiii hipertensivi și la copiii cu sindrom metabolic.
- 5. Eficacitatea implementării:** Contribuie la aprecierea diagnosticului, estimarea riscului și prognosticului evoluției și severității obezității, inclusiv, celei abdominale la copiii cu hipertensiune arterială și sindrom metabolic. Are o exactitate înaltă, este simplă în utilizare și nu necesită surse financiare.
- 6. Obiecții, propuneri:** nu au fost înaintate.

**Persoana responsabilă de implementare,
șefa secției de pediatrie №2, cardiologie,
dr. în șt. med., conf. cercetător**



N. Mătrăgună

APROB

Directorul SCMC „V. Ignatenco”

doctor în științe medicale

N. Steer

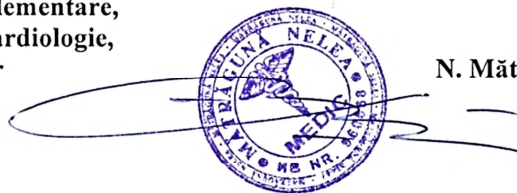


ACT

despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale cercetătorului științific a IMSP Institutul de Cardiologie, Cojocari Svetlana

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Metoda de stabilire a diagnosticului de hipertensiune arterială la copii utilizând harta percentilelor tensiunii arteriale în funcție de vârstă, sex și înălțime.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Cojocari Svetlana, 9 aprilie 2011.
3. **Unde și când a fost implementată:** SCMC „V. Ignatenco”, 15 mai 2011.
4. **Rezultatele folosirii metodei:** Rezultatele studiului au fost utilizate pentru perfectarea unui algoritm de diagnostic și management al hipertensiunii arteriale la copii.
5. **Eficacitatea implementării:** Contribuie la aprecierea diagnosticului, estimarea riscului și prognosticului evoluției și severității hipertensiunii arteriale la copii. Are o exactitate înaltă, este simplă în utilizare și nu necesită surse financiare.
6. **Obiecții, propuneri:** nu au fost înaintate.

Persoana responsabilă de implementare,
șefa secției de pediatrie №2, cardiologie,
dr. în șt. med., conf. cercetător



N. Mătrăgună

APROB

Directorul IMSP Institutul Mamei și Copilului
doctor în științe medicale, conf. universitar



Ș. Gațcan

ACT

despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale cercetătorului științific a IMSP Institutul de Cardiologie, Cojocari Svetlana

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea criteriilor Federației Internaționale de Diabet (IDF), adaptate vârstei pediatrice anul 2007, de diagnostic al sindromului metabolic la copiii supraponderali/obezi.
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Cojocari Svetlana, Mătrăgună Nelea, 4 martie 2015.
- 3. Unde și când a fost implementată:** SCRC „E. Coțaga”, 22 aprilie 2015.
- 4. Rezultatele folosirii metodei:** Rezultatele studiului au fost utilizate pentru perfectarea unui algoritm de diagnostic și management al sindromului metabolic la copiii cu exces de greutate.
- 5. Eficacitatea implementării:** Aprecierea diagnosticului, estimarea riscului și prognosticului evoluției și severității sindromului metabolic la copiii cu exces de greutate.
- 6. Obiecții, propuneri:** nu au fost înaintate.

**Persoana responsabilă de implementare,
șefa secției de endocrinologie**



Z. Moraru

APROB



Directorul IMSP Institutul Mamei și Copilului
doctor în științe medicale, conf. universitar

Geluș Ș. Gațcan

ACT

**despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale cercetătorului
științific a IMSP Institutul de Cardiologie, Cojocari Svetlana**

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Utilizarea indicilor indirecti ai insulinoresistenței (insulina bazală și HOMA_{IR}) în diagnosticul sindromului metabolic la copiii cu exces de greutate.
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Cojocari Svetlana, Mătrăgună Nelea, 5 februarie 2015.
- 3. Unde și când a fost implementată:** SCRC „E. Coțaga”, 11 martie 2015.
- 4. Rezultatele folosirii metodei:** Rezultatele studiului au fost utilizate pentru perfectarea unui algoritm de diagnostic și management al sindromului metabolic la copiii cu exces de greutate.
- 5. Eficacitatea implementării:** Contribuie la aprecierea diagnosticului, estimarea riscului și prognosticului evoluției și severității sindromului metabolic la copiii cu exces de greutate.
- 6. Obiecții, propuneri:** nu au fost înaintate.

Persoana responsabilă de implementare,
șefa secției de endocrinologie



Z. Moraru
Z. Moraru

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Cojocari Svetlana

CURRICULUM VITAE

Cojocari Svetlana

Data și locul nașterii:

19 decembrie 1975, sat. Ciuciulea, r-nul Glodeni, Republica Moldova



Studii:

- 2009-2013 - studii prin doctorat la specialitatea Cardiologie în cadrul IMSP Institutul de Cardiologie
- 2004-2006 - învățământ postuniversitar prin secundariat clinic la specialitatea Pediatrie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”
- 2001-2004 - învățământ postuniversitar prin rezidențiat specialitatea Pediatrie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”
- 1995-2000 - studii USMF „Nicolae Testemițanu”, specialitatea Medicină generală
- 1991-1994 - colegiul de medicină, or. Chișinău

Stagii:

- 08.02.2010 - 03.03.2010 - „Probleme actuale în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă”
- 10.01.2011 - 02.02.2011 - „Probleme actuale în cardiopatia ischemică și tulburările de ritm cardiac”

Domeniile de interes științific: cardiologie, pediatrie, genetică

Activitatea profesională:

- 01.03.2007 - 11.07.2013 - cercetător științific în laboratorul științific de cardiologie pediatrică al IMSP Institutul de Cardiologie
- 16.04.2013 - până în prezent - secretar științific al Consiliului științific al IMSP Institutul de Cardiologie

Participări în proiecte științifice naționale:

- Anii 2008-2010 - „Studierea particularităților clinico-paraclinice ale hipertensiunii arteriale la adolescenții obezi și supraponderali”
- Anii 2011-2014 - „Estimarea pluridirecțională a factorilor de risc la copiii și adolescenții hipertensivi, supraponderali și obezi”

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

- 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, Cluj-Napoca, România, 2012
- A V-a conferință științifico - practică 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. Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині, Odesa, Ucraina, 2014; Conferința națională de pediatrie, București, 2014.

Publicații: 34 lucrări științifice, inclusiv 4 articole în revistă de circulație internațională, 11 articole în reviste naționale recenzate, 1 articol în culegeri de lucrări ale conferințelor naționale, 18 comunicări rezumative incluse în materialele congreselor internaționale, 10 din publicațiile menționate sunt în monoautor.

Limbi posedate: limba maternă (româna), franceză, engleză, rusă

Date de contact (adresa, telefon, email):

str. Independenței 38, ap. 76, Chișinău, 2072

Tel. Fix (+373) 22 568 671

Tel. Mobil (+373) 693 656 92

e-mail: svetlanacojocari@rambler.ru