

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII
MOLDOVA**

IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.12-008.331.1-056.52-053.2 (043.2)

MĂTRĂGUNĂ NELEA

**ESTIMAREA FACTORILOR DE RISC, PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-
BIOCHIMICE ȘI HEMODINAMICE LA COPII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ**

321.03 – CARDIOLOGIE

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consulțanți științifici

Mihail Popovici,
doctor în habilitat în științe medicale,
profesor universitar, academician al AȘM

Ninel Revenco,
doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

Autor

Nelea Mătrăgună

CHIȘINĂU, 2020

© Nelea Mătrăgună, 2020

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)		6
LISTA ABREVIERILOR		18
INTRODUCERE		20
1.	NOI VIZIUNI ASUPRA FACTORILOR DE RISC ȘI A PARTICULARITĂȚILOR HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII	
1.1.	Epidemiologia hipertensiunii arteriale la copii	30
1.2.	Factorii de risc genetici și tradiționali ai hipertensiunii arteriale la copii	32
1.3.	Noi factori de risc și biomarkeri de diagnostic în abordarea copilului hipertensiv	39
1.4.	Verigi patogenice în hipertensiunea arterială esențială la copii	55
1.5.	Particularitățile afectării subclinice de organ la copiii hipertensivi	60
1.6.	Concluzii la capitolul 1	64
2.	MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	
2.1.	Caracteristicile lotului general de studiu	66
2.2.	Metodologia studiului	80
2.3.	Concluzii la capitolul 2	87
3.	ESTIMAREA PLURIDIRECȚIONALĂ A FACTORILOR DE RISC LA COPIII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ	
3.1.	Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare	89
3.2.	Estimarea impactului factorilor de risc prenatali și ereditari	91
3.3.	Analiza factorilor de risc tradiționali	94
3.4.	Studierea rolului hipovitaminozei D în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii	100

3.5.	Estimarea rolului homocisteinei în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii	102
3.6.	Concluzii la capitolul 3	112
4.	PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOCHIMICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII	
4.1.	Particularitățile clinice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii	114
4.2.	Aspecte ale spectrului lipidic	115
4.3.	Deregările metabolismului glucidic	116
4.4.	Aprecierea nivelului seric al leptinei și adiponectinei	118
4.5.	Determinarea valorilor serice ale markerilor proinflamatorii	121
4.6.	Estimarea implicării sistemului nervos simpatic în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii	122
4.7.	Concluzii la capitolul 4	132
5.	PARTICULARITĂȚILE HEMODINAMICE ȘI DE AFECTARE SUBCLINICĂ DE ORGAN ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ LA COPII	
5.1.	Particularitățile hemodinamice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii	134
5.2.	Afectarea subclinică de organ la copiii hipertensivi, rolul microalbuminuriei	138
5.3.	Analiza de regresie logistică	141
5.4.	Concluzii la capitolul 5	149
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	151
	BIBLIOGRAFIE	155
	ANEXE	
	Anexa 1. Înălțimea la băieți în funcție de vîrstă	186

	Anexa 2.	Înălțimea la băieți în funcție de vîrstă	187
	Anexa 3.	TA la băieți în funcție de vîrstă și înălțime	188
	Anexa 4.	TA la fete în funcție de vîrstă și înălțime	190
	Anexa 5.	Acte de implementare	192
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII		195
	CV-ul AUTORULUI		196

ADNOTARE

Nelea Mătrăgună. Estimarea factorilor de risc, particularităților clinico-biochimice și hemodinamice la copiii cu hipertensiune arterială, teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2019.

Structura tezei: introducere, 5 capitole, sinteza rezultatelor, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 323 titluri, 198 pagini, 44 tabele, 35 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 60 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, factori de risc, copii

Domeniul de studiu: cardiologie.

Scopul lucrării: Aprecierea particularităților clinico-biochimice și hemodinamice, a impactului diferitor factori de risc prezenți la copiii hipertensivi în funcție de greutatea corporală.

Obiectivele lucrării: Estimarea factorilor de risc în apariția hipertensiunii arteriale (HTA) la copii; aprecierea particularităților clinico-hemodinamice ale HTA la copii; evaluarea particularităților spectrului glucidic, lipidic, a unor markeri ai inflamației cronice (PCR hs, α -TNF) și adipokine (adiponectina, leptina) la copiii hipertensivi și în funcție de greutatea corporală; estimarea rolului homocisteinei (Hcy) ca marker al disfuncției endoteliale; aprecierea catecolaminelor în postura lor de markeri ai implicării sistemului nervos simpatic (SNS) în verigile patogenice ale HTA și obezității la copii, precum și evaluarea afectării subclinice de organ (aprecierea microalbuminuriei, indicelui masei miocardului ventriculului stâng, grosimii intimei arterei carotide) la copiii cu HTA.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a efectuat un studiu caz-control, care a evaluat impactul unui bloc complex de factori de risc cu determinism hipertensiv, inclusiv, a rolului hiperhomocisteinемiei și a deficitului de 25 OH vit D, astfel se va putea aduce în vizorul serviciilor medicale un număr mai mare de copii hipertensivi. Ca intenție novatoare este și estimarea semnificației microalbuminuriei, indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS), raportului grosimii complexului intimă-medie la nivelul arterei carotide comune (cIMT), pe poziția lor de markeri precoci ai afectării subclinice de organ la copiii hipertensivi. O cercetare de tentă inedită este și testarea leptinei, adiponectinei serice, PCR hs, α -TNF, catecolaminelor serice și urinare pentru a se argumenta rolul SNS, a unor adipokine/citokine proinflamatorii în verigile patogenice ale HTA și obezității la copii.

Rezultatele principial noi pentru știință și practică obținute: Rezultate obținute, care au determinat soluționarea unei probleme științifice, aplicative, de importanță majoră rezidă în fundamentarea științifică a noilor viziuni asupra factorilor de risc a HTA la copii (a factorilor de risc tradiționali, a hiperhomocisteinемiei și deficitului de 25 OH vit D), a unor biomarkeri de diagnostic (adipokine/citokine, markerii disfuncției endoteliale, a implicării SNS și de afectare

subclinică de organ), ceea ce a contribuit la o înțelegere mai amplă a mecanismelor fiziopatologice de realizare a HTA la copii și a confirmat oportunitatea utilizării acestora drept biomarkeri de diagnostic precoce a HTA în vederea aplicării precoce a măsurilor de profilaxie și tratament.

Semnificația teoretică: Cercetarea în profunzime a factorilor de risc, premiselor și circumstanțelor, care se implică în apariția HTA la copii, au completat substanțial viziunea de concept asupra unui fenomen cu multiple implicații medicale și social umane, cum este cel al HTA inițiate la etape ontogenetice timpurii. Cercetările de program în substratul definitoriu al afectului, cum ar fi, markerii inflamației cronice, adipokinele, hipovitaminoza D - ca markeri timpurii ai HTA, hiperhomocisteina ca marker al disfuncției endoteliale și catecolaminele analizate în postura lor de markeri ai implicării SNS în patogenia a HTA, au adus noi argumente științifice și au sugerat în definitiv principii clare de ordonare a unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă, de combatere a factorilor de risc și a afecțiunilor cu determinism hipertensiv. Monitorizarea nivelurilor serice ale 25 OH vit D și corecția la timp a deficitului, va optimiza și mai mult starea sănătății cardiovasculare a populației.

Valoarea aplicativă a lucrării:

Prin relevarea aportului morbid al factorilor de risc pe care îi comportă sau cărora se expun copiii hipertensivi se vor optimiza programele de măsuri profilactice, care fiind implementate în practică, vor contribui la diminuarea morbidității prin HTA. Implementarea în practica pediatrică de rutină a testării adipokinelor, markerilor proinflamatorii și cei ai disfuncției endoteliale va contribui la recunoașterea HTA la etape preclinice și va sugera inițierea măsurilor precoce de profilaxie și tratament. Testarea microalbuminuriei, IMMVS, aprecierea cIMT vor completa și subtiliza diagnosticul oportun (la etape preclinice) al afectării subclinice de organ.

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 IMSP Institutul Mamei și Copilului.

РЕЗЮМЕ

Мэтрэгунэ Нэля Георгиевна. Определение факторов риска, клинико-биохимических и гемодинамических особенностей у детей с артериальной гипертензией,

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинэу, 2019

Структура диссертации состоит из: введения, 5-ти глав, синтеза полученных результатов, общих выводов и практических рекомендаций. Библиография включает: 323 источников, 198 страниц, 44 таблиц и 35 фигур. По теме диссертации опубликованы 60 научных работ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, дети.

Область исследования: кардиология

Цель исследования: определение клинико-биохимических и гемодинамических особенностей и влияние существующих факторов риска на развитие артериальной гипертензией у детей в зависимости от массы тела.

Задачи исследования: Определение факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ) у детей; определение клинико-гемодинамических особенностей АГ у детей; оценка особенностей липидного и углеводного обмена и некоторых провоспалительных маркеров (ЦРБ- hs, ФНО- α) а также адипокинов (лептин, адипонектин) у детей с АГ в зависимости от массы тела; определение роли гомоцистеина (Нсу) в качестве маркера эндотелиальной дисфункции; определение катехоламинов в качестве маркеров вовлечения симпатической нервной системы (СНС), в патогенетические звенья развития АГ и ожирения у детей, а также определение поражения органов мишеней (микроальбуминурия, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщина интима медиа сонной артерии) у детей с АГ.

Научная новизна и оригинальность исследования.

Было проведено исследование типа «случай-контроль», изучившее влияние ряда факторов риска на развитие артериальной гипертензии, в том числе роль гипергомоцистеинемии и дефицита 25 ОН витамина D, что посодействует своевременному выявлению детей с АГ. В качестве инновационных критериев было определено роль микроальбуминурии, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, толщина интима медиа сонной артерии) в качестве ранних маркеров поражения органов мишеней у детей с артериальной гипертензией. Оригинальность работы состоит также и в определении роли лептина, адипонектина, ЦРБ-hs, ФНО- α , катехоламинов в обосновании роли симпатической нервной системы и некоторых провоспалительных маркеров в патогенетических звеньях (компонентах) развития АГ и ожирения у детей.

Новые основные результаты для науки и практики:

Значение научно-прикладного характера данной работы заключается в обосновании новых представлений о факторах риска (традиционные факторы риска, гипергомоцистеинемия и дефицит 25 ОН витамина D), а также некоторых диагностических биомаркеров (адипокины/цитокины, маркеры эндотелиальной дисфункции, влияние СНС на поражение органов мишени) в более обширном понимании патогенеза развития АГ у детей. В тоже время их применение в качестве ранних биомаркеров АГ дадут возможность принятию своевременных лечебно-профилактических мер.

Теоретическая значимость.

Углубленное исследование факторов риска, а также условия возникновения АГ у детей, в значительной степени завершает концептуальное видение данного вопроса, со множественными медицинскими и социальными последствиями, которая зарождается на ранних стадиях онтогенеза. Программа исследования ранних маркеров развития АГ а именно: маркеры хронического воспаления, адипокины, гиповитаминоз D, маркера эндотелиальной дисфункции - гипергомоцистеинемии, а также катехоламины – маркеры участия СНС в патогенезе АГ, позволят выработать эффективные профилактические меры, в борьбе с определяющими факторами риска развития артериальной гипертензии. Мониторинг сывороточного уровня 25 ОН vit D и своевременная его коррекция значительно оптимизирует сердечно-сосудистое здоровье населения.

Практическая значимость.

Выявление патологического воздействия факторов риска, которым подвергаются дети с АГ, дадут возможность для оптимизации программы практических профилактических мер, позволяющих снизить уровень заболеваемости АГ. Рутинное тестирование адипокинов, провоспалительных и эндотелиальных маркеров даст возможность распознавать АГ на доклинических стадиях и применить своевременные профилактические и терапевтические мероприятия. Определение микроальбуминурии, ИММЛЖ, толщины интима медиа, дополнят соответствующий диагноз на доклинических стадиях с выявлением субклинического поражения органов мишеней.

Внедрение результатов исследования.

Результаты исследования были внедрены в клиническую работу научной лабораторий детской кардиологии Института кардиологии, ДКБ им. «Валентина Игнатенко», а также в отделении эндокринологии Института Матери и Ребенка.

SUMMARY

Nelea Mătrăgună. Estimation of risk factors, clinical-biochemical and hemodynamic particularities in children with hypertension, doctor's thesis in medical sciences, Chisinau, 2019.

Structure of the thesis: introduction, 5 chapters, synthesis of results, general conclusions and recommendations, bibliography from 323 titles, 198 text pages, 44 tables, 35 figures. The results obtained are published in 60 scientific papers.

Key words: hypertension, risk factors, children

Field of study: cardiology.

Purpose of the paper: The assessment of the clinical-biochemical and haemodynamic peculiarities, the impact of various risk factors present in hypertensive children according to body weight.

Objectives of the paper: Estimation of risk factors in the occurrence of hypertension (HT) in children; assessment of clinical-hemodynamic peculiarities of HT in children; assessment of lipid-specific, glucose spectrum specifics of chronic inflammation markers (hs, α -TNF) and adipokine (adiponectin, leptin) in hypertensive children and body weight; estimating the role of homocysteine as a marker of endothelial dysfunction; the assessment of catecholamines as markers of sympathetic nervous system involvement in pathogenic links of HT and obesity in children, as well as assessment of subclinical organ damage (assessment of microalbuminuria, left ventricular myocardium mass index, carotid artery intima thickness) in children with hypertension.

Scientific novelty and originality: A case-control study was conducted that assessed the impact of a complex block of risk factors with hypertensive determinism, including the role of hyperhomocysteinaemia and the deficiency of 25 OH vit D, a higher number of hypertensive children. The innovative intent is also to estimate the significance of microalbuminuria, the left ventricular myocardium mass index (LVMMI), the intimate-mean ratio in the common carotid artery, in their position of early markers of subclinical organ damage in hypertensive children. An unusual tentative research is testing leptin, serum adiponectin, hs, α -TNF PCR, serum catecholamines and urine to argue the role of the sympathetic nervous system, pro-inflammatory adipokines and cytokines in the pathogenetic links of HT and obesity in children.

New results for science and practice obtained: The results, which determined the solution of a scientific and applicative problem, of major importance, lie in the scientific substantiation of the new visions on HT risk factors in children (traditional risk factors, hyperhomocysteinemia and difficulties in diagnosing diabetes, adipokine / cytokines, markers of endothelial dysfunction, involvement of the sympathetic nervous system and subclinical organ damage), which has

contributed to a broader understanding of the pathophysiological mechanisms of achieving HT in children and confirmed the appropriateness of their use as early screening biomarkers of HT for the early application of prophylaxis and treatment measures.

Theoretical significance:

In-depth research on the risk factors, premises, and circumstances involved in the occurrence of HT in children has substantially completed the vision of a concept upon a phenomenon with multiple medical and social human implications, such as that of HT initiated at early ontogenetic stages. Program research in the defining substrate of the affect, such as chronic inflammation markers (CRP hs, α -TNF), adipokine, hypovitaminosis D - as early markers of HT, hyperhomocistin as a marker of endothelial dysfunction and catecholamines analyzed as a marker of sympathetic nervous system (SNS) involvement in the HT pathogenesis have brought new scientific arguments and have finally suggested clear principles of ordering appropriate activities and measures of effective prophylaxis, combating risk factors and hypertensive determinism disorders. Monitoring serum levels of 25 hydroxyvitamin D and correction of deficiency at the right time will further optimize cardiovascular health of the population.

Paper's applicative value:

By revealing the morbid contribution of the risk factors that the hypertensive children behave or are exposed to, the programs of prophylactic measures that will be implemented in practice will optimize the morbidity through HT. The implementation in the pediatric routine of the testing of adipokines, proinflammatory markers and endothelial dysfunction will contribute to the recognition of HT at preclinical stages and will suggest early preventative and treatment measures. Microalbuminuria testing, LVMMI, carotid artery intima / mean thickness assessment will complement and sublimite the appropriate (subclinical) diagnosis of subclinical organ damage.

Implementation of scientific results:

The results of the study were implemented in the clinical activity of the scientific laboratory of pediatric cardiology of the PHI Institute of Cardiology, specialized services of the PHI "Valentin Ignatenco" Municipal Clinical Hospital for Children and the Institute of Endoscopy of the PHI Mother and Child Institute.

LISTA TABELELOR

	Titlul	Numărul paginii
1.1.	Clasificarea statutului vitaminei D	42
1.2.	Concentrația homocisteinei în diverse stadii ale hiperhomocisteinемiei	46
1.3.	Nivelul seric normal (nivelul de referință) al homocisteinei la diferite grupuri de vârstă (ani)	46
1.4.	Caracteristicile studiilor care au analizat rolul homocisteinемiei în realizarea hipertensiunii arteriale la copii	48
2.1.	Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de vârstă	68
2.2.	Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de profesia părinților	71
2.3.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de nocivitățile familiale	72
2.4.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de preferințele alimentare	73
2.5.	Caracteristica lotului general în funcție de utilizarea timpului liber	74
2.6.	Caracteristica copiilor incluși în cercetare în funcție de durata excesului ponderal	79
2.7.	Caracteristica în funcție de anamneza heredocolaterală agravată prin obezitate	80
2.8.	Clasificarea hipertensiunii arteriale la copii	80
2.9	Concentrația totală a homocisteinei în sânge (μmol/L) pe grupe de vârstă, sex etnie și rasă	81
2.10.	Criteriile de definire a afectării de organ țintă	83
3.1	Caracteristica comparative a loturilor de cercetare în funcție de gen	89

3.2.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata hipertensiunii arteriale (luni)	89
3.3.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de studiile și profesia părinților	90
3.4.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție anamneza heredocolaterală	91
3.5.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția sarcinii	92
3.6.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția	93
3.7.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de alimentația și dezvoltarea în primul an de viață	94
3.8.	Caracteristica comparativă a loturilor în funcție de prezența stresului cronic	95
3.9.	Caracteristica comparative a loturilor de cercetare în funcție de nocivitățile familiale	96
3.10	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea timpului liber	97
3.11	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de sare	99
3.12	Caracteristica comparative a loturilor de cercetare în funcție de consumul de glucide	100
4.1.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de starea generală la internare	114
4.2.	Caracteristica acuzelor prezentate de copiii hipertensivi	115
4.3.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii metabolismului lipidic	116

4.4.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul insulinei serice	117
4.5.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul catecolaminelor serice (nmol/l)	123
4.6.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul catecolaminelor urinare (nmol/)	125
5.1.	Caracteristica comparativă a datelor de ECG, în funcție de loturile cercetate	134
5.2.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de modificările electrocardiografice	135
5.3	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii ecocardiografici	136
5.4.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii obținuți la Monitorizarea Automată Ambulatorie a Tensiunii Arteriale	137
5.5.	Caracteristica comparative a loturilor de cercetare în funcție de variațiile circadiene ale tensiunii arteriale	138
5.6.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de IMMVS	138
5.7.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de grosimea relative a peretelui posterior al ventriculului stâng	139
5.8.	Cele mai semnificative corelații ale grosimii relative a PPVS	139
5.9.	Caracteristica comparative a loturilor de cercetare în funcție de modificările morfologice ale peretelui arterial	140
5.10.	Factorii care au influențat valorile tensionale apreciați prin analiza de regresie	141
5.11.	Factorii care au influențat IMC apreciați prin analiza de regresie	142
5.12	Factorii care au influențat complexul intimei medii a arterei carotide apreciați prin analiza de regresie	142

LISTA FIGURILOR

	Titlul	Numărul paginii
1.1.	Model conceptual al intervenției hipovitaminozei D în patogenia bolilor cardiovasculare	42
1.2.	Implicarea hiperhomocisteinemie în patogenia cardiovasculară	51
1.3.	Factorii asociați cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale la adolescenții supraponderali și obezi.	58
2.1	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de gen	69
2.2.	Designul cercetării	70
2.3.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de studiile părinților	71
2.4.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de respectarea regimului alimentar	73
2.5.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de practicarea gimnasticii matinale	74
2.6.	Modalitatea de depistarea a hipertensiunii arteriale	75
2.7.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de anamneza heredocolaterală agravată	76
2.8.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de evoluția sarcinii la mamă	77
2.9.	Caracteristica generală a lotului general de cercetare în funcție de termenul nașterii	77
2.10.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de evoluția nașterii	78
2.11.	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de alimentația și dezvoltarea fizică în primul an de viață	79

3.1.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de practicare gimnasticii matinale	97
3.2.	Respectarea regimului alimentar în funcție de loturile de cercetare	98
3.3.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de grăsimi	99
3.4.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul 25-OH vitaminei D	101
3.5.	Corelațiile cu semnificație statistică ale vitaminei D	101
3.6.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al homocisteinei (mol/L)	102
3.7.	Corelațiile cu semnificație statistică ale homocisteinei serice	103
4.1.	Valorile glicemiei a jeun în funcție de loturile studiate	117
4.2.	Corelațiile cu semnificație statistică ale insulinei serice	118
4.3.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al leptinei și adiponectinei	119
4.4.	Corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei serice	120
4.5.	Corelațiile cu semnificație statistică ale adiponectinei serice	120
4.6.	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul markerilor proinflamatorii	121
4.7.	Corelațiile cu semnificație statistică ale TNF α și PCR hs	122
4.8.	Corelațiile cu semnificație statistică ale adrenalinei serice	123
4.9.	Corelațiile cu semnificație statistică ale noradrenalinei serice	124
4.10.	Corelațiile cu semnificație statistică ale adrenalinei urinare	125
4.11.	Corelațiile cu semnificație statistică ale noradrenalinei urinare	126

5.1.	Corelațiile cu semnificație statistică ale complexului intimă-medie a arterei carotide	140
5.2	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul microalbuminuriei (valorile de măsură)	141

LISTA ABREVIERILOR

HTA	-	hipertensiunea arterială	AGT1	-	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	-	prostaglandinele	cIMT	-	grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide
TXA₂	-	tromboxanul A ₂	GB	-	glicemia bazală
SRAA	-	sistemul renină angiotensină aldosteron	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	Hcy	-	homocisteina
NOS₃	-	sintetaza oxidului nitric	IMMVS	-	Indicele masei miocardului ventricolului stâng
NP	-	normoponderal	ESC	-	Societatea Europeană de Cardiologie
SP	-	supraponderal	OB	-	obez
BCV	-	boli cardiovasculare	DZ	-	diabet zaharat
TAS	-	tensiune arterială sistolică	TAD	-	tensiune arterială diastolică

eNOS	-	Sintaza endotelială a oxidului de azot	VSMC	-	celule musculare netede vasculare
25 (OH) D	-	25 hidroxi vitamina D	HOMA-IR	-	indicele de insulinorezistență HOMA
ATR1	-	Angiotensina tip 1	ATR 2	-	angiotensina tip 2
HbA1	-	Hemoglobina glicozilată	ALT	-	alaninaminotransferaza
EcoCG	-	ecocardiografie	USG	-	ultrasonografie
AVC	-	Accident vascular cerebral	AS	-	atriul stâng
DTD	-	Diametrul telediastolic	DTS	-	diametrul telesistolic
SIV	-	Septul interventricular	PPVS	-	peretele posterior al ventricolului stâng
FE	-	Fracția de ejeție	GRPPVS	-	grosimea relativă al peretelui posterior al ventricolului stâng

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate.

Hipertensiunea arterială (HTA) constituie o problemă de sănătate publică pe plan mondial, atât prin morbiditatea și mortalitatea condiționată de aceasta, cât și prin consecințele pe care le implică o boală cronică, cu o evoluție îndelungată, uneori rapid și precoce invalidantă. O analiză recentă (anul 2017) centralizată a 1479 studii, cu includerea a 19,1 milioane de participanți, estimând tendințele la nivel mondial a prevalenței HTA începând cu anul 1975 până în anul 2015, a înregistrat o prevalență globală standardizată în funcție de vârstă a HTA în creștere. Prevalența HTA a fost de 24,1% (21,4-27,1) la bărbați și 20,1% (17,8-22,5) la femei [1].

În rândul adulților, HTA a fost recunoscută ca un factor important de risc pentru bolile cardiovasculare (BCV) de peste 50 de ani. Pentru fiecare creștere cu 20 mm Hg a tensiunii arteriale sistolice (TAS), sau cu o creștere de 10 mm Hg a celei diastolice (TAD), mortalitatea prin BCV și accident vascular cerebral (AVC) la adulți se dublează [2].

Studiile epidemiologice existente au constatat că HTA a persoanelor adulte poate începe la vârste fragede și se asociază invariabil cu morbiditatea cardiovasculară, neurovasculară și renală [3,4]. Chen și Wang într-o revizuire sistematică au identificat 60 de studii de cohortă, care au urmărit fenomenul de „*tracking*” al HTA. Coeficientul mediu de corelație la urmărirea TAS a fost de 0,38, iar pentru TAD a fost de 0,28. În esență, după autori tensiunea arterială (TA) în copilărie, indiferent dacă este normală sau înaltă, este un factor puternic predictiv pentru HTA a adultului, consolidând importanța recunoașterii timpurii a acesteia [5]. De asemenea, valorile TA în adolescență pot fi predictorii ai riscului cardiovascular, altul decât HTA. Într-o cercetare, după 17 ani de urmărire, valorile TA la persoanele tinere au arătat o asociere semnificativă cu riscul cardiometabolic și au prezis boala arterei coronare în viața adultă [6]. Într-o altă cercetare, valorile TA la adolescență au fost predictorii independenți ai bolii renale în stadiul final la bărbații de vârstă mijlocie [7]. Însă, în anul 2013, *the US Preventive Services Task Force (USPSTF)* a decis că, dovezile actuale sunt insuficiente pentru a evalua echilibrul dintre beneficiu și prejudiciu a screeningului pentru HTA primară la copiii și adolescenții asimptomatici pentru a preveni BCV la maturitate [8]. Totodată, este de remarcat și faptul că prevalența exactă a HTA la copil este dificil de evaluat, deoarece studiile existente au inclus diferite populații (diferite etnii, grupe de vârstă), au utilizat standarde și tehnici diferite de măsurare, de aceea nu sunt utile medicilor, care au nevoie de o estimare fiabilă a frecvenței HTA. O meta-analiză recentă (anul 2017), pentru estimarea prevalenței HTA la copii a identificat inițial 2360 de articole, 17 au fost considerate eligibile. Această meta-analiză a inclus 79231 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani. Prevalența globală a HTA la copii și adolescenți a fost estimată de 8,9% [interval de încredere 95% (CI 95%): 7,5-10,3] în ansamblu,

10,3% (IC 95%: 7,5-12,6) la băieți și 9,1% 95% CI: 7,4-10,7) la fete. Ratele de prevalență a TAD și TAS ridicate au fost estimate la 6,6% (ÎÎ 95%: 3,9-9,2) și respectiv 6,9% (ÎÎ 95%: 5,6-8,2) [9].

Mai mulți factori de risc au fost asociați cu HTA pediatrică în cadrul mai multor studii din diferite regiuni, însă rolul supraponderabilității și obezității este cel mai consecvent documentat [10]. Între 1975 și 2016, numărul copiilor și adolescenților (cu vârste cuprinse între 5-19 ani), care suferă de obezitate a crescut de zece ori în întreaga lume. Prevalența globală a obezității a crescut de la 0,7% la 5,6% la fete (cu vârsta cuprinsă între 5-19 ani) și de la 0,9% la 7,8% la băieți (cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani). În 2016, cca 50 de milioane de fete și 74 de milioane de băieți din întreaga lume erau obezi, iar 213 de milioane de copii și adolescenți erau supraponderali [11]. Într-un alt studiu epidemiologic transversal efectuat în 77 școli primare din patru regiuni mari din Grecia, care a inclus un eșantion de 2655 elevi cu vârsta de 9-13 ani (1286 băieți), rata de prevalență a prehipertensiunii a fost de 14,2%, HTA gr.I s-a diagnosticat în 15,7% și HTA gr. II - în 7,3%. Fetele au avut o prevalență semnificativ mai mare a HTA decât băieții (25,3% față de 20,8%). Sindromul hipertensiunii sistolice izolate a fost cel mai răspândit fenotip (11,9%). Prezența HTA a fost asociată pozitiv cu indicele masei corporale (IMC) și cu circumferința taliei (CA) la ambele sexe, precum și cu comportamente sedentare numai la băieți [12]. Kelishadi R și colegii săi au constatat, în studiul realizat că, obezitatea abdominală, măsurată ca circumferința taliei crescută, a fost asociată cu HTA, independent de IMC [13].

Alți factori de risc pentru HTA includ consumul de sare (în special în rândul copiilor supraponderali și obezi), sexul masculin, perioada de adolescență și etnia [14,15]. Într-un studiu transversal, care a inclus aleatoriu un eșantion de 4.941 elevi (2.451 băieți și 2.490 de fete), cu vârstă de 10-18 ani, valorile medii ale TAS la băieții din mediul rural au fost mai mari la fiecare grupă de vârstă, decât la băieții din mediul urban. Valori mai mari ale TAS și TAD au fost observate și la fete din mediul rural. HTA a fost diagnosticată la 12,8% din băieții din mediul rural, dar numai la 6,7% dintre băieții din mediul urban. Diferența a fost statistic semnificativă. Fetele din mediul rural (13,3%) au avut de două ori incidența valorilor ridicate ale TA în comparație cu fetele din mediul urban (7,2%) și, la fel ca și băieții, diferența a fost statistic semnificativă [16]. Kit și colegii săi pe baza analizei datelor NHANES, care a inclus un eșantion diversificat de 1665 de copii (rasă europeană, negroidă), hispanici și asiatici, cu vârste cuprinse între 8 și 17 ani, au înregistrat o prevalență a HTA, care a variat de la 1,1% printre albi la 2,4% printre copiii hispanici. Prevalența HTA a fost mai înaltă în rândul copiilor negri hispanici și non-hispanici (11,5% și, respectiv, 15,3%), comparativ cu 9,4% dintre copiii albi. Nu se cunoaște cât de apropiat aceste estimări ale HTA ar corespunde prevalenței HTA reale în comunitate. Cu toate acestea, este puțin probabil ca HTA să fie o problemă rară. Chiar și o prevalență de 1% la această populație se traduce la 740 000

de copii hipertensivi [17]. Alte cercetări efectuate au documentat o prevalență mai mare a HTA printre americanii din Asia, decât printre copiii albi [14].

Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost atribuiți doar patologilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe. Deși prevalența utilizării actuale a tutunului variază în funcție de regiune și de sex, OMS (WHO, anul 2017) estimează că cel puțin 1 din 10 adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 15 ani utilizează la nivel global tutun [18]. În unele țări cu venituri mici și medii, ratele de prevalență ale consumului curent de tutun sunt considerabil mai mari. Prevalența medie a consumului curent de tutun în rândul adolescenților (cu vârsta de 12-15 ani) în 68 de țări cu venituri mici și medii a fost de 13,6%, variind de la 2,8% în Tadjikistan la 44,7% în Samoa. Prevalența generală a expunerii pasive a fost, de asemenea, foarte mare (55,9%), variind de la 16,4% în Tadjikistan la 85,4% în Indonezia. În special, consumul de tutun parental și expunerea pasivă la fumul de țigări au fost puternic asociate cu consumul de tutun în rândul adolescenților tineri (Xi et al., 2016) [19]. Cu referire la consumul de alcool, prevalența în rândul persoanelor în vârstă de 15-19 ani este mai mare în America Latină și Caraibe (băieți (55%) și fete (38%)) și în Europa de Est (băieți (69%) și fete (49%)) (Brumana et al., 2017) [20]. Toți acești factori acționând sinergic pot amplifica riscul de dezvoltare a HTA la copii.

Însă, cercetările din ultimul deceniu s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA și a biomarkerilor noninvazivi, care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie. Percepția asupra faptului că vitaminei D poate fi dăunătoare pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă de la începutul anilor 1980 de către Robert Scragg, care a ridicat ipoteza că, creșterea BCV în timpul iernii ar putea fi rezultatul nivelurilor scăzute de 25 (OH) D ca urmare a expunerii la lumină solară redusă în timpul iernii [21]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creștere în publicații pe această temă în ultimii 10 ani [22-24]. Au fost descrise diferite efecte moleculare ale vitaminei D cu relevanță pentru sistemul cardiovascular: în funcție de efectele acesteia asupra factorilor de risc cardiovascular, a vaselor de sânge și a inimii. În afară de metabolizarea metabolică minerală, activarea VDR are de asemenea un efect supresiv asupra sintezei hormonului paratiroidian [26]. Studiile experimentale indică faptul că hormonul paratiroid are diverse efecte asupra sistemului cardiovascular, incluzând promovarea suprasolicitării cardiomiocitelor intracelulare, generarea de stres oxidativ, acțiuni proaritmice și inducerea hipertrofiei miocardice, a disfuncției endoteliale și a secreției de aldosteron [27,28]. Datele din Studiile Naționale de Sănătate și Nutriție (*the National Health and Nutrition Examination Surveys*) au arătat o asociere inversă între nivelul seric al 25 (OH) D3 și TAS după ajustarea pentru vârstă, sex, rasă, etnie și IMC. În cercetare au fost incluși 5281 de

adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 19 ani. TAS a fost semnificativ mai mare în grupul cu nivelul seric al 25 (OH) D3 scăzut (ser 25 (OH) D3 < 48,1 nmol/L), decât la cei cu nivelul seric mediu (ser 25 (OH) D3 48,1 până la < 66,2 nmol/L) și mare (ser 25 (OH) D3 66,2 nmol/l) (109,8±0,5 față de 108,2±0,4 și 108,4±0,4 mmHg, p=0,01) [29]. În mod similar, într-un studiu, care a inclus 4441 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 15 ani, s-a constatat că deficitul de 25 (OH) D3 (ser 25 (OH) D3 < 50 nmol / L) a fost asociat cu creșterea TAD și presiune arterială medie. În acest studiu, TAD a fost mai mare în grupul cu deficit de 25 (OH) D3, decât în grupul cu 25 (OH) D3 normală (p=0,04) [30].

Prin urmare, Vitamina D pare să joace un rol important în sănătatea cardiovasculară, în mod special, în ceea ce privește HTA, având în vedere, pe de o parte, prevalența ridicată a ambelor condiții din întreaga lume și, pe de altă parte, posibilitatea prevenirii și corecției sale într-un mod simplu. Numeroase studii au arătat, așa cum s-a demonstrat mai sus, o puternică asociere independentă între hipovitaminoza D și riscul cardiovascular. Creșterea dovezilor sugerează că efectele asupra sistemului cardiovascular pot proveni atât din acțiuni indirecte, prin modularea factorilor de risc cunoscuți, cât și prin acțiuni directe asupra celulelor cardiace și vasculare. Deși, este încă nevoie de studii suplimentare, importanța potențială a deficienței vitaminei D ca o problemă majoră de sănătate publică emergentă de proporții globale, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, este incontestabilă [31].

Rezultatele altor studii sugerează că o creștere a valorilor serice ale homocisteinei (Hcy) poate contribui la creșterea valorilor tensionale [32,33]. Ipoteza că homocisteina poate juca un rol în patogeneza HTA se bazează pe faptul că homocisteina induce constricția arteriolară, disfuncția renală, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că creșterea homocisteinei crește stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [34].

Patogeneza HTA este una multifactorială. Obezitatea, rezistența la insulină, activarea sistemului nervos simpatic (SNS), homeostazia sodiului, sistemul renină angiotenzină aldosteron (SRAA), structura și reactivitatea musculaturii netede vasculare, factorii genetici și de programare fetală - constituie verigi etiopatogenice în dezvoltarea HTA esențiale. În ultimele decenii a suferit schimbări radicale și înțelegerea țesutului adipos. Percepția a evoluat de la un țesut inertial de stocare a energiei la cel al unui organ endocrin activ. Acesta eliberează un grup de molecule biologice active numite adipokine. Aceste adipokine pot fi utilizate pe postură de biomarkeri metabolici la copiii HTA supraponderali/obez. Cele mai importante substanțe sunt adiponectina, leptina, visfatina, rezistina, factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), interleukina-6 ș.a [35,36].

Odată ce HTA este confirmată, este necesar de evaluat afectarea de organe țintă: inimă, vasele mari, rinichi, sistemului nervos central și retină. Hipertrofia ventriculară stângă (HVS), îngroșarea și rigidizarea arterelor mari, precum și excreția urinară de albumină - se numără printre markerii cei mai valoroși. Evaluarea afectării organelor țintă la pacienții hipertensivi este importantă pentru a determina cu acuratețe impactul creșterii TA și sensibilitatea persoanelor la astfel de creșteri [37]. Există suficiente dovezi că creșterea TA în copilărie provoacă un risc cardiovascular semnificativ și promovează dezvoltarea leziunilor cardiovasculare încă de la vârsta tânără. În plus, normalizarea valorilor tensionale în copilărie scade riscul de arterioscleroză prematură. Astfel, ambii factori susțin argumentul atât pentru depistarea precoce cât și pentru tratamentul HTA în copilărie [38-42].

Prin urmare, HTA la copil câștigă teren în medicina cardiovasculară. În ciuda dovezilor privind o prevalență crescândă a HTA la copii, consecințele precoce ale HTA sunt stabilite cu dificultate și adesea trecute cu vederea. Totodată, HTA la vârsta de copil este o problemă cu multiple implicații medico-sociale. Dacă copilul hipertensiv nu va beneficia de programe speciale de tratament, aceasta va deveni persistentă și va trece treptat în HTA a adultului. Această situație suscită ordonarea unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă a HTA, diagnosticare precoce și monitorizare și prin aceasta - prevenirea complicațiilor cardiovasculare pe termen lung.

Scopul studiului: Aprecierea particularităților clinico-biochimice și hemodinamice, a impactului diferitor factori de risc prezenți la copiii hipertensivi în funcție de greutatea corporală.

Obiective studiului:

1. Estimarea factorilor de risc în apariția hipertensiunii arteriale la copii.
2. Aprecierea particularităților clinico-hemodinamice la copiii cu hipertensiune arterială.
3. Evaluarea particularităților spectrului glucidic, lipidic la copiii hipertensivi în funcție de greutatea corporală.
4. Estimarea rolului unor marcheri ai inflamației cronice (PCR hs, α -TNF) în realizarea hipertensiunii arteriale și obezității.
5. Aprecierea importanței unor adipokine ca: adiponectina și leptina în diagnosticul precoce al hipertensiunii arteriale la copii.
6. Estimarea rolului homocisteinei ca marker al disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi în funcție de greutatea corporală.
7. Aprecierea catecolaminelor în postura lor de marcheri ai implicării sistemului nervos simpatic în verigile patogenice ale hipertensiunii arteriale și obezității la copii.

8. Evaluarea afectării subclinice de organ prin aprecierea microalbuminuriei, indicelui masei miocardului ventriculului stâng, grosimii intimei arterei carotide la copiii cu hipertensiune arterială.

Ipoteza de cercetare

Alimentația nesănătoasă, hipodinamia, obezitatea - au contribuit la majorarea prevalenței HTA esențiale și scăderea vârste de debut al acesteia. Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost atribuiți doar patologilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe.

Unii din factorii de risc ai HTA pot fi prezenți încă din perioada intrauterină, alții apar în copilărie și evoluează astfel încât se mențin pe tot parcursul vieții. Prin urmare, perioada prenatală poate fi o perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului. Totodată, cercetările din ultimul deceniu sunt axate pe identificarea factorilor noi de risc, care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie. Unele studii au documentat o asociere independentă între hipovitaminoza D, hiperhomocisteinemie cu riscul HTA. Creșterea dovezilor sugerează că efectele hipovitaminozei D asupra sistemului cardiovascular pot proveni atât din acțiuni indirecte, prin modularea factorilor de risc cunoscuți, cât și prin acțiuni directe asupra celulelor cardiace și vasculare. Ipoteza că homocisteina poate juca un rol în patogeneza HTA se bazează pe faptul că homocisteina induce constricția arteriolară, disfuncția renală, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că majorarea homocisteinei crește stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular. De asemenea, homocisteina activează metaloproteinele și induce sinteza de collagen provocând dezechilibre în raportul elastină/collagen, care compromite elasticitatea vasculară, ceea ce duce la disfuncție endotelială și HTA. În plus, nivelurile ridicate de homocisteina, eventual, scad biodisponibilitatea de oxid nitric, care este un factor de relaxare derivat din endoteliu și astfel afectează vasodilatația. Totodată, homocisteina induce inflamația subclinică - contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și ateroscleroză.

În pofida cercetărilor existente, sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra importanța potențială a deficienței vitaminei D și a hiperhomocisteinemiei ca o problemă majoră de

sănătate publică emergentă de proporții globale, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, inclusiv HTA.

Patogeneza HTA este și ea una multifactorială. Obezitatea, rezistența la insulină, activarea sistemului nervos simpatic, homeostazia sodiului, sistemul renină angiotenzină aldosteron, structura și reactivitatea musculaturii netede vasculare - constituie verigi etiopatogenice în dezvoltarea HTA esențiale. În ultimele decenii a suferit schimbări radicale și înțelegerea țesutului adipos, percepția a evoluat de la un țesut inertial de stocare a energiei la cel al unui organ endocrin activ. Acesta eliberează un grup de molecule biologice active numite adipokine, însă modul în care aceste adipokine intervin în patogeneza HTA este puțin studiat, existând chiar lucrări contradictorii.

Odată ce HTA este confirmată, este necesar de evaluat afectarea subclinică de organ: inimă, vasele mari, rinichi, sistemului nervos central și retină. Hipertrofie ventriculară stângă, îngroșarea și rigidizarea arterelor mari, precum și excreția urinară de albumină se numără printre markerii cei mai valoroși. În plus, studiile anterioare, care au susținut o asocieri pozitivă între microalbuminurie și factorii de risc cardiovasculari, cum ar fi HTA la copii, au ajuns uneori la concluzii contradictorii și rămâne discutabilă dacă microalbuminuria este un predictor independent al BCV, inclusiv HTA la populația pediatrică. Prin urmare, HTA la copil câștigă teren investigational.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

S-a realizat un studiu de tip caz-control, care a inclus 115 copii hipertensivi, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani. Lotul de control a fost selectat dintre copiii normotensivi normoponderali, de vârstă similară. Metode de cercetare au fost: istorice, clinice, paraclinice, de epidemiologie analitică și matematice.

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) - $IMC \geq 40 kg/m^2$. Datele obținute la calcularea IMC au fost comparate cu harta percentilelor, pentru vârstă, sex și înălțime.

Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016].

Pentru estimarea pluridirecțională a factorilor de risc cu care se confruntă copilul hipertensiv, copiii incluși în cercetare au fost examinați conform unui chestionar special elaborat, care a inclus: ancheta factorilor de risc prenatali și ereditari, caracteristica medico-socială a familiilor, nocivitățile

familiale, ancheta nutrițională. De rând cu factorii de risc tradiționali, de intenție novatoare pentru Republica Moldova a fost estimarea rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei în abordarea copilului hipertensiv.

Programul de examinare paraclinică a inclus: parametrii profilului lipidic, glucidic, unele adipokine (leptina, adiponectina), citokine proinflamatorii (TNF- α , hs-PCR), catecolaminele serice și urinare. Pentru diagnosticul la etape preclinice a afectării subclinice de organ s-a apreciat microalbuminuria, indicele intimei medii a carotidei, calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng. Marcherii proinflamatorii: TNF- α , adipokinele serice (leptina și adiponectina) s-au apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR - metoda latex-imunoturbidimetrie. Insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). Homocisteina s-a apreciat prin metoda cromografie lichidiană cu schimb de ioni, iar adrenalina și noradrenalina în ser și urină - metoda fluorimetrică (fluorimetrul NPF-4 Hitachi). 25 OH vit D s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminiscență (CLIA). Microalbuminuria - prin metoda imunofermentativă (*Laboratorul Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog*).

Indicele masei miocardului ventriculului stâng s-a calculat din raportul: masa ventriculului stâng (MVS)/(h) înălțimea (m)^{2.7} (Empar Lurbea et. al., 2016), iar valoarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng s-a comparat cu tabelele percentilice. Conform recomandărilor ESH privind managementul valorilor înalte ale tensiunii arteriale la copii (anul 2016), hipertrofia ventriculară stângă s-a stabilit în cazul în care valorile indicelui masei miocardului ventriculului stâng raportat la înălțime ^{2.7} a fost $\geq 95^{\text{th}}$ în funcție de sex și vârstă [Empar Lurbea et. al., 2016].

Modificările morfologice ale peretelui arterial, îngroșarea complexului intimă-medie au fost identificate prin ultrasunete de înaltă rezoluție. S-au efectuat câte 5 determinări pentru fiecare perete arterial, atât pentru artera carotidă comună dreaptă cât și pentru cea stângă și s-a operat cu valoarea medie a măsurărilor efectuate [Empar Lurbea et. al., 2016].

Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigații de laborator s-au utilizat indicatorul de corelație care ne-a permis stabilirea diferitor grade de corelație.

Sumarul capitolelor tezei

Teza este expusă pe 195 pagini și conține: introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări, indicele bibliografic citând 323 surse. Iconografia include 41 tabele și 35 figuri. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 60 lucrări științifice (o monografie în monoautor), inclusiv 22 articole (5 articole în reviste științifice peste hotare și 17 articole în reviste științifice naționale acreditate, categoria B) și 35 teze.

În **introducere** este argumentată actualitatea și importanța temei abordate, sunt prezentate rezultatele cercetărilor anterioare referitoare la tema aleasă, reieșind din analiza datelor științifice cu referire la subiectul studiat. **Capitolul 1.** În acest capitol este stabilit stadiul actual al cunoașterii în domeniul de interes investigațional, sunt analizate actualizările literaturii de specialitate asupra epidemiologiei HTA la copii, a factorilor de risc tradiționali ai HTA la copii, precum și a rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemiei în abordarea copilului hipertensiv. De asemenea, în baza unei documentări laborioase, care a inclus definirea conceptelor fundamentale ale mecanismelor etiopatogenetice, este analizată bibliografia, prezentată descrierea și interpretarea datelor din literatură, exemplificarea metodelor de cercetare. Suportul metodologic și teoretico-științific al lucrării este bazat pe conceptul științific, elaborat și argumentat în lucrările recente (ultimii 5 ani), originale referitoare la tematica cercetată. Primul capitol are atașate și 5 concluzii, care reliefează problemele ce persistă în domeniul de interes al lucrării proiectate.

Capitolul 2. În capitolul **material și metode de cercetare** sunt prezentate etapele și designul cercetării. Sunt prezentate principiile de selectare a loturilor de studiu și metodologia cercetării. Capitolul 2 se finisează conform cerințelor cu concluzii în număr de 4.

Capitolele 3-5 reflectă partea de contribuție personală. În cadrul acestor capitole s-a realizat prezentarea și elaborarea problematicii formulate în temă și ipoteza lucrării, respectându-se ordinea logică a ideilor și a cerințelor de coerență a expunerii. Materialul obținut este sistematizat printr-o tactică de prezentare originală prin figuri și tabele. Descrierea rezultatelor studiului reiese din sarcinile propuse. Fiecare capitol se finisează cu concluzii, care reies din scopul și obiectivele propuse și reflectă rezultatele obținute.

În capitolul rezumativ „**Sinteza rezultatelor obținute**” rezultatele proprii sunt coroborate cu evidențele și opiniile expuse cu referire la domeniul abordat în literatura de specialitate, dându-se explicațiile de rigoare pentru nuanțele și relevanțele care s-au desprins din datele primite.

Studiul se finisează cu emiterea **concluziilor generale**, care se conformă scenariului de lucrări trasate prin scopul și obiectivele propuse, reflectând rezultatele obținute.

Recomandările practice în număr de 3 emit sugestii propice pentru diagnosticul precoce al HTA la copii și ghidează serviciile abilitate în vederea depistării factorilor de risc în populația de copii, prin care să se anticipe dezvoltarea diferitor afecțiuni mai târziu în viață.

Indicele bibliografic citează 323 surse, fiind atât în limba română cât și în limbi străine, cu includerea lucrărilor publicate și de autoare.

1. NOI VIZIUNI ASUPRA FACTORILOR DE RISC ȘI A PARTICULARITĂȚILOR HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII

1.1. Epidemiologia hipertensiunii arteriale la copii

Incidența hipertensiunii arteriale la copii.

Datele cu referire la incidența HTA în copilărie sunt limitate. Cele mai multe studii s-au concentrat asupra evoluției de la prehipertensiune la HTA susținută în rândul adolescenților și asupra incidenței HTA la copiii din grupele cu factori de risc majori pentru bolile cardiovasculare (BCV), cum ar fi prematuritate, diabet zaharat (DZ) de tip 1 și de tip 2 etc. Se estimează că, în rândul adolescenților din populația generală, rata progresiei de la normotensiune la HTA, confirmată de trei măsurări la trei vizite independente, este de 0,3% pe an, în timp ce rata de incidență în rândul adolescenților a prehipertensiunii arteriale este de 1,1% pe an [43]. Cel mai mare risc de dezvoltare a HTA a fost observat în rândul adolescenților la care valorile TA au fost în intervalul prehipertensiv sau hipertensiv înainte de screening, cu o rată de incidență de 1,4% pe an, la fel ca și în rândul adulților cu TA optimă [44]. Într-o altă cercetare, care a inclus copii cu vârsta de 10-19 ani, rata progresiei valorilor tensionale de la normotensiune la HTA a fost de 0,4/100 pacienți pe an, iar printre cei care au avut HTA normal înaltă a fost 1,1/100 pacienți pe an [43]. Într-un alt studiu, care a inclus copii normotensivi, cu o urmărire medie de 35 de luni, incidența HTA susținută a fost de 0,6/100 pacienți pe an [45]. În același studiu, pacienții cu HTA mascată au avut o incidență HTA susținută de 7/100 pacienți pe an, riscul fiind mai mare la băieți decât la fete [45]. O rată de incidență neașteptat de mare a fost observată în studiul IDEFICS - incidența prehipertensiunii arteriale și a HTA a fost de 121/1000 copii și respectiv 110/1000 copii. Chiar dacă ratele de incidență descoperite în studiul IDEFICS sunt supraestimate, constatarea importantă este că comportamentul sedentar și activitatea fizică scăzută au fost asociate cu o incidență semnificativ crescută a prehipertensiunii arteriale și a HTA [46]. Într-un alt studiu prospectiv, care a inclus adolescenți cu DZ tip 2 - 11,6% au fost hipertensivi la momentul inițial al studiului și 33,8% au fost diagnosticați cu HTA după 3,9 ani, ceea ce a dat o rată de incidență a HTA de 4% pe an [47]. În Republica Moldova pentru anul 2018 a fost raportată de către Centrul Național de Management în Sănătate o incidență a HTA în rândul copiilor cu vârsta de 0-18 ani de 1,1 ‰ [48]

După Parker și colegii săi copiii obezi cu vârste cuprinse între 3 și 11 ani au un risc mai mare de a dezvolta HTA, în comparație cu copiii cu greutate normală, în timp ce cei diagnosticați cu obezitate severă au acest risc crescut de peste patru ori [49].

Prevalența hipertensiunii arteriale la copii

În pofida numărului de studii care au fost efectuate, prevalența HTA pediatrică la nivel mondial este dificil de stabilit, datorită diferențelor regionale în definirea, distribuirea datelor de referință a TA și metodele de măsurare a TA. O analiză recentă (anul 2017) a tendințelor HTA la nivel mondial, în ultimele patru decenii, inclusiv a adolescenților cu vârsta până la 18 de ani, a arătat că valorile medii ale TA au scăzut semnificativ în țările cu venituri ridicate, au crescut în țările cu venituri mici și au rămas constant ridicate în centrul și estul Europei [50]. În țările cu venituri ridicate (Canada, Coreea de Sud, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Singapur, Australia) prevalența de vârstă standardizată a HTA a fost < 13% la femei și < 19% la bărbați (anul 2015). În schimb, în Europa Centrală și de Est (Croatia, Letonia, Lituania, Slovenia și Ungaria), prevalența HTA la băieți a fost de peste 35%. Aceste constatări subliniază efectul statutului socioeconomic asupra valorilor tensionale. Diferențe asemănătoare legate de statutul etnic și socioeconomic au fost observate și în rândul copiilor și adolescenților din SUA [51]. Rezultate similare între statusul socio-economic scăzut și HTA s-au obținut în rândul copiilor și adolescenților dintr-un studiu realizat în Polonia, unde prevalența HTA (TA măsurată de două ori, 3 ocazii independente) a variat de la 5,6% la copiii cu vârsta de 10 ani la 7,9% la adolescenți cu vârsta de 18 ani. Cu toate acestea, prevalența HTA fost mai mare în mediul rural (9,9%), decât în orașele mari (4,4%) și în rândul copiilor al căror părinți au avut un nivel de educație scăzut (7,2 vs 3,5% din copiii părinți cărora au fost bine educați), și a fost asociată cu venituri mai mici (5,3 vs 3,4%) [52]. Conform altor studii din Europa Centrală prevalența HTA la adolescenți a fost de 2,2% în Elveția, 2,5% în Ungaria și 4,9% în Polonia [53-55]. Datele din Europa de Sud au identificat o prevalență mai mare a HTA, adolescentul cu HTA a fost estimat la 9% în Turcia, 12% în Grecia și 13% în Portugalia [56-58].

După vârsta de 10 ani, HTA primară este forma predominantă [59], iar la majoritatea adolescenților hipertensivi (81%) se diagnostică hipertensiunea sistolică izolată [53,60]. În Republica Moldova pentru anul 2018 a fost raportată de către Centrul Național de Management în Sănătate o prevalență a HTA în rândul copiilor cu vârsta de 0-18 ani de 3 ‰ [48].

În grupul de adolescenți, diagnosticul de HTA poate depinde de criteriile aplicate. În anul 2016, Societatea Europeană de Hipertensiune a modificat definiția și clasificarea HTA la adolescenții cu vârsta ≥ 16 ani, propunând ca în acest grup de adolescenți, atât fete cât și băieți, să fie utilizate pentru diagnosticarea și clasificarea HTA criteriile adulte, indiferent de percentila valorilor tensiunii arteriale [39]. Această modificare are consecințe practice importante, deoarece diagnosticul de HTA în rândul adolescenților cu vârstă de 18 ani poate fi diferit în funcție de criteriile utilizate. Într-un studiu realizat în Polonia, prevalența HTA în rândul studenților cu vârsta de 18 ani, atunci când s-au utilizat criterii pediatrice (baza percentilei de definire a HTA) a fost de 14,7% (21,9% - băieți și

6,6% - fete), iar când s-au aplicat criteriile adulte - HTA s-a diagnosticat la 9% (19,5% - băieți și 0,9% - fete) [61].

Epidemia de obezitate la copii face plauzibilă creșterea în plus a ratelor de prevalență a HTA [62]. Într-un studiu realizat de Genovesi și colegii săi HTA s-a găsit la 1,4% din copiii cu greutatea normală, la 7,1% din persoanele supraponderale și la 25% din adolescenții obezi [63]. Riscul relativ al HTA pentru pacienții supraponderali a fost de 3.26 (CI: 2.5-4.2) [64], bazat pe un model de regresie multiplă - în afară de sex - IMC a fost cel mai puternic factor determinant al adolescentului hipertensiv [54]. Într-un alt studiu la care au participat 57.915 copiii, cu vârsta 6-18 ani s-a raportat o prevalență a HTA la copiii cu supraponderabilitate și obezitate între 27 și 47%, în funcție de valorile de referință diferite [65]. Datele studiului efectuat de Zang și Wang în Shandong, China, pe un număr de 8568 elevi cu vârste între 7 – 18 ani au arătat că atât valorile TAS, cât și ale TAD au crescut progresiv cu vârsta. Prevalența HTA a fost de 24,07% pentru băieți și 22,36% pentru fete cu o prevalență a supraponderalității și obezității în cele două grupuri de 14,31% [66].

1.2. Factorii de risc genetici și tradiționali ai hipertensiunii arteriale la copii

Factorii de risc cardiovasculari pot fi clasificați în două grupuri: modificabili și nemodificabili. Primii sunt cei care într-o perspectivă de prevenire, se poate interveni și corecta, și includ fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, inactivitatea fizică, consumul excesiv de alcool, aportul ridicat de sodiu [67-70]. Un stil de viață sănătos are o influență pozitivă asupra tuturor acestor factori de risc. Factorii de risc nemodificabili nu sunt supuși intervenției și implică antecedentele personale și familiale de HTA [71-73]. Studiile au demonstrat că factorii ereditari, contribuie la variațiile TA de la 20% până la 50% [74].

Agregarea familială și genetică

Există dovezi extinse din studiile de familie că TA are un grad moderat de ereditare, 15-40% din TAS de birou și 15-30% din TAD de birou, este explicată prin variația factorilor genetici [39]. O analiză a variabilității TA urmărită timp de 25 de ani a arătat că variația TAS /TAD cu vârsta (cu procesul de îmbătrânire) are o componentă genetică (33-43% pentru TAS și 24-25% pentru TAD) [75].

Factori de risc prenatali

Perioada prenatală poate fi o perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață [76]. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului. O greutate scăzută la naștere, conform definiției OMS este greutatea sugarilor născuți vii <

2500 g sau sub 10th percentila pentru vârsta gestațională (mică pentru vârsta gestațională). O meta-analiză a 20 de studii clinice a demonstrat un risc crescut cu 21% de HTA în viața adultă la subiecții cu greutate mică la naștere, comparativ cu cei cu greutate normală la naștere [77]. Subiecții cu o greutate la naștere mai mică de 2500 g s-au caracterizat prin TAS mai mare cu 2,6 mm Hg [77].

Mecanismele care leagă greutatea mică la naștere și HTA sunt multifactoriale, incluzând nefrogeneza întârziată, factorii genetici, hiperactivitatea simpatică, disfuncția endotelială, deficiențele de elastină, rezistența la insulină și activarea sistemului renină-angiotensină [78]. Este cunoscut faptul că creșterea activității simpatice are un rol important în realizarea HTA. În cazul copiilor cu greutatea mică la naștere, s-a observat o creștere a frecvenței cardiace și o reducere a variabilității frecvenței cardiace în timpul somnului, în comparație cu sugarii cu greutate normală la naștere, ceea ce indică afectarea activității nervului autonom. În viața adultă, sugarii cu greutate redusă la naștere prezintă, de asemenea, o rată crescută a ritmului de repaus. Această condiție a fost demonstrată într-un studiu experimental pe animale, care a utilizat modelul de insuficiență placentară la șobolani. Denervarea rinichilor la șobolanii nou-născuți a împiedicat dezvoltarea HTA. Creșterea activității simpatice poate afecta natriureza și vasoconstricția, care determină creșterea TA [35,78].

Disfuncția endotelială are, de asemenea, un rol important în patofiziologia BCV, inclusiv a HTA. În cazul copiilor cu greutatea mică la naștere este prezentă disfuncția endotelială, care în diferite studii este demonstrată de prezența dilatării mediate de fluxul afectat. Disfuncția endotelială provoacă remodelarea vasculară perturbată, reactivitate vasculară și activitate inflamatorie crescută - aceste procese având roluri importante în dezvoltarea HTA și a aterosclerozei. Disfuncția endotelială în cazul copiilor cu greutatea scăzută la naștere este cauzată de reducerea expresiei și a activității sintazei endoteliale a oxidului de azot (eNOS), a disponibilității reduse a substratului pentru producerea de NO și a stresului oxidativ crescut [35,78].

Un alt factor care poate juca un rol important în corelarea dintre greutatea mică la naștere și HTA constituie cantitatea și proporția de elastină în vasele sangvine. Elastina este o proteină polimerică cu greutate moleculară mare, localizată în aortă cu funcție de reglare a elasticității vaselor de sânge, atât vasoconstricție cât și vasodilatație. Elastina are o durată de înjumătățire de cca 40 de ani. Odată cu vârsta, cantitatea de elastină devine mai mică și, prin urmare, cauzează rigiditate vasculară. Un studiu a demonstrat că cantitatea de elastină vasculară este mai mică la copiii cu greutatea mică la naștere, față de greutatea normală la naștere [79].

Barker și Hales au emis ipoteza, numită fenotipul economic. Ipoteza sugerează că subnutriția fetală provoacă o adaptare metabolică și/sau fiziologică, care are scopul de a asigura aprovizionarea nutrițională a organelor vitale, cum ar fi creierul, sacrificând organele mai puțin vitale, cum ar fi

pancreasul. Adaptarea care are loc în perioadele critice poate fi permanentă, cum ar fi celulele β pancreatice reduse și receptorii scheletici ai insulinei, care mai târziu pot dezvolta rezistență la insulină. Este cunoscut faptul că rezistența la insulină are un rol important în mecanismul de realizare a HTA prin anumite efecte cum ar fi stimularea sistemului nervos simpatic și retenția de sodiu [80-82].

Studiul Enigma (*The Enigma Study*) efectuat de către Miles et al. care a implicat 882 de participanți, realizat în Anglia, evaluând corelația dintre greutatea la naștere, tensiunea arterială, rigiditatea arterială și reflexia pulsului (*pulse reflection*) a constatat la băieții cu greutatea mică la naștere valori majorate ale TAS ($p=0,04$) și a frecvenței pulsului central ($p=0,03$) [83]. Mu și colegii săi au realizat un studiu similar de meta-analiză, care a inclus 27 studii, pentru a evalua corelația între greutatea la naștere și dezvoltarea HTA. S-a constatat că greutatea mică la naștere (< 2500 grame) este asociată cu un risc crescut de realizare a HTA, comparativ cu cei cu greutate la naștere > 2500 grame (OR 1,2; 95% CI; 1,13; 1,30). Atunci când greutatea mică la naștere (< 2500 grame) este comparată cu greutatea la naștere > 2500 grame, s-a obținut o creștere a TAS medie de până la 2,28 mmHg (95% CI 1,24; 3,33). Rezultatele indică asupra faptului că există o corelație liniară inversă între greutatea la naștere și riscul de realizare a HTA, această corelație este evidentă în special în ceea ce privește creșterea TAS [77]. Însă, Chiolero și colegii săi, efectuând o altă analiză asupra a trei studii de cohortă, care au inclus 1004 subiecți cu vârste cuprinse între 5,5-9,1 ani, 1886 subiecți cu vârste cuprinse între 9,1 - 12,5 ani și 1575 copii în vârstă de 12,5-15,5 ani, au obținut rezultate contradictorii. Studiul concluzionează că modificările în greutatea corporală, indiferent de vârsta la naștere, au un rol important asupra tensiunii arteriale la acei copii, la care tensiunea arterială dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere [84].

Există unele dovezi, care indică că rinichii joacă un rol crucial în patogeneza HTA [85]. Studii experimentale cât și clinice sugerează relația dintre numărul scăzut de nefroni și realizarea HTA [86]. La om, nefrogenesa se finisează la a 34 săptămână de vârstă gestațională și nu există nici o creștere a numărului de nefroni până la sfârșitul vieții [87]. Hughson și colab. într-un studiu de autopsie au constatat că o creștere de 1 kg a greutății la naștere contribuie la o creștere a numărului de glomeruli cu peste 250 000 [88]. Studiile privind nou-născuții albi au identificat câteva variante polimorfe ale genei receptorului tirozin kinazei umane asociate cu o reducere cu 10-23% a volumului de rinichi la nou-născuți [89]. Keijzer-Veen M.G. și colegii săi au demonstrat că mărimea rinichilor se corelează pozitiv cu numărul de glomeruli per rinichi [90]. În studiul observațional cu participarea a 793 de subiecți din 205 familii, în cadrul studiului observațional *Swiss Kidney Project*

on Genes in Hypertension (SKIPOGH), s-a demonstrat că lungimea rinichiului depinde în 50% de cazuri de factorii genetici [91].

Prin urmare, se poate presupune că numărul de nefroni depinde de factorii de mediu în restul 50%. Diferiți factori de mediu pot influența nefrogeneza și pot afecta numărul de nefroni și tensiunea arterială a fătului în viața adultă. În primul rând, se referă la cantitatea de aport de proteine în timpul sarcinii. S-a demonstrat că descendenții mamelor care au experimentat o cantitate limitată de aport de proteine în timpul sarcinii s-au caracterizat printr-un număr mai mic de nefroni și prin creșterea presiunii sanguine arteriale medii [92]. În diferite studii, experimentale și clinice, s-a estimat că reducerea numărului de nefroni funcționali datorită consumului redus de proteine a variat de la 11% la 30% [93]. În studiile experimentale efectuate pe șobolani, Burdge *et al.* au demonstrat că restricția de admisie a proteinei în timpul sarcinii a redus metilarea ADN a genei PPAR alfa la urmași [94]. În plus, o astfel de dietă maternă a redus expresia AT1 și AT2 receptorilor la descendenți [95]. Un alt factor care contribuie la scăderea numărului de nefroni la descendenți este o deficiență a vitaminei A în timpul sarcinii [85]. A fost demonstrată o reducere a volumului renal la descendenții mamelor cărora au scăzut concentrația plasmatică a vitaminei A în timpul sarcinii [96]. Rezultatele altor studii experimentale sugerează efectele negative ale deficiențelor fierului și zincului la mamă asupra numărului de nefroni la urmași [97,98]. Numărul de nefroni fetal este, de asemenea, afectat de aportul de sodiu în timpul sarcinii. Această relație este complexă [99]. Atât cantitatea de sodiu prea mare cât și cantitatea prea mică de sodiu conduc la reducerea numărului nefronilor la descendenți. Dieta bogată în sodiu scade activitatea sistemului renină-angiotensină (SRAA). Activitatea sistemului renină-angiotensină a rinichiului fetal este necesară pentru creșterea adecvată a rinichilor. Pe de altă parte, aportul prea scăzut de sodiu scade fluxul sanguin prin placentă. Ambele mecanisme par să afecteze negativ numărul de nefroni din rinichii fătului. Într-un alt studiu experimental s-a demonstrat că consumul de etanol în timpul sarcinii reduce numărul de nefroni la făt și are ca rezultat creșterea tensiunii arteriale în timpul vieții adulte [100,101]. De asemenea, fumatul afectează în mod negativ dezvoltarea rinichilor fetal prin reducerea numărului de podocite, după cum arată studiul experimental la șobolani [102]. În studiile observaționale la om, tensiunea arterială sistolică a crescut la cei a căror mame au fumat în timpul sarcinii [103]. Alte studii au confirmat o creștere a tensiunii arteriale, atât în copilărie, cât și în viața adultă la descendenții mamelor care au fumat în timpul sarcinii [104]. Mecanismele implicate în programarea fetală sunt epigenetice. Modificările epigenetice implică modificarea expresiei genelor fără a schimba materialul genetic. Acestea constau în modificarea structurii sau funcției ADN prin metilarea ADN, modificarea histonei și micro ARN. Cele mai importante modificări epigenetice sunt metilarea ADN-ului. Metilarea modifică structura genelor prin atașarea unei grupări metil la

citozină. Acestea pot schimba expresia genei. În ultimii ani, unele studii au arătat o relație între expunerea la nutrienți în timpul sarcinii și schimbarea metilării ADN fetal [105]. Hogg și colab. Au observat o creștere a metilării ADN în placenta femeilor însărcinate diagnosticate cu HTA comparativ cu femeile cu tensiune arterială normală [106]. Studiile experimentale efectuate pe șobolani au arătat că aportul crescut de acid folic în timpul sarcinii a îmbunătățit metilarea în gena receptorilor glucocorticoizi și are ca rezultat o creștere a tensiunii arteriale la descendenții susceptibili [107]. Activitatea enzimei 11 β -HSD2 este reglată prin metilarea histonei genei sale [108]. În studiile experimentale efectuate pe șoareci s-a demonstrat că metilarea rezidului de lizină 79 la histonul H3 reduce expresia genei 11 β -HSD2 [109]. O creștere anormală a metilării promotorului 11 β -HSD2 poate să conducă la HTA. S-a demonstrat că deficitul de calciu la șobolanii în perioada de graviditate duce la o reducere a genei de metilare 11 β -HSD1 și a receptorului glucocorticosteroid NR3C1 la descendenți [110]. Se știe că creșterea concentrației plasmatice de cortizol conduce la HTA [111]. În plus, o dietă scăzută în proteine în timpul sarcinii determină hipometilarea AT1b receptorului de angiotensină în glandele suprarenale ale descendenților [112]. Al doilea mecanism de reglementare epigenetică este o modificare post-translațională a histonei. S-a demonstrat că acetilarea histonei joacă un rol cheie în dezvoltarea HTA asociate cu glucocorticoizii [113]. În plus, acetilarea histonei joacă un rol important în reglarea în sens pozitiv a activității 11 β -HSD2 în placenta umană [114]. Glucocorticoizii pot programa fătul prin modificări epigenetice la dezvoltarea HTA [115]. S-a demonstrat că dexametazona contribuie la o reducere a expresiei genei interferon-gamma prin deacetilarea histonei. Aceasta duce la dezvoltarea HTA la urmași [116]. Al treilea mecanism de reglementare epigenetică poate fi o reglementare bazată pe micro ARN (*miRNA*). Aceste mici fragmente de ARN inhibă degradarea ARN-ului mesager (*mRNA*) și transcrierea. A fost demonstrat atât *in vitro* cât și *in vivo* că expresia receptorului glucocorticosteroid și activitatea este redusă prin miR-124 și miR-18 [117]. Alte studii au demonstrat că celelalte tipuri de miARN reduc expresia receptorilor glucocorticoizi în glandele suprarenale la șoareci. Aceste mecanisme pot fi, de asemenea, implicate în patogeneza HTA la descendenți [118].

Prin urmare, factorii care afectează dezvoltarea rinichilor fetalii pot, de asemenea, predispuce la dezvoltarea HTA în viața adultă. Din acest motiv, prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului, consumul de alcool și medicamente, care afectează dezvoltarea rinichilor fetalii, cum ar fi corticosteroizi și, probabil, unele medicamente imunosupresoare sau antibiotice.

Factorii de risc modificabili

Factorii de risc ca fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul, excesul de sare, alimentația incorectă –își iau rădăcinile adesea în copilărie [119,120, 322].

Între 1975 și 2016, numărul copiilor și adolescenților (cu vârste cuprinse între 5-19 ani) care suferă de **obezitate** a crescut de zece ori în întreaga lume. Prevalența globală a obezității a crescut de la 0,7% la 5,6% la fete (cu vârsta cuprinsă între 5-19 ani) și de la 0,9% la 7,8% la băieți (cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani). În 2016, cca 50 de milioane de fete și 74 de milioane de băieți din întreaga lume erau obezi, iar 213 de milioane de copii și adolescenți erau supraponderali [11]. În Republica Moldova, conform Centrului Național de Management în Sănătate în anul 2018 au fost înregistrate 954 cazuri noi de obezitate (14,2‰), cu o prevalență pentru același an de 3964 copii (58,9‰) [48].

OMS consideră că prevalența obezității atinge pragul epidemiei, această creștere este legată, pe de o parte, de schimbările aduse modului de viață, schimbări care facilitează sedentarismul și creșterea în greutate, și, pe de altă parte, de factorii genetici individuali, sau de grup etnic. Efectul masei corporale asupra TA se poate observa din copilărie până la vârsta avansată. Copiii care adaugă în greutate foarte rapid, în special în perioada adolescenței, demonstrează, în general, o creștere mai rapidă a TA în funcție de vârstă și sunt predispuși la apariția HTA la etapa de adult [121,122].

Activitatea fizică insuficientă în rândul adolescenților reprezintă o altă problemă importantă în toate regiunile lumii. La nivel global, 81% dintre adolescenții cu vârste cuprinse între 11 și 17 ani nu au respectat recomandarea OMS de 60 de minute de activitate fizică pe zi. Fetele adolescente (84%) au fost mai puțin active, decât băieții adolescenți (78%) (OMS 2014) [123]. Hipodinamia reprezintă o condiție dezavantajoasă de realizare a efectelor metabolice și funcționale ale catecolaminelor, orientând spre vasoconstricție (în hipodinamie crește densitatea receptorilor α -adrenergici), agregarea plachetară, creșterea neadecvată a minut – volumului în raport cu necesitățile organismului și cu diminuarea metaboliților vasodilatatori (acid lactic, piruvic), în primul rând, de origine musculo-scheletică [124, 322].

În ultimul timp, încărcările neuropsihice au devenit și ele o normă a vieții contemporane, ceea ce contribuie la răspândirea și întinerirea HTA stres-induse [125]. Stresul sever și prelungit, conduce la o suprasolicitare a sistemului simpatoadrenergic și endocrin, formând treptat premise favorabile pentru evoluția HTA și amplificând esențial acțiunea altor factori de risc. Copiii de vârstă școlară sunt cel mai predispuși datorită cerințelor educaționale ridicate, iar adolescentul, prin solicitarea psihică și emoțională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene, prin stările conflictuale „părinte-copil,, prezente la aceste vârste datorită diferenței dintre generații [126,127, 232].

Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost atribuiți doar patologilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste deprinderi dăunătoare. Aceștia reprezintă factori de risc cu acțiune sinergică majorând riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare. Prevalența consumului de alcool în rândul persoanelor în vârstă de 15-19 ani (anul 2017) este mai mare în America Latină și Caraibe (băieți (55%) și fete (38%)) și în Europa de Est (băieți (69%) și fete (49%)) [20]. *Monthly heavy episodic drinking (HED)* - definit ca consumul de cel puțin 60 de grame de alcool cu cel puțin o ocazie în ultimele 30 de zile - este mai răspândit la nivel mondial în rândul adolescenților cu vârste între 15-19 ani (11,7%), decât în rândul populației totale în vârstă de 15 ani sau mai mult (7,5%). De asemenea, este de trei ori mai probabil la băieții adolescenți (16,8%) decât la fete (6,2%) (WHO, 2014) [128]. Deși, tendințele variază în funcție de regiune și de țară, consumul de alcool pe cap de locuitor (>15 ani) a crescut în ultimii ani în întreaga lume. Abuzul de alcool poate înrăutăți prognosticul unui hipertensiv prin predispunerea la ictus, cardiomiopatie și/sau la apariția aritmiilor. Există câteva mecanisme prin care excesul cronic de alcool poate favoriza majorarea TA: activarea sistemului nervos simpatic, majorarea producerii de catecolamine, cortisol și renină, creșterea nivelelor plasmatice de sodiu și calciu [129].

Deși prevalența utilizării actuale a tutunului variază în funcție de regiune și de sex, OMS (anul 2017) estimează că cel puțin 1 din 10 adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 15 ani utilizează la nivel global tutun [18]. În unele țări cu venituri mici și medii, ratele de prevalență ale consumului curent de tutun sunt considerabil mai mari. Prevalența medie a consumului curent de tutun în rândul adolescenților (cu vârsta de 12-15 ani) în 68 de țări cu venituri mici și medii a fost de 13,6%, variind de la 2,8% în Tadjikistan la 44,7% în Samoa. Prevalența generală a expunerii pasive a fost, de asemenea, foarte mare (55,9%), variind de la 16,4% în Tadjikistan la 85,4% în Indonezia. În special, consumul de tutun parental și expunerea pasivă la fumul de țigări au fost puternic asociate cu consumul de tutun în rândul adolescenților tineri (Xi et al., 2016) [19]. Mai mult de 30% dintre femei și 40% din copiii și adolescenți din întreaga lume (0-14 ani) au raportat o expunere pasivă la fumul de țigări [130]. Fără acțiuni preventive numărul anual de decese din cauza tutunului este de așteptat să crească până în 2030 la 8 milioane de decese pe an [131]. Nicotina, deși nu influențează direct sinteza bazală a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) potențează factorul de creștere vascular endotelial să stimuleze ECA. Fumătorii prezintă nivele joase de HDL colesterol, care se majorează după abolirea fumatului, tot ei au titre crescute de fibrinogen, precum și variații ale parametrilor biochimici de agregare trombocitară, care predispun arterele coronariene către spasm [126,127].

Aportul crescut de sare este factorul de risc modificabil cel mai studiat. Pentru declanșarea HTA, ingestia crescută de sare trebuie să se asocieze cu anumite particularități genetice, care răspund de anomalii ale transportului transmembranar al sodiului la nivel eritocitar și al tubului contor distal, cu dereglarea bilanțului sodic al organismului, retenția de apă și rezistența vasculară periferică crescută. Alimentația bogată în sare este cu atât mai dăunătoare, cu cât mai precoce este folosită sarea în exces în alimentație, mai ales în copilărie, pe fondal de alimentație cu lapte de vaci, diversificarea alimentelor timpurie și incorectă [73]. Ferreira și colegii săi în studiul efectuat au constatat că, asociate cu factorul genetic, consumul de sodiu duce la o creștere rapidă a tensiunii arteriale [74]. Un alt studiu [132] a găsit o corelație pozitivă între aportul de sodiu și tensiunea arterială, după ajustarea pentru vârstă, sex, indicele de masă corporală (IMC), consumul de potasiu și alcool. Cu toate acestea, aportul ridicat de sodiu nu este suficient pentru dezvoltarea HTA, deoarece nu toate persoanele cu conținut ridicat de sodiu din dieta o dezvoltă. Acest fenomen se numește sensibilitate la sodiu. Această sensibilitate este mai evidentă la pacienții cu HTA severă, pacienți obezi, popoare africane, persoane cu antecedente familiale de HTA, la vârstnici și la cei cu hiperaldosteronism [133] (caracterizat prin creșterea concentrațiilor plasmatice al aldosteronului urinar, supresia activității reninei plasmatice, hipopotasemia și alcaloză metabolică [134]. Rezultatele altor autori [72] sugerează că aportul scăzut de potasiu în dietă poate fi o condiție importantă în geneza HTA. Un studiu efectuat la copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 17 ani a arătat că relația de sodiu/potasiu din dietă este mai importantă în determinarea TA în copilărie decât aportul de sodiu în monoterapie [135].

1.3. Noi factori de risc și biomarkeri de diagnostic în abordarea copilului hipertensiv

În ultimul deceniu cercetările s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA, pe lângă cei genetici și tradiționali, cum ar fi - hipovitaminoza D și hiperhomocisteinemia.

- **Vitamina D**

Derivatul hormonal al vitaminei D, 1,25-dihidroxitaminală D (1,25 [OH] 2 D) sau calcitriolul a fost implicat în multe procese fiziologice dincolo de homeostazia calciului și fosforului și probabil joacă un rol în mai multe stări de boală cronică, în special, în bolile cardiovasculare. Datele experimentale sugerează că 1,25 (OH) 2D afectează direct mușchiul cardiac, controlează secreția hormonului paratiroidian, reglează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și modulează sistemul imunitar. Din cauza acestor efecte biologice, deficitul de vitamina D a fost asociat cu HTA, mai multe tipuri de boli vasculare și insuficiență cardiacă. Deci, deficitul de vitamina D ar putea ridica multiple probleme [136].

Metabolismul vitaminei D

Deși inițial clasificată ca o vitamină, vitamina D este acum recunoscută ca precursor (o prohormonă) a 1,25-dihidroxitamini D (1,25 (OH) 2D), a hormonului steroid, numit și calcitriol. Sursa principală pentru vitamina D este sinteza endogenă în piele. Atunci când pielea este expusă la radiația ultravioletă-B (UVB) sau la radiația soarelui, precursorul 7-dehidrocholesterol derivat din ficat este transformat în pre-vitamina D, care, la rândul său, se omogenizează cu vitamina D [137]. Alimentația este de obicei doar o sursă minoră de vitamina D. Cele două izoforme principale ale vitaminei D sunt vitamina D3 (colecalfiferol), care este sintetizată în piele și este conținută în alimentele de origine animală precum pește și vitamina D2 (ergocalciferol) corpul uman nu poate sintetiza și este conținut în ciuperci (de exemplu drojdie și ciuperci) [138]. În circulație, sterolii din vitamina D sunt în principal transportați de proteina care leagă vitamina D (DBP), care este o glicoproteină serică secretă de ficat [139]. Vitamina D în sine este biologic inactivă și este hidroxiată la 25-hidroxitamina D (25 (OH) D) în ficat. Se măsoară nivelul seric al 25 (OH) D pentru a evalua statutul de vitamină D, deoarece această izoformă este principalul metabolit circulant al vitaminei D, care reflectă cel mai bine aportul de vitamină D din toate sursele. Mai mult, 1 α -hidroxilare a 25 (OH) D apare în principal în rinichi și are ca rezultat formarea hormonului activ de vitamina D 1,25 (OH) 2D [26]. Producția endocrină a 1,25 (OH) 2D este strict reglementată de parametrii metabolismului osos și mineral. De exemplu, producția de 1,25 (OH) 2D este stimulată de hormonul paratiroidian și inhibată de factorul de creștere fibroblast 23 (FGF-23), cu scopul principal de a menține un nivel adecvat al calciului seric prin efectele de 1,25 (OH) 2D pe rinichi, intestin și os [26,140]. Prin urmare, concentrațiile plasmatice de 1,25 (OH) 2D nu reprezintă o măsură bună a aprovizionării sau statutului vitaminei D. Efectele 1,25 (OH) 2D pot fi autocrine și paracrine, deoarece a fost raportată expresia 5-hidroxitamină D-1 α -hidroxilază (1 α -hidroxilază) în mai multe celule extrarenale, inclusiv celule ale sistemului cardiovascular [26,140]. Această producție tisulară locală de 1,25 (OH) 2D pare a fi în principal dependentă de disponibilitatea 25 (OH) D în circulație, dar producția de 1,25 (OH) 2D este de asemenea reglată de alți factori, cum ar fi citokinele. În cele din urmă, 1,25 (OH) 2D își exercită efectele biologice prin legarea la VDR exprimată aproape omniprezent [26,140]. Distribuția specifică a țesutului și a tipului celular al VDR în întreg corpul nu este încă rezolvată complet și totuși nu toate studiile au detectat expresia VDR în țesuturi cum ar fi mușchiul schelet, cardiac sau neted [141]. După activarea VDR citosolic prin legarea și translocarea ligandului la nucleu, VDR activat interacționează cu elementele de răspuns ale vitaminei D în regiunea promotor a genelor țintă și, prin urmare, reglează aproximativ 3% din genom [26,136]. Degradarea a 1,25 (OH) 2D și a altor metaboliți ai vitaminei D este inițiată prin 24-hidroxilarea, un proces enzimatic care este indus, de exemplu, prin activarea VDR în sine,

împiedicând astfel intoxicația cu vitamina D ca parte a autoreglării [136]. Totodată, deficitului de vitamina D duce la o absorbție redusă a calciului în intestin, care poate provoca hipocalcemie. Nivelurile scăzute de calciu seric sunt detectate de către receptorul sensibil la calciu extracelular (CaSR) în glandele paratiroide, care cresc ulterior secreția de hormon paratiroidian pentru a păstra nivelul calciului seric fiziologic prin creșterea eliberării de calciu din oase și creșterea reabsorbției de calciu în rinichi. Nivelurile ridicate de hormoni paratiroidieni sunt, prin urmare, un semn distinctiv al deficienței vitaminei D [136]. În literatura științifică au fost propuse câteva valori limită și intervale țintă pentru 25 (OH) D. Într-un raport publicat în 2011, Institutul de Medicină al Academiei Naționale (SUA) a concluzionat că concentrațiile de 25 (OH) D de 50 nmol/l (20 ng/ml) sunt suficiente pentru a satisface cerințele privind vitamina D în 97,5% din populația generală [142]. În condiții de expunere la lumină solară scăzută, cum ar fi în timpul iernii în Europa, consumul de 800 de unități internaționale (UI) de vitamina D pe zi (1 μg este echivalent cu 40 UI de vitamina D) este necesară pentru a atinge concentrații de 25 (OH) D de 50 nmol/l (20 ng/ml) la aproape toți indivizii. Prin urmare, este recomandată o doză zilnică de vitamină D (colecalfiferol sau ergocalciferol) de 600-800 UI pentru populația adultă atunci când expunerea la soare este scăzută sau absentă [143,144]. Cu toate acestea, studiile epidemiologice indică faptul că consumul efectiv de vitamina D prin alimentație și suplimente este < 200 UI pe zi la majoritatea indivizilor din populația generală, ceea ce are, la rândul său, o prevalență ridicată a deficienței de vitamina D [145].

Prin urmare, atât prevalența ridicată a deficienței vitaminei D în populația generală, cât și identificarea receptorului de vitamina D în inimă și vasele de sânge au crescut interesul pentru potențialele efecte cardiovasculare ale vitaminei D. Studiile experimentale au demonstrat diferite acțiuni cardiovasculare de protecție ale vitaminei D, dar intoxicația cu vitamina D la animale este cunoscută că induce calcificarea vasculară. În meta analizele studiilor epidemiologice, deficitul de vitamina D este asociat cu un risc cardiovascular crescut. De aceea, dovezile disponibile în prezent nu susțin beneficiile cardiovasculare sau dăunătoare pentru suplimentele de vitamina D cu dozele utilizate în mod obișnuit. De asemenea, sunt necesare cercetări suplimentare privind vitamina D și riscul cardiovascular, precum și necesitatea gestionării deficienței vitaminei D din perspectiva sănătății cardiovasculare [136].

Clasificarea statusului vitaminei D:

Vitamina D este clasificată în funcție de concentrațiile serice ale 25-hidroxitamini D (25 (OH) D). Au fost propuse mai multe obiective și intervale de referință. După cercetările efectuate la Institutul de Medicină al Academiei Naționale din SUA valorile 25 (OH) D de 50 nmol/l (20 ng/ml) sunt considerate suficiente pentru a satisface cerințele în vitamina D la 97.5% din populația generală.

Când expunerea la lumina solară este scăzută sau absentă, dieta recomandată pentru vitamina D (colecalfiferol sau ergocalciferol) este de 600 de unități internaționale (UI) pe zi, la vârstele cuprinse între 1 și 70 de ani și de 800 UI/zi pentru vârstele ≥ 71 ani. Deficitul de vitamina D este definit de nivele serice de 25 (OH) D < 30 nmol/l [142]. Dimpotrivă, ghidurile Societății de endocrinologie definesc deficiența vitaminei D ca nivele serice 25 (OH) D < 50 nmol/l, insuficiență ca 52,5-72,5 nmol/l și suficiență ca > 75 nmol/l [146] (tabelul 1.1)

Tabelul 1.1. Clasificarea statutului vitaminei D

<30	30 – <50	50 – 75	>75 – 125	>125
Deficiență	neadecvat	Suficientă	Nu este asociat în mod constant cu un beneficiu crescut	Motivul îngrijorării
Datele sunt exprimate în nmol/l (divizați cu 2.496 pentru a converti nmol/l la ng/ml)				

Vitamina D și bolile cardiometabolice

Percepția asupra faptului că vitaminei D poate fi dăunătoare pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă la începutul anilor 1980 de Robert Scragg, care a ridicat ipoteza că, creșterea bolilor cardiovasculare în timpul iernii ar putea fi rezultatul nivelurilor scăzute de 25 (OH) D, ca urmare a expunerii la lumină solară redusă în timpul iernii [21]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creștere în publicațiile pe această temă în ultimii 10 ani [22,23,24,26,322].

Au fost descrise diferite efecte moleculare ale vitaminei D cu relevanță pentru sistemul cardiovascular: în funcție de efectele acesteia asupra factorilor de risc cardiovascular, a vaselor de sânge și a inimii.

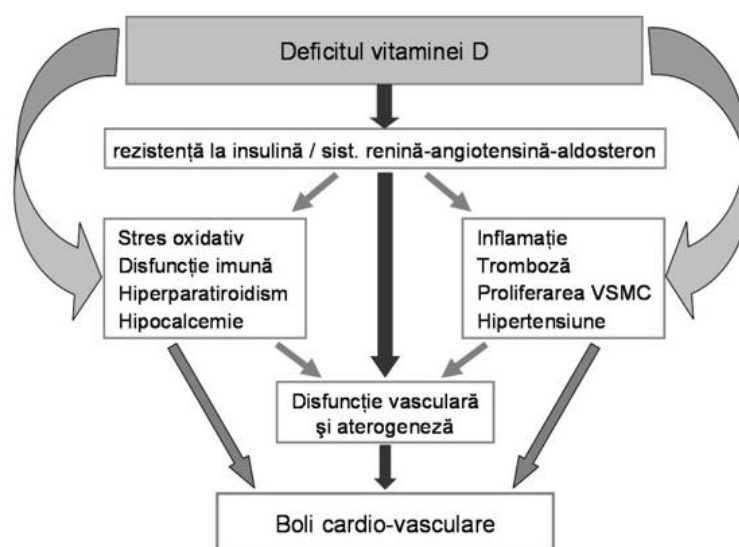


Fig.1.1. Model conceptual al intervenției hipovitaminozei D în patogenia bolilor cardiovasculare (după Artaza JN et. al.)

Legendă: VSMC – celule musculare netede vasculare [25]

Concentrațiile serice ridicate ale hormonilor paratiroidieni sunt asociate cu factori de risc cardiovascular, cum ar fi boala renală cronică și obezitatea, și cu risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare [147]. Studiile experimentale indică faptul că hormonul paratiroid are diverse efecte asupra sistemului cardiovascular, incluzând promovarea suprasolicitării cardiomiocitelor intracelulare, generarea de stres oxidativ, acțiuni proaritmice și inducerea hipertrofiei miocardice, a disfuncției endoteliale și a secreției de aldosteron [27,28].

Proprietățile antihipertensive propuse ale vitaminei D ar putea fi mediate prin ameliorarea RAAS. Activarea VDR suprimă transcripția genei reninei prin blocarea activității elementului de răspuns cAMP în promotorul genei renină [148]. Studiile experimentale sugerează că, în afară de nivelurile scăzute de calciu și de hormoni paratiroidieni, deficitul de vitamina D poate contribui, de asemenea, la HTA prin creșterea rezistenței vasculare și vasoconstricție [149]. Kung-Ting Kao și colegii săi au efectuat o cercetare, în care a analizat relația dintre 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) și factorii de risc cardiometabolici care circulă într-o cohorta mare de tineri obezi 229 copii (cu vârsta de 3-18 ani, 116 bărbați). În analiza de regresie ajustată multivariabil, 25 (OH) D a fost semnificativ mai scăzut la copiii cu tensiune arterială ridicată după ajustarea pentru IMC (P -trend = 0,004) sau masa totală a grăsimii (P -trend = 0,01). Prin urmare, nivelurile mai scăzute de vitamina D au fost observate la copiii cu obezitate și, independent de aceasta, la cei cu tensiune arterială crescută [150]. Datele din Studiile Naționale de Sănătate și Nutriție (*the National Health and Nutrition Examination Surveys*) au arătat o asociere inversă între serul 25 (OH) D3 și tensiunea arterială sistolică după ajustarea pentru vârstă, sex, rasă, etnie și indicele de masă corporală. În cercetare au fost incluși 5281 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 19 ani. Tensiunea arterială sistolică a fost semnificativ mai mare în grupul cu nivelul seric 25 (OH) D3 scăzut (ser 25 (OH) D3 < 48,1 nmol/L), decât la cei cu nivelul seric mediu (ser 25 (OH) D3 48,1 până la < 66,2 nmol/L) și mare (ser 25 (OH) D3 66,2 nmol/l) ($109,8 \pm 0,5$ față de $108,2 \pm 0,4$ și $108,4 \pm 0,4$ mmHg, $p=0,01$) [29]. În mod similar, într-un studiu, care a inclus 4441 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 15 ani, s-a constatat că deficitul de 25 (OH) D3 (ser 25 (OH) D3 < 50 nmol/L) a fost asociat cu creșterea tensiunii arteriale diastolice și presiune arterială medie. În acest studiu, tensiunea arterială diastolică a fost mai mare în grupul cu deficit de 25 (OH) D3, decât în grupul cu 25 (OH) D3 normală ($p=0,04$) [30]. Pacifico și colab. au constatat că, odată cu creșterea concentrațiilor serice de 25 (OH) D3, a existat o scădere semnificativă a valorilor medii ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice [151]. Petersen și colab. de asemenea, au constatat că fiecare creștere serică cu 10 mmol/l a 25 (OH) D3 a fost asociată cu o valoare a TAD mai scăzută ($-0,3$ mmHg, interval de încredere 95% $-0,6$, $-0,0$) ($p=0,02$) index [152].

În ciuda experimentelor pe animale și a studiilor epidemiologice, mai multe studii clinice au sugerat că vitamina D ar putea regla activitatea sistemului renina-angiotensină-aldosteron, ceea ce ar putea explica tendința hipertensivă la persoanele cu insuficiență de vitamina D și deficiență a vitaminei D. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este unul dintre principalele mecanisme de reglementare care mențin homeostazia tensiunii arteriale și a electroliților. Renina este secretată de celulele juxtaglomerulare ale rinichiului ca răspuns la scăderea fluxului sanguin renal. Acesta convertește angiotensinogenul plasmatic la angiotensina I, care este apoi transformată în angiotensină II de către enzima de conversie a angiotensinei în celulele endoteliale vasculare pulmonare. Angiotensina II conduce la creșterea tensiunii arteriale prin constricție directă arterială, stimulând astfel cortexul suprarenal pentru a secreta aldosteron, care apoi sporește volumul sangvin prin promovarea medulei suprarenale, precum și a terminațiilor nervoase simpatice pentru eliberarea catecolaminelor [153]. Într-un studiu transversal, Forman și colegii săi au studiat relația dintre nivelele de vitamină D și tensiunea arterială la 184 de persoane normotensive. Comparativ cu persoanele cu statut adecvat de vitamina D, cei cu deficit de vitamina D sau insuficiență a vitaminei D au avut niveluri plasmatice crescute de angiotensină II și de activitate a reninei. Mai mult, activitatea intrinsecă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron reflectată de răspunsul de flux plasmatic renal la angiotensina II infuzată a fost de asemenea crescută [154]. Aceste rezultate au sugerat că o scădere a nivelului de vitamină D din plasmă ar putea fi asociată cu o creștere a activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron [155].

Diverse efecte moleculare ale activării VDR sugerează și proprietăți antidiabetice ale vitaminei D, incluzând creșterea secreției de insulină și sensibilitatea la insulină, precum și protecția împotriva disfuncției celulelor β induse de citokină și moartea celulelor β [156]. De asemenea, vitamina D poate preveni diabetul zaharat de tip 1 prin acțiuni antiinflamatorii și prin creșterea celulelor T regulate, care protejează împotriva bolilor autoimune (și aterosclerozei) [157].

Efectele vitaminei D asupra metabolismului lipidelor sunt în mare măsură neclare și ar putea fi dăunătoare sau benefice [158,159]. Activarea VDR suprimă exprimarea apolipoproteinei A-I (APOA1) - constituentul major al colesterolului HDL - și poate crește în mod indirect absorbția de grăsime intestinală deoarece absorbția crescută a calciului indusă de vitamina D ar putea reduce formarea săpunurilor de acid gras de calciu excretate în materiile fecale [158,159]. În schimb, o altă ipoteză este că, creșterea absorbției de calciu indusă de vitamina D ar putea chiar să reducă nivelul trigliceridelor serice prin scăderea formării sau secreției de trigliceride hepatice printr-un efect asupra calciului hepatocelular [158]. Alte efecte potențial benefice ale vitaminei D asupra lipidelor din sânge ar putea fi mediate prin scăderea nivelului hormonilor paratiroizi (care suprimă lipoliza) sau prin creșterea secreției de insulină și a sensibilității [159].

Alte studii experimentale sugerează că vitamina D poate proteja împotriva aterosclerozei prin inhibarea transformării macrofagelor în celulele spumante și prin creșterea efluxului de colesterol [160]. Repararea endoteliului poate fi promovată prin producerea de factor de creștere endotelial vascular (VEGF) indusă de 1,25 (OH) 2D în celulele musculare netede vasculare. Reglarea pozitivă a receptorului de endotelină tip B (EDNRB) și negativă a expresiei receptorului de oxitocină (OXTR) prin activarea VDR poate duce la relaxarea vasului [161]. Alte proprietăți antiaterosclerotice ale activării VDR includ acțiuni antiinflamatorii, cum ar fi, reducerea expresiei NFkB și IL6 în celulele endoteliale, reducerea trombogenității - prin intermediul factorului tisular (F3) și creșterea reglajului expresiei trombomodulinei (THBD) în celulele endoteliale și macrofage - producția de oxid nitric de tip endotelial [161,162]. Mai mult, s-a demonstrat că activarea VDR promovează repararea vasculară prin circularea celulelor mieloide angiogene prin inducerea factorului 1 derivat din celulele stromale (SDF-1) [163]. Dimpotrivă, o mică parte din studii experimentale au indicat unele efecte potențial proaterosclerotice ale vitaminei D, cum ar fi aderența monocitelor crescute la celulele endoteliale [161]. Alte meta-analize ale studiilor prospective au indicat, de asemenea, că nivelele scăzute de 25 (OH) D sunt asociate cu un risc crescut de apariție a diabetului de tip 2 și a diabetului gestațional, în timp ce rezultatele sunt inconsistente pentru sindromul metabolic [164-167]. Unele studii, au arătat că nivelurile scăzute de 25 (OH) D sunt asociate cu risc crescut de diabet de tip 1 [156]. În mod special, într-o meta-analiză a studiilor observaționale, rata de probabilitate pentru dezvoltarea diabetului de tip 1, care a comparat suplینirea cu vitamina D față de nesuplینirea cu vitamina D în timpul perioadei de viață precoce a fost de 0,71 (95% CI 0,51-0,98) [168]. O asociere semnificativă între deficitul de vitamină D și obezitate a fost raportată într-o altă meta-analiză a studiilor transversale, dar datele prospective cu privire la această problemă sunt insuficiente [169]. Au fost descrise asociații transversale semnificative între deficitul de vitamina D și profilul lipidic aterogen, în special cu HDL-C scăzut și niveluri ridicate ale trigliceridelor, dar nu există date prospective pentru aceste asociații [158,170].

Astfel, hipovitaminoza D poate avea o importanță deosebită, având în vedere, pe de o parte, prevalența ridicată a BCV și a hipovitaminozei D din întreaga lume și, pe de altă parte, posibilitatea prevenirii și corecției sale într-un mod simplu. Cu toate acestea, lipsesc dovezi temeinice, bazate pe studii mari randomizate controlate cu placebo, care utilizează doze mai mari de vitamina D, cu o monitorizare pe termen mai lung și cu o putere statistică adecvată pentru a evalua rezultatele, astfel încât să putem stabili definitiv rolul vitaminei D, în special în forma sa orală, în prevenirea și tratamentul BCV. După cum se vede, multe studii publicate au implicat eșantioane mici, populații specifice și nu există o uniformitate în ceea ce privește criteriile de includere sau doza de vitamină

D administrată și durata tratamentului și de multe ori vitamina D a fost administrată împreună cu calciu [31]. Deci, sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua aportul vitaminei D în realizarea BCV și metabolice.

Deși, este încă nevoie de studii suplimentare, importanța potențială a deficienței vitaminei D ca o problemă majoră de sănătate publică emergentă de proporții globale, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, este incontestabilă.

- **Homocisteina (Hcy)**

Homocisteina (Hcy) este un aminoacid ce conține sulf și reprezintă un produs intermediar în metabolismul metioninei, un aminoacid esențial. Este prezentă în plasmă în patru forme diferite: circa 1% circulă sub formă de tiol liber, 70-80% rămâne legată de proteinele plasmatică, în principal de albumină și 20-30% sub formă de homocisteină dimerică. Homocisteina este un determinant cheie al ciclului de metilare [171]. Măsurarea homocisteinei totale plasmatică sau serice reprezintă suma homocisteinei oxidate și legată de proteină [172]. Hiperhomocisteinemia se caracterizează printr-un nivel seric al homocisteinei de peste 15 $\mu\text{mol/L}$ (Tabelul 1.2). Concentrația plasmatică a Hcy crește în mod normal cu vârsta (Tabelul 1.3.).

Tabelul 1.2. Concentrația homocisteinei în diverse stadii ale hiperhomocisteinemiei

Concentrația plasmatică a homocisteinei ($\mu\text{mol/l}$)	
Nivel normal (HLÎP)	5.0-15.0
Hiperhomocisteinemie moderată	16.0-30.0
Hiperhomocisteinemie intermediară	31.0-100
Hiperhomocisteinemie severă	>100.0

Notă: HLÎP- metoda hromatografie lichidiană de înaltă performanță

Tabelul 1.3. Nivelul seric normal (nivelul de referință) al homocisteinei la diferite grupuri de vârstă (ani)

Gen	Vârstă	
	12-19 ani	≥ 60 ani
Bărbați	4.3-9.9	5.9-15.3
Femei	3.3-7.2	4.9-11.6

Sursa: [35].

Alți factori care influențează concentrația de homocisteină sunt factorii genetici, medicamentele, condițiile clinice (disfuncția renală și tiroidiană, cancerul, psoriazisul, diabetul zaharat), stilul de viață (alcoolul, tutunul, cafeaua), sexul, menopauza, masa musculară [172].

Pot fi distinse două tipuri de hiperhomocisteinemii:

- forme rare severe cauzate de mutații majore de gene, care codifică enzimele responsabile pentru metabolismul homocisteinei
- mai frecvente sunt formele moderate de hiperhomocisteinemia, legate de factorii genetici și de mediu [173].

Acidul folic, deficitul de vitamina B12, B6 și activitățile enzimice reduse inhibă descompunerea homocisteinei, crescând astfel concentrația intracelulară a acesteia [174]. Un grup de cercetători căutând activ informațiile în bazele de date, utilizând următoarea combinație de cuvinte cheie "*homocisteină*", "*boli cardiovasculare*" și "*copil*" a identificat 678 de studii (din 1997 până în 2011) [175]. Toate studiile au arătat că homocisteina este o variabilă dependentă, a cărei concentrație plasmatică a fost comparată cu concentrațiile de folat, vitamina B12, cobalamină și cu profilul de lipide și glucoză, precum și cu alte variabile demografice și clinice și cele legate de stilul de viață (vârstă, sex, tensiunea arterială, polimorfismul genetic și istoricul parental de BCV). În cele mai multe studii, băieții aveau valori serice mai mari ale homocisteinei decât fetele [176-183], valorile medii ale homocisteinei la băieți au variat de la 5,22-13,30 $\mu\text{mol/L}$, iar la fete - de la 4,84-10,4 $\mu\text{mol/L}$. Numai, într-un singur studiu, nu s-au observat diferențe între sexe în ceea ce privește concentrațiile de homocisteină [184]. Este de remarcat și faptul că în unele studii s-a găsit o relație puternică între nivelul seric a homocisteinei și istoria paternală de BCV [185,186], alte studii au arătat o relație direct proporțională între creșterea nivelului de homocisteină cu vârstă [179,180,182-184,187], precum și o asociere dintre concentrația de homocisteină cu cea de folat seric și vitamina B12 [176,178-186]. Cu toate acestea, în nici unul din studiile evaluate, nivelurile ridicate de homocisteină nu au fost legate cu riscul cardiovascular la această populație. Rezultatele acestei revizui sugerează că ar trebui să se realizeze studii suplimentare [177] (tabelul 1.4.).

Tabelul 1.4. Caracteristicile studiilor care au analizat rolul homocisteinemiei în realizarea hipertensiunii arteriale la copii

Studiu / țară / anul publicării	Volumul eșantionului	Obiective	Rezultatele principale
Shen MH / Taiwan / 2002	1.235 copii (12-15 ani)	Examinarea relației dintre concentrațiile plasmatice ale Hcy, foliați, vitamina B12 și factorii de risc cardiovasculari în rândul copiilor din Taiwan.	Băieții au avut valori mai înalte decât fetele; Nivelurile Hcy au fost asociate pozitiv cu greutatea corporală, înălțimea și cu TAS și TAD, dar fără o legătură cu profilul lipidic
Must A / Statele Unite / 2003	2.027 copii (4-19 ani)	Pentru a descrie distribuția Hcy într-un eșantion de copii în SUA și pentru a evalua Hcy în funcție de sex, vârstă și etnie.	Concentrațiile Hcy totale pentru băieți și fete au început să se diferențieze la vârsta de 10 ani și au crescut în adolescență, iar băieții au prezentat concentrații mai mari; Concentrațiile Hcy au fost mai mari la fetele non-hispanice africane americane
Gillium RF. / Statele Unite ale Americii / 2004	941 copii (12-16 ani)	Pentru a descrie distribuția și a evalua asocierea dintre concentrația Hcy totale și variabilele asociate cu sindromul de rezistență la insulină	A existat o asociere între Hcy total și istoricul parental al AVC și HTA la adolescenții de sex masculin
Casanueva V / Chile / 2003	80 de copii (6-15 ani)	Pentru a măsura concentrația serică a Hcy, acidului folic și a vitaminei B12 la copii cu și fără istoric parental de BCV.	Copiii cu istoric parental de BCV au avut un nivel mai ridicat al Hcy serice decât cei fără astfel de istoric
Beynum IM / Olanda / 2005	234 copii (0-19 ani)	Pentru a evalua nivelul Hcy și predictorilor săi la copiii olandezi.	La ambele sexe, concentrațiile totale de Hcy au crescut odată cu vârsta; Folatul seric a fost considerat un predictor dependent al Hcy totale
Brasileiro RS / Brazilia / 2005	239 adolescenți (15-19 ani)	Pentru a testa ipoteza că adolescenții supraponderali au concentrații ale Hcy totale mai ridicate decât adolescenții cu greutate normală și să exploreze asocierea dintre nivelul Hcy totale cu acidul folic, vitamina B12 și unii factori de risc	Valorile medii totale ale Hcy au fost ridicate în ambele grupuri și au fost mai mari la băieți decât la fete; Trigliceridele LDL-C și rezistența la insulină au fost mai mari la adolescenții supraponderali, iar HDL-C a fost mai mare în grupul cu greutate normală

		pentru BCV în ambele grupuri.	
Papandreou D / Grecia / 2006	524 de copii (6-15 ani)	Pentru a investiga distribuția și factorii determinanți ai nivelului seric al Hcy totale la copiii sănătoși greci.	Nivelurile de Hcy au crescut odată cu vârsta, băieții au valori mai elevate decât fetele; vârstă și nivelul de folat au fost determinanții cei mai semnificativi și independenți asociați cu Hcy totală
Papandreou D / Grecia / 2006	520 copii (6 și 15 ani)	Pentru a furniza date despre nivelele Hcy totale și a determina relația cu acidul folic, vitamina B12, vârsta, IMC, tensiunea arterială și dieta într-o populație pediatrică greacă.	Cea mai mare concentrație medie a Hcy a fost observată la băieți; Concentrațiile au fost mai mici la copii și au crescut proporțional cu vârsta; A existat o corelație între nivelele Hcy totală cu vârsta, folatul seric, IMC și tensiunea arterială sistolică
Huemer M / Austria / 2006	264 de copii (2 și 17 ani)	Pentru a investiga concentrațiile Hcy totale și relația dintre Hcy și folat, ciancobalamina, polimorfisme genetice și alte variabile clinice.	Concentrațiile Hcy au fost influențate în mod semnificativ de vârstă, folat și de ciancobalamina; Nu s-au observat diferențe între sexe în ceea ce privește concentrațiile de Hcy
Villarreal E / Columbia / 2008	600 de copii (5-14 ani)	Pentru a determina Hcy profilul lipidic, și PCR și identifica relația dintre acești markeri cu sexul, vârstă și tipul de școală.	Prevalența nivelurilor ridicate de Hcy a fost mai mare la băieți decât la fete; prevalența lipidelor serice ridicate a fost mai mare la fete decât la băieți
Kerr MA / Anglia / 2009	2.127 (4 și 18 ani)	Pentru a investiga factorii de vârstă, sex și stil de viață ca factori determinanți ai folatului, vitaminei B12 și Hcy la copiii britanici și să propună intervale de referință în funcție de vârstă pentru acești biomarkeri.	Concentrațiile sale au crescut progresiv odată cu vârsta și au fost mai mari la băieți decât la fete
Akanji AO / Kuweit / 2010	774 copii (316 băieți, 458 fete) cu vârsta cuprinsă între 10 și 19 ani	Să investigheze vârstă, sexul și masa corporală ca factori determinanți ai nivelului de folat, vitamină B12 și Hcy la adolescenții arabi și să propună intervale de referință în funcție de vârstă și sex pentru acești biomarkeri.	A existat o relație între vârstă și nivele ridicate de Hcy; Băieții aveau niveluri ridicate de Hcy totală

Sursa: [177].

Obiectivul unui alt studiu transversal la care a participat 483 de copii cu vârsta de 7-15 ani de ambele sexe, dintr-o municipalitate din Bahia a fost identificarea factorilor asociați cu diferite concentrații serice de Hcy. S-a constatat că nivelele ridicate de Hcy la copii sunt asociate cu un set de factori, care stabilesc un scenariu epidemiologic important al morbidităților prin boli non-transmisibile: genul masculin (PR=3,74; $p<0,01$), vârstă ≥ 12 ani (PR=2,56; $p<0,01$); supraponderabilitatea (PR=2,32, $p=0,02$), hipertensiunea arterială (PR=1,97; $p<0,01$), niveluri scăzute de HDL-C (PR=1,21; $p=0,03$); niveluri ridicate ale trigliceridelor (PR=1,62; $p=0,03$), și consum redus de alimente, care protejează împotriva hiperhomocisteinемiei (PR=1,46; $p=0,02$). Având în vedere că acești factori sunt deja prezenți încă din copilărie, ar trebui adoptate măsuri pentru prevenirea și controlul nivelurilor ridicate de Hcy, promovarea sănătății și prevenirea bolilor cronice netransmisibile în acest stadiu al vieții [33]. Într-un alt studiu o concentrație semnificativ mai mare de homocisteină a fost observată în grupul pacienților fumători cu HTA, comparativ cu pacienții nefumători. Însă, nu a fost observată nici-o corelație între nivelurile de homocisteină cu vârsta, TAS și TAD. La voluntarii sănătoși, s-a constatat doar o corelație între vârstă și concentrația de homocisteină serică [34]. Alte studii retrospective și prospective, însă, au găsit în mod constant o relație independentă între hiperhomocisteinемie ușoară și boli cardiovasculare sau mortalitate de toate cauzele [173, 194]. Mai multe studii epidemiologice au arătat că o creștere de 5 μmol a homocisteinei plasmatice are ca rezultat o prevalență mai mare cu 60% a bolii cardiace ischemice. Alte studiile au demonstrat că tratamentul hiperhomocisteinемiei reduce zona plăcii aterosclerotice, micșorând astfel riscul de tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral și boala cardiacă ischemică [188-190].

Ipoteza că homocisteina poate juca un rol în patogeneza HTA se bazează pe faptul că homocisteina induce constricția arteriolară, disfuncția renală, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că majorarea serică a homocisteinei crește stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [34]. Homocisteina activizând metaloproteinezele și inducând sinteza de collagen provoacă un dezechilibru în raportul elastină/collagen, care compromite elasticitatea vasculară, ceea ce duce la disfuncție endotelială și HTA [191]. În plus, nivelurile ridicate de homocisteina, eventual, scad biodisponibilitatea de oxid nitric, care este un factor de relaxare derivat din endoteliu și astfel afectează vasodilatația [192]. De asemenea, homocisteina contribuie la un dezechilibru între nivelele de endotelina-1 din sânge și nivelul de oxid nitric, afectează proliferarea celulelor musculare netede și induce inflamația subclinică - contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și ateroscleroză [172,193].

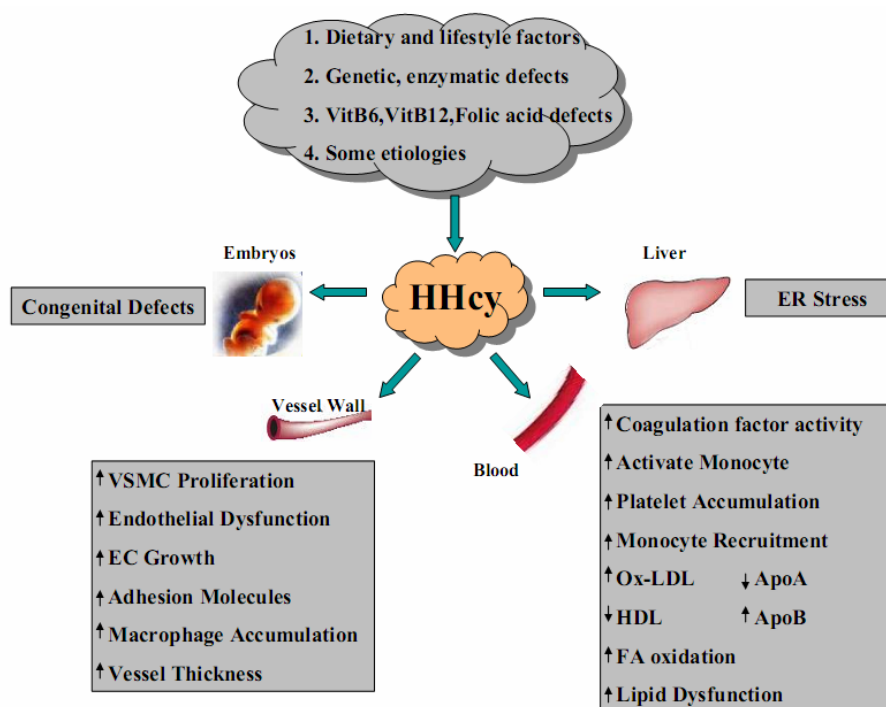


Fig.1.2. Implicarea hiperhomocisteinemie în patogenia cardiovasculară [174]

Legendă: CE - Celulă endotelială; VSMC - Celule musculare netede vasculare; ER - Reticulul endoplasmic.

Aceste constatări demonstrează rolul potențial important al homocisteinemiei în patogeneza BCV și metabolice. În pofida acestui fapt studiile privind această asocieră sunt incoerente. Într-o altă meta-analiză, care a inclus 11 studii cu un total de 16.571 participanți (4.830 cazuri de HTA) s-a constatat că nivelurile ridicate de Hcy au fost asociate cu riscul de HTA (cumulativ OR: 1,36, 95% CI: 1,02-1,80 în modelul cu efecte aleatoare). Cu toate acestea, analizele subgrupurilor ulterioare au arătat că nivelurile ridicate de Hcy au crescut riscul HTA în studiile retrospective (OR: 1,82, 95% IC: 1,53-2,16; $p < 0,001$) și studii neajustate (OR: 1,72, 95% CI: 1,43-2,07; $p < 0,001$), dar nu în studiile de perspectivă (OR: 0,99, 95% IC: 0,73-1,28; $p = 0,939$) și studii ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72; $p = 0,297$) [32]. Branko Sreckovic și colegii săi au constatat că pacienții cu sindrom metabolic (SM) și complicații vasculare au niveluri mai mari de homocisteină. Hiperhomocisteinemia se corelează cu IR, crescând stresul oxidativ, care determină leziuni ale endoteliului vascular care conduc la disfuncții endoteliale, hipertensiune arterială și ateroscleroză. Pacienții cu SM au obezitate abdominală, HTA, hipertrigliceridemie, factorii proinflamatorii majorați, IR, hiperhomocisteinemie și microalbuminurie ca markeri ai disfuncției endoteliale. O corelație între homocisteină cu HTA și hiperlipoproteinemie a arătat că homocisteina ar putea fi utilizată ca marker potențial pentru progresia aterosclerozei [195].

Rolul biomarkerilor în diagnosticul HTA la copii

Biomarkerii ar putea fi considerați instrumente pentru a stratifica riscul pacienților la un nivel individual și/sau pentru a servi drept obiective surogate ale evenimentelor cardiovasculare [196]. Un biomarker trebuie testat pe baza unor criterii stricte, inclusiv o dovadă a conceptului, validarea prospectivă, valoarea incrementală, utilitatea clinică, rezultatele clinice, rentabilitatea și valorile de referință [197]. Sunt foarte puțini biomarkerii care îndeplinesc în prezent majoritatea criteriilor de mai sus. Tehnologiile perturbatoare emergente, cum ar fi genomica, proteomica și metabolomica, ar schimba modul în care folosim biomarkeri. În loc să căutăm un biomarker perfect, ne-am baza pe sute sau chiar mii de markeri moleculari considerați împreună pentru a deschide calea pentru dezvoltarea medicinei de precizie [198].

• Adiponectina

Adiponectina, ca și leptina, este o proteină plasmatică adipoz derivată, cu efecte pe scară largă. Cu toate acestea, spre deosebire de leptină, aceasta este secretată exclusiv din adipocite. Diferitele forme de adiponectină includ trimer cu greutate moleculară mică, hexamer cu greutate moleculară medie și greutate moleculară mare (HMW). Forma HMW este considerată ca fiind forma cea mai activă și care are cele mai favorabile efecte metabolice asupra sensibilizării la insulină și protecției împotriva diabetului zaharat [199,200]. Deoarece, literatura de specialitate arată că adiponectina este invers proporțională cu sindromul metabolic și cu numărul de componente prezente, Falahi și colegii săi sugerează că adiponectina HMW poate fi chiar biomarkerul cel mai fiabil pentru diagnosticul sindromului metabolic [201]. Hara și colab. au constatat că raportul dintre adiponectina HMW și adiponectina din plasmă poate fi un predictor și mai bun al rezistenței la insulină și al sindromului metabolic. Prin urmare, adiponectina și, de preferință, adiponectina HMW ar trebui luată în considerare ca biomarker pentru diagnosticul sindromului metabolic [202]. La nivel vascular, adiponectina are efect protector, prin diminuarea fenomenelor inflamatorii asociate cu ateroscleroza, prin reducerea expresiei moleculelor de adezivitate celulară (*selectina*, *vascular adhesion molecule* – VCAM1, *intercellular adhesion molecule* - ICAM1) și a citokinelor, atât la nivelul endoteliului, cât și în macrofage. De asemenea, adiponectina suprimă proliferarea și migrarea celulelor musculare netede vasculare și formarea celulelor spumoase. Totodată, adiponectina posedă și activități de sensibilizare la insulină, nivelurile ridicate exercitând un efect protector împotriva diabetului de tip 2 la indivizii cu diabet zaharat, iar nivelurile scăzute fiind un factor de risc independent pentru dezvoltarea viitoare a diabetului de tip 2. De asemenea, valorile de adiponectină sunt scăzute la subiecții cu HTA și la cei obezi, dar nivelul adiponectinei poate fi crescut cu pierderea în greutate [203].

Adiponectina reduce riscul de HTA datorită proprietăților sale antiinflamatorii, antiaterogenice și insulino-sensibilizante. Un studiu, care a inclus 186 de copii cu vârste cuprinse între 5-18 ani, grupați în funcție de IMC și valorile tensionale a constatat că valorile serice ale adiponectinei au fost mai mici la copiii obezi și hipertensivi ($7,111 \pm 4,163$ ng/ml), decât la copii normotensivi normoponderali ($12,622 \pm 6,276$ ng/ml) ($p < 0,0001$). Valori medii ale adiponectinei serice s-au găsit la copiii obezi normotensivi ($9,099 \pm 3,988$ ng/ml) și normoponderali hipertensivi ($9,808 \pm 4,211$ ng/ml). IMC, CA, TA și stadiul de pubertate au fost asociate independent și invers cu nivelurile serice ale adiponectinei ($p < 0,02$) [204]. Rezultate similare s-au obținut și în alte cercetări [205,206]. Alte studii la copii au raportat corelații puternice între adiponectină și markerii rezistenței la insulină, cum ar fi insulina serică sau modelul de homeostazie a rezistenței la insulină - HOMA-IR [207]. Kowalska și colab. au constatat că scăderea concentrațiilor de adiponectină și creșterea insulinei serice au fost mai mari la persoanele care au întrunit un număr mai mare de criterii pentru sindromul metabolic [208]. Winer și colab. au obținut valorile adiponectinei la copiii obezi puternic asociate cu markerii rezistenței la insulină și cei ai inflamației, cum ar fi proteina C reactivă (PCRhs), dar această din urmă asociere a fost independentă de rezistența la insulină [209].

Există puține studii privind efectele etnicității sau genului în asocierea dintre adipocitokine și rezistența la insulină la copiii de vârste diferite. Koji Takemoto și colegii săi au evaluat asociațiile dintre concentrațiile serice de adiponectină/rezistin și parametrii rezistenței la insulină la 2.290 de copii din 4 țări diferite (Japonia, Thailanda, Italia și SUA). Adiponectina a fost mai mare la fete decât la băieți și în grupa de vârstă I (8–11 ani), decât în grupa II de vârstă (12–15 ani). În general, adiponectina a fost mai mică în Asia în comparație cu copiii italieni și americani. Aceste tendințe au rămas și după ajustarea pentru IMC sau CA. În rândul copiilor mai mari (grupa 2), rezistența la insulină a fost mai mare la fete, decât la băieți. Corelațiile dintre adiponectina serică și HOMA-IR au fost găsite, de asemenea, printre copii mai mari, de genul masculin italieni, americani și thai ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, respectiv). În analiza de regresie multiplă, adiponectinul a corelat cu HOMA-IR la copiii de sex masculin italieni și americani și la toți copiii mai în vârstă, indiferent de țara de origine. Astfel, autorii au concluzionat că concentrațiile serice ale adiponectinei sunt mai scăzute în Asia în comparație cu copiii italieni și americani și că adiponectina, dar nu rezistină, contribuie la diferențele în biomarkerii pentru rezistența la insulină de la diferite populații [210].

Într-o altă cercetare, care a inclus $n=521$, cu vârsta de 15 ani s-a investigat dacă o intervenție dietetică orientată spre grăsimi saturate reduse, influențează concentrația serică a adiponectinei la copii, precum și a studiat asocierea adiponectinei cu markerii subclinici de sănătate vasculară și factorii de risc cardiometabolici. Concentrațiile de adiponectină au fost similare în grupurile de intervenție și de control ($p=.16$). Adiponectina s-a asociat cu cIMT ($r=-0,13$, $p=.005$), HDL-C

($r=0,18$, $p<0,0001$), trigliceridele serice ($r=-0,16$, $p=.0004$) $-0,10$, $p=.02$), insulină ($r=-0,14$, $p=.002$) și adipozitate ($r=-0,18-0,24$, $p<0,0001$). Copiii cu valorile serice scăzute ale adiponectinei au prezentat un risc de dezvoltare a sindromului metabolic de 4 ori mai mare comparativ cu cei cu adiponectina serică normală (CI 1,8-10,2, $p=.0001$). Nu s-a găsit nici-o dovadă că consilierea dietetică cu conținut redus de grăsimi saturate ar influența nivelul seric al adiponectinei în copilărie [211].

Prin urmare, efectele favorabile ale adiponectinei asociate cu efectele antiinflamatoare, antiapoptotice, inhibarea fibrozei interstițiale, fac din acest hormon o moleculă terapeutică promițătoare.

- **Leptina**

Leptina este o adipokină care, în condiții normale fiziologice, funcționează pentru a reduce pofta de mâncare, pentru a mări consumul de energie, pentru a crește activitatea simpatică, a facilita utilizarea glucozei și pentru a îmbunătăți sensibilitatea la insulină [212]. Se exprimă în nivele proporționale cu masa adipoasă și, deși este produsă în cea mai mare parte de adipocite, este secretată și de celulele musculare netede vasculare, cardiomiocite și placentă la femeile gravide. Receptorul funcțional de leptină se află în hipotalamus, unde funcționează pentru a mări consumul de energie și a reduce pofta de mâncare. Receptorii se regăsesc, de asemenea, și în alte organe, cum ar fi inima, ficatul, rinichii și pancreasul, este prezentă și în mușchiul neted și în endoteliul inimii, al vaselor creierului și al miometrului [199]. Având în vedere gama largă de ținte pentru leptină pe baza locațiilor receptorilor, efectele acesteia sunt, de asemenea, răspândite. Leptina are un receptor funcțional, Ob-Rb, în miocard, iar studiile au arătat o legătură directă între remodelarea structurală a leptinei și structura miocardică [203]. Există controverse cu privire la faptul dacă leptina cauzează sau protejează de HVS, deoarece cercetările au arătat rezultate mixte, deși cele mai multe sugerează că aceasta contribuie la HVS [213]. Leptina afectează, de asemenea, structura vasculară prin promovarea hipertensiunii, angiogenezei și aterosclerozei [199].

Rolul leptinei ca biomarker al sindromului metabolic a fost cercetat în diferite populații. Indiferent de demografia studiată, nivelurile ridicate de leptină sunt asociate cu sindromul metabolic. Yoshinaga și colaboratorii au descoperit că leptina a fost cel mai sensibil marker pentru prezicerea sindromului metabolic și a riscului cardiovascular la copiii dintr-o școală primară [214]. Într-o altă cercetare efectuată în China, la care au participat 1245 persoane cu vârsta 13-21 leptina s-a asociat în mod pozitiv cu TAS la ambele genuri, dar a fost dependentă de adipozitate și insulinorezistență [215]. Obezitatea este asociată cu creșterea activității SNS, iar leptina participă la controlul sistemului nervos autonom prin creșterea activității simpatice 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 greutateii corporale) și nu se extinde la potențialul simpatic leptinic și la acțiunile cardiovasculare [216]. 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 [217]. 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 [218]. 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. Hiperleptinemia cronică afectează excreția renală de Na^+ , care este asociată cu creșterea activității renale a Na^+/K^+ -ATPasei [219]. În afară de acțiunile sale preoare 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, $\text{TNF-}\alpha$, IL2 și IL6) și stimulează migrarea și proliferarea musculaturii netede vasculare [220].

1.4. Verigi patogenice în hipertensiunea arterială esențială la copii

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 [221].

Relația hipertensiune-obezitate

În ultimele decenii a suferit schimbări radicale înțelegerea țesutului adipos. Percepția a evoluat de la un țesut inert de stocare a energiei la cel al unui organ endocrin activ. Acesta eliberează un grup de molecule active numite adipokine. Severitatea bolilor legate de obezitate nu se corelează neapărat cu gradul de acumulare a grăsimilor corporale, dar este strâns legată de distribuția grăsimilor corporale, în special de localizarea viscerală. Există o distincție între funcția metabolică a obezității centrale (abdominală, viscerală) și a obezității periferice (subcutanată) în producția de adipokine. Creșterea viscerală a lipidelor, asociată cu nivelurile unor adipokine, induce inflamația cronică și tulburările metabolice, incluzând intoleranța la glucoză, hiperlipidemia și

HTA. Împreună, aceste condiții contribuie la un diagnostic al sindromului metabolic, asociat direct cu debutul bolilor cardiovasculare [36]. În ciuda dovezilor clare că sexul masculin este un factor de risc pentru dezvoltarea HTA în adolescență, rolul sexului masculin la adolescenții supraponderali este mai puțin sigur și studiile au oferit rezultate contradictorii [222]. În studiul realizat de Koebnick C și coautori sexul nu a modificat relația dintre IMC și HTA [223]. Într-un alt studiu s-a constatat că adolescenții mai în vârstă au un răspuns mai mare de realizare a HTA la modificările aduse IMC. Acest efect poate fi cauzat de niveluri mai ridicate de hormoni, cum ar fi estrogenul, prezent în timpul pubertății. Siklar și colab. au constatat că adolescenții supraponderali pubertali sau postpubertali prezintă cu mult mai multe șanse de a dezvolta creșteri ale TA comparativ cu copiii prepubertali [224]. După alți autori etnicitatea este un alt factor important în stabilirea progresiei spre HTA la adolescenții supraponderali care sunt indieni, afro-americieni, hispanici din Caraibe sau turci [222,225]. Harding și colab. Au constatat că adolescenții indieni obezi au avut cu 8.43 ori mai multe șanse de a dezvolta TAS ridicată în comparație cu adolescenții albi obezi din Marea Britanie. Riscul pentru realizarea HTA nu a fost semnificativ mai mare la adolescenții indieni normoponderali, care sugerează că efectul etnicității în această populație este dependent de greutate [226]. Un studiu suplimentar efectuat în Statele Unite a demonstrat că HTA a fost de zece ori mai frecventă la tinerii minoritari obezi (africani americani sau hispanici) [227]. Acest lucru poate explica unele dintre diferențele observate în markerii genetici ai copiilor cu cel mai mare risc de realizare a HTA legată de greutate. Unele publicații au analizat influența polimorfismelor genetice unice asupra riscului de realizare a HTA. În astfel de studii, polimorfismul *sintazei oxidului de azot endotelial (eNOS)*, a *factorului de creștere asemănător insulinei (IGF2)* și a variantei genei de *inserție/deleție a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE I/D)* - au fost implicate în probabilitatea crescută de dezvoltare a HTA, în timp ce anumite polimorfisme YR2 - în mecanismele de protecție [228,229]. Aceste variante poligenice au legătură, în principal, cu mecanismele fiziologice care reglează TA, cum ar fi enzimele (*ACE I/D*, *eNOS*), hormonii (*IGF2*) și receptorii (*Y2R*). Într-o cohorte de copii obezi, Santoro și colegii săi au demonstrat că cei cu alela T585 ai *receptorului Y2* au fost mai puțin predispuși să dezvolte HTA, decât cei cu variantele de CC și CT (raportul odds=0.5) [230]. Mai mult, greutatea scăzută la naștere este, de asemenea, un predictor puternic al HTA la copiii supraponderali [231]. Există și alți factori de risc potențial modificabili, care sunt mai susceptibili la adolescenții supraponderali cu HTA. Studiile efectuate la adolescenți supraponderali au relevat faptul că comportamentele sedentare, cum ar fi jocurile video și vizionarea TV, au fost legate de un risc crescut de apariție a HTA. Goldfield și colab. [232] au constatat că jocurile video au fost singurul comportament independent legat de creșterea valorilor tensionale la adolescenții supraponderali. Excesul de sodiu și aportul scăzut de potasiu au fost asociate cu IMC și HTA în alte

cohorte, care au inclus adolescenți [232-234]. Yang și colab. au raportat că pentru fiecare creștere cu 100 mg a cantității de sodiu alimentar TAS a crescut cu o deviație standard de 0,097 la toți subiecții și de 0.141 la subiecții supraponderali sau obezi. Bineînțeles, că sunt necesare și alte studii de cohortă prospective și studii clinice randomizate controlate pentru a determina dacă modificarea acestor caracteristici ar putea fi intervenții utile [15].

Prin urmare, în ansamblu, există o serie de caracteristici care diferențiază adolescenții supraponderali care au o probabilitate mai mare de a dezvolta HTA, dar mecanismele biologice care stau la baza acestor schimbări sunt nesigure. Mai mulți factori biochimici au fost identificați ca fiind crescuți sau reduși la adolescenții supraponderali, care au dezvoltat HTA, spre deosebire de adolescenții supraponderali normotensivi. Acești markeri subclinici pot fi implicați în patogeneza HTA sau, mai degrabă, pot fi o consecință a bolii însăși. Un număr de cca 50 de hormoni proveniți din țesutul adipos au fost legați de creșterea TA la adolescenții supraponderali, incluzând leptina, adiponectina. Un studiu efectuat la adolescenți supraponderali a evidențiat faptul că TAS și TAD au fost invers proporționale cu nivelurile de adiponectină independente de IMC [235]. Rolul de reglementare al hipoadiponectinemiei a fost confirmat și de alte studii [236]. Leptina a fost, de asemenea, implicată ca mediator al relației dintre TA și greutatea corporală la adolescenți. Tu și colab. au raportat creșteri concomitente ale TAS, leptinei și ritmului cardiac, demonstrând efectele leptinei asupra creșterii ulterioare a TAS și a frecvenței cardiace prin modularea sistemului nervos simpatic [237]. În plus, există, de asemenea, o tendință spre niveluri mai ridicate de colesterol total și LDL-C, dar scăzută de HDL-C la adolescenții hipertensivi și supraponderali, care pot reprezenta o grupare de factori de risc [224]. De asemenea, atât renina cât și aldosteronul s-au dovedit a fi crescute la adolescenții hipertensivi obezi [238] în plus, niveluri mai ridicate de PCRhs și NT-proBNP precum și microalbuminuria s-au dovedit implicate la copiii hipertensivi cu exces de greutate [239,240]. Acești factori oferă o perspectivă importantă asupra mecanismelor posibile de dezvoltare a HTA la adolescenții supraponderali sau obezi [241]. Prin urmare, factorii de risc menționați anterior și biomarkerii subclinici pot fi utili în stratificarea adolescenților supraponderali/obezi cu o probabilitate mai mare de a dezvolta HTA (Fig.1.3.).

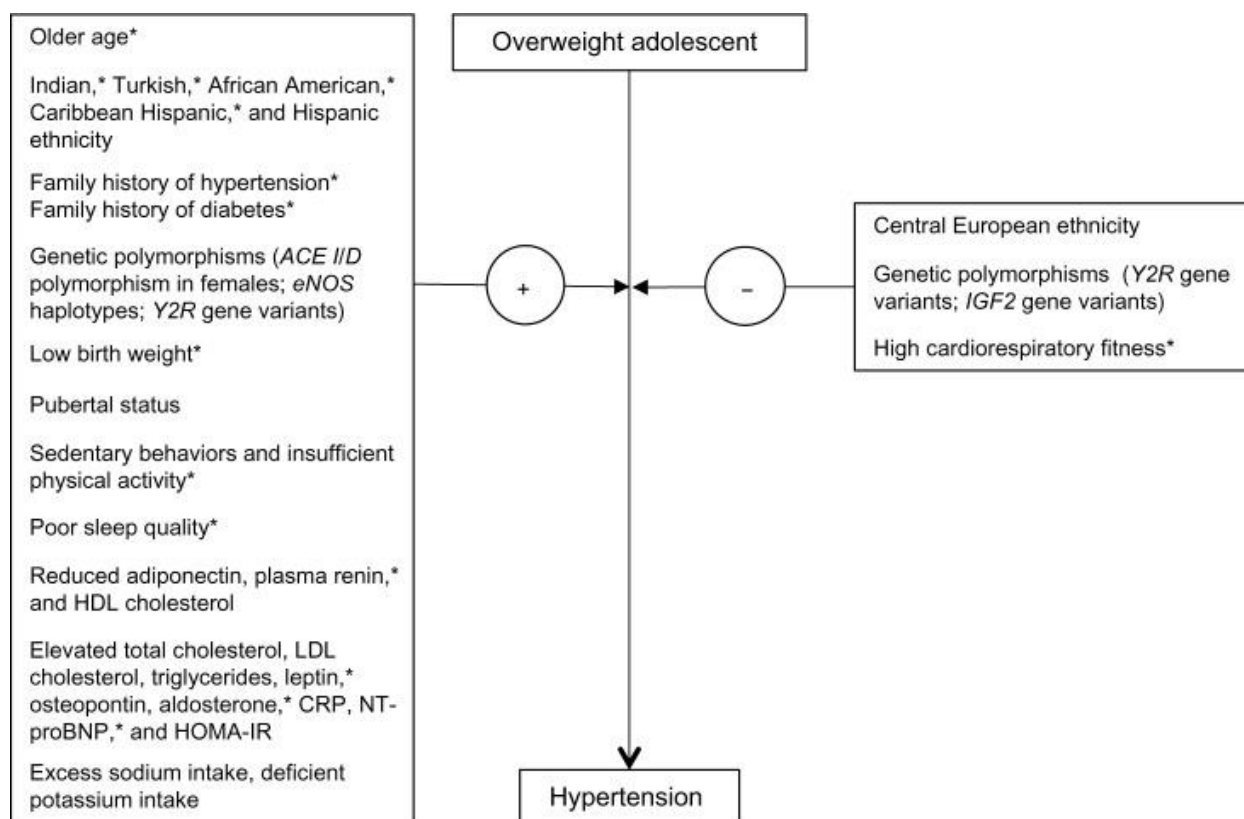


Fig. 1.3. Factorii asociați cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale la adolescenții supraponderali și obezi.

Notă: * Indică studii care prezintă estimări eficiente numai la adolescenți.

Abrevieri: *ACE I/D* - enzima de conversie a angiotensinei inserție/deleție; CRP - proteină C reactivă; *eNOS* - sintaza oxidului nitric endotelial ; HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă; HOMA-IR – modelul homeostaziei rezistenței la insulină; *IGF2* -factor de creștere asemănător insulinei ; LDL-C - lipoproteine cu densitate scăzută; NT-proBNP - peptidă natriuretică

Sursa: [221]

Sistemul Renină-Angiotensină-Aldosteron (SRAA)

Componentul de bază al SRAA este renina, sintetizată în sistemul juxtaglomerular al rinichilor, din predecesorul său prorenina. Renina convertește angiotensinogenul în angiotenzina I neactivă, ulterior transformată în angiotenzina II activă, cu efect vasoconstrictor prin enzima de conversie a angiotenzinei. Angiotenzina II la rândul său „se leagă”cu receptorul ATR_1 ceea ce duce la un efect proliferativ, vasoconstrictor și proinflamator. Activitatea fiziologică a angiotenzinei II este mediată de receptorii ATR_1 . Angiotenzina II este un octapeptid cu efect vasoconstrictor puternic, care stimulează producerea de aldosteron și promovează retenție de apă și sodiu, inflamație, fibroză și hipertrofia miocitelor. Efectele „pressor” sunt mediate de vasoconstricție directă prin stimularea sistemului simpatoadrenal central și periferic și prin inhibarea vagală. Angiotenzina II are proprietăți mitogenice, de stimulare și eliberare a citokinelor și factori de

creștere, care duce la inflamație, formarea de fibroblaste și depunere de colagen. Ca răspuns la volumul scăzut de plasmă, Angiotenzina II, împreună cu sistemul nervos simpatic, promovează eliberarea de vasopresină din hipofiza posterioară. Vasopresina are efecte de vasoconstricție slabe și inotrope pe inima, stimulează resorbția apei [242,243].

Prin urmare, deși mai multe peptide biologice active sunt generate de SRAA, acțiunile sale majore sunt mediate prin intermediul receptorilor de angiotenzină tip 1 (ATR1) și de tip 2 (ATR2). Alături de efectele lor de a influența tensiunea arterială și hemodinamica, studii recente au furnizat dovezi că receptorii de angiotenzină influențează o serie de procese independente de efectele hemodinamice. Acțiunile clasice ale SRAA, și în special, efectele sale cardiovasculare, sunt dezvoltate de activarea ATR1. Acesta a fost mult timp recunoscut că joacă un rol important în acțiuni de vasoconstricție, retenție de apă și sodiu, creșterea tensiunii arteriale, influențează dezvoltarea fibrozei și inflamației. Aceste acțiuni sunt mediate de efectele directe ale ATR1 asupra celulelor vasculare musculare netede. De asemenea, s-a constatat că receptorii ATR1 au un impact profund asupra inflamației și răspuns imunitar prin modificarea producției de citokine și migrarea celulelor inflamatorii [244].

Sistemul Nervos Simpat (SNS)

Sistemul nervos simpatic (SNS) este principalul reglator al funcției cardiovasculare și joacă un rol important în adaptarea la condițiile mediului. SNS are un sistem complex de organizare, constând din partea centrală (hipotalamus, formațiune reticulară, trunchiul cerebral), și cea periferică ganglionii simpatici periferică și stratul medular al suprarenalelor [245]. Dovezi experimentale colectate la animale și om sprijină conceptul că factorii neuronali adrenergici pot fi implicați în dezvoltarea complicațiilor metabolice și cardiovasculare legate de HTA. Diferite abordări metodologice utilizate în evaluarea tonusului simpatic la om au arătat că, un statut hiperadrenergic este evident în primele faze de HTA. Activare simpatică devine mai evidentă pe măsura instalării HTA și contribuie la menținerea valorilor tensiunii arteriale. Activitatea simpatică, de asemenea, joacă un rol important în procesul de aterogeneză și poate contribui la starea de insulinorezistență care caracterizează deseori pacienții hipertensivi [246].

Patogenia HTA în asociere cu obezitatea este complicată, însă o verigă de bază în realizarea acesteia, de asemenea, este majorarea activității SNS. Datele contemporane se bazează pe faptul că toți producții țesutului adipos cu tangență la majorarea tensiunii arteriale contribuie la activarea SNS (leptina, insulina, acizii grași liberi). Se consideră, că SNS este o verigă importantă și în realizarea insulinorezistenței. Catecolaminele stimulează glicogeneza și glicogenoliza în ficat și inhibă eliberarea de insulină din celulele β a pancreasului [247]. Unul din mecanismele ce duce la majorarea

tensiunii arteriale cu hiperactivitatea sistemului nervos simpatic este activarea inervației simpatice renale, având ca consecință majorarea fluxului renal. Aceasta este susținută de dovezi legate de activarea simpaticului, însoțite de afectare renală prin creșterea secreției de renină și retenție de sodium, în ciuda creșterii ratei de filtrație glomerulară și fluxului renal [247].

Prin urmare, rolul factorului simpatic neuronal în fiziopatologia HTA și a complicațiilor sale sugerează că, modularea activității simpatice ar trebui să fie o țintă importantă modernă de tratament antihipertensiv, menită nu numai la scăderea tensiunii arteriale, dar, de asemenea, la reducerea profilului de risc cardiovascular al pacientului. Este cunoscut și faptul că sistemul nervos autonom joacă un rol major în reglarea integrată pe termen scurt a greutății, modularea semnalului de sațietate și al cheltuielilor de energie. Căile vagale aferente sunt probabil cea mai importantă legătură dintre intestin și creier și interacționează într-un mod complex cu hormoni intestinali. SNS are funcția fiziologică de creștere a lipolizelor și a consumului de energie, prin inervație simpatică în țesutul adipos alb și maro, astfel că, este anormal activat în obezitate într-o manieră compensatorie, dar inefficientă.

Prin urmare, activarea simpatică poate favoriza dezvoltarea hipertensiunii arteriale și a leziunilor organelor în obezitate și duce la apariția unor boli cardiovasculare. Deși studiile clinice preliminare, care au explorat modularea autonomă ca tratament al obezității au constatat rezultate contrastante, studiile mecanistice și fiziopatologice susțin această strategie terapeutică ca o abordare atrăgătoare și promițătoare pentru tratamentul obezității [248].

1.5. Particularitățile afectării subclinice de organ la copiii hipertensivi

Odată ce HTA este confirmată, este necesar de evaluat afectarea de organe țintă: inimă, vasele mari, rinichi, sistemului nervos central și retină. Hipertrofie ventriculară stângă (HVS), îngroșarea și rigidizarea arterelor mari, precum și excreția urinară de albumină se numără printre markerii cei mai valoroși. Evaluarea afectării organelor țintă la pacienții hipertensivi este importantă pentru a determina cu acuratețe impactul creșterii tensiunii arteriale și sensibilitatea persoanelor la astfel de creșteri. Într-adevăr, grosimea complexului intima-medie a arterei carotidei (cIMT) este un indice de leziuni vasculare aterosclerotice care este strâns asociat cu nivelurile de tensiune arterială [37]. În schimb, o creștere a cIMT sugerează prezența factorilor de risc aterosclerotici, iar la indivizii fără HTA sugerează că alți factori de risc decât HTA joacă un rol major în accelerarea procesului de ateroscleroză. În timp ce cIMT la pacienții hipertensivi este un marker important al afectării hipertensive a organelor, acest indice nu este utilizat pe scară largă ca un predictor al debutului HTA la subiecții normotensivi [38]. Kollias A și colegii săi au constatat că valorile medii ale cIMT au fost semnificativ mai mari la copii hipertensivi, iar cca 40% dintre aceștia aveau valori cIMT

divergente cu mai mult de 2 scoruri de deviație standard față de mediana normală. Mai mult, copiii hipertensivi au manifestat o elasticitate arterială scăzută deja la debutul bolii hipertensive [40]. Asociațiile dintre creșterea TA în copilărie și dezvoltarea aterosclerozei coronariene au fost analizate în într-un studiu realizat de Hartiala O și colegii săi. Rezultatele acestui studiu au arătat că expunerea la creșterea TA la adolescență (12-18 ani) a prezis independent prezența calcificărilor arterei coronare la 27 de ani mai târziu [249]. Efectele creșterii TA începând din copilărie pe cIMT la maturitate au fost analizate și de către Consorțiul Internațional al BCV la copii (ICCCC). Această cohortă a constatat din 4210 de participanți din patru studii prospective (*the Bogalusa heart study, the Muscatine study for the International childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium, the cardiovascular risk in young Finns study, the childhood determinants of adult health study*). Vârsta participanților la prima examinare a fost de 9-18 ani, reevaluați apoi la maturitate la vârsta de 23-46 de ani [250,251]. Subiecții cu TA persistent crescută din copilărie până la maturitate au avut cele mai mari valori ale cIMT, în timp ce cei care au fost normotensivi în copilărie dar au avut TA crescută la maturitate au avut cIMT mai scăzut decât cei hipertensivi persistenți din copilărie, dar mai mare decât la cei care au avut HTA în copilărie, dar au prezentat valori normale ale tensiunii la maturitate. Cei care au avut o valoare a tensiunii arteriale persistentă normală au avut cele mai mici valori ale cIMT [250,251].

Pentru a rezuma, există suficiente dovezi că creșterea tensiunii arteriale în copilărie provoacă un risc cardiovascular semnificativ și promovează dezvoltarea leziunilor cardiovasculare încă de la vârsta tânără. În plus, normalizarea valorilor tensionale în copilărie scade riscul de arterioscleroză prematură. Astfel, ambii factori susțin argumentul atât pentru depistarea precoce cât și pentru tratamentul hipertensiunii arteriale în copilărie.

Inima (hipertrofia de ventricul stâng) rămâne până în prezent cea mai bine documentată formă de afectare a organelor țintă, cauzată de hipertensiunea arterială la copii. Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) este cunoscută a fi un factor de risc independent pentru evenimente cardiovasculare la adulți, de aceea este prudent să se identifice precoce la copii, pentru a facilita prevenirea bolilor cardiovasculare. Ecocardiografia este un instrument suficient de sensibil pentru a evalua prezența sau absența HVS, care poate fi apreciată prin calcularea masei ventriculului stâng și indicelui masei miocardului ventriculului stâng [39]. Conform recomandărilor ESC privind managementul valorilor înalte ale tensiunii arteriale la copii (anul 2016), hipertrofia ventriculară stângă este stabilită în cazul în care valorile indicelui masei miocardului ventriculului stâng raportat la înălțime ^{2,7} este $\geq 95^{\text{th}}$ în funcție de sex și vârstă [39,252]. Aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng este de mare ajutor în procesul de luare a deciziei clinice, deoarece prezența hipertrofiei ventriculare stângi poate fi un indiciu pentru inițierea sau intensificarea tratamentului

farmacologic antihipertensiv [39,252]. Spre deosebire de populația adultă, la copii sunt puține date cu privire la impactul tensiunii arteriale crescute asupra remodelării cardiace. Litwin M și colegii săi, în studiul realizat, au constatat că HVS severă, adică indicele masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS), care depășește percentila 99 și mai mare de $51 \text{ g/m}^{2.7}$, a fost observată la 13-15% dintre copiii cu prehipertensiune arterială [253]. Într-o meta-analiză efectuată de Kollias A și colegii săi s-a constatat că indicele masei miocardului ventriculului stâng la copiii cu prehipertensiune a fost în medie mai mare cu aproape $7 \text{ g/m}^{2.7}$ decât în cazul copiilor normotensivi [40]. Încă analizele din Studiul *the Bogalusa Heart Study*, care a implicat 824 de adulți la vârsta medie de 36 de ani, a arătat că creșterea TA în copilărie a prezis HVS concentrică [254]. Într-o analiză mai detaliată a datelor din studiul "*the Bogalusa Heart Study*", a fost calculată o relație între expunerea prelungită la creșterea TA și alți factori de risc cardiovascular și HVS la maturitate [255]. Primele examinări au fost efectuate la o vârstă medie de 9,8 ani, iar ultima examinare a fost efectuată la o vârstă medie de 37 de ani. S-a constatat că atât adipozitatea, cât și creșterea TA în copilărie și expunerea pe termen lung la adipozitatea excesivă și la creșterea TA au fost semnificativ asociate cu HVS la vârsta adultă. Foarte important, adipozitatea a exercitat un efect mai mare asupra HVS decât a crescut TA [255]. Datele din studiul Cardia(*The CARDIA study*) oferă dovezi că expunerea la TA ridicată începând cu adolescența și adulții tineri este asociată nu numai cu HVS, ci și cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng, evaluată prin ecocardiografia de urmărire la vârsta de 43-55 ani [256]. Studiile prospective au arătat că creșterea TA în adolescență este asociată atât cu disfuncția subclinică a ventriculului stâng în decada a cincea a vieții, cât și a creșterii rigidității arteriale [250,256,257].

Numeroase alte studii experimentale, clinice și epidemiologice la adulți indică faptul că microalbuminuria prezintă un factor important de risc independent pentru complicații cardiovasculare și cerebrovasculare, inclusiv letale. Microalbuminuria apare atunci când albumina din urină este semnificativ mai mare decât cea normală și este diagnosticată atunci când excreția urinară a albuminei este între 30 și 300 mg pe zi, sau când raportul microalbumin/creatinină este între $30 \pm 300 \text{ } \mu\text{g/mg}$ în urină aleatorie [41]. S-a demonstrat că este un factor predictiv precoce pentru bolile renale și cardiovasculare, nu numai la pacienții cu diabet zaharat sau hipertensiune arterială, dar și la populația generală [41]. În plus, albumina urinară crescută se consideră a fi o consecință a bolii renale [43]. Mecanismele care fac microalbuminuria un predictor al evenimentelor cardiovasculare viitoare rămân insuficient înțelese, se consideră că principala cauză este legată de disfuncția endotelială. Această legătură cauzală potențială este explicată că rezultată din creșterea permeabilității sistemice a albuminei cauzată de disfuncția endotelială și că anomaliile hemodinamice interacționează cu factori suplimentari, cum ar fi anomalii lipidice, inflamații sistemice, activitate crescută a sistemului renin-angiotensin-aldosteron și factorii de protrombină,

care împreună pot duce la o răspândire largă a leziunii de organe [43]. Este posibil ca disfuncția endotelială să fie înăscută, deoarece excreția albuminei crescută a fost observată la nou-născuții și copii cu o variabilitate ridicată a individului [43]. Nu există totuși nici un consens cu privire la faptul că disfuncția endotelială inerentă poate provoca afecțiuni renale și/sau cardiovasculare sau dacă un factor de risc dobândit, cum ar fi obezitatea, joacă un rol major în dezvoltarea microalbuminuriei și a afectării organelor. Mai multe studii la copii obezi au stabilit factori de risc specifici, care sunt asociați cu microalbuminurie. Acestea includ indicele de masă corporală (IMC), circumferința taliei (CA), trigliceridele (TG), sexul și sindromul metabolic la copii [258-261]. Asocierea dintre obezitate și microalbuminurie la copii din studiile anterioare, totuși, rămâne neclară și lipsește o analiză aprofundată la populația pediatrică generală. În plus, studiile anterioare, care au susținut o asociere pozitivă între microalbuminurie și factorii de risc cardiovasculari, cum ar fi hipertensiunea arterială la copii, au ajuns uneori la concluzii contradictorii și rămâne discutabilă dacă microalbuminuria este un predictor independent al bolilor cardiovasculare la populația pediatrică. Mai mult, câteva studii au investigat asocierea dintre microalbuminurie și markerul surogat al rezistenței la insulină, cum ar fi hemoglobina A1c (HbA1c), TG/HDL-C și alanin transaminaza serică (ALT) în populația pediatrică și au fost larg acceptate ca factori de risc ai microalbuminuriei la adulți [262-265]. Într-un studiu (*the Korea National Health and Nutrition Examination Survey*), care a examinat datele obținute în urma anchetei privind sănătatea și nutriția din Coreea (între 2011 și 2014), care a inclus un număr total de 1.976 de participanți, cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani (băieți 1,128 și fete 848), în analiza logistică de regresie multiplă, microalbuminuria a fost asociată cu hiperglicemie (OR 2,62, CI 1,09±6,30) și hemoglobină A1c (OR 3,34, 95% CI 1,09±10,17) în grupul non-obezi și cu hipertensiune arterială (OR 14,10, 95% CI 1,12±177,98) și HbA1c (OR 6,68, 95% CI 1,87±23,95) în grupul obezi [41]. Într-un alt studiu, realizat de Mohammed Sanad, Amal Gharib, care a inclus 150 de copii obezi, microalbuminuria a fost detectată la 22 (14,7%) dintre acești copii. Circumferința taliei, valorile tensiunii arteriale, a trigliceridelor, LDL colesterolului, rezistența la insulină și glucoza à jeun, au fost semnificativ mai mari la copiii obezi cu microalbuminurie vis-a-vis de cei cu albuminurie normală. Totodată, după autori, obezitatea a constituit un factor de risc pentru dezvoltarea microalbuminuriei, care, la rândul său, s-a asociat semnificativ cu sindromul metabolic și componentele sale [266]. Prin urmare, în prezent, nu există dovezi bine susținute care să susțină măsurarea de rutină a microalbuminuriei la populația pediatrică, care prezintă obezitate sau alți factori de risc cardiometabolici.

Tulburările renale sunt rareori observate la copii cu hipertensiune arterială esențială, dar acești pacienți au o albuminurie mai mare și elimină mai mult N-acetilglicozamina decât omologii lor normotensivi. Severitatea albuminuriei se corelează cu hipertrofia ventriculară stângă severă

[267]. Pe de altă parte, tratamentul antihipertensiv, atunci când reușește să reducă TA, duce de asemenea la regresia hipertrofiei ventriculare stângi, scăderea grosimii carotidei intima-media (cIMT) și normalizarea microalbuminuriei [267].

Cât privește datele privind incidența și prognosticul retinopatiei hipertensive la copii - sunt rare. Într-un eșantion britanic, șapte din 39 copii (18%) au avut retinopatie hipertensivă, șase au fost cu boală severă (hemoragii, exsudate și edem de disc), iar unii cu reducere vizuală permanentă [268].

Prin urmare, evaluarea deteriorării precoce a organelor, ca măsurătoare a consecințelor clinice ale creșterii TA, este esențială pentru gestionarea HTA la vârsta tânără.

1.6.Concluzii la capitolul 1

1. Alimentația nesănătoasă, hipodinamia, obezitatea - au contribuit la majorarea prevalenței HTA esențiale și scăderea vârste de debut al acesteia. Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost atribuiți doar patologilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe. Perioada prenatală poate fi o altă perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului.
2. Cercetările din ultimul deceniu s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA și a biomarkerilor noninvazivi, care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament. Numeroase studii au arătat, așa cum s-a demonstrat mai sus, o puternică asociere independentă între hipovitaminoza D, hiperhomocisteinemie cu riscul cardiovascular. Deși, este încă nevoie de studii suplimentare, importanța potențială a deficienței vitaminei D și a hiperhomocisteinemiei ca o problemă majoră de sănătate publică emergentă de proporții globale, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară, este incontestabilă.
3. Patogeneza HTA este una multifactorială. Obezitatea, rezistența la insulină, activarea sistemului nervos simpatic, homeostazia sodiului, sistemul renină angiotenzină aldosteron, structura și reactivitatea musculaturii netede vasculare - constituie verigi etiopatogenice în dezvoltarea HTA esențiale. În ultimele decenii a suferit schimbări radicale și înțelegerea țesutului adipos, percepția a evoluat de la un țesut inertial de stocare a energiei la cel al unui organ endocrin activ. Acesta eliberează un grup de molecule biologice active numite adipokine,

însă modul în care aceste adipokine intervin în patogeneza HTA este puțin studiat, existând chiar lucrări contradictorii.

4. Odată ce HTA este confirmată, este necesar de evaluat afectarea subclinică de organ: inimă, vasele mari, rinichi, sistemului nervos central și retină. Hipertrofie ventriculară stângă, îngroșarea și rigidizarea arterelor mari, precum și excreția urinară de albumină se numără printre markerii cei mai valoroși. În plus, studiile anterioare, care au susținut o asociere pozitivă între microalbuminurie și factorii de risc cardiovasculari, cum ar fi hipertensiunea arterială la copii, au ajuns uneori la concluzii contradictorii și rămâne discutabilă dacă microalbuminuria este un predictor independent al bolilor cardiovasculare la populația pediatrică.
5. Prin urmare, HTA la copil câștigă teren în medicina cardiovasculară. În ciuda dovezilor privind o prevalență crescândă a HTA la copii, consecințele precoce ale HTA sunt stabilite cu dificultate și adesea trecute cu vederea. Totodată, HTA la vârsta de copil este o problemă cu multiple implicații medico-sociale. Dacă copilul hipertensiv nu va beneficia de programe speciale de tratament, aceasta va devine persistentă și va trece treptat în HTA a adultului. Această situație suscită ordonarea unor activități și măsuri adecvate de profilaxie eficientă a HTA, diagnosticare precoce și monitorizare și prin aceasta - prevenirea complicațiilor cardiovasculare pe termen lung.

2.MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristicile lotului general de studiu

Studiul s-a realizat în cadrul laboratorului științific de cardiologie pediatrică al IMSP Institutul de Cardiologie cu baza clinică în IMSP SCMC „V. Ignatenco”. Acest studiu de tip caz-control a inclus copii cu hipertensiune arterială esențială, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani.

Pentru determinarea numărului necesar de unități de observație s-a utilizat următoarea formulă:

$$n = \left(\frac{2 * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * P * (1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \right), \quad \text{unde:}$$

P_0 – proporția expușilor din populația generală. Conform datelor statistice oficiale în anul inițierii cercetării (anul 2009) ponderea copiilor cu hipertensiune arterială esențială a fost de 9.75% (0.0975).

P_1 – valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor.

$P_1 = P_0 * RP / 1 + P_0 * (RP - 1)$, unde:

RP – probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții expuși împărțit la probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții care nu au fost expuși, se specifică de cercetător și este egal cu 2.

$$P_1 = P_0 * RP / 1 + P_0 * (RP - 1) = 0.0975 * 2 / 1 + 0.0975 * (2 - 1) = 0.178$$

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0.138$$

Z_{α} – valoarea tabelară

Z_{β} – valoarea tabelară

Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 0.05, atunci coeficientul

$$Z_{\beta} = 1.96$$

Introducând datele în formulă am obținut:

$$n = \left(\frac{2 * (1.96 + 1.96)^2 * 0.138 * 0.862}{(0.0975 - 0.178)^2} \right) = 609$$

Așa dar, inițial în studiu au fost incluși 609 (lotul total) de copii cu hipertensiune arterială.

Criteriile de includere în cercetare au fost:

- copiii hipertensivi și normoponderali
- copiii hipertensivi și supraponderali,
- copiii hipertensivi și obezi (gr I și gr II)

Lotul de control a fost selectat dintre copiii normotensivi normoponderali, de vârstă similară.

La etapa a doua a cercetării, în rezultatul trierii, aplicând criteriile de excludere, s-au selectat 115 copii hipertensivi, cu vârsta 10-18 ani, care au constituit lotul general de cercetare.

Criterii de excludere:

1. Hipertensiunea arterială secundară:

- Coarctația de aortă
- HTA renală: parenchimatoasă, vaso-renală
- HTA endocrină: feocromocitom, sindrom adrenogenital, sindromul și boală Cușing, hiperaldosteronism.
- HTA de cauză neurogenă: boli traumatiche, tumorale sau inflamatorii ale creierului
- HTA medicamentos indusă (contraceptive, antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi, mineralocorticoizi, ciclosporine, eritropoetină, simpatomimetice)

2. Obezitatea secundară:

- Obezitate medicamentos indusă.
- Obezitate hipotalamică (hipotalamo-hipofizară, sindrom diencefalic).
- Obezitate endocrină (hipercorticism: boala și sindromul Itenco-Cușing, hipotireoză, hipogonadism, insulinomă)

3. Obezitatea de gr. III.

4. Suportarea unui proces infecțios acut în ultimele 6-8 săptămâni sau acutizarea unui proces inflamator cronic

Metode de cercetare au fost:

- Istoric
- Clinice
- Paraclinice
- Epidemiologie analitică
- Matematic

Metode de acumulare a datelor primare:

Copiii incluși în studiu au fost examinați conform unui chestionar special elaborat, care a inclus: date despre modul de viață, regimul de alimentație, statusul de fumător, consumul de alcool, gradul de activitate fizică, acuze, anamneza bolii și anamneza vieții, inclusiv antecedentele eredocolaterale de HTA, boli cardiovasculare și cerebro-vasculare, diabet zaharat, obezitate etc.

Din examinările de laborator s-au efectuat: 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 Niciporencu, 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 115 copii hipertensivi, cu vârsta 10-18 ani, care au constituit lotul general de cercetare.

Ulterior, în dependență de IMC, s-au creat trei loturi de cercetare: lotul I - 35 copii hipertensivi normoponderali (HTA, NP), lotul II - 36 copii hipertensivi supraponderali (HTA, SP) și lotul III – 44 copii hipertensivi obezi (HTA, OB).

Vârsta medie a copiilor hipertensivi normoponderali a fost de $15,8 \pm 0,21$ ani, a copiilor hipertensivi supraponderali - de $15,0 \pm 0,30$ ani, a celor hipertensivi obezi - de $14,2 \pm 0,28$ ani. Lotul de control l-a constituit un număr de 35 de copii normotensivi normoponderali (NN) cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani (media vârstei $14,0 \pm 0,32$ ani) (tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de vârstă

Vârsta	Lotul I Hipertensivi Normoponderali (HTA, NP) N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali (HTA, SP) N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi (HTA, OB) N=44			Lotul de control Normotensivi Normoponderali (NN) N=35			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
	35	15,8	0,21	36	15,0	0,30	44	14,2	0,28	35	14,0	0,32		

Notă : $p_{0,1} < 0,001$; $p_{0,2} < 0,05$; $p_{0,3} > 0,05$; $p_{1,2} < 0,05$; $p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} > 0,05$

Din numărul total de participanți ($n=115$), băieți au fost 78 (68%), fete - 37 (32%) (fig. 2.1).

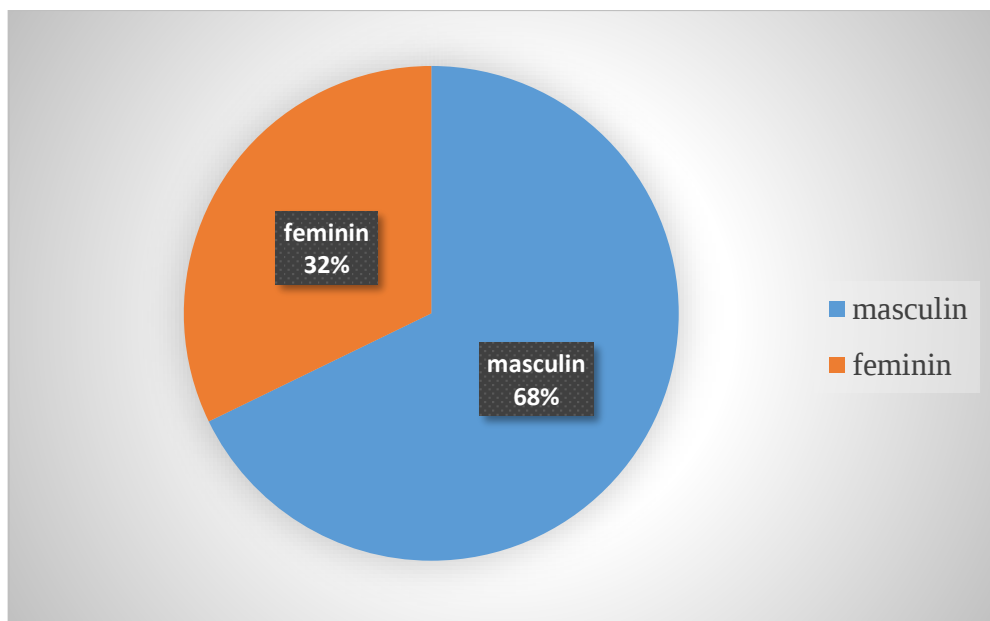


Fig. 2.1. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de gen

Programul de examinare a inclus: anchetarea, examenul clinic, aprecierea valorilor tensionale și parametrilor antropometrici, determinarea serică a colesterolului total (C-T), LDL-C (lipoproteinelor cu densitate joasă), HDL-C (lipoproteinelor cu densitate înaltă), trigliceridelor (TG), leptinei, adiponectinei, TNF- α , hs-PCR, 25 hidroxivitaminei D (25(OH)D), homocisteina serică, adrenalina și noradrenalina în ser și urină.

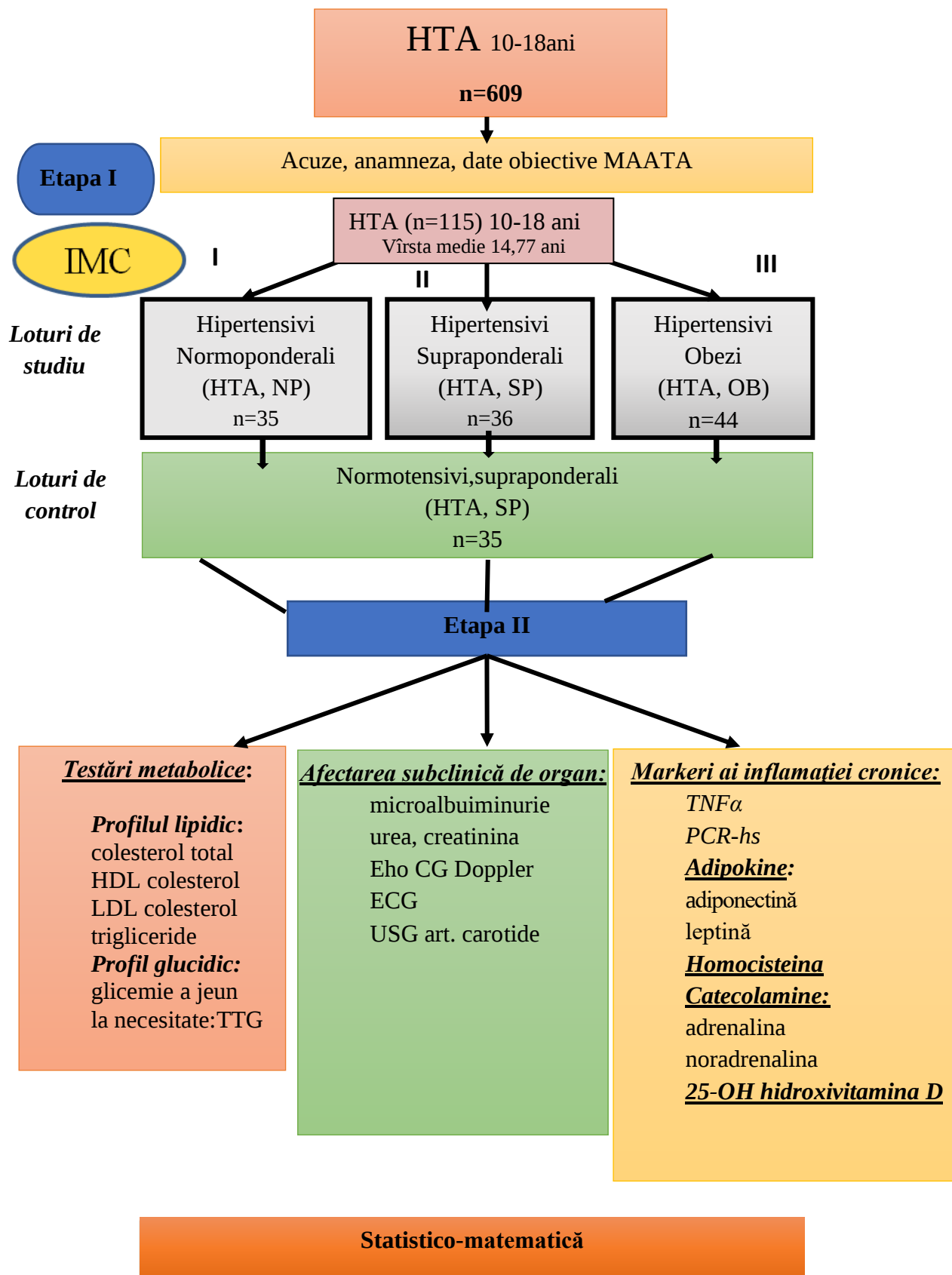


Fig. 2.2. Designul cercetării

În urma cercetărilor de program am obținut următoarele:

Caracteristica medico-socială a familiei copilului

Cât privește nivelul de studii al părinților, am constatat că numai 4 (3,5%) din tații copiilor incluși în cercetare și 3 (2,6%) din mamele acestora nu au avut studii, majoritatea părinților, atât tați cât și mame, au avut studii medii (n=83; 72,2%, și respectiv, n=75; 65,2%). Studii superioare s-au constatat la 28 (24,3%) din tați și 37 (32,2%) din mamele copiilor din cercetare (Fig. 2.3).

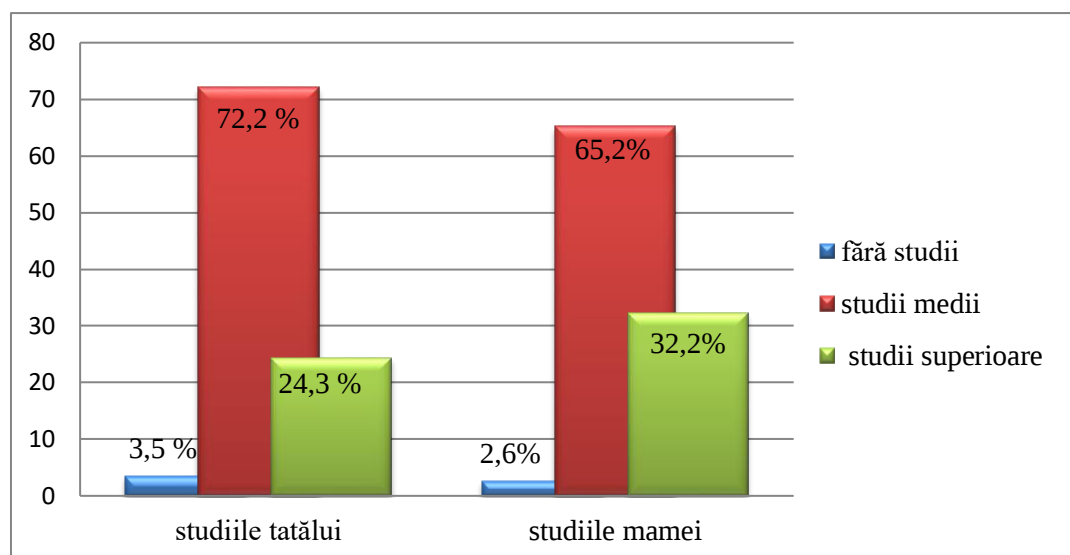


Fig. 2.3. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de studiile părinților

Au îmbrățișat diferite profesii intelectuale 28 (24,3%) din tații și 37 (32,2%) din mamele copiilor incluși în cercetare, majoritatea însă au fost muncitori (n=83 (72,2% din tați, și respectiv, 75 (65,2%) din mame), șomeri la momentul anchetei au fost 4 (3,5%) tați și 3 (2,6%) mame (Tabelul 2.2.)

Tabelul 2.2. Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de profesia părinților

Studiile și profesia părinților		Numărul absolut	Ponderea (%)
Profesia tatălui	nu lucrează	4	3,5
	muncitor	83	72,2
	intelectual	28	24,3
Profesia mamei	nu lucrează	3	2,6
	muncitor	75	65,2
	intelectual	37	32,2

Analizând mediul familial în care au crescut și s-au dezvoltat copiii incluși în cercetare, am constatat prezența următoarelor nocivități familiare în aceste familii: un climat psihologic nesatisfăcător a fost înregistrat în 35 (30,4%) din familii, diferite situații conflictuale la școală, condiționate de conflictele cu profesorii, colegii de clasă a fost raportat în 23 (20%) cazuri.

Deși rezultate obținute în urma chestionării poartă un caracter mai mult subiectiv, totuși 58 (50,4%) din copii au recunoscut, că părinții lor fac abuz de alcool, în 2 (1,7%) cazuri consumă constant alcool o altă persoană, care locuiește cu copilul, iar în 9 (7,8%) din cazuri s-a încercat

alcoolul de către însăși copil, însă s-a consumat rar și în cantități destul de mici. Este îngrijorător faptul că 4 (3,5%) din copiii incluși în cercetare au recunoscut că consumă alcool frecvent (tab.2.3).

Se fumează de către părinți în 58 (50,4%) din familii, fumează alt membru al familiei sau persoană, care locuiește cu copilul în 2 (1,7%) cazuri. Prin urmare în cadrul acestor familii copilul a fost un fumător pasiv. Cât privește fumatul activ, am obținut următoarele: 18 (15,7%) din copiii chestionați au răspuns că au încercat măcar o dată în viață să fumeze, 3 (2,6%) copii – au recunoscut că fumează constant, iar în 3 (2,6%) familii acest obicei vicios îl practică constant atât maturii cât și copilul (tabelul 2.3.).

Tabel 2.3. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de nocivitățile familiare

Nocivitățile familiare		Numărul absolut	Ponderea (%)
Climatul psihologic în familie	Nu se cunoaște	8	7
	Satisfăcător	72	62,6
	Nesatisfăcător	35	30,4
Climatul psihologic în școală	Nu se cunoaște	19	16,5
	Satisfăcător	73	63,5
	Nesatisfăcător	23	20
Fumează	Nimeni	31	27
	Părinții	58	50,4
	Alte persoane, care locuiesc cu copilul	2	1,7
	Copilul a încercat să fumeze	18	15,7
	Copilul fumează constant	3	2,6
	Părinții, alte persoane care locuiesc cu copilul, copilul constant	3	2,6
Abuz de alcool	Nimeni	82	71,3
	Părinții	18	15,7
	Alte persoane, care locuiesc cu copilul	2	1,7
	Copilul frecvent	4	3,5
	Copilul a încercat alcool	9	7,8
	Părinții, alte persoane care locuiesc cu copilul, copilul constant	-	-

Cultura de alimentație în familii

Cu referire la cultura de alimentație a familiilor din cercetare am obținut următoarele: numai în 6 (5,2%) familii se respectă regimul alimentar conform vârstei copilului, în 24 (20,9%) familii se servește masa de 1-2 ori în zi, însă se dă preferință produselor recomandabile, în 47 (40,9%) familii se alimentează de 1-2 ori pe zi, inclusiv cu produse de tip fast-food zilnic, însă în 38 (33%) din familii se utilizează în alimentația copilului produsele de tip fast-food de 1-2 ori pe săptămână (Figura 2.4.).

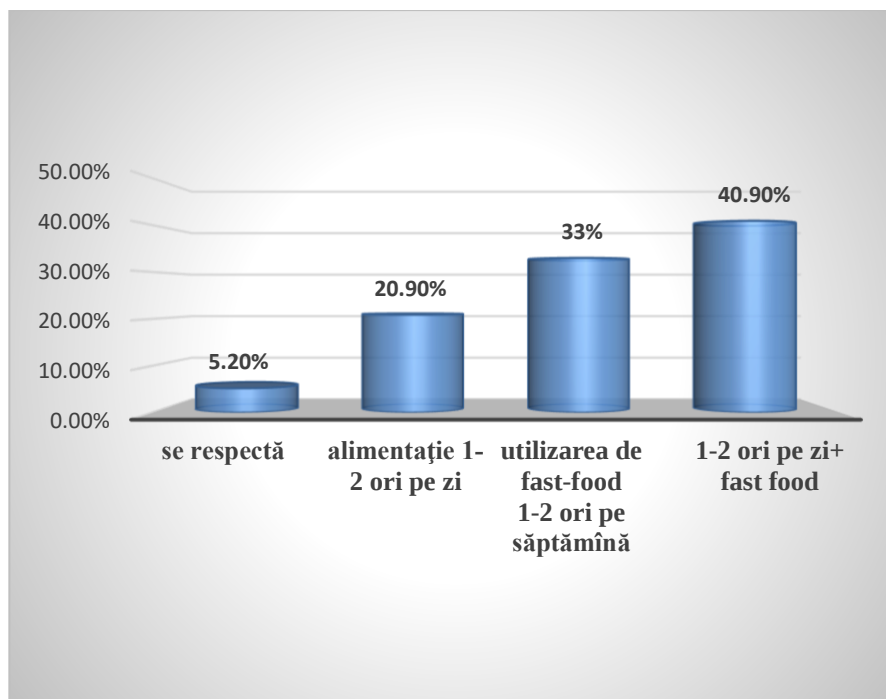


Fig. 2.4. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de respectarea regimului alimentar

Preferă produse nesărate în alimentație numai 7 (6,1%) din copiii incluși în cercetare, majoritatea, însă, consumă produse puțin (n=63; 54,8%) și moderat sărate (n=45; 39,1%). Întrebuințează alimente fără grăsimi numai 7 (6,1%) din copiii incluși în cercetare, preferabile sunt grăsimile vegetale de către 53 (46,1%) din copii, iar grăsimile animaliere - de 55 (47,8%) copii. Glucide ușor asimilabile consumă zilnic 61 (53,0%) din copii, 1-2 ori pe săptămână sunt consumate de 43 (37,4%) din copii și numai 11 (9,6%) din copiii incluși în cercetare nu le consumă (tabel 2.4.).

Tabelul 2.4. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de preferințele alimentare

Tipurile de alimente consumate		Numărul absolut	Ponderea (%)
Consumul de sare	Ne sărat	7	6,1
	Puțin sărat	63	54,8
	Moderat sărat	45	39,1
	Sărat	-	-
Consumul de grăsimi	Fără grăsimi	7	6,1
	Preferabil grăsimi vegetale	53	46,1
	Preferabil grăsimi animaliere	55	47,8
Consumul de glucide	Nu preferă glucide ușor asimilabile	11	9,6
	Consumul glucidelor ușor asimilabile 1-2 ori pe săptămână	43	37,4
	Consumul glucidelor ușor asimilabile zilnic	61	53,0

Cultura de utilizare a timpului liber

Pentru evaluarea sedentarismului – un alt factor de risc pentru obezitate și, respectiv, hipertensiunea arterială, am determinat preferințele în petrecerea timpului liber și dacă se practică cu regularitate gimnastica matinală. S-a constatat, că preferă modul activ de petrecere a timpului liber (frecventează secții sportive, postează în fața calculatorului, televizorului < 2 ore) numai 5 (4,3%) din copiii incluși în cercetare; practică sport ne profesional sau alte activități dinamice în timpul liber și postează în fața calculatorului, televizorului < 2 ore – 21 (18,3%) din copiii incluși în cercetare. Un mod moderat sedentar (mers activ mai mult de 30 min zilnic, în fața calculatorului, televizorului > 2 ore) – 44 (38,3%) din copii, iar 45 (39,1%) copii – au un mod sedentar de viață (mers activ mai puțin de 30 min zilnic, în fața calculatorului, televizorului > 2 ore) (tab. 2.5.).

Tabel 2.5. Caracteristica lotului general în funcție de utilizarea timpului liber

Gradul de sedentarism	Total, N=115	
	N	%
activ	5	4,3
moderat activ	21	18,3
moderat sedentar	44	38,3
sedentar	45	39,1

Notă: activ - frecventarea secțiilor sportive, în fața calculatorului, televizorului < 2 ore

moderat activ - sport ne profesional sau alte activități dinamice, în fața calculatorului, televizorului < 2 ore

moderat sedentar – mers activ mai mult de 30 min zilnic, în fața calculatorului, televizorului > 2 ore

sedentar - mers activ mai puțin de 30 min zilnic, în fața calculatorului, televizorului > 2 ore

Practică cu regularitate gimnastica medicală numai 14 (12,2%) din copiii incluși în cercetare, majoritatea, însă, nu au această obișnuință sănătoasă (n=101; 87,8%) (fig. 2.5.).

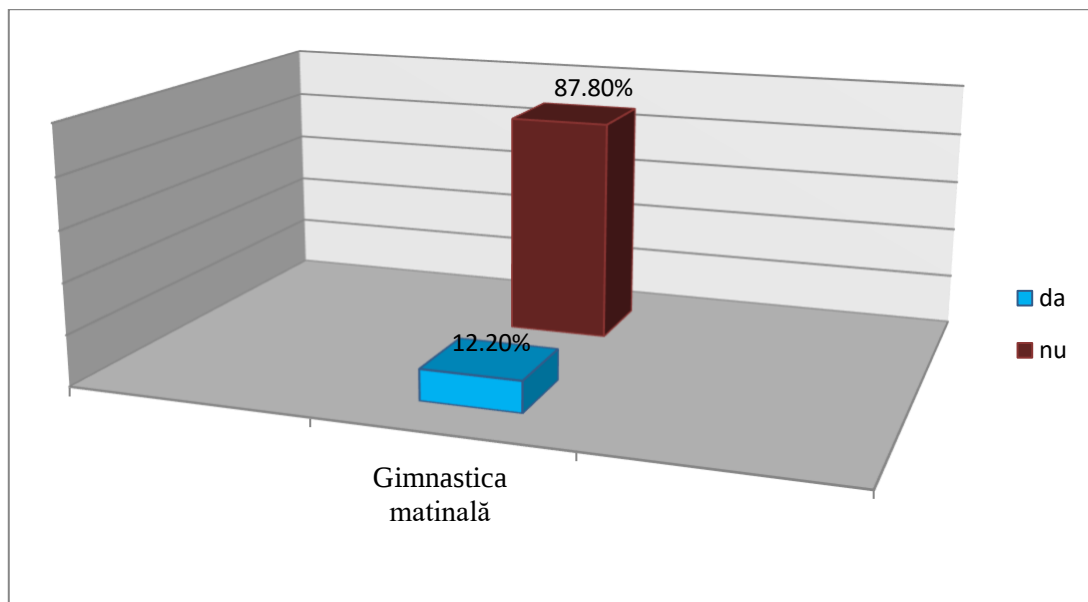


Fig. 2.5. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de practicarea gimnasticii matinale

Caracteristica generală a copiilor hipertensivi

S-au adresat pentru valori majorate ale tensiunii arteriale 96 (83,5%) din copiii incluși în studiu, 15 (13%) au fost diagnosticați ca hipertensivi în timpul adresării pentru alte patologii, iar 4 (3,5%) din copii - în timpul unui control profilactic (Fig. 2.6.).

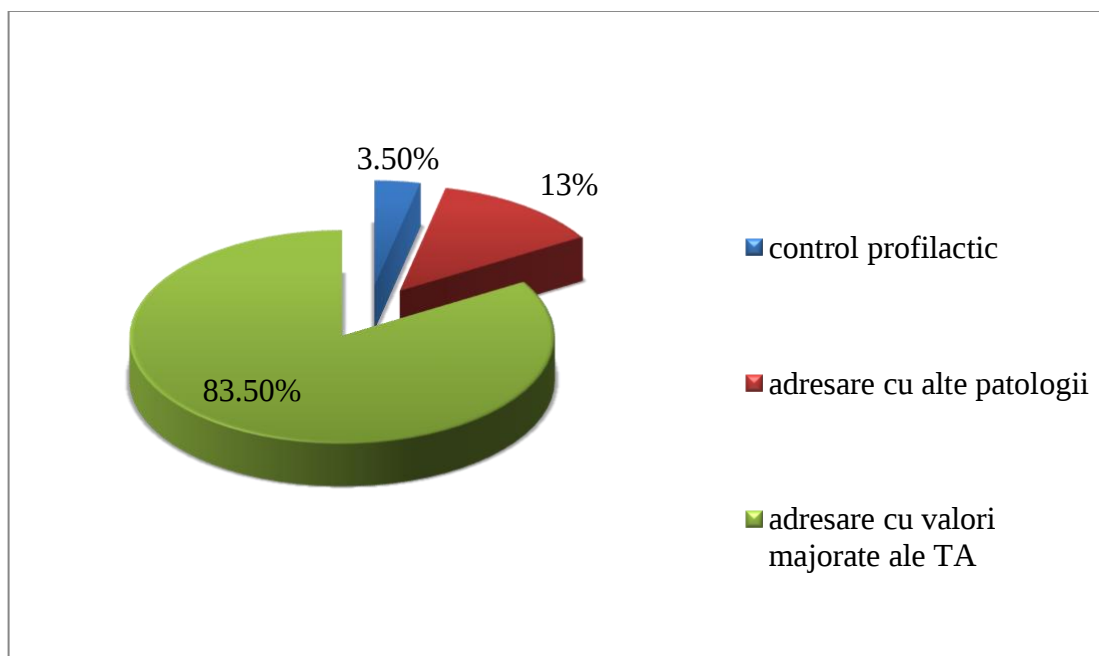


Fig. 2.6. Modalitatea de depistarea a hipertensiunii arteriale

O anamneză heredocolaterală agravată prin HTA în generația I de rudenie (părinți) au avut 27 (23,5%) din copiii incluși în cercetare, în generația a II de rudenie (bunici, bunele) – 43 (37,4%) din copii, iar la 27 (23,5%) din copii s-a constatat o anamneză heredo-colaterală agravată prin HTA în ambele generații de rudenie și numai 18 (15,7%) din copiii din cercetare au avut o anamneză neagravată.

Anamneză familială agravată prin infarct miocardic acut (IMA) în generația I de rudenie au avut numai 6 (5,2%) copii, în generația II de rudenie – 19 (16,5%) copii, iar majoritatea (n=90; 78,3%) – au avut o anamneză neagravată. Accident vascular cerebral (AVC) au avut numai 13 (11,3%) din părinții copiilor incluși în cercetare (generația I de rudenie) și 2 (1,7%) din bunicii acestora (generația II de rudenie). Moartea subită a fost înregistrată la părinții unui singur copil (0,9%) și la 3 (2,6%) din bunicii copiilor incluși în cercetare. O anamneză agravată prin diabet zaharat (DZ tip II) în I generație de rudenie s-a întâlnit în familia unui singur copil (0,9%), în generația II de rudenie - 29 (25,2%) copii, în generația I și II de rudenie – 9 copii (7,8 %), iar 76 (66,1%) din copiii au avut o anamneză neagravată (fig.2.7.).

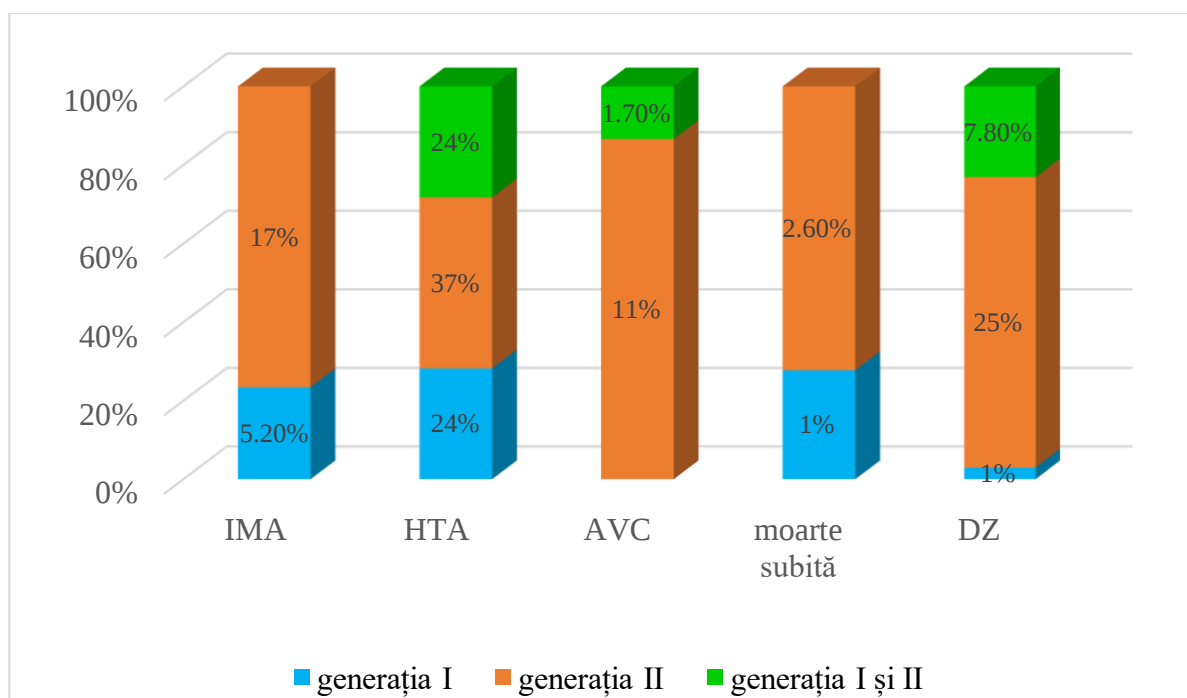


Fig.2.7. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de anamneza heredocolaterală agravată

Analizând evoluția sarcinii am constatat că 52 (45,2%) din mamele copiilor incluși în cercetare au avut toxicoză la diferite etape ale sarcinii vs 63 (54,8%) din mame, la care sarcina a evaluat fără toxicoză. Anemie în perioada sarcinii au avut 59 (51,3%) din mame vs 56 (48,7%) mame, la care sarcina a evaluat fără anemie. Iminență de avort în sarcină au avut 45 (39,1%) din mame vs 70 (60,9%) fără iminență. Cu regret au fumat în timpul sarcinii 4 (3,5%) din mamele copiilor din cercetare, iar la 54 (47%) din mame - s-a constatat diferite erori în alimentație pe perioada gravidității. Acutizarea diferitor maladii cronice în sarcină s-a înregistrat la 11 (9,6%) din mamele copiilor din cercetare, fără maladii cronice au fost 104 (90,4%) mame. Hipertensiunea arterială în sarcină s-a înregistrat la 8 (7%) mame, majoritatea dintre acestea având pe perioada sarcini valori normale ale tensiunii arteriale (n=107; 93%). Diabet zaharat gestațional au avut 3 (2,6%) din mamele copiilor din cercetare, iar 112 (97,4%) au avut glicemia normală pe toată perioada sarcinii (fig.2.8.).

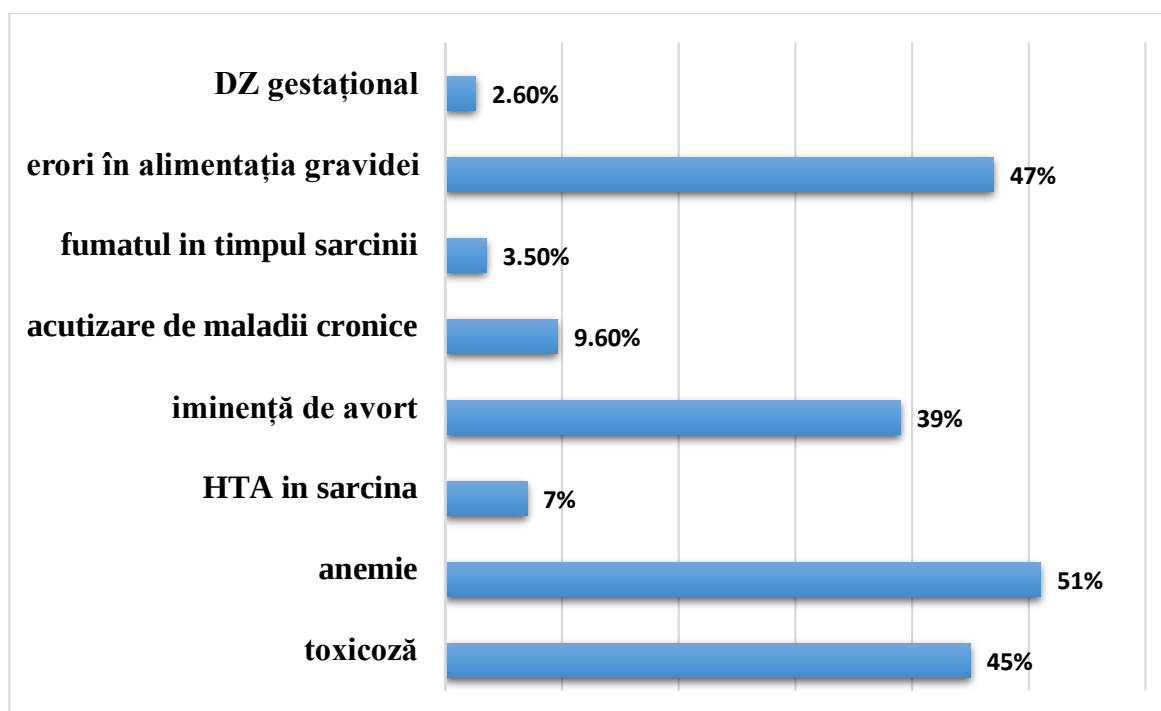


Fig. 2.8. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de evoluția sarcinii la mamă

Majoritatea copiilor din cercetare (n=90; 78,3%) - s-au născut la termen, 20 (17,4%) dintre copii - s-au născut prematur, iar 5 (4,3%) dintre aceștia – postmatur (fig. 2.9.).

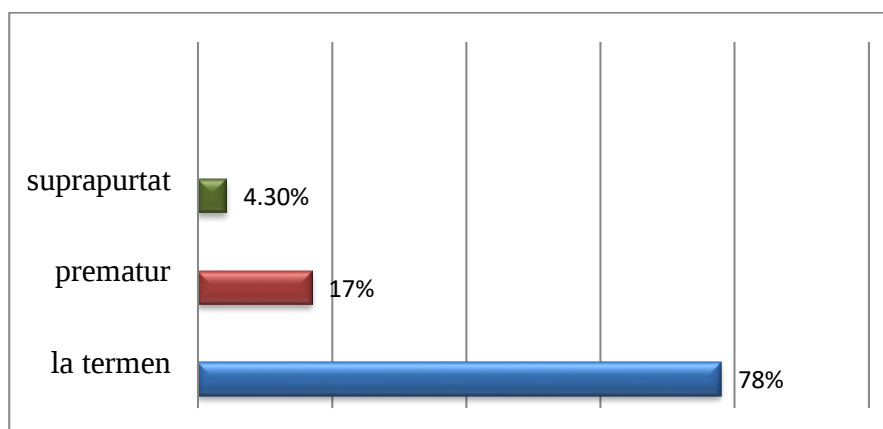


Fig. 2.9. Caracteristica generală a lotului general de cercetare în funcție de termenul nașterii

Nașterea în majoritatea cazurilor (n=76; 66,1%) a fost pe căi naturale, numai în 39 (33,9%) cazuri – copiii s-au născut prin operație cezariană (fig.2.10.). O evoluție normală a nașterii a fost raportată la 79 (68,7%) din copii, în 20 (17,4%) cazuri – nașterea a fost accelerată, iar în 16 (13,9%) cazuri s-a constatat insuficiența forțelor de contracție. Circulara cordonului ombilical în jurul gâtului copilului s-a constatat la 45 (39,1%) din copii, traumă natală la naștere au suportat 9 (7,8%) copii. Apreciați cu 5 puncte după scorul Apgar la naștere a fost un copil (0,9%), 6 puncte – 2 (1,7%)

copii, 7 puncte – 28 (24,3%) copii, 8 puncte – 53 (46,1%) copii, 9 puncte – 30 (26,1%) copii, iar un copil (0,9%) a fost apreciat cu 10 puncte la naștere (fig. 2.10.).

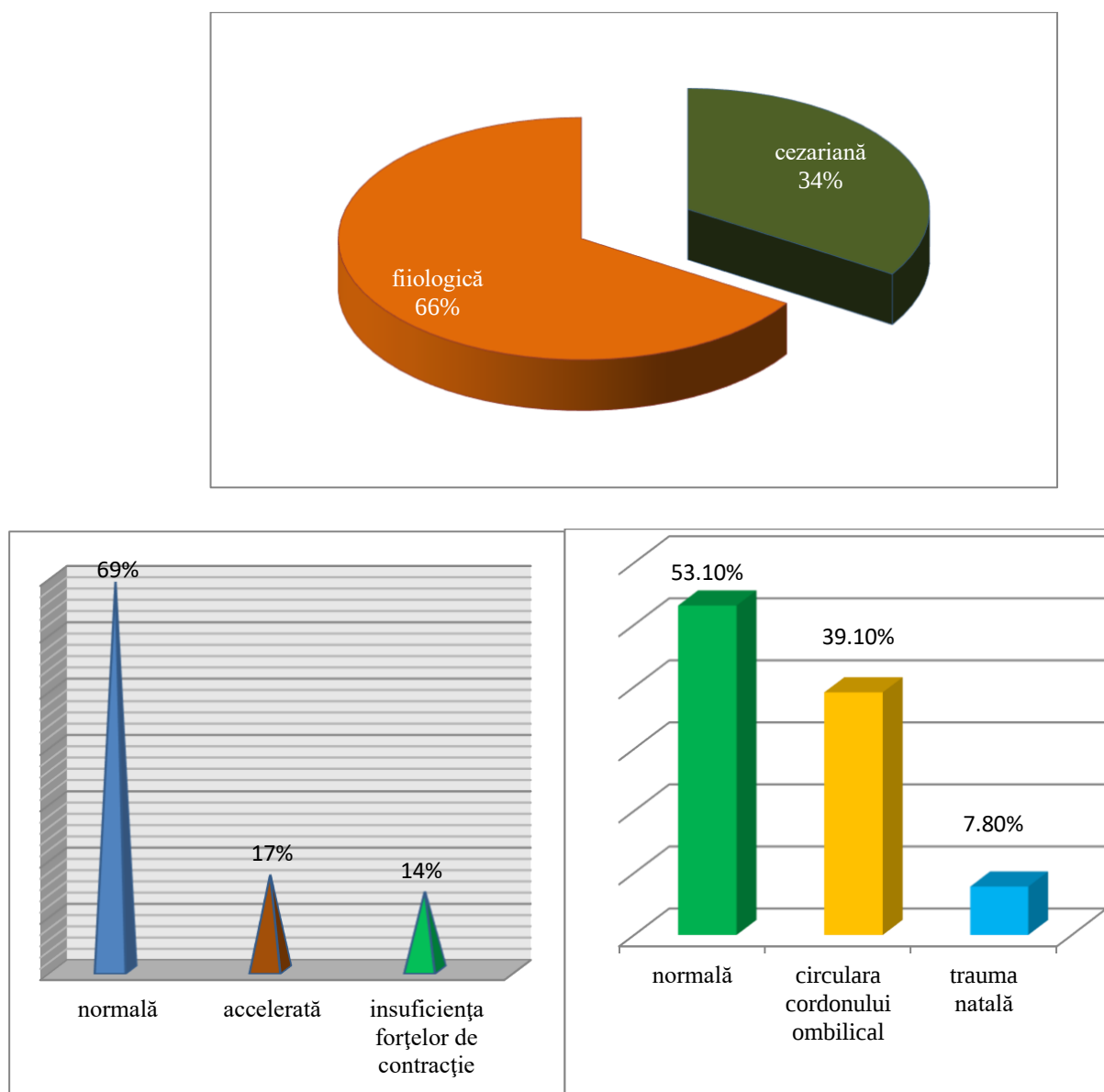


Fig. 2.10. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de evoluția nașterii

Cât privește dezvoltarea fizică și tipul de alimentație în primul an de viață, am constatat următoarele: normotrofi în primul an de viață au fost 87 (75,7%) din copii, 6 (5,2%) copii au avut hipotrofie de gradul I, iar 22 (19,1%) din copii – au fost paratrofi în primul an de viață.

Au primit alimentație artificială în primul an de viață 31 (27%) din copii. Alimentați natural < de 3 luni au fost - 21 (18,3%) copii, 3-6 luni – 8 (7%) copii, 6-12 luni – 4 (3,5%) copii, iar 51 (44,3%) copii au primit alimentație la sân > 12 luni (fig. 2.11.).

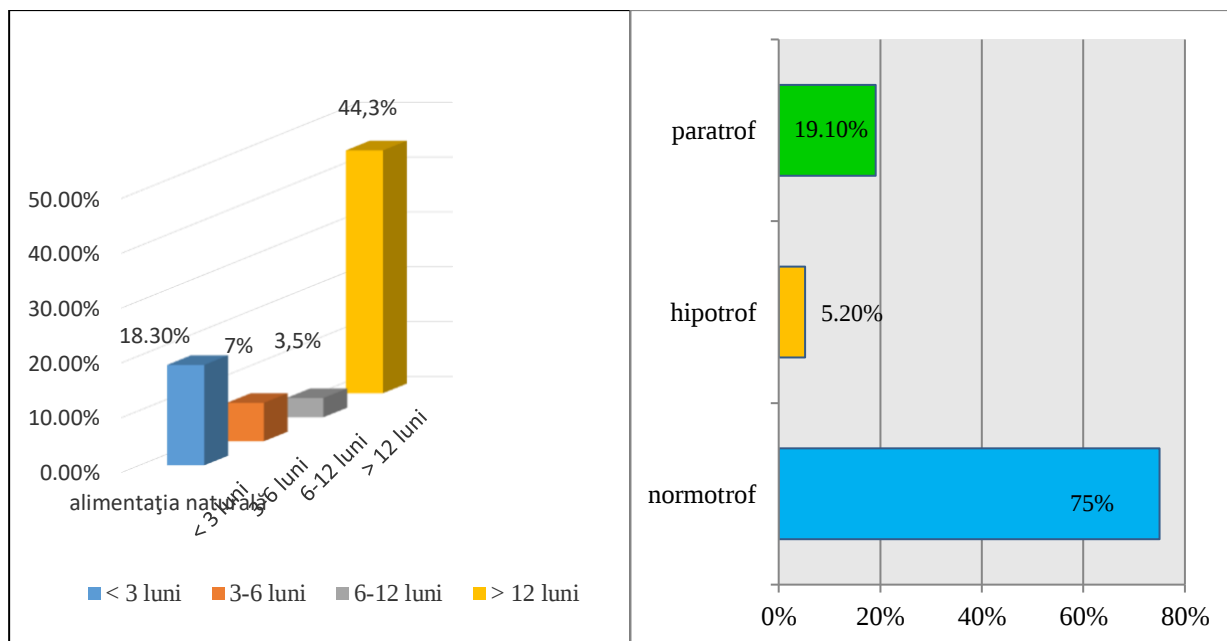


Fig. 2.11. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de alimentația și dezvoltarea fizică în primul an de viață

Caracteristica copiilor obezi

Copiii supraponderali ($n=36$) au avut o durată a acesteia de $24,3 \pm 2,24$ luni, iar copiii obezi au avut o durată de $36,2 \pm 2,61$ ($p < 0,001$) (tab.2.6).

Tabelul 2.6. Caracteristica copiilor incluși în cercetare în funcție de durata excesului ponderal

Durata excesului ponderal (luni)	Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m		
	36	24,3	2,24	44	36,2	2,61		

La majoritate copiilor din cercetare a fost înregistrată o anamneză agravată prin obezitate: prezența obezității în generația I de rudenie s-a constatat la 16 (13,9%) copii, generația II de rudenie - la 23 (23,5 %) copii, iar la 31 (27%) copii s-a înregistrat o anamneză agravată prin obezitate în ambele generații de rudenie. O anamneză neagravată prin obezitate au avut 41 (35,7%) din copii (tab. 2.7.).

Tab. 2.7. Caracteristica în funcție de anamneza heredocolaterală agravată prin obezitate

Anamneza heredocolaterală		Numărul absolut	Ponderea (%)
Obezitate	nimeni	41	35,7
	generația I	16	13,9
	generația II	27	23,5
	generația I, II	31	27

2.2. Metodologia studiului

Aprecierea datelor antropometrice

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 . Datele obținute la calcularea IMC au fost comparate cu harta centilelor, pentru vârstă, sex și înălțime.

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. Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016].

Tabelul 2.8. Clasificarea hipertensiunii arteriale la copii

Categorie	Vârsta 0-15 ani TAS/TAD	Vârsta >16 ani TAS/TAD
normală	< 90 th	130/85 mm/Hg
normal-inalta	$\geq 90^{th}$ < 95 th	130-139/85-89 mm/Hg
hipertensiune	$\geq 95^{th}$	$\geq 140/90$ mm/Hg
HTA stadiul I	95-99 th +5mm/Hg	140-159/90-99 mm/Hg
HTA stadiul II	99 th +5mm/Hg	160-179/100-109 mm/Hg
HSI	TAS $\geq 95^{th}$ și TAD<90 th	$\geq 140 < 90$ mm/Hg

Sursa: [Empar Lurbea et. al., 2016].

Notă: HTA – hipertensiune arterială, TAS – tensiunea arterială sistolică, TAD – tensiunea arterială diastolică, HSI - hipertensiune sistolica izolată

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 7⁰⁰ și 22⁰⁰) măsurările tensiunii arteriale s-au efectuat peste fiecare 15 min și la fiecare 30 min - în perioada nocturnă (22⁰⁰-7⁰⁰). 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” și laboratorul 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) - s-au apreciat prin metoda de spectrofotometrie enzimatică.

Marcherii proinflamatorii: TNF- α s-a apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR - metoda latex-imunoturbidimetrie. Adipokinele serice (leptina și adiponectina) - metoda ELISA. Insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

Homocisteina s-a apreciat prin metoda cromografie lichidiană cu schimb de ioni, iar adrenalina și noradrenalina în ser și urină - metoda fluorimetrică (fluorimetrul NPF-4 Hitachi). 25 hidroxitaminală D s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminescență (CLIA), microalbuminuria - prin metoda imunofermentativă (*Laboratorul Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2010. Ref Type: Catalog*).

Tabelul 2.9. Concentrația totală a homocisteinei în sânge ($\mu\text{mol/L}$) pe grupe de vârstă, sex etnie și rasă

Vârsta (ani)	băieți			fete		
	NHC	NHAA	MA	NHC	NHAA	MA
4-5	4.4	4.7	4.6	4.4	4.7	4.1
6-11	5.0	5.2	5.1	5.2	5.4	5.0
12-15	6.7	7.4	6.7	6.1	6.5	6.0
16-19	8.3	8.3	9.0	6.9	7.4	6.4

Notă: non-hispanic caucazian (NHC), non-hispanic afro-american (NHAA), mexican american (MA)

Sursa [269]

Determinarea afectării subclinice de organ

Inima (hipertrofia de ventricul stâng) rămâne până în prezent cea mai bine documentată formă de afectare a organelor țintă, cauzată de HTA la copii. Ecocardiografia este un instrument suficient de sensibil pentru a evalua prezența sau absența HVS, care poate fi apreciată prin calcularea masei ventriculului stâng și indicelui masei ventriculului stâng.

Masa ventriculului stâng s-a determinat prin măsurări ecografice a următorilor parametri: grosimea diastolică a septului interventricular (mm), grosimea diastolică a peretelui posterior (mm), diametrul telediastolic a ventriculului stâng (mm). Din aceste măsuri, masa ventriculară stângă s-a calculat cu ajutorul ecuației Devereux [270] și standardizată la înălțime ($m^{2.7}$) pentru a minimiza efectul schimbării în dimensiunea corpului în timpul copilăriei [Empar Lurbea et. al., 2016].

Ecuația Devereux: $MSV = 0.8 \cdot [1.04 \cdot (SIV + PPVS + DDVS)^3 - DDVS^3] + 0.6g$ /suprafață corporală, unde:

SIV - grosimea diastolică a septului interventricular (mm);

PPVS - grosimea diastolică a peretelui posterior (mm);

DDVS - diametrul telediastolic VS (mm).

Apoi s-a calculat indicele masei miocardului ventriculului stâng din raportul: masa ventriculului stâng (MVS)/(h) înălțimea ($m^{2.7}$) (Empar Lurbea et. al., 2016), iar valoarea indicelui masei miocardului ventriculului stâng s-a comparat cu tabelele percentilice. Conform recomandărilor ESC privind managementul valorilor înalte ale tensiunii arteriale la copii (anul 2016), hipertrofia ventriculară stângă s-a stabilit în cazul în care valorile indicelui masei miocardului ventriculului stâng raportat la înălțime $^{2.7}$ a fost $\geq 95^{th}$ în funcție de sex și vârstă [Empar Lurbea et. al., 2016].

Primele modificări morfologice ale peretelui arterial, îngroșarea complexului intimă-medie, pot fi identificate prin ultrasunete de înaltă rezoluție. Măsurările s-au efectuat cu ajutorul unui transductor liniar, într-o cameră liniștită, cu pacientul în decubit dorsal cu capul rotit la 45° spre partea opusă zonei examinate. Cu ajutorul acestei tehnici s-a pus în evidență la nivelul arterei carotide comune 2 linii hiperecogene paralele separate de un spațiu hipoecogen. Ele reprezintă interfața sânge-intimă și medie-advenție, în timp ce distanța dintre cele două linii reprezintă grosimea complexului intimă-medie. Măsurătorile s-au efectuat la 1 cm de bulbul carotidian, atât pentru peretele anterior, cât și pentru cel posterior arterial. S-au efectuat câte 5 determinări pentru fiecare perete arterial, atât pentru artera carotidă comună dreaptă cât și pentru cea stângă și s-a operat cu valoarea medie a măsurătorilor efectuate [Empar Lurbea et. al., 2016].

Proteinuria este un marker al afectării glomerulare în glomerulopatii primare și secundare. Totodată, aceasta poate crește ca urmare a valorilor elevate ale tensiunii arteriale. Un coeficient ridicat al excreției urinare de albumină sau proteine - semnifică o filtrare glomerulară afectată. Microalbuminuria (20-300mg/g creatinină, 2-30 mg/mmol creatinină, 30-300 mg/zi, 20-200 mg/min) prezice dezvoltarea nefropatiei diabetice, întrucât prezența proteinuriei cu semnificație clinică (>300 mg/zi) indică existența unui prejudiciu stabilit a parenchimului renal [Empar Lurbea et. al., 2016].

Tabelul 2.10. Criteriile de definiție a afectării de organ țintă

HVS	IMMVS sau GRPVS > 95 th după vârstă și sex
GICM	Grosimea intimei carotide medii $\geq$ 95 th după vârstă și sex
VUP	Viteza undei pulsului $\geq$ 95 th după vârstă și sex
Rinichi	Albuminuria (măsurată prin albumina urinară/coeficientul creatininei > 30 mg/g sau > 3 mg/mmol creatinină) sau proteinurie (măsurată prin albumina urinară/ coeficientul creatininei > 300 mg/g creatinină sau > 30 mg/mmol creatinină) sau cu excreție proteică urinară în 24 de ore (> 200 mg/m ² /zi)

Sursa: [Empar Lurbea et. al., 2016]

Notă: GICM - grosimea intimei carotide medii; HVS - hipertrofie ventriculară stângă; IMMVS - Indexul masei miocardului ventricular stâng; VUP - viteza undei pulsului; GRPVS - grosime relativă a peretelui VS.

Metode de analiză a rezultatelor obținute:

Rezultatele cercetărilor clinice, de laborator și instrumentale au fost incluse în fișele speciale ce conțin criteriile de apreciere ale sindroamelor clinice și de laborator.

Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție.

$$\frac{X}{Y} \cdot 10^n \quad (1),$$

unde:

X - eveniment

Y - mediu care a produs acest eveniment

10ⁿ - multiplicator

MEDIA PONDERATĂ

$$\bar{X}_{ap} = \frac{\sum xf}{\sum f(n)} \quad (2),$$

unde :

$\sum xf$ - suma produselor variantelor și frecvențelor

$\sum f(n)$ – numărul de observații

PROPORȚIA

$$\frac{X}{Y + X} * 100 \quad (3),$$

unde:

X - o parte din fenomen

Y + X - fenomen întreg

Veridicitatea indicatorilor se va determina prin calcularea erorilor standard.

EROAREA STANDARD PENTRU VALORILE RELATIVE

$$ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n}} \quad \text{sau} \quad ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n-1}} \quad n \leq 120 \quad (4),$$

unde:

ES - eroarea standard;

P_e - probabilitatea evenimentului

q_e - contraprobabilitatea evenimentului, $q = 100 - P$

n - numărul de observații

EROAREA STANDARD PENTRU VALORILE MEDII

$$ES_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}} \quad (5),$$

unde:

ES_M - eroarea standard

σ - abaterea standard

n - numărul observațiilor

COMPARAREA STATISTICĂ

$$t_{calc.} = \frac{D}{\sigma D} = \frac{|M_1| - |M_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (6),$$

unde:

t = testul de semnificație

D = diferența dintre valorile medii sau procentuale

σD = eroarea diferenței

Stabilim apoi valoarea lui "t tabelar" în felul următor: dacă numărul frecvențelor celor două eșantioane depășește suma de 120 atunci valoarea lui "t tabelar" o cunoaștem ca fiind 1,96 pentru un $p = 0,05$ (5%); 2,58 pentru un $p = 0,01$ (1%) sau 3,29 pentru un $p = 0,001$ (0,1%).

Dacă numărul însumat de frecvențe al celor două eșantioane ce se compară este mai mic de 120 de frecvențe, atunci valoarea lui "t tabelar" o citim în tabela testului t în gradul de libertate dat de numărul însumat de frecvențe minus 2

Gradul de libertate pentru două grupe de observație se determină după formula / 5 /:

$$\gamma = (n_1 + n_0) - 2 \quad (7),$$

unde:

γ – gradul de libertate

n_1 – numărului pacienților în lotul de studiu

n_0 – numărului pacienților în lotul de referință

Interpretarea s-a făcut în felul următor: dacă valoarea lui "t calculat" a fost mai mare decât valoarea lui "t tabelar" atunci diferența între cele două valori medii sau între cele două probabilități s-a considerat semnificativă din punct de vedere statistic.

"t calculat" > "t tabelar" = diferența **semnificativă** statistic. Dacă din contra, valoarea lui "t calculat" este mai mică decât valoarea lui "t tabelar", atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități, s-a considerat nesemnificativă din punct de vedere statistic.

"t calculat" < "t tabelar" = diferență **nesemnificativă**. Pentru exemplificare și verificare, în același timp, am luat aceleași exemple pe care le-am apreciat, sub aspectul semnificației diferenței și cu ajutorul erorii diferenței.

Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigații de laborator s-au utilizat indicatorul de corelație care ne-a permis stabilirea diferitor grade de corelație

Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine).

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \sum d_y^2}} \quad (8),$$

unde:

r_{xy} = coeficientul de corelație

$\sum d_x d_y$ = suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene (x și y) ce se corelează

$\sum d_x^2$ = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului x

$\sum d_y^2$ = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului y

În medicină, întâlnim de obicei valori ale coeficientului de corelație intermediare valorilor -1 și $+1$. Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene am utilizat următoarele CRITERII:

- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ denotă o corelație puternică;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ denotă o corelație medie între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ exprimă existența unei corelații slabe între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă. Cele două fenomene evoluează deci independent unul de altul.

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. S-a realizat un studiu de tip caz-control, care a inclus 115 copii cu hipertensiune arterială esențială, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani. Din copiii incluși în cercetare, 96 (83,5%) s-au adresat activ pentru valori majorate ale tensiunii arteriale, 15 (13%) au fost diagnosticați ca hipertensivi în timpul adresării pentru alte patologii, iar 4 (3,5%) din copii au fost diagnosticați în timpul unui control profilactic. Metode de cercetare au fost: istorice, clinice, paraclinice, de epidemiologie analitică și matematice.
2. Pentru estimarea pluridirecțională a factorilor de risc cu care se confruntă copilul hipertensiv, copiii incluși în cercetare au fost examinați conform unui chestionar special elaborat, care a inclus: ancheta factorilor de risc prenatali și ereditari, caracteristica medico-socială a familiilor, nocivitățile familiale, ancheta nutrițională. De rând cu factorii de risc tradiționali, de intenție novatoare pentru Republica Moldova a fost estimarea rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei în abordarea copilului hipertensiv.
3. Programul de examinare paraclinică a inclus: parametrii profilului lipidic, glucidic, unele adipokine (leptina, adiponectina), citokine proinflamatorii (TNF- α , hs-PCR), catecolaminele serice și urinare. Pentru diagnosticul la etape preclinice a afectării subclinice de organ s-a apreciat microalbuminuria, indicele intimei medii a carotidei, calculat indicile masei miocardului ventriculului stâng.

4. Analiza datelor s-a realizat utilizând programele Statistica 7.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigații de laborator s-au utilizat indicatorul de corelație care ne-a permite stabilirea diferitor grade de corelație.

3. ESTIMAREA PLURIDIRECȚIONALĂ A FACTORILOR DE RISC LA COPIII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ESENȚIALĂ

3.1. Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare

Studiul de tip caz – control a inclus 115 copii hipertensivi, cu vârsta 10-18 ani, care în dependență de IMC, s-au divizat astfel: lotul I - 35 copii hipertensivi normoponderali (HTA, NP), lotul II - 36 copii hipertensivi supraponderali (HTA, SP) și lotul III – 44 copii hipertensivi obezi (HTA, OB). Loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ în funcție de gen ($X^2=2,533$; $p>0.05$) (tab. 3.1).

Tabelul 3.1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de gen

Genul		Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44		X^2	p
		N	%	N	%	N	%		
sexul	masculin	24	68,6	21	58,3	33	75	2,533	>0.05
	feminin	11	31,4	15	41,7	11	25		

Pentru unii indicatori biochimici, pentru care nu sunt stabilite normative certe la copii, s-a selectat și un lot martor constituit din 35 copii normotensivi normoponderali (NN), de vârstă similară. Copiii HTA, NP au avut o durată a HTA de $7,2\pm 1,44$ luni, copiii HTA, SP au avut o durată a HTA de $6,9\pm 1,32$ luni, iar copiii HTA, OB au avut o durată a HTA de $7,4\pm 1,50$ luni, astfel că copiii din loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ în funcție de durata HTA ($p_{1,2,3}>0,05$). Comparând loturile de cercetare între ele am constatat că copiii, care au asociat la valorile majorate ale tensiunii arteriale și obezitatea, au avut o durată mai mare a HTA, față de copiii care au asociat supraponderabilitatea ($7,4\pm 1,50$ vs $6,9\pm 1,32$ luni; $p_{2,3}>0,05$) sau normoponderabilitatea ($7,4\pm 1,50$ vs $7,2\pm 1,44$ luni; $p_{1,3}>0,05$). Însă, aceste diferențe înregistrate, de asemenea, nu au avut veridicitate statistică (tab.3.2).

Tabel 3.2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata hipertensiunii arteriale (luni)

Durata HTA	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
	35	7,2	1,44	36	6,9	1,32	44	7,4	1,50		

Notă: $p_{1,2}>0,05$; $p_{1,3}>0,05$; $p_{2,3}>0,05$

Caracteristica medico-socială comparativă a familiilor

Cât privește nivelul de studii al părinților, în funcție de loturile cercetate, am constatat că numai 3 (8,6%) din tații copiilor hipertensivi normoponderali și 4 (11,4%) din mamele acestora au avut studii superioare, majoritatea din părinții acestora, atât mame cât și tați, au avut studii medii (n=31 (88,6%), fără studii a fost un singur tată (2,9%). În lotul copiilor hipertensivi supraponderali – 11 (30,6%) din tații și 18 (50,0%) din mamele acestora – au avut studii superioare; studii medii au avut 24 (66,7%) din tați și 27 (61,4%) din mame, iar fără studii au fost 2,8% din părinți. Tendințe similare s-au constatat și în lotul copiilor hipertensivi obezi (fără studii au fost 4,5% din părinți), majoritatea (n=27 (61,4%) din mame și n=28 (63,6%) - din tați) au avut studii medii și superioare (15 (34,1%) din mame și 14 (31,8%) din tați).

Au îmbrățișat diferite profesii intelectuale numai 2 (5,7%) din tați și 4 (11,4%) din mamele copiilor hipertensivi normoponderali; 8 (22,2%) din tați și 13 (36,1%) din mamele copiilor hipertensivi supraponderali și 9 (20,5%) din tați și 13 (29,5%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Activează în calitate de muncitor 28 (80%) din tați și 16 (45,7%) din mamele copiilor hipertensivi normoponderali, 24 (66,7%) din tați și 17 (47,2%) din mamele copiilor hipertensivi supraponderali și 28 (63,6%) din tați și 13 (29,5%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Nu au activat la momentul anchetei 5 (14,3%) din tații și 15 (42,9%) din mamele copiilor hipertensivi normoponderali, 4 (11,1%) din tați și 6 (16,7%) din mamele copiilor hipertensivi supraponderali, 7 (15,9%) din tați și 18 (40,9%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Însă, diferențe cu semnificație statistică semnificativă între loturi am obținut numai cu referire la studiile mamei ($X^2 = 14,65$; $p < 0,01$) și profesia acestora ($X^2 = 11,05$; $p < 0,05$) (tabelul 3.3.).

Tabelul 3.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de studiile și profesia părinților

Studiile și profesia părinților		Lotul I HTA, NP (N=35)		Lotul II HTA, SP (N=36)		Lotul III HTA, OB (N=44)		X^2	p
		N	%	N	%	N	%		
Studiile tatălui	fără studii medii superioare	1	2,9	1	2,8	2	4,5	7,29	>0,05
		31	88,6	24	66,7	28	63,6		
		3	8,6	11	30,6	14	31,8		
Studiile mamei	fără studii medii superioare	-	-	1	2,8	2	4,5	14,65	<0,01
		31	88,6	17	47,2	27	61,4		
		4	11,4	18	50	15	34,1		
Profesia tatălui	nu lucrează muncitor intelectual	5	14,3	4	11,1	7	15,9	4,74	>0,05
		28	80	24	66,7	28	63,6		
		2	5,7	8	22,2	9	20,5		
Profesia mamei	nu lucrează muncitor intelectual	15	42,9	6	16,7	18	40,9	11,05	<0,05
		16	45,7	17	47,2	13	29,5		
		4	11,4	13	36,1	13	29,5		

3.2 Estimarea impactului factorilor de risc prenatali și ereditari

S-a constatat că numai 30 (85,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 8 (22,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 3 (6,8%) din copiii hipertensivi obezi nu au o anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate. O anamneză agravată în generația I de rudenie prin obezitate au avut 8 (22,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 8 (18,3%) din copiii hipertensivi obezi. O anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în generația II de rudenie s-a înregistrat la 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 14 (31,8%) din copiii hipertensivi obezi, iar la 2 (5,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) din copiii supraponderali și la 19 (43,2%) din copiii hipertensivi obezi – s-a constatat o anamneză heredofamiliară agravată prin obezitate în ambele generații de rudenie. Diferențele înregistrate au avut semnificație statistică semnificativă ($\chi^2=58,98$; $p<0,001$). Cât privește anamneza heredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, moarte subită și diabet zaharat tip II – nu am evidențiat diferențe cu semnificație statistică semnificativă între loturile cercetate (pentru toate $>0,05$) (tab. 3.4.).

Tabelul 3.4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție anamneza heredocolaterală

		Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44		χ^2	p
		N	%	N	%	N	%		
IMA	nimeni	26	74,3	29	81	35	80	7,626	>0,05
	gen I			4	11	2	4,5		
	gen II	9	25,7	3	8,3	7	16		
HTA	nimeni	6	17,1	5	14	7	16	11,364	>0,05
	gen I	3	8,6	12	33	12	27		
	gen II	20	57,1	10	28	13	30		
	gen I și II	6	17,1	9	25	12	27		
AVC	nimeni	32	91,4	31	86	37	84	1,473	>0,05
	gen II	3	8,6	4	11	6	14		
	gen I și II			1	2,8	1	2,3		
Moartea subită	nimeni	35	100	33	92	43	98	8,335	>0,05
	gen I					1	2,3		
	gen II			3	8,3				
Obezitate	nimeni	30	85,7	8	22,2	3	6,8	58,98	<0,001
	gen I			8	22,2	8	18,2		
	gen II	3	8,6	10	27,8	14	31,8		
DZ	nimeni	27	77,1	26	72	23	52	11,117	>0,05
	gen I	1	2,9						
	gen II	4	11,4	9	25	16	36		
	gen I și II	3	8,6	1	2,8	5	11		

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare, în funcție de evoluția sarcinii, a fost fără semnificație statistică semnificativă, cu excepția erorilor de alimentație în perioada gravidității

($p < 0,01$), care s-au întâlnit mai frecvent la mamele copiilor, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării) (tab. 3.5.).

Tabelul 3.5. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția sarcinii

		Total 115 copii hipertensivi						X ²	p
		Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Toxicoză	nu	22	62,9	19	53	22	50	1,386	>0,05
	da	13	37,1	17	47	22	50		
Anemie	nu	19	54,3	18	50	19	43	0,988	> 0,05
	da	16	45,7	18	50	25	57		
HTA în sarcină	nu	34	97,1	33	92	40	91	1,324	>0,05
	da	1	2,9	3	8,3	4	9,1		
Iminență de avort	nu	23	65,7	20	56	27	61	0,766	>0,05
	da	12	34,3	16	44	17	39		
Acutizarea maladiilor cronice	nu	32	91,4	33	92	39	89	0,268	>0,05
	da	3	8,6	3	8,3	5	11		
Fumatul în timpul sarcinii	nu	35	100	35	97	41	93	2,776	>0,05
	da			1	2,8	3	6,8		
Erori în alimentația gravidei	nu	24	68,6	23	64	14	32	13,047	<0,01
	da	11	31,4	13	36	30	68		
DZ gestațional	nu	34	97,1	36	100	42	96	1,622	>0,05
	da	1	2,9			2	4,5		

Cât privește analiza comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția nașterii am constatat, că 4 (11,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 20 (55,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 15 (34,1%) din copiii hipertensivi obezi – s-au născut prin operație cezariană. Diferențele înregistrate între loturi au avut semnificație statistică ($x^2=15,419$; $p < 0,001$). Insuficiența forțelor de contracție în naștere s-a înregistrat la 5 (14,3%) din mamele copiilor hipertensivi normoponderali, 3 (8,3%) din mamele copiilor hipertensivi supraponderali și la 8 (18%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Însă aceste diferențe nu au avut și veridicitate statistică ($x^2=3,894$; $p > 0,05$). S-au născut cu circulara cordonului ombilical în jurul gâtului 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 16 (44,4%) din copiii hipertensivi supraponderali și 20 (45,5%) din copiii hipertensivi normoponderali. Diferențele, de asemenea, nu au avut veridicitate statistică semnificativă ($x^2=3,811$; $p > 0,05$). Tendințe similare s-au obținut și cu referire la caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de trauma suportată în naștere ($x^2=1,974$; $p > 0,05$). A suportat traumă natală un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi.

Majoritatea copiilor din cercetare s-au născut la termen. Prematuri s-au născut 7 (20%) din copiii hipertensivi normoponderali, 5 (14%) din copiii hipertensivi supraponderali și 8 (18%) din copiii hipertensivi obezi. Postmatur s-a născut un singur copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,3%) hipertensiv obez ($\chi^2=2,353$; $p>0,05$)(tab. 3.6.).

Tabelul 3.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția

			Total 115 copii hipertensivi						X ²	p	
			Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44				
			N	%	N	%	N	%			
Evoluția nașterii	la termen		27	77,1	28	78	35	80	2,353	>0,05	
	prematur		7	20	5	14	8	18			
	suprapurtat		1	2,9	3	8,3	1	2,3			
	cezariană		4	11,4	20	56	15	34			
	fiziologică		31	88,6	16	44	29	66	15,419	<0,001	
	normală		22	62,9	29	81	28	64			
	accelerată		8	22,9	4	11	8	18			
	insuficiența forțelor de contracție		5	14,3	3	8,3	8	18			
	circularea cordonului ombilical		nu	26	74,3	20	55,6	24	54,5	3,811	>0,05
			da	9	25,7	16	44,4	20	45,5		
	traumă natală		nu	34	97,1	33	91,7	39	88,6	1,974	>0,05
			da	1	2,9	3	8,3	5	11,4		
	scorul Apgar		5					1	2,3	7,476	>0,05
			6			1	2,8	1	2,3		
			7	7	20	8	22,2	13	29,5		
8			17	48,6	15	41,7	21	47,7			
9			11	31,4	11	30,6	8	18,2			
10					1	2,8					

La analiza dezvoltării fizice în primul an de viață am constatat că normotrofi în primul an de viață au fost 32 (91,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 26 (72,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 29 (65,9%) din cei hipertensivi obezi. Numai 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal și 2 (4,5%) din copiii hipertensivi obezi au avut hipotrofie gr.I. Paratrofi au fost 9 (25%) din copiii hipertensivi supraponderali și 13 (29,5%) din copiii hipertensivi obezi. Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică semnificativă ($\chi^2=12,802$; $p<0,01$) (tab.3.7).

Au primit o alimentație artificială de la naștere 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 7 (19,4%) din copiii hipertensivi supraponderali și 15 (34,1%) din copiii

hipertensivi obezi. Au fost alimentați natural, însă, cu o durată < de 3 luni – 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi; 3-6 luni au fost alimentați la piept 2 (5,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 6 (13,6%) din copiii hipertensivi obezi; 6-12 luni a primit alimentație naturală un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 2 (5,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și un (2,3%) copil hipertensiv obez. Majoritatea copiilor, însă, au fost alimentați natural > de 12 luni: 22 (62,9%) din copiii hipertensivi normoponderali, 12 (33,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 17 (38,6%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele constatate au avut veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2=20,872$; $p<0,01$) (tab. 3.7.).

Tabelul 3.7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de alimentația și dezvoltarea în primul an de viață

		Total 115 copii hipertensivi						X ²	p
		Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
dezvoltarea fizică în 1 an de viață	normotrof	32	91,4	26	72,2	29	65,9	12,802	<0,01
	hipotrofie	3	8,6	1	2,8	2	4,5		
	paratrofie			9	25	13	29,5		
alimentația naturală	nu	9	25,7	7	19,4	15	34,1	20,872	<0,01
	< 3 luni	3	8,6	13	36,1	5	11,4		
	3-6 luni			2	5,6	6	13,6		
	6-12 luni	1	2,9	2	5,6	1	2,3		
	>12 luni	22	62,9	12	33,3	17	38,6		

3.3. Analiza factorilor de risc tradiționali

Nocivitățile familiale

Deși fără veridicitate statistică semnificativă ($X^2=2,03$; $p>0,05$) între loturile de cercetare, mai frecvent impactul climatului psihologic nefavorabil în familie asupra valorilor tensionale, a fost observat la copiii hipertensivi normoponderali ($n=12$; 34,3%), față de copiii hipertensivi supraponderali ($n=10$; 27,8%) și hipertensivi obezi ($n=13$; 29,5). Nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică semnificativă între loturile cercetate nici în funcție de climatul psihologic la școală ($X^2=1,67$; $p>0,05$): nefavorabil, condiționat de diferite conflicte cu profesorii, colegii de clasă – s-a raportat în 9 (25,7%) cazuri la copiii hipertensivi normoponderali, în 5 (13,9%) cazuri la copiii hipertensivi supraponderali și în 9 (20,5%) cazuri la copiii hipertensivi obezi (tabel 3.8.).

Tabelul 3.8. Caracteristica comparativă a loturilor în funcție de prezența stresului cronic

Variabile	Lotul I	Lotul II	Lotul III	X^2	p
-----------	---------	----------	-----------	-------	---

		Hipertensivi Normoponderali N=35		Hipertensivi Supraponderali N=36		Hipertensiv Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Climatul psihologic în familie	necunoscut	1	2,9	4	11,1	3	6,8	2,03	>0,05
	satisfăcător	22	62,9	22	61,1	28	63,6		
	nesatisfăcător	12	34,3	10	27,8	13	29,5		
Climatul psihologic în școală	nefavorabil	9	25,7	5	13,9	9	20,5	1,67	>0,05
	favorabil	21	60	24	66,7	28	63,6		
	necunoscut	5	14,3	7	19,4	7	15,9		

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nocivitățile familiare, cum ar fi consumul de alcool ($X^2=5,29$; $p>0,05$) și fumatul ($X^2=10,39$; $p>0,05$), nu a evidențiat, de asemenea, diferențe cu semnificație statistică. Fumatul pasiv a fost înregistrat în 3 (8,6%) din familiile copiilor hipertensivi normoponderali, într-o familie (2,8%) a copilului hipertensiv supraponderal și într-o familie (2,3%) a copilului hipertensiv obez. Fumatul activ se practică de către 5 (14,3%) copii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) copii hipertensivi supraponderali și 7 (15,9%) copii hipertensivi obezi (tabelul 3.9.)

Au încercat alcool 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 1 (2,9%) din cei hipertensivi normoponderali. Au recunoscut că consumă frecvent alcool un (2,3%) copil hipertensiv obez, 2 (5,6%) copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal. Se obișnuiește consumul de alcool în familiile a 10 (22,8%) din copiii hipertensivi obezi, în 5 (13,9%) din familiile copiilor hipertensivi supraponderali și în 5 (14,3%) din familiile copiilor hipertensivi normoponderali (tabelul 3.9.).

Tabelul 3.9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nocivitățile familiale

	Lotul I HTA, NP N=35	Lotul II HTA, SP N=35	Lotul III HTA, OB N=44	X^2	p
--	----------------------------	-----------------------------	------------------------------	-------	---

		N	%	N	%	N	%		
fumat	nimeni	19	54,3	19	52,8	20	45,5	10,39	>0,05
	părinții			1	2,8	1	2,3		
	alte persoane, care locuiesc cu copilul	3	8,6						
	fumează copilul	5	14,3	6	16,7	7	15,9		
	copilul a încercat să fumeze			1	2,8	2	4,5		
abuz de alcool	nimeni	28	80	26	72,2	28	63,6	5,29	>0,05
	părinții	4	11,4	5	13,9	9	20,5		
	alte persoane, care locuiesc cu copilul	1	2,9			1	2,3		
	copilul frecvent	1	2,9	2	5,6	1	2,3		
	copilul a încercat alcool	1	2,9	3	8,3	5	11,4		

Marea majoritate a copiilor hipertensivi din categoria celor supraponderali, cât și a celor obezi preferă un mod de viață sedentar și moderat sedentar: 15 (41,7%) din copiii supraponderali și 15 (34,1%) din copiii obezi practică mers activ > de 30 min zilnic, însă postează în fața televizorului, calculatorului > 2 ore; iar 14 (38,9%) din copiii supraponderali și 15 (34,1%) din cei obezi – practică mers activ > de 30 minute în zi și postează în fața televizorului sau calculatorului > de 2 ore. Cât privește copiii hipertensivi normoponderali 14 (40%) dintre aceștia sunt moderat activi, iar 5 (14,3%) – sedentari, ceea ce plasează acești copiii în grupul de risc pentru dezvoltarea excesului ponderal. Este îngrijorător și faptul că numai 2 (5,6%) din copiii supraponderali, 2 (4,5%) din cei obezi și un copil (2,9%) normoponderal - preferă modul activ de petrecere a timpului liber. Aceste diferențe înregistrate între loturi au fost cu semnificație statistică semnificativă ($\chi^2=28,77$; $p<0,001$) (tab.3.10).

Tabelul 3.10. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea timpului liber

	Lotul I Hipertensivi	Lotul II Hipertensivi	Lotul III Hipertensiv	X ²	p
--	-------------------------	--------------------------	--------------------------	----------------	---

	Normoponderali N=35		Supraponderali N=36		Obezi N=44			
	N	%	N	%	N	%		
activ	1	2,9	2	5,6	2	4,5	28,77	<0,001
moderat activ	15	42,9	5	13,9	1	2,3		
moderat sedentar	14	40	15	41,7	15	34,1		
sedentar	5	14,3	14	38,9	26	59,1		

Notă:

- activ - frecventarea secțiilor sportive, în fața calculatorului, televizorului < 2 ore
- moderat activ - sport ne profesional sau alte activități dinamice, în fața calculatorului, televizorului < 2 ore
- moderat sedentar – mers activ mai mult de 30 min zilnic, în fața calculatorului, televizorului > 2 ore
- sedentar - mers activ mai puțin de 30 min zilnic, în fața calculatorului, televizorului > 2 ore

Practică regulat gimnastica matinală numai 14 (12,2%) din copii, marea majoritate a copiilor din cercetare (n=101; 87,8%) nu au această obișnuință sănătoasă ($\chi^2=21,67$; $p<0,05$) (fig.3.1).

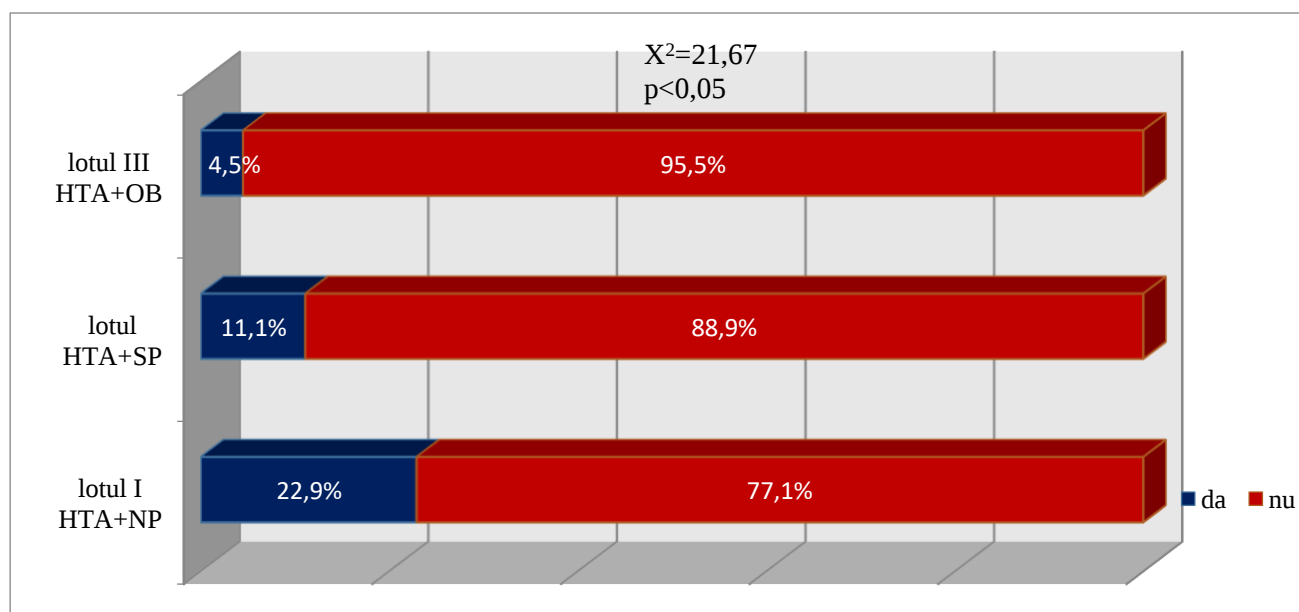


Fig. 3.1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de practicarea gimnasticii matinale

Cultura de alimentare în familie

Respectă regimul alimentat corespunzător vârstei numai 3 (8,8%) din copiii hipertensivi normoponderali și 3 (8,3%) din copii hipertensivi supraponderali. Se alimentează de 1-2 ori în zi,

însă cu produse recomandabile 11 (31,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) din copiii hipertensivi supraponderali și 7 (15,9%) din copiii hipertensivi obezi. Consumă preferabil produse de tip fast-food – 15 (42,9%) din copiii hipertensivi normoponderali, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și 10 (22,7%) din copiii hipertensivi obezi. Se încalcă regimul alimentar și se consumă produse de fast-food de către 6 (17,1%) din copiii hipertensivi normoponderali, 14 (38,9%) din copiii hipertensivi supraponderali și 27 (61,4%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele înregistrate între loturi au fost cu semnificație statistică semnificativă ($\chi^2=18,33$; $p<0,01$) (fig.3.2.).

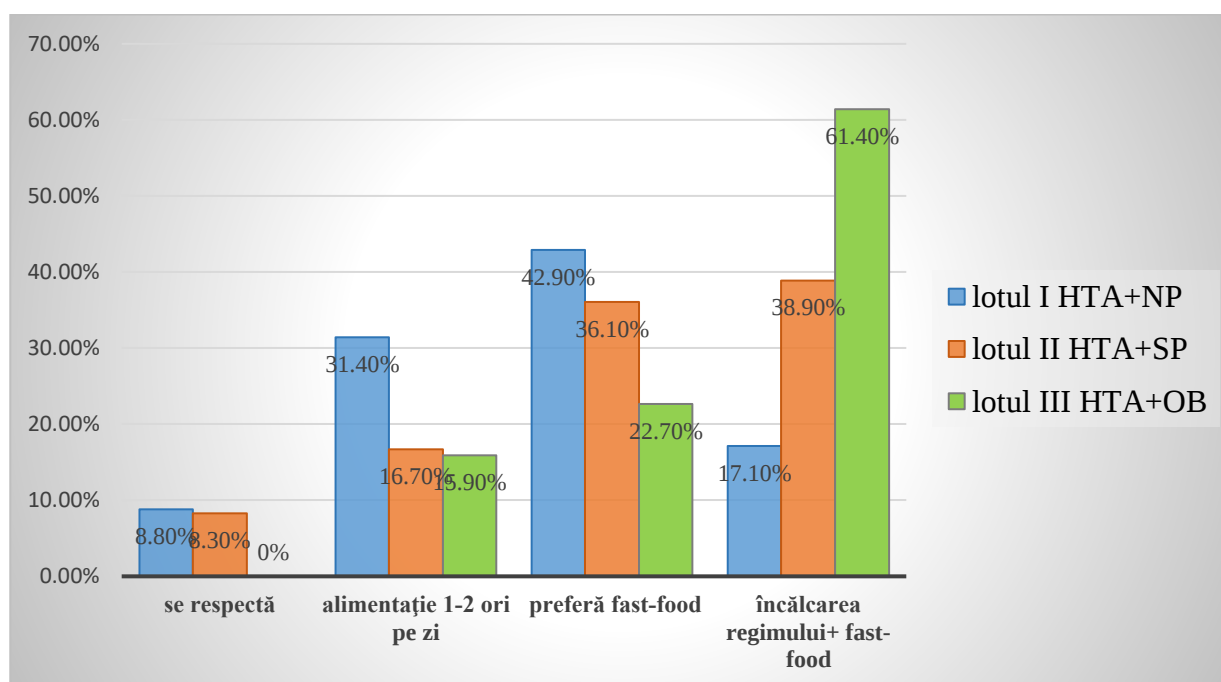


Fig.3.2. Respectarea regimului alimentar în funcție de loturile de cercetare

În familiile copiilor incluși în cercetare se consumă produse sărate și moderat sărate, numai 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 4 (11,1%) din copiii hipertensivi supraponderali – consumă produse nesărate. Consumă produse moderat sărate 23 (65,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 21 (58,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 19 (43,2%) din copiii hipertensivi obezi. Consumă produse sărate 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 11 (30,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 25 (56,8%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele înregistrate au fost semnificativ statistice ($\chi^2=12,25$; $p<0,001$) (tab. 3.11.).

Tabelul 3.11. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de sare

Categorie	Lotul I	Lotul II	Lotul III	X ²	p
-----------	---------	----------	-----------	----------------	---

		Hipertensivi Normoponderali N=35		Hipertensivi Supraponderali N=35		Hipertensiv Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
	puțin sărat	3	8,6	4	11,1	0	0%	12,25	<0,001
	moderat sărat	23	65,7	21	58,3	19	43,2		
	sărat	9	25,7	11	30,6	25	56,8		

Notă:

- puțin sărat - se adaugă puțină sare în timpul preparării bucatelor
- moderat sărat - se adaugă sare în bucatele deja pregătite în timpul consumului
- pe lângă adausul de sare în bucatele deja pregătite se dă preferință bucatelor sărate (murături, pește sărat, marinat etc.)

Au dat preferință grăsimilor vegetale numai 5 (14,3%) din copiii hipertensivi normoponderali, 2 (5,6%) din copiii hipertensivi supraponderali. Majoritate copiilor incluși în cercetare au dat preferință grăsimilor animaliere: 20 (57,1%) din copiii hipertensivi normoponderali 18 (50,0%) din copiii hipertensivi supraponderali, și 15 (34,1%) – din copiii hipertensivi obezi. O alimentație cu grăsimi mixte a fost raportată la 10 (28,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 16 (44,4%) din copii hipertensivi supraponderali și la 29 (65,9%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele înregistrate au avut veridicitate statistică semnificativă $\chi^2=15,78$; $p<0,05$)(fig. 3.3.).

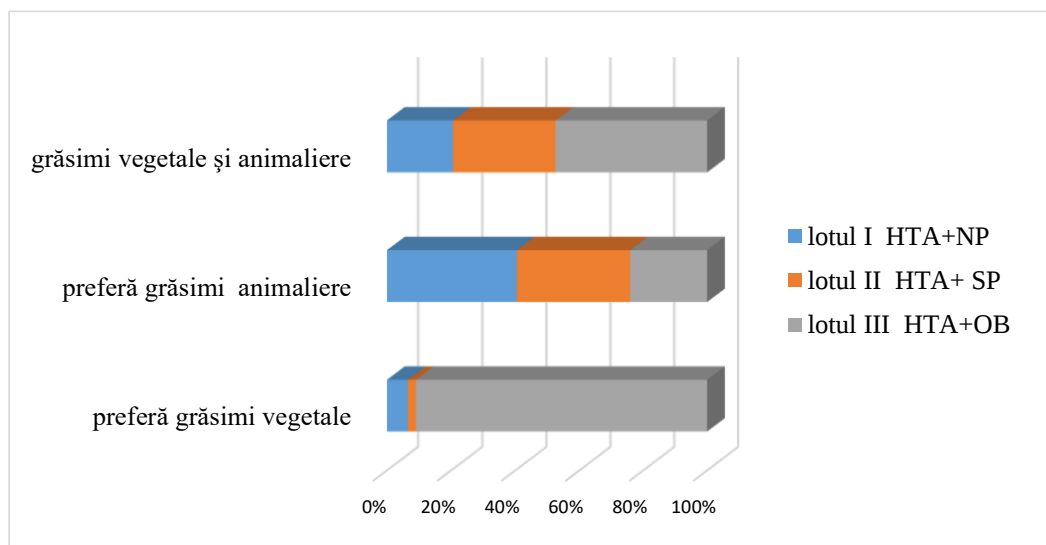


Fig.3.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de grăsimi

Consumă glucide ușor asimilabile zilnic 9 (25,7%) din copii hipertensivi normoponderali, 20 (55,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 32 (72,7%) din copiii hipertensivi obezi. Consumă aceste produse de 1-2 ori pe săptămână 21 (60%) din copii hipertensivi normoponderali, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și 32 (72,7%) din copiii hipertensivi obezi. Nu consumă glucide ușor asimilabile numai 5 (14,3%) din copiii hipertensivi normoponderali, 3 (8,3%) din copiii

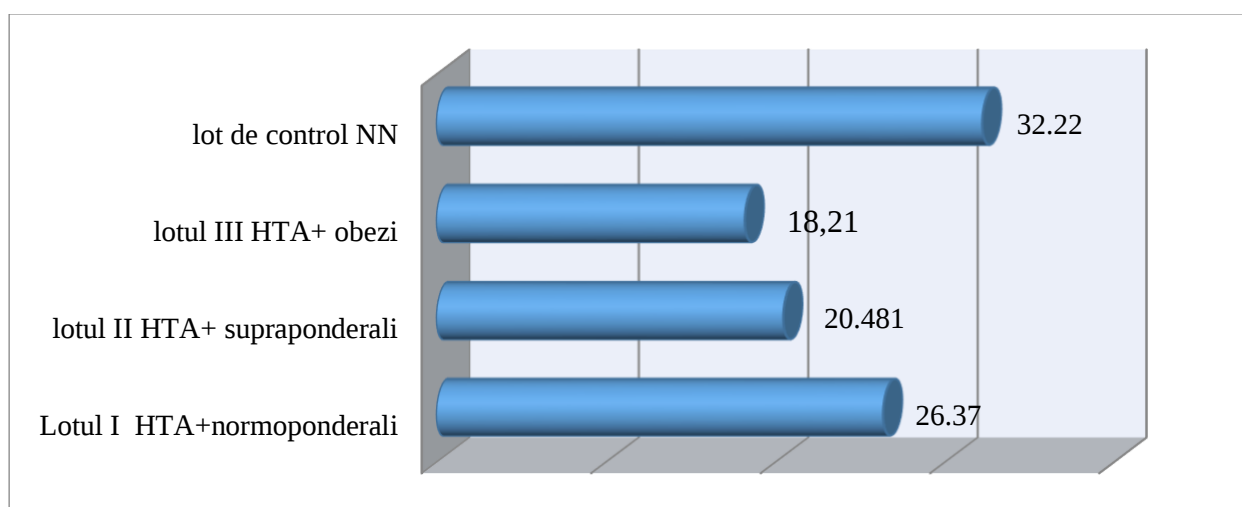
hipertensivi supraponderali și 3 (6,8%) din copiii hipertensivi obezi. Diferențele înregistrate între loturi au avut semnificație statistică semnificativă ($\chi^2=17,581$; $p<0,01$) (tab.3.12.).

Tabelul 3.12. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de glucide

		Total 115 copiii hipertensivi						X ²	p
		Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=35		Lotul III Hipertensiv Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
consum de glucide ușor asimilabile	nu preferă	5	14,3	3	8,3	3	6,8	17,581	<0,01
	1-2 ori pe săptămână	21	60	13	36,1	9	20,5		
	zilnic	9	25,7	20	55,6	32	72,7		

3.4. Studiarea rolului hipovitaminozei D în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Un nivel seric scăzut, în raport cu lotul martor, al 25-OH vitaminei D s-a constatat în toate loturile de cercetare. Însă cele mai mici valori ale 25-OH vitaminei D, în raport cu loturi martor, au fost înregistrate la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($18,21 \pm 0,835$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p<0,001$) sau supraponderabilitatea ($20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p<0,001$), precum și față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali ($26,37 \pm 1,06$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p<0,001$). Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică. Însă copiii hipertensivi supraponderali nu s-au deosebit semnificativ față de copiii obezi după nivelul seric al 25-OH vitaminei D ($20,5 \pm 0,96$ vs $18,21 \pm 0,835$ ng/mL; $p>0,05$) (Fig.3.4).



Notă

p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Fig. 3.4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul 25-OH vitaminei D

Dintre corelațiile cu semnificație statistică ale 25-OH vitaminei D urmărite menționăm o corelație pozitivă a acesteia cu adiponectina serică ($r=0,29$; $p<0,01$) și negativă cu colesterolul total ($r=-0,29$; $p<0,01$), LDL-C ($r=-0,22$; $p<0,01$), leptina serică ($r=-0,40$; $p<0,01$), markerii proinflamatorii (TNF α : $r=-0,20$; $p<0,05$ și respectiv PCR hs: $r=-0,38$; $p<0,01$) și catecolaminele serice (noradrenalina $r=-0,26$; $p<0,01$) și urinare (noradrenalina: $r=-0,16$; $p<0,05$). Prezintă interes și corelația negativă a 25-OH vitaminei D cu homocisteina serică ($r=-0,40$; $p<0,01$) (fig. 3.5.).

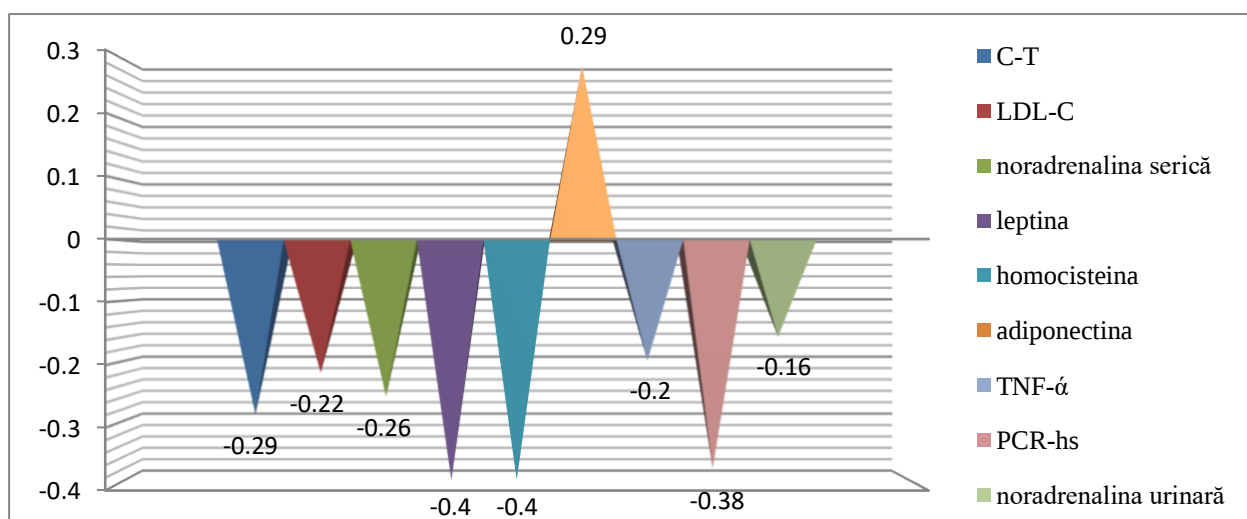
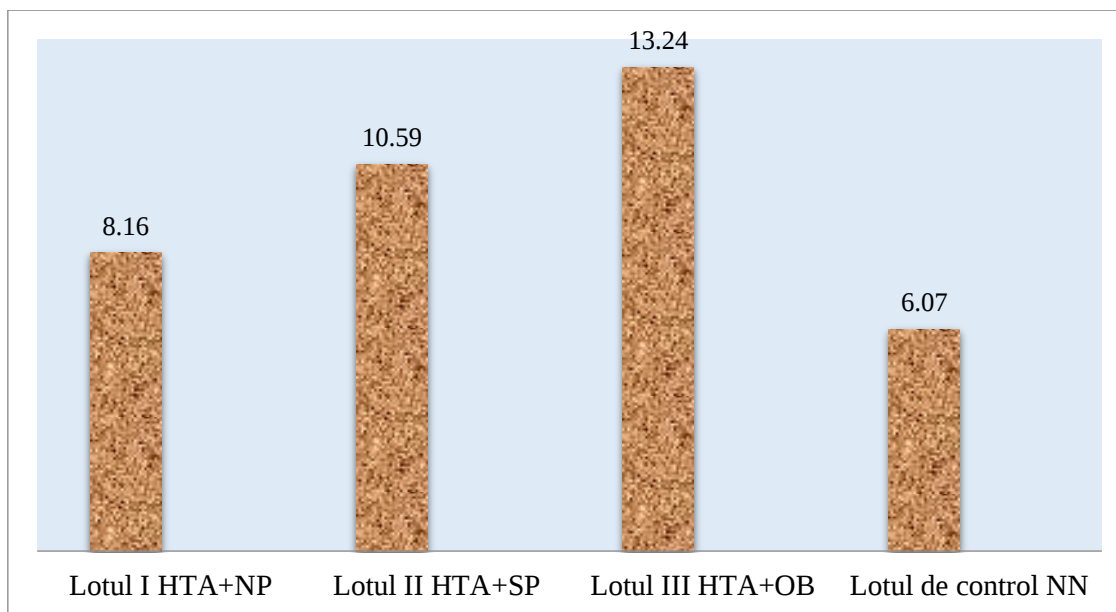


Fig. 3.5. Corelațiile cu semnificație statistică ale vitaminei D

3.5. Estimarea rolului homocisteinei în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Valorile serice ale homocisteinei au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile de cercetare, ceea ce indică asupra faptului că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea, atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității. Însă, cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, ale homocisteinei s-au înregistrat la copiii, care au asociat 2 factori de risc - hipertensiunea arterială și obezitatea ($13,24\pm0,89$ vs $6,1\pm0,23$ mol/L; $p<0,001$). Un nivel intermediar al homocisteinei s-a înregistrat la copiii hipertensivi supraponderali ($10,59\pm0,70$ vs $6,1\pm0,23$ mol/L; $p<0,001$), iar cele mai mici valori ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, au fost înregistrate la copiii care au avut un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali) ($8,16\pm0,54$ vs $6,1\pm0,23$ mol/L; $p<0,001$) (fig. 3.6.).



Notă:

p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,05

Fig. 3.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al homocisteinei (mol/L)

Nivelul homocisteinei serice s-a corelat pozitiv cu valorile LDL-C ($r=0,29$; $p<0,01$), insulina serică ($r=0,18$; $p<0,05$), noradrenalina serică ($r=0,19$; $p<0,05$), leptina serică ($r=0,25$; $p<0,01$) și valorile microalbuminuriei ($r=0,21$; $p<0,01$) (Fig. 3.7.). Totodată, homocisteina serică s-a corelat negativ cu HDL-C ($r=-0,16$; $p<0,01$), adiponectina serică ($r=-0,22$; $p<0,01$) și 25 - OH vitamina D ($r=-0,40$; $p<0,01$) (Fig.3.7.).

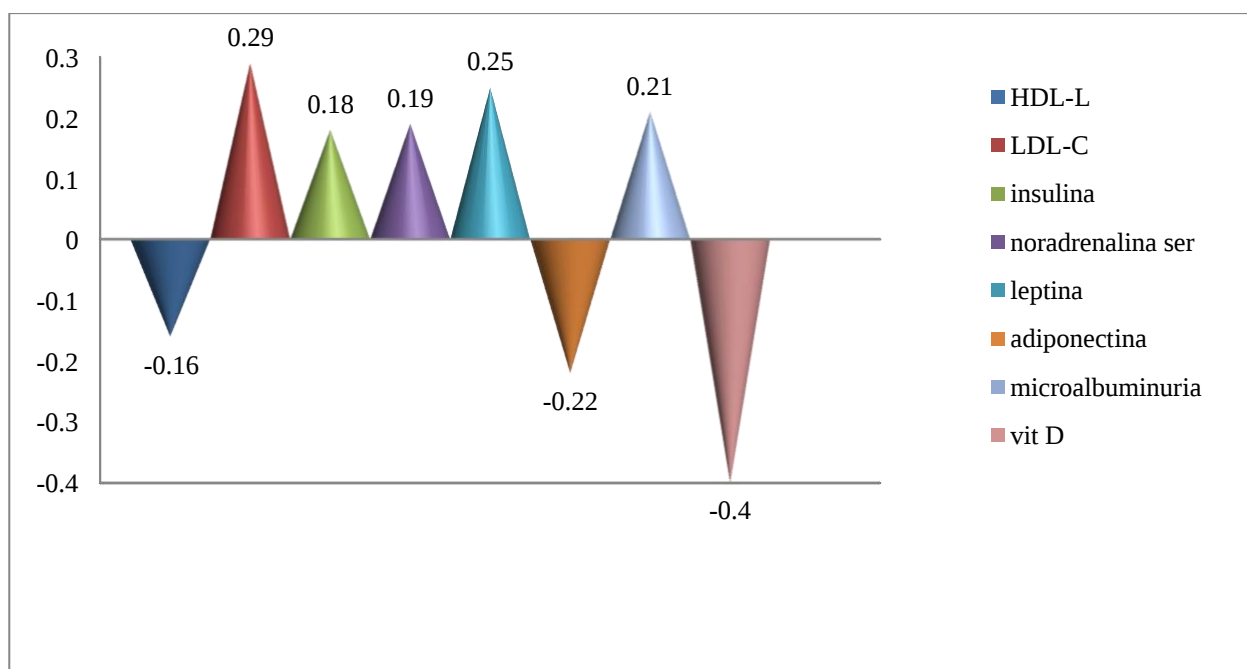


Fig. 3.7. Corelațiile cu semnificație statistică ale homocisteinei serice

Discutii:

Hipertensiunea arterială (HTA) esențială constituie o patologie multifactorială, care își poate avea rădăcinile în copilărie. Unii din factorii de risc pot fi prezenți încă din perioada intrauterină, alții apar în copilărie și evoluează astfel încât se mențin pe tot parcursul vieții. Prin urmare, perioada copilăriei este ținta de acțiune a factorilor de risc cu determinism hipertensiv. Totodată, cercetările din ultimul deceniu sunt axate pe identificarea factorilor noi de risc, care să diagnostiche HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie.

În acest capitol sunt analizați factorii de risc tradiționali ai HTA esențiale la copii, precum și rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinемiei în abordarea copilului hipertensiv.

O analiză a tendințelor HTA la nivel mondial, a arătat că valorile medii ale TA au scăzut semnificativ în țările cu venituri ridicate (între 13-19%), însă au crescut în țările cu venituri mici (peste 35%) [50]. Aceste constatări subliniază efectul statutului socioeconomic asupra valorilor tensionale. Din aceste considerente ne-am propus să analizăm caracteristica medico-socială a familiilor copiilor incluși în cercetare. Am constatat că numai 3 (8,6%) din tații copiilor hipertensivi normoponderali și 4 (11,4%) din mamele acestora au avut studii superioare, majoritatea din părinții acestora, atât mame cât și tați, au avut studii medii (n=31 (88,6%), fără studii a fost un singur tată (2,9%). În lotul copiilor hipertensivi supraponderali – 11 (30,6%) din tații și 18 (50,0%) din mamele acestora – au avut studii superioare; studii medii au avut 24 (66,7%) din tați și 27 (61,4%) din mame,

iar fără studii au fost 2,8% din părinți. Tendințe similare s-au constatat și în lotul copiilor hipertensivi obezi (fără studii au fost 4,5% din părinți), majoritatea (n=27; 61,4% - din mame și n=28; 63,6% - din tați) au avut studii medii și superioare (15 (34,1%) din mame și 14 (31,8%) din tați). Au avut diferite profesii intelectuale numai 2 (5,7%) din tați și 4 (11,4%) din mamele copiilor hipertensivi normoponderali; 8 (22,2%) din tați și 13 (36,1%) din mamele copiilor hipertensivi supraponderali și 9 (20,5%) din tați și 13 (29,5%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Activează în calitate de muncitor 28 (80%) din tați și 16 (45,7%) din mamele copiilor hipertensivi normoponderali, 24 (66,7%) din tați și 17 (47,2%) din mamele copiilor hipertensivi supraponderali și 28 (63,6%) din tați și 13 (29,5%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Nu au activat la momentul anchetei 5 (14,3%) din tații și 15 (42,9%) din mamele copiilor hipertensivi normoponderali, 4 (11,1%) din tați și 6 (16,7%) din mamele copiilor hipertensivi supraponderali, 7 (15,9%) din tați și 18 (40,9%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Însă, diferențe cu semnificație statistică semnificativă între loturi am obținut numai cu referire la studiile mamei ($X^2 = 14,65$; $p < 0,01$) și profesia acestora ($X^2 = 11,05$; $p < 0,05$)

Totodată, epidemia de obezitate, consemnată la nivel mondial, inclusiv și la copii face plauzibilă creșterea în plus a ratelor de prevalență a HTA. Într-un studiu realizat de Genovesi și colegii săi HTA s-a diagnosticat la 1,4% din copiii cu greutatea normală, la 7,1% din copiii supraponderali și la 25% din categoria celor obezi [63]. Riscul relativ pentru realizarea HTA pentru pacienții supraponderali a fost de 3.26 (CI: 2.5-4.2) [64], bazat pe un model de regresie multiplă, în afară de sex, IMC a fost cel mai puternic factor determinant al copilului hipertensiv [54]. Untr-un alt studiu la care au participat 57.915 copiii, cu vârsta 6-18 ani, s-a raportat o prevalență a HTA la copiii cu supraponderabilitate și obezitate între 27 și 47%, în funcție de valorile de referință diferite [65]. Datele studiului efectuat de Zang și Wang pe un număr de 8568 elevi cu vârste între 7 – 18 ani au arătat că, atât valorile TAS, cât și ale TAD au crescut progresiv cu vârsta. Prevalența HTA a fost de 24,07% pentru băieți și 22,36% pentru fete cu o prevalență a supraponderalității și obezitității în cele două grupuri de 14,31% [66]. De fapt, OMS consideră că prevalența obezitității atinge pragul epidemiei, iar această creștere este legată, pe de o parte, de schimbările aduse modului de viață, schimbări care facilitează sedentarismul și creșterea în greutate, și, pe de altă parte, de factorii genetici individuali, sau de grup etnic [121,122]. Sedentarismul în rândul copiilor reprezintă o problemă importantă în toate regiunile lumii. La nivel global, 81% dintre copiii cu vârste cuprinse între 11 și 17 ani nu respectă recomandările OMS de 60 de minute de activitate fizică pe zi. Fetele (84%) au fost mai puțin active, decât băieții (78%) (OMS 2014) [123]. Hipodinamia reprezintă o condiție dezavantajoasă de realizare a efectelor metabolice și funcționale ale catecolaminelor, orientând spre vasoconstricție (în hipodinamie crește densitatea receptorilor α -adrenergici),

agregarea plachetară, creșterea neadecvată a minut – volumului în raport cu necesitățile organismului și cu diminuarea metaboliților vasodilatatori (acid lactic, piruvic), în primul rând, de origine musculo-scheletică [124]. În cercetarea noastră 26 (59,1%) din copiii obezi hipertensivi, 14 (38,9%) din copiii supraponderali hipertensivi, precum și 5 (14,3%) din copiii normoponderali hipertensivi au fost sedentari (*mers activ zilnic < de 30 de minute, petrec timpul în fața calculatorului/televizorului > 2 ore pe zi*). Este îngrijorător și faptul că numai 2 (5,6%) din copiii supraponderali, 2 (4,5%) din cei obezi și un copil (2,9%) normoponderal - preferă modul activ de petrecere a timpului liber. Practică regulat gimnastica matinală numai 14 (12,2%) din copiii incluși în cercetare. În consonanță cu acest fapt și încărcările neuropsihice au devenit o normă a vieții contemporane, ceea ce a dus la răspândirea și întinerirea HTA stres-induse. Stresul sever și prelungit, conduce la o suprasolicitare a sistemului simpatoadrenergic și endocrin, formând treptat premise favorabile pentru evoluția HTA și amplificând esențial acțiunea altor factori de risc. Copiii de vârstă școlară sunt cel mai predispuși datorită cerințelor educaționale ridicate, iar adolescentul - prin solicitarea psihică și emoțională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene, prin stările conflictuale „*părinte-copil*” prezente la aceste vârste datorită diferenței dintre generații [126,127]. În cercetarea noastră, deși fără veridicitate statistică semnificativă între loturile de cercetare, mai frecvent impactul climatului psihologic nefavorabil în familie asupra valorilor tensionale, a fost observat la copiii normoponderali hipertensivi (n=12; 34,3%), față de copiii supraponderali hipertensivi (n=10; 27,8%) și obezi hipertensivi (n=13; 29,5%). Nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică semnificativă între loturile cercetate nici în funcție de climatul psihologic la școală: un climat nefavorabil, condiționat de diferite conflicte cu profesorii, colegii de clasă s-a raportat în 9 (25,7%) cazuri la copiii hipertensivi normoponderali, în 5 (13,9%) cazuri la copiii hipertensivi supraponderali și în 9 (20,5%) cazuri la copiii hipertensivi obezi.

Consumul de alcool și fumatul, alți factori de risc pentru realizarea HTA, mult timp au fost atribuiți doar patologiilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe, acționând sinergic aceștia majorează riscul de realizare a complicațiilor cardiovasculare. Conform datelor de literatură, prevalența consumului de alcool în rândul copiilor cu vârstă de 15-19 ani este mai mare în America Latină și Caraibe (băieți 55% vs fete 38%) și în Europa de Est (băieți 69% vs fete 49%) [20]. Deși, tendințele variază în funcție de regiune și de țară, consumul de alcool pe cap de locuitor (vârsta >15 ani) a crescut în ultimii ani în întreaga lume. Abuzul de alcool poate înrăutăți prognosticul unui hipertensiv prin predispunerea la ictus, cardiomiopatie și/sau la apariția aritmiilor. Există câteva mecanisme prin care excesul cronic de alcool poate favoriza majorarea TA: activarea sistemului nervos simpatic, majorarea producerii de catecolamine, cortisol și renină, creșterea nivelelor plasmatice de sodiu și

calciu [129]. În cercetarea noastră au încercat alcool 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 1 (2,9%) din cei hipertensivi normoponderali. Însă, au recunoscut un consum frecvent de alcool un (2,3%) copil hipertensiv obez, 2 (5,6%) copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal. Totodată, această obișnuință se trage din familie, deoarece în cercetarea noastră se consumă frecvent alcool în familiile a 10 (22,8%) din copiii hipertensivi obezi, în 5 (13,9%) din familiile copiilor hipertensivi supraponderali și în 5 (14,3%) din familiile copiilor hipertensivi normoponderali. Aceste estimări sunt subiective, deoarece am fost colectate după anchetarea copilului/păriților acestora și nu oricine persoană recunoaște acest fapt.

Deși prevalența utilizării actuale a tutunului variază în funcție de regiune și de sex, OMS estimează că cel puțin 1 din 10 adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 15 ani utilizează la nivel global tutun [18]. În unele țări cu venituri mici și medii, ratele de prevalență ale consumului curent de tutun sunt considerabil mai mari. Conform unui studiu prevalența medie a consumului curent de tutun în rândul adolescenților (vârsta 12-15 ani) în 68 de țări cu venituri mici și medii a fost de 13,6%, variind de la 2,8% în Tadjikistan la 44,7% în Samoa. Prevalența generală a expunerii pasive a fost, de asemenea, foarte mare (55,9%), variind de la 16,4% în Tadjikistan la 85,4% în Indonezia. Conform unui alt studiu mai mult de 30% dintre femei și 40% din copiii din întreaga lume (0-14 ani) sunt expuși pasiv la fumul de țigări [130]. După Xi și colegii săi consumul de tutun parental și expunerea pasivă la fumul de țigări au fost puternic asociate cu consumul de tutun în rândul adolescenților tineri [19]. În cercetarea noastră fumători înrăiți au fost 5 (14,3%) din copiii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) din copiii hipertensivi supraponderali și 7 (15,9%) din copiii hipertensivi obezi. Totodată, o expunere pasivă la fumul de țigări (fumează un părinte, alt membru al familiei, care locuiește cu copilul) s-a constatat în 3 (8,6%) din familiile copiilor hipertensivi normoponderali, într-o familie (2,8%) a copilului hipertensiv supraponderal și într-o familie (2,3%) a copilului hipertensiv obez. Nicotina, deși nu influențează direct sinteza bazală a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) potențează factorul de creștere vascular endotelială să stimuleze ECA. Fumătorii prezintă nivele joase de HDL colesterol, care se majorează după abolirea fumatului, tot ei au titre crescute de fibrinogen, precum și variații ale parametrilor biochimici de agregare trombocitară, care predispun arterele coronariene către spasm [126,127].

Deși, după cum s-a vorbit mai sus, există mai mulți factori care pot influența declanșarea HTA - stilul de viață adoptat joacă un rol foarte important. O alimentație nesănătoasă poate accelera riscul de a dezvolta HTA. De aceea, este important să adoptăm o dietă echilibrată, care să conțină toate componentele alimentare esențiale. Prin urmare, o dietă care influențează benefic activitatea sistemului cardiovascular trebuie să respecte piramida alimentară și să fie bazată pe fibre, cereale,

produse animale și vegetale bogate în proteine, lactate. Totodată, o dietă sănătoasă ar trebui să fie cât mai săracă în lipide, în special în cele saturate și colesterol.

Aportul crescut de sare este factorul de risc modificabil cel mai studiat. Pentru declanșarea HTA, ingestia crescută de sare trebuie să se asocieze cu anumite particularități genetice, care răspund de anomalii ale transportului transmembranar al sodiului la nivel eritocitar și al tubului contor distal, cu dereglarea bilanțului sodic al organismului, retenția de apă și rezistența vasculară periferică crescută. Alimentația bogată în sare este cu atât mai dăunătoare, cu cât mai precoce este folosită sarea în exces în alimentație, mai ales în copilărie, pe fondal de alimentație cu lapte de vaci, diversificarea alimentelor timpurie și incorectă [73]. În cercetarea noastră a respectat regimul alimentat corespunzător vârstei copilului numai 3 (8,8%) din copiii hipertensivi normoponderali și 3 (8,3%) din copii hipertensivi supraponderali. Majoritatea copiilor au adoptat, însă, o alimentație nesănătoasă: se consumă preferențial produse de tip fast-food de către 15 (42,9%) din copiii hipertensivi normoponderali, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și 10 (22,7%) din copiii hipertensivi obezi. De asemenea, se dă preferință grăsimilor animaliere în defavoarea celor vegetale. Consumă frecvent grăsimi animaliere 20 (57,1%) din copiii hipertensivi normoponderali 18 (50,0%) din copiii hipertensivi supraponderali și 15 (34,1%) – din copiii hipertensivi obezi. Totodată, zilnic se utilizează în alimentație glucide ușor asimilabile de către 9 (25,7%) din copii hipertensivi normoponderali, 20 (55,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 32 (72,7%) din cei hipertensivi obezi. Cât privește consumul de sare - se consumă produse sărate de către 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 11 (30,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 25 (56,8%) din copiii hipertensivi obezi. Prin urmare un consum excesiv de sare s-a înregistrat la copiii hipertensivi atât supraponderali/obezi cât și normoponderali, însă ponderea copiilor hipertensivi obezi care au consumat produse sărate a fost mai mare. Rezultate similare au fost constatate și de alte cercetări. Unele studii a găsit o corelație pozitivă între aportul de sodiu și TA, după ajustarea pentru vârstă, sex, indicele de masă corporală (IMC), consumul de potasiu și alcool. Cu toate acestea, aportul ridicat de sodiu nu este suficient pentru dezvoltarea HTA, deoarece nu toate persoanele cu conținut ridicat de sodiu din dieta o dezvoltă. Acest fenomen se numește sensibilitate la sodiu. Această sensibilitate este mai evidentă la pacienții cu HTA severă, pacienți obezi, popoare africane, persoane cu antecedente familiale de HTA, la vârstnici și la cei cu hiperaldosteronism [133,134]. Ferreira și colegii săi în studiul efectuat au constatat că, asociat cu factorul genetic, consumul de sodiu duce la o creștere rapidă a TA [74].

Alte studii au constatat că factorii ereditari, contribuie la variațiile TA de la 20% până la 50% [39, 75]. Noi nu am obținut diferențe veridice între loturile de cercetare cu referire la anamneza

heredocolaterală agravată prin hipertensiune arterială, infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, moarte subită și diabet zaharat tip II. Însă s-a obținut o anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în generația I de rudenie la 8 (22,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 8 (18,3%) din copiii hipertensivi obezi. O anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în generația II de rudenie s-a înregistrat la 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 14 (31,8%) din copiii hipertensivi obezi, iar la 2 (5,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) din copiii supraponderali și la 19 (43,2%) din copiii hipertensivi obezi – s-a constatat o anamneză heredofamiliară agravată prin obezitate în ambele generații de rudenie. Diferențele înregistrate au avut semnificație statistică semnificativă ($\chi^2=58,98$; $p<0,001$).

Perioada prenatală poate fi o altă perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului. În cercetarea noastră, analizând evoluția sarcinii, am obținut diferență cu semnificație statistică între loturile de cercetare numai cu referire la erorile de alimentație în perioada gravidității ($p<0,01$), care s-au întâlnit mai frecvent la mamele copiilor, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării). Există unele dovezi care indică că, rinichii joacă un rol crucial în patogeneza HTA. În cadrul studiului observational *Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH)* cu participarea a 793 de subiecți din 205 familii, s-a demonstrat că lungimea rinichiului depinde în 50% de cazuri de factorii genetici [95]. Prin urmare, numărul de nefroni depinde de factorii de mediu în restul 50%. Diferiți factori de mediu pot influența nefrogenesa și pot afecta numărul de nefroni și TA a fătului în viața adultă. În primul rând, se referă la cantitatea de aport de proteine în timpul sarcinii. S-a demonstrat că descendenții mamelor care au experimentat o cantitate limitată de aport de proteine în timpul sarcinii s-au caracterizat printr-un număr mai mic de nefroni și prin creșterea presiunii sanguine arteriale medii [92]. În diferite studii, experimentale și clinice, s-a estimat că reducerea numărului de nefroni funcționali datorită consumului redus de proteine a variat de la 11% la 30% [97]. În studiile experimentale efectuate pe șobolani, Burdge *et al.* au demonstrat că, restricția de admisie a proteinei în timpul sarcinii a redus metilarea ADN a genei PPAR alfa la urmași [99]. În plus, o astfel de dietă maternă a redus expresia AT1 și AT2 receptorilor la descendenți [99]. Un alt factor, care contribuie la scăderea numărului de nefroni la descendenți este o deficiență a vitaminei A în timpul sarcinii [85]. A fost demonstrată o reducere a volumului renal la descendenții mamelor cărora au scăzut concentrația plasmatică a vitaminei A în timpul sarcinii [96]. Rezultatele altor studii experimentale sugerează efectele

negative ale deficiențelor fierului și zincului la mamă asupra numărului de nefroni la urmași [97,98]. Numărul de nefroni fetalii este, de asemenea, afectat de aportul de sodiu în timpul sarcinii. Această relație este complexă [99]. Atât cantitatea de sodiu prea mare cât și cantitatea prea mică de sodiu conduc la reducerea numărului nefronilor la descendenți. Dieta bogată în sodiu reduce activitatea sistemului renină-angiotensină (SRA). Activitatea sistemului renină-angiotensină a rinichiului fetal este necesară pentru creșterea adecvată a rinichilor. Pe de altă parte, aportul prea scăzut de sodiu scade fluxul sanguin prin placentă. Ambele mecanisme par să afecteze negativ numărul de nefroni din rinichii fătului. Într-un alt studiu experimental s-a demonstrat că, consumul de etanol în timpul sarcinii reduce numărul de nefroni la făt și are ca rezultat creșterea TA în timpul vieții adulte [100,101]. De asemenea, fumatul afectează în mod negativ dezvoltarea rinichilor fetalii prin reducerea numărului de podocite, după cum arată studiile experimentale [102]. Mecanismele implicate în programarea fetală sunt epigenetice. Modificările epigenetice implică modificarea expresiei genelor fără a schimba materialul genetic. Acestea constau în modificarea structurii sau funcției ADN prin metilarea ADN, modificarea histonei și micro ARN [110]. Prin urmare, factorii care afectează dezvoltarea rinichilor fetalii pot, de asemenea, predispune la dezvoltarea HTA în viața adultă. Din acest motiv prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului și consumul de alcool.

Alte cercetări, însă, indică la faptul că nașterea prematură și/sau greutatea mică la naștere joacă un rol important în realizarea hipertensiunii arteriale la maturitate. O meta-analiză a 20 de studii clinice a demonstrat un risc crescut cu 21% de HTA în viața adultă la subiecții cu greutate mică la naștere, comparativ cu cei cu greutate normală la naștere. Subiecții cu o greutate la naștere mai mică de 2500 g s-au caracterizat prin TAS mai mare cu 2,6 mm Hg [77].

Mecanismele care leagă greutatea mică la naștere și HTA sunt multiple, incluzând nefrogenesa întârziată, factorii genetici, hiperactivitatea simpatică, disfuncția endotelă, deficiențele de elastină, rezistența la insulină și activarea sistemului renină-angiotensină [35-78]. În cercetarea noastră majoritatea copiilor s-au născut la termen. Prematuri s-au născut 7 (20%) din copiii hipertensivi normoponderali, 5 (14%) din copiii hipertensivi supraponderali și 8 (18%) din copiii hipertensivi obezi. Postmatur s-a născut un singur copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,3%) hipertensiv obez ($\chi^2=2,353$; $p>0,05$). La analiza dezvoltării fizice în primul an de viață am constatat că numai 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal și 2 (4,5%) din copiii hipertensivi obezi au avut hipotrofie gr.I. Paratrofi au fost 9 (25%) din copiii hipertensivi supraponderali și 13 (29,5%) din copiii hipertensivi obezi. Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică

semnificativă ($x^2=12,802$; $p<0,01$). După datele obținute putem concluziona că modificările în greutatea corporală, indiferent de vârsta la naștere, au un rol important asupra TA la acei copii, la care TA dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere.

În ultimul deceniu cercetările s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA, pe lângă cei genetici și tradiționali, cum ar fi - hipovitaminoza D și hiperhomocisteinemia. Percepția asupra faptului că vitaminei D poate fi dăunătoare pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă la începutul anilor 1980 de către Robert Scragg, care a ridicat ipoteza că creșterea bolilor cardiovasculare în timpul iernii ar putea fi rezultatul nivelurilor scăzute de 25 (OH) D ca urmare a expunerii la lumină solară redusă [21]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creștere în publicațiile pe această temă în ultimii 10 ani. Au fost descrise diferite efecte moleculare ale vitaminei D cu relevanță pentru sistemul cardiovascular, în funcție de efectele acesteia asupra factorilor de risc cardiovascular, a vaselor de sânge și a inimii [26, 27, 28]. Kung-Ting Kao și colegii săi au analizat relația dintre 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) și factorii de risc cardiometabolici într-o cohorte de tineri obezi (N=229 copii, vârsta de 3-18 ani, 116 băieți). În analiza de regresie ajustată multivariabil, 25 (OH) D a fost semnificativ mai scăzută la copiii cu HTA după ajustarea pentru IMC (P -trend= 0,004) sau masa totală a grăsimii (P -trend =0,01). Prin urmare, nivelurile mai scăzute de vitamina D au fost observate la copiii cu obezitate și, independent de aceasta, la cei cu HTA [150]. Datele din Studiile Naționale de Sănătate și Nutriție (*the National Health and Nutrition Examination Surveys*) au arătat o asociere inversă între nivelul seric al 25 (OH) D3 și TAS după ajustarea pentru vârstă, sex, rasă, etnie și indicele de masă corporală. Într-un alt studiu, care a inclus 5281 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 19 ani s-a constatat că TAS a fost semnificativ mai mare în grupul cu nivelul seric al 25 (OH) D3 scăzut (ser 25 (OH) D3 < 48,1 nmol/L), decât la cei cu nivelul seric mediu (ser 25 (OH) D3 48,1 până la <66,2 nmol / L) și mare (ser 25 (OH) D3 66,2 nmol/l) (109,8±0,5 față de 108,2±0,4 și 108,4±0,4 mmHg, p=0,01) [29]. În mod similar, într-un studiu, care a inclus 4441 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 15 ani, s-a constatat că deficitul de 25 (OH) D3 (ser 25 (OH) D3 <50 nmol/L) a fost asociat cu creșterea TAD și presiune arterială medie. În acest studiu, TAD a fost mai mare în grupul cu deficit de 25 (OH) D3, decât în grupul cu 25 (OH) D3 normală (p=0,04) [30]. Pacifico și colab. au constatat că, odată cu creșterea concentrațiilor serice de 25 (OH) D3, a existat o scădere semnificativă a valorilor medii ale TAS și TAD [151]. Petersen și colab., de asemenea, au constatat că fiecare creștere serică cu 10 mmol/l a 25 (OH) D3 a fost asociată cu o valoare a TAD mai scăzută (-0,3 mmHg, interval de încredere 95% -0,6, -0,0) (p=0,02) index [152]. Noi am obținut un nivel seric scăzut, în raport cu lotul martor, al 25-OH vitaminei D în toate loturile de cercetare. Însă cele

mai mici valori ale 25-OH vitaminei D, în raport cu loturi martor, au fost înregistrate la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($18,21 \pm 0,835$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$) sau supraponderabilitatea ($20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$), precum și față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali ($26,37 \pm 1,06$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$). Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică. Însă copiii hipertensivi supraponderali nu s-au deosebit semnificativ față de copiii obezi după nivelul seric al 25-OH vitaminei D ($20,5 \pm 0,96$ vs $18,21 \pm 0,835$ ng/mL; $p > 0,05$).

Prin urmare, Vitamina D pare să joace un rol important în sănătatea cardiovasculară, însă, în pofida acestui fapt, sunt necesare studii suplimentare pentru a demonstra importanța potențială a deficienței vitaminei D ca o problemă majoră de sănătate publică, cu implicații importante pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.

Ipoteza că homocisteina poate juca un rol în patogeneza HTA se bazează pe faptul că homocisteina induce constricția arteriolară, disfuncția renală, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că creșterea homocisteinei majorează stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [34]. Homocisteina activează metaloproteinazele și induce sinteza de collagen provocând dezechilibre în raportul elastină/collagen, care compromite elasticitatea vasculară, ceea ce duce la disfuncție endotelială și HTA. În plus, nivelurile ridicate de homocisteina, eventual, scad biodisponibilitatea de oxid nitric, care este un factor de relaxare derivat din endoteliu și astfel afectează vasodilatația. Homocisteina induce inflamația subclinică - contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și ateroscleroză [192]. Într-un studiu transversal la care au participat 483 de copii cu vârsta de 7-15 ani de ambele sexe s-a constatat că nivelele ridicate de Hcy la copii sunt asociate cu un set de factori, care stabilesc un scenariu epidemiologic important al morbidităților prin boli non-transmisibile: genul masculin (PR=3,74; $p < 0,01$), vârstă ≥ 12 ani (PR = 2,56; $p < 0,01$); supraponderabilitatea (PR=2,32, $p=0,02$), HTA (PR=1,97; $p < 0,01$), niveluri scăzute de HDL-C (PR=1,21; $p=0,03$); niveluri ridicate ale trigliceridelor (PR=1,62; $p=0,03$), și consum redus de alimente, care protejează împotriva hiperhomocisteinемiei (PR=1,46; $p=0,02$). [33]. Cu toate acestea, rezultatele studiilor privind această asociere sunt incoerente. Într-o altă meta-analiză, care a inclus 11 studii cu un total de 16.571 participanți (4.830 cazuri de HTA) s-a constatat că nivelurile ridicate de Hcy au crescut riscul HTA în studiile retrospective (OR: 1,82, 95% IC: 1,53-2,16; $p < 0,001$) și studii neajustate (OR: 1,72, 95% CI: 1,43-2,07; $p < 0,001$), dar nu în studiile de perspectivă (OR: 0,99, 95% IC: 0,73-1,28; $p=0,939$) și studii ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72; $p=0,297$) [32]. În cercetarea noastră valorile serice

ale homocisteinei au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile de cercetare, ceea ce indică asupra faptului că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea, atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității. Însă, cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, ale homocisteinei s-au înregistrat la copiii, care au asociat 2 factori de risc - hipertensiunea arterială și obezitatea ($13,24 \pm 0,888$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$). Un nivel intermediar al homocisteinei s-a înregistrat la copiii hipertensivi supraponderali ($10,59 \pm 0,699$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$), iar cele mai mici valori ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, au fost înregistrate la copiii care au avut un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali) ($8,16 \pm 0,54$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$).

Prin urmare, având în vedere că factorii indicați mai sus sunt deja prezenți încă din copilărie, ar trebui adoptate măsuri pentru prevenirea și controlul nivelurilor ridicate de Hcy, promovarea sănătății și prevenirea bolilor cronice netransmisibile în acest stadiu al vieții.

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. Majoritatea copiilor hipertensivi din cercetare, din categoria celor supraponderali, cât și a celor obezi au un mod de viață sedentar și un regim alimentar neechilibrat. Se consumă în aceste familii preponderent alimente bogate în grăsimi, glucide ușor asimilabile cu un indice glicemic înalt și se utilizează sarea în exces. Aceste date obținute sunt în consonanță cu date înregistrate la nivel mondial.
2. Dintre factorii de risc prenatali s-au remarcat, în cercetarea noastră, erorile de alimentație în perioada gravidității ($p < 0,01$), care s-au întâlnit mai frecvent la mamele copiilor, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării). Prin urmare, prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului și consumul de alcool.
3. În cercetarea noastră prematuri s-au născut 20% din copiii hipertensivi normoponderali, 14% din copiii hipertensivi supraponderali și 18% din copiii hipertensivi obezi. Aceste date sugerează că modificările în greutatea corporală, indiferent de vârsta gestațională, au un rol important asupra valorilor tensionale la acei copii, la care TA dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere.
4. În studiul realizat cele mai mici valori ale 25-OH vitaminei D, în raport cu lotul martor, au fost înregistrate la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($18,21 \pm 0,835$

vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$) sau supraponderabilitatea ($20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$). Totodată, corelația negativă a 25-OH vitamina D cu parametrii profilului lipidic, markerii proinflamatorii și catecolaminele serice și urinare indică asupra faptului că hipovitaminoza D se implică în verigile patogenice atât ale HTA, cât și ale obezității.

5. Valorile serice cele mai înalte ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, s-au înregistrat în studiul realizat la copiii, care au asociat 2 factori de risc - hipertensiunea arterială și obezitatea ($13,24 \pm 0,888$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$), ceea ce indică asupra faptului că hiperhomocisteinemia prezintă un factor de risc pentru ambele patologii.

4. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-BIOCHIMICE ALE HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII

4.1. Particularitățile clinice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Majoritatea copiilor au avut o stare generală medie la internare: 34 (97,1%) din copiii hipertensivi normoponderali, 35 (97,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 43 (97,7%) din cei hipertensivi obezi. Un singur copil hipertensiv supraponderal (2,8%) a avut o stare gravă la internare. Apreciat cu o stare generală satisfăcătoare la internare a fost un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal și un copil (2,3%) – hipertensiv obez (tab.4.1).

Tabelul 4.1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de starea generală la internare

		115 copii hipertensivi						X ²	p
		Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=35		Lotul III Hipertensiv Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
starea generală	satisfăcătoare	1	2,9	-	-	1	2,3	3,145	>0,05
	medie	34	97,1	35	97,2	43	97,7		
	gravă	-	-	1	2,8	-	-		

Cele mai frecvente acuze prezentate de copiii hipertensivi la internare au fost: cefalee cu localizare occipitală - 77,4% copii, cefalee fronto-temporoparietală - 21,7% copii, vertigii - 90,4% copii, cardialgii - 47% copii, epistaxis - 23,5% copii, bufeuri de căldură s-au constatat la 10,4% copii, amețeli – 56,5% copii, grețuri – 59,1% copii. Diferite dereglări ale somnului, cum ar fi: copilul adoarme cu greu - au prezentat 31,3% copii, sau se trezește cu greu – 4,3% copii, somn superficial au avut 2,6% copii. Cele mai reprezentative acuze sunt expuse în tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Caracteristica acuzelor prezentate de copiii hipertensivi

Acuzele prezentate		Total 115 copii hipertensivi	
		N	%
Cefalee	nu	1	0,9
	occipitală	89	77,4
	fronto-temporoparietală	25	21,7
Vertigii	nu	11	9,6
	da	104	90,4
Cardialgii	nu	61	53
	da	54	47
Dereglarea somnului	nu	71	61,7
	adoarme cu greu	36	31,3
	se trezește cu greu	5	4,3
	somn superficial	3	2,6
Epistaxis	nu	88	76,5
	da	27	23,5
Bufeuri de căldură	nu	103	89,6
	da	12	10,4
Amețeli	nu	50	43,5
	da	65	56,5
Greturi	nu	68	59,1
	da	47	40,9
Vome	nu	112	97,4
	da	3	2,6
Lipotimii	nu	113	98,3
	da	2	1,7

4.2. Aspecte ale spectrului lipidic

Deși valorile înregistrate nu au depășit normativele de referință admise la copiii, totuși parametrii de metabolism lipidic în loturile de cercetare au fost mai înalți față de lotul martor. Totodată, cele mai importante dislipidemii s-au înregistrat la copiii, care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi, față de copiii hipertensivi normoponderali.

Astfel, copiii hipertensivi obezi ($4,7 \pm 0,13$ vs $4,0 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,001$), precum și copiii hipertensivi supraponderali ($4,7 \pm 0,14$ vs $4,0 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,001$) au avut valorile colesterolului total mai înalte față de lotul martor. Diferențele înregistrate au avut veridicitate statistică. Deși, nesemnificativ statistic, valorile colesterolului total au fost mai înalte, în raport cu lotul martor și în lotul copiilor care, au asociat un singur factor de risc - lotul copiilor hipertensivi normoponderali ($4,2 \pm 0,10$ vs $4,0 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,05$). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C): cele mai înalte valori, în raport cu lotul martor, s-au înregistrat la copiii hipertensivi obezi ($2,4 \pm 0,11$ vs $1,7 \pm 0,01$ mmol/l; $p < 0,001$), urmați de copiii hipertensivi supraponderali ($2,3 \pm 0,11$ vs $1,7 \pm 0,01$ mmol/l; $p < 0,001$) și hipertensivi normoponderali ($2,2 \pm 0,09$ vs $1,7 \pm 0,01$ mmol/l; $p < 0,001$). Cu referire la trigliceridele serice: copiii hipertensivi obezi

($1,4 \pm 0,10$ vs $1,3 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,05$) și copiii hipertensivi supraponderali ($1,4 \pm 0,10$ vs $1,3 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,05$) au avut valorile trigliceridelor serice mai înalte în raport cu lotul martor, deși aceste diferențe înregistrate nu au avut semnificație statistică. Diferențe cu semnificație statistică, în raport cu lotul martor, s-au înregistrat la copiii, care au prezentat un singur factor de risc - copiii hipertensivi normoponderali ($1,0 \pm 0,07$ vs $1,3 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,01$). Ținem să remarcăm și faptul că valorile trigliceridelor serice nu au depășit 1,7 mmol/l, nici într-un lot de cercetare, valoare considerată de către IDF majorată la copii [Zimmet P. et. al., 2007].

Cât privește lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL-C) - toți copiii din cercetare au avut un nivel normal în conformitate cu consensul IDF, care recomandă a considera HDL-C diminuat la categoria de vârstă 10-16 < 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 [Zimmet P. et. al., 2007]. Însă, valorile acestuia, atât în lotul copiilor, care au asociat 2 factori de risc (copiii hipertensivi supraponderali sau obezi), cât și în categoria celor care au avut doar hipertensiune arterială a fost mai mic, față de lotul martor (tab. 4.3.).

Tabelul 4.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii metabolismului lipidic

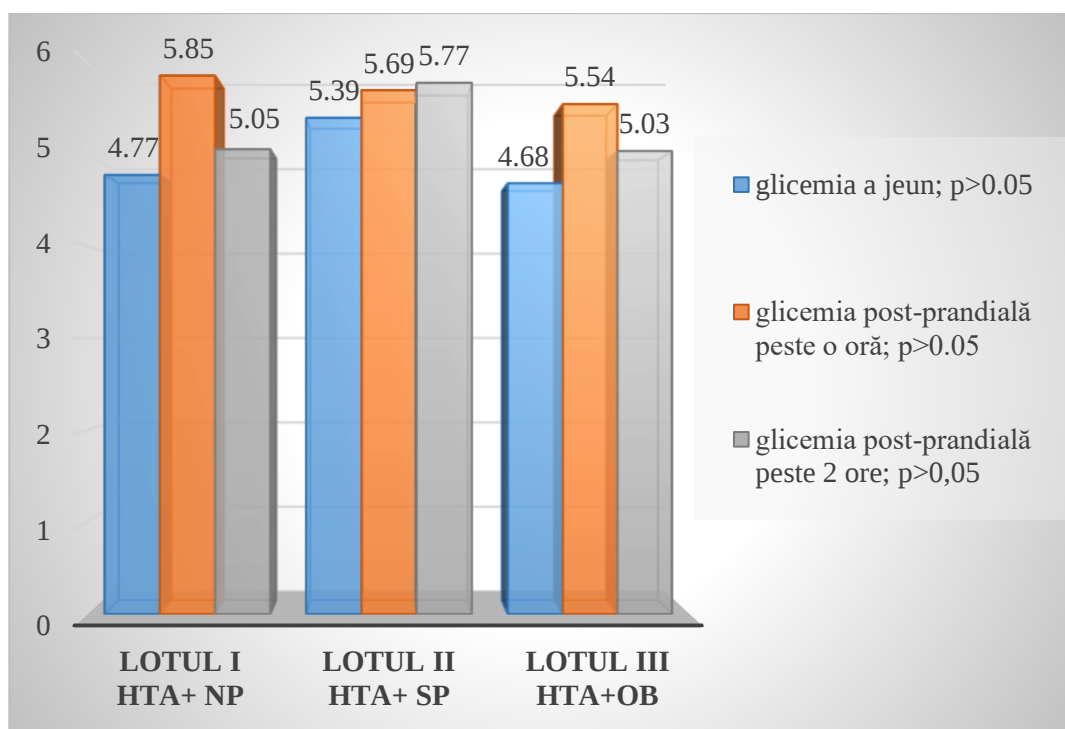
	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44		Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35		F	p
	M	m	M	m	M	m	M	m		
CT	4,2	0,10	4,7	0,14	4,7	0,13	4,0	0,02	11,43	<0,001
HDL	1,5	0,06	1,6	0,11	1,5	0,09	1,9	0,10	5,388	<0,01
LDL	2,2	0,09	2,3	0,11	2,4	0,11	1,7	0,01	11,47	<0,001
TG	1,0	0,07	1,4	0,10	1,4	0,10	1,3	0,04	4,2	<0,01

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
CT	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	>0,05
HDL	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
LDL	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
TG	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	>0,01	>0,05

4.3.Dereglările metabolismului glucidic

Valorile glicemiei a jeun nu au depășit valoarea de referință, recomandată de IDF pentru copii ($\geq 5,6$ mmol/l; Zimmet P. et. al., anul 2007), însă cele mai înalte valori s-au constatat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială supraponderabilitatea ($5,39 \pm 0,91$ mmol/l) (Fig. 4.1).



Notă:

p1,2	p1,3	p2,3
>0,05	>0,05	>0,05
>0,05	<0,05	>0,05
>0,05	>0,05	>0,05

Fig. 4.1. Valorile glicemiei a jeun în funcție de loturile studiate

Cât privește caracteristica comparativă a loturilor de cercetare, în funcție de nivelul insulinei serice, am obținut cele mai înalte valori ale acesteia la copiii, care au asociat 2 factori de risc: la copiii hipertensivi obezi ($19,9 \pm 1,81 \mu\text{U/mL}$) și la copiii hipertensivi supraponderali ($18,5 \pm 2,02 \mu\text{U/mL}$) (tab. 4.4.).

Tabelul 4.4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul insulinei serice

	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi Obezi N=44			Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35			F	p
Insulina serică ($\mu\text{U/mL}$)	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
	35	10,5	0,40	36	18,5	2,02	44	19,9	1,81	35	10,8	0,05	11,94	<0,001

Notă:

p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Printre corelațiile insulinei serice s-au remarcat corelații pozitive ale acesteia cu colesterolul total ($r=+0,25$; $p<0,01$), trigliceridele serice ($r=+0,21$; $p<0,01$), leptina serică ($r=+0,21$; $p<0,01$), homocisteina ($r=+0,18$; $p<0,05$) și negativ cu adiponectina ($r=-0,21$; $p<0,01$) și 25 – OH vit D ($r=-0,26$; $p<0,01$) (Fig. 4.2).

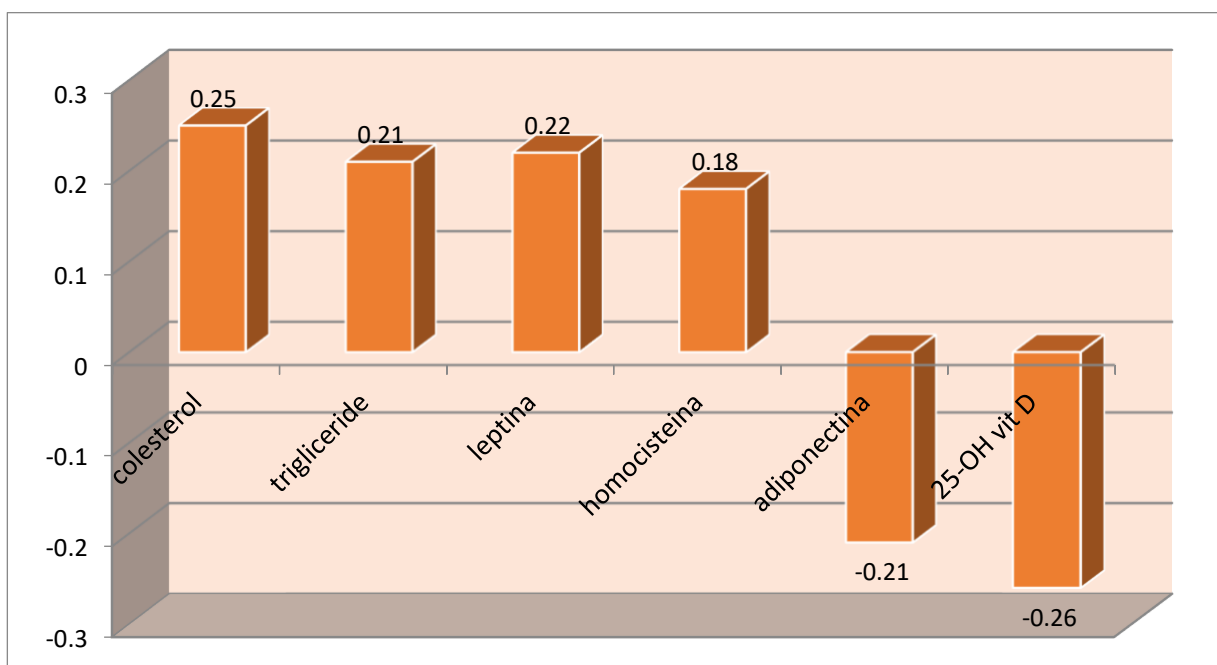


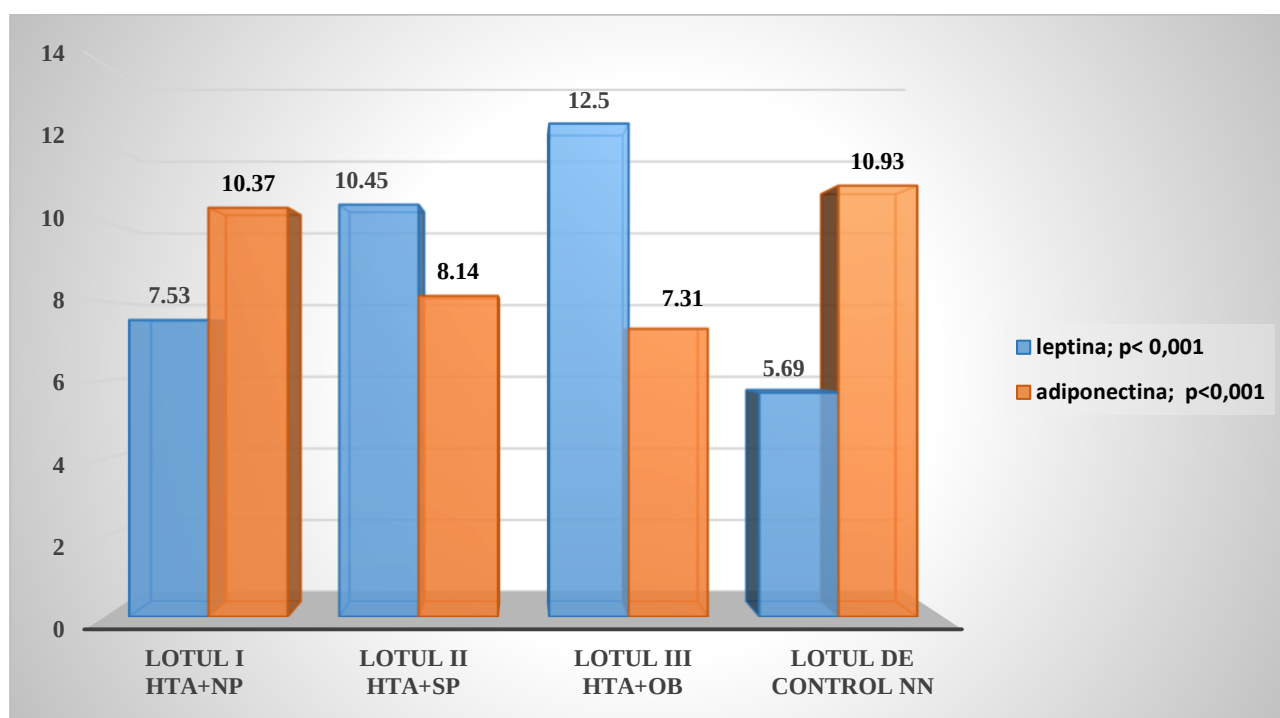
Fig. 4.2. Corelațiile cu semnificație statistică ale insulinei serice

4.4. Aprecierea nivelului seric al leptinei și adiponectinei

Cele mai înalte valori serice ale leptinei ($12,5\pm0,77$ vs $5,7\pm0,23$ ng/ml; $p<0,001$) și diminuate ale adiponectinei ($7,3\pm0,45$ vs $10,9\pm0,35$ ng/ml; $p<0,001$), în raport cu lotul martor, au fost determinate la copiii hipertensivi obezi.

Niveluri serice mai elevate vizavi de lotul martor de leptină s-au obținut și la copiii hipertensivi supraponderali ($10,5\pm0,79$ vs $5,7\pm0,23$ ng/ml; $p<0,001$), precum și la copiii hipertensivi

normoponderali ($7,5 \pm 1,05$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p > 0,05$), ceea ce indică asupra faptului că hiperleptinemia condiționează atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal (fig. 4.3).



Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
Leptina	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	>0,05

Adiponectina

p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	>0,05

Fig. 4.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al leptinei și adiponectinei

Printre corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei s-a remarcat o corelație negativă cu adiponectina serică ($r = -0,23$; $p < 0,01$) și 25-OH vit D ($r = -0,40$; $p < 0,01$), precum și una pozitivă cu colesterolul total ($r = +0,27$; $p < 0,01$), insulina ($r = +0,22$; $p < 0,01$), adrenalina serică ($r = +0,23$; $p < 0,01$), noradrenalina serică ($r = +0,28$; $p < 0,01$), homocisteina ($r = +0,25$; $p < 0,01$), PCR-hs ($r = +0,20$; $p < 0,05$), adrenalina ($r = +0,26$; $p < 0,01$) și noradrenalina urinară ($r = +0,21$; $p < 0,01$) (Fig.4.4).

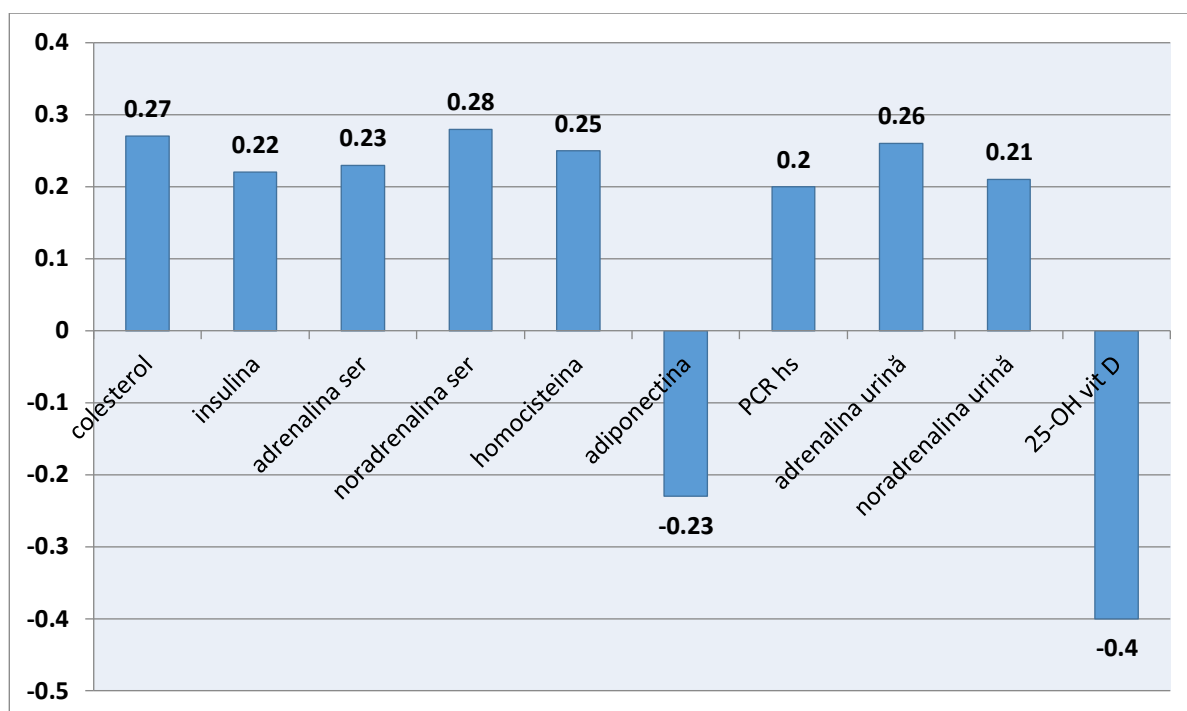


Fig. 4.4. Corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei serice

Adiponectina s-a corelat pozitiv cu 25-OH vit D ($r=+0,29$; $p<0,01$) și negativ cu colesterolul total ($r=-0,25$; $p<0,01$), LDL-C ($r=-0,23$; $p<0,01$), trigliceride ($r=-0,17$; $p<0,05$), insulina serică ($r=-0,21$; $p<0,01$), leptina serică ($r=-0,23$; $p<0,01$), homocisteina ($r=-0,22$; $p<0,01$), TNF α ($r=-0,16$; $p<0,05$), PCR hs ($r=-0,23$; $p<0,01$) (Fig.4.5).

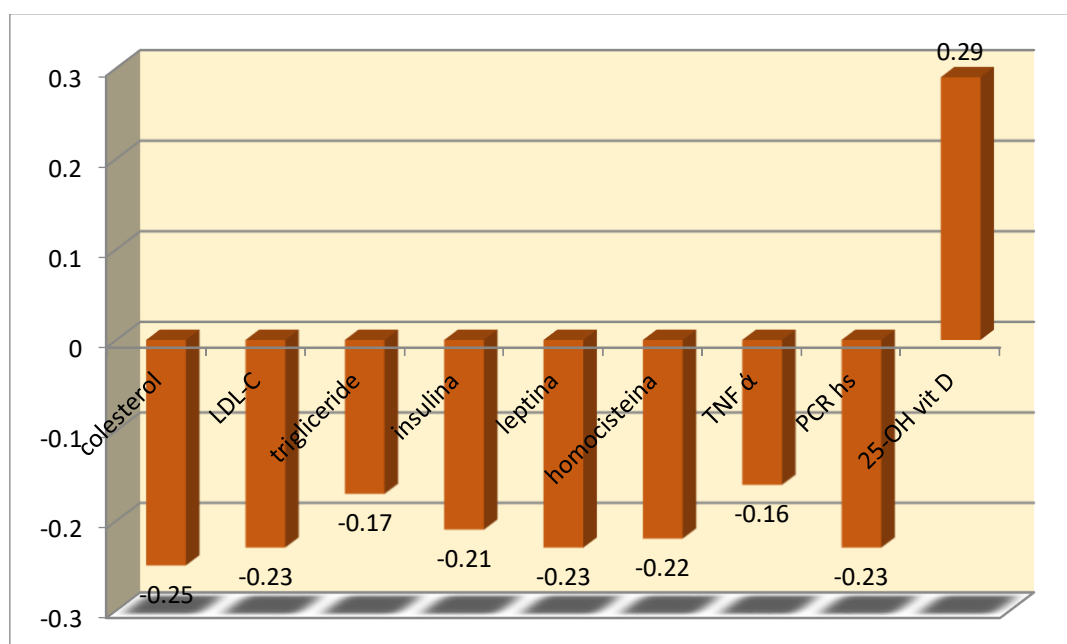


Fig. 4.5. Corelațiile cu semnificație statistică ale adiponectinei serice

4.5. Determinarea valorilor serice ale markerilor proinflamatorii

Valorile TNF α s-au înregistrat înalte, în raport cu lotul martor, atât la copiii care au asociat 2 factori de risc – hipertensivi supraponderali ($7,2 \pm 0,97$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$), hipertensivi obezi ($6,6 \pm 0,89$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$), cât și la copiii ce au prezentat un singur factor de risc - hipertensivi normoponderali ($6,7 \pm 0,83$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$).

Valorile unui alt marker proinflamatoriu - PCR hs au fost > 3 pg/ml în toate loturile de cercetare, ceea ce plasează acești copii în grupul de risc înalt pentru complicații cardiovasculare (fig. 4.6.).

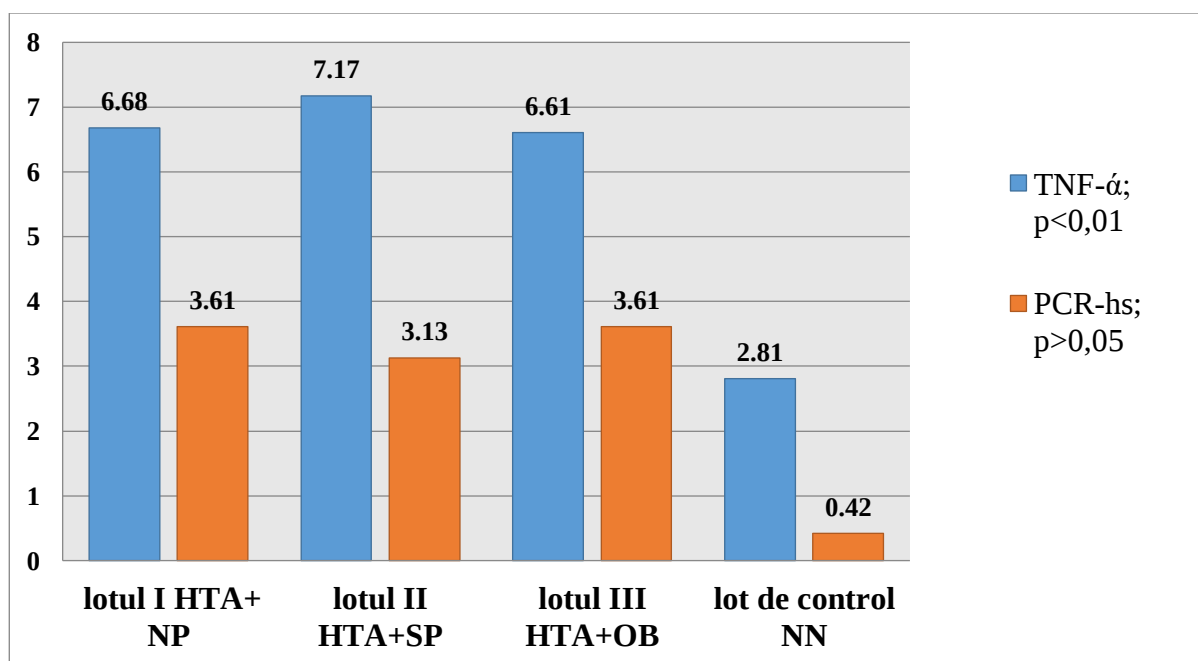


Fig.4.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul markerilor proinflamatorii

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
TNF	<0.001	<0.001	<0.001	>0,05	>0,05	>0,05
PCR-hs	<0.001	<0.001	<0.001	>0,05	>0,05	>0,05

TNF α s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu PCR hs ($r = +0,23$; $p < 0,01$) și grosimea intimei medii a carotidei ($r = +0,20$; $p < 0,05$), în schimb a înregistrat o corelație negativă cu HDL-C ($r = -0,17$; $p < 0,05$), adiponectina serică ($r = -0,16$; $p < 0,05$) și 25 – OH vitamina D ($r = -0,20$; $p < 0,05$).

PCR - hs s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu TNF α ($r=+0,23$; $p<0,01$), adrenalina urinară ($r=+0,20$; $p<0,05$), noradrenalina urinară ($r=+0,19$; $p<0,05$), leptina serică ($r=+0,20$; $p<0,05$) și negativ cu adiponectina serică ($r=-0,23$; $p<0,01$) și 25 - OH vit D ($r=-0,38$; $p<0,01$) (Fig.4.7).

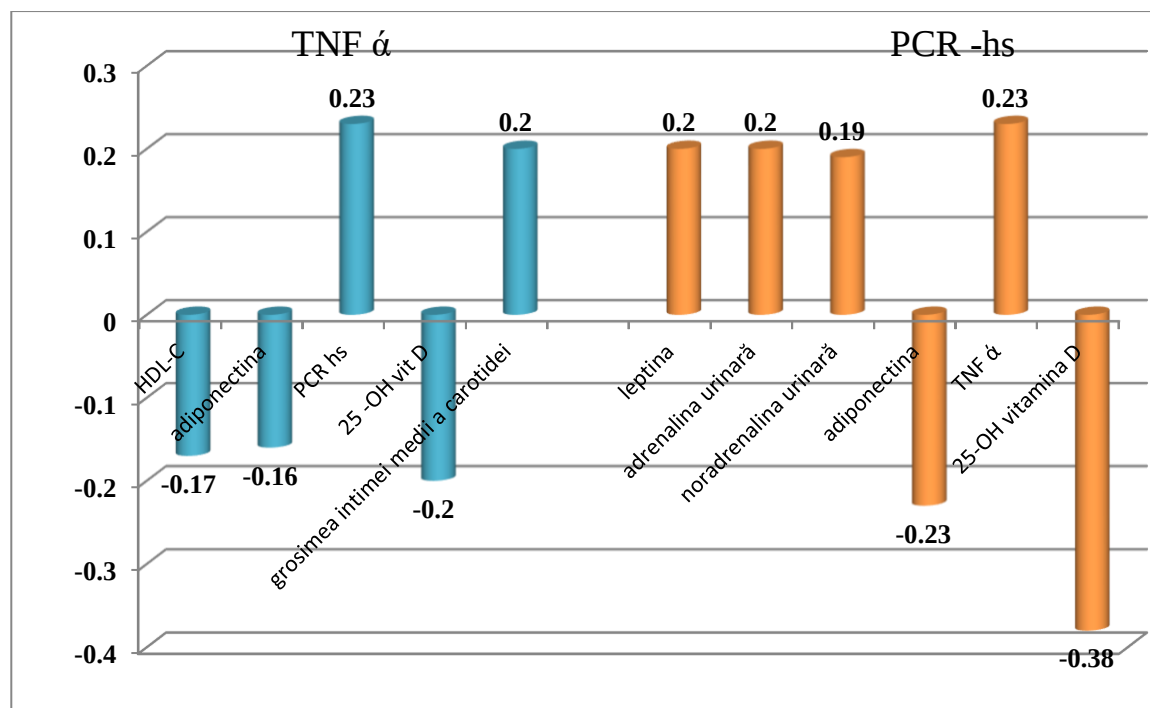


Fig. 4.7. Corelațiile cu semnificație statistică ale TNF α și PCR hs

4.6. Estimarea implicării sistemului nervos simpatic în realizarea hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Copiii hipertensivi supraponderali ($2,8\pm0,19$ vs $2,43\pm0,01$ nmol/l; $p<0,001$) și copiii hipertensivi obezi ($2,6\pm0,17$ vs $2,43\pm0,01$ nmol/l; $p<0,01$) s-au remarcat prin valori mai înalte ale adrenalinei serice, față de lotul martor. Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică. Totodată, la compararea loturilor de cercetare între ele am constata că copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială supraponderabilitatea ($2,8\pm0,19$ vs $2,3\pm0,10$ nmol/l; $p>0,05$) sau obezitatea ($2,6\pm0,17$ vs $2,3\pm0,10$ nmol/l; $p>0,05$) au avut valorile adrenalinei serice mai înalte, față de copiii hipertensivi dar normoponderali. Aceste diferențe, însă, nu au avut și semnificație statistică.

Cât privește noradrenalina serică cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, s-au constatat la copiii hipertensivi supraponderali ($9,6\pm0,98$ vs $5,8\pm0,11$ nmol/l) și copiii hipertensivi obezi ($9,10\pm1,24$ vs $5,8\pm0,11$ nmol/l), față de copiii hipertensivi normoponderali ($6,7\pm0,36$ vs $5,8\pm0,11$ nmol/l) (tab. 4.5).

Tabelul 4.5. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul catecolaminelor serice (nmol/l)

	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi Obezi N=44		Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35		F	p
	M	m	M	m	M	m	M	m		
Adrenalina ser	2,3	0,10	2,8	0,19	2,6	0,17	2,4	0,01	1,55	>0,05
Noradrenalina ser	6,7	0,36	9,6	0,98	9,1	1,24	5,8	0,11	4,18	<0,01

Notă:

	p _{0,1}	p _{0,2}	p _{0,3}	p _{1,2}	p _{1,3}	p _{2,3}
Adrenalina ser	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Noradrenalina ser	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05

Printre corelațiile cu semnificație statistică obținute menționăm o corelație pozitivă cu valorile leptinei serice ($r=+0,23$; $p<0,01$), adrenalinei urinare ($r=+0,38$; $p<0,01$), noradrenalinei serice ($r=0,69$; $p<0,01$) și urinare ($r=0,32$; $p<0,01$) (Fig.4.8).

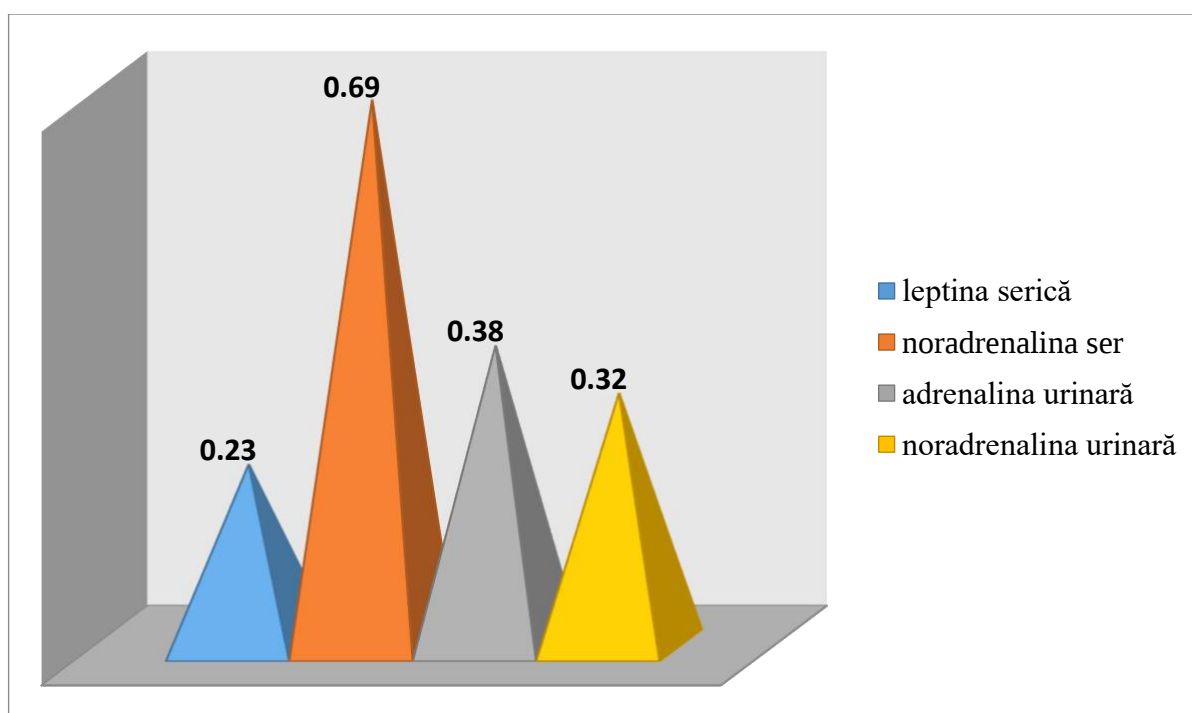


Fig. 4.8. Corelațiile cu semnificație statistică ale adrenalinei serice

Noradrenalina serică s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu leptina serică ($r=0,28$; $p<0,01$), homocisteina serică ($r=0,19$; $p<0,05$), colesterolul total ($r=0,19$; $p<0,05$), LDL-C ($r=0,16$; $p<0,05$), adrenalina serică ($r=0,69$; $p<0,01$), adrenalina urinară ($r=0,42$; $p<0,01$) și noradrenalina

urinară ($r=0,29$; $p<0,01$). Totodată, noradrenalina serică a înregistrat o corelație negativă, semnificativă statistic cu HDL-C ($r=-0,17$; $p<0,05$) și 25 OH Vitamina D ($r=-0,26$; $p<0,05$) (Fig.4.9.).

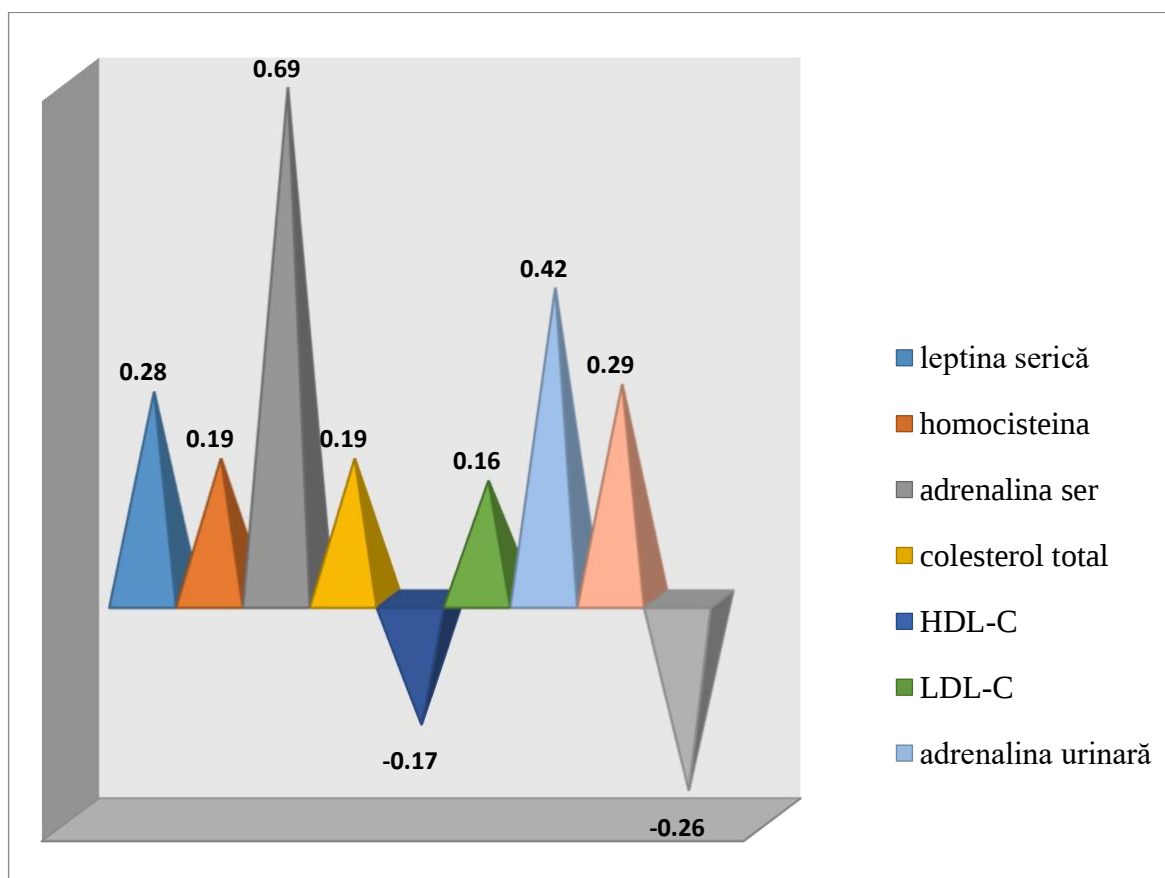


Fig. 4.9. Corelațiile cu semnificație statistică ale noradrenalinei serice

Valorile urinare ale adrenalinei s-au înregistrat majorate în toate loturile de cercetare în raport cu lotul martor: copiii hipertensivi normoponderali ($47,8\pm7,53$ vs $32,7\pm0,67$ nmol/l; $p>0,05$), copiii hipertensivi supraponderali ($60,3\pm8,16$ vs $32,7\pm0,67$ nmol/l; $p<0,001$) și copiii hipertensivi obezi ($51,7\pm6,75$ vs $32,7\pm0,67$ nmol/l; $p<0,01$). Însă cele mai înalte valori urinare ale adrenalinei, deși nesemnificativ statistic, s-au înregistrat la copiii care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi, față de copiii hipertensivi normoponderali ($60,3\pm8,16$ și $51,7\pm6,75$ vs $47,8\pm7,53$). Aceeași tendință s-a obținut și pentru valorile noradrenalinei urinare. Copiii hipertensivi supraponderali sau obezi au avut valori mai înalte ale noradrenalinei urinare, atât în raport cu lotul martor, cât și în raport cu lotul copiilor hipertensivi, dar normoponderali. Aceste date sunt prezentate în tabelul nr.4.6.

Tabelul 4.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul catecolaminelor urinare (nmol/)

	Lotul I Hipertensivi Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi Obezi N=44			Lotul de control Normotensivi Normoponderali N=35			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Adrenalina	35	47,8	7,53	36	60,3	8,16	44	51,7	6,75	35	32,7	0,67	2,877	>0,05
Noradrenalina	35	152,6	21,18	36	171,3	20,66	44	165,3	18,73	35	124,9	0,48	1,292	>0,05

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
Adrenalina în urină	>0,05	<0,001	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Noradrenalina urină	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Valorile adrenalinei urinare s-au corelat pozitiv cu adrenalina serică ($r=0,38$; $p<0,01$), noradrenalina serică ($r=0,42$; $p<0,01$), leptina serică ($r=0,26$; $p<0,01$), PCR-hs ($r=0,20$; $p<0,05$), noradrenalina urinară ($r=0,86$; $p<0,01$) și negativ cu valorile 25-OH vitamina D ($r=-0,21$; $p<0,05$) (fig.4.10).

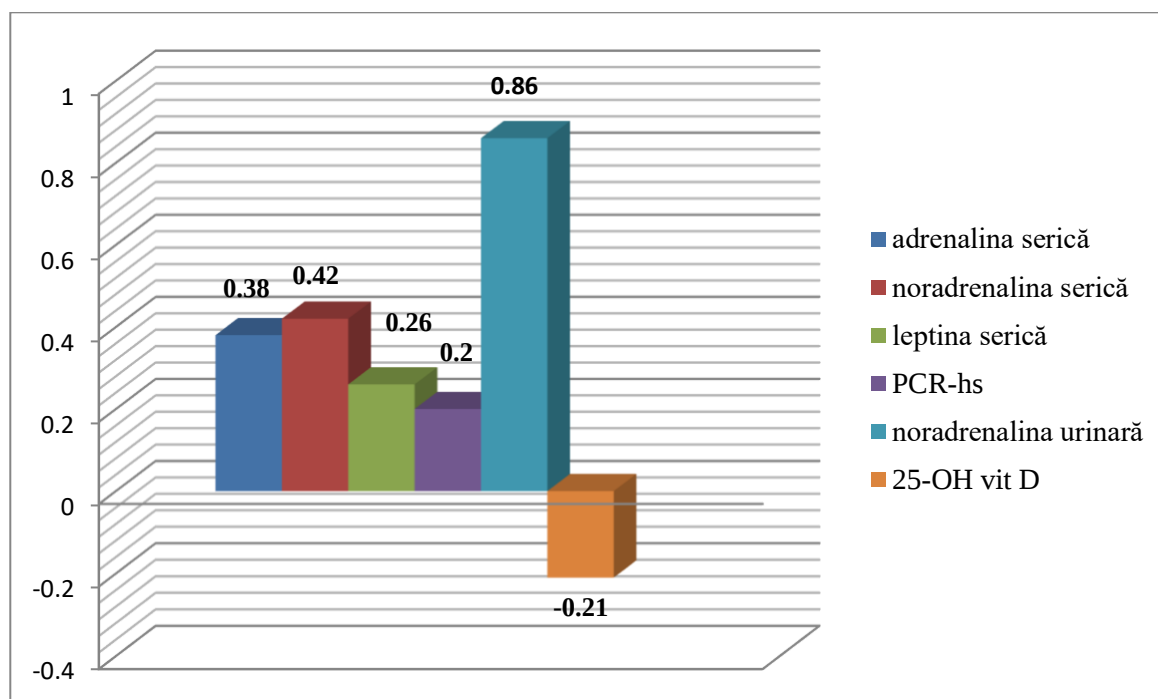


Fig. 4.10. Corelațiile cu semnificație statistică ale adrenalinei urinare

Nivelul noradrenalinei urinare s-a corelat pozitiv cu valorile leptinei serice ($r=0,21$; $p<0,01$), PCR hs ($r=0,19$; $p<0,05$), adrenalina serică ($r=0,32$; $p<0,01$), noradrenalina serică ($r=0,29$; $p<0,01$), adrenalina urinară ($r=0,86$; $p<0,01$) și negativ cu 25 OH Vitamina D ($r=-0,16$; $p<0,05$) (fig.4.11).

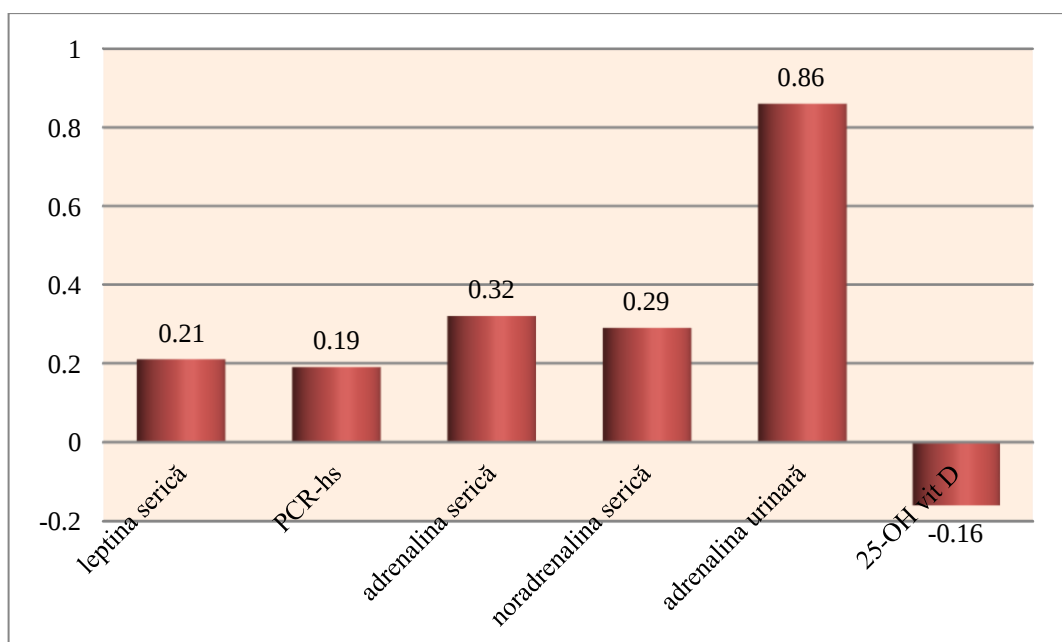


Fig. 4.11. Corelațiile cu semnificație statistică ale noradrenalinei urinare

Discuții

Hipertensiunea arterială este adesea numită "*ucigașul tăcut*" deoarece de obicei nu produce simptome până când nu apar complicațiile grave. În unele cazuri, persoanele hipertensive pot prezenta unele acuze, însă în majoritatea cazurilor acestea sunt nespecifice, condiționate de stadiul bolii, personalitatea bolnavului, asocierea cu alte boli *etc.* Cele mai frecvente acuze prezentate de copiii hipertensivi din cercetarea noastră la internare au fost: cefalee cu localizare occipitală - 77,4% copii, cefalee fronto-temporoparietală - 21,7% copii, vertigii - 90,4% copii, cardialgii - 47% copii, epistaxis - 23,5% copii, bufeuri de căldură s-au constatat la 10,4% copii, amețeli - 56,5% copii, grețuri - 59,1% copii. Diferite dereglări ale somnului, cum ar fi: copilul adoarme cu greu - au prezentat 31,3% copii, sau se trezește cu greu - 4,3% copii, somn superficial au avut 2,6% copii.

Fiind o patologie asimptomatică în debut studiul modificărilor profilului lipidic la copiii aparținând grupurilor de risc este binevenit, având în vedere creșterea incidenței obezității, aterosclerozei, hipertensiunii arteriale și a diabetului de tip 1 și de tip 2. Multiple studii sugerează că, parametrii lipidici trebuie monitorizați cu atenție începând de la vârsta de 2 ani pentru a facilita diagnosticarea precoce a oricărui dezechilibru, care provoacă ateroscleroză și pentru a lua măsuri preventive adecvate împotriva bolilor asociate, care pot apărea de la o vârstă fragedă [17]. Un alt studiu care a avut ca scop de a face o analiză comparativă a datelor obținute din măsurătorile seriale ale colesterolului seric și al fracțiunilor sale pentru a evalua corelațiile cu

greutatea corporală și valorile tensionale a constatat că, deși tratamentul pentru tensiunea arterială ridicată este foarte important, pe lângă menținerea valorilor normale ale tensiunii arteriale, trebuie monitorizat și profilul lipidic, iar orice dezechilibru trebuie corectat astfel încât să încetinească evoluția aterosclerozei [271].

Prin urmare, dislipidemia este un important factor de risc cardiovascular, de aceea ignorarea acesteia în copilărie poate avea urmări foarte grave. Dintre toate tipurile de dislipidemii, o relație directă și bine documentată prin studii este cea dintre LDL-colesterol și riscul de boli cardiovasculare. Se cunoaște că cel mai mare impact asupra nivelului colesterolului LDL îl au grăsimile saturate și cele *trans*, prezente în cantități mari și în dieta copiilor din cercetarea noastră. Totodată, noi am înregistrat cele mai importante dislipidemii la copiii, care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi. Deși valorile parametrilor de metabolism lipidic au fost mai mici în lotul de copii hipertensivi normoponderali, în raport cu celelalte loturi de cercetare, totuși, acești parametri au fost mai înalți față de lotul martor, însă nu au depășit normativele de vârstă conform recomandărilor IDF, 2007.

Prin urmare, copiii hipertensivi obezi ($4,7 \pm 0,13$ vs $4,0 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,001$), precum și copiii hipertensivi supraponderali ($4,7 \pm 0,14$ vs $4,0 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,001$) din cercetarea noastră au avut valorile colesterolului total mai înalte față de lotul martor. Deși, nesemnificativ statistic, valorile colesterolului total au fost mai înalte, în raport cu lotul martor și în lotul copiilor care, au asociat un singur factor de risc - lotul copiilor hipertensivi normoponderali ($4,2 \pm 0,10$ vs $4,0 \pm 0,02$ mmol/l; $p < 0,05$). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-C): cele mai înalte valori, în raport cu lotul martor, s-au înregistrat la copiii hipertensivi obezi ($2,4 \pm 0,11$ vs $1,7 \pm 0,01$ mmol/l; $p < 0,001$), urmați de copiii hipertensivi supraponderali ($2,3 \pm 0,11$ vs $1,7 \pm 0,01$ mmol/l; $p < 0,001$) și hipertensivi normoponderali ($2,2 \pm 0,09$ vs $1,7 \pm 0,01$ mmol/l; $p < 0,001$). O tendință spre niveluri mai ridicate de colesterol total și LDL-C, dar scăzută de HDL-C la adolescenții hipertensivi și supraponderali, care pot reprezenta o grupare de factori de risc a fost găsită și în alte cercetări [224].

Nivelul HDL-C în relație cu riscul de boli cardiovasculare este și el mult discutat. Se știe că un nivel scăzut de HDL-colesterol poate exacerba boala coronariană și un nivel optim de HDL-colesterol poate contribui la regresia aterosclerozei. Cu toate acestea nu există încă suficiente evidențe, care să ducă la un consens privind obiectivele care ar trebuie urmărite în intervențiile de prevenție sau tratament [272,273]. În cercetarea noastră, toți copiii au avut un nivel normal al acestuia, în conformitate cu consensul IDF, care recomandă a considera HDL-C diminuat la categoria de vârstă 10-16 < 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 [Zimmet P. et. al. 2007]. Însă, valorile acestuia atât în lotul copiilor, care au asociat 2 factori de risc (copiii hipertensivi supraponderali sau obezi), cât și în categoria celor care au avut doar hipertensiune arterială a fost mai mic, față de lotul martor.

Rolul trigliceridelor plasmatică încă nu a fost bine stabilit, cu toate că se recunoaște ca marker de risc cardiovascular. Persoanele care prezintă trigliceride crescute (> 150 mg/dL) trebuie să fie investigate și la alți factori de risc. Nu există target de prevenție/tratament foarte bine stabilit al trigliceridelor serice, dar niveluri mai mici de 150 mg/dL indică un risc scăzut de boli cardiovasculare [275]. Copiii hipertensivi obezi ($1,4 \pm 0,10$ vs $1,3 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,05$) și copiii hipertensivi supraponderali ($1,4 \pm 0,10$ vs $1,3 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,05$) din cercetarea noastră au avut valorile trigliceridelor serice mai înalte în raport cu lotul martor, deși aceste diferențe înregistrate nu au avut semnificație statistică și nu a depășit 1,7 mmol/l, nici într-un lot de cercetare, valoare considerată de către IDF majorată la copii [274].

Deși mecanismul patogenetic al dislipidemie este multifactorial și încă dezbătut, obezitatea viscerală și rezistența la insulină reprezintă unul dintre cei mai importanți markeri ai progresiei sale. Mai multe studii au demonstrat că dislipidemia este asociată cu hiperinsulinemia / rezistența la insulină și diabetul de tip 2 [276,277]. Burns și colab. au evaluat prevalența fenotipului lipoproteinelor aterogene la 226 de copii obezi, cu vârsta cuprinsă între 8-18 ani, și relația dintre lipoproteine și sensibilitatea la insulină. Autorii au observat că copiii cu un grad mai mare de rezistență la insulină au avut un risc mai mare de a dezvolta dislipidemie aterogenă, caracterizată prin concentrații mai mari de sdLDL, HDL mic și VLDL mare decât cei cu statut moderat de rezistență la insulină [278]. În studiul lui Giannini et al. raportul TG / HDL a fost semnificativ asociat cu rezistența la insulină într-o cohorta mare de tineri obezi [276]. Giorgis și colegii săi în studiul realizat au confirmat asocierea dintre raportul TG / HDL și semnele precoce ale leziunilor vasculare la copiii prepuberali obezi [279]. Noi am obținut cele mai înalte valori ale insulinei serice la copiii, care au asociat 2 factori de risc - la copiii hipertensivi obezi ($19,9 \pm 1,81$ μ U/mL) și la copiii hipertensivi supraponderali ($18,5 \pm 2,02$ μ U/mL). Printre corelațiile insulinei serice, în cercetarea noastră, s-a remarcat corelații pozitive ale acesteia cu colesterolul total ($r = +0,25$; $p < 0,01$), trigliceridele serice ($r = +0,21$; $p < 0,01$), leptina serică ($r = +0,21$; $p < 0,01$), homocisteina ($r = +0,18$; $p < 0,05$) și corelații negative cu adiponectina serică ($r = -0,21$; $p < 0,01$) și 25 – OH vit D ($r = -0,26$; $p < 0,01$).

Mecanismele prin care rezistența la insulină conduce la dezvoltarea dislipidemie aterogene rămân necunoscute, totuși au fost postulate câteva căi. Insulina este un regulator al funcțiilor adipocite, iar adipocitele prezintă un răspuns ridicat la insulină, care promovează diferențierea

preadipocitelor la adipocite și reglează lipogeneza și lipoliza [280]. Obezitatea este cea mai importantă cauză a dezvoltării rezistenței la insulină și mai multe cercetări au arătat că determinantul critic al sensibilității la insulină și complicațiile asociate nu este gradul de obezitate "*per se*", ci distribuția grăsimilor corporale [281]. Mai mult, studiile la copii au demonstrat că fenotipul subiecților cu prevalență ridicată a particulelor mici de LDL a fost caracterizat printr-un grad mai mare de obezitate abdominală [282]. În studiul lui Burns și colab., grăsimea viscerală și sensibilitatea la insulină, în timp ce independent sau împreună, au explicat 26% din variația dimensiunii LDL și 41% din variația dimensiunii HDL. În plus, 12% din variația dimensiunii VLDL a fost explicată prin grăsimea viscerală [278].

Prin urmare, un număr tot mai mare de date științifice susțin că procesul aterosclerotic începe în copilărie și reprezintă o problemă de sănătate în creștere la copiii obezi. Distribuția viscerală a grăsimii și rezistența la insulină reprezintă markeri importanți ai evoluției sale. Caracterizarea completă a mecanismelor implicate în dezvoltarea dislipidemiei aterogene la copii ar putea ajuta la identificarea strategiilor preventive și terapeutice și, astfel, ar conduce la reducerea complicațiilor cardiovasculare asociate mai târziu în viață.

În ultimele decenii a suferit schimbări radicale și înțelegerea țesutului adipos. Percepția a evoluat de la un țesut inert de stocare a energiei la cel al unui organ endocrin activ. Acesta eliberează un grup de molecule biologice active numite adipokine. Aceste adipokine pot fi utilizate pe postură de biomarkeri metabolici la copiii HTA supraponderali/obez. Cele mai importante substanțe sunt adiponectina, leptina, visfatina, rezistina, factorul de necroză tumorală- α (TNF- α), interleukina-6 ș.a [35,36].

Adiponectina reduce riscul de HTA datorită proprietăților sale antiinflamatorii, antiaterogene și insulino-sensibilizante. Un studiu, care a inclus 186 de copii cu vârste cuprinse între 5-18 ani, grupați în funcție de IMC și valorile tensionale a constatat că valorile serice ale adiponectinei au fost mai mici la copiii obezi și hipertensivi ($7,111 \pm 4,163$ ng/ml), decât la copii normotensivi normoponderali ($12,622 \pm 6,276$ ng/ml) ($p < 0,0001$). Valori medii ale adiponectinei serice s-au găsit la copiii obezi normotensivi ($9,099 \pm 3,988$ ng/ml) și normoponderali hipertensivi ($9,808 \pm 4,211$ ng/ml). IMC, CA, TA și stadiul de pubertate au fost asociate independent și invers cu nivelurile serice ale adiponectinei ($p < 0,02$) [204]. Rezultate similare s-au obținut și în alte cercetări [205,206]. În schimb alte studii la copii au raportat corelații puternice între adiponectină și markerii rezistenței la insulină, cum ar fi insulina serică sau modelul de homeostazie a rezistenței la insulină - HOMA-IR [207]. Kowalska și colab. au constatat că scăderea concentrațiilor de adiponectină și creșterea insulinei serice au fost mai mari la persoanele care au întrunit un număr mai mare de criterii pentru

sindromul metabolic [208]. Winer și colab. au obținut valorile adiponectinei la copiii obezi puternic asociate cu markeri rezistenței la insulină și cei ai inflamației, cum ar fi proteina C reactivă (PCRhs), dar această din urmă asociere a fost independentă de rezistența la insulină [209]. Într-o altă cercetarea adiponectina s-a asociat cu cIMT ($r=-0,13, p=.005$), HDL-C ($r=0,18, p<0,0001$), trigliceridele serice ($r=-0,16, p=.0004$) $-0,10, p=.02$), insulină ($r=-0,14, p=.002$) și adipozitate ($r=-0,18-0,24, p<0,0001$) [211]. Noi am obținut cele mai mici valori ale adiponectinei serice, în raport cu lotul martor, la copiii hipertensivi obezi ($7,3\pm0,45$ vs $10,9\pm0,35$ ng/ml; $p<0,001$). Totodată, adiponectina s-a corelat pozitiv cu 25-OH vit D ($r=+0,29; p<0,01$) și negativ cu colesterolul total ($r=-0,25; p<0,01$), LDL-C ($r=-0,23; p<0,01$), trigliceride ($r=-0,17; p<0,05$), insulina serică ($r=-0,21; p<0,01$), leptina serică ($r=-0,23; p<0,01$), homocisteina ($r=-0,22; p<0,01$), TNF α ($r=-0,16; p<0,05$), PCR hs ($r=-0,23; p<0,01$).

Rolul leptinei ca biomarker al hipertensiunii arteriale la copiii supraponderali/obezi a fost cercetat în diferite populații. Indiferent de demografia studiată, nivelurile ridicate de leptină au fost asociate cu HTA și sindromul metabolic la copii. Yoshinaga și colaboratori au descoperit că leptina a fost cel mai sensibil marker pentru prezicerea sindromului metabolic și a riscului cardiovascular la copiii dintr-o școală primară [214]. Într-o altă cercetare, la care au participat 1245 persoane cu vârsta 13-21ani, leptina s-a asociat în mod pozitiv cu TAS la ambele genuri, dar a fost dependentă de adipozitate și insulinorezistență [215]. 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 [216]. 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 [217]. Însă, mecanismele prin intermediul cărora leptina crește valorile tensionale nu sunt pe deplin definite. 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 [218]. 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.

Hiperleptinemia cronică afectează excreția renală de Na^+ , care este asociată cu creșterea activității renale a Na^+/K^+ -ATPasei [219]. 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, $\text{TNF-}\alpha$, IL2 și IL6) și stimulează migrarea și proliferarea musculaturii netede vasculare [220]. Noi am obținut cele mai înalte valori serice ale leptinei ($12,5 \pm 0,77$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$), în raport cu lotul martor, la copiii hipertensivi obezi. Niveluri serice mai elevate vizavi de lotul martor de leptină s-au obținut și la copiii hipertensivi supraponderali ($10,5 \pm 0,79$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$), precum și la copiii hipertensivi normoponderali ($7,5 \pm 1,05$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p > 0,05$), ceea ce indică asupra faptului că hiperleptinemia condiționează atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal. Printre corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei, în cercetarea noastră, s-a remarcat o corelație negativă cu adiponectina serică ($r = -0,23$; $p < 0,01$) și 25-OH vit D ($r = -0,40$; $p < 0,01$), precum și una pozitivă cu colesterolul total ($r = +0,27$; $p < 0,01$), insulina ($r = +0,22$; $p < 0,01$), adrenalina serică ($r = +0,23$; $p < 0,01$), noradrenalina serică ($r = +0,28$; $p < 0,01$), homocisteina ($r = +0,25$; $p < 0,01$), PCR-hs ($r = +0,20$; $p < 0,05$), adrenalina ($r = +0,26$; $p < 0,01$) și noradrenalina urinară ($r = +0,21$; $p < 0,01$)

Sistemul nervos simpatic (SNS) este principalul reglator al funcției cardiovasculare și joacă un rol important în adaptarea la condițiile mediului [245]. Dovezi experimentale colectate la animale și om sprijină conceptul că factorii neuronali adrenergici pot fi implicați în dezvoltarea complicațiilor metabolice și cardiovasculare legate de HTA. Diferite abordări metodologice utilizate în evaluarea tonusului simpatic la om au arătat că un statut hiperadrenergic este evident în primele faze de HTA. Activare simpatică devine mai evidentă pe măsura instalării HTA și contribuie la menținerea valorilor tensiunii arteriale. Activitatea simpatică, de asemenea, joacă un rol important în procesul de aterogeneză și poate contribui la starea de insulinorezistență care caracterizează deseori pacienții hipertensivi [246]. Datele contemporane se bazează pe faptul că toți producii țesutului adipos cu tangență la majorarea tensiunii arteriale contribuie la activarea SNS (leptina, insulina, acizii grași liberi). Se consideră, că SNS este o verigă importantă și în realizarea insulinorezistenței. Catecolaminele stimulează glicogeneza și glicogenoliza în ficat și inhibă eliberarea de insulină din celulele β a pancreasului [247]. Unul din mecanismele ce duce la majorarea tensiunii arteriale cu hiperactivitatea sistemului nervos simpatic este activarea inervației simpatice renale, având ca consecință majorarea fluxului renal. Aceasta este susținută de dovezi legate de activarea simpaticului, însoțite de afectare renală prin creșterea secreției de renină și retenție de sodium, în ciuda creșterii ratei de filtrație glomerulară și fluxului renal [247].

În cercetarea noastră copiii hipertensivi supraponderali ($2,8 \pm 0,19$ vs $2,43 \pm 0,01$ nmol/l; $p < 0,001$) și copiii hipertensivi obezi ($2,6 \pm 0,17$ vs $2,43 \pm 0,01$ nmol/l; $p < 0,01$) s-au remarcat prin

valori mai înalte ale adrenalinei serice, față de lotul martor. Totodată, la compararea loturilor de cercetare între ele noi am constatat că, copiii care au asociat la hipertensiunea arterială supraponderabilitatea ($2,8 \pm 0,19$ vs $2,3 \pm 0,10$ nmol/l; $p > 0,05$) sau obezitatea ($2,6 \pm 0,17$ vs $2,3 \pm 0,10$ nmol/l; $p > 0,05$) au avut valorile adrenalinei serice mai înalte, față de copiii hipertensivi dar normoponderali. Cât privește noradrenalina serică cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, s-au constatat la copiii hipertensivi supraponderali ($9,6 \pm 0,98$ vs $5,8 \pm 0,11$ nmol/l) și copiii hipertensivi obezi ($9,10 \pm 1,24$ vs $5,8 \pm 0,11$ nmol/l), față de copiii hipertensivi normoponderali ($6,7 \pm 0,36$ vs $5,8 \pm 0,11$ nmol/l). Valorile urinare ale adrenalinei s-au înregistrat majorate în toate loturile de cercetare în raport cu lotul martor: copiii hipertensivi normoponderali ($47,8 \pm 7,53$ vs $32,7 \pm 0,67$ nmol/l; $p > 0,05$), copiii hipertensivi supraponderali ($60,3 \pm 8,16$ vs $32,7 \pm 0,67$ nmol/l; $p < 0,001$) și copiii hipertensivi obezi ($51,7 \pm 6,75$ vs $32,7 \pm 0,67$ nmol/l; $p < 0,01$). Însă cele mai înalte valori urinare ale adrenalinei, deși nesemnificativ statistic, s-au înregistrat la copiii care au fost atât hipertensivi, cât și supraponderali sau obezi, față de copiii hipertensivi normoponderali ($60,3 \pm 8,16$ și $51,7 \pm 6,75$ vs $47,8 \pm 7,53$). Aceeași tendință s-a obținut și pentru valorile noradrenalinei urinare. Valorile serice și urinare ale adrenalinei și noradrenalinei s-au corelat pozitiv cu leptina și homocisteina serică, colesterol total, LDL-C, markerii proinflamatorii și negativ cu HDL-C și 25-OH vitamina D.

Prin urmare, rolul factorilor simpatici neuronale în fiziopatologia HTA și a complicațiilor sale sugerează că modularea activității simpatică ar trebui să fie o țintă importantă modernă de tratament antihipertensiv, menită nu numai la scăderea tensiunii arteriale, dar, de asemenea, la reducerea profilului de risc cardiovascular a pacientului.

4.7. Concluzie capitolul 4

1. Acuzele prezentate de copiii hipertensivi la internare au fost nespecifice, predominante în majoritatea cazurilor de cefalee cu localizare occipitală - 77,4% și fronto-temporoparietală - 21,7%, vertigii - 90,4%, amețeli - 56,5%, grețuri - 59,1% și cardialgii - 47%.
2. Deși parametrii de metabolism lipidic nu au depășit valorile de referință pentru vârstă, totuși, copiii din cercetare, care au asociat la HTA supraponderabilitatea sau obezitatea au avut un profil mai aterogen, față de copiii care au prezentat un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali) sau lotul martor.
3. Valorile mai elevate ale insulinei serice la copiii, care au asociat la HTA, atât obezitatea ($19,9 \pm 1,81$ μ U/mL), cât și supraponderalitatea ($18,5 \pm 2,02$ μ U/mL), cât și corelațiile

pozitive ale acesteia cu colesterolul total ($r=+0,25$; $p<0,01$), trigliceridele serice ($r=+0,21$; $p<0,01$), leptina serică ($r=+0,21$; $p<0,01$), homocisteina ($r=+0,18$; $p<0,05$) și negative cu adiponectina ($r=-0,21$; $p<0,01$) și 25 – OH vit D ($r=-0,26$; $p<0,01$), denotă faptul că hiperinsulinemia constituie o condiție importantă pentru realizarea HTA la copiii cu exces ponderal.

4. Cele mai înalte valori serice ale leptinei ($12,5\pm0,77$ vs $5,7\pm0,23$ ng/ml; $p<0,001$) și diminuate ale adiponectinei ($7,3\pm0,45$ vs $10,9\pm0,35$ ng/ml; $p<0,001$), în raport cu lotul martor, au fost determinate la copiii, care au fost atât hipertensivi, cât și obezi. Corelația pozitivă a leptinei, dar negativă a adiponectiniei cu colesterolul total, trigliceridele serice, markerii proinflamatorii, catecolaminele serice și urinare denotă faptul că hiprleptinemia și hipoadiponectinemia constituie o punte de legătură între hipertensiunea arterială și obezitate (constituie o verigă patogenică de realizare a hipertensiunii arteriale la copiii supraponderali sau obezi).
5. Valorile TNF α s-au înregistrat înalte, în raport cu lotul martor, atât la copiii care au asociat 2 factori de risc – hipertensivi supraponderali ($7,2\pm0,97$ vs $2,8\pm0,05$ mg/pl; $p<0,001$), hipertensivi obezi ($6,6\pm0,89$ vs $2,8\pm0,05$ mg/pl; $p<0,001$), cât și la copiii ce au prezentat un singur factor de risc - hipertensivi normoponderali ($6,7\pm0,83$ vs $2,8\pm0,05$ mg/pl; $p<0,001$). Valorile unui alt marker proinflamatoriu - PCR hs au fost $>$ de 3 pg/ml în toate loturile de cercetare, ceea ce plasează acești copii în grupul de risc înalt pentru complicații cardiovasculare și metabolice.
6. Valorile majorate ale catecolaminelor serice și urinare la copiii hipertensivi supraponderali sau obezi, precum și corelația acestora cu markerii proinflamatorii, adipokine și insulina serica, indică asupra implicării sistemului nervos simpatic în realizarea hipertensiunii arteriale la copiii cu exces ponderal.

5. PARTICULARITĂȚILE HEMODINAMICE ȘI DE AFECTARE SUBCLINICĂ DE ORGAN ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ ESENȚIALĂ LA COPII

5.1. Particularitățile hemodinamice ale hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Frecvența medie a contracțiilor cardiace (FCC) a fost de $71,23 \pm 1,916$ bătăi pe minut la copiii hipertensivi normoponderali, de $76,39 \pm 2,384$ bătăi pe minut - la copiii hipertensivi supraponderali, de $76,52 \pm 2,431$ bătăi pe minut - la copiii hipertensivi obezi ($p > 0,05$). De asemenea, nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică ($p > 0,05$) nici cu referire la ceilalți parametri electrocardiografici cum ar fi: intervalele PQ, QT, R-R și durata complexului QRS (tab.5.1.)

Tabelul 5.1. Caracteristica comparativă a datelor de ECG, în funcție de loturile cercetate

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
PQ	35	0,14	0,007	36	0,13	0,006	44	0,14	0,006	1,291	>0,05
QT	35	0,34	0,017	36	0,34	0,008	44	0,34	0,014	0,02	>0,05
RR	35	0,70	0,028	36	0,67	0,033	44	0,71	0,023	0,564	>0,05
QRS	35	0,078	0,003	36	0,08	0,003	44	0,07	0,003	1,308	>0,05
FCC	35	71,23	1,916	36	76,39	2,384	44	76,52	2,431	1,646	>0,05

Notă:

	p1,2	p1,3
PQ	>0,05	>0,05
QT	>0,05	>0,05
RR	>0,05	>0,05
QRS	>0,05	>0,05
FCC	>0,05	>0,05

Dereglarea proceselor de repolarizare s-a constatat la 17 (48,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 20 (45,5%) din copiii hipertensivi obezi ($p > 0,05$). Semne de hiperfuncție a ventriculului stâng la ECG s-au vizualizat la 11 (31,45%) din copiii hipertensivi normoponderali, la 9 (25%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 20 (54,5%) din copiii hipertensivi obezi ($p > 0,05$), iar semne de hiperfuncție a ventriculului drept s-au constatat la un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal și la 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi ($p > 0,05$). Semne de hipertrofie ventriculară stângă electrocardiografic s-au remarcat la 5 (14,3%) copii hipertensivi normoponderali și la un copil (2,3%) hipertensiv obez

($p < 0,05$), iar semne de hipertrofie ventriculară dreaptă au avut 2 (5,7%) din copiii hipertensivi normoponderali și un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal ($p > 0,05$).

Dintre tulburările de ritm – tahicardia sinuzală s-a întâlnit la 3 (8,6%) copii hipertensivi normoponderali, 5 (13,9%) copii hipertensivi supraponderali și la 7 (15,9%) copii hipertensivi obezi ($p > 0,05$), iar bradicardie sinuzală au avut 5 (14,3%) din copiii hipertensivi normoponderali, 5 (13,9%) din copiii hipertensivi supraponderali și 3 (6,8%) din copiii hipertensivi obezi ($p > 0,05$). Alte tulburări de ritm s-au conductibilitate nu s-au înregistrat. Cele mai reprezentative modificări electrocardiografice sunt prezentate în tabelul 5.2.

Tabelul 5.2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de modificările electrocardiografice

		Total 115 copii hipertensivi						X ²	p
		Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Deregări de repolarizare	nu	18	51,4	23	63,9	24	54,5	1,234	>0,05
	da	17	48,6	13	36,1	20	45,5		
Hiperfuncția VS	nu	24	68,6	27	75	24	54,5	3,901	>0,05
	da	11	31,4	9	25	20	45,5		
Hiperfuncția VD	nu	34	97,1	36	100	39	88,6	5,737	>0,05
	da	1	2,9			5	11,4		
Hipertrofia VS	nu	30	85,7	36	100	43	97,7	8,573	<0,05
	da	5	14,3			1	2,3		
Hipertrofia VD	nu	33	94,3	35	97,2	44	100	2,511	>0,05
	da	2	5,7	1	2,8				
Tahicardie sinuzală	nu	32	91,4	31	86,1	37	84,1	0,958	>0,05
	da	3	8,6	5	13,9	7	15,9		
Bradicardie sinuzală	nu	30	85,7	31	86,1	41	93,2	1,433	>0,05
	da	5	14,3	5	13,9	3	6,8		

Cât privește parametrii ecocardiografici, diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate ($< 0,01$) s-au constatat numai pentru dimensiunile atriului stâng (AS): cele mai înalte valori s-au remarcat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($34,15 \pm 0,715$) sau supraponderalitatea ($33,22 \pm 0,658$) vs copii normoponderali ($30,60 \pm 0,761$) și copiii lotului martor ($32,62 \pm 0,499$).

Diametrul telediastolic (DTD), în raport cu lotul martor a fost, de asemenea, semnificativ statistic mai mare la copiii, care au avut atât hipertensiune arterială, cât și obezitate ($48,32 \pm 0,784$ vs $45,83 \pm 0,775$; $p < 0,05$) s-au supraponderabilitate ($48,44 \pm 0,699$ vs $45,83 \pm 0,775$; $p < 0,05$). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la diametrul telesistolic (DTS) – valori mai înalte, în raport cu

lotul martor, s-a constatat la copiii hipertensivi obezi ($30,30 \pm 0,669$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$) și cei hipertensivi supraponderali ($29,75 \pm 0,597$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$), precum și la copiii hipertensivi normoponderali ($30,83 \pm 1,083$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$), ceea ce indică asupra faptului că atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal pot crește acești parametri. Dimensiunile septului interventricular (SIV) și dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) au fost fără diferențe semnificative între loturi și în raport cu lotul martor.

Deși, nesemnificativ statistic în funcție de loturile de cercetare, atât copiii hipertensivi normoponderali, cât și cei hipertensivi supraponderali sau obezi, au avut valori ale fracției de ejeție (FE) și fracției sistolice (FS) a ventriculului stâng mai mici semnificativ statistic față de lotul martor. Aceste date sunt stipulate în tabelul cu nr.5.3.

Tabelul 5.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii ecocardiografici

	Lotul de control Normotensivi, Normoponderali N=35			Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
DTD	35	45,83	0,775	35	47,371	0,625	36	48,44	0,699	44	48,32	0,784	0,621	>0,05
DTS	35	26,51	0,493	35	30,83	1,083	36	29,75	0,597	44	30,30	0,669	0,43	<0,001
SIV	35	9,26	0,21	35	9,429	0,198	36	9,444	0,244	44	9,602	0,191	0,22	>0,05
PPVS	35	9,31	0,212	35	9,429	0,202	36	9,639	0,246	44	9,702	0,243	0,366	>0,05
AS	35	32,62	0,499	35	30,60	0,761	36	33,22	0,658	44	34,15	0,715	6,526	<0,01
VD	35	17,0	0,514	35	19,314	0,713	36	19,389	0,711	44	19,084	0,528	0,065	<0,05
AD	35	31,03	0,459	35	33,771	0,552	36	32,871	0,733	44	33,434	0,662	0,443	<0,05
FE	35	73,54	0,864	35	68,71	1,107	36	69,42	0,965	44	70,27	0,812	0,693	<0,01
FS	35	44,17	0,477	35	39,029	0,886	36	39,861	0,694	44	40,773	0,836	1,168	<0,001

Notă:

	p0,1	p0,2	p0,3	p1,2	p1,3	p2,3
DTD	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
DTS	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
SIV	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
PPVS	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
AS	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01	>0,05
VD	<0,05	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
AD	<0,001	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
FE	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
FS	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05

Copiii din loturile de cercetare nu s-au deosebit semnificativ statistic în funcție de parametrii obținuți la MAATA (tab.5.4.).

Tabelul 5.4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii obținuți la Monitorizarea Automată Ambulatorie a Tensiunii Arteriale

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Media TAS/24 ore	35	139,06	1,58	36	136,56	1,935	44	134,46	1,542	1,898	>0,05
Media TAS/zi	35	138,51	1,67	36	138,08	2,035	44	137,05	1,579	0,193	>0,05
Media TAS/noapte	35	124,51	1,56	36	123,53	1,768	44	123,27	1,957	0,128	>0,05
Media TAD/24 ore	35	88,20	2,13	36	85,92	1,482	44	83,18	1,452	2,29	>0,05
Media TAD/zi	35	87,09	1,63	36	87,03	1,267	44	86,09	1,384	0,161	>0,05
Media TAD/noapte	35	76,31	1,68	36	72,42	1,402	44	71,82	1,567	2,365	>0,05
TAS maximă	35	166,03	1,88	36	165,64	3,88	44	167,30	2,598	0,095	>0,05
TAD maximă	35	106,83	1,98	36	112,31	3,779	44	117,18	3,389	2,64	>0,05

Notă:

	p1,2	p1,3	p2,3
Media TAS/24 ore	>0,05	<0,05	>0,05
Media TAS/zi	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAS/noapte	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAD/24 ore	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAD/zi	>0,05	>0,05	>0,05
Media TAD/noapte	>0,05	>0,05	>0,05
TAS maximă	>0,05	>0,05	>0,05
TAD maximă	>0,05	<0,05	>0,05

La analiza variațiilor circadiene ale tensiunii arteriale am constatat că gradul de micșorare atât a TAS, cât și al TAD în perioada de noapte (GMTASN %, GMTADN %) s-a încadrat în profil diurn normal (optim) - „dipper” (Tab.5.5.).

Tabelul 5.5. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de variațiile circadiene ale tensiunii arteriale

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
GMTASN (%)	35	9,92	1	36	10,43	0,717	44	10,08	0,894	0,082	>0,05
GMTADN (%)	35	12,27	1,183	36	16,76	1,14	44	16,46	1,36	3,763	<0,05

Nota:

	p1,2	p1,3	p2,3
GMTASN	>0,05	>0,05	>0,05
GMTADN	<0,01	<0,05	>0,05

5.2. Afectarea subclinică de organ la copiii hipertensivi, rolul microalbuminuriei

Hipertrofia de ventricul stâng rămâne până în prezent cea mai bine documentată formă de afectare a organelor țintă, cauzată de HTA la copii. Deoarece atât obezitate cât și hipertensiunea arterială pot crește dimensiunile ventriculului stâng. La aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) – nu s-au constatat diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate. Diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ($p < 0,01$): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte ale IMMVS, față de copii hipertensivi normoponderali ($10,08 \pm 0,894$ vs $9,92 \pm 1,00$; $p < 0,01$) (tab. 5.6.).

Tabelul 5.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de IMMVS

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Indicele IMMVS	35	9,92	1,00	36	10,43	0,717	44	10,08	0,894	0,082	>0,05

Notă: IMMVS-indicele masei miocardului ventriculului stâng

	p1,2	p1,3	p2,3
	>0,05	<0,01	>0,05

La analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS am constatat valori ale acestuia de aspect normal ($GRPP\ VS \leq 0,44$) în toate loturile de cercetare ($p > 0,05$) (tab.5.7).

Tabelul 5.7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng

	Lotul de control Normotensivi, Normoponderali N=35			Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Grosimea relativă a PPVS	35	0,41	0,007	35	0,40	0,008	36	0,40	0,01	44	0,41	0,011	0,105	>0,05

Notă: PPVS-peretele posterior al ventriculului stâng

$p_{0,1} > 0,05$ $p_{0,3} > 0,05$ $p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} > 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$

Grosimea relativă a PPVS a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu complexului intimă-medie a arterei carotide ($r=0,45$; $p<0,01$) și media TAS/zi ($r=0,19$; $p<0,05$) (tab. 5.8).

Tabelul 5.8. Cele mai semnificative corelații ale grosimii relative a PPVS

		Grosimea intimei medii a carotidei	media TAS/zi
Grosimea relativă a PPVS	r	0,45	0,19
	p	<0,01	<0,05

Notă: PPVS-peretele posterior al ventriculului stâng

Primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ($0,39 \pm 0,27$) și hipertensivi supraponderali ($0,10 \pm 0,027$) vs copiii hipertensivi normoponderali ($0,06 \pm 0,011$), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică ($p>0,05$) (tab. 5.9.)

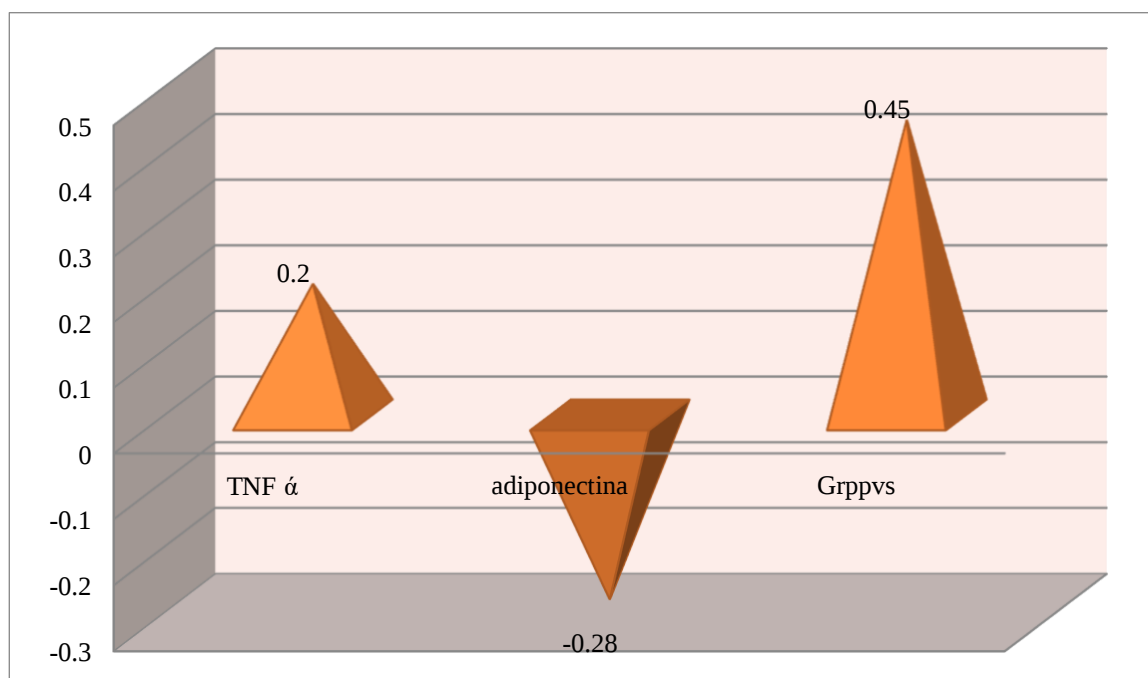
Tabelul 5.9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de modificările morfologice ale peretelui arterial

	Lotul I Hipertensivi, Normoponderali N=35			Lotul II Hipertensivi, Supraponderali N=36			Lotul III Hipertensivi, Obezi N=44			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Grosimea intimei medii a arterei carotide	33	0,06	0,011	28	0,10	0,027	42	0,39	0,27	0,948	>0,05

Notă:

p1,2 p1,3 p2,3
>0,05 >0,05 >0,05

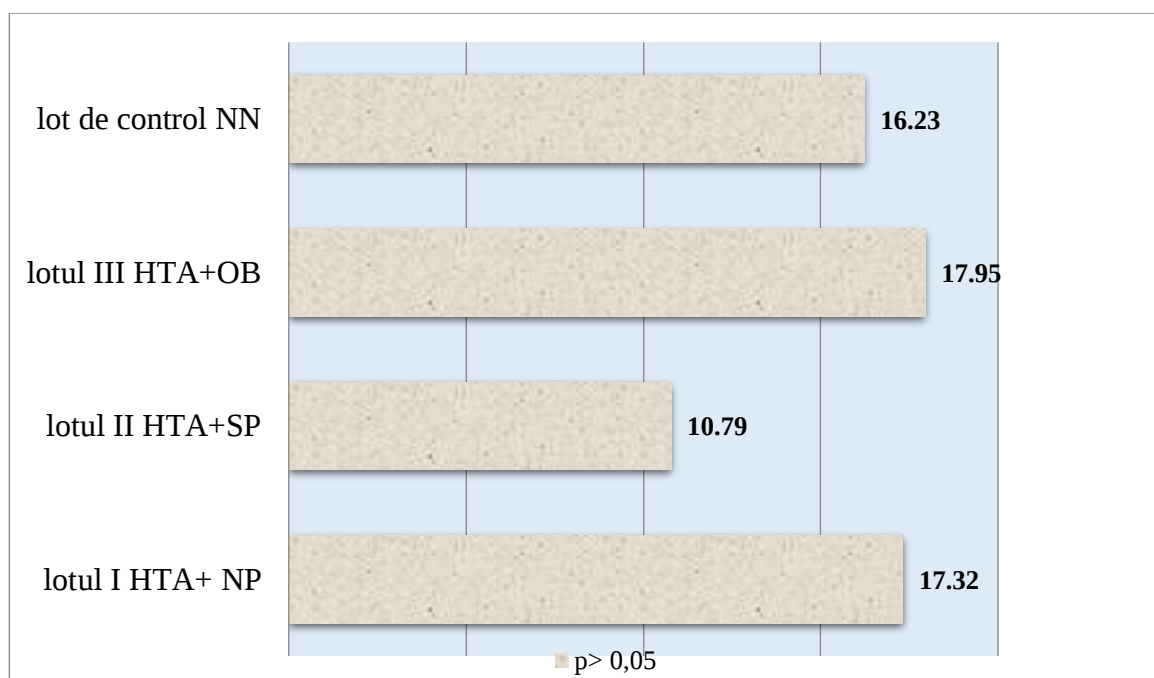
Valorile grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu TNF α ($r=+0,20$, $p<0,05$), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng($r=+0,45$, $p<0,01$) și negativ cu adiponectina serică($r=-0,28$, $p<0,01$)(Fig.5.1.).



Notă: Grppvs-grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng

Figura 5.1. Corelațiile cu semnificație statistică ale grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide

Valorile microalbuminuriei s-au obținut fără semnificație statistică, în funcție de loturile cercetate ($p>0,05$). În pofida acestui fapt cele mai înalte valori, în raport cu lotul martor, s-au constatat la copiii hipertensivi obezi ($17,95\pm2,72$ mg/l vs $16,23\pm2,17$ mg/l) și copiii hipertensivi normoponderali ($17,32\pm2,057$ vs $16,23\pm2,167$)(fig. 5.2.).



Notă:

$p_{0,1} > 0,05$
 $p_{0,2} < 0,05$
 $p_{0,3} > 0,05$
 $p_{1,2} < 0,01$
 $p_{1,3} > 0,05$
 $p_{2,3} < 0,05$

Fig. 5.2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul microalbuminuriei (mg/l)

Microalbuminuria s-a corelat pozitiv cu homocisteina serică ($r=0,21$; $p<0,01$).

5.3 Analiza de regresie logistică

Prin analiza de regresie am constatat că cei mai importanți factori, în ordine descrescătoare, care au influențat valorile tensionale sunt: colesterolul total, noradrenalina serică, adiponectina serică, microalbuminuria, LDL-C și trigliceride serice (tab.5.10).

Tabelul 5.10. Factorii care au influențat valorile tensionale, apreciați prin analiza de regresie

Variabilele	R ²	F	p
Colesterolul total	0,0616	7.4176	0.0075
Noradrenalina serică	0,0433	5.4200	0.0217
Adiponectina	0.0164	2.0697	0.1531
Microalbuminuria	0.0091	1.1559	0.2847
LDL-C	0.0058	0.7311	0.3944
Trigliceride	0.0054	0.6830	0.4104

Obezitate a fost influențată de următorii factori, în ordine descrescătoare, rezultate obținute prin metode de regresie: trigliceridele serice, insulina serică, leptina serică, 25 OH vit D, homocisteina

serică, PCT hs, colesterolul total, microalbuminuria, adrenalina serică și adiponectina serică (tab.5.11)

Tabelul 5.11. Factorii care au influențat IMC, apreciați prin analiza de regresie

Variabilele	R²	F	p
Trigliceride serice	0.0972	12.1645	0.0007
Insulina serică	0.0633	8.4453	0.0044
Leptina serică	0.0427	5.9437	0.0164
25 OH vit D	0.0090	1.2632	0.2635
Homocisteina serică	0.0403	5.8816	0.0169
PCR hs	0.0056	0.8214	0.3668
Colesterolul total	0.0050	0.7318	0.3942
Microalbuminuria	0.0112	1.6432	0.2027
Adrenalina serică	0.0127	1.8690	0.1745
Adiponectina serică	0.0034	0.4971	0.4823

Cât privește complexul intimei medii a arterei carotide, prin intermediul regresiei, am constatat că acesta a fost influențat în ordine descrescătoare de următorii factori: adrenalina serică, microalbuminuria, insulina serică, noradrenalina serică, colesterolul total, homocisteina serică, 25 OH vit D, trigliceride serice, LDL – C, PCR hs, TNF α și adiponectina serică (tab. 5.12)

Tabelul 5.12. Factorii care au influențat complexul intimei medii a arterei carotide, apreciați prin analiza de regresie

Variabilele	R²	F	p
Adrenalina serică	0.3441	52.9811	0.0001
Microalbuminuria	0.1017	18.3488	0.0001
Insulina serică	0.0496	9.7221	0.0024
Noradrenalina serică	0.0326	6.7708	0.0107
Colesterolul total	0.0107	2.2451	0.1373
Homocisteina serică	0.0126	2.6981	0.1037
25 OH vit D	0.0090	1.9421	0.1667
Trigliceride serice	0.0071	1.5477	0.2166
LDL-C	0.0055	1.1942	0.2773
PCR hs	0.0061	1.3335	0.2512
TNF α	0.0024	0.5225	0.4716
Adiponectina serică	0.0023	0.5030	0.4800

Discuții

Prevalența în creștere a HTA la copii devine o problemă tot mai mare de sănătate publică. Studiile longitudinale arată că copiii, și în special adolescenții cu HTA, sunt foarte susceptibili de a deveni adulți hipertensivi. Adulții cu hipertensiune arterială realizează AVC, infarct miocardic, boală renală în stadiu final sau mor la rate mai mari decât cei fără. La copii, HTA conduce la afectarea organelor țintă, care include rinichii, creierul, ochii, vasele de sânge și inima.

Hipertrofia ventriculară stângă sau o creștere patologică a masei miocardului ventriculului stâng ca răspuns la HTA este un marker pediatric surogat pentru morbiditatea și mortalitatea indusă de HTA la adulți [283]. Din aceste considerente hipertrofia ventriculară stângă este o leziune a organelor țintă, care este căutată cel mai frecvent în hipertensiunea pediatrică. Mai multe studii au raportat o corelație pozitivă între tensiunea arterială și indicele de masă al miocardului ventriculului stâng, în timp ce prevalența hipertrofiei ventriculare stângi la copii cu HTA a fost de 8-41% [284].

Ventriculul stâng hipertrofiat are o valoare prognostică la pacienții cu HTA, care se corelează puternic cu efecte cardiovasculare adverse. Prezența hipertrofiei de ventricul stâng se asociază cu o creștere a riscului de deces cardiac subit, infarct miocardic, aritmii, progresia insuficienței cardiace congestive, accident vascular cerebral *etc.* [285]. La copii, s-a constatat o asociere a HTA cu rigiditatea arterială, grosimea intimei medii a carotidei și alte riscuri cardiovasculare [284].

Definiția hipertrofiei ventriculare stângi indusă de HTA pediatrică pivotează o evaluare corectă a masei miocardului ventriculului stâng și determinarea a ceea ce este normal față de anormal pentru un anumit individ. Aceasta, la rândul său, depinde de precizia măsurărilor masei ventriculului stâng și de metoda de detecție și de referință folosită pentru aprecierea hipertrofiei ventriculare.

Nu există un predictor ECG explicit care să prezică hipertrofia ventriculară. În schimb, există o serie de anomalii electrice care sunt asociate cu hipertrofia ventriculară stângă. Cele mai utilizate în mod obișnuit sunt criteriile Sokolow-Lyon. Cu toate acestea, hipertrofia ventriculară stângă indusă de HTA ar putea fi ușor clasificată greșit prin utilizarea ECG. Prin urmare, ECG nu ar trebui să fie utilizat singur în determinarea prezenței sau absenței hipertrofiei ventriculare stângi. La copiii cu HTA în pofida faptului că ECG are o specificitate ridicată ($> 90\%$), constituie un test screening slab, având o sensibilitate scăzută ($< 35\%$) în evaluarea hipertrofiei ventriculare stângi [286]. În cercetarea noastră, electrocardiografic semne de hipertrofie ventriculară stângă s-au remarcat la 5 (14,3%) din copiii hipertensivi normoponderali și la un copil (2,3%) hipertensiv obez ($p < 0,05$).

În timp ce la adulți, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă este considerată "*standardul de aur*" pentru determinarea hipertrofiei de ventricul stâng, datele pediatrice sunt

limitate [286]. ECHO are costuri mai mici și este un test mai accesibil în comparație cu rezonanța magnetică cardiacă. Pentru adulți, un indice IMMVS $\geq 51 \text{ g/m}^{2,7}$ este utilizat pentru a defini hipertrofia ventriculară stângă, pe baza unui studiu efectuat de către Simone et al., care a arătat că masa miocardului ventriculului stâng deasupra acestui prag este asociată cu risc crescut de peste patru ori de morbiditate și mortalitate [287]. Cât privește populația pediatrică încă în cel de-al patrulea raport privind diagnosticul, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți s-a stipulat valoarea de $51 \text{ g/m}^{2,7}$ ca valoare limită a masei miocardului ventriculului stâng, pentru a defini hipertrofia ventriculară stângă la copii [288]. Însă, această valoare nu justifică perioadele de creștere și alți factori potențial confuzi. Studiul Bogalusa a demonstrat că, creșterea somatică este cel mai puternic predictor al masei miocardului ventriculului stâng [289]. Khoury și colab. au observat o variație mică după vârsta de 9 ani, sugerând că tabelele lor de referință ar fi necesare doar pentru copiii mai mici. Ei au definit hipertrofia ventriculară stângă ca masa ventriculului stâng / înălțimea 2,7 mai mare de percentila 95 pentru sex și vârstă. Conform calculelor efectuate după vârsta de 9 ani, o valoare constantă a 95-a percentilă de $40 \text{ g / m}^{2,7}$ (fetițe) și $45 \text{ g / m}^{2,7}$ (băieți) definește hipertrofia ventriculară stângă [290]. Foster și colab. au generat curbele masei miocardului ventriculului stâng pentru copii cu vârste cuprinse între 5-18 ani și au definit hipertrofia ventriculară stângă la copii, când indicele masei miocardului ventriculului stâng este > de percentila 95 [291]. În cercetarea noastră la aprecierea indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) – nu s-au constatat diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate. Diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ($p < 0,01$): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte ale IMMVS, față de copii hipertensivi normoponderali ($10,08 \pm 0,894$ vs $9,92 \pm 1,00$; $p < 0,01$).

Cât privește alți parametrii ecocardiografici, diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate ($p < 0,01$) noi am constatat numai pentru dimensiunile atriului stâng (AS): cele mai înalte valori s-au remarcat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($34,15 \pm 0,715$) sau supraponderalitatea ($33,22 \pm 0,658$) vs copii normoponderali ($30,60 \pm 0,761$) și copiii lotului martor ($32,62 \pm 0,499$). Diametrul telediastolic (DTD), în raport cu lotul martor a fost, de asemenea, semnificativ statistic mai mare la copiii, care au avut atât hipertensiune arterială, cât și obezitate ($48,32 \pm 0,784$ vs $45,83 \pm 0,775$; $p < 0,05$) s-au supraponderabilitate ($48,44 \pm 0,699$ vs $45,83 \pm 0,775$; $p < 0,05$). Tendințe similare s-au constatat și cu referire la diametrul telesistolic (DTS) – valori mai înalte, în raport cu lotul martor, s-a constatat la copiii hipertensivi obezi ($30,30 \pm 0,669$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$) și cei hipertensivi supraponderali ($29,75 \pm 0,597$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$), precum și la copiii hipertensivi normoponderali ($30,83 \pm 1,083$ vs $26,51 \pm 0,493$; $p < 0,001$), ceea ce

indică asupra faptului că atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal pot crește acești parametri.

Dimensiunile septului interventricular (SIV) și dimensiunile peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) au fost fără diferențe semnificative între loturi și în raport cu lotul martor. La analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS noi am primit valori de aspect normal (GRPP VS $\leq 0,44$) în toate loturile de cercetare ($p > 0,05$). Totodată, grosimea relativă a PPVS a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu media TAS/zi ($r = 0,19$; $p < 0,05$), precum și cu complexului intimă-medie a arterei carotide ($r = 0,45$; $p < 0,01$).

Un studiu similar, care a avut ca scop de a determina factorii de risc asociați cu hipertrofia ventriculară stângă în rândul a 89 de copii cu HTA netratați a constatat că 32 din copii au avut hipertrofie ventriculară stângă, definită ca indicele masei miocardului ventriculului stâng $>$ percentila 95. Atât obezitatea, cât și TAS au fost asociate independent cu hipertrofia ventriculară stângă, cu o contribuție mai mare a indicelui de masă corporală. Obezitatea a contribuit semnificativ, cu un risc de aproape nouă ori mai mare la hipertrofia ventriculară stângă. Când privește relația dintre TAS și hipertrofia ventriculară stângă, această relație a existat în principal în rândul copiilor neobezi, față de cei obezi [292].

Prin urmare, pentru a realiza regresia hipertrofiei ventriculare stângi, clinicienii ar trebui să țină cont atât de controlul TA, cât și de gestionarea greutateii.

În plus față de indicele de masă corporală, etnia contribuie la diferențe în prevalența hipertrofiei ventriculare stângi. Există și unele dovezi privind influența genetică asupra prevalenței hipertrofiei ventriculare stângi. Cu toate acestea, influențele genetice specifice asupra prevalenței hipertrofiei ventriculare stângi asociate cu HTA sunt în prezent necunoscute.

Alte cercetări au constatat că la copiii hipertensivi prezența microalbuminuriei este un predictor al hipertrofiei ventriculare stângi, iar coborârea microalbuminuriei poate opri progresia și chiar regresa hipertrofia ventriculară [293]. Într-un studiu Monfared și colegii săi au constatat corelarea microalbuminuriei și hipertrofiei ventriculare stângi la pacienții cu HTA. Totodată, ei au găsit că frecvența microalbuminuriei la pacienții hipertensivi cu hipertrofie de ventricul stâng este mai mare decât la cei fără hipertrofie [294].

Microalbuminuria și hipertrofia de ventricul stâng reflectă diferite aspecte ale leziunilor cardiovasculare și sunt factori de risc cardiovasculari [295]. Acestea pot fi consecințe sau cauze ale leziunii de organe la pacienții hipertensivi. Sunt descrise diferite ipoteze: microalbuminuria și hipertrofia de ventricul stâng pot fi semne ale leziunilor organelor țintă și reflectă severitatea și complicațiile hipertensiunii arteriale sau rezultatele unei cauze patologice comune. Persoanele cu

microalbuminurie și HTA prezintă dovezi de ateroscleroză și inflamație. Într-un studiu, nivelul TNF- α la pacienții hipertensivi fără microalbuminurie și hipertrofie de ventricul stâng a fost mai mare decât în grupul de control sănătoși, în timp ce pacienții cu hipertrofie de ventricul stâng au avut nivele mai ridicate de PCR și TNF- α . În studiu realizat de Cottone S. și colegii săi, microalbuminuria a fost semnificativ asociată cu HTA, hipertrofia de ventricul stâng, precum și cu valori majorate ale PCR-hs TNF- α [296]. Acest fapt sugerează că inflamația poate juca un rol important în leziunile de organ țintă la persoanele cu hipertensiune arterială [297,299].

Mai multe studii epidemiologice la adult au arătat că proteinuria și microalbuminuria sunt predictorii independenți ai morbidității și mortalității cardiovasculare la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Prevalența microalbuminuriei în hipertensiunea esențială a fost studiată variabil și este cotelată între 10 și 40% [298]. Această variație se datorează, probabil, diferențelor de vârstă, rasă, severitate a HTA și a bolii renale coexistente în populațiile de studiu. În studiul realizat de Gopalraju Manickam Marudhaiveeran și colegii săi microalbuminuria a fost asociată cu valori ale TA mai mari, cu o durată mai lungă a hipertensiunii arteriale și cu leziuni ale organelor țintă, cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă și retinopatie. Acest lucru arată că o rată crescută de excreție a albuminei ar putea fi un marker valoros al afectării vasculare și un indicator de risc al morbidității și mortalității cardiovasculare premature [298].

Au fost propuse două mecanisme pentru explicarea creșterii excreției albuminei urinare la unii pacienți cu hipertensiune arterială esențială: creșterea presiunii hidrostatice glomerulare sau creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare [298]. În pofida acestui fapt, mecanismele care fac microalbuminuria un predictor al evenimentelor cardiovasculare viitoare rămân slab înțelese. Totodată, se stipulează că principala cauză este legată de disfuncția endotelială, care împreună cu factori suplimentari, cum ar fi anomalii lipidice, inflamația sistemică, activitatea crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot conduce la daune pe scară largă la nivelul organelor. Este posibil ca disfuncția endotelială să fie și înăscută, deoarece excreția albuminei crescută a fost observată și la nou-născuți [41,305].

Deoarece hipertensiunea arterială și obezitatea își i-au rădăcinile în copilărie și sunt deja prezente la vârsta de copil, influențând morbiditatea la vârsta adultă, rolul microalbuminuriei trebuie investigat pe scară largă și la copii. Totodată, dacă definiția cea mai acceptată pentru microalbuminuria la un adult este excreția albuminei urinare de la 30 până la 299 mg / 24 h, atunci definiții pediatrice specifice microalbuminuriei nu au fost stabilite din cauza lipsei de date robuste privind rata de excreție a microalbuminei urinare în normală la copiii sănătoși [299]. Studii pe bază de populație, cum ar fi *Sondajul național de evaluare a sănătății și nutriției* (NHANES) au adoptat,

în general, definiții similare ca la adulți pentru pacienții pediatrici [300]. Un alt studiu amplu realizat pe 2000 de copii sănătoși a stabilit limite superioare de 14,7 mg / g creatinină pentru băieți și de 19,8 mg / g creatinină pentru fete, sugerând, de asemenea, că este rezonabil să se utilizeze definițiile adulților pentru microalbuminurie la pacienții pediatrici [301].

Conform literaturii disponibile prevalența microalbuminuriei la copii obezi variază de la 0,3% la 23,9% [303]. Scopul unui studiu, care a inclus 1.976 de participanți cu vârste cuprinse între 10 și 19 ani (băieți 1,128 și fete 848) a fost de a evalua prevalența microalbuminuriei și asocierea dintre microalbuminurie și obezitate la copii. Prevalența microalbuminuriei s-a dovedit a fi de 3,0%. În urma unei analize multiple de regresie logică, microalbuminuria a fost asociată cu hiperglicemie (OR 2,62, 95% CI 1,09-6,30) și hemoglobină A1c (OR 3.34, 95% CI 1,09-10,17) în grupul non-obezi și hipertensiune (OR 14,10, 95% CI 1,12-177,98) și HbA1c (OR 6,68, 95% CI 1,87-23,95) în grupul obezi [41]. Rezultatele unui alt studiu a stabilit că prevalența microalbuminuriei la tinerii obeze din Spania a fost de 2,4% [259]. Goknar și colab. au raportat, de asemenea, că microalbuminuria nu a fost diferită între copiii obezi și controalele sănătoase [261]. În schimb Nguyen și colab. au raportat că există o asociere semnificativă între hipertensiune arterială și microalbuminurie la adolescenții obezi [304]. Rezultate similare s-au obținut și într-o cohortă de studiu, care a cuprins 52 de copii (39 băieți) cu hipertensiune arterială. Microalbuminuria ($>3,2$ mg/mmol creatinină) a fost prezentă la 20% dintre copiii cu HTA [302]. În cercetarea noastră cele mai înalte valori ale microalbuminuriei, în raport cu lotul martor, s-au obținut la copiii hipertensivi obezi ($17,95 \pm 2,72$ mg/l vs $16,23 \pm 2,17$ mg/l) și copiii hipertensivi normoponderali ($17,32 \pm 2,057$ mg/l vs $16,23 \pm 2,167$ mg/l), ceea ce indică asupra faptului că atât obezitatea cât și HTA influențează valorile microalbuminuriei.

Prin urmare, rezultatele studiului nostru susțin în mare măsură concluziile studiilor anterioare citate aici. Astfel TA ar putea fi controlată pentru a preveni dezvoltarea bolilor renale și cardiovasculare la copiii obezi. Totodată, deși s-a demonstrat în mai multe studii că detectarea microalbuminuriei este un instrument de primă linie pentru identificarea pacienților hipertensivi care prezintă un risc cardiovascular ridicat, în prezent nu există dovezi bine susținute care să indice măsurarea de rutină a microalbuminuriei la populația pediatrică care prezintă obezitate sau factori de risc cardiometabolici.

Ateroscleroza este un alt factor, care își poate avea rădăcinile în copilărie. Copiii și adolescenții cu obezitate și hipertensiune arterială au un risc crescut de a dezvolta ateroscleroză la vârsta adultă. În timp ce, grosimea complexului intimă-medii a carotidei (cIMT) corelează cu prezența aterosclerozei la adulți, la copii, după unii autori, modificările cIMT ar putea reflecta

răspunsurile non-aterosclerotice. cIMT pare să coincidă cu dezvoltarea normală a copiilor și să crească odată cu vârsta [306,307]. Un studiu pentru a evalua influența sexului, vârstei și indicele de masă corporală (IMC) asupra cIMT la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 1 și 15 ani a inclus 280 de copii sănătoși (bărbați, n=175, vârsta medie, $7,49 \pm 3,57$ ani, media IMC, $17,94 \pm 4,1$ kg / m²). Aceștia au fost împărțiți în 3 grupe în funcție de vârstă: Gr. I, de la 1-5 ani [n=93 (33,2%); băieți-57; media IMC, 16 ± 3 kg/m²]; Gr. II, de la 6-10 ani [n=127 (45,4%); băieți - 78; media IMC - $17,9 \pm 3,7$ kg/m²] și Gr. III, de la 11-15 ani [n=60 (21,4%); băieți - 40; media IMC - $20,9 \pm 4,5$ kg/m²]. Nu au existat diferențe semnificative în valorile cIMT între băieți și fete ($0,43 \pm 0,06$ mm față de $0,42 \pm 0,05$ mm, respectiv, p=0,243). S-a constatat că cIMT este constant la copiii sănătoși cu vârsta mai mică de 10 ani, indiferent de sex sau de IMC, însă crește după vârsta de 10 ani [308]. Alte cercetări, însă, au concluzionat că peretele arterial carotidic normal nu este afectat de vârstă sau de sex până la vârsta de 18 ani, după care există o îngroșare intimă progresivă difuză [306-310]. Aceste constatări ar putea fi legate de faptul că în perioada de pubertatea, atât băieții cât și fetele suferă modificări hormonale, care determină o creștere semnificativă a procentului total de grăsimi corporale [311]. O altă explicație posibilă este că cIMT crește ca reacție fiziologică a vasului pentru a adapta creșterea dependentă de vârstă a tensiunii arteriale. De fapt, modificările cIMT ar putea reflecta răspunsurile non-aterosclerotice și adaptive la stresul mecanic [306-308].

Totodată, sunt cunoscuți sunt cunoscuți și factori tradiționali de risc cardiovascular prezenți în copilărie, care prezic apariția aterosclerozei carotide preclinice la vârsta adultă [312,313,314].

Obezitatea este corelată cu o creștere a grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide (cIMT), care, la rândul ei, este legată de inițierea și progresia proceselor inflamatorii cronice implicate în boala cardiovasculară. Un studiu efectuat de Dawson și colab., care a implicat 635 adolescenți, a arătat că cIMT este semnificativ corelată cu scorurile de risc pentru arterele coronare. Prin urmare, evaluarea timpurie a acestui parametru prin metode neinvazive poate ajuta la identificarea persoanelor care prezintă risc majorat pentru boli cardiovasculare [317]. Într-un alt studiu efectuat de Claudio Andrade și colegii săi valorile medii a cIMT ale arterelor carotide comune și interne a grupului obezi ($0,47$ și respectiv $0,43$ mm) au fost semnificativ crescute (p<0,001), comparativ cu cele ale grupului martor ($0,42$ și, respectiv, $0,40$ mm) [318]. Acest rezultat este în concordanță cu alte cercetări. Beauloye și colegii săi, în studiul efectuat, care a implicat copii cu vârsta între 8 și 18 ani, valoarea medie a IMT carotidă a grupului obez ($0,470$ mm) a fost semnificativ mai mare, decât cea a grupului de control non-obezi ($0,438$ mm), chiar dacă vârsta medie a celor două grupuri nu a fost semnificativ diferită [319]. Astfel, aceste constatări indică faptul că acest grup prezintă un profil de risc pentru ateroscleroza timpurie [318]. Aceste date

obținute au fost confirmate de o metaanaliză, care a inclus douăzeci și două de studii transversale ($n=7.366$ copii). Treisprezece din cele nouăzeci de studii efectuate la populațiile adolescente (vârsta medie ≥ 12 ani, $n=5.986$) au raportat asocieri pozitive între măsurile cIMT și adipozitate (coeficienți de corelare 0,13-0,59) [320].

Într-un alt studiu, care a inclus 133 copii hipertensivi (băieți, $n=69$, vârsta medie, $10,5 \pm 4$ ani) și 121 copii normotensivi (băieți, $n=64$, vârsta medie, $9,8 \pm 4,1$ ani), prezența hipertensiunii arteriale a crescut cIMT indiferent de vârstă, sex și IMC. Subiecții din grupul hipertensiv au avut valorile cIMT mai mari comparativ cu grupul martor ($0,46 \pm 0,05$ față de $0,42 \pm 0,05$ mm, respectiv, $p < 0,001$) [315]. Prin urmare, prezența hipertensiunii arteriale crește în mod semnificativ valorile cIMT datorită hipertrofiei peretelui vascular [316,314, 321,322].

În cercetarea noastră primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ($0,39 \pm 0,27$) și hipertensivi supraponderali ($0,10 \pm 0,027$) vs copiii hipertensivi normoponderali ($0,06 \pm 0,011$), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică ($p > 0,05$). Valorile grosimii complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu markerii proinflamatorii - TNF α ($r = +0,20$, $p < 0,05$), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ($r = +0,45$, $p < 0,01$) și negativ cu adiponectina serică ($r = -0,28$, $p < 0,01$), care are proprietăți antiinflamatorii.

Prin urmare, grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide comune este un marker al aterosclerozei subclinice. La copii, grosimea complexului intima-media crescută este asociată cu obezitatea și riscul evenimentelor cardiovasculare la vârsta adultă. Prin urmare, menținerea nivelurilor normale de adipozitate și a altor variabile de risc poate fi utilă în prevenirea modificărilor precoce asociate cu ateroscleroza preclinică.

5.4. Concluzii capitolul 5

1. Semne de hipertrofie ventriculară stângă electrocardiografic s-au remarcat la 5 (14,3%) copii hipertensivi normoponderali și la un copil (2,3%) hipertensiv obez ($p < 0,05$). Cât privește parametrii ecocardiografici, diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate ($p < 0,01$) s-au constatat pentru dimensiunile atriului stâng: cele mai înalte valori s-au remarcat la copiii, care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea ($34,15 \pm 0,715$) sau supraponderalitatea ($33,22 \pm 0,658$) vs copii normoponderali ($30,60 \pm 0,761$) și copiii lotului martor ($32,62 \pm 0,499$). Diametrul telediastolic (DTD) și telesistolic (DTS), în raport cu lotul martor, de asemenea, au fost semnificativ statistic mai mari la copiii, care au avut atât

hipertensiune arterială, cât și obezitate, ceea ce indică asupra faptului că atât hipertensiunea arterială, cât și excesul ponderal pot crește acești parametri.

2. Deși la analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS s-au constatat valori de aspect normal ($GRPP_{VS} \leq 0,44$) în toate loturile de cercetare, acesta a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu media TAS/zi ($r=0,19$; $p<0,05$) și grosimea complexului intimă-medie a arterei carotide ($r=0,45$; $p<0,01$). Cât privește IMMVS diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ($p<0,01$): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte, față de copii hipertensivi normoponderali ($10,08 \pm 0,894$ vs $9,92 \pm 1,00$; $p<0,01$)
3. Primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi ($0,39 \pm 0,27$) și hipertensivi supraponderali ($0,10 \pm 0,027$) vs copiii hipertensivi normoponderali ($0,06 \pm 0,011$), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică. Valorile complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu TNF α ($r=+0,20$, $p<0,05$), grosimea relativă a peretelui posterior al ventriculului stâng ($r=+0,45$, $p<0,01$) și negativ cu adiponectina serică ($r=-0,28$, $p<0,01$), ceea ce nu exclude implicarea inflamației cronice în procesul patofiziologic
4. Valorile mai înalte ale microalbuminuriei, deși nesemnificativ statistic, în raport cu lotul martor, la copiii hipertensivi obezi ($17,95 \pm 2,72$ vs $16,23 \pm 2,17$) și copiii hipertensivi normoponderali ($17,32 \pm 2,057$ vs $16,23 \pm 2,167$), precum și corelația pozitivă a microalbuminuriei cu homocisteina serică ($r=0,21$; $p<0,01$), nu exclud prezența unei disfuncții endoteliale la acești copii

CONCLUZII GENERALE

1. Copiii supraponderali și obezi au excelat în studiul dat printr-un stil de viață sedentar și regim alimentar bazat preponderent pe alimente bogate în grăsimi, glucide ușor asimilabile cu un indice glicemic înalt, precum și consum excesiv de sare. Dintre factorii de risc prenatali evidențiați se anunță ponderea marcată a alimentației neechilibrate pe perioada gestației la mamele copiilor cu hipertensiune arterială și obezitate.
2. Asocierea hipertensiunii arteriale cu supraponderabilitate și în special cu obezitate se impune prin reducerea semnificativă a nivelului circulant al 25-OH vitaminei D comparativ cu valoarea martor: $18,21 \pm 0,835$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$ și, respectiv, $20,5 \pm 0,96$ vs $32,22 \pm 0,48$ ng/mL; $p < 0,001$. Acest fapt în contiguitate cu corelarea negativă a 25-OH vitaminei D cu indicii profilului lipidic, markerii proinflamatori și catecolaminele serice și urinare indică asupra rolului patogen al hipovitaminozei D în evoluția HTA la copii cu greutatea corporală elevată și poate fi o țintă de diagnostic, pronostic și tratament.
3. Hiperhomocisteinemia, manifestată prin creșterea dublă a concentrației serice a markerului față de valoarea martor ($13,24 \pm 0,888$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$) este identificată la copiii, care au asociat 2 factori de risc - hipertensiunea arterială și obezitatea, fapt ce justifică semnificația diagnostică și rolul patogen al acestei perturbări metabolice. Parametrii metabolismului lipidic nu au deviat semnificativ de valoarea martor pentru vârstă, deși, copiii care au asociat HTA cu supraponderabilitate sau obezitate au avut un profil aterogen mai accentuat, față de copiii care au prezentat un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali).
4. Evoluția hipertensiunii arteriale la copii este asociată de augmentarea inflamației cronice, fapt justificat de creșterea semnificativă și notabilă față de markerul martor a nivelului circulant al TNF- α atât la copii normoponderali ($6,7 \pm 0,83$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$), cât și supraponderali ($7,2 \pm 0,97$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$) și obezi ($6,6 \pm 0,89$ vs $2,8 \pm 0,05$ mg/pl; $p < 0,001$). În toate loturile de cercetare conținutul seric al PCR hs a depășit de 3 pg/ml, ceea ce plasează acești copii în grupul de risc cardiovascular înalt.
5. Susținerea inflamației la copiii obezi este realizată prin adipokine, nivelul seric al cărora se impune prin elevarea nivelului seric al leptinei ($12,5 \pm 0,77$ vs $5,7 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$) ce posedă acțiune proinflamatoare și diminuării adiponectinei ($7,3 \pm 0,45$ vs

10,9±0,35 ng/ml; $p<0,001$), markerului antinflamator comparativ cu lotul martor. Hiperleptinemia și hipoadiponectinemia se corelează cu colesterolul total, trigliceridele serice, TNF- α , PCRhs, precum și catecolaminele serice și urinare, fapt ce indică asupra mecanismului disfuncției endoteliale în evoluția HTA la copii cu greutatea corpului crescută.

6. Valorile mai elevate ale insulinei serice la copiii, care au asociat la HTA, atât obezitatea (19,9±1,81 μ U/mL), cât și supraponderalitatea (18,5±2,02 μ U/mL), cât și corelațiile pozitive ale acestora cu colesterolul total ($r=+0,25$; $p<0,01$), trigliceridele serice ($r=+0,21$; $p<0,01$), leptina serică ($r=+0,21$; $p<0,01$), homocisteina ($r=+0,18$; $p<0,05$) și negative cu adiponectina ($r=-0,21$; $p<0,01$) și 25 – OH vit D ($r=-0,26$; $p<0,01$), denotă faptul că insulinrezistența este un mecanism patogenetic al HTA la copiii cu exces ponderal prin efectul său iminent proinflamator.
7. Valorile majorate ale catecolaminelor serice și urinare la copiii hipertensivi supraponderali sau obezi, precum și corelația acestora cu markerii proinflamatorii, adipokine și insulina serică, indică asupra implicării sistemului nervos simpatic în patogenia hipertensiunii arteriale la copiii cu exces ponderal. Acțiunea detrimentală a supraactivării simpatico-adrenergică asupra controlului tonusului vascular bazal este potențată de stilul sedentar de viață.
8. Deși la analiza grosimii relative a peretelui posterior al VS s-au constatat valori de aspect normal (GRPP VS $\leq$ 0,44) în toate loturile de cercetare, acesta a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu media TAS/zi ($r=0,19$; $p<0,05$) și complexului intimă-medie a arterei carotide ($r=0,45$; $p<0,01$). Cât privește IMMVS diferențe cu semnificație statistică s-au constatat numai între lotul I și lotul II al cercetării ($p<0,01$): copiii hipertensivi obezi având valori mai înalte, față de copii hipertensivi normoponderali (10,08±0,894 vs 9,92±1,00; $p<0,01$)
9. Primele modificări morfologice ale peretelui arterial - îngroșarea complexului intimă-medie a arterei carotide, s-a evidențiat cu predilecție la copiii hipertensivi obezi (0,39±0,27) și hipertensivi supraponderali (0,10±0,027) vs copiii hipertensivi normoponderali (0,06±0,011), deși diferențele înregistrate nu au avut veridicitate statistică. Valorile complexului intimă-medie a arterei carotide s-au corelat pozitiv, semnificativ statistic cu TNF α ($r=+0,20$, $p<0,05$), grosimea relativă a peretelui posterior

al ventriculului stâng ($r=+0,45$, $p<0,01$) și negativ cu adiponectina serică ($r=-0,28$, $p<0,01$), ceea ce nu exclude implicarea inflamației cronice în procesul patofiziologic.

10. Valorile mai înalte ale microalbuminuriei, deși nesemnificativ statistic, în raport cu lotul martor, la copiii hipertensivi obezi ($17,95\pm 2,72$ vs $16,23\pm 2,17$) și copiii hipertensivi normoponderali ($17,32\pm 2,057$ vs $16,23\pm 2,167$), precum și corelația pozitivă a microalbuminuriei cu homocisteina serică ($r=0,21$; $p<0,01$), nu exclud prezența unei disfuncții endoteliale la acești copii.
11. Rezultate obținute, care au determinat soluționarea unei probleme științifice, aplicative, de importanță majoră rezidă în fundamentarea științifică a noilor viziuni asupra factorilor de risc a HTA la copii (a factorilor de risc tradiționali, a hiperhomocisteinemiei și deficitului de 25 OH vit D), a unor biomarkeri de diagnostic (adipokine/citokine, markerii disfuncției endoteliale, a implicării SNS și de afectare subclinică de organ), ceea ce a contribuit la o înțelegere mai amplă a mecanismelor fiziopatologice de realizare a HTA la copii și a confirmat oportunitatea utilizării acestora drept biomarkeri de diagnostic precoce a HTA în vederea aplicării precoce a măsurilor de profilaxie și tratament.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Printre opțiunile de prevenire a dezvoltării hipertensiunii arteriale esențiale și a creșterii excesive a masei corporale se impun importante măsurile de atenuare și combatere a factorilor de risc, cum ar fi: hipodinamia și rațiunea alimentară periclitată, inclusiv pe perioada gestației.
2. Monitorizarea nivelului circulant al vitaminei D (25-OH) este importantă la copii cu supraponderalitate și obezitate care au un risc sporit de dezvoltare a HTA, iar în cazul când acesta se estimează depreciat față de nivelul mediu de 32 ng/mL este oportună manevra de suplinire prin vitamina exogenă.
3. Întrucât la copiii cu HTA și excresc ponderal din cercetare este iminent riscul afectării subclinice de organ - microalbuminurie și majorarea IMMVS, asociat de îngroșarea grosimii complexului intimă-medie - marker al remodelării vasculare periferice, este importantă evaluarea biomarkerilor principali de predicție (adipokine, markeri proinflamatorii), care ar ghida în acest sens corectări notabile farmacologice, cât și în stilul de viață al copilului.

Bibliografie

1. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19,1 million participants. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN:0140-6736. Disponibil: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5).
2. GOUTHAM, Rao. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. In: *Pediatrics*. 2016, vol.138 nr.2 pp. 1-15. ISSN: 0031-4005.
3. TOSCHKE, AM., KOHL, L., MANSMANN, U., VON KRIES, R. Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. In: *Acta Paediatrica*. 2010, vol.99, pp.24–29. ISSN:1651-2227.
4. TIROSH, A. et al. Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults: a study of 26,980 teenagers. In: *Hypertension*. 2010, vol.56, pp.203–209. ISSN:0194-911X
5. CHEN, X., Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and metaregression analysis. In: *Circulation*. 2008, nr.117(25), pp.3171–3180. ISSN:0009-7322.
6. ERLINGSDOTTIR, A., INDRIDASON, OS., THORVALDSSON, O., EDVARDSSON, VO. Blood pressure in children and target-organ damage later in life. In: *Pediatr Nephrol*. 2010, vol.25, pp.323–328. ISSN:0931-041X.
7. SUNDIN, Po et al. Predictors in adolescence of ESRD in middle-aged men. In: *Am J Kidney Dis*. 2014, vol.64, pp.723–729. ISSN:0272-6386.
8. MOYER, VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for primary hypertension in children and adolescents: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. In: *Ann Intern Med*. 2013, vol.159(9), pp.613–619. ISSN:1539-3704.
9. AKBARI, Maryam et al. High prevalence of hypertension among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Hypertension*. 2017, vol. 35, pp 1155–1163. ISSN:0263-6352. Disponibil: doi: 10.1097/HJH.0000000000001261.
10. MĂTRĂGUNĂ, N. Hipertensiunea arterială la copii: factori de risc și markeri de diagnostic precoce. In: *Curierul medical*. 2012, nr.3 (327), pp.208-211. ISSN:1875-0666.
11. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. In: *The Lancet*. 2017, pp.1-16. ISSN:0140-6736.

12. KALLIOPI, Karatzi et al. Prevalence of hypertension and hypertension phenotypes by age and gender among schoolchildren in Greece: The Healthy Growth Study. In: *Atherosclerosis*. 2017, vol. 259, pp. 128–133. ISSN: 0021-9150.
13. KELISHADI, R., MIRMOGHHTADAEI, P., NAJAFI, H., KEIKHA, M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardiometabolic risk factors. In: *J Res Med Sci*. 2015, vol. 20(3), pp.294–307. ISSN: 1735-1995.
14. LO, JC., SINAICO, A., CHANDRA, M, et al. Prehypertension and hypertension in community-based pediatric practice. *Pediatrics*. 2013, vol.131(2). ISSN:0031-4005. Disponibil: <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/2/e415>.
15. YANG, Q., ZHANG, Z., KUKLINA, EV. et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. In: *Pediatrics*. 2012, vol.130(4), pp.611–619. ISSN:0031-4005.
16. KRZYWIŃSKA-WIEWIOROWSKA ,Małgorzata et al. Environmental variation in the prevalence of hypertension in children and adolescents –is blood pressure higher in children and adolescents living in rural areas. In: *Ann Agric Environ Med*. 2017, vol. 24(1) pp.129–133. ISSN: 1898-2263. Disponibil: DOI: 10.5604/12321966.1230678.
17. KIT, BK., KUKLINA, E., CARROLL, MD. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. In: *JAMA Pediatrics*. 2015, vol.169(3), pp.272–279. ISSN:2374-2941.
18. WHO. Report on the global tobacco epidemic, 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva: *World Health Organization*; 2017e.Disponibil: <https://www.who.int>
19. XI, B., LIANG, Y., LIU, Y et al. Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries. In: *Lancet Global Health*. 2016, pp.795–805. ISSN:0140-6736. Disponibil:[http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30187-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30187-5)
20. BRUMANA, L., ARROYO, A., SCHWALBE, NR. et al. Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of NCDs. In: *British Medical Journal of Global Health* [citat 25.08.2017]. ISSN:2059-7908 Disponibil:DOI:10.1136/bmjgh-2017-000295.
21. SCRAGG, R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. In: *Int. J. Epidemiol*. 2012, vol.10, pp.337–341. ISSN:0300-5771.

22. BEVERIDGE, L.A., WITHAM, M. D. Vitamin D and the cardiovascular system. In: *Osteoporos. Int.* 2013, vol. 24, pp.2167–2180. ISSN:1433-2965.
23. PILZ, S., GAKSCH, M., O'HARTAIGH, B., TOMASCHITZ, A., MÄRZ, W. The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013? In: *Arch. Toxicol.* 2013, vol. 87, pp. 2083–2103. ISSN: 0340-5761.
24. CARVALHO, L. S., SPOSITO, A. C. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: are we ready for that? In: *Atherosclerosis.* 2015, vol.241, pp.729–740. ISSN: 0021-9150.
25. ARTAZA, JN., MEHROTA, R., NORRIS, KC. Vitamin D and the cardiovascula System. In: *Clin.J am Soc Nephrol*, 2009, vol. 4(9), pp1515-1522. ISSN: 1555-905X.
26. CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. In: *Physiol. Rev.* 2016, vol.96, pp.365–408. ISSN: 1548-9213.
27. RUTLEDGE, M. R. et al. Parathyroid hormone, a crucial mediator of pathologic cardiac remodeling in aldosteronism. In: *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2013, vol.27 (2), 161–170. ISSN: 0920-3206. Disponibil: DOI 10.1007/s10557-012-6378-0.
28. TOMASCHITZ, A. et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. In: *Metabolism.* 2014, vol. 63, pp. 20–31. ISSN:0026-0495.
29. GANJI, V., ZHANG, X., SHAIKH, N., TANGPRICHA, V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. In: *Am J Clin Nutr.* 2011, vol.94, pp.225-233. ISSN: 0002-9165. Disponibil: DOI: 10.3945/ajcn.111.013516.
30. TOMAINO, K et al. Association between serum 25-hydroxy Vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru. In: *Am J Hypertension.* 2015, vol.28, pp.1017-1023. ISSN:0895-7061. Disponibil:DOI: 10.1093/ajh/hpu264.
31. RIBEIRO MANDARINO, Natália et al. Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease? In: *The Open Cardiovascular Medicine Journal.* 2015, vol.9, pp.40-49. ISSN:1874-1924.
32. FADE, Zhong, ZHUANG, Li, YING, Wang, YOULI, Ma. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. In: *Clinical and Experimental Hypertension.* 2017, vol. 39, issue 2, pp.160-167. ISSN: 1064-1963.

33. COSTA, Priscila, RIBAS, De Farias et al. Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescents. In: *Nutr. clín. diet. hosp.* 2017, vol.37(1), pp.106-116. ISSN: 1989-208X.
34. KORZENIOWSKA, Katarzyna et al. Homocysteine – relation to hypertension, age and smoking in patients with newly diagnosed essential hypertension. In: *Journal of Medical Science.* 2015, vol. 2 (84) , pp.90-96. ISSN: 2345-0592.
35. MĂTRĂGUNĂ, Nelea. *Hipertensiunea arterială esențială la copii.* Masterprint, 2013. 160 p. ISBN: 978-9975-4477-0-6.
36. DUTHEIL, Frederic et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. In: *Journal of International Medical Research.* 2017, pp. 1–14. ISSN: 0300-0605. Disponibil: DOI: 10.1177/0300060517706578.
37. YAMASHITA, S. et al. Central blood pressure reflects left ventricular load, while brachial blood pressure reflects arterial damage. In: *Blood Pressure.* 2014, vol.23, pp.356–362. ISSN: 1651-1999. Disponibil: <https://www.tandfonline.com>.
38. HIROYUKI, Takase et al. Carotid intima-media thickness is a novel predictor of new onset of hypertension in normotensive subjects. In: *Medicine* 2017, vol.96:31 (e7710), pp.1- 5. ISSN: 1536-5964.
39. EMPAR, Lurbea et. al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. In: *Journal of Hypertension* 2016, 34:000–000. ISSN:0263-6352. Disponibil: DOI:10.1097/HJH.0000000000001039
40. KOLLIAS, A., DAFNI, M., POULIDAKIS, E., NTINERI, A. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *J Hypertension.* 2014, vol. 32, pp. 2315–2331. ISSN: 0263-6352.
41. HEEYEON, Cho, JAE, Hyun Kim. Prevalence of microalbuminuria and its associated cardiometabolic risk factors in Korean youth: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. In: *PLOS ONE*, 2017, vol.12(6): e0178716, pp.1-13 ISSN:1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178716>
42. GRACCHI, V. et al. Prevalence and distribution of (micro)albuminuria in toddlers. In: *Nephrol Dial Transplant.* 2016, vol.31, pp.1686-1692. ISSN:0931-0509. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv407> PMID: 26705193.

43. REDWINE, KM. et al. Development of hypertension in adolescents with prehypertension. In: *J Pediatrics*. 2012, vol.160, pp.98–103. ISSN:0022-3476 Disponibil: <https://www.jpeds.com>
44. DALEY, MF. et al. Patterns of care and persistence after incident elevated blood pressure. In: *Pediatrics*. 2013, vol.132, pp. e349–e355. ISSN:0022-3476. Disponibil: DOI: 10.1542/peds.2012-2437
45. LURBE, E., THIJ, SL., TORRO, MI., ALVAREZ J. Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths. In: *Hypertension*. 2013, vol. 62, pp.410–414. ISSN:0194-911X. Disponibil: DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01275 <http://hyper.ahajournals.org>
46. DE MORAES, AC. et al. IDEFICS consortium Incidence of high blood pressure in children - effects of physical activity and sedentary behaviors: the IDEFICS study: high blood pressure, lifestyle and children. In: *Int J Cardiol*. 2015, vol. 180, pp.165–170. ISSN: 0167-5273.
47. TODAY, STUDY, GROUP. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes. In: *Diabetes Care*. 2013, vol. 36, pp.1735–1741. ISSN:0149-5992.
48. Raport statistic anual 2018. Centrul Național de Management în Sănătate Disponibil:<http://statistica.gov.md>
49. PARKER, ED. et al. Change in weight status and development of hypertension. In: *Pediatrics*. 2016, vol. 137, pp.1–9. ISSN: 0022-3476.
50. NCD RISK FACTOR COLLABORATION. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 populationbased measurement studies with 19·1 million participants. În: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN: 0140-6736.
51. , LITWIN, Mieczysław. Why should we screen for arterial hypertension in children and adolescents? In: *Pediatric Nephrology*. 2018, vol. 33, pp.83–92.ISSN: 0931-041X.
52. KACZMAREK, M. et.al. Who is at higher risk of hypertension? Socioeconomic status differences in blood pressure among polish adolescents: a population-based ADOPOLNOR study. In: *Eur J Pediatr*. 2015, vol.174, pp.1461–1473. ISSN: 0340-6199.
53. CHIOLERO, A. et al. Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. In: *Journal of Hypertension*. 2007, vol.25, pp.2209–2217. ISSN: 0263-6352.

54. KATONA, E. et al. The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study. In: *Blood Press* 2011, vol. 20, pp.134–139. ISSN: 0803-7051.
55. OSTROWSKA-NAWARYCZ, L., NAWARYCZ, T. Prevalence of excessive body weight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Łódź. In: *Kardiologia Polska*. 2007, vol. 65, pp.1079–1087. ISSN: 0022-9032.
56. AKGUN, C et al. The incidence of asymptomatic hypertension in school children. In: *J Nippon Med Sch*. 2010, vol. 77, pp.160–165. ISSN:1345-4676.
57. 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 Nutr Metab*. 2007, vol. 51, pp.471–476. ISSN: 0250-680.
58. MALDONADO, J. et al. An approach of hypertension prevalence in a sample of 5381 Portuguese children and adolescents. The AVELEIRA registry. „Hypertension in children”. In: *Blood Press*. 2011, vol. 20, pp.153–157. ISSN: 0803-7051.
59. GUPTA-MALHOTRA, M. et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. In: *Am J Hypertens*. 2015, vol. 28, pp. 73–80. ISSN 0895-7061.
60. CARAUS, A. et al. Hipertensiunea de halat alb și hipertensiunea mascata. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 2 (51), pp. 46-52. ISSN 1857-0011.
61. SYMONIDES, B. et al. Different diagnostic criteria significantly affect the rates of hypertension in 18-year-old high school students. In: *Arch Med Sci*. 2010, vol. 6 pp.689–694. ISSN: 1734-1922.
62. ROSNER, B., COOK, NR., DANIELS, S., FALKNER B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008. In: *Hypertension*. 2013; vol. 62, pp.247–254. ISSN 0194-911X.
63. GENOVESI, S. et al. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. In: *J Hypertension*. 2008, vol. 26, pp.1563–1570. ISSN:0194-911X.
64. SOROF, JM, et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. In: *Pediatrics*. 2004, vol.113, pp.475–482. ISSN: 0022-3476.
65. FLECHTNER-MORS, M. et al. APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. In: *Am J Cardiol*. 2015, vol.115, pp.1587–1594. ISSN: 0002-9149.

66. ZHANG, YJ, et al. China's first rare-disease registry is under development. In: *Lancet*. 2011 vol.27, nr.9793, pp.769–70. ISSN: 0140-6736.
67. MĂTRĂGUNĂ, N. et al. Factori de risc cu impact major în hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. In: *Curierul medical*. 2011, vol.324, nr.6, pp.68-71. ISSN: 1875-0666.
68. REVENCO, V. et al. Circumferința taliei, indicele masei corporale și asocierea lor cu riscul cardiometabolic global. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2008, vol.4, pp.185-188. ISSN 1857-0011.
69. POPOVICI, M. ș. a. Factori de risc ai bolilor cardiovasculare – Proiectul „Lăpușna”. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2010, vol.25, nr.2, pp. 22-35. ISSN 1857-0011.
70. CHRISTOFARO, DG, DE ANDRADE, SM, FERNANDES, RA, et al. Prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes: revisão sistemática. In: *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2011, nr.11(4), pp. 361-367. ISSN:1806-9304.
71. CUROCICHIN, GH., CEMORTAN, I., BARBACAR, N. Caracteristica molecular-genetică a dereglărilor metabolice la hipertensivi. In: *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2010, vol. 311, nr.2, pp. 58-68. ISSN 1857-0011.
72. DE OLIVEIRA-MARTINS, S., OLIVEIRA, T., GOMES, JJ et al. Factores associados à hipertensão arterial nos utentes de farmácias em Portugal. In: *Revista de Saúde Pública*. 2011, nr. 45(1), pp.136-144. ISSN:1518-8787.
73. ISABEL, C PINTO, DÉBORA, MARTINS. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. In: *J Cardiovasc Med Ther*. 2017, vol. 1, issue 2, pp.1-7. ISSN:1558-2027. Disponibil: <http://www.alliedacademies.org/cardiovascular-medicine-therapeutics/>.
74. FERREIRA, JS., AYDOS, RD. Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. În: *Ciência and Saúde Coletiva*. 2010, nr.15(1), pp.97-104. ISSN:1413-8123.
75. BONATI, MT. et al. Heritability of blood pressure through latent curve trajectories in families from the Gubbio population study. În: *J Hypertension*. 2014, vol.32, pp.2179–2187. ISSN:0194-911X.
76. LURBE, E et al. Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. In: *Hypertension* 2014, vol. 63, pp. 1326–1332. ISSN:0194-911X. Disponibil : <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03137>

77. MU, M. et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. In: *Archives of Cardiovascular Disease*. 2012, vol.105, pp. 99–113. ISSN: 1875-2136.
78. HAERANI, Rasyid, SYAKIB, Bakri. Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension. In: *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*. 2016, vol. 48, pp. 320-324. ISSN: 0125-9326.
79. ZHANG, Y., LI, H., LIU, S. et al. The associations of high birth weight with blood pressure and hypertension in later life: a systematic review and meta-analysis. In: *Hypertens Res*. 2013, vol.36, pp.725–35. ISSN:1348-4214.
80. BARKER, DJP et al. Growth in utero and blood pressure levels in the next generation. În: *J Hypertens*. 2000, vol.18, pp.843-846. ISSN:0194-911X.
81. REVENCO, V. ş. a. Aspecte clinico-hemodinamice şi modificări ale spectrului glucidic la pacienţii cu sindrom metabolic. In: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. 2008, vol.2, pp.120-126. ISSN:1857-0011.
82. GRIB L. Sindromul metabolic: consideraţii patogenetice, clinice şi diagnostice. Chişinău: Tipografia Centrală, 2010, p.168.
83. MILES, KL et al. The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the enigma study. În: *J Hypertens*. 2011, vol.29, pp.2324–2331. ISSN:0194-911X.
84. CHIOLERO, A, et. al. Birth weight, weight change, and blood pressure during childhood and adolescence: a school-based multiple cohort study. In: *J Hypertension*. 2011; vol.29 pp. 1871–1879. ISSN 0194-911X.
85. GOJOWY, Damian, ADAMCZAK, Marcin, WIĘCEK, Andrzej,. Foetal programming in the pathogenesis of arterial hypertension. In: *Arterial Hypertens*. 2016, vol. 20, no. 4, pp.228–232. ISSN: 0263-6352. Disponibil: DOI: 10.5603/AH.2016.0026.
86. PUELLES, V.G.et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. In: *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2011, vol.20, pp.7–15. ISSN:1062-4821.
87. QUIGLEY, R. Developmental changes in renal function. In: *Curr. Opin. Pediatr*. 2012, vol.24, pp.184–190. ISSN:1040-8703.
88. HUGHSON, M. et al. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. În: *Kidney International*. 2003, vol. 63, pp.2113–2122. ISSN: 0085-2538.
89. LUYCKX, V.A.et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. In: *Lancet*. 2013, vol.382, pp.273–283. ISSN: 0140-6736.

90. KEIJZER-VEEN, M.G. et al. Reduced renal length and volume 20 years after very preterm birth. In: *Pediatr. Nephrol.* 2010, vol.25, pp.499–507. ISSN: 0931-041X.
91. PRUIJM, M. et al. Heritability, determinants and reference values of renal length: a family-based population study. In: *Eur. Radiol.* 2013, vol.23, pp.2899–2905. ISSN: 0720-048X.
92. WOODS, L.L., WEEKS, D.A., RASCH, R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis. In: *Kidney Int.* 2004, vol.65, pp.1339–1348. ISSN: 0085-2538.
93. BAGBY, S.P. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. In: *Journal of Nutrition.* 2007, vol.137, pp.1066–1072. ISSN:0022-3166.
94. BURDGE, G.C. et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. In: *British Journal of Nutrition.* 2007, vol. 97, pp.435–439. ISSN: 0007-1145
95. MESQUITA, F.F., GONTIJO, J.A., BOER, P.A. Maternal undernutrition and the offspring kidney: from fetal to adult life. In: *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010, vol. 43, pp.1010–1018. ISSN:0100-879X.
96. GOODYER, P. et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. In: *Pediatr. Nephrol.* 2007, vol.22, pp.209–214. ISSN: 0931-041X.
97. SWALI, A. et al. Processes underlying the nutritional programming of embryonic development by iron deficiency in the rat. In: *PLoS One.* 2012, vol.7, pp.48-133. ISSN: 1932-6203.
98. TOMAT, A.L. et al. Mild zinc deficiency in male and female rats: early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology. In: *Nutrition.* 2013, vol.29, pp.568–573. ISSN: 1475-2891.
99. 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.* 2011, vol.301, pp.344–354. ISSN:1522-1466. Disponibil:<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00396.2011>
100. GRAY, S.P. et al. Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny. In: *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, vol.21, pp.1891–1902. ISSN:1533-3450.
101. GRAY, S.P., CULLEN-MCEWEN, L.A., BERTRAM, J.F., MORITZ K.M. Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by

- retinoic acid? In: *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012, vol.39, pp.807–813. ISSN:1440-1681.
102. ZARZECKI, M.et al. Exposure of pregnant rats to cigarette-smoke condensate causes glomerular abnormalities in offspring. In: *Kidney Blood Press. Res.* 2012, vol. 36, pp.162–171. ISSN: 1420-4096.
 103. GEERTS, C.C. et al. Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. In: *Hypertension.* 2007, vol.50, pp.572–578. ISSN:0194-911X.
 104. HÖGBERG, L. et al. Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence. In: *J. Hypertens.* 2012, vol.30, pp.693–699. ISSN: 0194-911X.
 105. ANWAR, M.A.et al. Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events. In: *Vascul. Pharmacol.* 2016, pp.1537–1891. ISSN: 1537-1891.
 106. HOGG, K. et al. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol signaling and steroidogenic genes in the placenta. In: *PLoS One.* 2013, vol.8, pp.e62969. eISSN:1932-6203.
 107. BURDGE, G.C.et al. Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition. In: *J. Nutr.* 2009, vol.139, pp.1054–1060. ISSN: 1475-2891.
 108. TOGHER, K.L. et al. Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development. In: *Epigenetics.* 2014, vol.9, pp. 816–822. ISSN: 1559-2294.
 109. MILLIS, R.M. Epigenetics and hypertension. In: *Curr. Hypertens. Rep.* 2011, vol. 13, pp.21–28. ISSN:1522-6417.
 110. TAKAYA, J., IHARADA, A., OKIHANA, H., KANEKO, K. A calcium-deficient diet in pregnant, nursing rats induces hypomethylation of specific cytosines in the 11b-hydroxysteroid dehydrogenase-1 promoter in pup liver. In: *Nutr. Res.* 2013, vol.33, pp. 961–970. ISSN: 0271-5317.
 111. WHITWORTH, J.A., WILLIAMSON, P.M., MANGOS, G., KELLY, J.J. Cardiovascular consequences of cortisol excess. In: *Vasc. Health Risk Manag.* 2005, vol.1, pp.291–299. ISSN:1178-2048.

112. BOGDARINA, I. et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. In: *Circ. Res.* 2007, vol. 100, pp.520–526. ISSN:0009-7330.
113. STRATTON, M.S., MCKINSEY, T.A. Acetyl-lysine erasers and readers in the control of pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. In: *Biochem. Cell Biol.* 2015, vol.93, pp.149–157. ISSN:0829-8211.
114. LI, J.et al. Critical role of histone acetylation by p300 in human placental 11b-HSD2 expression. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, vol. 98, pp.1189–1197. ISSN: 1945-7197.
115. THOMPSON, L.P., AL-HASAN, Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. In: *J. Pregnancy.* 2012, vol.2012, article ID 582748, 8 pages. ISSN: 2090-2735. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/582748>
116. KRUKOWSKI, K. et al. Glucocorticoid dysregulation of natural killer cell function through epigenetic modification. In: *Brain Behav. Immun.* 2011, vol.25, pp.239–249. ISSN: 0889-1591.
117. VREUGDENHIL, E. et al. MicroRNA 18 and 124a down-regulate the glucocorticoid receptor: implications for glucocorticoid responsiveness in the brain. In: *Endocrinology.* 2009, vol.150, pp.2220–2228. ISSN:0013-7227.
118. RIESTER, A. et al. ACTH-dependent regulation of microRNA as endogenous modulators of glucocorticoid receptor expression in the adrenal gland. In: *Endocrinology* .2012, vol.153, pp.212–222. ISSN:0013-7227.
119. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., BICHIR-THOREAC, L., SUVEICĂ, L. Factorii de risc și impactul clinico-metabolic la copiii hipertensivi obezi și supraponderali. In: *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2010, vol.25, nr.2, pp.41-44 . ISSN:1857-0011.
120. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., BICHIR-THOREAC, L., SUVEICĂ, L., GUȚU, T., CULICOVA, O. Factori de risc reprezentativi, dereglări metabolice și hormonale la copiii supraponderali, obezi și hipertensivi. In: *Curierul medical.* 2012, vol.330, nr.6, pp.3-8. ISSN:2537-6373.
- 121.BENSON, L., BAER, H., KAELBER, D. Trends in the diagnosis of overweight and obesity in children and adolescents: 1999–2007. In: *Pediatrics.* 2009, vol.123 (1), pp. 153-158. ISSN: 0031-4005.

122. PASTUCHA, D. et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood– a pilot study. In: *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010, vol. 154(1), pp.77–82. ISSN: 1213-8118.
123. WHO. Health for the world's adolescents. A second chance in the second decade. Geneva: World Health Organization, 2014b. Disponibil: <https://www.who.int>
124. MARTINEZ-GOMEZ, D. et al. Associations between sedentary behavior and blood pressure in young children. In: *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009, vol.163(8), pp. 724-730. ISSN: 1072-4710.
125. SCHILLACI, G., PARATI, G. Determinants of blood pressure variability in youth: at the roots of hypertension. In: *Journal of Hypertension.* 2010, vol. 28(4), pp. 660-664. ISSN: 0263-6352.
126. SELEM, SS. et al. Validade da Hipertensão Autorreferida Associa-se Inversamente com a Escolaridade em Brasileiros. In: *Arq Bras Cardiol.* 2013, vol.100(1), pp.52-59. ISSN:0066-782X.
127. FERRAZZO, KL.et al. Pré-hipertensão, hipertensão arterial e fatores associados em pacientes odontológicos: estudo transversal na cidade de Santa Maria-RS, Brasil. In: *Revista de Odontologia da UNESP.* 2014, vol.43(5), pp.305-313. ISSN:1807-2577.
128. WHO. Global status report on alcohol and health. Geneva: World Health Organization, 2014c. Disponibil:<https://www.who.int>.
129. KAWANO, Yuhei. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. In: *Hypertension Research* 2010, vol.33, pp.181–191. ISSN: 0916-9636
130. Öberg M. et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. In: *Lancet.* 2011, vol. 377, pp.139–46. ISSN: 0140-6736.
131. WHO. Global status report on noncommunicable disease 2014. Geneva: World Health Organization, 2014a. Disponibil:<https://www.who.int>.
132. COSTA, JS. et al. Prevalência de Hipertensão Arterial em Adultos e Fatores Associados: um Estudo de Base Populacional Urbana em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. In: *Arq Bras Cardiol.* 2007, vol. 88(1), pp.54-59. ISSN:0066-782X.
133. ULBRICH, AZ. et al. Associação do estado nutricional com a hipertensão arterial de adultos. In: *Motriz rev educ fís(Imp.).* 2011, vol.17(3), pp.424-430. ISSN 1415-9805.

134. RIBEIRO, MJ. et al. Prevalência do Hiperaldosteronismo Primário em uma Liga de Hipertensão Arterial Sistêmica. In: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009, vol. 92(1), pp.39-45. ISSN:0066-782X.
135. MOURA, IH. et al. Prevalência de hipertensão arterial e seus fatores de risco em adolescentes. In: *Acta Paulista de Enfermagem*. 2015, vol.28(1), pp.81-86. ISSN:0103-2100.
136. STEFAN, PILZ et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2016, vol.13, pp.404–417. ISSN:1759-5002.
137. WACKER, M., HOLICK, M. F. Sunlight and Vitamin D: a global perspective for health. In: *Dermatoendocrinol*. 2013, vol.5, pp.51–108 . ISSN: 1938-1980.
138. BOREL, P., CAILLAUD, D., CANO, N. J. Vitamin D bioavailability: state of the art. In: *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2015, vol. 55, pp.1193–1205. ISSN: 1040-8398.
139. DELANGHE, J. R., SPEECKAERT, R., SPEECKAERT, M. M. Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015, vol. 29, pp. 773–786. ISSN: 1521-690X.
140. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., BICHIR-THOREAC, L. Rolul factorilor de risc prenatali, a homocisteinei și vitaminei D în realizarea hipertensiunii arteriale la copii. In: *Buletin de perinatologie*. 2018, vol.4/80, pp. 34-42. ISSN:1810-5289.
141. WANG, Y., DELUCA, H. F. Is the vitamin D receptor found in muscle? In: *Endocrinology*. 2011, vol. 152, pp. 354–363. ISSN :0013-7227.
142. ROSS, A. C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011, vol.96, pp.53–58 . ISSN:0021-972X.
143. CASHMAN, K. D., KIELY, M. Recommended dietary intakes for vitamin D: where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? In: *J. Hum. Nutr. Diet*. 2014, vol. 27, pp. 434–442. ISSN :0952-3871.
144. CASHMAN, K. D. Vitamin D: dietary requirements and food fortification as a means of helping achieve adequate vitamin D status. In: *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 2015, vol.148, pp. 19–26. ISSN: 0960-0760.
145. HILGER, J. et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. In: *Br. J. Nutr*. 2014, vol.111, pp. 23–45. ISSN: 0007-1145.
146. HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. in: *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011, vol.96, pp.1911–1930. ISSN-0021-972X.

147. VAN BALLEGOIJEN, A. J., REINDERS, I., VISSER, M., BROUWER, I. A. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. In: *Am. Heart J.* 2013, vol.165, pp. 655–664. ISSN: 0002-8703.
148. YUAN, W. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. In: *J. Biol. Chem.* 2007, vol. 282, pp. 29821–29830. ISSN :0021-9258.
149. CHEN, S., SUN, Y., AGRAWAL, D. K. Vitamin D deficiency and essential hypertension. In: *J. Am. Soc. Hypertens.* 2015, vol. 9, pp. 885–901. ISSN: 1933-1711.
150. KUNG-TING, Kao et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. In: *Journal of paediatrics and child health.* 2015, vol.51, Issue12, pp.1207-1213. ISSN:1440-1754.
151. PACIFICO, L. et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. In: *Eur J Endocrinol.* 2011 vol.165, pp.603-611. ISSN: 0804-4643.
152. PETERSEN, RA. et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. In: *Br J Nutr.* 2015, vol.114, pp.1647-1655. Disponibil:doi: 10.1017/S0007114515003372. ISSN: 0007-1145.
153. WEN-RUI, Xu, HONG-FANG, Jin, JUN-BAO, Du. Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children. In: *Chinese Medical Journal.* 2017, vol.130, Issue 23, pp. 2857- 2862. ISSN: 0366-6999.
154. FORMAN, JP., WILLIAMS, JS., FISHER, ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. In: *Hypertension.* 2010, vol.55, pp.1283-1288. ISSN:0194-911X.
155. CUERVO,C., ABITBOL,CL., ZILLERUELOG,E., FREUNDLICH, M. Fibroblast growth factor-23 and renin-angiotensin system levels in Vitamin-D-dependent rickets type I. In: *Pediatr Nephrol.* 2016, vol. 3, pp.1189-1193. ISSN: 1432-198X. Disponibil: doi: 10.1007/s00467-016-3356y.
156. MATHIEU, C. Vitamin D and diabetes: where do we stand? In: *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015, vol.108, pp.201–209. ISSN:0168-8227.
157. PILZ, S. et al. Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. in: *Curr. Diab. Rep.* 2013, vol.13, pp.261–270. ISSN:1534-4827.

158. JORDE, R., GRIMNES, G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. In: *Prog. Lipid Res.* 2011, vol.50, pp.303–312. ISSN:0163-7827
159. JAIMUNGAL, S., WEHMEIER, K., MOORADIAN, A. D., HAAS, M. J. The emerging evidence for vitamin D-mediated regulation of apolipoprotein A-I synthesis. In: *Nutr. Res.* 2011, vol.31, pp.805–812. ISSN: 0271-5317.
160. YIN, K. et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015, vol.35, pp.2432–2442. ISSN:1524-4636.
161. NORMAN, P. E., POWELL, J. T. Vitamin D and cardiovascular disease. In: *Circ. Res.* 2014, vol.114, pp.379–393. ISSN: 0009-7322.
162. NI, W. et al. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function. In: *Hypertension.* 2014, vol. 64, pp.1290–1298. ISSN: 0263- 6352.
163. WONG, M. S. et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. in: *Circulation.* 2014, vol.130, pp. 976–986. ISSN: 0009-7330.
164. SONG, Y. et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. In: *Diabetes Care.* 2013,vol. 36, pp.1422–1428. ISSN: 1758-1907
165. ZHANG, M. X. et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. In: *Nutrients.* 2015, vol.7, pp.8366–8375. ISSN: 2072-6643.
166. KHAN, H., KUNUTSOR, S., FRANCO, O. H., CHOWDHURY, R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. In: *Proc. Nutr. Soc.* 2013, vol.72, pp.89–97. ISSN: 0029-6651.
167. JU, S. Y., JEONG, H. S., KIM, D. H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014, vol.99, pp.1053–1063. ISSN: 0021-972X.
168. DONG, J. Y. et al. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. In: *Nutrients.* 2013, vol. 5, pp. 3551–3562. ISSN: 2072-6643.
169. PEREIRA-SANTOS, M. Et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. In: *Obesity Reviews.* 2015, vo.16, pp.341–349. ISSN: 1467-789X.

170. KELISHADI, R., FARAJZADEGAN, Z., BAHREYNIAN, M. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014, vol.65, pp.404–410. ISSN:1465-3478.
171. GANGULY, P., ALAM, SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. In: *Nutr J.* 2015, vol.10, pp.14-26. ISSN:0899-9007.
172. ATIF, A. et al. Serum homocysteine concentrations in patients with hypertension. In: *Pak J Physiol.* 2008, vol.4(1), pp.21–22. ISSN: 1819-270X.
173. FAEH, D., CHIOLERO, A., PACCAUD, F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? In: *Swiss Med Wkly.* 2006, vo.136, pp.745–756. ISSN:1424-7860.
174. HUANG, Tao et al. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia. In: *Asia Pac J Clin Nutr* 2008, vol.17(1), pp.8-16. ISSN:0964- 7058.
175. ADRIANA, AMORIM DE FARIAS LEAL et al. Homocysteine: cardiovascular risk factor in children and adolescents? In: *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2013, vol.59(6), pp.622–628. ISSN: 0004-5241.
176. SHEN, MH., CHU, NF., WU, DM., CHANG, JB. Plasma homocyst(e)ine, folate and vitamin B12 levels among school children in Taiwan: The Taipei Children Heart Study. In: *Clin Biochem.* 2002, vol.35, pp.495–498. ISSN: 0009-9120.
177. MUST, A., JACQUES, PF., ROGERS, G., ROSENBERG, IH., SELHUB, J. Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). In: *J Nutr.* 2003, vol.133, pp.2643–2649. ISSN:0022-3166.
178. BRASILEIRO, RS et al. Plasma total homocysteine overweight and non-overweight adolescents: a case-control studt. In: *Nutr Hosp.* 2005, vol.20, pp.313–319. ISSN:0212-1611.
179. PAPANDREOU, D et al. Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population. In: *Clin Nutr.* 2006, vol.25, pp.797–802. ISSN:0261-5614.
180. PAPANDREOU, D et al. Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6-15 years. In: *Br J Nutr.* 2006, vol.96, pp.719–724. ISSN:0007-1145.
181. VILLARREAL, E et al.. Marcadores de riesgo cardiovascular em escolares de cinco departamentos de la región oriental em Colombia. In: *Biomédica.* 2008, vol.28, pp.38–49. ISSN:0120-4157.

182. KERR, MA et al. Folate, related B vitamins, and homocysteine in childhood and adolescence: potential implications for disease risk in later life. In: *Pediatrics*. 2009, vol.123, pp.627–35. ISSN: 0022-3476.
183. AKANJI, AO., THALIB, L., AL-ISA, AN. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: reference ranges and potential determinants. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012, vol.22, pp.900–906. ISSN:0939-4753.
184. HUEMER, M. et al. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents. In: *Pediatr Res*. 2006, vol.60, pp.764–769. ISSN:0031-3998.
185. GILLIUM, RF. Distribution of total serum homocysteine and its association with parental history and cardiovascular risk factors at ages 12-16 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Ann Epidemiol*.2004, vol.14, pp.229–233. ISSN:1047-2797.
186. CASANUEVA, Víctor. Homocisteína en niños y adolescentes Relación con historia familiar de enfermedad cardiovascular. In: *Rev Méd Chile*. 2003, vol.131, pp.997–1002. ISSN:0034-9887.
187. BEYNUM, IM et al. Total homocysteine and its predictors in Dutch children. In: *Am J Clin Nutr*. 2005, vol.81, pp.1110–1116. ISSN: 0002-9165.
188. GIANNONI, M et al. Homocysteine plasma levels in psoriasis patients: our experience and review of the literature. In: *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, vol. 29, pp. 1781- 1785. ISSN:1468-3083. Disponibil: doi: 10.1111/jdv.13023.
189. BASZCZUK, A., KOPCZYNSKI, Z., THIELEMANN, A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia. In: *Postepy Hig Med Dosw*. 2014, vol.68, pp.91–100. ISSN:1732-2693.
190. LIM, U., CASSANO, PA. Homocysteine and Blood Pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. In: *Am J. Epidemiol*. 2002, vol.156(12), pp.1105–1113. ISSN:0002-9262.
191. SEN, U., MISHRA, PK., TYAGI, N., TYAGI, SC. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. In: *Cell Biochem Biophys*. 2010, vol.57(2-3), pp.49-58. ISSN:1085-9195.
192. KONDZIELLA, D., ZETTERBERG, H., HAUGEN, E., FU, M. Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats Occurs Despite Low Plasma Levels of Homocysteine. In: *Physiol. Res*. 2008, vol.57, pp.487-490. ISSN:0862-8408.

193. VEERABHADRAPPA, Praveen, SCHUTTE, Aletta E, Homocysteine and Nighttime Blood Pressure Dipping—Is There a Connection? In: *American Journal of Hypertension*, 2017, vol.30, pp. 1151–1152. ISSN:0895-7061. Disponibil:<https://doi.org/10.1093/ajh/hpx141>.
194. YILDIRIM Ali, et al. Homocysteine levels in normotensive children of hypertensive parents. In: *Anatol J Cardiol*. 2016, vol 15(12), pp.1008–1013. ISSN:2149-2263.
195. SRECKOVIC, Branko, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis. In: *Elsevier*. 2017. Vol. 11, pp. 179-182. ISSN: 0020-0190. Disponibil:[doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.026](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.026).
196. VKACHOPOULOS, C et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. In: *Atherosclerosis*. 2015, vol.241, pp.507–532. ISSN:0021-9150.
197. HLATKY, MA et al. American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*. 2009, vol.119, pp.2408–2416. ISSN:0009-7322.
198. JAMESON, JL., LONGO, DL. Precision medicine-personalized, problematic and promising. In: *New Eng J Med*. 2015, vol.372, pp.2229–2234. ISSN:0028-4793.
199. GHANTOUS, CM. et al. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. In: *International journal of endocrinology*. 2015, vol 2015, pp.1-13. ISSN:1687-8337. Disponibil:<http://dx.doi.org/10.1155/2015/534320>.
200. WEI-FANG, Zeng et al. Association of Anthropometric and Bioelectrical Impedance Analysis Measures of Adiposity with High Molecular Weight Adiponectin Concentration. In: *PLoS ONE*. 2016, vol 11(5). ISSN:1932-6203. Disponibil: DOI:10.1371/journal.pone.0156041.
201. FALAHI, E., KHALKHALI, RAD AH., ROOSTA, S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis? In: *Diabetes Metab Syndr*. 2015, vol.9(4), pp.366-372. ISSN: 1871-4021.
202. HARA, K. et al. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. In: *Diabetes care*. 2006, vol. 29, pp.1357-1362. ISSN:0149-5992.
203. SRIKANTHAN, Krithika, et al. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West

- Virginian Population. In: *International Journal of Medical Sciences*. 2016, vol.13(1), pp.25-38. ISSN:1449-1907. Disponibil: doi: 10.7150/ijms.13800.
204. BRAMBILLA, Paolo et al. Adiponectin and Hypertension in Normal-Weight and Obese Children. In: *American Journal of Hypertension*. 2013, vol. 26, pp. 257–264. ISSN: 0895-7061. Disponibil:<https://doi.org/10.1093/ajh/hps033>
 205. NISHIMURA, R, et al. Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. In: *Diabetes Res Clin Pract*. 2007, vol. 76(2), pp.245–250. ISSN:0168-8227.
 206. KOJI, Ohashi, NORIYUKI, Ouchi, MATSUZAWA, Yuji. Adiponectin and Hypertension. In: *American Journal of Hypertension*. 2011, vol. 24 (3), pp.263-269. ISSN: 0895-7061.
 207. PUNTHAKEE, Z. et al. Adiponectin, adiposity, and insulin resistance in children and adolescents. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, vol.91(6), pp.2119–2125. ISSN:0021-972X.
 208. KOWALSKA, I. et al. Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. In: *Metabolism*. 2008, vol.57(11), pp.1539–1544. ISSN: 1743-7075.
 209. WINER, JC. et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, vol.91(11), pp.4415–4423. ISSN:0021-972X.
 210. TAKEMOTO, Koji et al. Adiponectin/resistin levels and insulin resistance in children: a four country comparison study. In: *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015, vol. 2015, pp. 1-12. ISSN:1687-9856. Disponibil: doi:10.1186/1687-9856-2015-2.
 211. JOHANNA, M. et al. Association of Adiponectin with Adolescent Cardiovascular Health in a Dietary Intervention Study. In: *The journal of pediatrics*. 2015, vol.167(2), pp. 353–360. ISSN: 0022-3476.
 212. DONG, M., REN J. What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases. In: *Current pharmaceutical design*. 2014, vol.20, pp. 652-658. ISSN: 1381-6128.
 213. TARDIFF, JC. Cardiac hypertrophy: stressing out the heart. In: *The Journal of clinical investigation*. 2006, vol.116, pp.1467-1470. ISSN: 0021-9738.
 214. YOSHINAGA, M. et al. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school

- children. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2008, vol.72, pp.1874-1878. ISSN:1346-9843.
215. WANG, H. et. al. Association of adipokines with blood pressure in rural Chinese adolescents. In: *J Hum Hypertens*, 2012, vol.26, pp.493-501. ISSN: 0950-9240.
 216. SINGH, M. et. al. Leptin and the clinical cardiovascular risk. In: *International Journal of Cardiology*. 2010, vol.140, nr.3, pp.266-271. ISSN: 0167-5273.
 217. THOMOPOULOS, C. et al. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study. In: *Hypertension*. 2009, vol.53, pp.965-972. ISSN: 0263- 6352.
 218. MARK, A. et al. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarius increases sympathetic nerve activity to the kidney. In: *Hypertension*. 2009, vol.53, pp.375-380. ISSN: 0263- 6352.
 219. 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, pp.31-40. ISSN:1875-6557.
 220. SCHUTTE, A., SCHUTTE, R. Leptin: a cardiovascular perspective. In: *JEMDSA*. 2012, vol.17, pp. 72-76. ISSN:1608-9677.
 221. K KELLY, Rebecca, MAGNUSSEN, Costan G, SABIN, Matthew A, CHEUNG, Michael, JUONALA, Markus. Development of hypertension in overweight adolescents: a review. In: *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2015, vol.6, pp. 171–187. ISSN:1179-318X.
 222. HANNON, TS., GUPTA, S., LI, Z, et al. The effect of body mass index on blood pressure varies by race among obese children. In: *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015, vol.28(5–6), pp.533–538. ISSN:2191-0251.
 223. KOEBNICK, C., BLACK, MH., WU, J. et al. High blood pressure in overweight and obese youth: implications for screening. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013, vol.15(11), pp.793–805. ISSN:1524-6175.
 224. SIKLAR, Z., BERBEROGLU, M., SAVAS ERDEVE, S. et al. Contribution of clinical, metabolic, and genetic factors on hypertension in obese children and adolescents. In: *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011, vol.24(1–2), pp.21–24. ISSN:2191-0251.
 225. MARTIN, L., OEPEN, J., REINEHR, T. et al. Ethnicity and cardiovascular risk factors: evaluation of 40,921 normal-weight, overweight or obese children and adolescents living in Central Europe. In: *Int J Obes (Lond)*. 2015, vol.39(1), pp.45–51. ISSN: 0307-0565.

226. HARDING, S., MAYNARD, MJ., CRUICKSHANK, K., TEYHAN, A. Overweight, obesity and high blood pressure in an ethnically diverse sample of adolescents in Britain: the Medical Research Council DASH study. In: *Int J Obes (Lond)*. 2008, vol.32(1), pp.82–90. ISSN: 0307-0565.
227. PURI, M., FLYNN, JT., GARCIA, M., NUSSBAUM, H., FREEMAN, K., DIMARTINO-NARDI, JR. The frequency of elevated blood pressure in obese minority youth. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008, vol.10(2), pp.119–124. ISSN:1524-6175.
228. FAIENZA, MF., SANTORO, N., LAUCIELLO, R. et al. IGF2 gene variants and risk of hypertension in obese children and adolescents. In: *Pediatr Res*. 2010, vol.67(4), pp.340–344. ISSN: 0031-3998.
229. SOUZA-COSTA, DC., BELO, VA., SILVA, PS. et al. eNOS haplotype associated with hypertension in obese children and adolescents. In: *Int J Obes (Lond)*. 2011, vol.35(3), pp.387–392. ISSN: 0307-0565.
230. SANTORO, N., DEL GIUDICE, EM., GRANDONE, A. et al. Y2 receptor gene variants reduce the risk of hypertension in obese children and adolescents. In: *J Hypertens*. 2008, vol.26(8), pp.1590–1594. ISSN: 0263-6352.
231. LURBE, E., CARVAJAL, E., TORRO, I., AGUILAR, F., ALVAREZ, J., REDON, J. Influence of concurrent obesity and low birth weight on blood pressure phenotype in youth. In: *Hypertension*. 2009, vol.53(6), pp.912–917. ISSN: 0263- 6352.
232. GOLDFIELD, GS., KENNY, GP., HADJIYANNAKIS, S. et al. Video game playing is independently associated with blood pressure and lipids in overweight and obese adolescents. In: *PLoS One*. 2011, vol.6(11), pp.e26643. ISSN:1932-6203. Disponibil: DOI: 10.1371/journal.pone.0026643
233. STABOULI, S., PAPAKATSIKA, S., KOTSIS, V. The role of obesity, salt and exercise on blood pressure in children and adolescents. In: *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011, vol.9(6), pp.753–761. ISSN: 1744-8344
234. CAMPANOZZI, A., AVALLONE, S., BARBATO, A. et al. High sodium and low potassium intake among Italian children: relationship with age, body mass and blood pressure. In: *PLoS One*. 2015, vol.10(4), pp.e0121183. ISSN:1932-6203. Disponibil: DOI: 10.1371/journal.pone.0121183
235. SHATAT, IF., FREEMAN, KD., VUGUIN, PM., DIMARTINO-NARDI, JR., FLYNN, JT. Relationship between adiponectin and ambulatory blood pressure in obese adolescents. In: *Pediatr Res*. 2009, vol.65(6), pp.691–695. ISSN: 0031-3998.

236. LEZHENKO, G., GLADUN, E. The role of osteopontin and adiponectin in the development of insulin resistance and hypertension in obese adolescents. In: *Georgian Med News*. 2013, vol.(214), pp.43–48. ISSN: 1512-0112.
237. TU, W., ECKERT, GJ., DIMEGLIO, LA., YU, Z., JUNG, J., PRATT, JH. Intensified effect of adiposity on blood pressure in overweight and obese children. In: *Hypertension*. 2011, vol.58(5), pp.818–824. ISSN: 0263- 6352.
238. SHATAT, IF., FLYNN, JT. Relationships between renin, aldosterone, and 24-hour ambulatory blood pressure in obese adolescents. In: *Pediatr Res*. 2011, vol.69(4), pp.336–340. ISSN: 0031-3998.
239. PERVANIDOU, P., AKALESTOS, A., SAKKA, S., KANAKA-GANTENBEIN, C., PAPASSOTIRIOU, I., CHROUSOS, GP. Gender dimorphic associations between N-terminal pro-brain natriuretic peptide, body mass index and blood pressure in children and adolescents. In: *Horm Res Paediatr*. 2010, vol.73(5), pp. 341–348. ISSN:1663-2818.
240. NORONHA, JA. et al. C-reactive protein and its relation to high blood pressure in overweight or obese children and adolescents. In: *Rev Paul Pediatr*. 2013, vol.31(3), pp.z331–z337. ISSN:2359-3482
241. LANDSBERG, L., ARONNE, LJ., BEILIN, LJ. et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013, vol.15(1), pp.14–33. ISSN:1524-6175.
242. ДРАПКИНА, О.М. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и фиброз: гепатокардиальные связи. В: *Фармакотерапия*. 2012, №5(161), с.56-60. ISSN: 2225-3653.
243. ШЕСТАКОВА, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция). В: *Журнал сахарный диабет*. 2010, №3, с.16-19. ISSN:2072-0351.
244. MACIA-HERAS, M., DEL CASTILLO-RODRIGUEZ, N., NAVARRO GONZALEZ, JF. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Renal and Cardiovascular Disease and the Effects of its Pharmacological Blockade. In: *J Diabetes Metab*. 2012, vol.3, pp.171. ISSN:2155-6156. Disponibil:doi:10.4172/2155-6156.1000171

245. ШИЛОВ, А. М. и др. Патологические особенности артериальной гипертонии при ожирении: диагностика и принципы лечения. В: *Лечащий врач* 02/2009. Disponibil:<https://www.lvrach.ru/2009/02/7144865/>
246. GRASSI, G., SERAVALLE, G., QUARTI-TREVANO, F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. In: *Exp Physiol*. 2010, vol.95(5), pp.581-586. ISSN: 0958-0670.
247. ESLER, Murray, STRAZNICKY, Nora, EIKELIS, Nina, MASUO, Kazuko, LAMBERT, Gavin, LAMBERT Elisabeth. Mechanisms of Sympathetic Activation in Obesity-Related Hypertension. In: *Hypertension*. 2006, vol.48, pp.787-796. ISSN: 0263-6352.
248. GUARINO, Daniela, NANNIPIERI, Monica, IERVASI, Giorgio, TADDEI, Stefano, BRUNO, Rosa Maria. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. In: *Front Physiol*. 2017, vol. 8, pp.1-9. ISSN:1664-042X. Disponibil: doi: 10.3389/fphys.2017.00137.
249. HARTIALA, O. et al. Adolescence risk factors are predictive of coronary calcification at middle age. In: *J Am Coll Cardiol*. 2012, vol. 60, pp.1364–1370. ISSN: 0735-1097.
250. JUONALA, M. et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study, the childhood determinants of adult health study, the Bogalusa heart study, and the Muscatine study for the International childhood cardiovascular cohort (I3C) consortium. In: *Circulation*. 2010, vol.122, pp.2514–2520. ISSN: 0009-7322.
251. JUHOLA, J. et al. Combined effects of child and adult elevated blood pressure on subclinical atherosclerosis: the International childhood cardiovascular cohort consortium. In: *Circulation*. 2013, vol.128, pp.217–224. ISSN: 0009-7322.
252. CHINALI, M. et al. Left ventricular mass indexing in infants, children, and adolescents: a simplified approach for the identification of left ventricular hypertrophy in clinical practice. In: *J Pediatr*. 2016, vol.170, pp.193–198. ISSN: 0022-3476.
253. LITWIN, M. et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. In: *Pediatr Nephrol*. 2006, vol. 21, pp.811–819. ISSN: 1432-198X.
254. TOPRAK, A., WANG, H., CHEN, W., PAUL, T., SRINIVASAN, S., BERENSON, G. Relation of childhood risk factors to left ventricular hypertrophy (eccentric or

- concentric) in relatively young adulthood (from the Bogalusa Heart Study). In: *Am J Cardiol.* 2008, vol.101, pp.1621–1625. ISSN: 0002-9149.
255. LAI, C-C. et al. Impact of long-term burden of excessive adiposity and elevated blood pressure from childhood on adulthood left ventricular remodelling patterns. The BogalusaHeart Study. In: *J Am Coll Cardiol.* 2014, vol.64, pp.1580–1587. ISSN: 0735-1097.
 256. KISHI, S. et al. Cumulative blood pressure in early adulthood and cardiac dysfunction in middle age. The CARDIA study. In: *J Am Coll Cardiol.* 2015, vol. 65, pp.2679–2687. ISSN: 0735-1097.
 257. AATOLA, H. et al. Simplified definitions of elevated pediatric blood pressure and high adult arterial stiffness. In: *Pediatrics.* 2013, vol. 132, pp.e70–e76. ISSN: 0022-3476.
 258. RADHAKISHUN, NN., VAN VLIET, M., VON ROSENSTIEL, IA., BEIJNEN, JH., DIAMANT, M. Limited value of routine microalbuminuria assessment in multi-ethnic obese children. In: *Pediatr Nephrol.* 2013, vol. 28, pp.1145-1149. ISSN: 1432-198X. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2451-6> PMID: 23503768.
 259. LURBE, E., TORRO, MI., ALVAREZ, J., AGUILAR, F., FERNANDEZ-FORMOSO, JA., REDON, J. Prevalence and factors related to urinary albumin excretion in obese youths. In: *J Hypertens.* 2013, vol.31, pp. 2230-2236. ISSN: 0263-6352. Disponibil: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328364bcbf> PMID: 24096259.
 260. DING, W., MAK, RH. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. In: *Pediatr Nephrol.* 2015, vol.30, pp.1-4. ISSN:1432-198X. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2976-3> PMID: 25322907.
 261. GOKNAR, N. et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. In: *Pediatr Nephrol.* 2015, vol. 30, pp.139-144. ISSN:1432-198X. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2829-0> PMID: 24801174.
 262. HUANG, X., ZHOU, Y., XU, B., SUN, W., LIN, L., SUN, J. et al. Glycated haemoglobin A1c is associated with lowgrade albuminuria in Chinese adults. In: *BMJ Open.* 2015, vol.5, pp. e007429. ISSN:2044-6055. Disponibil: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007429> PMID: 26243552.
 263. WON, JC., LEE, YJ., KIM, JM., HAN, SY., NOH, JH., KO, KS. et al. Prevalence of and factors associated with albuminuria in the Korean adult population: the 2011 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. In: *PLoS One.* 2013, vol. 8, pp. e83273. ISSN:1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083273> PMID: 24386169.

264. LEE, IT., WANG, CY., HUANG, CN., FU, CC., SHEU, WH. High triglyceride-to-HDL cholesterol ratio associated with albuminuria in type 2 diabetic subjects. In: *J Diabetes Complications*. 2013, vol.27, pp. 243-247. ISSN:1056-8727. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.11.004> PMID: 23276621.
265. YILMAZ, Y. et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. In: *Metabolism*. 2010, vol.59, pp. 1327-1330. ISSN: 1743-7075. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.12.012> PMID: 20096896.
266. SANAD, Mohammed, GHARIB, Amal. Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. In: *Pediatric Nephrology*. 2011, vol.3 pp. 1-7. ISSN:1432-198X.
267. TOMCZAK, J., WASILEWSKA, A., MILEWSKI, R. Urine NGAL and KIM-1 in children and adolescents with hyperuricemia. In: *Pediatr Nephrol*. 2013, vol.28, pp.1863–1869. ISSN:1432-198X.
268. WILLIAMS, KM., SHAH, AN., MORRISON, D., SINHA, MD. Hypertensive retinopathy in severely hypertensive children: demographic, clinical, and ophthalmoscopic findings from a 30-year British cohort. In: *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013, vol.50, pp.222–228. ISSN: 1938-2405.
269. AVIVA MUST, Paul F, JACQUES GAIL, Rogers, ROSENBERG, Irwin H, SELHUB, Jacob. Serum Total homocysteine concentration in Children and adolescents: result from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). In: *The Journal of Nutrition*. 2003, vol.133, pp.2643-2649. ISSN: 0899-9007.
270. DEVEREUX, RB., ALONSO, DR., LUTAS, EM., GOTTLIEB, GJ., CAMPO, E., SACHS, I., REICHEK, N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. In: *Am J Cardiol*. 1986, vol.57, pp. 450–458. ISSN: 0002-9149.
271. BUȘILĂ, Camelia, STUPARU-CREȚU, Mariana, BARNA, Octavian, BALAN, Gabriela. Dyslipidemia in children as a risk factor for cardiovascular diseases. In: *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2017, vol. 31(6), pp. 1192–1197. ISSN: 1310-2818.
272. WILKINS, E, et al. In: *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels. Disponibil: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.

273. Ghid de management al dislipidemiilor 2016. In: *Romanian Journal of Cardiology*. 2017, vol. 27, No. 1, pp.51-132. ISSN: 1220-658X.
274. ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus. In: *Pediatric Diabet*. 2007, vol.8, pp.299-306. ISSN:1399-5448.
275. ALBERICO, L., CATAPANO, E. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. In: *European Heart Journal*. 2016, vol. 37, Issue 39, pp. 2999–3058. ISSN: 0195-668X. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
276. GIANNINI, C., SANTORO, N., CAPRIO, S. et al. The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. In: *Diabetes Care*. 2011, vol. 34, no. 8, pp. 1869–1874. ISSN:1935-5548.
277. COPELAND, K. C., ZEITLER, P., GEFFNER, M. et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, vol. 96, no. 1, pp. 159–167. ISSN:1945-7197.
278. BURNS, S. F., LEE, S., ARSLANIAN, S. A. In vivo insulin sensitivity and lipoprotein particle size and concentration in black and white children. In: *Diabetes Care*. 2009, vol. 32, no. 11, pp. 2087–2093. ISSN:1935-5548.
279. DE GIORGIS, T., MARCOVECCHIO, M. L., DI GIOVANNI, I. et al. Triglycerides-to-HDL ratio as a new marker of endothelial dysfunction in obese prepubertal children. In: *European Journal of Endocrinology*. 2014, vol. 170, no. 2, pp. 173–180. ISSN: 1479-683X.
280. D'ADAMO, Ebe, GUARDAMAGNA, Ornella, CHIARELLI, Francesco, BARTULI, Andrea, LICCARDO, Daniela, FERRARI, Federica, NOBILI, Valerio. Atherogenic Dyslipidemia and Cardiovascular Risk Factors in Obese Children. In: *International Journal of Endocrinology*. 2015, Vol. 2015, Article ID 912047, pp.1-9. ISSN:1687-8337. Disponibil:<http://dx.doi.org/10.1155/2015/912047>.
281. TAKSALI, S. E., CAPRIO, S., DZIURA J. et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent. In: *Diabetes*. 2008, vol. 57, no. 2, pp. 367–371. ISSN: 1939-327X.
282. D'ADAMO, E., NORTHRUP, V., WEISS, R. et al. Ethnic differences in lipoprotein subclasses in obese adolescents: importance of liver and intraabdominal fat accretion. In:

- The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010, vol. 92, no. 3, pp. 500–508. ISSN:0002-9165.
283. WORONIECKI, Robert P., KAHNAUTH, Andrew, PANESAR, Laurie E., SUPE-MARKOVINA Katarina. Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Hypertension: A Mini Review. In: *Frontiers in Pediatrics*. 2017, vol.5, pp.1-7. ISSN:2296-2360. Disponibil:DOI:10.3389/fped.2017.00101.
 284. HERCEG-ČAVRAK, Vesna. Left ventricular hypertrophy in children and adolescents with arterial hypertension. In: *Cardiologia Croatica*. 2017, vol. 12, No. 7-8, pp. 302-306. ISSN:1848-5448.
 285. GHAHRODI, Mohsen Sadeghi, EINOLLAHI, Behzad. Microalbuminuria and Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension Consequence or Cause. In: *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2013, vol.7, pp.169-77. ISSN:1735-8582.
 286. BACHAROVA, L., SCHOCKEN, D., ESTES, EH., STRAUSS, D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. In: *Curr Cardiol Rev*. 2014, vol.10(3), pp.257–261. ISSN:1875-6557. Disponibil:doi: 10.2174/1573403X10666140514103220
 287. DE SIMONE, G., DEVEREUX, RB., DANIELS, SR., KOREN, MJ., MEYER, RA., LARAGH, JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. In: *J Am Coll Cardiol*. 1995, vol. 25(5), pp.1056–1062. ISSN:0735-109 Disponibil:doi:10.1016/0735-1097(94)00540-7.
 288. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. In: *Pediatrics*. 2004, vol. 114(2 Suppl 4th Report), pp. 555–576. ISSN:0031-4005. Disponibil: doi:10.1542/peds.114.2.S2.555.
 289. URBINA, EM., GIDDING, SS., BAO, W., PICKOFF, AS., BERDUSIS, K., BERENSON, GS. Effect of body size, ponderosity, and blood pressure on left ventricular growth in children and young adults in the Bogalusa Heart Study. In: *Circulation*. 1995, vol. 91(9), pp.2400–2406. ISSN:0009-7322. Disponibil: doi:10.1161/01.CIR.91.9.2400.
 290. KHOURY, PR., MITSNEFES, M., DANIELS, SR., KIMBALL, TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. In: *J Am Soc Echocardiogr*. 2009, vol.22(6), pp.709–714. ISSN:0894-7317. Disponibil:doi:10.1016/j.echo.2009.03.003

291. FOSTER, BJ., KHOURY, PR., KIMBALL, TR., MACKIE, AS., MITSNEFES, M. New reference centiles for left ventricular mass relative to lean body mass in children. In: *J Am Soc Echocardiogr*. 2016, vol. 29(5), pp.441–447. ISSN:0894-7317. Disponibil: doi:10.1016/j.echo.2015.12.011
292. SETHNA, CB., LEISMAN, DE. Left Ventricular Hypertrophy in Children with Hypertension: in Search of a Definition. In: *Curr Hypertens Rep*. 2016, vol.18(8), p.65. ISSN:1522-6417. Disponibil: doi: 10.1007/s11906-016-0672-3.
293. ASSADI, F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. In: *Pediatr Cardiol*. 2007, vol.28, pp.27-33. ISSN:2187-2988.
294. MONFARED, A., SALARI, A., MIRBOLOK, F et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. In: *Iran J Kidney Dis*. 2013, vol.7, pp.192-197. ISSN:1735-8582.
295. OLSEN, MH., WACHTELL, K., IBSEN, H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. In: *J Hypertens*. 2006, vol.24, pp.775-781. ISSN: 0263-6352.
296. COTTONE, S., MULÈ, G., NARDI, E. et al. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension. In: *J Hum Hypertens*. 2006, vol.21, pp.167-172. ISSN:0950-9240.
297. NAVARRO-GONZÁLEZ, JF., MORA, C., MUROS, M., JARQUE, A., HERRERA, H., GARCÍA J. Association of tumor necrosis factor- α with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension. In: *J Hypertens*. 2008, vol.26, pp.2168-2175. ISSN: 0263- 6352.
298. GOPALRAJU, Manickam, MARUDHAIVEERAN, Shankar, RADHAKRISHNAN, Filson Alphonse. Prevalence of microalbuminuria among patients with essential hypertension. In: *Trop J Med Res*. 2014, vol 17, issue 2, pp.76-80. ISSN: 1119- 0388. Disponibil: 10.4103/1119-0388.140417.
299. FLYNN, Joseph T. Microalbuminuria in Children With Primary Hypertension. In: *The Journal of Clinical Hypertension*. 2016, vol 18, pp. 962-965. ISSN:1751-7176.

300. JONES, CA., FRANCIS, ME., EBERHARDT, MS. et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. In: *Am J Kidney Dis*. 2002, vol.39, pp.445–459. ISSN: 0272-6386.
301. WU, DQ., YANG, HP., LUO, J et al. Age- and gender-specific reference values for urine albumin/creatinine ratio in children of southwest China. In: *Clin Chim Acta*. 2014, vol.431, pp.239–243. ISSN: 0009-8981.
302. SEEMAN, Tomáš, POHL, Michael, PALYZOVA, Daniela, ULRIKE, John. Microalbuminuria in children with primary and white-coat hypertension. In: *Pediatr Nephrol*. 2012, vol. 27, pp.461–467. ISSN:0931-041X.
303. SAVINO, A et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. In: *Pediatr Nephrol*. 2011, vol.26, pp.749–758. ISSN:0931-041X.
304. NGUYEN, S., MCCULLOCH, C., BRAKEMAN, P., PORTALE, A., HSU, CY. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. In: *Pediatrics*. 2008, vol.121, pp.37–45. ISSN:0031-4005.
305. SIERRA-DIAZ, Erick et al. Non-Traditional Risk Factors of Albuminuria in the Pediatric Population: A Scoping Review. In: *Int. J. Environ. Res. Public Health* .2017, vol.14(10), pp.1-11. ISSN: 1661-7827. Disponibil: doi:10.3390/ijerph14101231.
306. DOYON, A., KRACHT, D., BAYAZIT, AK., DEVECI, M., DUZOVA, A., KRMAR, RT. et al. 4C Study Consortium Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. In: *Hypertension*. 2013, vol.62(3), pp.550–556. ISSN:0263- 6352.
307. IWAKIRI, T., YANO, Y., SATO, Y., HATAKEYAMA, K., MARUTSUKA, K., FUJIMOTO, S. et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. In: *Atherosclerosis*. 2012, vol.225(2), pp.359–362. ISSN:0021-9150.
308. VILLELA BARONCINI, Liz Andréa, SYLVESTRE, Lucimary de Castro, PECOITS, Filho Roberto. Assessment of Intima-Media Thickness in Healthy Children Aged 1 to 15 Years. In: *Arq Bras Cardiol*. 2016, vol.106(4), pp.327–332. ISSN:0066-782X.
309. URBINA, EM., WILLIAMS, RV., ALPERT, BS., COLLINS, RT., DANIELS, SR., HAYMAN, L. et al. American Heart Association Atherosclerosis. Hypertension and

- Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young
Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents:
recommendations for standard assessment of clinical research: a scientific statement from
the American Heart Association. In: *Hypertension*. 2009, vol.54(5), pp.919–950.
ISSN:0263- 6352.
310. BRADY, TM., SCHNEIDER, MF., FLYNN, JT., COX, C., SAMUELS, J.,
SALAND, J et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: results from the
CKiD study. In: *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012, vol.7(12), pp.1930–1937. ISSN:1555-
905X.
 311. BÖHM, B., HARTMANN, K., BUCK, M., OBERHOFFER, R. Sex differences of
carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. In: *Atherosclerosis*.
2009, vol.206(2), pp.458–463. ISSN:0021-9150.
 312. KOÇYIGIT, A., DOGAN, M., YILMAZ, I., ÇAGLAR, M., HATİPOĞLU, C.,
KOÇYIGIT, F. et al. Relation of age and sex with carotid intima media thickness in healthy
children. In: *Turk J Med Sci*. 2014, vol.44(3), pp.422–426. ISSN:1300-0144.
 313. FINN, AV., KOLODGIE, FD., VIRMANI, R. Correlation between carotid
intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. In:
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010, vol.30(2), pp.177–181. ISSN:1079-5642.
 314. GRAU, M., SUBIRANA, I., AGIS, A., RAMOS, R., BASAGAÑA, X., MARTÍ, R.
et al. Carotid intima-media thickness in the spanish population: reference ranges and
association with cardiovascular risk factors. In: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012,
vol.65(12), pp.1086–1093. ISSN:1885-5857.
 315. VILLELA BARONCINI, Liz Andréa, SYLVESTRE, Lucimary de Castro,
VAROTTO BARONCINI, Camila, PECOITS FILHO, Roberto. Assessment of Carotid
Intima-Media Thickness as an Early Marker Of Vascular Damage in Hypertensive
Children. In: *Arq Bras Cardiol*. 2017, vol.108(5), pp.452–457. ISSN:0066-782X.
 316. TIMÓTEO, AT., CARMO, MM., FERREIRA, RC. Carotid intima-media thickness
and carotid plaques improves prediction of obstructive angiographic coronary artery
disease in women. In: *Angiology*. 2013, vol.64(1), pp.57–63. ISSN:0003319.
 317. DAWSON, JD., SONKA, M., BLECHA, MB., LIN, W., DAVIS, PH. Risk factors
associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults:

- the Muscatine Offspring study. In: *J Am Coll Cardiol*. 2009, vol.53(24), pp.2273-2279. ISSN: 0735-109.
318. ANDRADE, Claudio, BOSCO, Adriana, SANDRIM, Valeria, SILVA, Francisco. MMP-9 Levels and IMT of Carotid Arteries are Elevated in Obese Children and Adolescents Compared to Non-Obese. In: *Arq Bras Cardiol*. 2017, vol.108(3), pp.198-203. ISSN:0066-782X.
 319. BEAULOYE, V., ZECH, F., TRAN, HT., CLAPUYT, P., MAES, M., BRICHARD, SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. In: *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, vol.92(8), pp.3025-32. ISSN:0021-972X.
 320. MIN HAE, Park et al. Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. In: *BMC Pediatrics*.2015, vol.15(161), pp.1-10.ISSN:0031-4005.
 321. RAMY ,El, CLOUTIER, Jalbout, ROY CARDINAL, Guy, HENDERSON, Marie-Hélène, LAPIERRE, Mélanie, SOULEZ, Chantale, DUBOIS, Gilles,Josée. Carotid artery intima-media thickness measurement in children with normal and increased body mass index: a comparison of three techniques. In: *Pediatric Radiology*.2018, vol. 48, Issue 8, pp.1073–1079. ISSN: 0301-0449.
 322. VASU D, Gooty et al. Association Between Carotid Intima Media Thickness, Age, and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. In: *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018. Vol.16, no.3, pp.1-10. ISSN:1540-4196. Disponibil: <https://doi.org/10.1089/met.2017.0149>
 323. MĂTRĂGUNĂ, N., COJOCARI, S., BICHI-THOREAC, L. Noi viziuni asupra factorilor de risc ai hipertensiunii arteriale la copii – rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemiei. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2019, nr.1, vol 61, pp.96-108. ISSN: 1857-0011.

ANEXE

Anexa 1. Înălțimea la băieți în funcție de vârstă

Vârsta (ani)	← Percentile înălțime (cm) →						
	5	10	25	50	75	90	95
1	71,7	72,8	74,3	76,1	77,7	79,8	81,2
2	82,5	83,5	85,3	86,8	89,2	92,0	94,4
3	89,0	90,3	92,6	94,9	97,5	100,1	102,0
4	95,8	97,3	100,0	102,9	105,7	108,2	109,9
5	102,0	103,7	106,5	109,9	112,8	115,4	117,0
6	107,7	109,6	112,5	116,1	119,2	121,9	123,5
7	113,0	115,0	118,0	121,7	125,0	127,9	129,7
8	118,1	120,2	123,2	127,0	130,5	133,6	135,7
9	122,9	125,2	128,2	132,2	136,0	139,4	141,8
10	127,7	130,1	133,4	137,5	141,6	145,5	148,1
11	132,6	135,1	138,7	143,3	147,8	152,1	154,9
12	137,6	140,3	144,4	149,7	154,6	159,4	162,3
13	142,9	145,8	150,5	156,5	161,8	167,0	169,8
14	148,8	151,8	156,9	163,1	168,5	173,8	176,7
15	155,2	158,2	163,3	169,0	174,1	178,9	181,9
16	161,1	163,9	168,7	173,5	178,1	182,4	185,4
17	164,9	167,7	171,9	176,2	180,5	184,4	187,3

Anexa 2. Înălțimea la fete în funcție de vârstă

Vârsta (ani)	← Înălțimea (cm) →						
	5	10	25	50	75	90	95
1	69,8	70,8	72,4	74,3	76,3	78,0	79,1
2	81,6	82,1	84,0	86,8	89,3	92,0	93,6
3	88,3	89,3	91,4	94,1	96,6	99,0	100,6
4	95,0	96,4	98,8	101,6	104,3	106,6	108,3
5	101,1	102,7	105,4	108,4	111,4	113,8	115,6
6	106,6	108,4	111,3	114,6	118,1	120,8	122,7
7	111,8	113,6	116,8	120,6	124,4	127,6	129,5
8	116,9	118,7	122,2	126,4	130,6	134,2	136,2
9	122,1	123,9	127,7	132,2	136,7	140,7	142,9
10	127,5	129,5	133,6	138,3	142,9	147,2	149,5
11	133,5	135,6	140,0	144,8	149,3	153,7	156,2
12	139,8	142,3	147,0	151,5	155,8	160,0	162,7
13	145,2	148,0	152,8	157,1	161,3	165,3	168,1
14	148,7	151,5	155,9	160,4	164,6	168,7	171,3
15	150,5	153,2	157,2	161,8	166,3	170,5	172,8
16	151,6	154,1	157,8	162,4	166,9	171,1	173,3
17	152,7	155,1	158,7	163,1	167,3	171,2	173,5

Anexa 3. Tensiunea arterială la băieți în funcție de vârstă și înălțime

Vârsta (ani)	P TA	TA sistolică (mmHg)							TA diastolică (mmHg)						
		←Percentilele înălțimii→							←Percentilele înălțimii→						
		5%	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	849	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79

	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Anexa 4. Tensiunea arterială la fete în funcție de vârstă și înălțime

Vârsta (ani)	P. T A	TA sistolică (mmHg)							TA diastolică (mmHg)						
		←Percentilele înălțimii→							←Percentilele înălțimii→						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	56	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82

	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Anexa 5. Acte de implementare

APROB

Directorul AMT Botanica

Domnului Ion Nogai

ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ



1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea homocisteinei și 25 OH vitaminei D în ser la pacienții hipertensivi supraponderali sau obezi

2. De cine și când a fost propusă

Autor: N. Mătrăgună, IMSP Institutul de Cardiologie, de la 01.01.2019

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat în cadrul laboratorului științific de Cardiologie pediatrică a IMSP Institutul de Cardiologie

4. Eficacitatea implementării

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ constă în importanța hiperhomocisteinемiei și hipovitaminozei D ca factori de risc în realizarea hipertensiunii arteriale și obezității la copii

5. Obiecții/Propuneri: nu sunt

Vicedirector medical

Tamara Codreanu

APROB

Directorul SCMC „V. Ignatenco”

Alexandru Holostenco



ACT

DE IMPLEMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea citokinelor proinflamatorii în ser la pacienții hipertensivi supraponderali sau obezi

2. De cine și când a fost propusă

Autor: N. Mătrăgună, IMSP Institutul de Cardiologie, de la 01.01.2019

3. Sursa de informație

Materialul a fost elaborat în cadrul laboratorului științific de Cardiologie pediatrică a IMSP Institutul de Cardiologie

4. Eficacitatea implementării

Semnificația științifică și practică a implementării propuse în procesul curativ constă în importanța inflamației subclinice, documentată prin aprecierea serică a nivelului de citokinelor proinflamatorii, în patogeneza hipertensiunii arteriale la copiii cu exces de greutate

5. Obiecții/Propuneri: nu sunt

Vicedirector medical
SCMC „V.Ignatenco”

L.Chiosea

Zilele Pediatriei ieșene
"N.N. Trifan"

Iași, Hotel Unirea, 5 – 7 octombrie 2017

DIPLOMĂ

SE ACORDĂ

PREMIUL I

pentru lucrarea:

Impactul factorilor de risc perinatali asupra hipertensiunii arteriale și sindromului metabolic

Autori: Svetlana Cojocari, Nelea Mătrăgună, Lilia Bichir-Thoreac

prezentată e-poster în cadrul conferinței **ZILELE PEDIATRIEI IEȘENE "N.N. TRIFAN"**, care a avut loc la Iași,
în perioada 5-7 octombrie 2017.

Prof. Dr. Ingrith Miron
Președintele conferinței



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.

Nelea Mătrăgună

CURRICULUM VITAE

Nelea Mătrăgună

Data și locul nașterii: 15.04. 1960. Ucraina. Regiunea Cernăuți. Raionul Novoselița. Satului Bălcăuți

Studii:

1967- 1977	-	Scoala medie al satului Bălcăuți. Ucraina. Regiunea Cernăuți. Raionul Novoselița.
1980-1986	-	Institutul de Stat de Medicină din Moldova. Calificarea de Medic pediatru. Diploma rosie de studii superioare universitare
1986-1988	-	Diplomă de Studii postuniversitare prin ordinatura clinică. Medic pediatru. Institutul de Stat de Medicină, Chișinău, Republica Moldova
1988-1991	-	Diploma de studii postuniversitare prin aspiratură. Medic pediatru, doctor în medicină. Institutul de pediatrie al Academiei de Științe al URSS. Susținerea tezei de doctor în medicină „Tahiaritmii la copii cu prolaps valvular mitral: clinica, diagnosticul, metode de tratament”.
2011-2013	-	Studii prin postdoctorat. Estimarea factorilor de risc, particularităților clinico-biochimice și hemodinamice la copii cu hipertensiune arterială în funcție de greutatea corporală. IMSP Institutul de cardiologie ; USMF „ N. Testemițanu
2014	-	Scoala de management al USMF „N. Testemițanu,, cu obținerea diplomei de specialist în domeniul managementului sanitar, categoria superioară.

Stagii:

2001-2006		Studii postuniversitare de perfecționare continuă 2001 - Nefrologia pediatrică 2004 - Cardiologia clinică 2004 - Diagnosticul și tratamentul urgențelor pediatrice 2006 - Diagnosticul și tratamentul contemporan al Febrei Reumatismale acute și complicațiile ei.
2008		Studii postuniversitare de perfecționare continuă: Alergologia. USMF „ N. Testemițanu”
2009		Studii postuniversitare de perfecționare continuă: Probleme actuale în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă. USMF „ N. Testemițanu”
2011-2013		2011- Actualități în reumatologia pediatrică 2011 - Simpozionul Medical Synevo

		2012 - Maladii bronhoobstructive la copii 2012 - Metode noi de corecție ale dereglărilor funcționale la copii de vîrstă fragedă 2012 - Maladii reumatice la copii (oportunități în diagnostic și tratament) 2013 - Probleme actuale în pediatrie 2013 - Diabet, Nutriție și Boli Metabolice 2013 - Actualități în cardiopediatrie
2014		Zilele Europene de combatere a insuficienței cardiace Urgențe pediatrice Organizarea tratamentului invaziv al infarctului miocardic acut în RM Abordarea copilului critic în Unitatea Primiri Urgențe Probleme actuale în pediatrie Managementul strategic
2015		Performanțe în cardiologia contemporană Probleme actuale în pediatrie (Moscova) Schimb de experiență în domeniul Ocrotirii sănătății Germania, Francfurt EMEA, management global, Polonia, Cracov Стратегии оптимизации медицинской помощи детям. Санкт-Петербург, Россия
2016		Современная педиатрия, Санкт-Петербург, Россия Actualități în Pediatrie Iași, Romania
2017		Probleme actuale în pediatrie, Moscova, Rusia Schimb de experiență în activitatea clinică și didactică, Turcia Europediatrics București, România

Domeniile de interes științific: cardiologie, pediatrie

Activitatea profesională:

1986 - 1988	-	Medic ordinator, catedra de pediatrie nr.1, Institutul de Stat de Medicină, Chișinău, Republica Moldova
1991-1995	-	Asistent la catedra de pediatrie Nr2, USMF "N. Testemițanu
1995-2014	-	Șef laborator de cardiologie pediatrică .Organizarea și coordonarea cercetărilor științifice în cadrul laboratorului.Conlucrarea cu instituții științifice de nivel național și internațional
2004-2014	-	Șef secție pediatrie Nr.2, profil cardiologic, IMSP SCMC "V. Ignatenco
2014-2016	-	Director al IMSP SCMC „V. Ignatenco"
2016- prezent	-	Șef secție pediatrie Nr.2, profil cardiologic, IMSP SCMC „V. Ignatenco"

Participări în proiecte științifice naționale:

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

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

- Al 9-lea congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, 2011,
- Al II-lea Congres mondial al pediatriilor, Moscova, Rusia, 2012
- XI-lea Congres al Federației Române de Diabet, Nutriție și Boli metabolice 2013
- XIII Российский конгрес "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" 2014
- Al 8-lea congres internațional de pediatrie „Europediatrics” 2017
- Congresul european de Pediatrie al Academiei Europene de pediatrie, Slovenia, Lubljana, 2017
- Congres Cardiologie Pediatrică cu participare internațională Iași, Romania 2018
- Conferința națională de pediatrie cu participare internațională „Progrese în pediatrie” , București, Romania, 2018

Publicații: 51, inclusiv: 1 monografie, 4 publicații în reviste cu factor de impact

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

Date de contact (adresa, telefon, email): Chisinau, str. Decebal 78/67; 0-22-208-862; nellymatraguna@gmail.com