

NELEA MĂTRĂGUNĂ<sup>1,2</sup>, SVETLANA COJOCARI<sup>1,2</sup>, LILIA BICHIR-THOREAC<sup>1,2</sup>

## FACTORII DE RISC ASOCIAȚI HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA COPII

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul științific de cardiologie pediatrică

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”

### SUMMARY

#### RISK FACTORS ASSOCIATED WITH HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN

**Key words:** risk factors, children, high blood pressure, obesity

**Background.** Essential hypertension (HT) is a multifactorial pathology, which may have its roots in childhood. Some of the risk factors are present from the intrauterine period, others appear in childhood and evolve, and therefore they persist throughout the life.

**Purpose of the study:** Estimation of risk factors that cause the appearance of hypertension in children.

**Research material and methods:** The study included 115 hypertensive children, aged 10-18 years, which were divided into 3 research groups: group I – 35 normal weight hypertensive children (HT, NW), group II – 36 overweight hypertensive children (HT, OW) and group III – 44 obese hypertensive children (HT, OB). Risk factors were estimated according to a specially developed questionnaire. Homocysteine (HC) was assessed by ion-exchange liquid chromatography method, and 25 OH vit D was determined by the immunochemical method with chemiluminescence detection (CLIA).

**Results:** Most children with HT in the research, in the category of OW and OB have a sedentary lifestyle and an unbalanced diet. Among prenatal risk factors, feeding errors were noted during pregnancy ( $p < 0.01$ ), which were more frequent in the mothers of children, who were associated with HT and OB (group III of the research). The highest serum values of HC, relative to the control group, were found in children, which were associated with 2 risk factors – HT and OB ( $13.24 \pm 0.8888$  vs.  $6.1 \pm 0.23$  mol / L;  $p < 0.001$ ). The lowest values of 25-OH vit D, relative to the control group, had children, which were associated with HT and OB ( $18.21 \pm 0.835$  vs.  $32.22 \pm 0.48$  ng / mL;  $p < 0.001$ ), or were associated with HT and OW ( $20.5 \pm 0.96$  vs.  $32.22 \pm 0.48$  ng / mL;  $p < 0.001$ ). 25-OH vit. D was negatively correlated with lipid profile parameters, proinflammatory markers and serum and urinary catecholamines.

#### Conclusions:

- Family planning, improving the health of parents in order to prevent premature pregnancies, giving birth to children with low birth weight, encouraging long-term natural nutrition could reduce the number of children suffering from HT and OB.
- The modifiable risk factors must be influenced (removed or at least diminished) through a responsible attitude, which must be directed towards the pediatric population exposed to the increasing risk.
- Although some evidence has been presented, which demonstrates the role of hypovitaminosis D and hyperhomocysteinemia in achieving HT and OB, further studies are needed to demonstrate the causal link.

### РЕЗЮМЕ

#### ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ У ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** факторы риска, дети, артериальная гипертензия, ожирение

**Введение:** Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является многофакторной патологией, которая может проявиться в детском возрасте. Одни факторы риска появляются во внутриутробном периоде, другие позднее, и сохраняются на протяжении всей жизни.

**Цель исследования:** определение факторов риска в развитии артериальной гипертензии у детей.

**Материалы и методы:** в исследовании были включены 115 детей с АГ в возрасте 10-18 лет, которые были разделены на 3 группы исследования: I группа – 35 детей с АГ и нормальным весом (АГ, НВ), II группа – 36 детей с АГ и избыточной массой тела (АГ, ИВ) и III группа – 44 детей с АГ и ожирением (АГ, ОЖ). Факторы риска были выявлены методом анкетирования. Гомоцистеин (Hcy) был определен методом ионообменной жидкостной хроматографии, а 25 ОН vit D определялся иммунохимическим методом с хемилюминесцентным детектированием (CLIA).

**Результаты:** Большинство детей с АГ, избыточной массой тела и ожирением ведут малоподвижный образ жизни и питаются несбалансированно. Среди пренатальных факторов риска были выявлены ошибки питания во время беременности ( $p < 0,01$ ), которые чаще встречались у матерей детей с АГ и ожирением. Самые высокие значения сывороточно гомоцистеина были обнаружены у детей с 2 факторами риска – АГ и ожирением ( $13,24 \pm 0,8888$ ) по сравнению с контрольной группой ( $6,1 \pm 0,23$  моль / л) ( $p < 0,001$ ). Самые низкие значения 25-ОН vit. D по сравнению с контрольной группой были определены у детей с АГ и ОЖ ( $18,21 \pm 0,835$  против  $32,22 \pm 0,48$  нг/мл;  $p < 0,001$ ) и у детей с АГ, ИВ ( $20,5 \pm 0,96$  против  $32,22 \pm 0,48$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). 25-ОН vit. D отрицательно коррелировал с параметрами липидного профиля, провоспалительными маркерами, а также с сывороточными и мочевыми катехоламинами.

#### **Выводы:**

- Планирование семьи, продвижение здорового образа жизни среди родителей, предотвращения рождения детей с низкой массой тела, а также поощрение долгосрочного естественного вскармливания, может сократить число детей, страдающих от АГ и ожирения.
- Исключение или уменьшение влияния модифицированных факторов риска на здоровье детей.
- Несмотря на то, что были представлены некоторые доказательства роли гиповитаминоза D и гипергомоцистеинемии в развитии АГ и ожирения, необходимы дальнейшие исследования, демонстрирующие причинно-следственную связь в развитии данных заболеваний.

**Introducere.** Alimentația nesănătoasă, hipodinamia, obezitatea – au contribuit la majorarea prevalenței HTA esențiale și scăderea vârstei de debut al acesteia [1-8]. Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost factori atribuiți doar patologiilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe [9-12]. 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 [13-15].

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. Unele studii au arătat 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 [16-30].

**Scopul studiului.** Estimarea factorilor de risc în apariția hipertensiunii arteriale la copii.

**Материалы и методы.** Studiul a inclus 115 copii hipertensivi cu vârsta 10-18 ani, care în funcție de IMC (indicele

masei corporale), au fost divizați 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 gener. ( $X^2=2,533$ ;  $p>0,05$ ). Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale Ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016]. 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.

Pentru estimarea pluridirecțională a factorilor de risc cu care se confruntă copilul hipertensiv, pacienții incluși în cercetare au fost examinați conform unui chestionar special elaborat, care a inclus: ancheta factorilor de risc prenatali și ereditari, nocivitățile familiale și ancheta nutrițională. Analiza factorilor de risc tradiționali a fost suplimentată cu estimarea influenței hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemiei în abordarea copilului hipertensiv. Homocisteina (Hcy) s-a apreciat prin metoda cromografiei lichidiene cu schimb de ioni, iar 25 ОН vit D s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminescență (CLIA).

#### **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 cei hipertensivi obezi nu

au o anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate. O anamneză agravată în gener.erația I de rudenie prin obezitate au avut 8 (22,2%) copii din lotul II și 8 (18,3%) copii din lotul III. O anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în gener.erația II de rudenie s-a înregistrat la 3 (8,6%) copii din lotul I, 10 (27,8%) copii din lotul II și la 14 (31,8%) copii din lotul III, iar la 2 (5,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) din copiii supraponderali și la 19 (43,2%) din copiii hiper-

tensivi obezi – s-a constatat o anamneză heredofamilială agravată prin obezitate în ambele gener.erații de rudenie. Diferențele înregistrate au avut valoare statistică semnificativă ( $X^2=58,98$ ;  $p<0,001$ ). 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 statistice semnificative între loturile cercetate (pentru toate  $>0,05$ ) (tabelul 1).

Tabelul 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție anamneza heredocolaterală

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

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare, în funcție de evoluția sarcinii la mame, a fost fără diferențe statistice semnificative, cu excepția erorilor de alimentație în perioada gravidității ( $p<0,01$ ), care s-au atestat mai frecvent la mamele copiilor care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (lotul III al cercetării) (tabelul 2).

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 cei 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 din lotul I la 3 (8,3%) din mamele copiilor din lotul II și la 8 (18%) din mamele copiilor din lotul III. 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 constatat și cu referire la caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de trauma suportată în naștere ( $X^2=1,974$ ;  $p>0,05$ ). Patologia în cauză s-a înregistrat la un copil (2,9%) din lotul I, la 3 (8,3%) din lotul II și la 5 (11,4%) din lotul III.

**Tabelul 2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția sarcinii**

	Total 115 copii hipertensivi							X <sup>2</sup>	p
	Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi obezi N=44				
	N	%	N	%	N	%			
Toxicoza	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		

Majoritatea copiilor din cercetare s-au născut la termen. Prematate s-a constatat la 7 (20%) pacienți din lotul I, la 5 (14%) din lotul II și la 8 (18%) din lotul III. Postmatur s-au născut: un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) copii hipertensivi supraponderali și un copil (2,3%) hipertensiv obez ( $\chi^2=2,353$ ;  $p>0,05$ ) (tabelul 3).

**Tabelul 3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția nașterii**

	Total 115 copii hipertensivi							X <sup>2</sup>	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	
	prematuro	7	20	5	14	8	18			
	suprapurtat	1	2,9	3	8,3	1	2,3			
	cezariană	4	11,4	20	56	15	34	15,419	<0,001	
	fiziologică	31	88,6	16	44	29	66			
	normală	22	62,9	29	81	28	64			
	accelerată	8	22,9	4	11	8	18	3,894	>0,05	
	insuficiența forțelor de contracție	5	14,3	3	8,3	8	18			
	circulara cordonului ombilical	nu	26	74,3	20	55,6	24			54,5
	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 lotului I, un copil (2,8%) din lotul II și 2 (4,5%) din lotul III au avut hipotrofie gr.I. Paratrofi au fost: 9 (25%) copii din lotul II și 13 (29,5%) copii din lotul III. Aceste diferențe înregistrate au fost statistic semnificative ( $X^2=12,802$ ;  $p<0,01$ ) (tabelul 4).

La criteriul alimentație artificială de la naștere am stabilit: 9 (25,7%) copii din lotul I, 7 (19,4%) copii din lotul II și 15 (34,1%) din lotul III au fost hrăniți cu amestecuri

lactate. Au fost alimentați natural, însă cu o durată < de 3 luni – 3 (8,6%) copii din lotul I, 13 (36,1%) copii din lotul II și 5 (11,4%) din din lotul III; 3-6 luni au fost alimentați la sân 2 (5,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 6 (13,6%) din copiii hipertensivi obezi; 6-12 luni au fost alăptați: un copil (2,9%) din lotul I, 2 (5,6%) din copii din lotul II și un copil (2,3%) din lotul III. 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 ( $x^2=20,872$ ;  $p<0,01$ ) (tabelul 4).

**Tabelul 4. 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 na- turală	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		

#### Analiza nocivităților 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 cei obezi (n=13; 29,5).

Nu s-au obținut diferențe cu semnificație statistică între loturile cercetate nici în funcție de climatul psihologic la școală ( $X^2=1,67$ ;  $p>0,05$ ): climat nefavorabil, condiționat de diferite conflicte cu profesorii, colegii de clasă – s-a raportat în 9 (25,7%) cazuri la copiii din lotul II, în 5 (13,9%) cazuri la copiii hipertensivi supraponderali și în 9 (20,5%) cazuri la cei din lotul III (tabelul 5).

**Tabelul 5. Caracteristica comparativă a loturilor în funcție de prezența stresului cronic**

Variabile		Lotul I Hipertensivi normoponde-rali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponde-rali N=36		Lotul III Hipertensivi obezi N=44		$X^2$	p
		N	%	N	%	N	%		
Climatul psiho- logic 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 psiho- logic 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 familiale, 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

famiile copiilor din lotul I, în familia unui copil (2,8%) din lotul II și a copil (2,3%) din lotul III. 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 6)

Au gustat alcool 5 (11,4%) copii din lotul III, 3 (8,3%) copii din lotul II și 1 copil (2,9%) din din lotul I. Au recunoscut că folosesc frecvent alcool un copil (2,3%) din lotul III, 2 copii (5,6%) din din lotul II și un copil (2,9%) din

lotul I. Se obișnuiește consumul de alcool în familiile a 10 (22,8%) dintre copiii hipertensivi obezi, în 5 (13,9%) dintre familiile copiilor hipertensivi supraponderali și în 5 (14,3%) ale celor hipertensivi normoponderali (tabelul 7).

Tabelul 7. 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 <sup>2</sup>	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		
Consumul 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, precum 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 mersul activ mai mult de de 30 min zilnic, totodată petrec în fața televizorului, a calculatorului mai mult de 2 ore; iar 14 (38,9%) din copiii supraponderali și 15 (34,1%) din cei obezi – practică mersul activ mai mult de de 30 minute în zi și se află în fața televizorului sau calculatorului mai mult de de 2 ore. Cât privește copiii

hipertensivi normoponderali, 14 (40%) dintre aceștia sunt moderat activi, iar 5 (14,3%) – sedentari, ceea ce plasează acești copii 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 statistic semnificative ( $\chi^2=28,77$ ;  $p<0,001$ ) (tabelul 8).

Tabelul 8. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea timpului liber

	Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=36		Lotul III Hipertensivi- vi obezi N=44		X <sup>2</sup>	p
	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; aflarea în fața calculatorului, televizorului mai puțin de 2 ore
  - moderat activ – sport ne profesional sau alte activități dinamice; timpul în fața calculatorului, televizorului mai puțin de 2 ore
  - moderat sedentar – mers activ mai mult de 30 min zilnic; în fața calculatorului, televizorului mai mult de 2 ore
  - sedentar – mers activ mai puțin de 30 min zilnic; în fața calculatorului, televizorului mai mult de 2 ore
- Practică regulat gimnastica matinală numai 14 (12,2%) copii, marea majoritate a copiilor din cercetare (n=101; 87,8%) nu au această obișnuință sănătoasă ( $\chi^2=21,67$ ;  $p<0,05$ ) (fig.1).

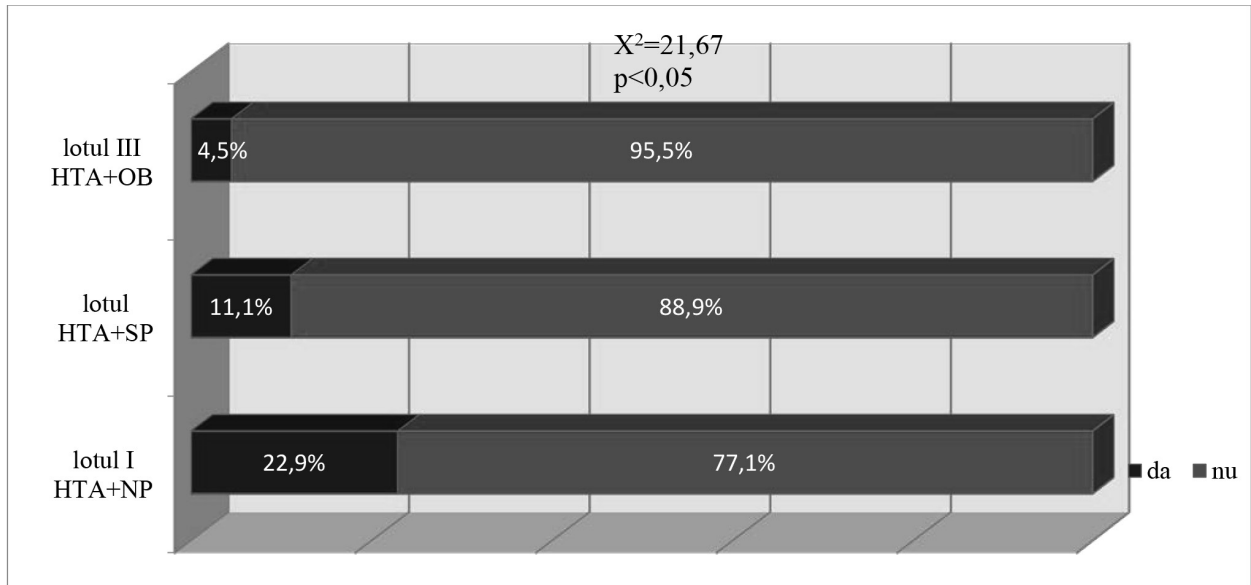


Fig. 1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de practicarea a gimnasticii matinale

### Cultura de alimentare în familie

Respectă regimul alimentat corespunzător vârstei numai 3 (8,8%) din copiii hipertensivi normoponderali și 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali. Se alimentează de 1-2 ori în zi, însă cu produse sănătoase 11 (31,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) copii din lotul II și 7 (15,9%) copii hipertensivi obezi. Consumă preferabil produse de tip fast-food – 15 (42,9%) copii din

lotul I, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi supraponderali și 10 (22,7%) copii din lotul III. Încalcă regimul alimentar și 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 concludentă ( $X^2=18,33$ ;  $p<0,01$ ) (fig. 2).

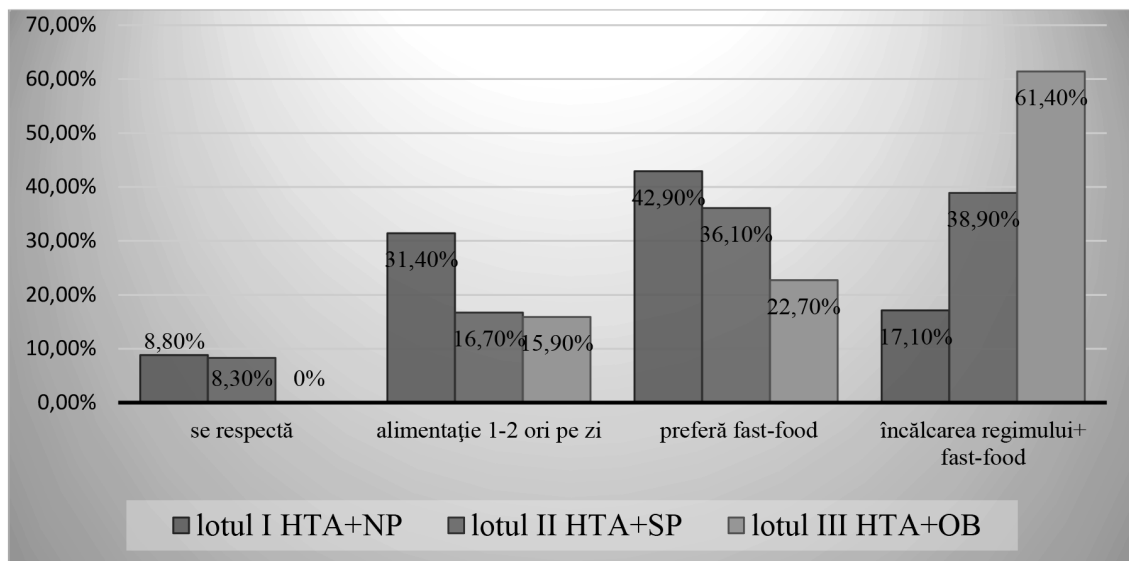


Fig. 2. Respectarea regimului alimentar în funcție de loturile de cercetare

În familiile copiilor incluși în cercetare se consumă frecvent produse sărate și moderat sărate, numai 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 4 (11,1%) din copiii hipertensivi supraponderali își limitează consumul de sare. Produse moderat sărate preferă 23 (65,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 21 (58,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 19 (43,2%) din copiii

hipertensivi obezi. Consumul de produse sărate l-au menționat 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 statistic semnificative ( $\chi^2=12,25$ ;  $p<0,001$ ) (tabelul 9).

**Tabelul 9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de sare**

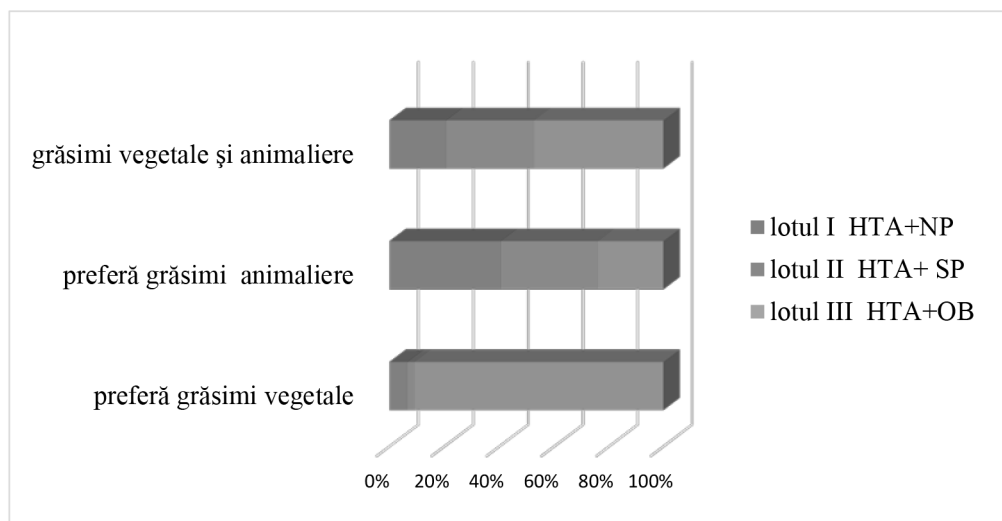
Consum de sare		Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=35		Lotul III Hipertensivi obezi N=44		X <sup>2</sup>	p
		N	%	N	%	N	%		
		puțin sărat	3	8,6	4	11,1	0		
moderat sărat	23	65,7	21	58,3	19	43,2			
sărat	9	25,7	11	30,6	25	56,8			

Notă:

- puțin sărat – se adaugă puțină sare în timpul preparării bucatelor
- moderat sărat -se adaugă sare în bucatelile deja pregătite în timpul consumului

Au menționat că preferă grăsimile vegetale numai 5 (14,3%) dintre copiii hipertensivi normoponderali și 2 (5,6%) dintre copiii hipertensivi supraponderali. Majoritatea copiilor incluși în cercetare consumă mai des grăsimi animale: 20 (57,1%) copii din lotul I, 18 (50,0%) copii din

din lotul II și 15 (34,1%) din lotul III. O alimentație cu grăsimi mixte a fost raportată de 10 (28,6%) copii din lotul I, 16 (44,4%) copii din lotul II și de 29 (65,9%) din lotul III. Diferențele înregistrate între loturi au avut veridicitate statistică semnificativă:  $\chi^2=15,78$ ;  $p<0,05$  (fig.3).



**Fig.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de grăsimi**

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

ușor asimilabile numai 5 (14,3%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 3 (8,3%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 3 (6,8%) dintre cei obezi. Diferențele înregistrate între loturi erau statistic semnificative ( $\chi^2=17,581$ ;  $p<0,01$ ) (tabelul 10.).

**Tabelul 10. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de consumul de glucide**

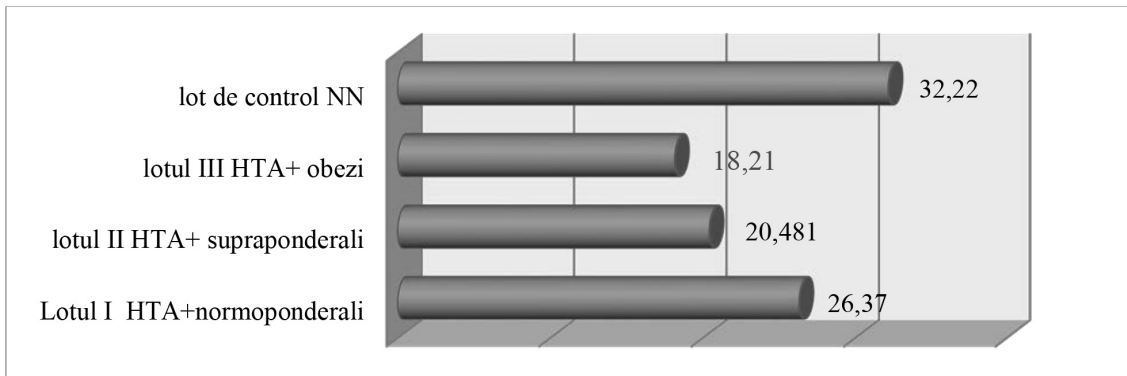
		Total 115 copiii hipertensivi						x <sup>2</sup>	p
		Lotul I Hipertensivi normoponderali N=35		Lotul II Hipertensivi supraponderali N=35		Lotul III Hipertensivi obezi N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Consum de glucide ușor asimilabile	nu preferă	5	14,3	3	8,3	3	6,8	17,581	<0,01
	1-2 ori pe săptămână	21	60	13	36,1	9	20,5		
	zilnic	9	25,7	20	55,6	32	72,7		



### Studierea rolului hipovitaminozei D în realizarea hipertensiunii arteriale 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. Totodată copiii hipertensivi supraponderali nu au prezentat indici semnificativ diferiți 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.4).



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

Fig. 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 ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,01$ ), cu leptina serică ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,01$ ), markerii proinflamatorii (TNF  $\alpha$ :  $r = -0,20$ ;  $p < 0,05$  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. 5).

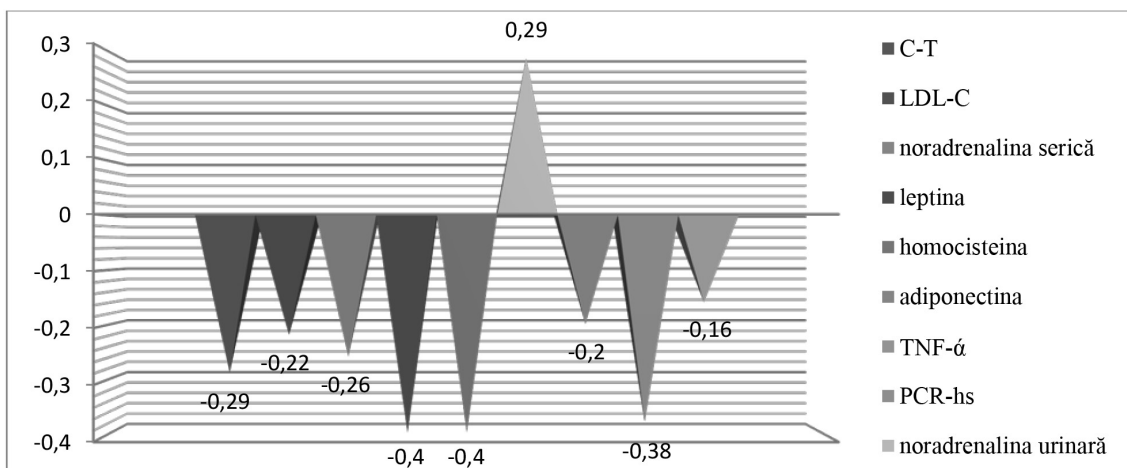
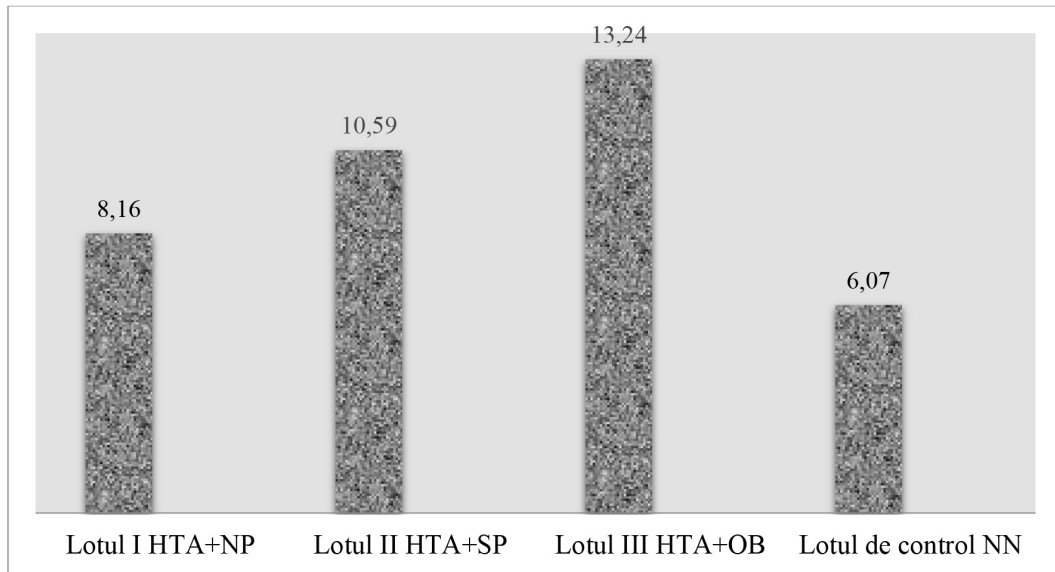


Fig. 5. Corelațiile cu semnificație statistică ale vitaminei D

### Estimarea rolului homocisteinei în realizarea hipertensiunii arteriale la copii

Valorile serice ale homocisteinei au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile de cercetare, ceea ce indică faptul că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității. Vom menționa că 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 ( $13,24 \pm 0,89$  vs  $6,1 \pm 0,23$  mol/L;  $p < 0,001$ ). Un nivel intermediar al homocisteinei s-a atestat la copiii hipertensivi supraponderali ( $10,59 \pm 0,70$  vs  $6,1 \pm 0,23$  mol/L;  $p < 0,001$ ), iar cele mai mici valori ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, s-au depistat 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;  $p < 0,001$ ) (fig.6.).



**Notă:** p<sub>0,1</sub> <0,001    p<sub>0,2</sub> <0,001    p<sub>0,3</sub> <0,001    p<sub>1,2</sub> <0,01    p<sub>1,3</sub> <0,001    p<sub>2,3</sub> <0,05

Fig. 6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al homocisteinei (mol/L)

Nivelul homocisteinei serice 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 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.7.).

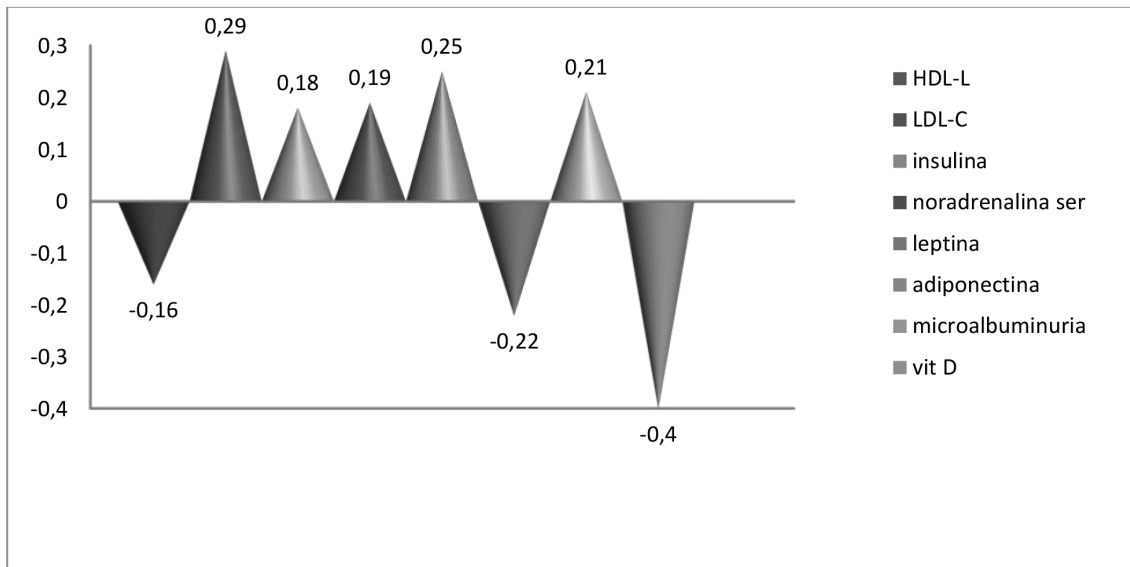


Fig. 7. Corelațiile cu semnificație statistică ale homocisteinei serice

**Discuții.** Hipertensiunea arterială își poate avea rădăcinile în copilărie. 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 identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie. În prezenta cercetare am analizat factorii de risc tradiționali ai HTA esențiale la copii, precum și rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteiniei 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%) [31]. Aceste constatări denotă efectul statutului socioeconomic asupra valorilor tensionale. Totodată, epidemia de obezitate, consemnată la nivel mondial, inclusiv la copii, face plauzibilă creșterea în plus a ratelor de prevalență a HTA. Într-un studiu realizat de Gener.ovesi și colab., 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 [32]. Riscul relativ pentru realizarea HTA în cazul pacienților supraponderali a fost de 3.26 (CI: 2.5-4.2) [33], bazat pe un model de regresie multiplă, fiind în afară de sex, IMC, cel mai puternic factor determinant al copilului hipertensiv [34]. Într-un alt studiu, la care au participat 57.915 copii, cu vârsta cuprinsă între 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 [35]. 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 supraponderabilității și obezității în cele două grupuri de 14,31% [36]. De fapt, OMS consideră că prevalența obezității 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 [37, 38]. 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) [39]. Hipodinamia reprezintă o condiție dezavantajoasă de realizare a efectelor metabolice și funcționale ale catecolaminelor, orientând spre vasoconstricție (în hipodinamie se mărește densitatea receptorilor  $\alpha$ -adrenergici), agregarea plachetară, are loc 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 [40]. 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 mai puțin de 30 de minute, petrec timpul în fața calculatorului/televizorului mai mult de 2 ore pe zi*). Este îngrijorător și faptul că numai 2 (5,6%) din copiii supraponderali, 2 (4,5%) dintre cei obezi și un copil (2,9%) normoponderal – preferă modul activ de petrecere a timpului liber. Practică regulat gimnastica matinală numai 14 (12,2%) dintre 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 celui 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 ca urmare a diferenței dintre generații [41, 42]. În cercetarea noastră, deși fără veridicitate statistică semn-

ficativă 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 statistice semnificative 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 vârsta 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 nivelurilor plasmatiche de sodiu și calciu [43]. 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. Totodată, 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. Această obișnuință se trage din familie, deoarece în cercetarea noastră se consumă frecvent alcool în familiile a 10 (22,8%) dintre copiii hipertensivi obezi, în 5 (13,9%) din familiile copiilor hipertensivi supraponderali și în 5 (14,3%) din familiile celor normoponderali. Aceste estimări sunt subiective, datele fiind colectate din anchetele copiilor/părinților 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 [44]. După Xi și colab., 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 înrâiți au fost 5 (14,3%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 6 (16,7%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 7 (15,9%) dintre cei 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, în familia unui copil (2,8%) hipertensiv supraponderal și în familia unui copil (2,3%) hipertensiv obez. 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. De asemenea, la ei se atestă titre crescute de fibrinogen, precum și variații ale parametrilor biochimici de agregare trombocitară, care predispun arterele coronariene către spasm [41,42].

*În afară de* factorii de risc menționați mai sus declanșarea HTA depinde în mare măsură de stilul de viață adoptat joacă un rol foarte important. O alimentație nesănătoasă poate accelera riscul de a dezvolta HTA. De aceea, este important să folosim o dietă echilibrată, care să conțină toate componentele alimentare esențiale. Astfel, 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 transmembranal 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 fundal de alimentație cu lapte de vaci, diversificarea alimentelor timpurie și incorectă [45]. În cercetarea noastră, au respectat regimul alimentar corespunzător vârstei copilului numai 3 (8,8%) din copiii hipertensivi normoponderali și 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali. Majoritatea copiilor au adoptat, însă, o alimentație nesănătoasă: consumau preferențial produse de tip fast-food 15 (42,9%) copii din lotul I, 13 (36,1%) copii din lotul II și 10 (22,7%) din lotul III. De asemenea, respondenții au menționat preferința pentru grăsimile animale în defavoarea celor vegetale. Consumă frecvent grăsimi animale 20 (57,1%) dintre copiii hipertensivi normoponderali 18 (50,0%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 15

(34,1%) – din cei obezi. Totodată, respondenții utilizează zilnic în alimentație glucide ușor asimilabile, după cum urmează: 9 (25,7%) copii din lotul I, 20 (55,6%) copii din lotul II și 32 (72,7%) din lotul III. Cât privește consumul de sare, consumă produse sărate 9 (25,7%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 11 (30,6%) dintre copiii hipertensivi supraponderali și 25 (56,8%) din cei obezi. Prin urmare, un consum excesiv de sare s-a înregistrat la copiii hipertensivi atât supraponderali/obezi cât și la cei normoponderali. Menționăm că ponderea copiilor hipertensivi obezi care folosesc produse sărate a fost mai mare. Rezultate similare au fost constatate și de alte cercetări. Unele studii evidențiază 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 în dietă o dezvoltă. Acest fenomen se numește sensibilitate la sodiu. Sensibilitatea sporită la sodiu prezintă mai ales pacienții cu HTA severă, pacienții obezi, popoare africane, persoane cu antecedente familiale de HTA, pacienții vârstnici și cei cu hiperaldosteronism [46,47]. Ferreira și colab. au constatat că, asociat cu factorul genetic, consumul de sodiu duce la o creștere rapidă a TA [48].

Alte studii evidențiază că factorii ereditari, contribuie la variațiile TA cu o rată de la 20% până la 50% [49, 50]. 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. Am stabilit însă o anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în generația I de rudenie la 8 (22,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și la 8 (18,3%) din copiii hipertensivi obezi. O anamneză heredocolaterală agravată prin obezitate în generația II de rudenie au prezentat 3 (8,6%) copii hipertensivi normoponderali, 10 (27,8%) copii hipertensivi supraponderali și 14 (31,8%) din numărul celor obezi. La 2 (5,7%) copii din lotul I, 10 (27,8%) copii din lotul II și la 19 (43,2%) din lotul III s-a constatat o anamneză heredofamiliară agravată prin obezitate în ambele generații de rudenie. Diferențele înregistrate între loturi au prezentat valori statistice semnificative ( $X^2=58,98$ ;  $p<0,001$ ).

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 ( $p<0,01$ ), atestă 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 patogenizarea 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 nefrogeneză și pot afecta numărul de nefroni și TA a fătului în viața adultă. În primul rând, ei 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 [51]. 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 genelor 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 ce contribuie la scăderea numărului de nefroni la descendenți este o deficiență a vitaminei A în timpul sarcinii [52]. A fost demonstrată o reducere a volumului renal la descendenții mamelor care au avut o concentrație plasmatică scăzută a vitaminei A în timpul sarcinii [96, 53]. Rezultatele altor studii experimentale sugerează efectele negative ale deficiențelor fierului și zincului la mamă asupra numărului de nefroni la urmași [54, 55]. Numărul de nefroni fetal este, de asemenea, afectat de aportul de sodiu în timpul sarcinii. Această relație este complexă [56]. 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 sangvin 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 [57,58]. De asemenea, fumatul afectează în mod negativ dezvoltarea rinichilor fetal prin reducerea numărului de podocite, după cum arată studiile experimentale [59]. 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 microARN [110]. Prin urmare, factorii care afectează dezvoltarea rinichilor fetal 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 și a consumului de alcool.

Conform unor, 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 [60].

Mecanismele care leagă greutatea mică la naștere și HTA sunt multiple, incluzând nefrogeneză întârziată, factorii genetici, hiperactivitatea simpatică, disfuncția endotelă, deficiențele de elastină, rezistența la insulină și activarea sistemului renină-angiotensină [61-62]. În cercetarea noastră majoritatea copiilor s-au născut la termen. Prematuri au fost 7 (20%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 5 (14%) din copiii hipertensivi supraponderali și 8 (18%) dintre cei obezi. Postmaturii s-au născut un 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%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal și 2 (4,5%) dintre copiii hipertensivi obezi au avut hipotrofie gr.I. Paratrofi au fost 9 (25%) copii din lotul I și 13 (29,5%) copii din lotul III. Aceste diferențe înregistrate au avut valori statistice semnificative ( $\chi^2=12,802$ ;  $p<0,01$ ). În baza datelor 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 deficitul vitaminei D poate fi dăunătoare pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă la începutul anilor 1980 de către Robert Scragg, s-a emis 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 acest [21]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creștere a numărului publicațiilor 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 colab. au analizat relația dintre 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) și factorii de risc cardiometabolici într-o cohortă 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

țarea 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 [63]. 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 666,2 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 [ 64]. 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 [ 65]. 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 lotul martor, au fost înregistrate la copiii care au asociat la hipertensiunea arterială obezitatea (18,21±0,835 vs 32,22±0,48 ng/mL;  $p<0,001$ ) sau supraponderabilitatea (20,5±0,96 vs 32,22±0,48 ng/mL;  $p<0,001$ ), precum și față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali (26,37±1,06 vs 32,22±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±0,96 vs 18,21±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 patogeneză 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 endotelului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede

vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [66]. Homocisteina activează metaloproteinezele și induce sinteza de colagen provocând dezechilibre în raportul elastină/colagen, care compromite elasticitatea vasculară, ceea ce duce la disfuncție endotelială și HTA. În plus, nivelele ridicate de homocisteină, eventual, scad biodisponibilitatea oxidului 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 [67]. Într-un studiu transversal la care au participat 483 de copii cu vârsta cuprinsă între 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 nontransmisibile: genul masculin (PR=3,74;  $p<0,01$ ), vârsta  $\geq 12$  ani (PR = 2,56;  $p<0,01$ ); supraponderabilitatea (PR=2,32,  $p=0,02$ ), HTA (PR=1,97;  $p<0,01$ ), nivele scăzute de HDL-C (PR=1,21;  $p=0,03$ ); nivele ridicate ale trigliceridelor (PR=1,62;  $p=0,03$ ) și consum redus de alimente, care protejează împotriva hiperhomocisteinемiei (PR=1,46;  $p=0,02$ ). [68]. Cu toate acestea, rezultatele studiilor privind această asociere sunt incoerente. Într-o altă metaanaliză, care a inclus 11 studii cu un total de 16.571 participanți (4.830 cazuri de HTA) s-a constatat că nivelele 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 în studii ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72;  $p=0,297$ ) [69]. În cercetarea noastră valorile serice ale homocisteinei au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile investigate, ceea ce denotă 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±0,888 vs 6,1±0,23 mol/L;  $p<0,001$ ). Un nivel intermediar al homocisteinei s-a înregistrat la copiii hipertensivi supraponderali (10,59±0,699 vs 6,1±0,23 mol/L;  $p<0,001$ ), iar cele mai mici valori ale homocisteinei, în raport cu lotul martor, au fost atestate la copiii care au avut un singur factor de risc (copiii hipertensivi normoponderali) (8,16±0,54 vs 6,1±0,23 mol/L;  $p<0,001$ ).

Prin urmare, având în vedere că factorii indicați mai sus sunt prezenți încă din copilărie, ar trebui adoptate măsuri pentru prevenirea și controlul nivelele ridicate de Hcy și scăzute de 25 OH vit D, pentru promovarea sănătății și prevenirea bolilor cronice netransmisibile în acest stadiu al vieții.

## Concluzii

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 familiile din care provin preponderent alimente bogate în grăsimi, glucide ușor asimilabile cu un indice glicemic înalt și se utilizează sarea în exces. Datele obținute de noi sunt în consonanță cu datele înregistrate la nivel mondial.

2. Dintre factorii de risc prenatali, s-au remarcat erorile de alimentație ale mamelor în perioada gravidității ( $p < 0,01$ ), care s-au atestat mai frecvent în cazul 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 consumului de alcool.
3. 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 în apariția 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. 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 are implicații 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 constatat 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 sugerează faptul că hiperhomocisteinemia prezintă un factor de risc pentru ambele patologii.

### 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. KELISHADI, R., MIRMOGHATAE, 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.
6. KRZYWIŃSKA-WIEWIORSKA, 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.
7. 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.
8. 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. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN: 0140-6736.
9. WHO. Report on the global tobacco epidemic, 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies. Gener. eva: *World Health Organization*; 2017e. Disponibil: <https://www.who.int>
10. 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)
11. 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/>.
12. 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
13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. STEFAN, PILZ et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. In: *Nature Reviews Cardiology*. 2016, vol.13, pp.404–417. ISSN:1759-5002.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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>.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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. In: *Lancet*. 2017, vol. 389, pp.37–55. ISSN: 0140-6736.
  32. GENER. OVESI, 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.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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
39. WHO. Health for the world's adolescents. A second chance in the second decade. Geneva: World Health Organization, 2014b. Disponibil: <https://www.who.int>
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. JENNINGS, G., PARATI, G. Blood pressure up in a puff of smoke. In: *Journal of Hypertension*. 2010, vol.28(9), pp. 1806-1808. ISSN: 0263-6352.
44. 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.
45. 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/>.
46. ULBRICH, AZ. et al. Associação do estado nutricional com a hipertensão arterial de adultos. In: *Motriz rev educ fis (Imp.)*. 2011, vol.17(3), pp.424-430. ISSN 1415-9805.
47. 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.
48. FERREIRA, JS., AYDOS, RD. Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. In: *Ciência and Saúde Coletiva*. 2010, nr.15(1), pp.97-104. ISSN:1413-8123.
49. 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
50. BONATI, MT. et al. Heritability of blood pressure through latent curve trajectories in families from the Gubbio population study. In: *J Hypertension*. 2014, vol.32, pp.2179–2187. ISSN:0194-911X.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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>
57. 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.
58. 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.
59. 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.

60. 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.
61. MĂTRĂGUNĂ, Nelea. *Hipertensiunea arterială esențială la copii*. Masterprint, 2013. 160 p. ISBN: 978-9975-4477-0-6.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. KONDZIELLA, D., ZETTERBERG, H., HAUGENER., 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.
68. 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.
69. 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.