

LILIA BICHIR-THOREAC, NELEA MĂTRĂGUNĂ, SVETLANA COJOCARI

FACTORII DE RISC CONTRIBUABILI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA ADOLESCENȚII CU EXCES PONDERAL

IMSP Institutul de Cardiologie

SUMMARY

RISK FACTORS CONTRIBUTING TO ARTERIAL HYPERTENSION IN ADOLESCENTS WITH OVERWEIGHT

Key words: adolescents, risk factors, arterial hypertension, biomarkers

Background. High blood pressure is a multifactorial disease, in the realization of which several pathogenetic links are involved, however they are insufficiently elucidated in the pediatric population.

The material and methods. The investigation made is of type case-control and included 75 hypertensive adolescents with overweight and obesity. Control group included 35 adolescents with normal tension and weight. The survey method selected data on the presence of family history by cardiovascular disease, gestational age, birth weight, and duration of breastfeeding. Homocysteine was appreciated through the liquid chromatography with ion exchange, but CRP-hs was determined through the latex-immunoturbidimetry.

Results. Out of risk factors the following were of significant importance: family history by cardiovascular disease, birth weight, and duration of breastfeeding. A high level of homocysteine was determined in the research group (15.87 mol / L) compared to the control group (6.75 mol / L), as well as in boys (14.3 mol / L) compared to girls (13.8 mol / L). The level of PCR in the research group was (3.87 ± 0.39 pg / ml), which indicates the presence of subclinical inflammation in this category of children (p < 0.001).

Conclusions. The result of the research shows that perinatal factors, hyperhomocysteinemia and CRP-hs are the risk factors for the arterial hypertension as well as for the overweight. Additional researches are necessary to complete information from the view on prevent the cardiovascular disease on adolescents.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ У ПОДРОСТКОВ С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ

Ключевые слова: подростки, факторы риска, артериальная гипертензия, биомаркеры.

Актуальность. Артериальная гипертензия является многофакторным заболеванием, в появлении которой задействованы множество патогенетических звеньев, однако все они недостаточно изучены в педиатрической популяции.

Материал и методы. Методом анкетирования были отобраны данные о наличии усугубленного семейного анамнеза по сердечно-сосудистой патологии, преждевременных родах, массе тела при рождении, продолжительности естественного вскармливания. Гомоцистеин был определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ионным обменом (AAA 339 M), а hs-PCR оценивали методом латексной иммунотурбидиметрии.

Результаты. Из исследуемых факторов риска большое значение имели: отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, вес при рождении, а также продолжительность грудного вскармливания. Высокий уровень гомоцистеина был определен в исследовательской группе (15,87 моль/л) по сравнению с контрольной группой (6,75 моль/л), а также у мальчиков (14,3 моль/л) по сравнению с девочками (13,8 моль/л). Уровень ЦРБ высокой чувствительности в исследуемой группе составил (3,87 ± 0,39 пг/мл), что свидетельствует о наличии субклинического воспаления у данной категории детей (p < 0,001).

Выводы. Результаты исследования показывают, что перинатальные факторы, гипергомоцистеинемия и ЦРБ высокой чувствительности являются факторами риска артериальной гипертензии, а также избыточного веса. Необходимы дополнительные исследования для получения полной информации с точки зрения предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории детей.

Introducere. Hipertensiunea arterială prezintă una din cele mai răspândite maladii noncomunicabile la nivel global, cu un nivel înalt de morbiditate și mortalitate în populația adultă. Aceasta devine o problemă tot mai actuală și în populația pediatrică, iar cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul că HTA începe în copilărie și contribuie la dezvoltarea timpurie a bolilor cardiovasculare. Deși există o multitudine de cercetări în domeniul epidemiologic privind hipertensiunea arterială la copii, prevalența acesteia variază semnificativ în funcție de vârstă, gen, zonă geografică și tehnicile de măsurare. La nivel mondial, prevalența hipertensiunii arteriale la copii per general variază între 1-5%. [1]. Epidemia în ascensiune a obezității din perioada copilăriei, combinată cu factorii de mediu nefavorabili, a contribuit semnificativ la majorarea hipertensiunii arteriale pediatrică. Riscul HTA crește proporțional cu indicele masei corporale (IMC), această relație fiind dovedită în numeroase cercetări [2].

Patogenia hipertensiunii arteriale este una multifactorială, totuși mecanismele patogenetice de apariție și dezvoltare a acestei maladii sunt insuficient elucidate pentru populația pediatrică. Istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară este un factor de risc nemodificabil puternic, asociat cu hipertensiunea arterială și pare să joace un rol relevant în dezvoltarea anomaliilor metabolice. Astfel, copiii părinților cu hipertensiune arterială au un nivel de tensiune arterială semnificativ mai mare în comparație cu copiii ai căror părinți nu suferă de această boală, care este asociată nu numai cu factorii de mediu, ci și cu o predispoziție ereditară la hipertensiune [3].

Un aspect biologic foarte important în patologia copilului este corelația semnificativă între hipertensiune și greutatea la naștere, vârsta gestațională și durata alimentației naturale, ceea ce sugerează că există o relație importantă între acești factori, ca markeri biologici importanți față de diferite etape ale hipertensiunii arteriale esențiale [4,5,6]. Hiperhomocisteinemia și proteina C-reactivă (PCR) sunt recunoscute de către comunitatea științifică a fi factori de risc independenți în realizarea hipertensiunii arteriale. Acești doi factori provoacă stres oxidativ cu 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, induc și mențin inflamația subclinică contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și la ateroscleroză [7, 8].

Scopul studiului: estimarea unor factori de risc contribuabili și a unor biomarkeri care condiționează riscul de dezvoltare a hipertensiunii arteriale la adolescenții cu exces ponderal.

Material și metode. Cercetarea a fost efectuată în cadrul IMSP Spitalului Municipal de Copii „Valentin Ignatenco” și a inclus 75 de copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu vârsta medie de 14,8±0,30 ani. Utilizând metoda anchetării, au fost selectate date despre prezența istoricului familial agravat prin patologia cardiovasculară, despre vârsta gestațională, masa la naștere, precum și durata alimentației naturale. Prezența excesului ponderal la copiii investigați s-a determinat utilizând IMC (indicele masei corporale). Gradul excesului ponderal l-am apreciat prin metoda percentilică conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA). Diagnosticul și gradul HTA au fost stabilite conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de HTA la copii și adolescenți. Homocisteina a fost determinată prin metoda cromatografiei lichidiene de înaltă performanță cu schimb de ioni (AAA 339 M), iar hs-PCR a fost apreciată prin metoda latex-immunoturbidimetriei. Lotul de control l-au constituit 35 de copii sănătoși, fără antecedente eredocolaterale agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate.

Rezultatele cercetării. Distribuția pacienților incluși în cercetare în funcție de gen a fost următoarea: 66,4% băieți și 33,6% fete (fig. 1).

Studiind durata maladiei, noi am stabilit: 30 de copii (40%) sufereau de HTA de 1-3 luni, 22 (29,3%) între 4-6 luni. O durată a maladiei de 7-12 luni a fost apreciată la 16 (21,3%) copii, iar o durată mai mare de 12 luni - la 7 copii, ceea ce a constituit 9,3% din totalul cazurilor (tab. 1).

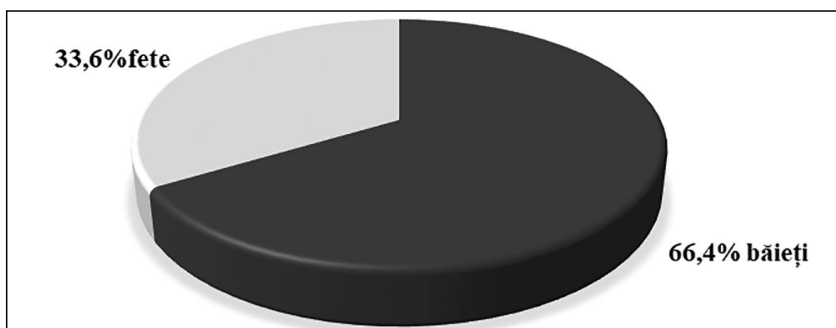


Fig. 1. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de gen

Tabelul 1. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de durata HTA

Durata maladiei	Numărul absolut	Ponderea (%)
1-3 luni	30	40,0
4-6 luni	22	29,3
7-12 luni	16	21,3
m.mare 12 luni	7	9,3

În conformitate cu recomandările Ghidului Societății Europene de Cardiologie în managementul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți (ESC, 2016), am stabilit că 47 de copii (62,7%) prezentau HTA gr. I, iar 28 (37,3%) HTA gr II. Totodată, daterminând IMC și utilizând metoda percentilică, am constatat că 21 de copii (28%) erau supraponderali și 54 (72%) erau obezi (tab. 2).

Tabelul 2. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de severitatea maladiei

Severitatea maladiei	Nr. absolut	Ponderea (%)
HTA gradul I	47	62,7
HTA gradul II	28	37,3

Notă: $p > 0,05$

• **Impactul istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară**

Datele anchetării au arătat că 40 din copiii incluși în cercetare aveau un istoric familial agravat, ele fiind confirmate prin documentația medicală respectivă. Astfel, un istoric familial agravat la rudele de gradul I prezentau 11 (27,5%) pacienți, iar la 29 (72,5%) anamnesticul familial agravat a atestat rude din două generații (fig. 2).

Un istoric familial agravat prin HTA la rudele de gradul I pe linia paternă a fost stabilit la 28 (70%) de copii, pe linia maternă la 8 (20%) copii, iar pe ambele linii la 4 (10%) copii. Cât privește obezitatea, am constatat prezența eredocolaterală a acesteia la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) copii pe linia tatălui și la 5 (12,5%) pe ambele linii. Diabet zaharat (DZ) prezentau 4 (10%) dintre tați și 3 (7,5%) mame ale copiilor incluși în cercetare (fig. 3).

• **Evaluarea particularităților de dezvoltare în primul an de viață**

Termenul nașterii este un indicator important al sănătății copilului cu consecințe pe termen lung asupra sănătății lui, inclusiv sănătatea cardiovasculară. Analizând termenul nașterii la copiii cercetați, am constatat că 41,3% din

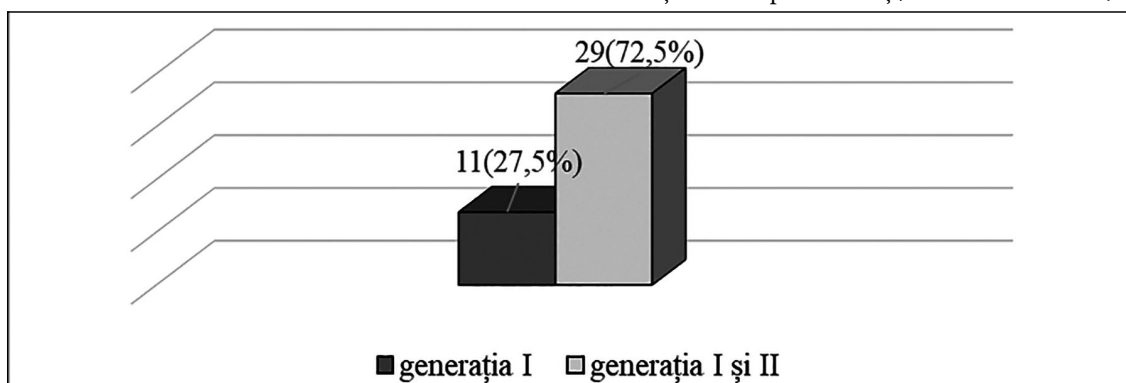


Fig. 2. Prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară

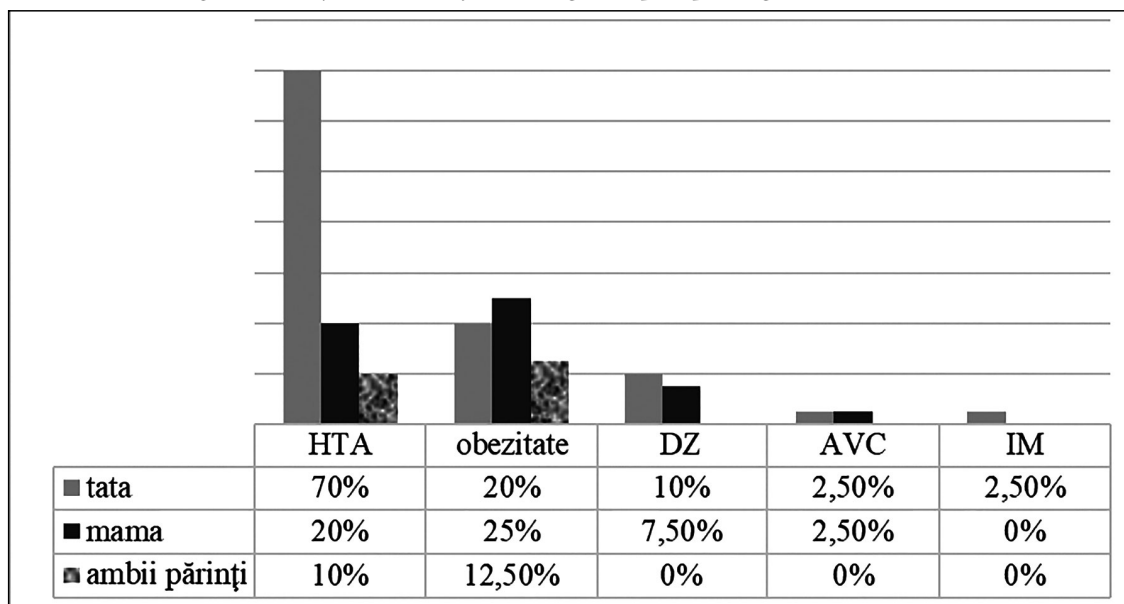


Fig. 3. Caracteristica istoricului familial agravat la rudele de gradul I

Notă: HTA - hipertensiune arterială; AVC - accident cerebral vascular; IM - infarct miocardic; DZ - diabet zaharat.

ei s-au născut prematur, 53,3% s-au născut la termen și 5,3% proveneau din sarcini prelungite (fig. 4).

74,7%; 25,3% dintre copiii cercetați s-au născut cu o masă mai mică de 2500 g (fig. 5).

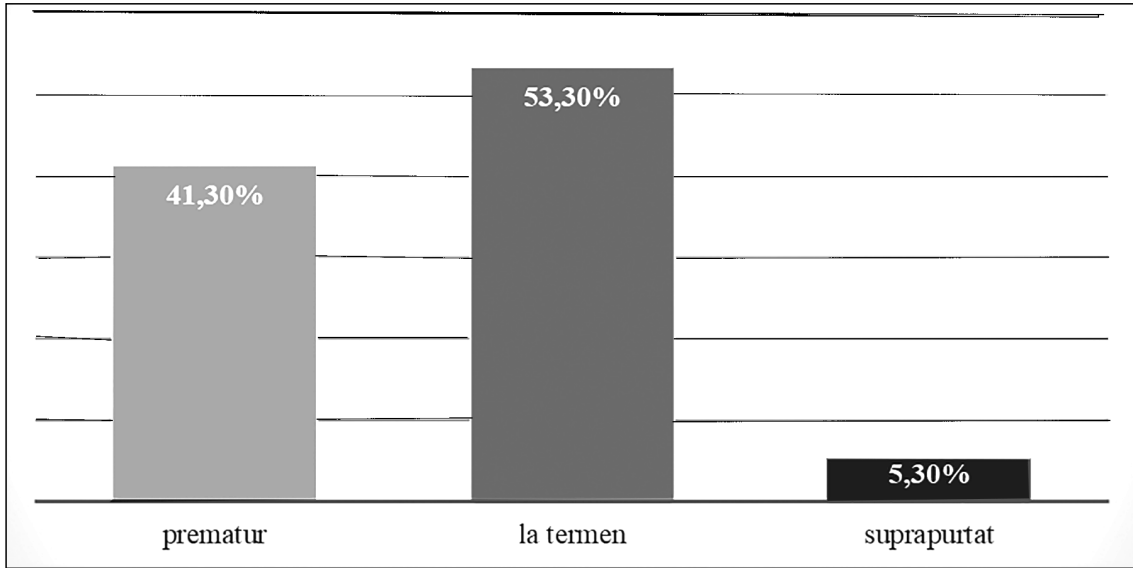


Fig. 4. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de termenul nașterii

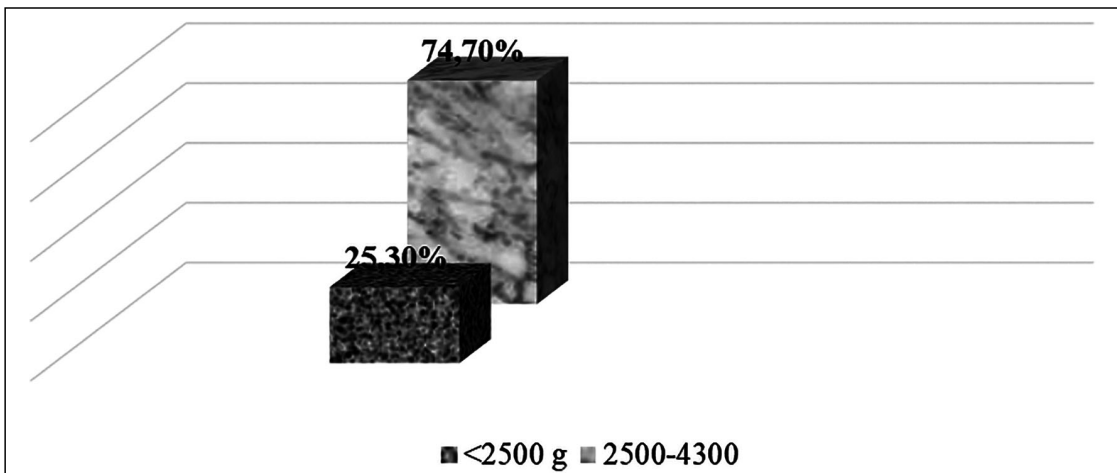


Fig. 5. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de greutatea la naștere

Majoritatea copiilor din cercetare au avut o masă la naștere ce se încadra în limitele normalului ei constituind

Cât privește tipul alimentației în primul an de viață am constatat că: 44% din copii au fost alimentați natural, 44% au fost alimentați mixt, iar 12% au primit alimentație artificială (fig. 6).

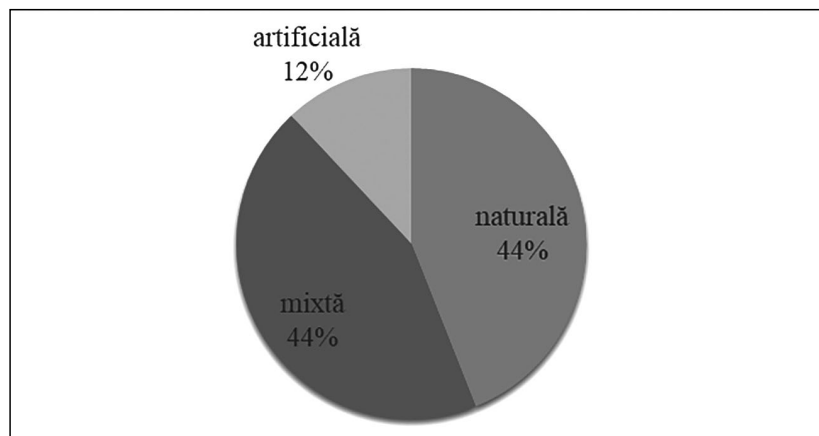


Fig. 6. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de tipul alimentației

Analiza duratei alimentației naturale (alimentația la sân), în funcție de masa la naștere, a relevat: au fost alăptați < 3 luni - 16 (82,2%) copii născuți cu masa < 2500 și 20 (35,7%) copii cu masa normală la naștere; 3-6 luni au fost hrăniți natural 1 (5,3%) copil cu masa < 2500 și 29 (51,8%) copii cu masă normală, iar mai mult de 6 luni au fost alăptați 2 (10,5%) copii din cei cu masă mică la naștere și 7 (12,5%) copii născuți cu masă normală, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,01$) (tab. 3).

Tabelul 3. Caracteristica lotului general în funcție de masa la naștere și durata alimentației naturale

		Masa la naștere				P
		<2500		2500-4300		
		N	%	N	%	
Durata alimentației naturale	0-3 luni	16	84,2	20	35,7	<0,01
	3-6 luni	1	5,3	29	51,8	
	> 6 luni	2	10,5	7	12,5	
Total		19	100	56	100	

• **Determinarea nivelului seric al Homocisteinei ca marker al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale**

Valorile homocisteinei serice au fost semnificativ mai mari în lotul de cercetare (15,87 mol/L), în comparație cu lotul de control (6,75 mol/L), de unde rezultă că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea disfuncției endoteliale în hipertensiunea arterială și obezitate ($p < 0,001$) (fig. 7).

Analiza comparativă a nivelului seric de homocisteină în funcție de gen a demonstrat că cele mai mari valori serice ale homocisteinei s-au înregistrat la băieți - 14,3 mol/L față de 13,8 mol/L la fete, însă fără semnificație statistică între loturi ($p > 0,05$) (fig. 8).

• **Aprecierea valorilor serice ale PCR-hs**

PCR înalt senzitivă este recunoscută ca un factor de risc independent în realizarea hipertensiunii arteriale. Fiind produs din adipocit, afectează endoteliul vascular, influențează nivelul oxidului nitric și induce îngroșarea intimei vasculare. Valorile serice ale PCR-hs în lotul de cercetare a constituit $3,87 \pm 0,39$ pg/ml, com-

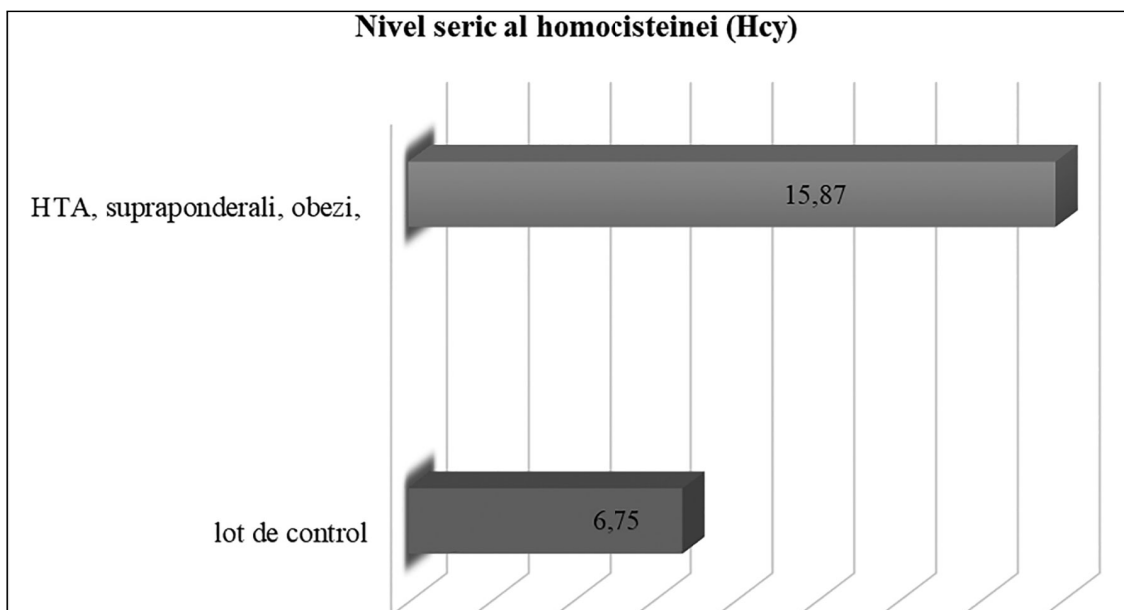


Fig. 7. Indicii comparativi ai loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al Hcy

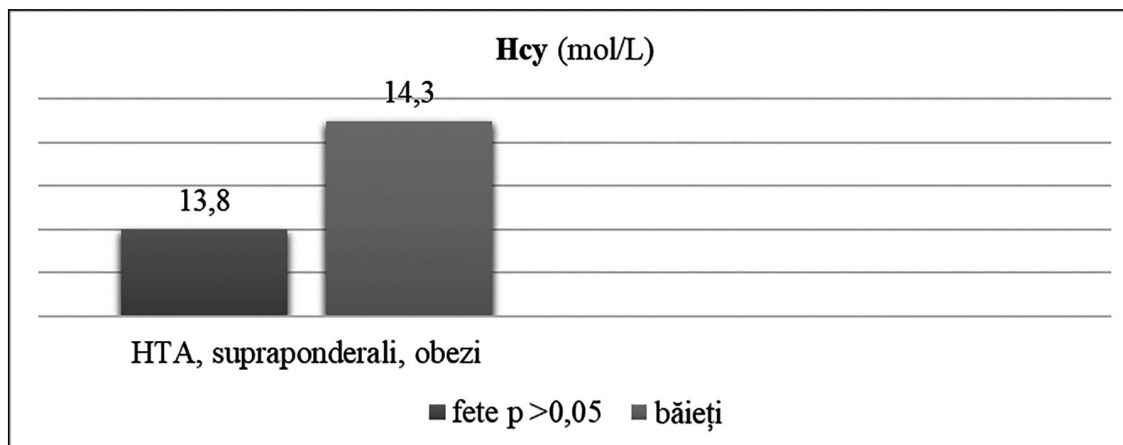
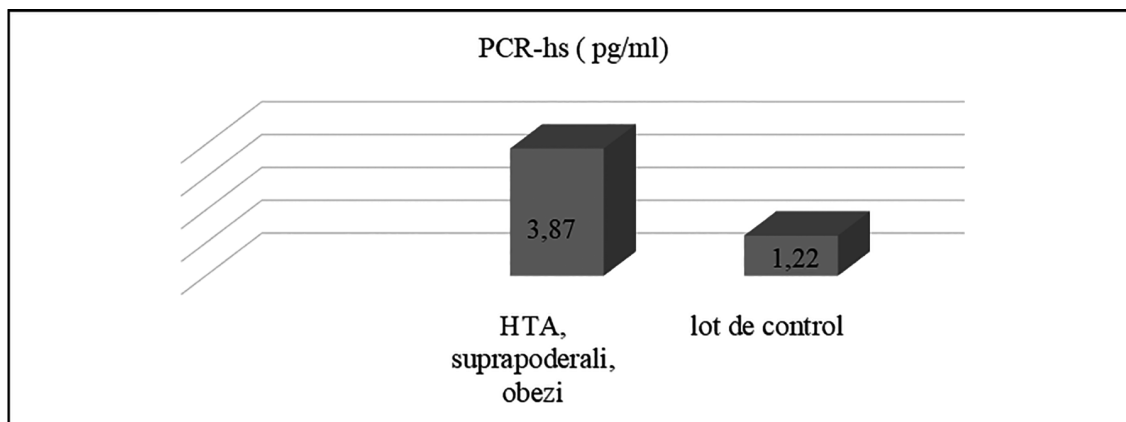


Fig. 8. Indicii comparativi ai nivelului seric al Hcy în funcție de gen



Notă: $p < 0.001$

Fig. 9. Indicii comparativi ai nivelului seric al PCR-hs

parativ cu lotul de control, unde acest indicator era de $1,22 \pm 0,27$ pg/ml (fig. 9).

Discuții. Hipertensiunea arterială în contextul excesului ponderal reprezintă o importantă problemă de sănătate, iar cercetările în domeniu relevă istoricul familial drept factor determinant pentru prevalența, apariția, evoluția și severitatea hipertensiunii arteriale. Astfel, un studiu realizat de către savanții din Mexic asupra 358 de copii cu vârsta cuprinsă între 6-10 a demonstrat o puternică asociere a istoricului familial agravat prin HTA cu hiperinsulinemia și hipertrigliceridemia [9]. De asemenea, un studiu observațional brazilian pe un eșantion de 157 de școlari (10-19 ani) a determinat o corelație statistică semnificativă dintre istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară și hipertensiunea arterială ($p < 0,05$), precum și cu prezența obezității ($p < 0,001$) [10]. Cercetarea realizată în SUA (2018), care a cuprins un număr de 153 de familii și a avut drept scop determinarea agregării familiale a hipertensiunii arteriale esențiale printre rudele de gradul întâi ale copiilor cu HTA, a determinat un risc de peste 3 ori mai mare de a realiza hipertensiune arterială la copiii cu istoric familial agravat prin HTA în cazul ambilor părinți și de două ori mai mare în cazul când de HTA suferă un singur părinte (OR: 3,63, IC 95%: 1,85–7,12) [11]. În cercetarea noastră, 11 (27,5%) pacienți proveneau din familii cu istoric agravat vizând rude de gradul I, iar alți 29 (72,5%) prezentau un anamnesic familial agravat la rude din două generații. De hipertensiune arterială sufereau rudele a 28 (70%) de copii pe linie paternă și 8 (20%) copii pe linie maternă, iar la 4 (10%) copii pe ambele linii. Cu referire la obezitate, am constatat prezența eredocolaterală a acesteia la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) pe linia tatălui și la 5 (12,5%) copii pe ambele linii.

Greutatea mică la naștere și vârsta gestațională sunt factori de risc recunoscuți pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Studiile epidemiologice arată că nou-născuții cu greutate corporală mică pentru vârsta gestațională prezintă un risc mai mare de hipertensiune arterială primară [12]. Knop MR et all. au realizat o

metaanaliză a 135 de studii care a inclus 7 646 267 de participanți și care a avut drept scop evaluarea greutății la naștere ca factor de risc pentru apariția hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și altor patologii cardiovasculare. S-a constatat că greutatea la naștere $< 2,5$ kg a fost asociată cu 30% risc crescut de hipertensiune arterială (OR: 1,30, IC 95%: 1,16-1,46), comparativ cu greutatea la naștere $\geq 2,5$ kg [13]. Studiul realizat în Sri-Lanka pe un eșantion de 15000 de respondenți, selectați într-o perioadă de 15 ani (1950-1965), identificați cu masă mică la naștere, a relevat o asociere semnificativă a masei mici la naștere cu TAS ridicată (OR = 2,89; CI 95%: 1,01 până la 8,25; $P = 0,04$) și hipertensiune arterială (OR = 3,15; IC 95%: 1,17 până la 9,35; $P = 0,03$) [14]. Johansson și colab., evaluând tensiunea arterială la 329.495 de recruți militari, ajustate greutății la naștere și IMC curente, au constatat valori tensionale majorate la 93% din subiecții născuți la termenul de 24-28 de săptămâni și la 48% din cei născuți la 29-32 de săptămâni de gestație [15]. Studiul de cohortă, realizat în Finlanda de Nord pe un eșantion de 376 de adulți tineri născuți prematur, care a avut ca scop cercetarea riscului cardiometabolic, a arătat că adulții tineri născuți prematur prezentau indici mai mari de țesut adipos, ai circumferinței taliei și tensiunii arteriale în comparație cu lotul de control [16]. O altă cercetare realizată de Yu-Ting Huang et all. în Taiwan, care a inclus 37119 sugari prematuri, 3386 de sugari cu vârsta gestațională mică și 162020 de născuți la termen, au investigat riscul apariției hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și hiperlipidemie. Cohorta de prematuri și sugari cu vârsta gestațională mică au avut un risc semnificativ crescut de a dezvolta hipertensiune arterială (HR = 3,24, 95% CI = 1,58–6,67), diabet zaharat tip 1 (HR = 1,80, 95% CI = 1,05–3,07) și hiperlipidemie (HR = 2,14, IC 95% = 1,29-3,52), comparativ cu grupul de control [17]. Rezultatele obținute de noi arată că 25,3% dintre copii cercetați s-au născut cu o masă mai mică de 2500 g. Totodată, 41,3% din cei investigați erau prematuri, 53,3% s-au născut la termen și 5,3% proveneau din sarcini suprapurtate.

Diversitatea și complexitatea ingredientelor bioactive ale laptelui uman se extind cu mult peste o simplă alimentație naturală a copilului. Tehnologiile moderne, medicina moleculară și supravegherea clinică au permis descoperirea din ce în ce a mai multă informație despre proprietățile specifice ale alimentației naturale, mecanismele de acțiune ale componentelor individuale și semnificația lor pentru sănătatea umană [18]. Cercetările ultimului deceniu demonstrează efectul protector al alăptării împotriva hipertensiunii arteriale și excesului de greutate la copii și adolescenți. Studiul realizat de Amorim Rde et.all. pe un eșantion de 378 de copii urmăriți până la vârsta de opt ani a demonstrat valori mai mari ale TAS cu 12,6% și ale circumferinței taliei cu 9,5% la cei alimentați natural doar în primele două luni de viață, comparativ cu cei alimentați mai mult de 6 luni [19]. Într-un studiu longitudinal, care a inclus 11,980 de copii cu vârsta medie de 11 ani, s-a constatat că doar 43% din ei au fost alimentați natural. Analiza comparativă a grupului de copii alimentați natural a demonstrat valori semnificativ mai mici ale TAS ($b = -1,39$ mmHg; 95% CI - 1,97, - 0,81), TAD ($b = -0,79$ mmHg; 95% CI - 1,26, - 0,33), trigliceridelor ($b = -0,08$; IC 95% - 0,1, - 0,05) și mai mari ale HDL ($b = 0,95$ mg / dL; IC 95% 0,33, 1,56), comparativ cu cei care au fost la alimentație artificială [20]. Un studiu britanic de cohortă pe un eșantion de 1509 copii a avut ca scop determinarea relației dintre alimentația naturală și riscul cardiometabolic la vârsta de 12 ani. Grupul investigat a fost divizat în 3 subgrupuri în funcție de durata alimentației naturale (până la 3 luni; 3-6 luni; > 6 luni). Rezultatele au fost următoarele: copiii alimentați natural au avut un scor Z TAS mai mic (-0,21 SD (-2,29 mmHg), IC 95% -0,37, -0,06), scor Z TAD mai mic (-0,10 SD (-1,19 mmHg), 95% CI -0,20, -0,00) și circumferința taliei mai mică (-1,12 cm, 95%), comparativ cu copiii care nu au fost alăptați. Nu au fost observate diferențe statistice semnificative între subgrupurile de copii cu diferită durată a alimentației naturale [21].

În cercetarea noastră doar 44% din copii au beneficiat de alimentație naturală, 44% au primit alimentație mixtă și 12% alimentație artificială. Analiza duratei alimentației naturale, în funcție de masa la naștere, a evidențiat că < 3 luni au fost alăptați 16 (82,2%) copii născuți cu masa < 2500 și cu o durată de 3-6 luni au beneficiat de lapte matern 1(5,3%) copil cu masa < 2500 și 29 (51,8%) copii cu masă normală. Alimentați natural mai mult de 6 luni au fost 2 (10,5%) copii din cei cu masa mică și 7 (12,5%) copii cu masa normală la naștere, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,01$).

Homocisteina este un produs intermediar în metabolismul metioninei și reprezintă un factor de risc important în dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Într-o metaanaliză, care a inclus 11 studii cu un total de 16.571 de 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 și 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; $p = 0,297$)[22]. În cercetarea noastră valorile serice ale homocisteinei au fost înalte în raport cu lotul martor, ceea ce sugerează că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea atât a hipertensiunii arteriale, cât și a obezității.

Proteina C-reactivă (CRP), reactantul prototipic în fază acută, este unul dintre cei mai cunoscuți biomarkeri ai hipertensiunii arteriale. Pe lângă rolul său de biomarker, studiile experimentale au dezvăluit o participare directă activă a CRP la dezvoltarea disfuncției endoteliale, a rigidității vasculare și a tensiunii arteriale crescute [23]. Studiul PASE a relevat o corelație semnificativă a PCR cu IMC, TAS, acidul uric și homocisteina la 350 de copii [24]. Cercetarea braziliană, care a cuprins 184 de copii cu exces ponderal cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani, a relevat o asociere semnificativă a nivelurilor ridicate ale CRP cu indicii circumferinței abdominale și ai tensiunii arteriale sistolice [25]. Copiii cercetați de noi au înregistrat valori ale PCR mai mari de 3 pg/ml, comparativ cu lotul martor, ceea ce indică prezența inflamației subclinice la această categorie de copii.

Concluzii

1. La copiii cu HTA, supraponderali, obezi s-a determinat prezența HTA la rudele de gradul I (tată - 70%; mamă - 20%; ambii părinți - 10%), precum și la cele de gradul II, pe ambele linii parentală și maternă, la care se asocia un istoric familial agravat prin obezitate. Astfel, copiii cu istoric familial agravat prin HTA și obezitate formează un grup ușor de identificat, fiind posibilă aplicarea unor măsuri eficiente de diagnostic și prevenție a HTA.
2. În cercetarea noastră, 25,3% dintre copii au avut o masă mică la naștere, 41,3% din ei s-au născut prematur și doar 44% din copiii cercetați au fost alimentați natural, ceea ce demonstrează importanța factorilor perinatali asupra apariției tensiunii arteriale la acești copii.
3. Valorile serice ale homocisteinei au fost majorate (15,87 mol/L) în raport cu lotul martor (6,75 mol/L), iar băieții au înregistrat hiperhomocisteinemie marcată, comparativ cu fetele, ceea ce indică prezența modificărilor de disfuncție endotelială și a stresului oxidativ. Totodată, băieții sunt supuși unui risc mai mare de instalare a modificărilor la nivel endotelial.
4. Copiii hipertensivi, supraponderali și obezi au prezentat indici majorați ai PCR ($3,87 \pm 0,39$ pg/ml), comparativ cu lotul de control ($1,22 \pm 0,27$ pg/ml), fapt ce-i plasează în grupul de risc crescut pentru complicații cardiovasculare.

BIBLIOGRAFIE

1. Song P, Zhang Y, Yu J, et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2019 Oct 7]. *JAMA Pediatr.* 2019;173(12):1-10.
2. Wang M, Kelishadi R, Khadilkar A, et al. Body mass index percentiles and elevated blood pressure

- among children and adolescents. *J Hum Hypertens*. 2020;34(4):319-325. doi:10.1038/s41371-019-0215-x].
3. Gupta-Malhotra, Monesha et al. Childhood-Onset Essential Hypertension and the Family Structure. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* vol. 18,5 (2016): 431-8. doi:10.1111/jch.12701
 4. Zhou, Y., Qian, Z., Vaughn, M. G., Boutwell, B. B., Yang, M., Zeng, X. W., Liu, R. Q., Qin, X. D., Zhu, Y., & Dong, G. H. (2016). Epidemiology of elevated blood pressure and associated risk factors in Chinese children: the SNEC study. *Journal of human hypertension*, 30(4), 231–236. <https://doi.org/10.1038>].
 5. Chatmethakul T, Roghair RD. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. *J Endocrinol*. 2019;242(1):T21-T32. doi:10.1530/JOE-18-0687.
 6. Umer A, Hamilton C, Edwards RA, et al. Association Between Breastfeeding and Childhood Cardiovascular Disease Risk Factors. *Matern Child Health J*. 2019;23(2):228-239. doi:10.1007/s10995-018-2641-8.
 7. 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.
 8. Vlachopoulos, C et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. In: *Atherosclerosis*. 2015, vol.241, pp.507–532. ISSN:0021-9150.
 9. Rodríguez-Moran M¹, Aradillas-García C, Simental-Mendia LE, Monreal-Escalante E, de la Cruz Mendoza E, DávilaEsqueda ME, Guerrero-Romero F. Family History of Hypertension and Cardiovascular Risk Factors in Prepubertal Children. *American Journal of Hypertension*, Volume 23, Issue 3, March 2010, Pages 299–304.).
 10. Flavio Figueirinha Gesmar Volga Haddad Herdy. High Blood Pressure in Pre-Adolescents and Adolescents in Petrópolis: Prevalence and Correlation with Overweight and Obesity. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* vol.30 no.3 Rio de Janeiro May/June 2017.
 11. Gupta-Malhotra M¹, Hashmi SS², Barratt MS³, Milewicz DM⁴, SheteSFamilial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension. *Blood Press*. 2018 Oct;27(5):289-296. doi: 10.1080/08037051.2018.1463818. Epub 2018 Apr 26.].
 12. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Lawlor DA. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. *Hypertension*. 2013;62(3):614-620. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01513.]
 13. Knop MR, Geng TT, Gorny AW, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(23):e008870. doi:10.1161/JAHA.118.008870]
 14. Ediriweera, D.S., Dilina, N., Perera, U. et al. Risk of low birth weight on adulthood hypertension - evidence from a tertiary care hospital in a South Asian country, Sri Lanka: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 17, 358 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4268-x>].
 15. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112(22):3430-3436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540906.
 16. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):861-873. doi:10.1093/aje/kwu443.
 17. Yu-Ting Huang, Hsiang-Yu Lina, Chung-Hsing Wang, Bai-Horng Sua, c, Che-Chen Lin. Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. *Pediatrics and neonatology*. 2018; vol.59, issue2, p.147-153. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.07.007>.
 18. Grzelak, Teresa et al. The influence of natural feeding on human health: short- and long-term perspectives. *Przegląd gastroenterologiczny* vol. 9,1 (2014): 4-10. doi:10.5114/pg.2014.40843.
 19. Amorim Rde J, Coelho AF, de Lira PI, Lima Mde C. Is breastfeeding protective for blood pressure in schoolchildren? A cohort study in northeast Brazil. *Breastfeed Med*. 2014;9(3):149-156. doi:10.1089/bfm.2013.0118
 20. Umer A, Hamilton C, Edwards RA, et al. Association Between Breastfeeding and Childhood Cardiovascular Disease Risk Factors. *Matern Child Health J*. 2019;23(2):228-239. doi:10.1007/s10995-018-2641-8
 21. Pluymen LPM, Wijga AH, Gehring U, Koppelman GH, Smit HA, van Rossem L. Breastfeeding and cardiometabolic markers at age 12: a population-based birth cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(8):1568-1577. doi:10.1038/s41366-018-0317-5.
 22. FADE, Zhong, ZHUANG, Li, YING, Wang, YOU LI, 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.
 23. Tofano, Ricardo Jose et al. Hypertension, C Reactive Protein and Metabolic Profile: What is the Scenario in Patients Undergoing Arteriography? *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* vol. 11,8 (2017): BC19-BC23. doi:10.7860/JCDR/2017/26595.10456.
 24. Suhett, Lara Gomes et al. Increased C-Reactive Protein in Brazilian Children: Association with Cardiometabolic Risk and Metabolic Syndrome Components (PASE Study). *Cardiology research and practice* vol. 2019 3904568. 16 Apr. 2019, doi:10.1155/2019/3904568.
 25. Juliana Andreia F. Noronha et al. C-reactive protein and its relation to high blood pressure in overweight or obese children and adolescents. *Rev. paul. pediatr.* vol.31 no.3, 2013. ISSN 1984-0462.