

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IMSP INSTITUTUL DE CARDIOLOGIE

Cu titlu de manuscris

CZU:616.12-008.331.1-07:616-056.52-053.2 (043.2)

BICHIR-THOREAC LILIANA
ESTIMAREA PARAMETRIILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI A UNOR FACTORI DE
RISC ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ LA COPIII OBEZI ȘI SUPRAPONDERALI
321.03 – CARDIOLOGIE
Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific

Nelea Mătrăgună,
Doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar cercetător

Autor

Liliana Bichir-Thoreac

CHIȘINĂU, 2023

© Liliana Bichir-Thoreac, 2023

CUPRINS

ADNOTARE (română, rusă, engleză)		5
LISTA ABREVIERILOR		8
LISTA TABELELOR		9
LISTA FIGURILOR		11
ÎNTRUDUCERE		13
1.	FACTORI DE RISC CARDIOVASCULARI CONTRIBUABILI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PEDIATRICĂ	21
1.1.	Aspecte epidemiologice ale hipertensiunii arteriale esențiale și obezității la copii	21
1.2.	Conexiunea dintre obezitate și hipertensiunea arterială	23
1.3.	Rolul istoricului familial în hipertensiunea arterială la copii	26
1.4.	Factorii de risc postnatali în hipertensiunea arterială esențială	28
1.5.	Stresul cronic și hipertensiunea arterială	33
1.6.	Relația dintre obiceiurile alimentare, hipertensiunea arterială și stres oxidativ	35
1.7.	Stresul oxidativ în hipertensiunea arterială esențială și obezitate	38
1.8.	Homocisteina- marker al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale	45
1.9.	Concluzii la capitolul I	48
2.	MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	49
2.1.	Distincțiile lotului general de studiu	49
2.2.	Metodologia studiului	64
2.3.	Concluzii la capitolul 2	67
3.	EVALUAREA PARAMETRILOR DE STRES OXIDATIV ȘI A FACTORILOR DE RISC MODIFICABILI CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI REDOX LA COPIII HIPERTENSIVI, SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI	68
3.1.	Caracteristica clinică comparativă a loturilor de cercetare	68
3.2.	Evaluarea influenței factorilor de risc postnatali	69
3.3.	Evaluarea factorilor de risc modificabili, ca verigă de influență asupra sistemului redox	72
3.4.	Estimarea parametrilor de stres oxidativ	77
3.5.	Determinarea nivelului seric al Homocisteinei ca marker al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale	90
3.6.	Concluzii la capitolul 3	92

4.	EVALUAREA PARAMETRILOR BIOCHIMICI ȘI HEMODINAMICI LA COPIII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ	94
4.1.	Aprecierea valorilor serice ale proteinei C reactive (PCR-hs)	94
4.2.	Evaluarea parametrilor metabolismului glucidic și lipidic	95
4.3.	Aspecte ale parametrilor hemodinamici la copiii cu hipertensiune arterială esențială, supraponderali și obezi	96
4.4.	Concluzii la capitolul 4	100
	Discuția celor mai relevante rezultate	101
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	111
	BIBLIOGRAFIE	114
	ANEXE	
	Anexa 1. Determinarea IMC la fete după metoda percentilică	143
	Anexa 2. Determinarea IMC la băieți după metoda percentilică	144
	Anexa 3. Tensiunea arterială la băieți în funcție de vârstă și înălțime	145
	Anexa 4. Tensiunea arterială la fete în funcție de vârstă și înălțime	146
	Anexa 5. Acte de implementare	147
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	150
	CV-ul AUTORULUI	151

ADNOTARE

Liliana Bichir-Thoreac. Estimarea parametrilor stresului oxidativ și a unor factori de risc în hipertensiunea arterială la copiii obezi și supraponderali, teză de doctor în medicină, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografia cu 261 surse, 154 de pagini, 37 de tabele, 45 de figuri. Rezultatele cercetării au fost publicate în 50 de lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** hipertensiune arterială, copii, stres oxidativ, factori de risc

Domeniul de studiu: cardiologie

Scopul lucrării: Evaluarea particularităților stresului oxidativ și a rolului unor factori de risc contribuabili în evoluția HTA la copiii supraponderali și obezi cu istoric familial agravat.

Obiectivele lucrării: Evaluarea comparativă a diferitor factori de risc ai HTA la copiii supraponderali și obezi, cu sau fără istoric familial agravat în generația I de rudenie, cu vârsta până la 45 de ani; evaluarea activității stresului oxidativ prin determinarea produselor de peroxidare și a componentelor enzimaticice ale sistemului antioxidant la copiii supraponderali și obezi cu HTA; evaluarea particularităților metabolismului lipidic și glucidic în contiguitate cu hs-CRP, parametrii ECG și EcoCG la copiii supraponderali și obezi cu HTA; evaluarea comparativă a nivelului seric al homocisteinei, ca marker al disfuncției endoteliale, în funcție de prezența/absența istoricului familial agravat, la copiii hipertensivi supraponderali și obezi. **Noutatea și originalitatea**

științifică: A fost realizată o cercetare de tip caz control, care în premieră a determinat modificările stresului oxidativ și disfuncție endotelială în corelație cu factorii de risc, inclusiv istoric familial agravat, cu un rol important în realizarea HTA la copii. **Rezultatele principial noi pentru știință**

și practică obținute: A fost demonstrată importanța istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară care, în combinație cu biomarkerii de stres oxidativ și disfuncție endotelială la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi, confirmă utilitatea acestora în diagnosticul precoce al HTA, cu o înțelegere mai clară a mecanismelor patogenice și inițierea precoce a măsurilor de profilaxie, diagnostic și tratament. **Semnificația teoretică:** evaluarea rolului istoricului familial

agravat și a altor factori de risc de comun cu markerii SOX și a hiperhomocisteinemiei, au contribuit semnificativ la o înțelegere mai profundă a acestor procese fiziopatologice, care se implică în evoluția HTA la copiii cu exces ponderal. **Valoarea aplicativă:** Cercetarea marcherilor de stres oxidativ, care se reflectă în HTA de comun cu factorii de risc, la copiii supraponderali și obezi, va permite elaborarea unor algoritme de diagnostic precoce și la necesitate, inițierea unui tratament. **Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele au fost implimentate în laboratorul

științific de cardiologie pediatrică al IMSP Institutul de Cardiologie, precum și în cadrul secției de pediatrie, profil cardiologic al IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”,

РЕЗЮМЕ

Бикир-Тхоряк Лилия Ильинична. Определение параметров окислительного стресса и некоторых факторов риска в развитии артериальной гипертензии у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Кишинэу, 2023

Структура диссертации: введение, 4 главы, общие выводы и практические рекомендаций.

Библиография включает: 261 источников, 154 страниц, 37 таблиц и 45 фигур. По теме опубликованы 50 научных работ. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дети, оксидативный стресс (ОС), факторы риска. **Область исследования:** кардиология. **Цель исследования:** Особенности ОС и роли некоторых факторов риска в развитии АГ у детей с отягощенным семейным анамнезом (ОСА), избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением.

Задачи исследования: Сравнительное определение наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствующих развитию АГ у детей с ИМТ и ожирением без/с ОСА в первом поколении родства, в возрасте до 45 лет; оценка активности ОС путем определения продуктов перекисного окисления и ферментных компонентов антиоксидантной системы у детей с АГ, ИМТ и ожирением; определение параметров липидного и углеводного обменов во взаимосвязи с показателями ЦРБ, ЭКГ и ЭхоКГ у детей с АГ, ИМТ и ожирением; определение сывороточного уровня гомоцистеина (Гц) как маркера эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии АГ у детей без/с ОСА, и ожирением.

Научная новизна и оригинальность исследования: Впервые были определены изменения параметров ОС и ЭД, которые в сочетании с факторами риска включая ОСА, играют важную роль в развитии АГ у детей. **Новые основные результаты для науки и практики:** Полученные данные показали важность ОСА сердечно-сосудистой патологией в развитии АГ у детей с ИМТ и ожирением, которые в сочетании с биомаркерами ОС и ЭД играют важную роль в качестве ранних диагностических биомаркеров АГ. **Теоретическая значимость:** Роль ОСА и других факторов риска, совместно с маркерами ОС и гипергомоцистеинемией, в значительной степени способствовала более глубокому пониманию патофизиологических процессов, вовлеченных в эволюции АГ у детей с ИМТ. **Практическая значимость:** Определение маркеров ОС в сочетании с факторами риска, отражающихся на развитие АГ у детей с избыточной массой тела и ожирением, позволит разработать алгоритмы ранней диагностики и лечения. **Внедрение научных результатов:** Результаты исследования были внедрены в клиническую работу научной лаборатории детской кардиологии, Института Кардиологии, а также в педиатрическом отделении с кардиологическим профилем ДКБ «Валентин Игнатенко».

SUMMARY

Lilia Bichir-Thoreac. Estimation of the oxidative stress and risk factors parameters in arterial hypertension at children with obesity and overweight. Kishinau, 2023

Structure of the thesis: introduction, 4 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography with the list of the 261 sources, 154 pages, 37 tables, 45 figures. The results were published in 50 scientific works. **Key words:** arterial hypertension, children, oxidative stress, risk factors (RF). **Investigation domain:** cardiology. **Objective of the investigation:** Evaluation of the peculiarities of oxidative stress (OS) and the role of some contributing RF in the evolution of arterial hypertension (AH) in overweight (OW) and obese (OB) children with an aggravated family history (FH). **The aims of the work:** Comparative evaluation of different RF of AH in OW and OB children, with or without aggravated FH in the first generation of relatives, aged up to 45 years; assessment of OS activity by determining peroxidation products and enzyme components of the antioxidant system in OW and OB children with AH; evaluation of the peculiarities of lipid and carbohydrate metabolism in conjunction with hs-CRP, ECG and EcoCG parameters in OW and OB children with AH; the comparative evaluation of the serum level of homocysteine, as a marker of endothelial dysfunction (ED), according to the presence/absence of aggravated FH, in OW and OB hypertensive children. **Scientific novelty and originality:** The research of the case control type that for the first time determined OS modifications and ED as correlated with the RF including the aggravated FH having an important role in the realization of the AH in children. **Fundamentally new results for science and practice obtained:** The results obtained showed the importance of the aggravated FH that in combination with the biomarkers of the OS and ED at OB and OW children with hypertension confirm their utility as biomarkers in early diagnosis of AH, as well as organization of early prophylaxis measures, diagnosis and treatment. **Theoretical significance:** the evaluation of the role of aggravated FH and other RF in common with SOX markers and hyperhomocysteinemia, contributed significantly to a deeper understanding of these pathophysiological processes, which are involved in the evolution of hypertension in OW children. **Applicative value:** Investigation of the OS markers that are reflected in AH together with the RF at children and teenagers with obesity and OW will permit the development of the algorithm of the early diagnosis and initiation of the necessary treatment. **Implementation of the scientific results.** The results of the research were implemented within the scientific laboratory of paediatric cardiology in Cardiological Institute as well as the paediatric section with the cardiology profile in the City Children's Hospital V. Ignatenco.

LISTA ABREVIERILOR

HTA	-	hipertensiunea arterială	OMS	-	organizația mondială a sănătății
IMC	-	indicele masei corporale	SRO	-	specii reactive de oxigen
NO	-	oxid nitric	C-T	-	colesterolul total
Hcy	-	homocisteină	LDL-C	-	lipoproteine cu densitate joasă
SOD	-	superoxid dismutaza	HDL-C	-	lipoproteine cu densitate înaltă
CAT	-	catalaza	TG	-	trigliceridele
AAT	-	activitate antioxidantă totală	DAM	-	dialdehida malonică
PPOA	-	produși proteici de oxidare avansată	AIM	-	albumina ischemic modificată
PCR	-	proteina C reactivă	PFGA	-	produși finali de glicare avansată
SNS	-	sistem nervos simpatic	IFA	-	istoric familial agravat
SRAA	-	sistemul renină angiotensină aldosteron	ECG	-	electrocardiograma
TAS	-	Tensiune arterială sistolică	USG	-	ultrasonografie
TAD	-	Tensiune arterială diastolică	EcoCG	-	ecocardiografie
H₂O₂	-	Peroxid de hidrogen	MATA	-	monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale
NOS	-	Sintaze de oxid nitric	IMA	-	infarct miocardic acut
GPx	-	glutation peroxidaza	DZ	-	diabet zaharat
GRx	-	glutation reductaza	AVC	-	accident vascular cerebral
G-S-T	-	glutation S transferaza	XO	-	Xantin oxidaza
VCAM	-	Molecula vasculară de adeziune celulară	ET-1	-	Endotelina 1
NOX	-	NADPH oxidaza			

LISTA TABELELOR

	Titlul	Nr. paginii
2.1	Caracteristica lotului general în funcție de vârstă	52
2.2	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de durata maladiei	52
2.3	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de severitatea maladiei	53
2.4	Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de mediul familial al copilului	54
2.5	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de climatul psihologic în familie	54
2.6	Caracteristica lotului general în funcție de nivelul de studiu al părinților	55
2.7	Caracteristica lotului general în funcție de prezența nocivităților în familie	55
2.8	Caracteristica lotului general în funcție de greutatea la naștere și durata alimentației naturale	57
2.9	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de utilizarea tipurilor de alimente	60
2.10	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de utilizarea băuturilor alcoolice	61
2.11	Prezentarea lotului cu istoric familial agravat în funcție de vârsta părinților	61
2.12	Caracteristica istoricului familial agravat la rudele de generația I	62
2.13	Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii paterni	63
2.14	Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii materni	63
2.15	Clasificarea HTA la copii și adolescenți	65
3.1	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de vârstă	68
3.2	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata maladiei	69
3.3	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata alimentației naturale	71
3.4	Caracteristica comparativă a duratei alimentației naturale în funcție de greutatea la naștere la copiii HTA, supraponderali, obezi și istoric familial agravat	72
3.5	Caracteristica comparativă a duratei alimentației naturale în funcție de greutatea la naștere la copiii HTA, supraponderali, obezi, fără istoric familial agravat	72
3.6	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea carbohidraților	74

3.7	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea alimentelor sănătoase	75
3.8	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de fumatul activ	76
3.9	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea băuturilor alcoolice	76
3.10	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de alți parametri ai SOX	84
3.11	Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii supraponderali	85
3.12	Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii obezi	86
3.13	Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la fete	87
3.14	Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la băieți	88
3.15	Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii de vârstă 10-15 ani	88
3.16	Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii de vârstă > 16 ani	89
4.1	Caracteristica comparativă a valorilor glicemice în loturile de cercetare	95
4.2	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrii spectrului lipidic	96
4.3	Caracteristica comparativă a datelor de ECG în loturile de cercetare	96
4.4	Modificări electrocardiografice în loturile de cercetare	97
4.5	Caracteristica comparativă a parametrilor ecocardiografici în loturile de cercetare	98
4.6	Caracteristica comparativă a parametrilor MATA/24 ore în loturile de cercetare	98

LISTA FIGURILOR

	Titlul	Nr. paginii
1.1	Patogenia hipertensiunii arteriale la copiii cu obezitate	25
1.2	Nutrienții și stresul oxidativ	37
1.3	Clasificarea speciilor reactive de oxigen	39
1.4	Stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială	40
1.5	Clasificarea sistemului antioxidant	41
1.6	Sistemul antioxidant enzimatic	42
1.7	Fenotipul multifactorial al disfuncției endoteliale	43
1.8	Implicarea homocisteinei în patologia cardiovasculară	47
2.1	Design-ul cercetării	51
2.2	Repartizarea lotului general de cercetare în funcție de sex	52
2.3	Repartizarea lotului general în funcție de locul de trai	53
2.4	Repartizarea lotului general în funcție de vârsta medie a părinților	53
2.5	Repartizarea lotului general în funcție de profesia părinților	55
2.6	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de termenul nașterii	56
2.7	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de greutatea la naștere	56
2.8	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de tipul alimentației	57
2.9	Caracteristica lotului general în funcție de respectarea regimului alimentar	58
2.10	Caracteristica lotului general de studiu în funcție de preferințe alimentare	59
2.11	Prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară	61
2.12	Aprecierea IMC prin metoda percentilică	64
3.1	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de sex	68
3.2	Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de termenul nașterii	69
3.3	Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de greutatea la naștere	70
3.4	Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de tipul alimentației în primele 6 luni de viață	71
3.5	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de tipul de grăsimi utilizate	73
3.6	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de frecvența utilizării alimentelor grase	73
3.7	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul DAM	77

3.8	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul PPOA	78
3.9	Corelațiile cu semnificație statistică ale DAM	78
3.10	Corelațiile cu semnificație statistică ale PPOA	79
3.11	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de sistemul enzimatic antioxidant endogen	80
3.12	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul SOD	80
3.13	Corelațiile cu semnificație statistică ale SOD	81
3.14	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul CAT	81
3.15	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul AAT	82
3.16	Corelațiile cu semnificație statistică ale AAT	82
3.17	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul S-nitrosotiolilor și NO	83
3.18	Corelațiile cu semnificație statistică ale NO	84
3.19	Corelațiile cu semnificație statistică ale IMC	86
3.20	Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al Hcy	90
3.21	Caracteristica comparativă ale Hcy serice în funcție de sex	91
3.22	Nivelului seric al Hcy în funcție de vârstă	91
3.23	Corelațiile cu semnificație statistică ale Hcy	92
4.1	Caracteristica comparativă ale PCR-hs în loturile de cercetare	94
4.2	Corelațiile cu semnificație statistică ale PCR hs	95
4.3	Corelațiile cu semnificație statistică ale TAS și TAD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+	99
4.4	Corelațiile cu semnificație statistică ale TAS și TAD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA-	99

ÎNTRUDUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate.

Importanța ameliorării calității vieții, prin scaderea unor maladii globale, cum ar fi patologiile cardiovasculare, constituie o temă, care preocupă lumea științei la începutul mileniului III. Bazându-se pe tendințele globale OMS (2020) estimează, că aproximativ jumătate din totalul deceselor din țările dezvoltate și o treime din țările în curs de dezvoltare sunt cauzate de boli cardiovasculare, iar identificarea persoanelor asimptomatice, cu risc ridicat pentru hipertensiune arterială, are o importanță critică, care poate duce la remedierea în prevenirea și tratarea afecțiunii [1].

Există suficiente dovezi care afirmă că, majorarea tensiunii arteriale în copilărie provoacă un risc cardiovascular semnificativ și promovează dezvoltarea leziunilor cardiovasculare încă de la vârsta tânără, totuși mecanismele patogenetice de apariție și dezvoltare a acestora sunt insuficient elucidate pentru populația pediatrică.

Prevalența excesului de greutate și a obezității la copii și adolescenți este de asemenea în creștere rapidă. Actualmente există aproximativ 200 milioane de copii supraponderali la nivel mondial, dintre care aproximativ 45 - 50 milioane sunt obezi, iar datele estimative au arătat o ascensiune ale obezității pediatrice până la 206 milioane către anul 2025 [2, 3]. Anterior se credea că, copiii obezi și supraponderali nu dezvoltă probleme cardiovasculare până în perioada de maturitate, cu toate acestea, acum este recunoscut faptul că, aceștea pot dezvolta complicații cardiovasculare atât precoce cât și tardive. Un studiu realizat de Dania Al-Hamad și autorii au raportat că, prevalența hipertensiunii arteriale (HTA) a crescut odată cu severitatea obezității și circa 90% dintre copiii și adolescenții obezi au avut sindrom metabolic [4]. Cercetarea efectuată de către Orlando și coautorii au dovedit faptul că, adolescenții obezi au un risc de trei ori mai mare de a realiza hipertensiune arterială, comparativ cu semenii săi cu masă corporală normală. [5].

Theodore și Coautorii au prestat o analiză a datelor retrospective din studiul multidisciplinar de sănătate și dezvoltare Dunedin, care a cuprins 975 de persoane, pentru a identifica subgrupuri cu diferite riscuri de a dezvolta hipertensiune la vârsta adultă, cărora le-au fost efectuate măsurări repetate ale tensiunii arteriale începând cu vârsta de 7 ani. Factorii de risc antecedenti, detectați la vârsta de 7 ani, au crescut riscul pentru hipertensiunea arterială ulterioară și au inclus: obezitatea, fumatul, anamnestice familiale de hipertensiune arterială, sexul masculin și greutatea mică la naștere [6].

În domeniul cardiologiei, predispoziția familială este una bine definită, desemnarea denumită „istoric familial” și/sau anamnestice familiale de boli cardiovasculare a fost propus ca factor de risc independent. Cercetările realizate la acest capitol în populația matură

confirma un „feedback,, ferm precum și importanța istoricului familial în realizarea hipertensiunii arteriale. Tejera și Coautorii au examinat un eșantion de 257 de pacienți, obiectivul căruia a fost stabilirea conexiunii dintre istoricul familial agravat prin boli cardiovasculare și hipertensiunea arterială, au determinat că, în 43,9% cazuri au predominat rudele de gradul I cu antecedente de hipertensiune, iar la rudele de gradul II hipertensiunea arterială s-a constatat în 44,1%. Deasemenea, pacienții cu antecedente familiale pozitive (OR=1,93, p=0,008 95% CI=1,18-3,16) și cei cu obezitate (OR=9,03, 95% CI=2,80-29,1, p=0,0001) au prezentat un risc mai mare de a dezvolta hipertensiune arterială [7].

Studiul realizat în 2019 (China), care a inclus a câte 342 pacienți în grupul hipertensivilor și celui de control a constata că, rata de prevalență a hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I a fost semnificativ mai mare (34,44%) decât cea a rudelor de gradul II (17,60%) și III (13,51%) la pacienții hipertensivi. Deasemenea cercetarea a demonstrat prezența fenomenului de agregare familială în distribuția hipertensiunii arteriale [8].

Cercetările compartimentului dat la copii sunt restrânse, informația purtând un caracter lacunar și incomplet, totuși, sunt efectuate tentative de a edifica acest capitol în populația pediatrică. Studiul realizat de cercetătorii indieni, care a inclus 153 de familii și a avut ca și scop evaluarea prezenței hipertensiunii arteriale la rudele de gradul I ale copiilor cu hipertensiune arterială, a constatat că, riscul de a dezvolta hipertensiunea arterială crește de trei ori, dacă de hipertensiune arterială suferă un părinte (OR: 3,63, IC 95%: 1,85-7,12), și de paisprezece ori atunci când ambii părinți au această maladie [9].

Rezultatele cercetării realizate pe un eșantion de 172 de copii cu hipertensiune arterială primară și secundară, în vârstă de 6 -18 ani, frecvența istoricului familial de HTA a fost mai mare la copiii cu hipertensiune arterială primară (P<0,001), concomitent aceștea au înregistrat și un indice de masă corporală mai mare (IMC) (P=0,001), spre deosebire de copiii diagnosticați cu hipertensiune arterială secundară [10].

Alți factori de risc care pot influența apariția tensiunii arteriale includ: factorii de risc perinatali, cultura și obiceiurile alimentare, stresul cronic și prezența nocivităților în familie.

Greutatea mică la naștere și vârsta gestațională au fost determinați ca și factori de risc cu influență asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale la vârsta de adult. O serie de cercetări au dovedit că greutatea la naștere mai mică de 2500 grame, majorează riscul de evoluție a hipertensiunii arteriale cu 30% [11, 12].

Dovezi similare au fost constatate cu referire la prematuritate. Cercetările acestei directive au constatat că sugarii născuți la termenul de 24-28 săptămâni în 93% de cazuri realizează valori majorate ale tensiunii arteriale la vârsta de adult [13,14].

Mecanismele patogenetice care ar explica realizarea hipertensiunii arteriale includ dezvoltarea stresului metabolic intrauterin, reducerea numărului de nefroni, precum și ipoteza programării fetale cu modificări semnificative în perioadele critice de creștere a fătului, care duc la o maturizare dezordonată a organelor cu perturbări evocative ale sistemelor endocrin și cardiovascular [15, 16].

Recentele cercetări realizate la copii au demonstrat efectul cardioprotector al laptelui matern la vârsta de adult, beneficiile alăptării susținute fiind incontestabile. Rezultatele studiului de cohortă CHILD (2021) a dovedit că copiii alăptați imediat după naștere, indiferent de durata acesteia, au avut valori tensionale mai mici la vârsta de trei ani (99/58 mm Hg), decât copiii care nu au fost alăptați niciodată (103/60 mm Hg) [17].

Disponibilitatea actuală foarte largă de sare și zahăr au dus la o creștere exponențială a consumului acestor doi nutrienți. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) relatează un consum de sare aproximativ dublu comparativ cu cel recomandat, în timp ce consumul de zahăr pe cap de locuitor în populația anglo-saxonă este de peste 70 kg/an [18]. Deși diferite organisme internaționale de sănătate permit anumite cantități zilnice de sare și zahăr „adăugate”, necesită de a evidenția faptul că, sodiul natural și aportul de glucoză prin carbohidrați complecși din alimente sunt suficienți pentru organism [19].

Datele din Studiul NHANES (2003-2010) au arătat, că mai mult de 80% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani și-au depășit nivelurile superioare de aport sodic [20]. Studiul realizat de către cercetătorii italieni a furnizat dovezi că, copiii cu vârste cuprinse între 6 și 36 de luni, au avut un aport majorat de sodiu și carbohidrați liberi. În special, majoritatea copiilor cu vârsta ≥ 12 luni, consumau mai mult sodiu decât limita superioară zilnică recomandată [21]. Concentrația plasmatică de sodiu modifică „rigiditatea” celulelor endoteliale, ceea ce duce la o reducere a activității eNOS sintazei cu o creștere a rezistenței vasculare. Aceasta la rândul său, induce o remodelare microvasculară și o stare proinflamatorie sistemică, care susține inflamația endotelială microvasculară [22]. Deasemenea a fost dovedit faptul că, concentrațiile mari de sodiu mediază speciile reactive de oxigen, predominant a superoxidului, scad biodisponibilitatea oxidului nitric (NO) și a mecanismelor de apărare antioxidante prin reducerea superoxid dismutazei [23,24].

O serie de cercetări au arătat că, o scădere a consumului de zahăr și carbohidrați ușor digerabili, o creștere a consumului de legume și fructe (cel puțin 400 g zilnic) și fibre alimentare contribuie la scăderea tensiunii arteriale. Limitarea consumului de sare de masă la 2 g pe zi este asociată cu o scădere a tensiunii arteriale, în special la persoanele supraponderale [25]. Este foarte important să se creeze o motivație stabilă pentru aderența la o dietă rațională, în special la pacienții supraponderali, deoarece s-a demonstrat că, o scădere a greutatei corporale poate reduce în mod

fiabil nivelul tensiunii arteriale și poate intensifica efectul medicamentului asupra persoanelor cu hipertensiune arterială [26].

Domeniul de investigație a stresului a raportat asocierea dintre durata și intensitatea acestuia în perioadele critice de dezvoltare a copilului cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale. Multiplele evenimente traumatice în timpul copilăriei (abuz verbal, abuz fizic, neglijare în familie, discriminare) sunt puternic asociate cu apariția hipertensiunii arteriale până la vârsta de 30 ani [27,28].

Majorarea nivelului seric de homocisteină (Hcy) a fost recunoscut a fi factor de risc independent în realizarea patologiei cardiovasculare inclusiv hipertensiunea arterială. Datele epidemiologice din Statele Unite ale Americii, China și Europa indică faptul că, printre subiecții hipertensivi, prevalența Hcy este de 39%, 75% și respectiv 19%, aceasta fiind necunoscută la copii [29]. Literatura de specialitate aduce dovezi convingătoare cu referire la asocierea dintre hiperhomocisteinemie și hipertensiunea arterială în populația adultă. Rezultatele unei cercetări realizat în China, pe un eșantion de 26648 de participanți a demonstrat că, concentrațiile serice de Hcy au fost asociate pozitiv atât cu nivelurile de TAS cât și cu cele ale TAD [30]. Cercetările acestui compartiment la copii sunt limitate, fiind un teren deschis pentru investigare. Studiul realizat de către cercetătorii din Africă (2021), care a inclus 172 de copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani și a avut drept scop investigarea relației dintre nivelul seric al homocisteinei și valorile tensionale, a constatat o corelație pozitivă între hiperhomocisteinemie și valori tensionale majorate, precum și faptul că, băieții au avut valori mai mari ale Hcy comparativ cu fetele [31].

Studiul transversal realizat în Brazilia (2017), pe un lot de 483 de copii cu vârstele cuprinse între 7 și 15 ani și a avut ca obiectiv identificarea factorilor asociați cu valori majorate ale homocisteinei a demonstrat că, hiperhomocisteinemia a fost asociată cu genul masculin (PR=3,74; $p<0,01$), vârsta ≥ 12 ani (PR=2,56; $p<0,01$), supraponderabilitatea (PR=2,32; $p=0,02$), hipertensiunea arterială (PR=1,97; $p<0,01$), niveluri scăzute de HDL-c (PR=1,21; $p=0,03$) și ridicate de trigliceride (PR=1,62; $p=0,03$), precum și aport scăzut de alimente care protejează împotriva hiperhomocisteinemiei (PR=1,46; $p=0,01$) [32].

Mecanismele fiziopatologice ale hipertensiunii induse de hiperhomocisteinemie cuprind: diminuarea vasodilatației prin limitarea biodisponibilității oxidului nitric, creșterea stresului oxidativ, stimularea proliferării celulelor musculare netede vasculare și modificarea proprietăților elastice ale peretelui vascular [33].

Devine din ce în ce mai clar că, clinica rămâne “baza” în gestionarea pacienților hipertensivi, însă clinicienii au nevoie de instrumente suplimentare pentru creșterea capacității de identificare a pacientului cu risc crescut de boli cardiovasculare. Biomarkerii stresului oxidativ

constituie un astfel de instrument necesar pentru a diagnostica copii cu risc înalt, a stabili în mod eficient și a institui un tratament mai precoce și mai efectiv la acest contingent de pacienți.

Stresul oxidativ reprezintă dezechilibrul dintre sistemul prooxidant și cel antioxidant în favoarea primului, cu formarea în exces a radicalilor liberi. Cercetările efectuate la adulți demonstrează convingător implicarea stresului oxidativ în realizarea hipertensiunii arteriale [34]. În scopul depistării biomarkerilor noi în stabilirea precoce a hipertensiunii arteriale, în ultimul deceniu au fost realizate cercetări multiple, printre acești markeri fiind și parametrii de stres oxidativ.

Prin urmare, multipli factori de risc, cum ar fi istoricul familial agravat, greutatea la naștere și termenul gestațional, alimentația și stilul de viață incorect, fumatul, stresul oxidativ și disfuncția endotelială contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale. În pofida dovezilor suficiente în literatura de specialitate ale adultului, această problemă rămâne în continuare puțin elucidată la copii și deschisă cercetărilor, având o valoare deosebită în diagnosticul și evaluarea prognostică a copiilor cu hipertensiune arterială.

Scopul studiului: Evaluarea particularităților stresului oxidativ și a rolului unor factori de risc contribuabili în evoluția HTA la copiii supraponderali și obezi cu istoric familial agravat.

Obiective:

1. Evaluarea comparativă a diferitor factori de risc ai HTA la copiii supraponderali și obezi, cu sau fără istoric familial agravat în generația I de rudenie, cu vârsta până la 45 de ani.
2. Evaluarea activității stresului oxidativ prin determinarea produselor de peroxidare și a componentelor enzimactice ale sistemului antioxidant la copiii supraponderali și obezi cu HTA.
3. Evaluarea particularităților metabolismului lipidic și glucidic în contiguitate cu hs-CRP, parametrii ECG și EcoCG la copiii supraponderali și obezi cu HTA.
4. Evaluarea comparativă a nivelului seric al homocisteinei, ca marker al disfuncției endoteliale, în funcție de prezența/absența istoricului familial agravat, la copiii hipertensivi supraponderali și obezi.

Ipoteza de cercetare

Prevalența crescândă a hipertensiunii pediatrice primare și urmărirea acesteia în hipertensiunea adultă, indică importanța determinării patogeniei sale pentru inițierea în timp util a unor măsuri adecvate de prevenție, diagnostic și tratament. 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. Cercetările compartimentului dat la copii sunt restrânse, informația purtând un caracter lacunar și incomplet, totuși, sunt

efectuate tentative de a edifica acest capitol în populația pediatrică. Cu toate că există date reduse care să ghideze clinicienii cu privire la posibila relevanță dintre hipertensiunea arterială și istoricul familial agravat, totuși mecanismele explicabile prin care istoricul familial agravat ar fi asociat cu hipertensiunea arterială sunt: creșterea reabsorbției proximale renale de sodiu, hiperinsulinemia, reducerea precoce a elasticității vasculare și rigiditate crescută a vaselor.

În ultimul deceniu au fost aduse dovezi a faptului că, excesul ponderal în perioada de copilărie și adolescență, are tangența directă cu hipertensiunea arterială. Epidemia în ascensiune a obezității din perioada copilăriei, combinată cu un stil de viață sedentar, a contribuit semnificativ la majorarea hipertensiunii arteriale pediatrice.

Unii factori de risc care contribuie la realizarea hipertensiunii arteriale pot fi prezenți imediat după naștere. Studiile epidemiologice arată că, copiii născuți prematuri și greutate corporală mică, prezintă un risc mai mare de hipertensiune arterială primară, totodată fiind aduse dovezi clare, care edifică rolul alimentației naturale în prevenirea ulterioară a hipertensiunii arteriale și obezității. Cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul că, o abordare nutrițională corectă, precum și a factorilor de stres psihosociali, poate preveni și diminua hipertensiunea arterială, care este un factor de risc major pentru infarct miocardic și accident vascular cerebral.

Teoria radicalilor liberi de oxigen este cunoscută de peste 50 de ani, cu toate acestea, abia în ultimele două decenii a fost descoperit rolul acestora în dezvoltarea diverselor maladii. Studiile experimentale au demonstrat o legătură puternică dintre hipertensiunea arterială și parametri stresului oxidativ. Chiar dacă se discută în continuare, că producția excesivă de specii reactive de oxigen este cauza sau consecința hipertensiunii arteriale, mai multe dovezi în vitro și în vivo sugerează că, acestea suscită activarea mecanismelor moleculare specifice, care la rândul lor, cresc nivelul tensiunii arteriale. Declanșarea hipertensiunii arteriale prin prisma stresului oxidativ se datorează implicării a mai multor mecanisme, unele din acestea fiind indispensabile cu disfuncția endotelială.

În ultimii ani, studiile de cercetare au investigat rolul homocisteinei în bolile cardiovasculare pediatrice, atât pentru a determina relația lor cu severitatea acestora, cât și pentru a utiliza homocisteina ca biomarker prognostic pentru un risc crescut de complicații. Homocisteina provoacă leziuni endoteliale, îmbunătățește producerea speciilor reactive de oxigen prin procesul de autooxidare, afectează sinteza de NO, activează metaloproteinele matriceale, ceea ce duce la creșterea depunerii de colagen și are drept rezultat fibroza vasculară.

Prin urmare, hipertensiunea arterială reprezintă un impediment major în sănătatea publică mondială și câștigă rapid teren în populația pediatrică, fiind necesare cercetări în vederea unei percepții mai clare a mecanismelor patogene de dezvoltare ale acesteia.

Sinteza metodologiei de cercetare și justificarea metodelor de cercetare alese

A fost realizată o cercetare de tip caz control, care a inclus 75 de pacienți hipertensivi, cu vârsta medie de 14,6 ani, supraponderali și obezi, fiind divizat în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară. Lotul de control constituit din 35 voluntari sănătoși, cu vârsta similară, fete și băieți, prealabil informați despre scopul și metodele cercetării, nefumători, fără afecțiuni cronice sau patologie acută actuală, fără antecedente eredocolaterale agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate. Copiii incluși în cercetare au fost intervievați printr-un șir de întrebări, care au avut ca scop evidențierea factorilor de risc perinatali, particularităților preferințelor alimentare, regimului alimentar, nocivităților familiale, prezența istoricului familial agravat prin patologii cardiovasculare. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală, cu obținerea consimțământului a părinților și copiilor în forma scrisă pentru participarea în studiu.

Prezența excesului ponderal la copiii incluși în cercetare a fost determinat utilizând **IMC** (indicele masei corporale). Pentru calcularea IMC copiii au fost anterior măsurați și cântăriți folosind un cântar standartizat, datele fiind introduse în formula: **m (masa)/ h (înălțimea)²**. Gradul excesului ponderal a fost apreciat prin metoda percentilică conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA), luând în calcul vârsta și sexul copilului. Au fost considerați supraponderali copiii cu un IMC între percentila 85-95, obezitate s-a considerat un IMC între percentila 95-99.

Diagnosticul și gradul HTA a fost stabilit conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de HTA la copii și adolescenți și a fost confirmat utilizând metoda Monitorizării Ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA) cu ajutorul aparatului „Travel Press” ATESMEDICA SOFT (Italia) [35]

Dintre indicatorii biochimici au fost apreciați: parametrii metabolismului glucidic și metabolismului lipidic, indicatori ai stresului oxidativ (parametrii sistemului prooxidant, antioxidant), activitatea antioxidantă totală, biomarkeri ai disfuncției endoteliale (Homocisteina, NO), precum și unii markeri proinflamatorii (hs-PCR, AIM).

Rezultatele cercetării au fost supuse unei analize statistice și prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a 2 grupe s-a utilizat testul Student. Gradul de interacțiune dintre factori și ponderea procentuală a acestora s-a determinat prin analiza variațională (ANOVA).

Sumarul compartimentelor tezei.

Teza este reflectată pe 154 de pagini și este formată din: introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări, indice bibliografic care cuprinde 261 de surse. Teza conține 37 de tabele și 45 de figuri. Rezultatele științifice ale cercetării au fost publicate în 50 de lucrări, dintre care 21 articole și 29 teze.

În **introducere** este expusă importanța și rolul temei abordate, reieșind din analiza cercetărilor premergătoare subiectului studiat. **Capitolul 1.** În acest capitol a fost stabilit stadiul actual al cunoașterii temei, unde au fost analizate publicațiile științifice recente din literatura de specialitate ce vizează importanța istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară, factorilor de risc tradiționali, rolul stresului oxidativ în realizarea hipertensiunii arteriale, precum și implicarea homocisteinei în reglarea funcției endoteliale.

Capitolul 2. În capitolul **material și metode** sunt prezentate principiile și etapele de includere în studiu, precum și criteriile de formare a loturilor de cercetare. Totodată este expusă metodologia cercetării cu descrierea procedeele aplicate în procesul studiului.

Capitolul 3-4. În aceste capitole sunt descrise rezultatele originale obținute, precum se evidențiază și contribuția personală în realizarea cercetării. Rezultatele lucrării sunt sistematizate conform obiectivelor propuse și prezentate cu ajutorul tabelelor și figurilor.

În compartimentul **Discuții**, rezultatele protocolate au fost comparate cu concepțiile propuse la tema abordată, fiind utilizată literatura de specialitate.

Cercetarea se încheiează cu 6 concluzii generale, reprezintă rezultatele obținute prin repercutarea scopului și obiectivelor propuse.

Recomandările practice în număr de 4, vin în ajutorul medicului practician, în vederea depistării precoce a copiilor cu hipertensiune arterială și obezitate, pentru inițierea corectă și la timp a măsurilor de profilaxie și tratament, care au drept scop reducerea morbidității și dizabilităților în populația pediatrică prin aceste maladii.

Bibliografia citează 261 surse de literatură, fiind utilizată atât literatura de specialitate autohtonă cât și cea din străinătate.

1. FACTORI DE RISC CARDIOVASCULARI CONTRIBUABILI ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PEDIATRICĂ

1.1 Aspecte epidemiologice ale hipertensiunii arteriale esențiale și obezității la copii

Incidența și prevalența hipertensiunii arteriale.

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 rapid o sursă de îngrijorare crescândă în populația pediatrică, iar cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul, că HTA începe în copilărie și contribuie la dezvoltarea timpurie a bolilor cardiovasculare [36].

Cercetările la nivel mondial, cu referire la incidența hipertensiunii arteriale în rândul copiilor și adolescenților sunt unice, totuși studiul cercetătorilor americani realizat pe un eșantion de 72 625 de copii și adolescenți cu vârsta de 6-17 ani, a evidențiat o incidență a prehipertensiunii arteriale de 1,1% pe an, pe când în rândul celor la care valorile tensionale au fost între prehipertensiune și hipertensiune au avut o rată de incidență de 1,4% pe an. [37]. Emily D. Parker et. al. au determinat o incidență de 1,3% a hipertensiunii arteriale într-un lot de 105,634 pacienți cu vârsta între 3 și 17 ani, stabilită în urma vizitelor la medicul de familie și medicul pediatru. În comparație cu copiii non-hispanici, alte grupuri etnice au avut un procent mai mic de HTA, la un număr semnificativ mai mare de vizite la medic pentru măsurarea valorilor tensionale [38]. Cercetătorii canadieni au determinat o rată a incidenței hipertensiunii arteriale de 1,03% per 6 luni, într-un lot de 5996 de copii cu vârsta de 3-18 ani [39]. În Republica Moldova pentru anul 2021 a fost raportată o incidență a HTA în rândul copiilor cu vârsta de 0-18 ani de 0,006 la 1000 de copii [40].

Deși există o multitudine de studii în domeniul epidemiologic a hipertensiunii arteriale la copii, prevalența acesteia variază semnificativ în funcție de vârsta, gen și zonă geografică, și tehnicile de măsurare. La nivel mondial, prevalența hipertensiunii arteriale la copii per general variază între 1-5%. Prevalența acesteia în rândul copiilor cu vârsta de până la 6 ani este de 3,28% (IC 95%, 2,25% - 4,77%) iar, la cei cu vârsta de 14-19 ani constituie 7,89% (95% CI, 5,75% -10,75%). Concomitent, s-a constatat o prevalență a HTA gradul I de 6,48%, iar pentru HTA gradul II de 1,57% [41]. Studiile realizate în SUA confirmă o prevalență a HTA de 2%- 4%, totuși cercetările ultimilor 5 ani dovedesc o creștere a acesteia până la 14,8%, la contingentul de copii și adolescenți cu vârsta 10-17 ani [42]. Astfel, cercetările realizate de Academia Americană de Pediatrie în 2017 pe un eșantion de 22 224 de copii cu vârsta de 10-17, a raportat o creștere a prevalenței HTA la această categorie de copii de la 14,8% până la 16,3% [43]. Fiecare sondaj a arătat o prevalență a hipertensiunii arteriale similară pentru ambele sexe, iar excesul de greutate, în special obezitatea, au crescut probabilitatea acesteia.

De asemenea, s-au remarcat diferențe etnice în special prevalența prehipertensiunii, care a fost mai mare la fetele de rasă negroidă non-hispanice, comparativ cu alte grupuri etnice [44]. Cercetătorii australieni raportează o prevalență a HTA la copiii de vârstă 10-12 de ani între 3,1% și 5,4%, iar cei din Africa au constatat o prevalență a HTA de 5,5% la copiii cu vârstă de 2-19 ani [45,46]. Studiile epidemiologice realizate în Portugalia relatează o prevalență a HTA la copii într-un interval de 3,2% - 8,1% [47]. Studiu observațional, cross-sectional, efectuat de către cercetătorii din România pe un eșantion de 3.626 de copii, cu vârstă cuprinsă între 7-18 ani, au determinat o prevalență a HTA de 9,1% pentru HTA de gradul I-II. Datele corelaționale au determinat o asociere pozitivă la 12,8% dintre cei supraponderali și la 21,1% din cei obezi cu HTA, în timp ce doar 7,1% din copiii și adolescenții cu greutate normală, precum și 3,1% dintre cei subponderali au prezentat hipertensiune arterială gradul I sau II [48]. Cercetătorii ruși citează o prevalență a hipertensiunii arteriale la populația pediatrică, care variază între 8 și 20% [49,50]. Biroul Național de Statistică din Republica Moldova pentru anul 2021, a raportat o prevalență a HTA în rândul copiilor cu vârstă de 0-18 ani de 0,02 la 1000 copii [40].

Incidența și prevalența obezității

Obezitatea este cea mai frecventă problemă nutrițională din țările dezvoltate din întreaga lume. Datele furnizate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) arată că prevalența globală a obezității aproape s-a dublat între 1980 și 2014. În 2014, peste 1,9 miliarde de adulți (39%) din populația globală totală, erau supraponderali sau obezi [51].

În ceea ce privește populația pediatrică, prevalența obezității a avut o ascensiune progresivă în timp, astfel că, în perioada anilor 1965-2010 a constituit 10-20%, iar către anul 2014 aceasta a crescut până la 34,5% [2]. Datele estimative pentru anul 2019 au arătat, că peste 150 de milioane de copii din lume sunt obezi cu o evoluție ale acesteia până la 206 milioane către anul 2025 [3].

În 2017 a fost publicată o analiză globală a studiilor populaționale bazate pe 2416 de cercetări, care a cuprins un număr de 128,9 milioane de copii, adolescenți și adulți, dintre ei 31,5 milioane au fost cu vârstă 5-19 ani, care a evidențiat o creștere de peste 30% a prevalenței excesului ponderal în țările europene, Polinezia, Orientul Mijlociu, Africa de Nord și SUA [52].

Studiul european realizat în 2019, pe un eșantion de 477 620 de copii (2-13 ani) din 28 de țări, a dovedit o prevalență combinată a excesului de greutate și a obezității în regiunea iberică, care a avut tendința de scădere de la 30,3% (IC 95%, 28,3% -32,3%) la 25,6% (IC 95%, 19,7% - 31,4%), dar a avut tendință în ascensiune în regiunea mediteraneană de la 22,9% la 25,0%. Nu s-au observat modificări substanțiale în Europa Atlantică și Europa Centrală, unde prevalența excesului de greutate și a obezității s-a schimbat de la 18,3% la 19,3% (IC 95%, 17,7% -20,9%) și

de la 15,8 % la 15,3% [53]. Republica Moldova, în 2021 a înregistrat o prevalență a obezității la populația pediatrică de 3,6 [40].

În timp ce prevalența obezității în rândul copiilor a fost bine documentată, mai puțin sunt cunoscute date cu referire la incidență. O metaanaliză realizată în SUA care a inclus 2135 de articole din sursele PubMed, EMBASE, și CINAHL a determinat o incidență anuală a obezității de 4,0% la preșcolari, 3,2% la cei cu vârsta de 5- 12,9 ani și 1,8 % la adolescenții cu vârsta între 13-18 ani [54]. Studiul TLGS a avut ca scop identificarea incidenței obezității în rândul copiilor iranieni cu vârsta de 7-11ani. Incidența totală a obezității a fost calculată a fi de 17%, pentru întreaga populație, 19,6%, (CI=15,4–24,8) pentru băieți și 14,5% (CI=10,9–19,1) pentru fete [55]. În Republica Moldova, în anul 2021 în rândul copiilor a fost înregistrată o incidență a obezității de 0,1 la 1000 copii [40].

Prin urmare, copiii și adolescenții cu exces ponderal și obezitate asociază o morbiditate mai mare pentru hipertensiunea arterială esențială, precum și complicațiile acesteia la vârsta de adult.

1.2 Conexiunea dintre obezitate și hipertensiunea arterială

În ultimul deceniu au fost aduse dovezi a faptului, că excesul ponderal în perioada de copilărie și adolescență are tangența directă cu hipertensiunea arterială [56].

Epidemia în ascensiune a obezității din perioada copilăriei, combinată cu un stil de viață sedentar, a contribuit semnificativ la majorarea hipertensiunii arteriale pediatrice. Riscul HTA crește proporțional cu indicele masei corporale (IMC), fiind dovedită în numeroase cercetări. Relația dintre IMC și tensiunea arterială în copilărie și adolescență a fost analizată recent într-un studiu amplu format din șapte sondaje transversale efectuate în China, Coreea, Polonia, SUA, India, Iran și Tunisia. Acestea indică faptul că, aproximativ 30% dintre copiii obezi realizează hipertensiunea arterială [57]. Atât HTA cât și obezitatea sunt tulburări prevenibile frecvente cu care se confruntă medicii pediatri [58]. Studiul realizat în SUA de Parker pe un eșantion de 101 606 subiecți cu vârsta 3-17 ani, obiectivul căruia a fost determinarea regulată a valorilor tensionale și IMC într-o perioadă de 3ani, au constatat faptul că, copiii diagnosticați cu obezitate au avut un risc dublu de a dezvolta HTA spre deosebire de copiii cu greutate normală, iar cei cu obezitate severă au avut un risc crescut de peste patru ori pentru hipertensiune [59]. Cercetarea realizată de Flechtner-Mors pe un număr de 57 915 copii de vârsta 6–18 ani supraponderali și obezi, din 188 de centre din Germania, Austria și Suedia a demonstrat că, 22% din ei au dezvoltat HTA [60].

Studiul realizat în Țările de Jos, care a inclus 969 de copii supraponderali cu vârsta medie de 11,7 ani a demonstrat că 28% dintre copiii cu exces ponderal au realizat HTA [61].

Cercetarea finalizată în 2019 de către savanții chinezi pe un esantion de 13 762 copii și adolescenți (6–17 ani), utilizând metoda de regresie logistică, au constatat faptul că, copiii și adolescenții supraponderali au avut un risc crescut aproape de 2 ori, iar cei obezi un risc mai mare de două ori de a dezvolta prehipertensiune și hipertensiune arterială (OR ajustat: 2.427; IC 95%: 1.757, 3.354; $P < 0,0001$) [62]. Datele unei metaanalize arată că, obezitatea la copil este asociată semnificativ și pozitiv cu tensiunea arterială sistolică ($Z_r = 0,11$; IC 95%: 0,07, 0,14), tensiunea arterială diastolică ($Z_r = 0,11$; IC 95% : 0,07, 0,14), niveluri ridicate de trigliceride ($Z_r = 0,08$; CI 95%: 0,03, 0,13) și HDL colesterol scăzut în perioada de adult ($Z_r = -0,06$; IC 95%: $-0,10$, $-0,02$) [63].

Juonala și Colaboratorii au analizat datele a patru studii de cohortă, ținând seama căreia a fost corelația dintre IMC în copilărie cu cea la vârsta de adult și riscul de a realiza o patologie cardiovasculară și/sau diabet zaharat. Cohorta de studiu a fost formată din 6328 de subiecți, iar durata medie de urmărire a constituit $23,1 \pm 3,3$ ani. Rezultatele cercetării au demonstrat că 65% dintre copiii supraponderali și 82% dintre cei obezi au dezvoltat obezitate adultă. Pacienții au prezentat un risc crescut de hipertensiune arterială (RR 2,7, 95% CI 2,2-3,3, $p < 0,001$), LDL-C ridicat (RR 1,8, IC 95% 1,4-2,3, $p < 0,001$), HDL-C scăzut (RR) 2.1, IC 95% 1,8-2,5, $p < 0,001$), niveluri ridicate de TG (RR 3,0, CI 95% 2,4-3,8, $p < 0,001$) și creșterea grosimii intima-media a arterei carotide (RR 1,7, IC 95% 1,4 –2,2, $p = 0,002$) [64]. Zabarsky și Colab., au investigat incidența morbidității cardiovasculare asociate obezității la tinerii cu obezitate severă. Rezultatele studiului au arătat că, riscul cardiovascular asociat obezității copilului precede un grad avansat de obezitate, (OR=5.76, $p = 0.00100$) ceea ce sugerează utilizarea unei abordări și management orientate către complicații [65]. Mecanismele prin care obezitatea influențează evoluția hipertensiunii la copiii cu exces ponderal par să fie complexe și interdependente, iar dovezile în acest sens sunt limitate.

Evoluția hipertensiunii arteriale la pacienții cu obezitate depinde de interacțiunile factorilor dietetici, genetici, epigenetici și de mediu, iar disfuncția adipocitelor contribuie la insulinorezistență, disfuncția sistemului nervos simpatic (SNS) și al sistemului renin-angiotensin-aldosteron (SRAA) [66,67]. Disfuncția endotelială și rigiditatea arterială deasemenea, fac parte din manifestările obezității, precedând dezvoltarea prehipertensiunii și hipertensiunii arteriale, fiind puternic asociate cu insulinorezistența. Aceasta la rândul său este cauza afectării fosforilării serice a receptorului de insulină 1, ceea ce conduce la reducerea biodisponibilității de NO, având ca consecință deteriorarea relaxării vasculare (Figura 1.1) [68].

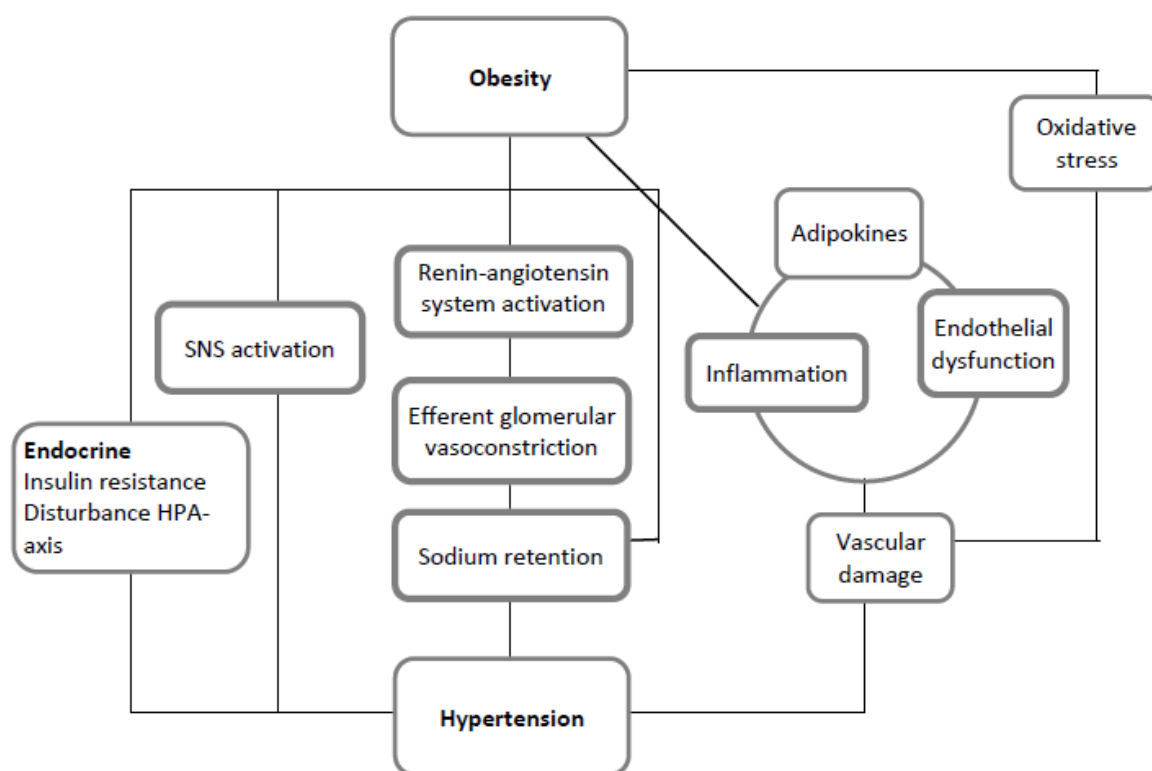


Fig.1.1. Patogenia hipertensiunii arteriale la copiii cu obezitate [69]

În hipertensiunea arterială legată de obezitate se constată hiperactivitatea SNS. Unul din mecanismele care par să fie implicate în reglarea activării SNS este hiperinsulinemia cronică, care contribuie la disfuncție arterială, favorizând vasoconstricția [66]. Un alt factor implicat în stimularea SNS este leptina. Această adipokină este produsă de adipocite, iar concentrația ei plasmatică este direct corelată cu cantitatea de țesut adipos. Studiile experimentale au demonstrat că infuzia de leptină induce hiperactivitatea SNS și creșterea valorilor tensionale [70].

Concomitent adipocitele produc citokine inflamatorii și favorizează dezvoltarea inflamației. Acest efect este de asemenea evident la nivelul țesutului adipos perivascular, implicând disfuncția vasculară, favorizând vasoconstricția și inhibarea vasodilatației dependentă de endoteliu [71]. Ca rezultat, țesutul adipos perivascular devine pro-inflamator și metabolic activ producând chemokine, implicate în activarea monocitelor/macrofagelor și celulelor T CD8, precum și o creștere a citokinelor pro-inflamatorii (TNF- α , IL₆, IL₁₂, IL₁₅) [72]. Citokinele pro-inflamatorii modulează contracția celulelor musculare netede, migrarea și proliferarea lor. Mai mult decât atât, citokinele pro-inflamatorii induc în țesutul adipos o producție crescută de leptină și rezistină, care la rândul lor provoacă o expresie mărită de VCAM-1 și ICAM-1, determinând disfuncții vasculare și stres oxidativ [73]. Studiile care au inclus copii hipertensivi au demonstrat că, nivelurile serice

ale parametrilor de stres oxidativ sunt semnificativ crescute și sunt tipice pentru hipertensivii obezi [74,75].

Prin urmare, sunt necesare studii longitudinale de înaltă calitate metodologică pentru o cunoaștere mai profundă a mecanismelor complexe de dezvoltare a hipertensiunii arteriale la copiii obezi.

1.3 Rolul istoricului familial în hipertensiunea arterială la copii

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. Studiul realizat în Sri Lanka (2015) pe un număr de peste 5000 de pacienți, utilizând analiza de regresie logistică, a dovedit o puternică asociere a istoricului familial agravat cu HTA (OR: 1.29; 95% CI:1.13-1.47), obezitatea (OR:1,36;95% CI: 1.27–1.45) și sindromul metabolic (OR:1.19; 95 % CI: 1.08–1.30) [76].

Studiul EHUH realizat în Croația pe un esantion de 1267 pacienți, care a avut drept scop analiza valorilor tensiunii arteriale și a stilului de viață la subiecții cu istoric familial pozitiv pentru hipertensiune arterială, accident vascular cerebral și boli coronariene, a demonstrat că, subiecții cu istoric familial pozitiv pentru hipertensiune arterială, au asociat valori semnificativ mai mari ale tensiunii arteriale [77].

S-a constatat că, copiii părinților cu hipertensiune arterială au un nivel de tensiune arterială sugestiv 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. Conform rezultatelor unui studiu genealogic, la examinarea a 5395 de membri ai familiei au fost detectate valori crescute ale tensiunii arteriale în 21% din cazuri, iar analiza detaliată a frecvenței hipertensiunii arteriale în diferite grupuri de subiecți (părinți, frați și surori, copii ai probanzilor) a relevat că, în prezența hipertensiunii arteriale la unul dintre părinți, procentul de hipertensiune la copii este semnificativ mai mare decât în grupul în care niciunul dintre părinți nu a suferit de această boală și a constituit de la 19% la 55% [78].

Metoda „twin,, a făcut posibilă cuantificarea proporției de participare a predispoziției ereditare și de mediu la formarea variabilității tensiunii arteriale. Studiile în această direcție au arătat că, concordanța nivelului tensiunii arteriale sistolice (TAS) la gemenii monoziagoți este de 54-85%, iar a tensiunii arteriale diastolice (TAD) de - 54-80%. La gemenii bivitelini, aceste valori au fost semnificativ mai mici și au constiuit 39-50% pentru tensiunea arterială sistolică și 27-65% pentru tensiunea arterială diastolică [79,80]. Rezultatele unui studiu realizat de către savanții din

Mexic pe un număr de 358 de copii în vârstă de 6-10 ani, au demonstrat o puternică asociere ale hipertensiunii arteriale, hiperinsulinemiei și hipertrigliceridemiei cu un istoric familial agravat prin HTA [81]. Studiul observațional brazilian pe un eșantion de 157 de scolari cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară, a determinat asocierea dintre istoricul familial agravat atât cu hipertensiunea arterială ($p < 0,05$) cât și cu obezitatea ($p < 0,001$) [82]. Cercetarea realizată în SUA (2018) pe un număr de 153 de familii, ținta căreia a fost evaluarea 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 în cazul când de HTA suferă doar un părinte. (OR: 3,63, IC 95%: 1,85–7,12) [9].

Studiul prospectiv *Dunedin Multidisciplinary Health* realizat de Theodore et al. au avut ca scop identificarea subgrupurilor cu diferite riscuri de dezvoltare a hipertensiunii arteriale la vârsta adultă la 975 de persoane, care au fost urmăriți în perioada de la 7 până la 38 ani. Utilizând modelarea traiectoriei bazate pe grupuri, la vârsta de 38 de ani, au fost identificate patru grupuri de traiectorii distincte bazate pe clasificarea HTA: TA normală (21,8%), normal înaltă (43,3%), prehipertensiune (31,6%) și HTA (4,2%). Factorii de risc antecedenti, detectați la vârsta de 7 ani, au crescut riscul pentru hipertensiune arterială ulterioară și au inclus: istoricul familial de hipertensiune arterială, sexul masculin, precum și greutatea mică la naștere [6]. Cercetarea realizată de către investigatorii coreeni (2017) și-a propus să investigheze relația dintre istoricul familial de hipertensiune arterială la părinți și factorii de risc cardiometabolici la adolescenți. Autorii au analizat datele a 554 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 19 ani, utilizând metoda de regresie logistică multivariată. Hipertensiunea arterială la părinți a fost confirmată la 16,2% dintre participanți, fiind determinată o corelație semnificativ statistică dintre istoricul familial agravat cu hipertensiunea arterială (OR, 3,05; IC 95%, 1,19–7,78), supraponderabilitate (OR, 2,08; IC 95%, 1,01–4,28) și obezitate (OR, 2,11; IC 95%, 1,09–4,07) la descendenții acestora [83].

Cercetarea realizată în 2019, care a inclus 3316 elevi chinezi (1579 fete și 1737 băieți), cu vârste cuprinse între 6-14 ani și părinții acestora, care a evaluat asocierea dintre factorii parentali (excesul de greutate, istoricul hipertensiunii arteriale și nivelul de educație) cu valorile tensiunii arteriale la copiii acestora, a constatat că, excesul ponderal și hipertensiunea parentală au fost asociate semnificativ cu tensiunea arterială sistolică și diastolică la descendenți ($p < 0,05$) [84].

Cu toate că există date reduse care să ghideze clinicienii cu privire la posibila relevanță dintre hipertensiunea arterială și istoricul familial agravat, totuși mecanismele explicabile prin care istoricul familial agravat se asociază cu hipertensiunea arterială este: creșterea reabsorbției proximale renale de sodiu, hiperinsulinemia, reducerea precoce a elasticității vasculare și rigiditate crescută a vaselor. Un alt mecanism, care ar glosa această conexiune, este rolul efectelor epigenetice cu imprimarea pe cromosomul parental, care ar putea fi moștenit de către urmași, exercitând efecte potențiale în dezvoltarea hipertensiunii arteriale [85].

Prin urmare, copiii cu istoric familial agravat prin HTA formează un grup ușor de identificat, fiind posibilă aplicarea unor măsuri eficiente de diagnosticare și prevenție a HTA. Totodată, în ciuda dovezilor care ar trasa această relație, concluziile cercetărilor sunt inconsistente și necesită examinări suplimentare la copii.

1.4 Factorii de risc postnatali în hipertensiunea arterială esențială

Hipertensiunea arterială esențială la copii este un aspect biologic foarte important în patologia copilului, cu corelații semnificative între hipertensiune și valorile individuale ale greutății la naștere și vârstei gestaționale, ceea ce sugerează că există o relație importantă între acești parametri, ca markeri biologici importanți față de diferite etape evolutive ale hipertensiunii arteriale esențiale [86].

Greutatea mică la naștere și HTA

Greutatea mică la naștere este un factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale ulterioare [87]. Studiile epidemiologice arată că, copiii născuți cu greutate corporală mică pentru vârsta gestațională prezintă un risc mai mare de hipertensiune arterială primară [88].

Knop MR et al. au realizat o metaanaliză a 135 de studii, care a inclus 7 646 267 de participanți și a avut drept scop evaluarea greutății la naștere asupra dezvoltării ulterioare a hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și altor patologii cardiovasculare. S-a constatat că, greutatea la naștere <2,5 kg a fost asociată cu 30% (OR: 1,30, IC 95%: 1,16-1,46) risc crescut de hipertensiune arterială, comparativ cu greutatea la naștere $\geq$ 2,5 kg. [11]. Studiul realizat în Sri-Lanka pe un eșantion de 15000 de respondenți, selectați într-o perioadă de 15 ani (1950-1965), identificați cu greutate mică la naștere, a constatat o asocieră semnificativă a masei mici la naștere cu valori mai mari ale TAS (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) [89]. Cercetarea poloneză efectuată de A.Weres et al. pe un lot de 747 de copii cu vârsta de 3-15 ani, scopul căreia a fost determinarea corelației dintre greutatea mică la naștere și dezvoltarea hipertensiunii arteriale a constatat că, copiii născuți cu greutatea mică la naștere prezintă un risc mai mare de dezvoltare a hipertensiunii arteriale (OR) 1,31; 95% interval de încredere (CI 0,64-2,65), comparativ cu cei născuți cu greutate normală [12].

Studiul prospectiv de cohortă EDEN Cohort Study, realizat pe un eșantion de 1119 de copii, născuți cu masa mică la naștere și supravegheați până la vârsta de 5 ani, utilizând metoda de regresie liniară multiplă, a demonstrat o corelație negativă și semnificativ statistică dintre greutatea mică la naștere și tensiunea arterială sistolică la vârsta de 5 ani ($r = -0,07$, $P=0,02$) [90].

Ca și verigi patogenetice potențiale ale dezvoltării acesteia a fost înaintată: ipoteza dezvoltării stresului metabolic „in utero”, care duce la modificări epigenetice; „teoria hiperfiltrației glomerulare”, mecanismul de bază fiind reducerea masei și rezervei renale, cu o sensibilitate crescută la sare [91,92].

În conformitate cu ipoteza programării fetale, modificările semnificative apărute în perioadele critice de creștere a fătului, au ca consecință o maturizare tardivă sau neconsecutivă a organelor, care la rândul său duce la perturbări cruciale ale sistemului endocrin și cardiovascular mai târziu în viață [15,16].

Deasemenea, cercetările realizate au demonstrat o corelație dintre greutatea mică la naștere și susceptibilitatea viitoare către obezitate. S-a constatat că, copiii născuți cu greutate mică sunt caracterizați prin masă de țesut adipos mai mică în perioada copilăriei, care ulterior evoluează în obezitate sau un indice ponderal. Obezitatea afectează funcția microvasculară, prin creșterea secreției de markeri pro-inflamatorii, care interferează cu procesul fiziologic normal, ceea ce duce la dezvoltarea hipertensiunii arteriale [93,94].

Prematuritatea, hipertensiunea arterială și stresul oxidativ

Prematuritatea este recunoscută a fi un factor de risc major pentru hipertensiune și obezitate, cu pericole crescând odată cu scăderea vârstei gestaționale [13]. Prematuritatea este definită ca naștere a unui copil înainte de 37 de săptămâni de vârstă gestațională. Sugarii născuți înainte de 32 de săptămâni sunt definiți drept „foarte prematuri”, iar cei născuți înainte de 28 de săptămâni ca nou-născuți „extrem de prematuri”. Se estimează, că procentul de copii născuți prematur în majoritatea țărilor dezvoltate este de aproximativ 5-7% [95]. Datorită imaturității funcționale și structurale a diferitelor sisteme de organe, prematurii au o rată mai mare de morbiditate și mortalitate. Prevenirea și tratamentul complicațiilor prematurității reprezintă o provocare majoră în îngrijirea sănătății perinatale. Recent au existat mai multe studii de cercetare multicentrică, care analizează impactul prematurității asupra problemelor de sănătate la copii și adolescenți [96,97].

Johansson și colaboratorii, evaluând tensiunea arterială la 329.495 de medici militari, ajustate greutății la naștere și IMC curent, 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 săptămână de gestație [98].

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 constatat, că adulții tineri născuți prematur au avut procent mai mare de țesut adipos, circumferința taliei și tensiune arterială în comparație cu lotul de control [99]. O altă cercetare realizată de Yu-Ting Huang et al. în Taiwan care a inclus 37,119 sugari prematuri, 3,386 sugari cu vârsta gestațională mică și 162,020 născuți la termen, au investigat riscul apariției hipertensiunii, diabetului zaharat și hiperlipidemiei. 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 [14].

Astfel, pe lângă faptul că nou-născuții prematuri sunt expuși brusc la mediul extrauterin, într-un moment în care organogeneza este imperfectă, expunerea postnatală la astfel de factori cum ar fi concentrațiile majorate de oxigen, medicamente, inclusiv glucocorticoizi și nutriție inadecvată, influențează negativ creșterea, dezvoltarea continuă a organismului [100,101].

Atât studiile experimentale cât și cele clinice, au furnizat dovezi a faptului că, o afectare oxidativă în perioada fetală / neonatală poate avea consecințe pe termen lung asupra echilibrului de oxido-reducere și inflamației. S-a dovedit că, în special copiii cu vârsta de 4-13 ani, au avut creșteri evidente ale markerilor de stres oxidativ, peroxidării lipidice și inflamație [102,103,104].

Factorii importanți care contribuie la dezvoltarea hipertensiunii sunt hiperoxia și stresul oxidativ. Prematurii după naștere sunt expuși la concentrații relativ mari de oxigen în comparație cu viața intrauterină, nivelele de saturație a oxigenului din sângele fătului, în condiții fiziologice, fiind în medie de 45%-55% [100]. În timpul tranziției fetale spre cea neonatală, conținutul de oxigen și disponibilitatea O_2 cresc brusc în primele minute după naștere la valori adulte, producând o „explozie”, de radicali liberi, cunoscute sub denumirea de specii reactive de oxigen.

Prematurul este expus la o serie de molecule pro-oxidante din nutriția parenterală și medicamente, iar sistemul antioxidant este imatur și incapabil de a neutraliza radicalii liberi [102,105]. Deasemenea, cercetările realizate în această direcție au demonstrat, la copiii prematuri, nivele mai ridicate ale markerilor de stres oxidativ, în special a dialdehidei malonice, markerilor de peroxidare lipidică, precum și diminuarea semnificativă a markerilor sistemului antioxidant comparativ cu cei născuți la termen [106]. Astfel, studiul realizat de cercetătorii egipteni, pe un lot de 100 de noi născuți prematuri, au determinat nivele semnificativ ridicate ale dialdehidei malonice comparativ cu lotul de control [107].

Cercetarea realizată de către Norishadkam et al., care a inclus 25 de copii prematuri, a determinat valori important mai mici ale Catalazei, Superoxid dismutazei și activității antioxidante totale, în comparație cu grupul de control [108]. Obiectivul studiului pilot, realizat în SUA (2020) la 63 de nou-născuți prematuri și extrem de prematuri, a fost determinarea relației dintre nivelul biomarkerilor de stres oxidativ (GSH, DAM, ET-1) cu vârsta gestațională. Probele de sânge au fost recoltate din cordonul ombilical imediat după naștere și la 24 ore de viață. Rezultatele cercetării au demonstrat nivele medii semnificativ mai mari ale DAM din cordonul ombilical, pentru ambele grupe gestaționale, comparativ cu 24 ore de viață ($p < 0,001$). Totodată, nivele semnificativ mai mari ale ET-1 și Glutathionului s-au determinat la nou-născuții extrem de prematuri [109].

Astfel, stresul oxidativ provoacă disfuncție endotelială, inflamație și remodelare vasculară, în special prin inhibarea biodisponibilității oxidului nitric. Aceste mecanisme patologice modifică tonusul vascular și perturbă controlul tensiunii arteriale, având ca consecință dezvoltarea hipertensiunii arteriale [110,111].

Prin urmare, întrucât în ultimele decenii supraviețuirea copiilor prematuri s-a îmbunătățit, devine important să se evalueze în continuare dezvoltarea hipertensiunii arteriale sistemice la această categorie de copii.

Durata Alimentației naturale și hipertensiunea arterială

Diversitatea și complexitatea ingredientelor bioactive a laptelui matern se extinde cu mult peste o simplă alimentație naturală a copilului. Tehnologiile moderne, medicina moleculară și supravegherea clinică, au permis descoperirea unei informații mai ample cu referire la proprietățile specifice ale alimentației naturale, mecanismelor de acțiune ale componentelor individuale ale laptelui matern și semnificația lor pentru sănătatea umană [112]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă hrănirea exclusivă la sân în primele 6 luni de viață, cu o prelungire a acesteia până la vârsta de 1 an, după introducerea alimentației complementare [113].

Cercetările ultimului deceniu demonstrează efectul protector al alăptării împotriva hipertensiunii arteriale și a excesului de greutate la copii și adolescenți. Studiul realizat de Amorim Rde et.al, pe un esantion de 378 de copii urmăriți până la vârsta de opt ani, a demonstrat valori mai mari ale TAS cu 12,6% și a 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 [114]. Într-un studiu longitudinal, care a inclus 11,980 de copii cu vârsta medie de 11 ani a constatat că, doar 43% din copii au fost alimentați natural. Analiza comparativă a grupului de copii alimentați natural a evidențiat 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 [115]. Studiul britanic de cohortă, pe un eșantion de 1509 de copii, scopul căreia a fost determinarea relației dintre alimentația naturală cu riscul cardiometabolic la vârsta de 12 ani, care au fost divizați în 3 subgrupuri în funcție de durata alimentației naturale (până la 3 luni; 3-6 luni; > 6 luni), a arătat că, copiii alimentați natural au avut un scor Z mai mic a TAS ($-0,21$ SD ($-2,29$ mmHg), IC 95% $-0,37$, $-0,06$), TAD ($-0,10$ SD ($-1,19$ mmHg), 95% CI $-0,20$, $-0,00$) și a circumferinței taliei ($-1,12$ cm, 95%), comparativ cu copiii care au fost la alimentație artificială. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între subgrupurile de copii cu durată diferită de alimentație naturală [116]. Studiul Applied Research Group for Kids, care a inclus 1539 de copii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 3-6 ani, a examinat asocierea între durata alimentației naturale cu scorul de risc cardiometabolic Z și factorii de risc cardiometaboli individuali (circumferința taliei, TAS, glucoza, colesterolul total, HDL colesterol, trigliceride). Rezultatele studiului a demonstrat că, fiecare 3 luni suplimentare de alăptare au fost asociate cu o circumferință a taliei mai mică cu 0,13 cm (95% CI $-0,20$, $-0,05$) și TAS mai mică cu 0,16 mm Hg (95% CI $-0,30$, $-0,02$). Analiza comparativă a copiilor care au fost alimentați natural timp de 12-24 luni a dovedit o TAS mai mică cu 1,07 mm Hg (IC 95% $-2,04$, $-0,10$) față de cei care au fost alăptați 6-12 luni.

Numeroase cercetări demonstrează faptul că, laptele matern este un factor de protecție în dezvoltarea obezității în perioada de copil și adolescent [117]. Studiul prospectiv realizat în Spania pe un eșantion de 350 de copii, urmărit până la vârsta de 6 ani, a analizat efectele alăptării asupra excesului de greutate și obezității. Utilizând regresia liniară multiplă și ordinară s-a constatat că, alimentația exclusivă la sân a fost asociată cu o scădere semnificativă a obezității $-0,052$ (IC 95%, $-0,10$ $-0,003$) la vârsta de 6 ani [118]. Studiul european COSI în care au participat 22 de țări din Europa, pe un eșantion de 100,583 de copii, care a avut drept scop cercetarea alăptării exclusive la sân și greutatea la naștere cu obezitatea în rândul copiilor de vârsta 6-10 ani, a demonstrat că, alăptarea poate reduce cu 25% șansele ca un copil să devină obez. În termeni absoluți, 16,8% dintre copiii care nu au fost niciodată alăptați au fost obezi, comparativ cu 13,2% care au fost alăptați până la vârsta de 6 luni și 9,3% dintre copiii alăptați mai mult de șase luni [119].

Studiul transversal ISCOLE, în care au fost incluși 4.740 de copii cu vârsta între 9 -11 ani, care a cuprins 12 țări (Australia, Brazilia, Canada, China, Columbia, Finlanda, India, Kenya, Portugalia, Africa de Sud, Regatul Unit și Statele Unite), a urmărit asocierea dintre alăptare și obezitate în perioada copilăriei. Rezultatele cercetării au arătat că, alăptarea exclusivă a fost

asociată cu un risc mai mic de obezitate, (OR 0,76, 95% ; CI 0,57, 1,00) comparativ cu cei alimentați cu formulă adaptată [120,121].

Prin urmare, încurajarea alimentației exclusive la sân, în special în primele 6 luni de viață ale copilului, sunt parte componentă a măsurilor preventive și nutriționale, în dezvoltarea hipertensiunii arteriale, excesului de greutate și obezității - probleme actuale de sănătate publică globală.

1.5 Stresul cronic și hipertensiunea arterială

Stresul psiho-social cronic cauzat de globalizare, schimbările culturale și socio-economice a devenit o problemă atât socială cât și medicală, odată ce influențează sanatatea somatică și mintală [122]. Mecanismele patogenetice implicate în hipertensiunea arterială legate de stres și investigațiile privind rolul stresului acut și cronic în evoluția HTA au atras multă atenție. Esler și colaboratorii au concluzionat că, stresul mintal este o cauză a hipertensiunii arteriale esențiale [123].

Deși într-un număr foarte limitat, cercetările au arătat o relație între factorii de stres psihosociali, cum ar fi: migrația, statutul socio-economic, divorțul parental, violența în familie, abuzul asupra copiilor și condițiile cronice de sănătate fizică sau psihică ale membrilor familiei, cu hipertensiunea arterială a copilului [124]. Expunerea la stres poate fi deosebit de nocivă pentru copii în perioadele critice (dezvoltare prenatală, frageda copilărie și adolescență) [125]. Astfel, The Georgia Stress and Heart Study a dovedit o relație corelativă dintre stres în perioada copilăriei (experiențele traumatice inclusiv abuz și neglijare) cu hipertensiunea arterială, pe un eșantion de 394 de respondenți urmăriți pe o perioadă de vârstă cuprinsă între 5 și 38 de ani. S-a constatat că, subiecții care au prezentat multiple evenimente traumatice în copilărie, au arătat o creștere mai rapidă a valorilor tensionale după vârsta de 30 de ani (TA sistolică, $P=0,033$; TA diastolică, $P=0,017$), comparativ cu grupul de control [27]. O altă cercetare realizată de Jacob B. Pierce et.al., într-un studiu longitudinal de cohortă pe un eșantion de 3646 de participanți, au determinat modul în care mediul psihosocial din copilărie (abuzul verbal, abuzul fizic, prezența alcoolului/consum de droguri în familie) a influențat asupra incidenței bolilor cardiovasculare, inclusiv hipertensiunea arterială la vârsta de 30 de ani. Incidența bolilor cardiovasculare a fost mai mare cu 50% pentru cei din grupul cu experiențe negative în perioada copilăriei, comparativ cu cei care au avut un mediu psihosocial satisfăcător [28].

Studiul longitudinal de cohortă realizat în Suedia pe un eșantion de 136 637 născuți în 1987, care au fost stabiliți cu multiple evenimente traumatice în copilărie la vârsta de ≥ 5 ani, fiind urmăriți pe o perioadă de 30 ani, a determinat un raport de risc pentru orice boală cardiovasculară

inclusiv hipertensiune arterială de 1,64 (95% ; IC 1,45-1,84), iar tulburările legate de stres au fost puternic asociate cu afecțiuni cardiovasculare (IC 1,32- 1,49) la vârsta mai mică de 50 ani [126].

Activarea axei hipotalamo-hipofizare-suprarenale sub influența factorilor de stres, determină intensificarea stresului oxidativ, disfuncției endoteliale și modificărilor proinflamatorii [127]. Astfel, constatările unui studiu realizat pe un număr total de 150 de studenți din anul I și III de studii, la care s-a evaluat nivelul seric al dialdehidei malonice (DAM) și variabilele de personalitate (anxietate, stres și depresie) au relevat faptul, că DAM la studenții din anul III a fost semnificativ mai mare afectând negativ parametrii psihologici [128].

Cât privește instalarea modificărilor la nivel de endoteliu, un studiu longitudinal de cohortă a stabilit o asociere a stresului din viața reală în copilărie, cu valori majorate ale Endotelinei 1, TA, viteza unde de puls și indicii de rezistență vasculară periferică, toți acești markeri indică prezența disfuncției endoteliale [129]. Cercetarea realizată de Su S et.al. pe un grup de 221 participanți tineri sănătoși și care au fost chestionați cu referire la experiențele stresante din copilărie, cum ar fi abuzul sau neglijarea, au avut TAD crescută, rezistență vasculară periferică și unda de puls mai mare, spre deosebire de participanții care nu au avut experiențe adverse în copilărie [130]. Deasemenea, s-a constatat că, stresul cronic în perioada copilăriei induce activarea citokinelor proinflamatorii. Astfel, un studiu realizat în SUA pe un lot de 122 de copii cu vârsta de 6-8 ani, folosind datele longitudinale de evaluare multidimensională, a examinat relația dintre experiențele adverse ale copilăriei și markerii proinflamatorii (PCR, TNF, IL-1 β și IL-6). Rezultatele studiului au demonstrat o asociere dintre experiențele adverse ale copilăriei cu niveluri majorate ale PCR, IL-1 β și IL-6 [131].

Cercetarea finalizată în 2017, pe un eșantion de 261 adolescenți cu vârsta medie de 14,5 ani, a evaluat asocierea dintre stresul familial cronic cu modificări ale valorilor tensionale, producerea de citokine proinflamatorii și nivelul cortisolului. Studiul a demonstrat faptul că, adolescenții supuși unui nivel sporit de stres în familie, au asociat valori sporite ale TAS, PCR și IL-6 [132].

Prin urmare, identificarea precoce a stresului din perioada copilăriei, pot contribui la reducerea morbidității prin hipertensiune arterială și trebuie luat în considerare la evaluarea hipertensiunii și adipozității la adolescenți.

1.6 Relația dintre obiceiurile alimentare, hipertensiunea arterială și stres oxidativ

Cercetările ultimilor ani au demonstrat faptul, că o abordare nutrițională corectă poate preveni și diminua hipertensiunea arterială, care este un factor de risc major pentru infarct miocardic și accident vascular cerebral. O metaanaliză finalizată în 2019, care a cuprins lucrări

realizate în perioada anilor 1990-2017 din 195 de țări, cu referire la riscurile alimentare asupra dezvoltării patologiilor noncomunicabile, a dovedit faptul că, aportul non-optimal de trei factori dietetici (cereale integrale, fructe și sodiu), indiferent de vârstă, sex și dezvoltare sociodemografică, au fost responsabile pentru 55% din decesele prin boli cardiovasculare [133]. În studiile observaționale a fost raportată o asociere invers semnificativă a tensiunii arteriale cu dietă bogată în fibre vegetale, magneziu, potasiu, calciu și proteine. Astfel, un studiu de cohortă multinațional realizat într-o colaborare dintre cercetătorii din Malaezia și Filipine, pe un grup de 4735 participanți, în care au fost măsurate valorile tensionale, profilul lipidic și glucidic, precum a fost calculat și scorul DASH (the association of the dietary approach to stop hypertension) în baza unui chestionar, unde a fost indicat frecvența utilizării a 22 produse alimentare a constatat că aportul excesiv de lapte și produse lactate, carne roșie procesată și băuturile carbogazoase au fost asociate semnificativ cu TAS (-1,41, SE: 0,40), TAD (-1,09, SE: 0,28), colesterol total (-0,015, SE: 0.005), LDL colesterol (-0.025, SE: 0.008) și trigliceride (-0.034, SE: 0.012) [134].

Abordările dietetice în reducerea hipertensiunii arteriale în rândul adulților sunt suficient studiate, comparativ cu populația pediatrică, unde sunt dovezi limitate privind asocierea între dieta DASH și scăderea tensiunii arteriale la copii [135]. Studiul NHANES care a inclus 9.793 de copii cu vârste cuprinse între 8 și 18 ani, a apreciat asocierea dintre scorul DASH și tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, IMC, circumferința taliei, utilizând regresia liniară multivariabilă. Schema dietetică DASH a fost definită ca: cantitățile, proporțiile, varietatea, frecvența sau combinația de alimente, băuturi și substanțe nutritive, care sunt consumate în mod obișnuit. Elementele dietetice au fost împărțite în 7 grupuri de alimente: produse din cereale integrale, fructe, legume, leguminoase și nuci, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, carne procesată roșie și băuturi carbogazoase. Consumul componentei alimentare sănătoase (produse din cereale integrale, fructe, legume, leguminoase, nuci și produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi) au fost notate pozitiv. Componentele alimentare nesănătoase (carnea procesată și băuturile carbogazoase) au fost notate negativ. Rezultatele studiului a determinat un scor DASH scăzut la copiii de vârstă 14 -18 ani și a fost asociat cu valori mai ridicate ale tensiunii arteriale sistolice, comparativ cu grupul de vârstă 11-13 ani cu un scor DASH mai înalt și o asociere inversă semnificativă cu TAS. Nu au existat asocieri semnificative între acest model alimentar și IMC, circumferința taliei și tensiunea arterială diastolică [136].

O altă cercetare de cohortă, care a inclus 1068 copii cu vârste cuprinse între 5 și 7 ani, a evaluat asocierea dintre o dietă de tip DASH și interacțiunea ei cu valorile tensionale. Scorul DASH a fost calculat în baza datelor de consum alimentar măsurate printr-un chestionar, unde au fost indicate frecvența de utilizare a alimentelor DASH pozitive. Rezultatul studiului a demonstrat

că fiecare 10 unități de creștere a scorului DASH a fost asociată cu o TA sistolică mai mică cu 0,7 mm Hg ($P=0,033$) [137].

O analiză longitudinală din studiul LabMed, care a avut ca scop determinarea asocierii dintre consumul de fructe și legume cu hipertensiunea arterială în rândul adolescenților, pe o perioadă de doi ani și a cuprins un grup de 606 adolescenți a demonstrat că, adolescenții care au consumat mai multe fructe de la momentul inițial au avut o scădere semnificativă a tensiunii arteriale diastolice -0.005 mmHg (95% CI: -0.01 ; -0.0002) [138].

Este bine cunoscută asocierea puternică a aportului ridicat de sodiu asupra nivelului de TA la adulți. Datele care susțin asocierea aportului de sodiu cu nivelul TA în copilărie au fost mai puțin clare. Un raport anterior asupra unei meta-analize a 13 studii clinice randomizate la adolescenții sănătoși, a detectat o interdependență statistic semnificativă între reducerea aportului de sare și scăderea TA [139].

O analiză a datelor NHANES din 1988 până în 2008 a stabilit că, aportul excesiv de sodiu în perioada copilăriei este asociat în mod independent cu prevalența hipertensiunii arteriale [140].

Cercetările ultimilor ani demonstrează faptul că, stresul oxidativ este asociat cu patogeneza bolilor cardiovasculare inclusiv hipertensiunea arterială. Totodată, utilizarea în alimentație a antioxidanților non-enzimatici (tocoferoli, retinoizi, acizi urici și ascorbici, chelați de fier și cupru, glutatation, cisteină, seleniu) sunt implicați în neutralizarea radicalilor liberi [141]. Aporturile cronice scăzute de nutrienți antioxidanți (polifenoli /flavonoizi) pot duce la un raport scăzut de glutatation și o capacitate diminuată de a neutraliza speciile reactive de oxigen. Acest fapt poate afecta vasodilatarea din cauza pierderii funcției eNOS, un producător pivot al oxidului nitric, ceea ce contribuie la realizarea hipertensiunii arteriale [142]. O metaanaliză în care au fost incluse 25 de studii cu 334.468 de participanți a concluzionat faptul că, consumul de fructe și legume se asociază invers cu riscul de hipertensiune arterială [143]. O altă metaanaliză realizată de Kochlik și Coautori, în care au fost incluse 45 de studii, care a avut ca scop evaluarea relației dintre nutriție și biomarkerii de stres oxidativ a demonstrat că, nivelul de vitamina B12 peste 250 pmol/l a fost asociată în mod semnificativ cu activități enzimactice antioxidante mai mari și stres oxidativ mai scăzut, precum și o corelație negativă cu oxi-LDL, în timp ce aportul suficient de legume și fructe a fost asociat pozitiv cu nivele majorate ale glutatation reductazei. Totodată, pacienții cu patologie cardiovasculară au avut un nivel semnificativ mai scăzut de vitamina B6, B12, valori semnificativ mai mici de GSH și a capacității antioxidante totale (Figura 1.2) [144].

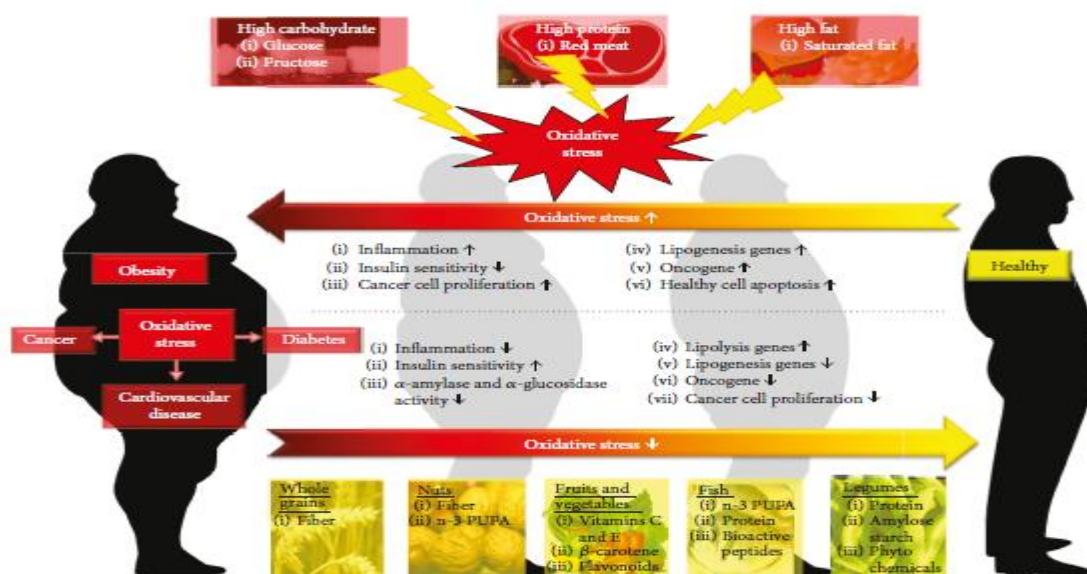


Fig. 1.2. Nutrienții și stresul oxidativ [145]

Studiul efectuat de către Jurasac și Coautorii au demonstrat că, doza medie de 500 mg/zi de vitamina C cu o durată de 8 săptămâni, au redus valorile TAS cu -4,85 mm Hg ($P < 0,01$) și TAD -1,67 mm Hg ($P = 0,17$) la pacienții hipertensivi [146].

Comparativ cu populația adultă, studiile realizate în această direcție la copii sunt unice, oferind informații restrânse cu referire la rolul antioxidanților alimentari asupra valorilor tensionale la copii. Guerendiain M și Coautorii au definitivat o cercetare, care a avut ca scop evaluarea relației dintre nivelul seric al vitaminelor antioxidante și carotenoizii (α -tocoferol, retinol, β -caroten, licopen) asupra valorilor tensiunii arteriale și IMC la copii. În studiu au fost incluși 103 adolescenți cu vârste între 12 și 17 ani supraponderali și obezi, care au urmat un program terapeutic cu vitamine antioxidante pe un termen de 6 luni. Concentrațiile plasmatice de α -tocoferol, retinol, β -caroten și licopen, indicatorii tensiunii arteriale și IMC au fost determinați inițial, la 2 și 6 luni. Rezultatele cercetării au demonstrat faptul că, indicatorii antropometrici de adipozitate ($P < 0,001$) și tensiune arterială ($P < 0,01$) au scăzut semnificativ sub influența tratamentului cu vitamine antioxidante, iar pierderea în greutate a fost legată de o creștere a nivelului plasmatic de α -tocoferol ($P = 0,001$), β -caroten ($P = 0,034$) și licopen ($P = 0,019$) [147].

Studiul realizat în Spania (2020) pe un eșantion de 1444 de copii cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani, la care au fost analizate valorile serice ale retinolului, carotenii, tocoferolii, capacitatea antioxidantă totală, oxi-LDL și unii biomarkerii proinflamatorii, concomitent a fost măsurată tensiunea arterială și IMC. Rezultatele cercetării au demonstrat o corelație negativă a capacității antioxidante totale cu TAS ($R = -0,087$, $p < 0,01$) și HDL-C. Totodată, concentrații plasmatice mai mari de retinol, iar de caroteni plasmatice și tocoferoli mai mici, s-au constatat la copiii cu exces

ponderal/obezi spre deosebire de copiii cu greutate normală. Capacitatea antioxidantă totală a fost semnificativ mai scăzută la copiii supraponderali/obezi în comparație cu omologii lor cu greutate normală. Nu s-au observat diferențe semnificative pentru oxi-LDL între copiii cu greutate normală și cei cu exces ponderal [148].

Prin urmare, la copii și adolescenți hipertensivi cu exces ponderal, sunt necesare cercetări suplimentare prin evaluarea beneficiilor potențiale ale consumului de fructe, legume și cereale integrale, asupra valorilor tensionale și statutului redox.

1.7. Stresul oxidativ în hipertensiunea arterială esențială și obezitate

Stresul oxidativ și speciile reactive de oxigen.

Este bine cunoscut faptul că, molecula care întreține viața aerobă- oxigenul nu este esențială doar pentru metabolismul energetic și respirație. Dualitatea moleculei de oxigen rezultă din faptul că, viața fără oxigen nu poate exista, dar în același timp, oxigenul în concentrații majorate sau condiții speciale poate deveni extrem de toxic, declanșând formarea speciilor reactive de oxigen [149]. Reacțiile de oxido-reducere în celulă reprezintă un proces fiziologic, strict reglementat și consecutiv, iar dezechilibrul dintre sistemul prooxidant și cel antioxidant în favoarea primului, cu formarea în exces a radicalilor liberi, poartă denumirea de stres oxidativ [150]. Radicalii liberi joacă un rol esențial în mai multe procese biologice cum ar fi distrugerea intracelulară a bacteriilor, menținerea homeostaziei, precum și într-o mare varietate de funcții celulare [151]. Producerea excesivă de specii reactive de oxigen (SRO) determină modificarea structurală a proteinelor celulare cu reformarea funcțiilor acestora, provoacă leziuni ale lipidelor și ADN-ului [152]. În special, SRO pot deteriora membrana lipidică crescând fluiditatea și permeabilitatea membranei acesteia, iar degradarea proteinelor implică modificarea aminoacizilor, fragmentarea lanțului peptidic, alterarea sarcinii electrice, inactivarea enzimatică și proteoliză, precum și deteriora ADN-ului [153,154].

Clasificarea radicalilor liberi și speciilor reactive de oxigen

Radicalii liberi sunt atomi sau molecule foarte reactive, cu unul sau mai mulți electroni nepereche în carcasa lor externă și se pot forma atunci când oxigenul interacționează cu anumite molecule. Acești radicali pot fi produși în celule prin pierderea sau acceptarea unui singur electron, prin urmare, comportându-se ca oxidanți sau reductori [155]. Speciile reactive de oxigen sunt divizate în radicali liberi de oxigen cum ar fi: anionul de superoxid ($O_2^\bullet$), hidroxil ($OH^\bullet$), peroxil (RO_2), Alkoxil ($RO^\bullet$), hidroxiperoxil (HO_2) și non-radicali derivați din oxigen: peroxidul de hidrogen (H_2O_2), acidul hipocloros ($HOCl$), ozonul (O_3), oxigenul singlet ($1O_2$) și peroxinitritul

(ONOO⁻). Radicalul liber se caracterizează prin a fi o specie reactivă, care are capacitatea de a adăuga unul sau mai mulți electroni nepereche (Figura 1.3).

Reactive oxygen species (ROS)	
Radicals:	Non-radicals:
O ₂ ^{•-} Superoxide	H ₂ O ₂ Hydrogen peroxide
OH [•] Hydroxyl	HOCl ⁻ Hypochlorous acid
RO ₂ [•] Peroxyl	O ₃ Ozone
RO [•] Alkoxyl	¹ O ₂ Singlet oxygen
HO ₂ [•] Hydroperoxyl	ONOO ⁻ Peroxynitrite
Reactive nitrogen species (RNS)	
Radicals:	Non-radicals:
NO [•] Nitric oxide	ONOO ⁻ Peroxynitrite
NO ₂ [•] Nitrogen dioxide	ROONO Alkyl peroxyxynitrites
	N ₂ O ₃ Dinitrogen trioxide
	N ₂ O ₄ Dinitrogen tetroxide
	HNO ₂ Nitrous acid
	NO ₂ ⁺ Nitronium anion
	NO ₂ ⁻ Nitroxyl anion
	NO ⁺ Nitrosyl cation
	NO ₂ Cl Nitryl chloride

Fig.1.3. Clasificarea speciilor reactive de oxigen [156].

Oxigenul celular neconsumat preluând al treilea electron devine radical liber de oxigen, definit ca oxigenul singlet sau anionul de superoxid (O₂⁻). Adăugarea încă a unui electron la anionul de superoxid formează peroxidul de hidrogen (H₂O₂), care reprezintă o moleculă ce penetrează ușor membranele celulare. În prezența fierului bivalent, peroxidul de hidrogen este capabil să formeze ionul hidroxil, foarte reactiv (OH[•]) prin reacția Fenton sau Haber–Weiss. Radicalii hidroxil sunt extrem de reactivi, reacționând în special cu fosfolipidele din membranele celulare și proteinele [157].

Reacția proteinelor cu oxidanții clorurați, cum ar fi acidul hipocloros, conduce la clorurarea reziduurilor de aminoacizi și la formarea 3-cloro-tirozinei (3-Cl-Tyr) și a 3,5-dicloro-tirozinei ca produse principale. Cloro-tirozina, precum și 3-nitro-tirozina, pot fi produse prin reacția cu acidul hipocloros și ONOO⁻ - ambele generate în timpul inflamației. Aceste produse de oxidare sunt clasificate ca produse proteice de oxidare avansată (PPOA). Produsele proteice de oxidare avansată sunt markeri al stresului oxidativ și inflamației, pot acționa ca mediatori de activare a monocitelor și promovează secreția de citokine, accelerând leziunile celulare endoteliale [158]. Cercetările în domeniu au determinat că, PPOA reprezintă factori de risc independenți pentru bolile cardiovasculare, fiind identificată o corelație pozitivă a acestora cu hipertensiunea arterială [159].

Sintazele de oxid nitric (NOS) sunt o familie de enzime care catalizează producția de NO și citrulină din oxigen și L-arginină. Acesta este reprezentat de patru izoforme: NOS endotelial (eNOS sau NOS3) legat de vasodilatație și reglare vasculară, NOS inductibil (iNOS sau NOS2) activat ca răspuns la diferite semnale de endotoxină sau citokine NOS neuronal (nNOS sau NOS1)

legat de semnalizarea intracelulară și NOS mitocondrial [160]. NO liber poate migra prin membranele celulare și, deși are reactivitate relativ scăzută, reprezintă o moleculă cu efect puternic antioxidant. În plasmă, NO circulă în special în speciile S-nitrosotiolilor, care reprezintă un sistem de transport și tampon, precum și exercită control asupra schimbului de NO intercelular. Totodată, S-nitrosotiolii îndeplinesc mai multe acțiuni, inclusiv promovarea vasodilatației, inhibarea agregării plachetare și reglarea funcției canalelor de Ca^{2+} ale miocitelor. Cu toate acestea, oxidul nitric poate fi supus oxidării sub formă de nitrit și nitrat, iar reacția cu O_2^- , formează peroxinitritul (ONOO^-) (Figura 1.4) [161].

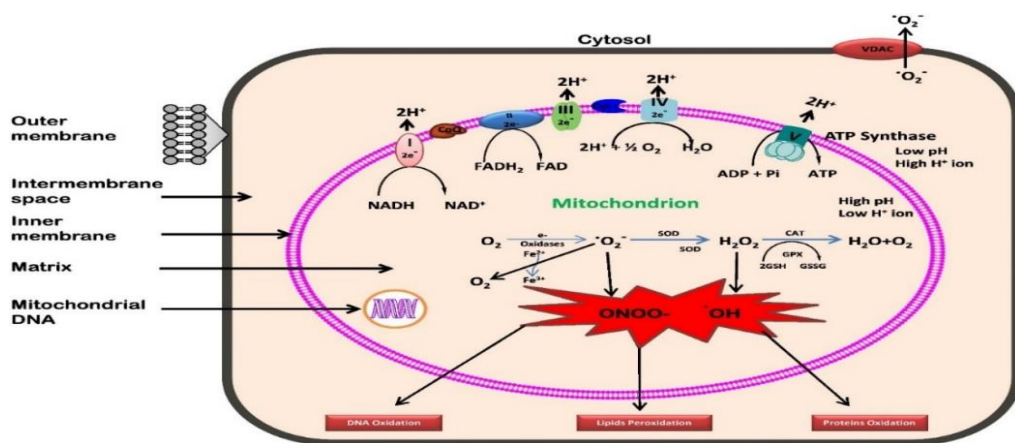


Fig.1.4. Stresul oxidativ și disfuncția mitocondrială [162].

Sistemul antioxidant

Pentru minimalizarea efectelor negative ale speciilor reactive de oxigen, organismul este prevăzut cu un sistem de apărare antioxidant foarte eficient. Antioxidanții reprezintă molecule stabile cu electron în plus sau cu capacitatea de a primi electroni suplimentari. Ei constituie sistemul natural de apărare împotriva efectelor nocive ale radicalilor liberi și au efect protector asupra structurilor celulare și AND-ului. (Figura 1.5) [163].

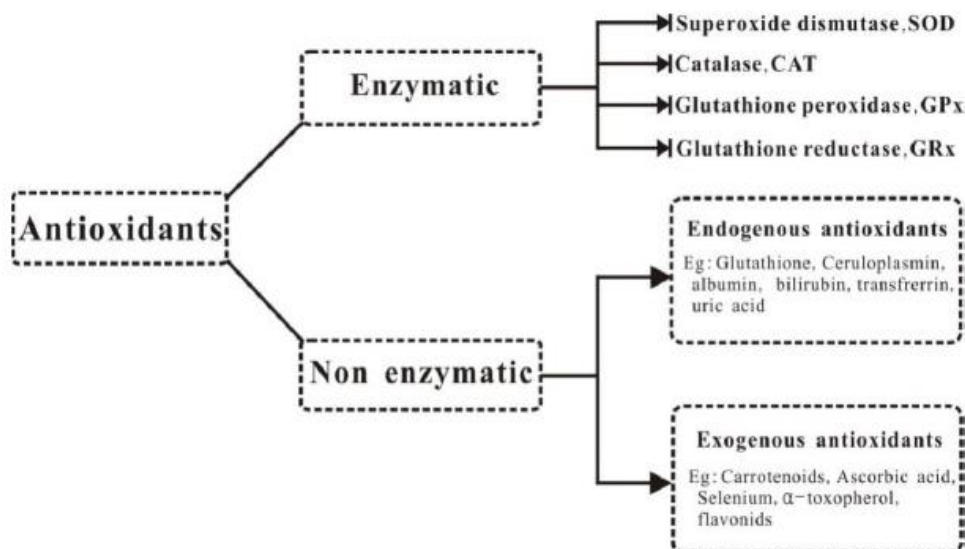


Fig.1.5. Clasificarea sistemului antioxidant [164].

Apărarea antioxidantă este formată dintr-un sistem enzimatic, care cuprinde superoxid dismutaza (SOD), catalaza (CAT), glutation peroxidaza (GPx), glutation reductaza (GRx), cel non-enzimatic, care include antioxidanții endogeni (glutathionul, acidul lipoic, acidul uric, coenzima Q) și cel exogen (carotenoizii, acidul ascorbic, flavonoizii). Antioxidanții exogeni vin în sprijinul celor endogeni, fiind fie de origine alimentară, fie administrați ca suplimente alimentare [165]. Triada catalitică a superoxid dismutazei (SOD), catalazei (CAT) și glutation peroxidazei (GPx) reprezintă sistemul oxidant de prima linie pentru neutralizarea anionilor de superoxid. Reacția de conversie a anionului superoxid (O_2^-) în peroxidul de hidrogen (H_2O_2) este catalizată prin intermediul superoxid dismutazei (SOD), iar degradarea H_2O_2 până la oxigenul molecular și apă este mediată prin catalază (CAT). Catalaza este o proteină homotetramerică, care conține patru heme de fier și este în mare parte localizată în peroxizomi (Figura 1.6).

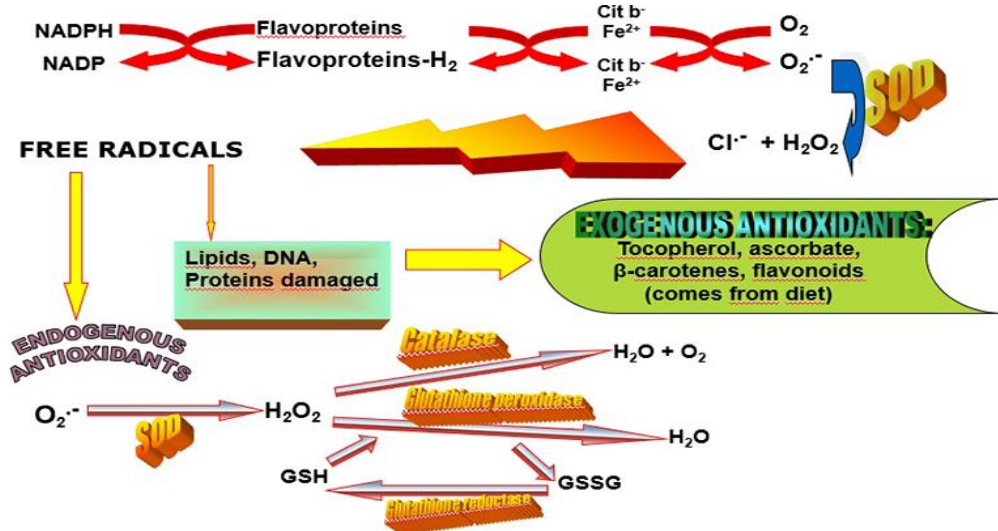


Fig. 1.6. Sistemul antioxidant enzimatic [166]

Glutation peroxidaza catalizează reducerea H_2O_2 sau a peroxidului organic (ROOH) în apă sau alcool în prezența Glutationului (GSH), care în timpul acestei reacții este transformat în glutatation oxidat (GSSG). Reacția are o semnificație specială în protecția acizilor grași polinesaturați localizați în membranele celulare, unde enzima funcționează ca parte a unui sistem de apărare antioxidant multicomponent din celulă, iar rinichiul și ficatul sunt organele cu cea mai mare cantitate de glutatation peroxidază [167].

Stresul oxidativ și hipertensiunea arterială- interferența cu endoteliul vascular

Teoria radicalilor liberi de oxigen este cunoscută de peste 50 de ani, cu toate acestea, abia în ultimele două decenii a fost descoperit rolul acestora în dezvoltarea diverselor maladii [168]. Studiile experimentale au demonstrat o puternică asociere dintre hipertensiunea arterială și parametrii stresului oxidativ. Chiar dacă, se discută în continuare că, producția excesivă de specii reactive de oxigen (SRO) este cauza sau consecința hipertensiunii arteriale, mai multe dovezi in vitro și in vivo sugerează că, acestea suscită activarea mecanismelor moleculare specifice, care la rândul lor, crește nivelul tensiunii arteriale [169]. În hipertensiunea arterială, SRO afectează mai multe procese (apoptoză, angiogeneză, inflamație), iar la pacienții hipertensivi există o asociere puternică între tensiunea arterială și biomarkerii de stres oxidativ, cum ar fi superoxid dismutaza, dialdehida malonică și sistemul glutatonic (GSSG) [170].

Declanșarea hipertensiunii arteriale prin prisma stresului oxidativ se datorează implicării a mai multor mecanisme, unele din acestea fiind indispensabile cu disfuncția endotelială. Endoteliul vascular este un strat continuu pe suprafața interioară a vaselor de sânge, iar timp îndelungat endoteliul a fost considerat exclusiv o barieră pasivă între fluxul de sânge și spațiul intercelular al peretelui vascular. Cu toate acestea, această teorie a fost revizuită după descoperirea lui J. Vane și S. Banting (1976-1977), care au demonstrat rolul endoteliului în sinteza substanțelor vasoactive, care promovează relaxarea miocitelor netede și inhibă agregarea plachetară [171]. Disfuncția endotelială participă la creșterea tonusului vascular prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), a endotelinei-1, a catecolaminelor și a producției de factori de creștere, drept efect fiind vasoconstricția, remodelarea și rezistența vasculară periferică [172]. Majoritatea funcțiilor din endoteliul vascular sunt promovate de NO care, are capacitatea unei activități endoteliale manifestată prin efect vasodilatator, antiproliferativ și antitrombotic [173,174]. Astfel, radicalii liberi de oxigen inactivează oxidul nitric, ceea ce are ca consecință formarea peroxinitritului (ONOO), în reacția dintre NO și O_2 , acesta la rândul său posedă capacități vasoconstrictorii marcante, prin atenuarea activării canalelor de potasiu de către ionii de calciu [175]. Totodată, în cadrul stresului oxidativ se intensifică sinteza de collagen și degradarea

elastinei, iar dezechilibrul dintre ele duce la pierderea capacității rezistenței vasculare periferice de a se menține la valori fiziologice (Figura 1.7) [34,176].

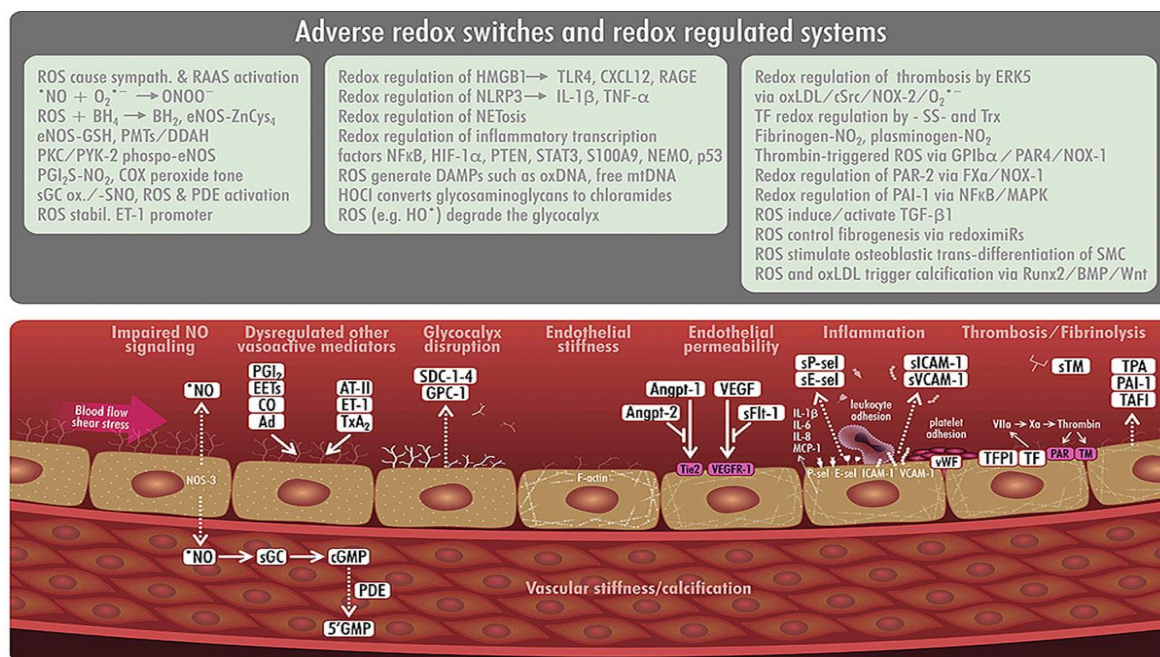


Fig.1.7. Fenotipul multifactorial al disfuncției endoteliale. [177] .

Generarea speciilor reactive de oxigen, duce la modificarea oxidativă a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) și facilitează formarea produselor finale de glicare avansată (PFGA), estimate în sânge drept markeri ai periclitării complianței arteriale și disfuncției endoteliale, ca rezultat se produce majorarea stiffness-ului arterial, asociat cu afectarea reactivității vasculare și elevarea rezistenței vasculare periferice [178,179,180].

Prin urmare, deși mecanismul precis prin care în HTA la copii se produce disfuncție endotelială rămâne să fie elucidat incomplet, se pare că, există o interacțiune strânsă între stresul oxidativ și disfuncția endotelială, iar o mai bună percepere a relației dintre aceste semne distinctive majore ar face posibilă inițierea unor măsuri efective de diagnostic și tratament.

Stresul oxidativ și obezitatea.

În corpul uman în funcție de localizarea anatomică, țesutul adipos poate fi clasificat ca țesut adipos subcutanat și țesut adipos visceral, primul având o contribuție minoră asupra bolilor cardiometabolice, în timp ce țesutul adipos visceral este asociat semnificativ cu riscuri cardiometabolice crescute [181]. Cercetările în domeniu estimează că, activitatea stresului oxidativ este în raport direct atât cu cantitatea țesutului adipos, cât și cu tipul acestuia. În studiile

experimentale lipidele și proteinele oxidate au avut tendința de a se acumula în țesutul adipos visceral [182].

Posibili factori declanșatori ai stresului oxidativ indus de obezitate includ, starea nutrițională alterată, hiperglicemia, hiperlipidemia și inflamația cronică, iar consumul de alimente bogate în grăsimi și carbohidrați induce stres oxidativ și inflamație prelungită [183].

Recentele cercetări au dovedit faptul că, mai multe sisteme enzimatice pot genera SRO în adipocite. Acestea pot fi produse de către NADPH oxidază (Nox), Xantin oxidază (XO) și sistemul de fosforilare oxidativă mitocondrială. Nox reprezintă o enzimă cu mai multe componente care, se produce atunci când, transferă electroni de la NADPH prin membrana celulară la oxigen. Familia Nox este reprezentată de șapte izoforme (Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Nox5, Duo1, Duo2), iar în adipocit este exprimată doar Nox4 [184].

Sursa mitocondrială de SRO a fost considerată un declanșator major al stresului oxidativ în țesutul adipos. Studiile in vitro au arătat că, nutrienții excesivi cum ar fi concentrația majorată de glucoză sau acizi grași liberi cresc generarea de SRO în mitocondrii [185]. Concomitent, a fost dovedită implicarea activă în adipocit a sistemului xantic, prin generarea de SRO. În condiții fiziologice sistemul xantic este dominat de către Xantin dehidrogenaza, care este transformată în Xantin oxidază sub influența stresului oxidativ și metabolizează bazele purinice în acid uric. În țesutul adipos procesul de catabolism al purinelor cu formarea de acid uric generează formarea de O_2^- și H_2O_2 , care leagă potențial lipogeneza cu producția de novo a SRO [186]. Drept urmare a acestor efecte, are loc producerea abuzivă de adipokine vasoactive și citokine proinflamatorii, modificarea ireversibilă a proteinelor, precum și peroxidarea lipidică în exces [187].

Pin urmare, obezitatea reprezintă un factor de risc major pentru bolile cardiovasculare inclusiv hipertensiunea arterială, fiind un generator activ de specii reactive de oxigen cu producerea unor efecte cum ar fi vasoconstricția și inflamația cronică, totuși, sunt necesare cercătari ample ale acestor efecte la copii, pentru o percepere mai bună a mecanismelor patologice declanșate de obezitate.

1.8 Homocisteina- marker al stresului oxidativ și disfuncției endoteliale

Studii clinice și epidemiologice realizate în populația adultă, au arătat un rol important al hiperhomocisteinemiei, ca factor de risc independent pentru patologia cardiovasculară. Rezultatele cercetărilor sugerează faptul că, concentrația majorată de homocisteină crește riscul de boli cardiovasculare cu aproximativ 20%, independent de factorii de risc tradiționali, cum ar fi diabetul, fumatul sau hipercolesterolemia [188].

În ultimii ani, studiile de cercetare au investigat rolul homocisteinei (Hcy) în bolile cardiovasculare pediatrice, atât pentru a determina relația ei cu severitatea acestora, cât și pentru a utiliza homocisteina ca biomarker prognostic pentru un risc crescut de complicații [189]. Ipoteza conform căreia hiperhomocisteinemia este un factor de risc pentru bolile vasculare a fost propusă în 1969 de către Kilmer S McCully, care a observat ateroscleroză avansată la copiii cu tulburări rare moștenite, care cauzează niveluri semnificativ ridicate de homocisteină plasmatică totală.

Homocisteina este un aminoacid cu sulf, precursor al cisteinei, fiind un intermediar în reacția de transsulfurare și transmetilare în metabolismul metioninei. Prevalența homocisteinei în populația generală este raportată de la 5 la 10%, în populația vârstnică între 30-40%, la pacienți cu patologie cardiovasculară între 20-40%, fiind necunoscută la copii [190]. Valorile fiziologice ale homocisteinei la copii au fost determinate în studiul NHANES III, pe un eșantion reprezentativ de 2027 de copii (942 băieți și 1085 fete) în vârstă de 4-19 ani de diferite categorii etnice, care a stabilit valori normale ale homocisteinei în diapazonul de 4-9 $\mu\text{mol/L}$ [191].

Cercetările privind relația hipertensiunii arteriale și hiperhomocisteinemiei în populația pediatrică sunt unice și desfasurate pe un număr mic de copii, fiind necesare studii clinice profunde pe esatoane mari. Astfel, un studiu realizat în China pe un lot total de 40 copii cu hipertensiune arterială esențială și vârstă de 6-10 ani, a dovedit valori semnificativ mai mari ale homocisteinei la pacienții hipertensivi, comparativ cu lotul copiilor normotensivi [192]. Cercetarea realizată în Kazahstan (2013), care a cuprins un grup de 84 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială esențială, a determinat o corelație pozitivă atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice cu hiperhomocisteinemia, comparativ cu lotul de control [193]. Rezultatele studiului brazilian, care a inclus 483 de copii cu vârste între 7 și 15 ani și a avut ca obiectiv identificarea factorilor asociați cu valori majorate ale homocisteinei a identificat că, nivelurile ridicate de Hcy serică s-au asociat cu genul masculin ($\text{PR}=3,74$; $p<0,01$), vârsta ≥ 12 ani ($\text{PR}=2,56$; $p<0,01$), supraponderabilitate ($\text{PR}=2,32$; $p=0,02$), hipertensiune arterială ($\text{PR}=1,97$; $p<0,01$), valori diminuate ale HDL-c ($\text{PR}=1,21$; $p=0,03$) și ridicate de trigliceride ($\text{PR}=1,62$; $p=0,03$), precum și aport scăzut de alimente protectoare de hiperhomocisteinemie ($\text{PR}=1,46$; $p=0,01$) [32].

Studii recente au arătat o posibilă asociere între nivelurile ridicate de Hcy la copii și adolescenți cu un istoric familial pozitiv pentru bolile cardiovasculare. Rezultatele cercetării realizată de Yıldırım, Ali și autorii, care a inclus 79 de copii normotensivi și părinți cu HTA esențială, precum și 72 de copii sănătoși cu părinți normotensivi, a stabilit că, deși TAS și TAD a fost în limitele normale în ambele grupuri, acestea au fost semnificativ mai mari la copiii cu antecedente familiale de hipertensiune arterială, decât în grupul martor ($p<0,05$). În mod similar, nivelurile homocisteinei serice au fost semnificativ mai mari ($p<0,01$) la copiii cu antecedente

familiale de hipertensiune arterială [194]. Relația dintre un istoric familial pozitiv pentru bolile cardiovasculare și hiperhomocisteinemie a fost reflectată într-o meta-analiză realizată de către Adriana Amorim, care a avut ca scop evaluarea rolului homocisteinemiei în realizarea HTA la copiii cu vârsta 0-19 ani. În cadrul acestei cercetări au fost evidențiate trei studii care au asociat hiperhomocisteinemia cu un istoric familial pozitiv pentru BCV, iar copiii cu cele mai mari valori ale homocisteinei au avut părinți stabiliți cu HTA, sau au suportat accident vascular cerebral [195].

Cercetările ultimilor ani denotă influența homocisteinei în repurtarea disfuncției endoteliale, iar patogenia leziunilor vasculare cauzate de hiperhomocisteinemie include afectarea celulelor endoteliale, menținând astfel disfuncția endotelială [196]. Endoteliul este principalul regulator al homeostaziei peretelui vascular, exercitând diverse funcții, inclusiv reglarea tonusului vascular, permeabilitatea, coagularea și fibrinoliza, inflamația și creșterea celulară. Deteriorarea acestor funcții pune în mișcare o cascadă de evenimente care încep cu incapacitatea endoteliului de a regla relaxarea vasculară și/sau echilibrul redox celular [197].

Mai multe studii au arătat că, homocisteina provoacă leziuni endoteliale prin creșterea stresului oxidativ. Hiperhomocisteinemia îmbunătățește producerea SRO prin procesul de autooxidare, catalizat de cationii metalici cum ar fi Cuprul, iar anionii de superoxid reacționează cu NO, astfel fiind redusă biodisponibilitatea acestuia. Un alt mecanism separat, prin care este afectată sinteza de NO, constă în implicarea homocisteinei în metabolismul Dimetilargininei asimetrice. Totodată, homocisteina activează metaloproteinele matriceale, ceea ce duce la o creștere a depunerilor de collagen și are drept rezultat fibroza vasculară. Concomitent, hiperhomocisteinemia diminuează activitatea intracelulară a GPx și hemoxigenazei, susținând astfel disfuncția endotelială (Figura 1.8) [198].

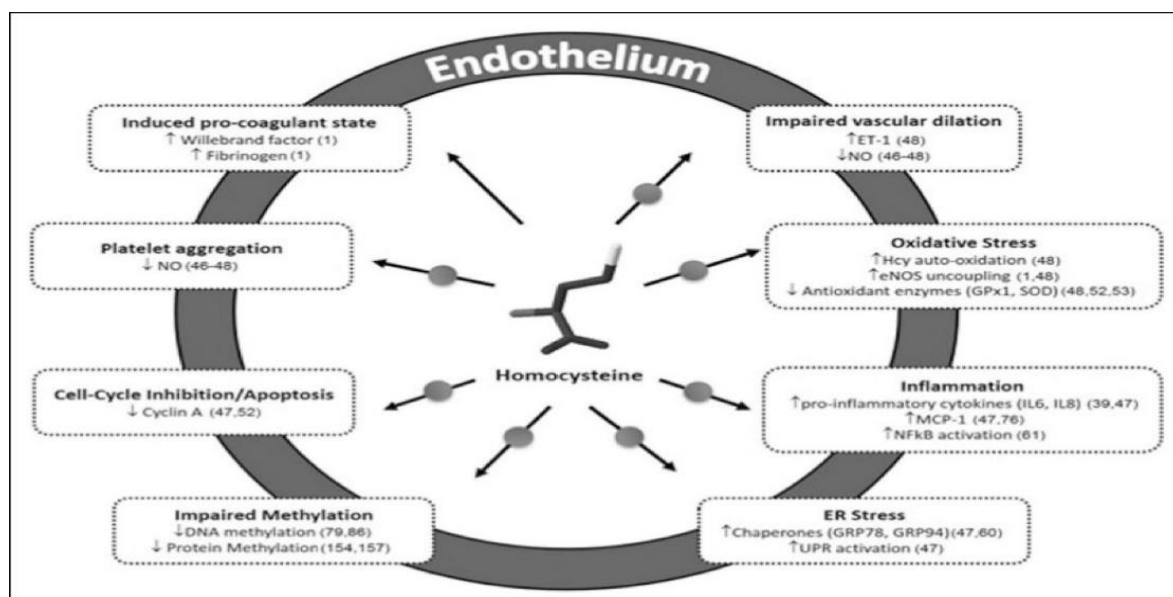


Fig. 1.8. Implicarea homocisteinei în patologia cardiovasculară [188].

Valorile serice majorate ale homocisteinei sprijină evoluția proceselor inflamatorii, fapt dovedit în testele experimentale, prin stabilirea unei corelații pozitive între hiperhomocisteinemie și markerii proinflamatorii (TNF- α , VCAM-1). Aceste modificări duc la dereglarea funcției diastolice, reducerea flexibilității peretelui vascular și dezvoltarea hipertensiunii arteriale [199].

Cât privește relația dintre excesul de greutate și hiperhomocisteinemia la copii, un studiu recent a examinat 138 de copii (46 greutate normală, 40 supraponderali și 52 obezi) și a determinat că, nivelele medii de Hcy serică la copiii supraponderali (16,7 $\mu\text{mol/L}$) și copiii obezi (16,6 $\mu\text{mol/L}$) au fost semnificativ mai mari, decât la copiii cu greutate normală (7,3 $\mu\text{mol/L}$; $p=0,001$) [200]. Rezultate similare au fost obținute în cercetarea realizată în Federația Rusă (2022), pe un eșantion de 60 copii obezi, care a determinat o corelație pozitivă dintre indicele masei corporale cu nivelul seric al homocisteinei ($p<0,001$) și VCAM-1 ($p<0,0001$) [201].

Debohordi și Colaboratorii, într-un studiu clinic dublu-orb randomizat controlat pe 60 de copii obezi și supraponderali cu vârsta cuprinsă între 5-12 ani, a demonstrat că, suplimentarea a 5 mg acid folic pe zi timp de 8 săptămâni a avut un efect pozitiv asupra reducerii Hcy și a rezistenței la insulină. Suplimentarea cu acid folic ar putea reprezenta o strategie bună pentru scăderea nivelurilor ridicate de Hcy și a riscului cardiovascular asociat obezității și supraponderabilității la copii [202].

Drept mecanisme patogenice care ar explica hiperhomocisteinemia indusă de obezitate ar fi, scaderea constantă a concentrației plasmatice de acid folic și vitamina B, acestea având un rol crucial în ciclului metioninei, prin afectarea proceselor de remetilare și transsulfurare. Pe de altă parte, unii factori exogeni inclusiv inactivitatea fizică, contribuie la deficitul de cofactori esențiali pentru metabolismul Hcy [203,204].

Prin urmare, depistarea în timp util a hipertensiunii arteriale, obezității, hiperhomocisteinemiei la copii, necesită a fi o prioritate și poate preceda dezvoltarea ulterioară a complicațiilor cum ar fi, infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral și ateroscleroza. Totuși, este justificată inițierea unor studii suplimentare, care vor stabili mecanismele de acțiune și asocierea dintre HTA, IMC, stres oxidativ și metabolismul homocisteinei în grupul pediatric.

1.9. Concluzii la capitolul 1

1. Hipertensiunea arterială reprezintă un impediment major în sănătatea publică mondială și câștigă rapid teren în populația pediatrică.
2. Pe lângă factorii de risc contribuabili tradiționali cum ar fi: obezitatea, perioada postnatală, stresul cronic, obiceiurile alimentare, istoricul familial agravat reprezintă

un factor de risc nemodificabil, puternic asociat cu hipertensiunea arterială și joacă un rol substanțial în realizarea acesteia.

3. Evoluția hipertensiunii arteriale în copilărie a avut ca consecință inițierea unor cercetări efective pentru determinarea parametrilor noi, care să determine HTA la etape preclinice. Multiple studii au constatat o asociere reductabilă dintre stresul oxidativ și hipertensiunea arterială, interferența acestora fiind incontestabilă, totuși, sunt necesare studii suplimentare care să evalueze corelația stres oxidativ- hipertensiune arterială la populația pediatrică.
4. Dovezile actuale relatează faptul că, un nivel crescut de homocisteină crește riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale prin declanșarea stresului oxidativ, inflamației cronice și inducerea unui prejudiciu semnificativ endoteliului vascular.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Distincțiile lotului general de studiu

Cercetarea a fost efectuată în cadrul IMSP Spitalului Municipal de copii „Valentin Ignatenco”, dintre 205 copii internați în staționar, cu valori majorate ale tensiunii arteriale, cu vârsta cuprinsă între 10-18 ani, prezența excesului ponderal și prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară.

Pentru determinarea eșantionului pentru studiu caz-control a fost utilizată următoarea formula:

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

P_0 – proporția expușilor din populația generală. Conform datelor statistice oficiale număr de copii cu obezitate este de la 10.0% până la 35.0%, media este de 22.5% (0.25).

P_1 – valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor.

$$P_1 = P_0 * RP / 1 + P_0 * (RP - 1), \text{ unde:}$$

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

$$P_1 = P_0 * RP / 1 + P_0 * (RP - 1) = 0.25 * 2 / 1 + 0.25 * (2 - 1) = 0.40$$

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0.325$$

Z_{α} – valoarea tabelară

Z_{β} – valoarea tabelară

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

Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 0.05, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$

$$n = \left(\frac{2 * (1.96 + 1.28)^2 * 0.325 * 0.675}{(0.25 - 0.40)^2} \right) = 205$$

Copiii incluși în cercetare au fost examinați complex prin: anchetare cu întrebări din anamnestical bolii și al vieții, prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară la rude de generația I cu vârsta până la 45 ani, modul de viață, regimul de alimentație, statutul de fumător și/sau consumul de alcool, examenul clinic și antropometric (masa, talia, IMC), măsurări tensionale repetate, examinări de laborator (hemograma, urograma, ionograma, ureea, creatinina, glucoza á jeun, etc). Pentru excluderea formelor secundare de obezitate și HTA, s-au efectuat examinări suplimentare: analiza urinei după Niciporencu, cortizolul seric, hormonii tiroidieni, ECG, EcoCG, USG organelor sistemului reno-urinar, suprarenalelor, glandei tiroide, radiologia șei turcești, urografie excretorie, angiografie renală, scintigrafie renală, dopplerografia vaselor renale, consultația specialiștilor (endocrinolog, neurolog, nefrolog, urolog) etc.

Utilizând **criteriile eligibile** - copii supraponderali și obezi, fete și băieți, cu vârsta cuprinsă între 10-18 ani confirmați clinic, prin metode de laborator și instrumentale cu diagnosticul de HTA esențială, cu și fără istoric familial agravat prin patologii cardiovasculare și obezitate; consimțământul informat al părinților și copilului cu privire la participarea în cercetare; **criteriile de excludere** - HTA secundară, obezitatea secundară (medicamentos indusă, hipotalamică, endocrină), obezitatea gr. III, Diabet zaharat, suportarea unui proces inflamator ultimile 6 săptămâni, utilizarea oricărui medicament în ultimile 6 săptămâni, au fost selectați **75 de copii** hipertensivi supraponderali și obezi care au constituit lotul general de studiu.

Ulterior, în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani, s-au format două loturi de cercetare: lotul I-35 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, fără istoric familial agravat; lotul II-40 de copii hipertensivi, supraponderali și obezi cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta până la 45 de ani. Concomitent, a fost format **lotul de control** constituit din 35 de voluntari sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, fete și băieți, prealabil informați despre scopul și metodele cercetării, nefumători, fără afecțiuni cronice sau patologie acută actuală, fără antecedente eredocolaterale agravate prin patologie cardiovasculară și obezitate.

Platforma de examinare a pacienților din loturile de cercetare a inclus: anchetarea, examenul clinic, examenul paraclinic (analiza generală a sângelui, colesterol total, HDL, LDL colesterol, trigliceride, glucoza a jeun, testul toleranței la glucoză, proteina C reactivă înalt sensibilă (CRP-HS), parametrii de stres oxidativ (DAM, PPOA, AAT, SOD, GPx, GRx, GST, CAT, AIM, PFGA), biomarkeri ai disfuncției endoteliale (Homocisteina, NO, S-nitrosotiolii), MAATA, ECG, EcoCG+Doppler.

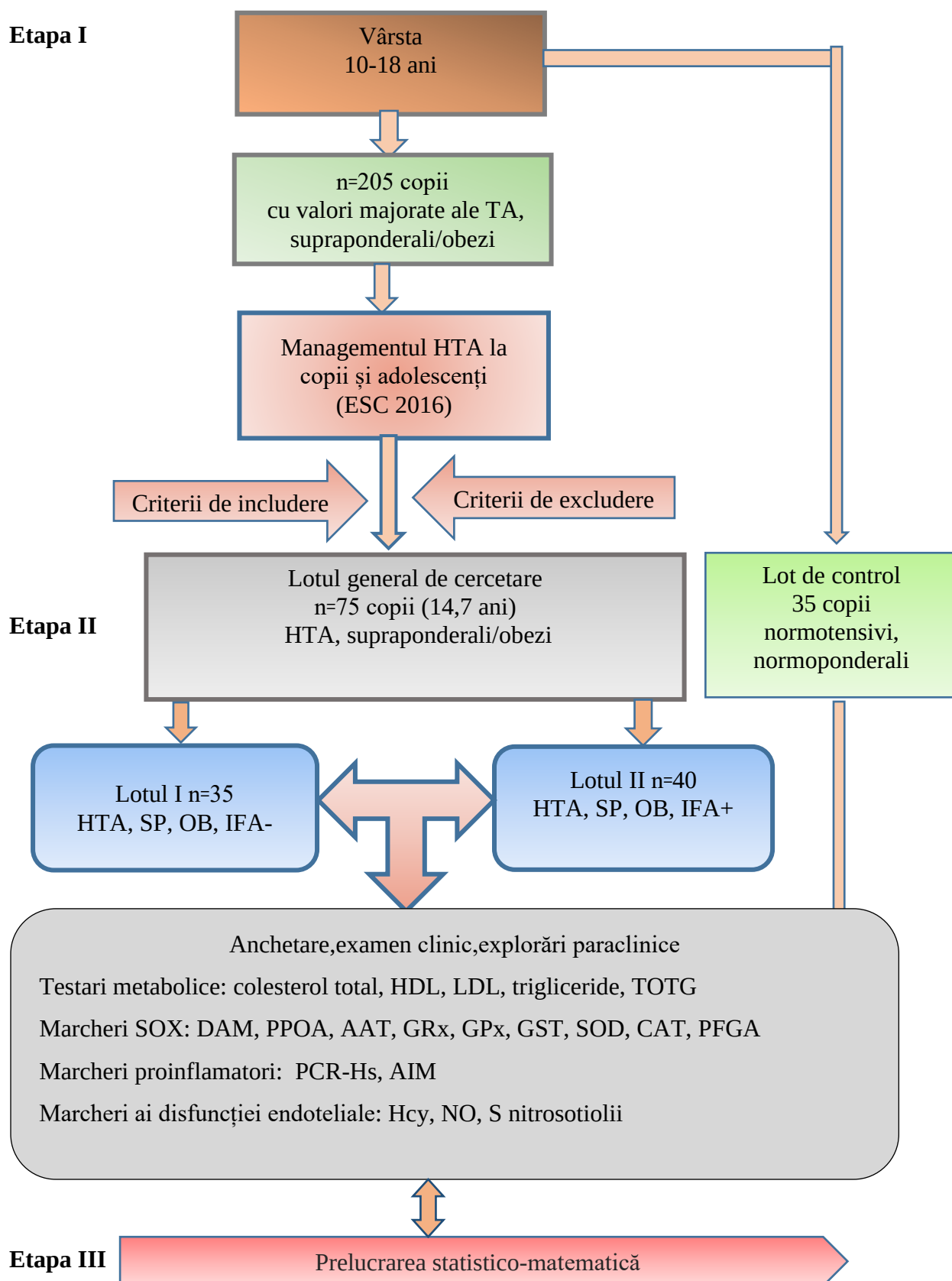


Fig. 2.1 Design-ul cercetării

Repartizarea pacienților incluși în cercetare în funcție de sex a evidențiat faptul că, 66,4% au fost băieți și doar 33,6% au constituit fetele (Figura 2.2).

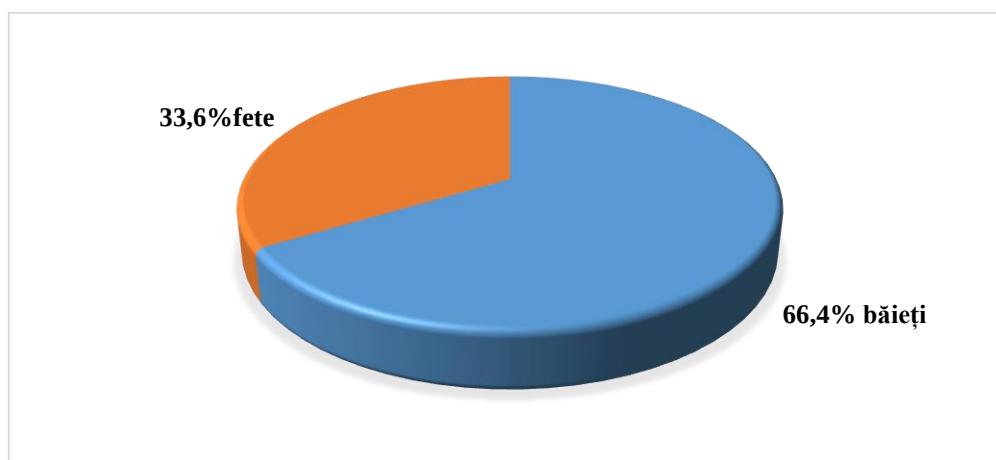


Fig.2.2. Repartizarea lotului general de cercetare în funcție de sex

Evaluarea parametrilor de vârstă la copiii incluși în cercetare a determinat că, vârsta medie în lotul celor HTA, supraponderali, obezi a fost de $14,7 \pm 0,21$ ani, iar copiii din lotul de control au avut o vârstă medie de $14,6 \pm 0,34$ ani (tabelul 2.1).

Tabelul 2.1 Caracteristica lotului general în funcție de vârstă

vârsta pacienților	Lotul general HTA, supraponderali, obezi			Lot de control normotensivi, normoponderali			p
	N	M	m	N	M	m	
	75	14,7	0,21	35	14,6	0,34	
							>0,05

Din totalul copiilor evaluați, o durată a maladiei între 1-3 luni s-a constatat la 30 copii (40%), între 4-6 luni s-a determinat la 22 (29,3%) de copii, de 7-12 luni a fost apreciată la 16 copii (21,3%), iar o durată mai mare de 12 luni s-a determinat la 7 copii și a constituit 9,3% cazuri (tabelul 2.2).

Tabelul 2.2 Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de durata maladiei

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) la 47 din copii (62,7%) a fost determinată HTA gr. I, iar 28 din copii (37,3%) au avut HTA gr. II (tabelul 2.3).

Tabelul 2.3 Caracteristica lotului general de studiu în funcție de severitatea maladiei

Severitatea maladiei	N absolut	Pondere (%)
HTA gradul I	47	62,7
HTA gradul II	28	37,3

Caracteristica medico-socială a familiei copilului

Analiza locului de coabitare a pacienților a evidențiat că, majoritatea copiilor au parvenit din zona urbană și au constituit 68% din totalul pacienților, vizavi de 32% de copii care locuiesc în zona rurală. (Figura 2.3) .

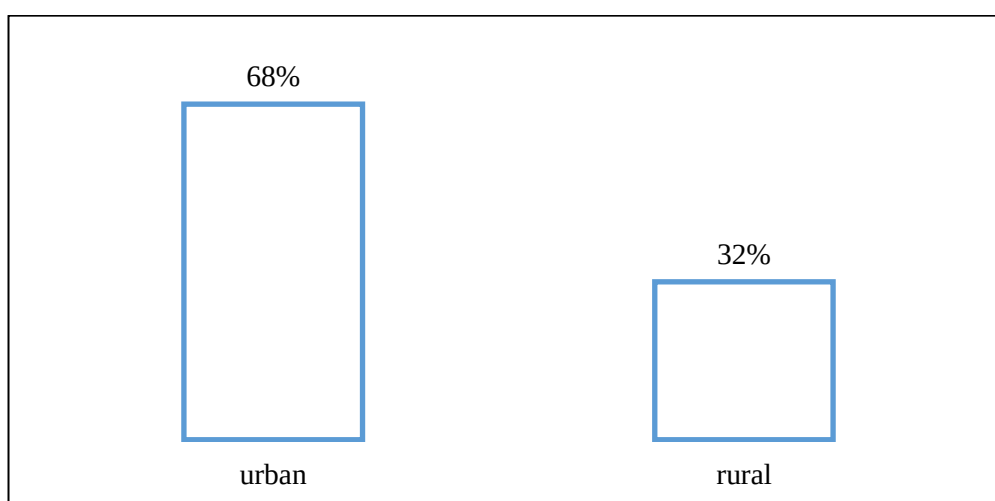


Fig. 2.3. Repartizarea lotului general în funcție de locul de trai

Cât privește vârsta părinților s-a determinat că, tații s-au încadrat într-o vârstă medie de 43,08 ani, iar vârsta medie a mamelor a fost de 41,31 ani (Figura 2.4).

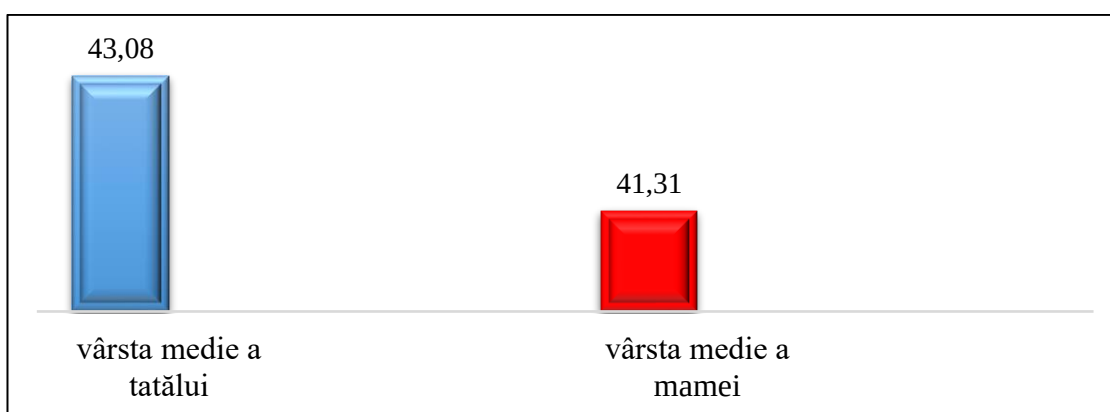


Fig. 2.4. Repartizarea lotului general în funcție de vârsta medie a părinților

Familia completă joacă un rol semnificativ în dezvoltarea, motivarea și conturarea personalității unui copil. Cercetările de domeniu demonstrează că, mediul familial oferă siguranță, pentru o dezvoltare fizică și intelectuală normală și echilibrată. Analizând acest compartiment la

copiii din cercetare am obținut că: 60 de copii (80%) provin din familii complete, 11 (14,7%) copii sunt în grija unui singur părinte, locuiesc cu bunicii 3 copii (4%), iar 1 (1,3%) copil locuiește cu alt membru al familiei (tabelul 2.4).

Tabelul 2.4 Caracteristica lotului general în funcție de mediul familial al copilului

Mediul familial	Numărul absolut	Pondere (%)
Familie completă	60	80,0
Părinți divorțați	11	14,7
Locuiește cu bunicii	3	4,0
Locuiește cu alt membru al familiei	1	1,3

Totodata, pacienții au fost întrebați despre prezența conflictelor în cadrul familiei, la care am obținut următoarele răspunsuri: climat familial satisfăcător 50 (66,7%) cazuri, conflicte frecvente între părinți au confirmat 16 (21,3%) copii, conflicte sistematice părinte copil -7 (9,3%) copii, conflicte atât între părinți cât și părinte- copil au relatat 2 copii (2,7%) (tabelul 2.5).

Tabelul 2.5 Caracteristica lotului general în funcție de climatul psihologic în familie

Climat psihologic în familie		Număr absolut	Pondere (%)
	satisfăcător	50	66,7
	conflicte între părinți	16	21,3
	conflicte părinte-copil	7	9,3
	conflicte între părinți+ conflicte părinte-copil	2	2,7

Investigarea nivelului de studii al părinților a dovedit prezența studiilor superioare la 19 tați (25,7%), iar 55 (74,3%) dintre ei au confirmat absolvirea instituțiilor medii de învățământ. Cât privește mamele: studii superioare au afirmat 23 (30,7%) mame, studii medii 51 (68%), iar fără studii 1 mamă, ceea ce a constituit 1,3% dintre cazuri (tabelul 2.6). La întrebarea cu privire la ocuparea în câmpul muncii, 2 (2,7%) dintre tați au declarat că nu sunt angajați în câmpul muncii, 48 de tați (64%) lucrează în calitate de muncitor, iar 25 (33,3%) din ei au o muncă intelectuală. Rezultatul interviuării mamelor a evidențiat faptul că 5 (6,7%) dintre ele nu lucrează, 39 (52%) de mame lucrează în calitate de muncitoare, iar 31(41,3%) au un loc de muncă intelectual (Figura 2.5).

Tabelul 2.6. Caracteristica lotului general în funcție de nivelul de studiu al părinților

Nivelul de studii a părinților		Numărul absolut	Pondere (%)
Nivelul de studii al tatălui	studii medii	55	74,3
	studii superioare	19	25,7
Nivelul de studii al mamei	fara studii	1	1,3
	studii medii	51	68,0
	studii superioare	23	30,7

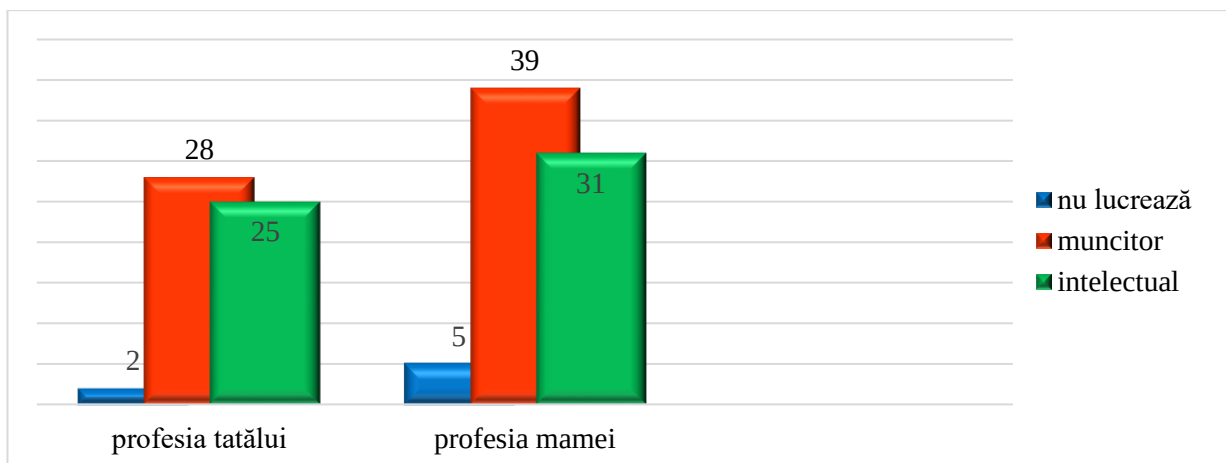


Fig. 2.5. Repartizarea lotului general în funcție de profesia părinților

Cât privește prezența diverselor nocivități în familiile investigate am constatat că, 61,3% (46) dintre tați sunt fumători activi, consumând cel puțin un pachet de țigări pe zi. Cu referire la utilizarea alcoolului, doar doi dintre tați (2,7%) au recunoscut că fac abuz de alcool (tabelul 2.7).

Tabelul 2.7. Caracteristica lotului general în funcție de prezența nocivităților în familie

Nocivități în familie		Numărul absolut	Ponderea (%)
Fumează	nimeni	26	34,7
	mama	1	1,3
	tata	46	61,3
	mama, tata	2	2,7
Abuz de alcool	nimeni	73	97,3
	tata	2	2,7

Particularitățile de dezvoltare în primul an de viață.

Termenul nașterii este un indicator important al sănătății copilului și reprezintă un factor de risc în dezvoltarea ulterioară a patologiei cardiovasculare. Analiza datelor obținute ce se referă la termenul nașterii a arătat că, 41,3% dintre copii s-au născut prematur, 53,3% s-au născut la termen și doar 5,3% sau născut suprapurtați (Figura 2.6).

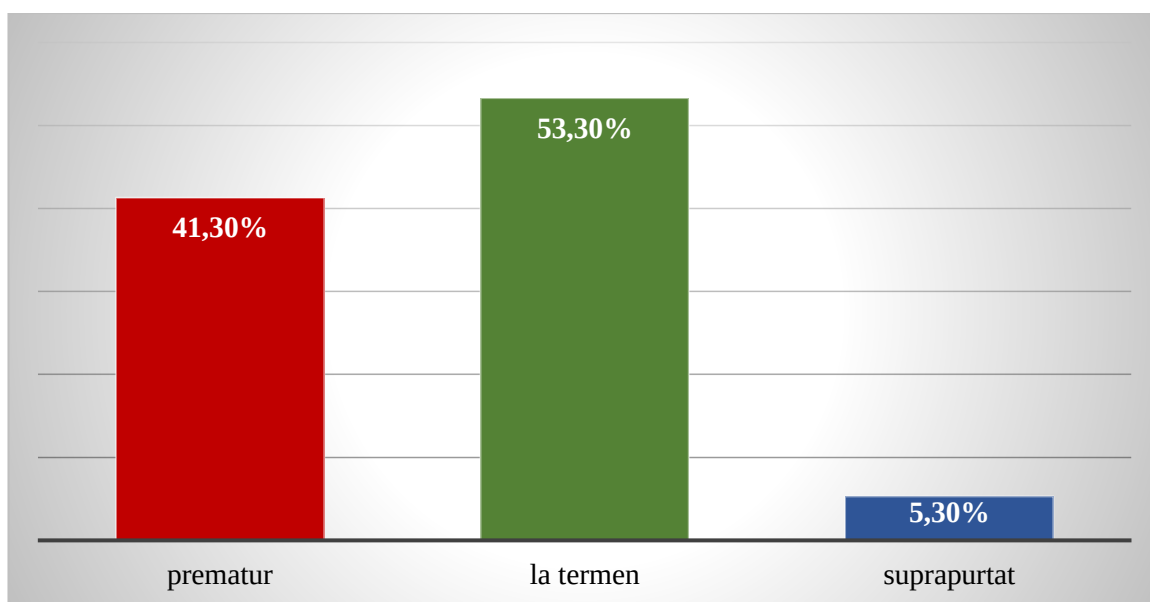


Fig. 2.6. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de termenul nașterii

Majoritatea copiilor din cercetare au avut o greutate la naștere încadrată în limitele normalului și au constituit 74,7% dintre aceștea, însă, 25,3% dintre copiii cercetați s-au născut cu o greutate mai mică de 2500 grame (Figura 2.7).

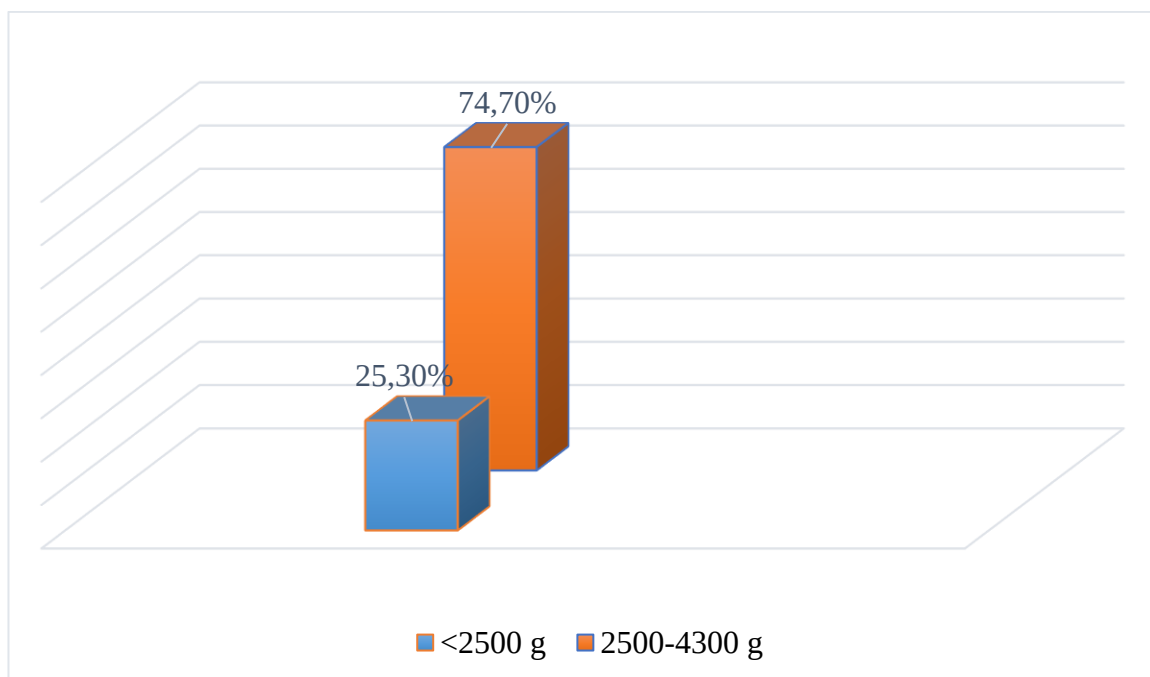


Fig.2.7. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de greutatea la naștere

Cu referire la tipul alimentației în primul an de viață, am constatat că, 44% din copii au beneficiat de alimentație la sân, 44% au fost alimentați mixt, iar 12% au avut o alimentație artificială (Figura 2.8).

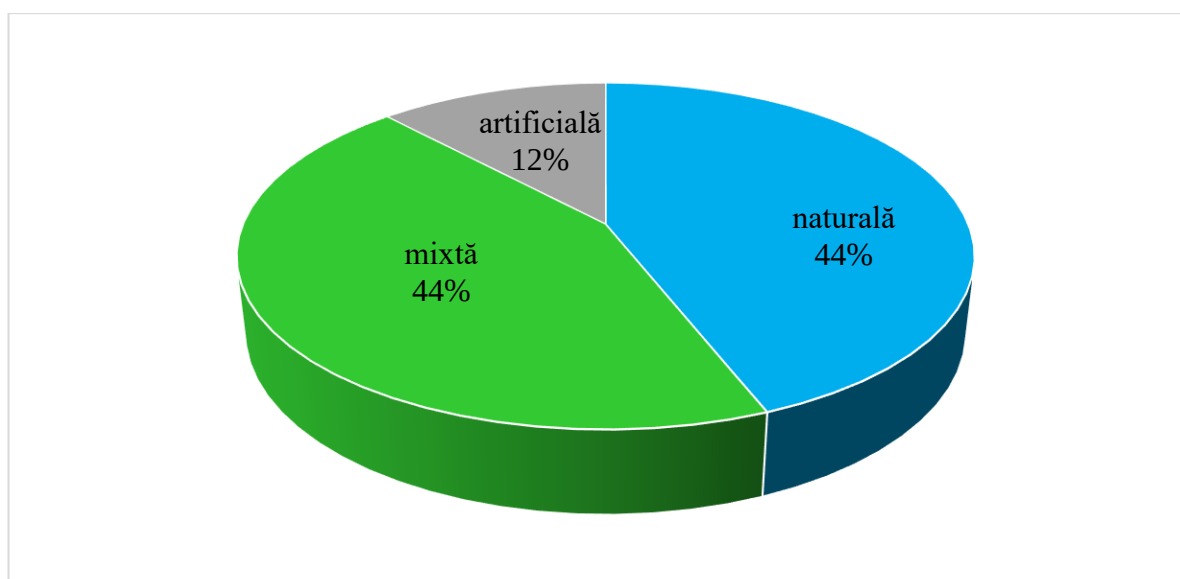


Fig. 2.8. Caracteristica lotului general de studiu în funcție de tipul alimentației

Analiza duratei alimentației naturale (alimentația la sân) în funcție de masa la naștere, a evidențiat că, alimentați < 3 luni au fost 16 (82,2%) copii născuți cu greutatea mai mică de 2500 gr. și 20 (35,7%) copii cu masa normală la naștere. S-a alimentat natural cu o durată de 3-6 luni, 1(5,3%) copil cu masa mai mică de 2500 gr. și 29 (51,8%) copii cu masă normală. Totodată, alimentați mai mult de 6 luni au fost 2 (10,5%) copii din cei cu masa mică la naștere și 7 (12,5%) copii născuți cu masa normală, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,01$) (tabelul 2.8).

Tabelul 2.8. Caracteristica lotului general în funcție de greutatea la naștere și durata alimentației naturale

		Masa la nastere				p
		<2500 gr.		2500 – 4300 gr.		
		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	

Caracteristica preferințelor și regimului alimentar

Un rol important în educația alimentară a unui copil îl au membrii familiei, iar creșterea, dezvoltarea și starea de sănătate a acestuia este atribuită calității și numărului meselor utilizate zilnic. La capitolul frecvenței și preferințelor alimentare al pacienților am determinat că, 2 copii (2,7%) respectă frecvența și calitatea meselor utilizate, 36 de copii (48%) se alimentează de 1-2 ori pe zi, 1 copil (1,3%) preferă produse de fast-food, chipsuri și pesmeți, pe când 36 (48%) dintre cei anchetați, au recunoscut atât numărul redus al meselor utilizate, cât și preferințe în favoarea produselor de fast-food (Figura 2.9).

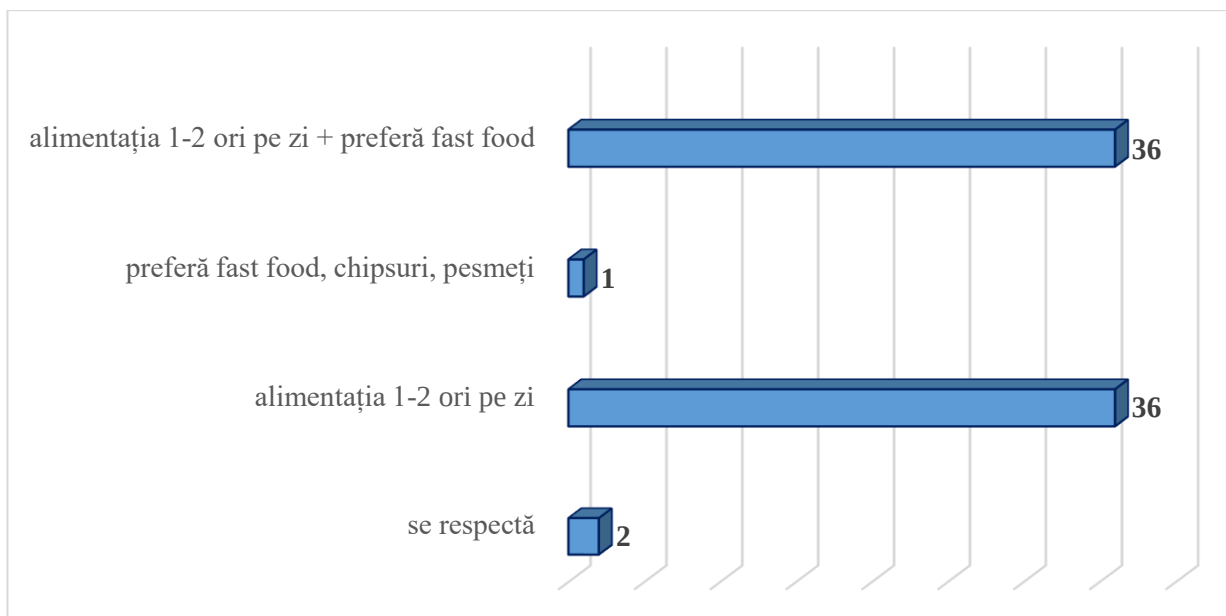


Fig. 2.9. Caracteristica lotului general în funcție de respectarea regimului alimentar

Ancheta preferințelor alimentare ale copiilor cercetați au determinat următoarele: nu consumă pește și produse din pește 35 (46,7%) copii, iar 40 (53,3%) dintre ei utilizează pește 1-2 ori pe săptămână. Fructele și legumele au fost consumate 1-2 ori pe săptămână de către 48 (64%) copii, 3-4 ori pe săptămână de către 26 (34,7%) copii și doar un copil a utilizat fructele și legumele zilnic, ceea ce a constituit 1,3% dintre cei intervievați. Utilizarea în alimentație a cărnii slabe (pui, vită, iepure) cu o frecvență de 1-2 ori pe săptămână a fost relatată de către 61 (81,3%) copii, iar 12 (16%) copii utilizează acest produs 3-4 ori pe săptămână. Doar un copil (1,3%) a afirmat consum zilnic al cărnii, în timp ce 1 copil a recunoscut excluderea acestui produs din preferințele sale alimentare. Cât privește consumul cerealelor (terci din grâu, porumb, orez, hrișcă) am determinat că, 21 de copii (28%) le consideră ca fiind neatrăgătoare (insipide, negustoase) și nu le utilizează în alimentație, 48 din copii (64%) le consumă 1-2 ori pe săptămână și doar 6 (8%) copii le folosesc 3-4 ori pe săptămână. La capitolul consumului a celor mai frecvente produse acidolactice (brânză, chefir, iaurt, smântână) nu le folosesc 15 copii (20%), le consumă 1-2 ori pe săptămână 49 de copii (65,3%), și doar 11 dintre cei anchetați (14,7%) au relatat un consum de 3-4 ori pe săptămână (Figura 2.10).

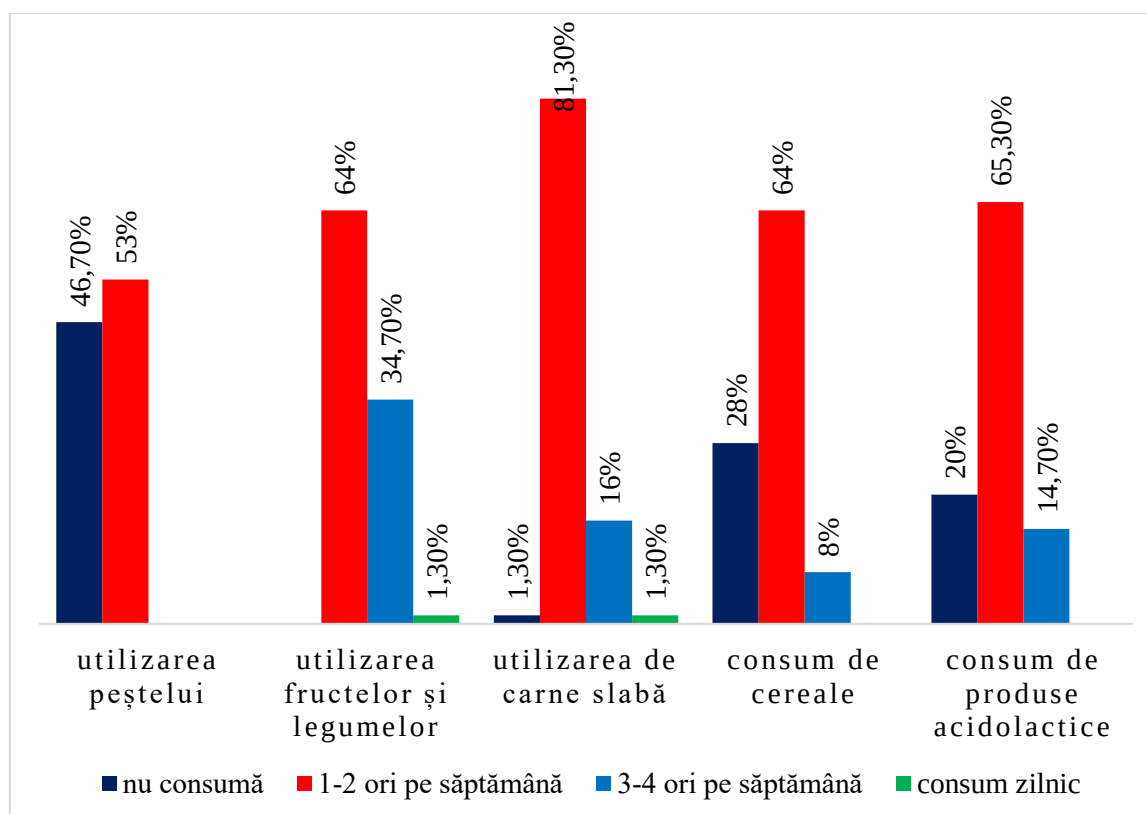


Fig. 2.10. Caracteristica lotului general în funcție de preferințele alimentare

Datele cu referire la utilizarea sării de bucătărie în alimentele pregătite s-au repartizat astfel: 17 (22,7%) din copii mănâncă puțin sărat, 56 (74,7%) copii preferă bucatele moderat sărate, iar 2 (2,7%) din ei mănâncă sărat.

Bucatele fără grăsimi sunt utilizate de către 1 copil (1,3%), preferințe în favoarea grăsimilor vegetale au fost menționate de către 8 (10,7%) copii, majoritatea însă, 66 (88%) copii, preferă grăsimile de tip animalier. Alimente puțin grase le preferă 13 (17,3%) copii, moderat grase 59 copii (78,7%), iar cele grase le preferă 2 copii (2,7%). Frecvența consumului de grăsimi a evidențiat faptul că, utilizează grăsimi de 1-2 ori pe săptămână 38 (50,7%) copii, de 3-4 ori pe săptămână 36 copii (48%), iar consum zilnic a fost menționat de către 1 copil (1,3%).

Majoritatea dintre copiii intervievați - 40 (53,3%) întrebuințează produse de patiserie, dulciuri și produse făinoase, iar 24 (32%) din ei utilizează produse făinoase 1-2 ori pe săptămână. Totodată, a câte 4 copii (5,3%) nu dau preferință produselor făinoase și dulciurilor (tabelul 2.9).

Tabelul 2.9. Caracteristica lotului general în funcție de utilizarea tipului de alimente

	Tipurile de alimente	Numărul absolut	Ponderea (%)
consumul de sare în familie	puțin sărat	17	22,7
	moderat sărat	56	74,7
	sărat	2	2,7
consumul de grăsimi în familie	fără grăsimi	1	1,3
	preferă grăsimi vegetale	8	10,7
	preferă grăsimi animaliere	66	88
	preferă mâncare puțin grasă	13	17,3
	moderat grasă	59	78,7
	grasă	2	2,7
	1-2 ori pe săptămână	38	50,7
	3-4 ori pe săptămână	36	48
	consum zilnic	1	1,3
consum de glucide	nu preferă bucate dulci	4	5,3
	nu preferă produse făinoase	4	5,3
	1-2 ori pe săptămână dulciurilor	1	1,3
	1-2 ori pe săptămână produse făinoase	24	32
	1-2 ori pe săptămână de dulciurilor și făinoase	40	53,3
	consum zilnic a produselor făinoase	1	1,3
	consum zilnic a dulciurilor și făinoaselor	1	1,3

Caracteristica consumului de băuturi alcoolice

Cercetările ultimilor ani redau o creștere îngrijorătoare a consumului de alcool în rândul copiilor și adolescenților, motivul incriminat fiind dorința de experimentare, conflicte cu părinții, influența mediului social, cu impact negativ pe termen lung asupra sănătății copilului. Băuturile alcoolice reprezintă o sursă de radicali liberi, produc hipoglicemie, majorarea acidului uric, creșterea excesului ponderal etc.

Pacienții intervievați de noi au recunoscut utilizarea acestuia, iar în funcție de tipurile și frecvența utilizării băuturilor alcoolice răspunsurile s-au repartizat astfel: toți pacienții (100%) au negat utilizarea băuturilor tari (vodcă, cogniac). Băuturi de tărie medie (vin, bere) nu consumă 54 copii (72%), 16 copii (21,3%) le utilizează 1-2 ori pe săptămână, iar 4 copii (5,3%) în fiecare weekend. Totodata, consumul băuturilor alcoolice ușoare (tonic, cocktailuri) cu o frecvență de 1-2 ori pe săptămână a fost recunoscut de către 24 copii (32%), iar 7 copii (9,3%) le folosesc în fiecare weekend (tabelul 2.10).

Tabelul 2.10. Caracteristica lotului general în funcție de utilizarea băuturilor alcoolice

Consum de alcool		Numărul absolut	Ponderea (%)
băuturi tari (vodcă, cogniac)	nu	75	100
băuturi de tărie medie (vin)	nu consumă	54	72
	1-2 ori pe lună si mai rar	16	21,3
	fiecare weekend	4	5,3
	mai frecvent de 2 ori pe săptămână	1	1,3
băuturi ușoare (bere, tonic, cocktailuri)	nu consumă	44	58,7
	1-2 ori pe lună si mai rar	24	32
	fiecare weekend	7	9,3

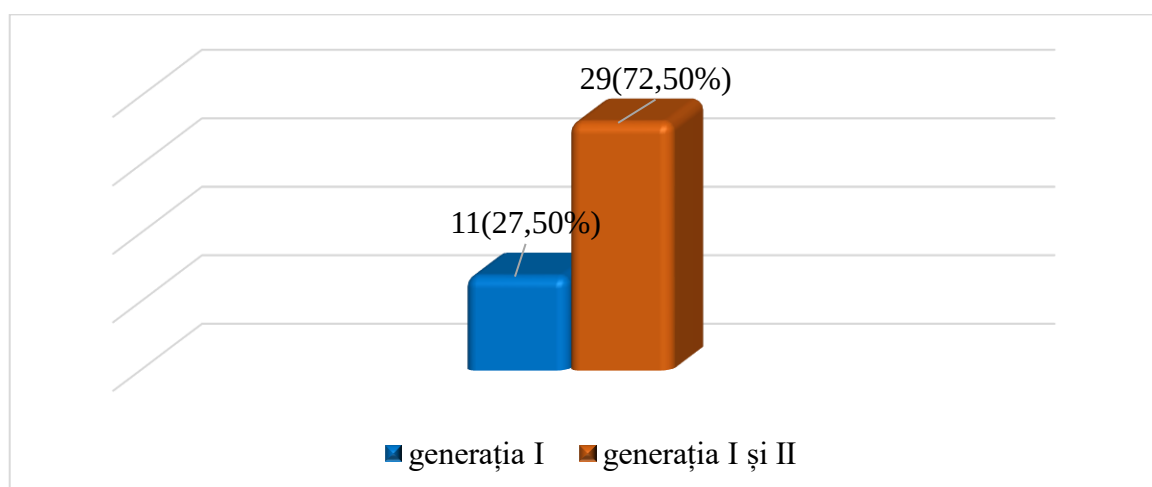
Caracteristica lotului de pacienți cu istoric familial agravat

Din lotul general de cercetare constituit din 75 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, s-a separat lotul copiilor cu istoric familial agravat în număr de 40 cu vârsta medie de $14,6 \pm 0,29$ ani. În funcție de sex lotul s-a repartizat: 28 (70%) băieți și 12 (30%) fete. Selectarea pacienților în lot, a fost efectuată luând în considerare prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară la rudele de generația I cu vârsta de până la 45 ani (Tabelul 2.11).

Tabelul 2.11 Prezentarea lotului cu istoric familial agravat în funcție de vârsta părinților

Vârsta (ani)		M	m
	mamei	40,23	0,65
	tatălui	42,03	0,58

Prezența istoricului familial agravat la rudele de generația I a fost determinată la 11 (27,5%) dintre pacienți, iar 29 (72,5%) din ei, au fost stabiliți cu un istoric familial agravat în două generații de rudenie (Figura 2.11).

**Fig. 2.11. Prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară**

Utilizând metoda anchetării, au fost selectate date cu referire la istoricul familial agravat prin: hipertensiune arterială (HTA), obezitate, accident vascular cerebral (AVC), infarct miocardic (IM) și diabet zaharat (DZ).

Un istoric familial agravat, prin HTA la rudele de generația I pe linia paternă, a fost stabilit la 28 (70%) de copii, pe linia maternă s-a constatat la 8 (20%) copii, iar pe ambele linii la 4 (10%) copii. Cât privește obezitatea, am constatat prezența eredocolaterală a acesteea la 10 (25%) copii pe linia mamei, la 8 (20%) copii pe linia tatălui și la 5 (12,5%) copii pe ambele linii. Diabet zaharat (DZ) au avut doar 4 (10%) dintre tați și 3 (7,5%) mame ale copiilor incluși în cercetare (tabelul 2.12.).

Tabelul 2.12. Caracteristica istoricului familial agravat la rudele de generația I

Patologia	Rude de generația I				
		nimeni	tata	mama	ambii părinți
HTA	Numărul absolut	0	28	8	4
	Pondere %	0	70	20	10
Obezitatea	Numărul absolut	17	8	10	5
	Pondere %	42,5	20	25	12,5
AVC	Numărul absolut	38	1	1	0
	Pondere %	95,5	2,5	2,5	0
IM	Numărul absolut	39	1	0	0
	Pondere %	97,5	2,5	0	0
DZ	Numărul absolut	33	4	3	0
	Pondere %	82,5	10	7,5	0

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

Un istoric familial agravat la rudele de generația II pe linia tatălui, prin HTA a fost determinat la 5 (12,5%) bunei, 10 (25%) bunici, iar în 3 (7,5%) cazuri a fost stabilit la ambii bunei. Obezitatea a fost definită la 8 (20%) bunici și doar la 1 (2,5%) bunel, iar AVC au suportat 2 (5%) dintre bunei. Cât privește IM, am stabilit că, 3 (7,5%) din bunei și 1 (2,5%) bunică a suportat această maladie. Diabetul zaharat a fost constatat la 6 (15%) dintre bunici și la 1 (2,5%) bunel (tabelul 2.13).

Tabelul 2.13. Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii paterni

Patologia	Rude de generația II pe linia tatălui				
		nimeni	bunelul	bunica	ambii bunei
HTA	Numărul absolut	22	5	10	3
	Pondere %	55	12,5	25	7,5
Obezitatea	Numărul absolut	31	1	8	0
	Pondere %	77,5	2,5	20	0
AVC	Numărul absolut	38	2	0	0
	Pondere %	95	5	0	0
IM	Numărul absolut	36	3	1	0
	Pondere %	90	7,5	2,5	0
DZ	Numărul absolut	33	1	6	0
	Pondere %	82,5	2,5	15	0

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

Cercetarea anamnesticii familiale agravate, la rudele de generația II din partea mamei, a definit prezența HTA la 3 (7,5%) bunei și la 7 (17,5%) bunici, obezitatea s-a constatat la 4 (10%) bunici și 1 (2,5%) bunel. Deasemenea, un bunel (2,5%) a suportat IM, iar DZ a fost stabilit la 4 (10%) din bunei și doar la 1 (2,5%) bunică (tabelul 2.14).

Tabelul 2.14. Caracteristica istoricului familial agravat la bunicii materni

Patologia	Rude de generația II din partea mamei				
		nimeni	bunelul	bunica	ambii bunei
HTA	Numărul absolut	30	3	7	0
	Pondere %	70,5	7,5	17,5	0
Obezitatea	Numărul absolut	35	1	4	0
	Pondere %	87,5	2,5	10	0
AVC	Numărul absolut	37	1	2	0
	Pondere %	92,5	2,5	5	0
IM	Numărul absolut	39	1	0	0
	Pondere %	97,5	2,5	0	0
DZ	Numărul absolut	35	4	1	0
	Pondere %	87,5	10	2,5	0

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

2.2. Metodologia studiului

Anchetare. Copiii incluși în cercetare au fost intervievați printr-un șir de întrebări, care au avut ca scop evidențierea factorilor de risc perinatali, particularităților preferințelor alimentare și regimului alimentar, nocivităților familiale, prezența istoricului familial agravat prin patologii cardiovasculare.

Aprecierea datelor antropometrice. Prezența excesului ponderal, la copiii incluși în cercetare, a fost determinată utilizând **IMC** (indicele masei corporale). Pentru calcularea IMC, copiii au fost cântăriți cu ajutorul un cântar standartizat, ulterior fiind determinată înălțimea, iar datele au fost introduse în formula: **m (masa)/ h (înălțimea)²**. Gradul excesului ponderal a fost apreciat prin metoda percentilică, conform CDC (Centers for Diseases Control and Prevention USA), luând în calcul vârsta și sexul copilului. Au fost considerați supraponderali copiii cu un IMC între percentila 85-95, iar obezitate s-a considerat a fi un IMC între percentila 95-99 (Figura 2.12).

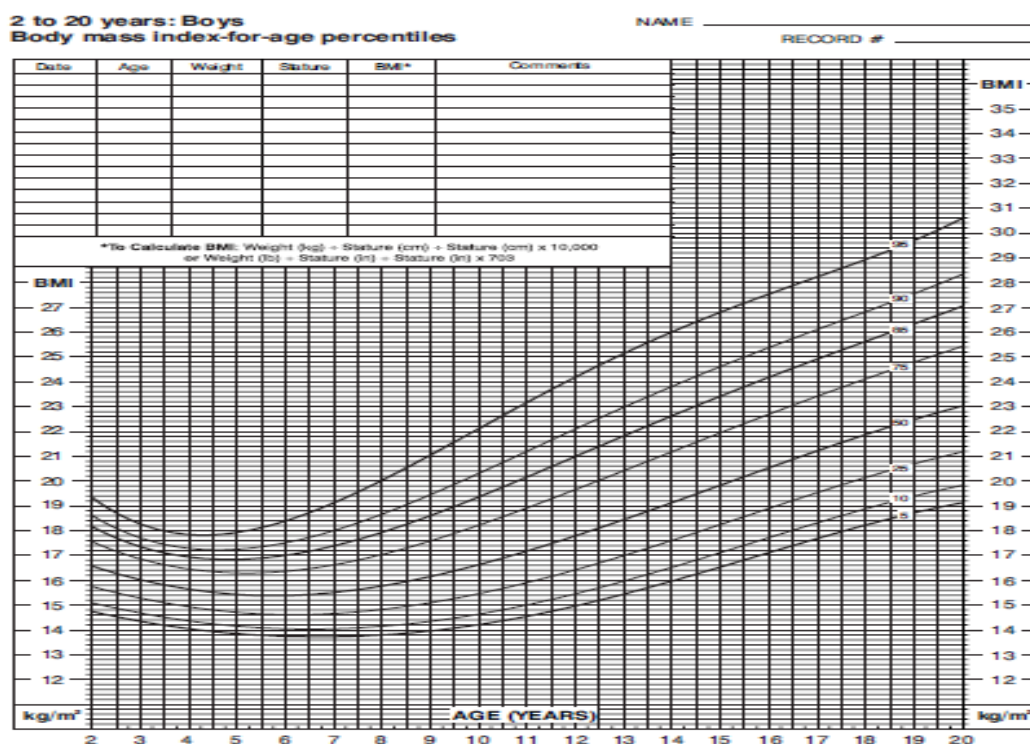


Fig. 2.12 Aprecierea IMC prin metoda percentilică

Evaluarea indicilor hemodinamici. Determinarea valorilor tensionale (TAS, TAD) au fost efectuate cu utilizarea unui sfigmomanometru metrologat. Copiilor li s-au efectuat 3 determinări tensionale, cu interval de 5 minute în poziția clinostatică, după 5-15 minute de repaus. Diagnosticul și gradul hipertensiunii arteriale a fost stabilit conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de HTA la copii și adolescenți (tabelul 2.15.) [35].

Tabelul 2.15. Clasificarea HTA la copii și adolescenți (ESC 2016)

Categorie	0-15 ani (TAS/TAD)	>16 ani (TAS/TAD)
Normală	< pct 90	130/85
Normal-înalță	$\geq$ pct90 < pct95	130-139/ 85-89
Hipertensiune	$\geq$ pct95	$\geq$ 140/90
HTA stadiul I	pct 95-99 +5mm/Hg.	140-159/ 90-99
HTA stadiul II	pct 99+5mm/Hg	160-179/ 100-109
HSI (hipertensiune sistolică izolată)	TAS $\geq$ pct 95 si TAD< pct 90	$\geq$ 140 < 90

Diagnosticul de HTA a fost confirmat utilizând metoda Monitorizării Ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA) cu ajutorul aparatului „*Travel Press*” ATESMEDICA SOFT (Italia). Masurările TA s-au efectuat la fiecare 15 minute ziua și la fiecare 30 minute în perioada nocturnă. În urma protocolului obținut au fost analizați următorii parametri: media TAS și TAD/24 ore, media TAS și TAD/zi, media TAS și TAD/noapte, TAS maximă înregistrată, TAD maximă înregistrată.

Metode de laborator. Parametrii biochimici au fost apreciați în laboratorul clinic al IMSP SCMC „V. Ignatenco,, și laboratorul „ Synevo,,. Copiilor li s-a prelevat sânge venos din vena cubitală în primele ore ale dimineții pe nemâncate. Testul oral de toleranță la glucoză a fost realizat prin aprecierea nivelului seric al glucozei a jeun, peste o oră și peste 2 ore după administrarea a 1,7g/kg de glucoză (maximal 75g), utilizând metoda spectrofotometriei enzimatic. Parametrii metabolismului lipidic (C-T, HDL-C, LDL-C, TG) au fost determinați prin aceeași metodă. Nivele majorate ale C-T s-au determinat ca parametrii $\geq 5,2$ mmol/l, LDL-C $\geq 3,36$ mmol/l, TG serice > de 1,7 mmol/l, nivel redus de HDL-C ca < de 1,3 mmol/l.

Parametrii sistemului antioxidant, sistemului prooxidant, activitatea antioxidantă totală au fost apreciați în cadrul Catedrei medicină de laborator al USMF „ Nicolae Testemițanu,,.

Sistemul antioxidant enzimatic. Superoxid dismutaza (**SOD**), Glutation peroxidaza (**GPx**), Glutation reductaza (**GRx**), Glutation S transferaza (**GST**) au fost determinate prin metoda imunoenzimatică; Catalaza (**CAT**) și **S-nitrosotiolii** plasmatici au fost apreciați prin metoda spectrofotometrică cu utilizarea reactivului Griess. **Activitatea antioxidantă totală**-se bazează pe inhibiția oxidării ascorbat și s-a evaluat prin metoda colorimetrică.

Determinarea radicalilor liberi. Dialdehidamalonice (**DAM**)-reprezintă produsul final al peroxidării lipidice, formează cu acidul tiobarbituric un complex trimetinic colorat, intensitatea

căruia este direct proporțională cu concentrația DAM în proba cercetată și a fost determinată prin metoda spectrofotometrică. Producții proteice de oxidare avansată (**PPOA**) -sunt biomarkeri noi de deteriorare oxidativă a proteinelor și o nouă clasă de mediatori ai inflamației. PPOA pot avansa stresul oxidativ și inflamația. Aceștea au fost apreciați prin utilizarea reagenților de PBS (tampon de fosfat salin 0,1M, pH7,4), soluție de acid acetic 10%, soluție 1,16 M de iodură de potasiu (KJ), soluție standard de cloramină 0,1 mM/l. În godeurile microplăcii (96 godeuri) se toarnă 200 ml ser sanguin diluat 1:5, ulterior fiind măsurată absorbanta la 340 nm față de proba blank. Calculul se efectuează după curba de calibrare construită în baza diluțiilor a soluțiilor standard de cloramină-T (0-100μmol/l). Concentrația serică a produșilor finali de glicare avansată (**PFGA**) s-a efectuat conform metodologiei descrise de către Makita Z, et al [205].

Biomarkeri al disfuncției endoteliale. Homocisteina a fost determinată prin metoda cromatografiei lichidiene de înaltă performanță cu schimb de ioni (AAA 339 M) în cadrul Laboratorului de Sanodiagnosticare și Sanoprognosticare al Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al A.Ș.M. Anterior recoltării sângelui cu 3 zile, pacienții au exclus din alimentație proteine și utilizarea oricăror medicamente. Sângele a fost recoltat într-o eprubetă cu conservant (acid etilendiaminotetraacetic), iar imediat postrecoltare, acesta a fost supus centrifugării. Serul sangvin obținut, a fost plasat în frigider la temperatura de +4⁰ C. Drept valori normale ale homocisteinei au fost considerate limitele de 4-9 μmol/L (NHANES III) [191]. **NO**- a fost apreciat prin metoda colorimetrică prin dozarea ionului de nitrit utilizând reactivul Griess. Cantitatea de nitrit a fost calculat în μmol după graficul de calibrare, care se construiește cu soluția de NaNO₂. Concentrația minimă depistată în probă constituie 1,7 μmol, fiind considerată o metodă de înaltă sensibilitate.

Marcherii proinflamatorii: PCR-hs a fost determinată prin metoda latex-imunoturbidimetrie, iar Albumina ischemic modificată (**AIM**) a fost stabilită prin metoda spectrofotometrică.

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală, cu obținerea în forma scrisă, a consimțământului părinților și copiilor, pentru participarea în studiu.

Metoda de prelucrare statistică. Rezultatele cercetării au fost supuse unei analize statistice și au fost realizate cu sprijinul secției de informatică a Institutului Cardiologic. Datele investigațiilor au fost prelucrate computerizat prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Parametrii calitativi au fost prezentați prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul „χ²”. Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile a 2 grupe s-a utilizat testul Student. Veridicitatea

deosebirilor de rată dintre două loturi s-a estimat utilizând criteriul U-Fischer. Gradul de interacțiune dintre factori și ponderea procentuală a acestora s-a determinat prin analiza variațională (ANOVA), iar probabilitatea de eroare mai mică de 5% ($p < 0.05$) a fost considerată prag de semnificație. Deasemenea a fost apreciat coeficientul de determinare după formula $D = r^2 \times 100$ unde: D =Coeficient de determinare; r =Coeficient de corelație. Criteriile de analiză a coeficientului de determinare au fost:

0,0-0,3- corelație slabă

0,3-0,7- corelație medie

>0,7 – corelație puternică.

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. A fost definitivată o cercetare de tip caz control care, a inclus 75 de copii cu hipertensiune arterială și exces ponderal cu vârsta între 10 și 18 ani. Din copiii incluși în cercetare 40 (53,3%), au fost stabiliți cu un istoric familial agravat la rudele de generația I cu vârsta de până la 45 ani. Un istoric familial agravat la rudele de generația I a fost înregistrat în 27,5% cazuri, iar la rudele de generația I și II în 75% de cazuri.
2. Prin intermediul unui chestionar desfășurat, hipertensiunea arterială a fost stabilită la 70% din tați și la 20% din mame, bunei pe linia paternă au suferit de această maladie în 55%, iar bunicile pe linia maternă în 17,5% cazuri. Obezitatea a fost constatată la 25% din mame și la 20% bunici pe linia paternă. Concomitent, diabetul zaharat s-a înregistrat în a câte 10% la tați și bunei pe linia paternă, iar infarct miocardic au suportat 7,5% dintre bunei pe linia maternă.
3. Platforma de examinare a pacienților din studiu a inclus anchetarea, examenul clinic și paraclinic, deasemenea și prelucrarea statistico- matematică.
4. Determinarea la copiii din cercetare a unui statut socio-economic nefavorabil în combinație cu expunerea repetată la factorii psiho-emoționali negativi nu exclude suprasolicitarea cronică a sistemului simpato-adrenal, care reprezintă o veriga patogenică importantă în dezvoltarea hipertensiunii arteriale.
5. Prezența modificărilor de stres oxidativ a fost stabilită prin aprecierea markerilor sistemului prooxidant și antioxidant, precum și a activității antioxidante totale, iar reformarea la nivel endotelial s-a determinat prin aprecierea nivelului seric de homocisteină și oxid nitric.

3. EVALUAREA PARAMETRIILOR DE STRES OXIDATIV ȘI A FACTORILOR DE RISC MODIFICABILI CU INFLUENȚĂ ASUPRA SISTEMULUI REDOX LA COPIII HIPERTENSIVI, SUPRAPONDERALI ȘI OBEZI

3.1 Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare

Grupul general, constituit din 75 de pacienți hipertensivi, supraponderali și obezi, a fost divizat în două loturi de cercetare în funcție de prezența istoricului familial agravat prin patologie cardiovasculară: Lotul I-35 de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-, (vârsta medie $14,83 \pm 0,3$ ani), dintre ei băieți 22 (62,9%) și fete 13 (37,1%). Lotul II-40 copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ (vârsta medie $14,6 \pm 0,3$ ani), inclusiv 28 (70%) băieți și 12 (30%) fete. Loturile de cercetare nu s-au deosebit statistic la capitolul vârstă și sex ($p > 0,05$) (tabelul 3.1.) (Figura 3.1).

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

	Lotul I HTA, supraponderali, obezi, IFA-			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+			p
	N	M	m	N	M	m	$p > 0,05$
Vârsta pacientului	35	14,8	0,3	40	14,6	0,3	

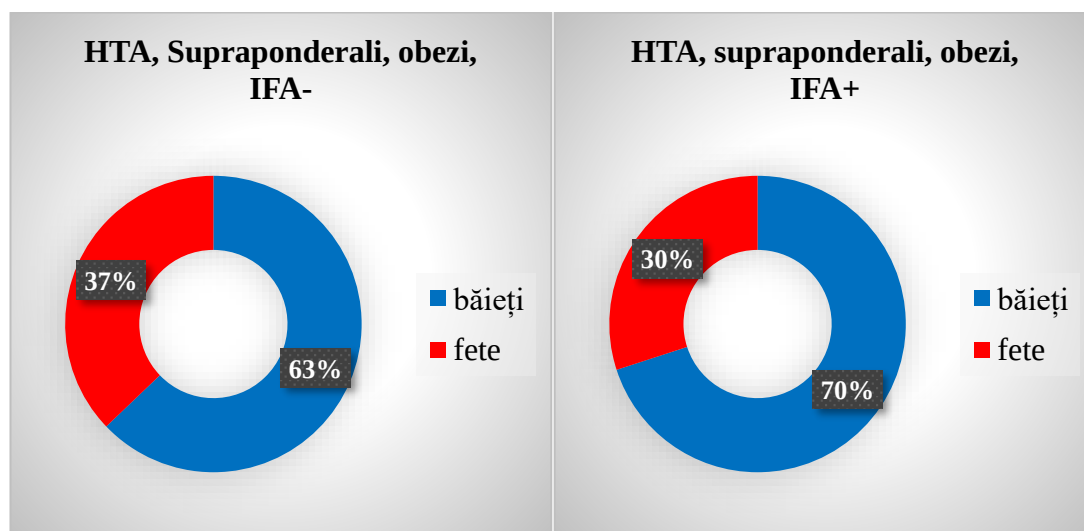


Fig . 3.1. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de sex

Notă: $\chi^2=0,625$; $p > 0,05$

Evaluarea duratei apariției hipertensiunii arteriale în loturile de cercetare a evidențiat că, durata maladiei în intervalul de 0-3 luni a fost determinată la 13 (37,1%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- și la 17 (42,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+. O durată a maladiei de 4-6 luni a fost stabilită la 11 (31,4%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- și la 11 (27,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+. În ceea ce privește

durata maladiei de 7-12 luni, aceasta a fost confirmată la 7 (20%) copii din lotul IFA- și la 9 (22,5%) copii din lotul IFA+. O perioadă a bolii >12 luni s-a constatat la 4 (11,4%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- și 3 (7,5%) pacienți hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ (tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata maladiei

Durata maladiei (luni)	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- (N=35)		Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=40)		χ^2	p
	N	%	N	%		
0-3 luni	13	37,1	17	42,5	0,596	>0.05
4-6 luni	11	31,4	11	27,5		
7-12 luni	7	20,0	9	22,5		
> 12 luni	4	11,4	3	7,5		

3.2 Evaluarea influenței factorilor de risc postnatali

Studiile epidemiologice, în ultimile decenii, au stabilit rolul prematurității și greutateii la naștere asupra programării hipertensiunii arteriale la vârsta de adult.

În cercetarea noastră o pondere mai mare de prematuri a fost determinată în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+(42,5%), comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-(40%). Cei născuți la termen au constituit 52,5% din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 54,3% din cei HTA, supraponderali, obezi, IFA-. Suprapurtați s-au născut 5% din copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 5,7% de copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (χ^2 1,289; $p > 0,05$) (Figura 3.2).

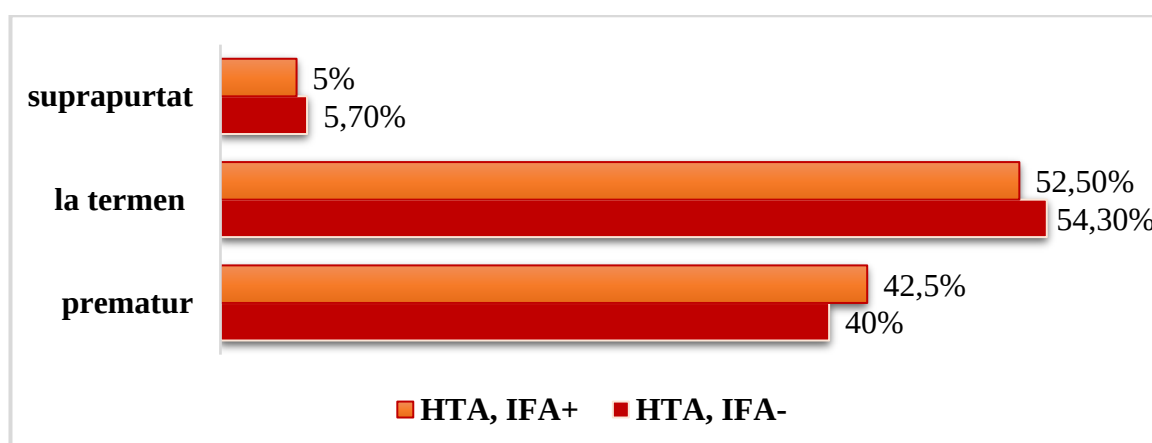


Fig. 3.2. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de termenul nașterii

Notă: prematur ≤ 37 săptămâni; la termen 38-41 săptămâni; suprapurtat >42 săptămâni

Greutatea mică la naștere de asemenea, s-a constatat a fi un factor important în sănătatea cardiovasculară de viitor a copilului. O greutate la naștere < 2500 gr. a fost stabilită la 8 (20%)

copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și la 11 (31,4%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Totodată, o masă ponderală la naștere în limitele normalului (2500-4300gr.) au avut 32 (80%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 24 (68,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- ($p>0,05$) (Figura 3.3).

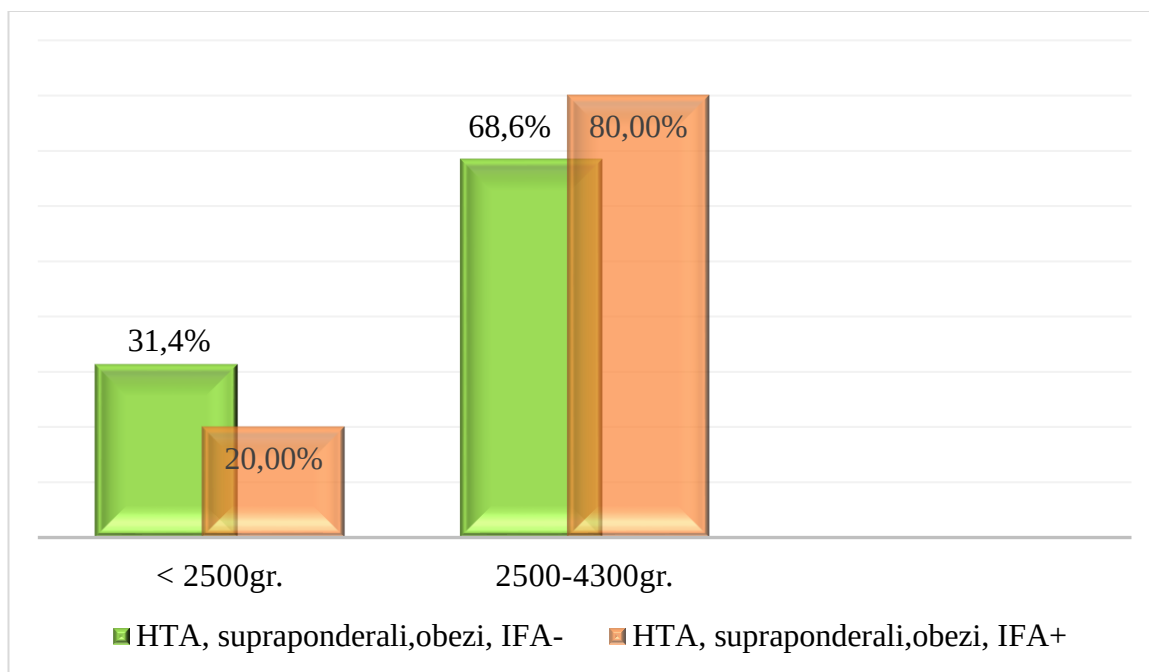


Fig. 3.3. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de greutatea la naștere

Alimentația naturală este un factor important de protecție împotriva hipertensiunii, dislipidemiei și obezității în timpul copilăriei și adolescenței, iar OMS promovează alimentația exclusivă la sân cel puțin primele 6 luni de viață. În cercetarea noastră, au beneficiat de alimentație naturală doar 16 (40%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 17 (48,6%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Evaluarea duratei alimentației naturale a desemnat că, au fost alimentați la sân < 3 luni 19 (47,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 17 (48,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Au fost alimentați la sân în decurs de 3-6 luni – 16 (40%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 14 (40%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. De o alimentație naturală mai mare de 6 luni au beneficiat doar 5 (12,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 4 (11,4%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (χ^2 0,022; $p>0,05$) (tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata alimentației naturale

Durata alimentației naturale	Lotul I HTA, supraponderali, obezi, IFA- (N=35)		Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=40)		χ^2	p
	N	%	N	%		
0 - 3 luni	17	48,6	19	47,5	0,022	>0.05
3 - 6 luni	14	40,0	16	40,0		
>6 luni	4	11,4	5	12,5		

Alimentați mixt (alăptarea la sân + amestecuri adaptate) au fost 18 (45%) dintre copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 15 (42,9%) copii HTA, supraponderali, obezi, IFA-. La alimentație artificială au fost 6 (15%) din copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și doar 3 (8,6%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (χ^2 0,974; $p>0,05$) (Figura 3.4).

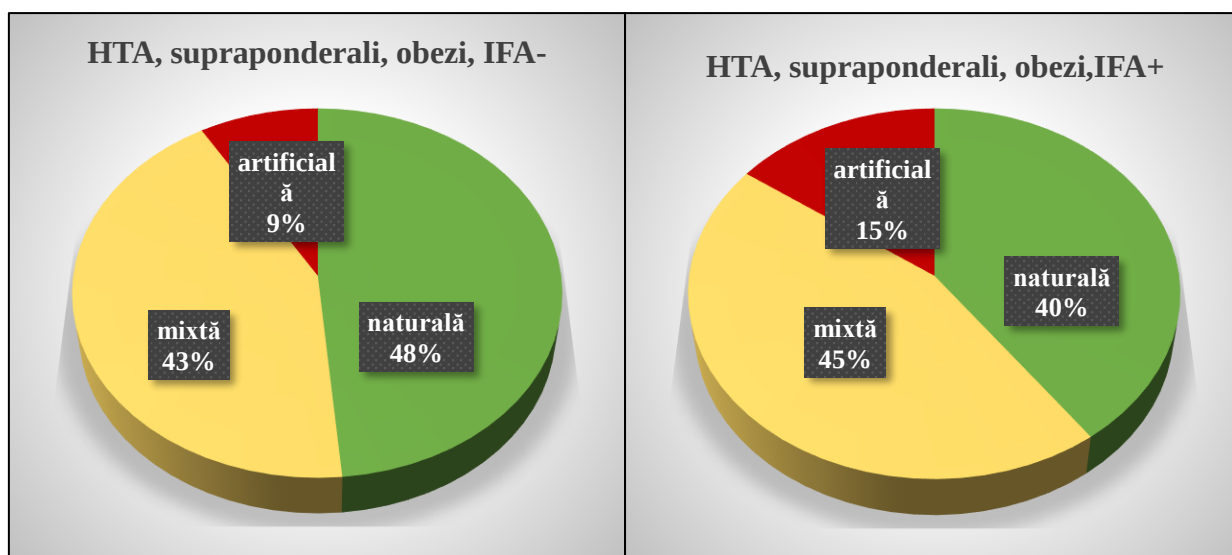


Fig. 3.4. Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de tipul alimentației în primele 6 luni de viață

Evaluarea duratei alimentației naturale în funcție de greutatea la naștere, în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali obezi, IFA+, a evidențiat că, majoritate copiilor (87,5%) născuți cu greutatea mică (<2500gr.) au fost alimentați doar 3 luni, 1 copil (12,5%) a fost alimentat cu o durată 3-6 luni și nici un copil nu a beneficiat de o alimentație naturală cu o durată mai mare de 6 luni. Totodată, 12 copii (37,5%) născuți cu o masă normală au fost alimentați la sân < 3 luni, 15 (46,9%) copii au fost alimentați cu o durată de 3-6 luni, și doar 5 (15,6%) copii au fost alimentați >6 luni, datele fiind statistic concludente. ($p<0,05$) (tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Caracteristica comparativă a duratei alimentației naturale în funcție de greutatea la naștere la copiii HTA, supraponderali, obezi și istoric familial agravat

HTA, supraponderali, obezi, IFA+								
		masa la naștere				Total		p
		<2500 gr.		2500 – 4300 gr.		N	%	<0,05
		N	%	N	%			
Durata alimentației naturale	0 - 3 luni	7	87,5	12	37,5	19	47,5	
	3 - 6 luni	1	12,5	15	46,9	16	40	
	>6 luni	-	-	5	15,6	5	12,5	
Total		8	100	32	100	40	100	

Cât privește lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- am constatat că, 9 (81,8%) copii cu greutate mică la naștere și 8 (33,3%) copii cu greutate normală la naștere, au fost alimentați < 3 luni. Nici un copil din cei născuți cu greutate mică nu au fost alimentați 3-6 luni, comparativ cu cei născuți cu greutate normală (58,3%). Cu o durată >6 luni au fost alimentați la sân 2 (18,2%) copii cu greutate mică la naștere și 2 (8,3%) dintre copiii născuți cu greutate normală, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,05$) (tabelul 3.5) .

Tabelul 3.5. Caracteristica comparativă a duratei alimentației naturale, în funcție de greutatea la naștere, la copiii HTA, supraponderali, obezi, fără istoric familial agravat

HTA, supraponderali, obezi, IFA-								
		masa la naștere				Total		p
		<2500 gr.		2500 – 4300 gr.		N	%	
		N	%	N	%			
Durata alimentației naturale	0 -3 luni	9	81,8	8	33,3	17	48,6	<0,05
	3 - 6 luni			14	58,3	14	40	
	>6 luni	2	18,2	2	8,3	4	11,4	
Total		11	100	24	100	35	100	

3.3 Evaluarea factorilor de risc modificabili, ca verigă de influență asupra sistemului redox

Cercetările epidemiologice sugerează că, aportul exagerat de carbohidrați și acizi grași saturați induce majorarea speciilor reactive de oxigen și susțin inflamația cronică, aceștea fiind implicați în progresarea HTA și obezității.

Anchetarea pacienților din cercetare a evidențiat faptul că, preferă grăsimi animaliere 36 copii (90%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 30 copii (85,7%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA-. Numărul celor care preferă grăsimile vegetale, sau consumă produse fără grăsimi fiind semnificativ mai mic (Figura 3.5).

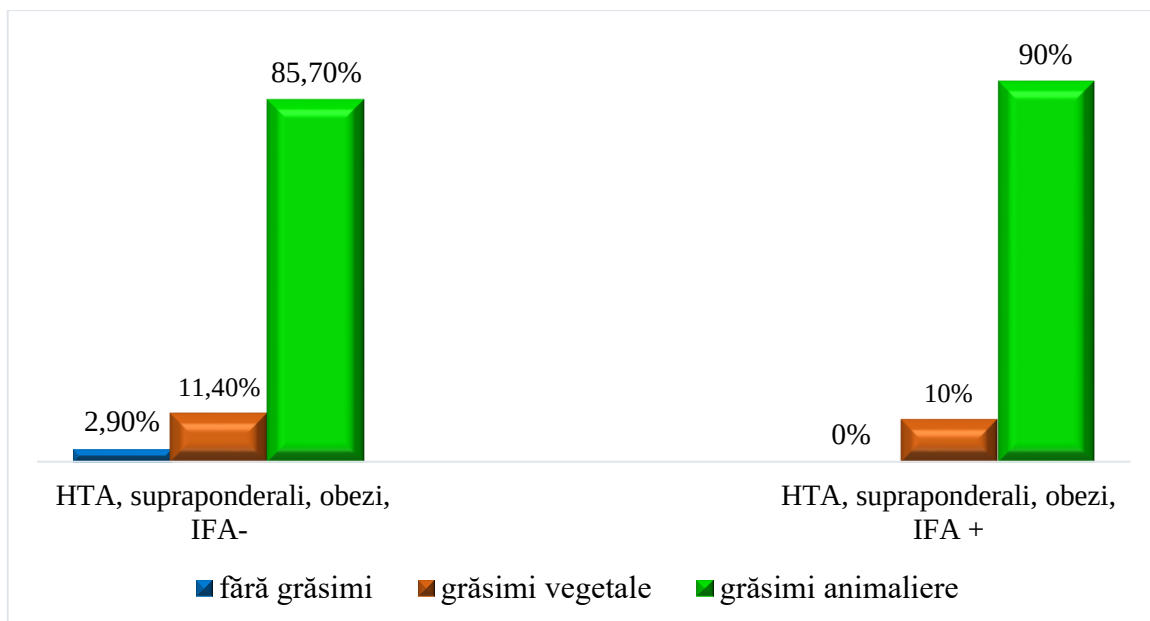


Fig. 3.5. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de tipul de grăsimi utilizate

În funcție de frecvența utilizării alimentelor grase am stabilit că, 26 (74,3%) din copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA – și 12 copii (30%) din cei HTA, supraponderali, obezi, IFA+ utilizează alimentele grase 1-2 ori pe săptămână. Totodată, întrebuințează mâncare grasă cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână, majoritatea copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ constituind un număr de 27 (67,5%) copii și doar 9 (25,7%) copii din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA –. Zilnic utilizează grăsimi, 1 (2,5%) copil din grupul celor cu istoric familial agravat, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,01$) (Figura 3.6).

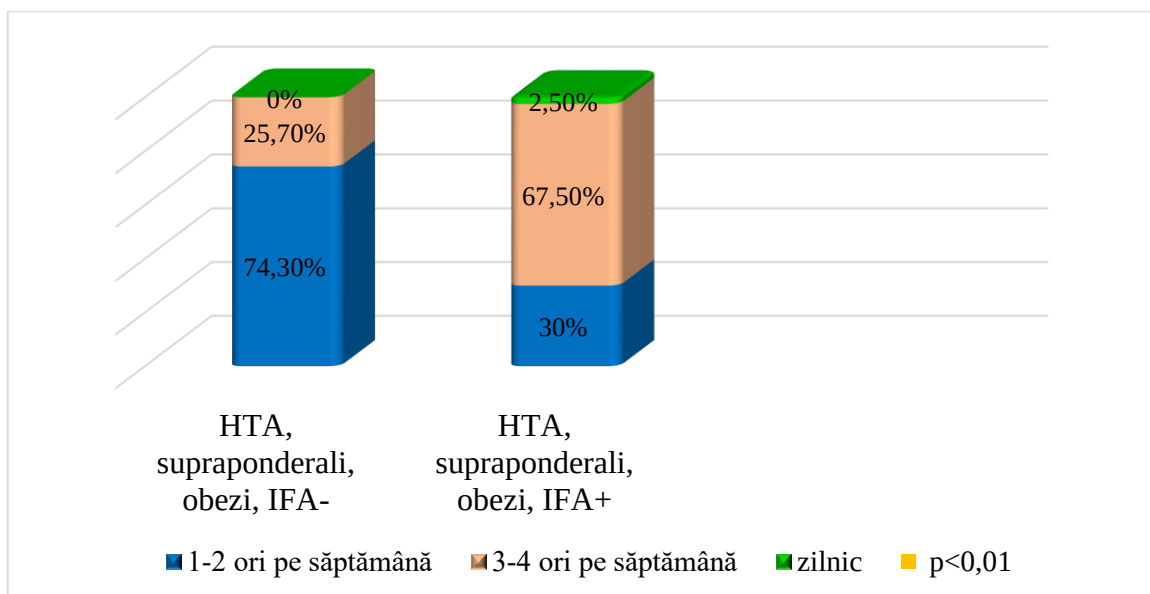


Fig. 3.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de frecvența utilizării alimentelor grase

Cu referire la utilizarea carbohidraților am stabilit că, 23 (57,5%) din grupul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și 17 (48,6%) din cei HTA supraponderali, obezi IFA- consumă dulciuri și produse făinoase 1-2 ori pe săptămână. Concomitent, 12 (30%) copii din cei cu istoric familial agravat și 12 (34,3%) din cei fara istoric familial agravat consuma produse făinoase 1-2 ori pe săptămână. Deasemenea, remarcăm consumului zilnic a dulciurilor și produselor făinoase în grupul copiilor copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (tabelul 3.6).

Tabelul 3.6. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea carbohidraților

		HTA supraponderali, obezi IFA-		HTA supraponderali , obezi, IFA+		χ^2	p
		N	%	N	%		
Consum de carbohidrați	nu preferă bucate dulci	1	2,9	3	7,5	8.605	>0,05
	nu preferă produse făinoase	4	11,4				
	1-2 ori pe săptămână a dulciurilor	1	2,9				
	1-2 ori pe săptămână a produselor făinoase	12	34,3	12	30		
	1-2 ori pe săptămână a dulciurilor și produselor făinoase	17	48,6	23	57,5		
	consum zilnic a produselor făinoase			1	2,5		
	consum zilnic a dulciurilor și produselor făinoase			1	2,5		

Fructele, legumele și peștele sunt considerate alimente protectoare prin reglarea metabolismului lipidic, protecția endoteliului vascular, atenuarea inflamației, reducerea stresului oxidativ ș.a. Normativele de vârstă, stabilesc consumul fructelor și legumelor în cantitate de 700 grame zilnic [206]. Acestea sunt încălcate în ambele loturi de cercetare însă, mai puține fructe și legume sunt consumate de către copiii HTA supraponderali, obezi, IFA+, utilizarea zilnică a acestora fiind constatată doar la 1 (2,5%) copil, majoritatea din ei- 30 (75%) întrebându-le doar 1-2 ori pe săptămână ($p<0,05$). Am stabilit că, majoritatea copiilor HTA supraponderali, obezi, IFA+ 24 (60%) nu preferă pește și doar 16 (40%) din ei utilizează peștele 1-2 ori pe săptămână, spre deosebire de cei HTA supraponderali, obezi, IFA- unde 11 (31,4%) de copii nu consumă pește, iar 24 (68,6%) copii preferă peștele 1-2 ori pe săptămână ($p<0,01$). Consumul de carne slabă 1-2 ori pe săptămână, a fost stabilit la 35 (87,5%) din cei cu istoric familial agravat, și doar 5 (12,5%) copii folosesc în alimentație carnea cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână. Situație similară este stabilită și la capitolul utilizării cerealelor și produselor acidolactice, cu încălcarea normativelor de vârstă [206], de consum a acestor produse (tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea alimentelor sănătoase

		HTA supraponderali, obezi, IFA-		HTA supraponderali, obezi, IFA+		χ^2	p
		N	%	N	%		
Pește	nu consumă	11	31,4	24	60	6.12	<0,01
	consumă 1-2 ori pe săptămână	24	68,6	16	40		
Fructe și legume	consum 1-2 ori pe săptămână	18	51,4	30	75	6.16	<0,05
	consum 3-4 ori pe săptămână	17	48,6	9	22,5		
	consum zilnic			1	2,5		
Carne slabă (pui, vita, iepure)	nu consumă	1	2,9			3.34	>0,05
	consum 1-2 ori pe săptămână	26	74,3	35	87,5		
	consum 3-4 ori pe săptămână	7	20	5	12,5		
	consum zilnic	1	2,9				
Cereale	nu consumă	9	25,7	12	30	1.10	>0,05
	consum 1-2 ori pe săptămână	22	62,9	26	65		
	consum 3-4 ori pe săptămână	4	11,4	2	5		
Produse acidolactice	nu consumă	6	17,1	9	22,5	1.60	>0,05
	consum 1-2 ori pe săptămână	22	62,9	27	67,5		
	consum 3-4 ori pe săptămână	7	20	4	10		

Cât privește deprinderile dăunătoare, doar 2 (5,7%) copii din cei HTA supraponderali, obezi, IFA-, au recunoscut că sunt fumători totuși, 24 (60%) tați din lotul copiilor HTA supraponderali, obezi, IFA+ și 22 (62,9%) tați din lotul copiilor HTA supraponderali, obezi, IFA- fumează mai mult de 20 țigări pe zi. Deasemenea, la 2 (5%) copii din cei HTA supraponderali, obezi, IFA+ s-a constata că fumează ambii părinți (tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de fumatul activ

Fumător		HTA supraponderali, obezi, IFA-		HTA supraponderali, obezi, IFA+		χ^2	p
		N	%	N	%		
copil	nu	33	94,3	40	100	2.348	>0,05
	da	2	5,7				
părinți	nimeni	13	37,1	13	32,5	2.766	>0,05
	mama			1	2,5		
	tata	22	62,9	24	60		
	mama, tata			2	5		

Este de remarcat faptul, a unui consum din ce în ce mai frecvent a băuturilor alcoolice în rândul copiilor, ceea ce s-a profilat și în cercetarea noastră. S-a determinat că, băuturi tari (vodcă, cogniac), nu consumă nici un copil din ambele loturi de cercetare. Băuturi de tărie medie (vin), cu o frecvență de 1-2 ori pe lună și mai rar, consumă 10 (25%) copii HTA supraponderali, obezi, IFA+ și 6 (17,1%) din cei HTA supraponderali, obezi, IFA-. Au recunoscut utilizarea vinului fiecare weekend 3 (8,6%) copii HTA supraponderali, obezi, IFA- și 1 (2,5%) copil HTA supraponderali, obezi, IFA+. Băuturi ușoare (bere, cocktail-uri) consumă 15 (37,5%) copii HTA supraponderali, obezi, IFA+ și 9 (25,7%) copii HTA supraponderali, obezi, IFA-, cu o frecvență de 1-2 ori pe lună și mai rar. Deasemenea s-a contatat că 2 (5%) tați din grupul copiilor HTA supraponderali, obezi, IFA+, fac abuz de alcool. (tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de utilizarea băuturilor alcoolice

Consum de alcool (copil)		HTA supraponderali, obezi, IFA-		HTA supraponderali, obezi, IFA+		χ^2	p
		N	%	N	%		
băuturi tari:	nu	35	100	40	100		
băuturi de tărie medie	nu consumă	26	74,3	28	70	2.75	>0,05
	1-2 ori pe lună si mai rar	6	17,1	10	25		
	fiecare weekend	3	8,6	1	2,5		
	> de 2 ori pe săptămână			1	2,5		
băuturi usoare	nu consumă	20	57,1	24	60	5.12 5	>0,05
	1-2 ori pe lună si mai rar	9	25,7	15	37,5		
	fiecare weekend	6	17,1	1	2,5		
Abuz de alcool (părinți)	nimeni	35	100	38	95	1.79 8	>0,05
	tata			2	5		

Notă: bauturi tari: vodca, cogniac; bauturi de tărie medie: vin; băuturi usoare: bere, tonic, cocktail-uri

3.4 Estimarea parametrilor de stres oxidativ

La pacienții ambelor loturi de cercetare au fost determinați unii parametri de stres oxidativ. Pentru compararea rezultatelor a fost selectat și un lot martor din 35 de copii sănătoși, similar după sex și vârstă, fără antecedente ereditare agravate prin patologii cardiovasculare și obezitate.

Evaluarea sistemului prooxidant

Dintre parametrii sistemului prooxidant au fost evaluați: Dialdehida malonică (DAM) și produșii proteici de oxidare avansată (PPOA). Paralela tasată între parametrii sistemului prooxidant față de lotul de control a arătat următoarele: copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ au avut un nivel seric al DAM de 28,05 $\mu\text{mol/l}$, față de 6,01 $\mu\text{mol/l}$ în lotul de control ($p < 0.001$); PPOA -89,45 $\mu\text{M/l}$ față de 31,48 $\mu\text{M/l}$ în lotul de control ($p < 0.001$). Tendințe similare au fost observate și în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA-: DAM a fost de 27,52 $\mu\text{mol/l}$ față de 6,01 $\mu\text{mol/l}$ în lotul de control ($p < 0.001$); PPOA a fost de 84,58 $\mu\text{M/l}$ față de 31,48 $\mu\text{M/l}$ în lotul de control ($p < 0.001$). Comparând loturile de cercetare între ele am obținut nivele mai ridicate ale DAM și PPOA la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (Figura 3.7; Figura 3.8).

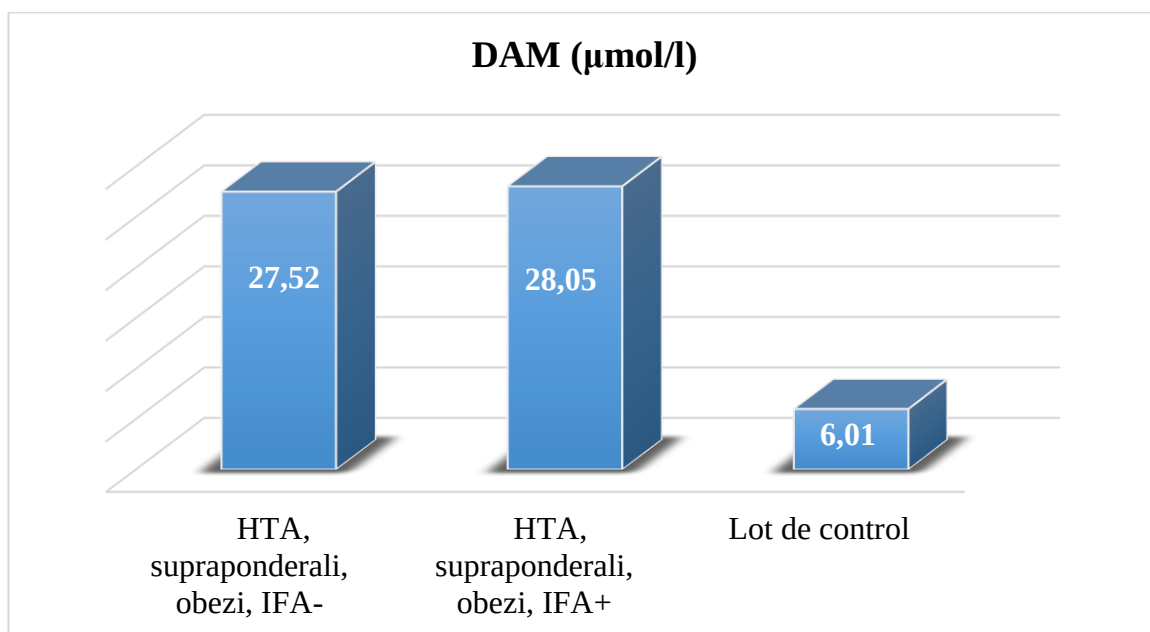


Fig. 3.7. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul DAM

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

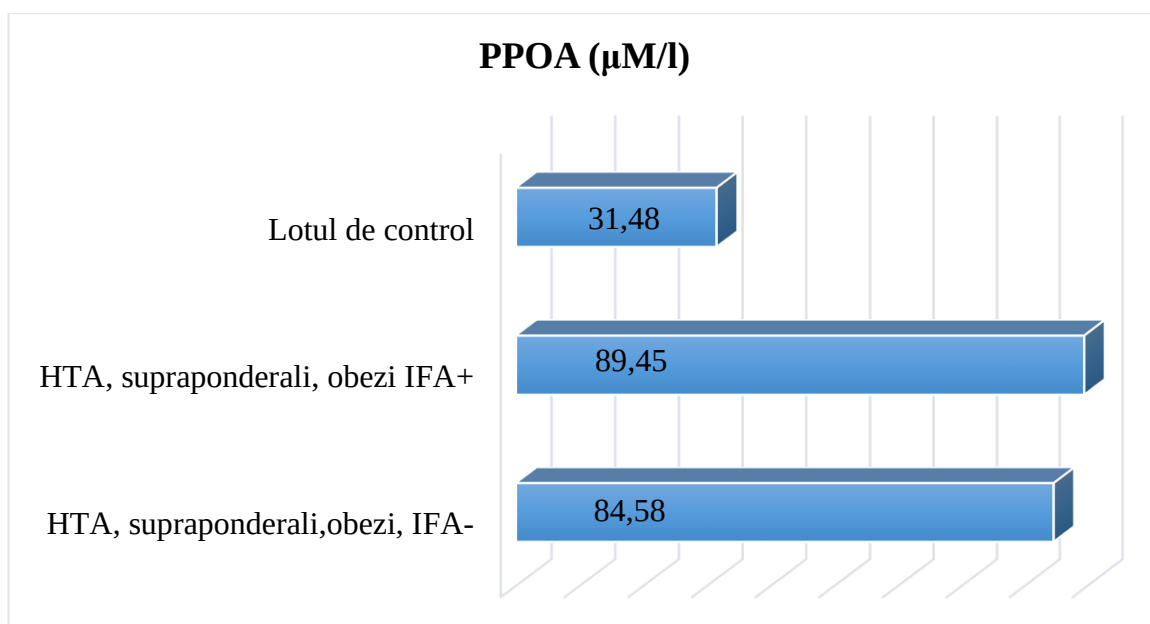


Fig. 3.8. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de PPOA

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Nivelul Dialdehidei malonice s-a corelat pozitiv cu valorile COL ($r=+0,256$; $p<0.05$), HDL-C ($r=+0,326$; $p<0.01$), PCR-hs ($r=+0,301$; $p<0.01$), Hcy ($r=+0,248$; $p<0.01$), PPOA ($r=+0,224$; $p<0.05$), SOD ($r=+0,404$; $p<0.01$); NO ($r=+0,439$; $p<0.01$), AIM ($r=+0,630$; $p<0.01$), PFGA ($r=+0,457$; $p<0.01$), S-nitrosotoli ($r=+0,578$; $p<0.01$). Totodată, DAM s-a corelat negativ cu AAT ($r=-0,841$; $p<0.01$), GPx ($r=-0,373$; $p<0.01$), GRx ($r=-0,386$; $p<0.01$), CAT ($r=-0,280$; $p<0.01$). Calculând importanța coeficientului de corelație am determinat o corelație puternică a DAM cu AAT ($D=70\%$), iar o corelație medie s-a constatat cu AIM ($D=39\%$) și S-nitrosotoli ($D=34\%$) (Figura 3.9).

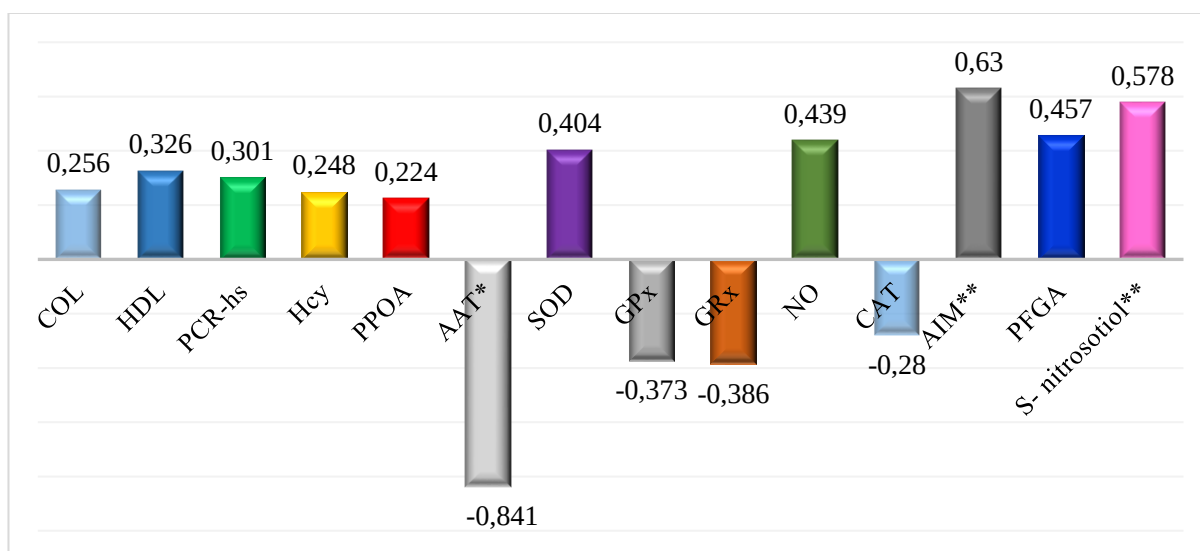


Fig. 3.9. Corelațiile cu semnificație statistică ale DAM

*Notă: *corelație puternică; **corelație medie*

PPOA s-au corelat pozitiv cu TG ($r=+0,359$; $p<0.01$), PCR-hs ($r=+0,334$; $p<0.01$), Hcy ($r=+0,224$; $p<0.05$), SOD ($r=+0,538$; $p<0.01$), AIM ($r=+0,338$; $p<0.01$), PFGA ($r=+0,576$; $p<0.01$) și negativ cu GPx ($r=-0,533$; $p<0.01$), GRx ($r=-0,451$; $p<0.01$), NO ($r=-0,544$; $p<0.01$), CAT ($r=-0,522$; $p<0.01$), G-S-T ($r=-0,378$; $p<0.01$). Totodată, PPOA a avut o corelație medie cu SOD (D=30%), NO (D=30%). CAT (D=30%) și PFGA (D=33%) (Figura 3.10).

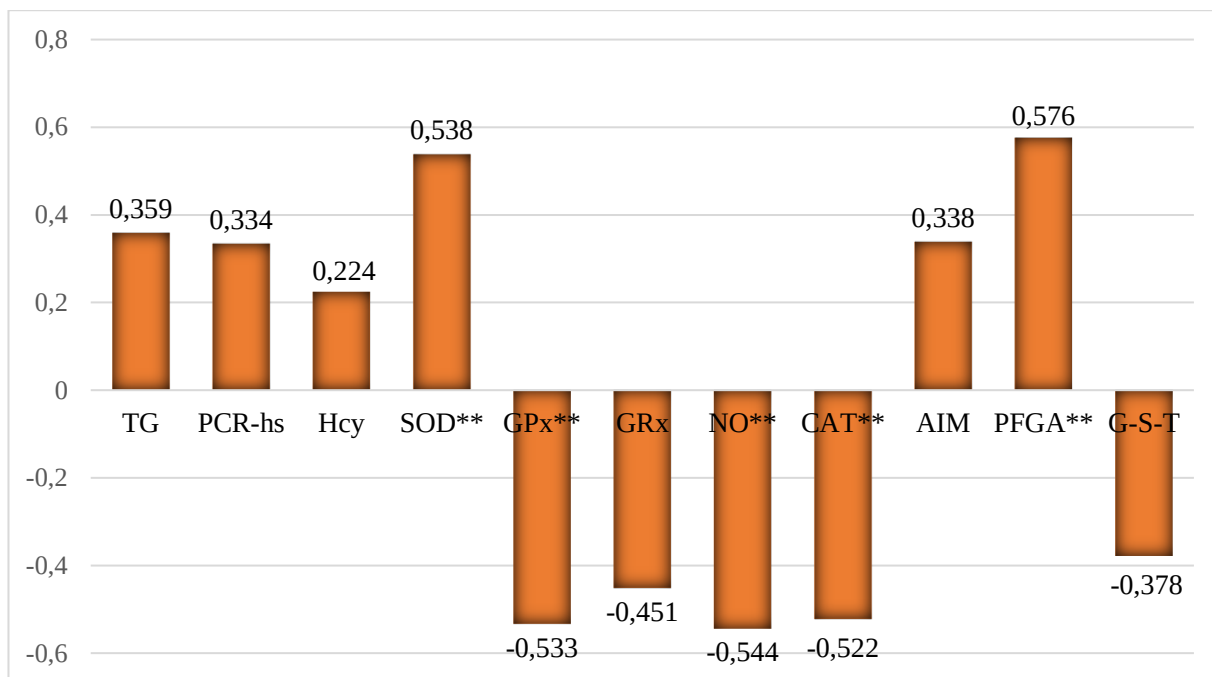


Fig. 3.10. Corelațiile cu semnificație statistică ale PPOA

Notă: ** corelație medie

Evaluarea sistemului antioxidant

Drept reprezentanți al sistemului enzimatic antioxidant endogen au fost evaluați: Glutation reductaza (GRx), Glutation peroxidaza (GPx), Glutation S transferaza (GST), Superoxiddismutaza (SOD), Catalaza (CAT), precum și activitatea antioxidantă totală (AAT).

Analizând poziția sistemului enzimatic antioxidant la copiii cercetați, am constatat că, copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ sau remarcat semnificativ față de cei IFA -și lotul martor prin valori serice diminuate ale GPx-6,77 nmol/s/L, GRx-1,61 ng/ml și GST-31,72 nMol/s. L. Copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA-, deasemenea au deținut nivele serice micșorate ale GPx (7,73 nmol/s/L), GRx (1,7 ng/ml), GST (30,25 nMol/s. L.), față de lotul de control (GPx- 17,57 nmol/s/L; GRx- 2,26 ng/ml; GST- 37,41 nMol/s. L.), datele purtând un caracter semnificativ statistic ($p<0.001$) (Figura 3.11).

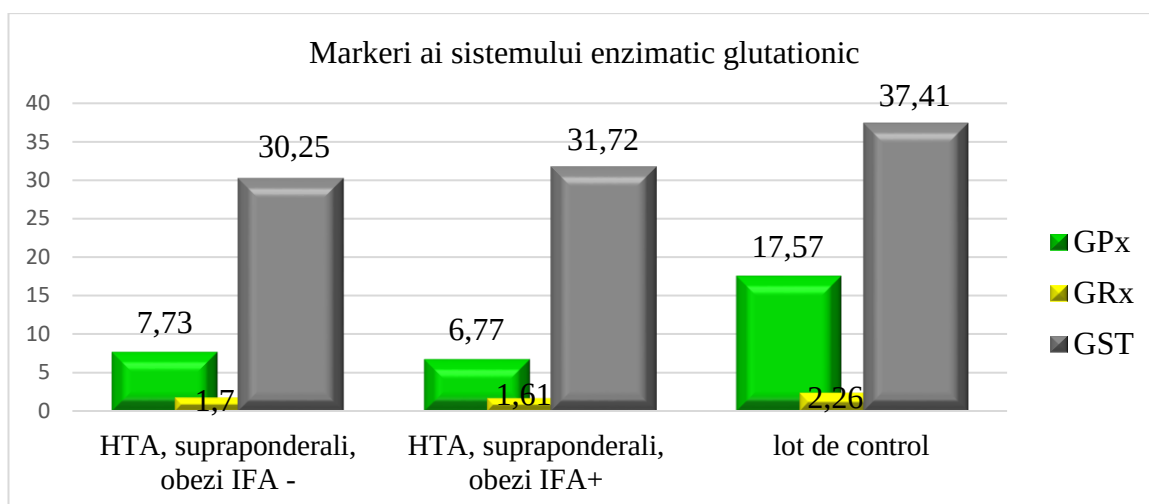


Fig. 3.11. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de sistemului enzimatic antioxidant endogen

Legendă: GPx-glutationperoxidaza nmol/s/L; GRx-glutationreductaza ng/ml; GST-glutation S transferaza nMol/s. L

Notă: GPx- $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$; GRx- $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$; GST- $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.01$; $p_{2,3} < 0.05$.

Superoxid-dismutasa (SOD) aparține grupului oxido-reductazelor și contribuie semnificativ la protejarea organismului de efectele toxice ale anionului de superoxid ($O_2^{\cdot-}$).

Activitatea SOD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ a avut un nivel cel mai ridicat (1296,68 u/g. Prot), comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi, IFA- (1281,76 u/g. Prot) și lotul de control (878,8 u/g. Prot) (Figura 3.12).

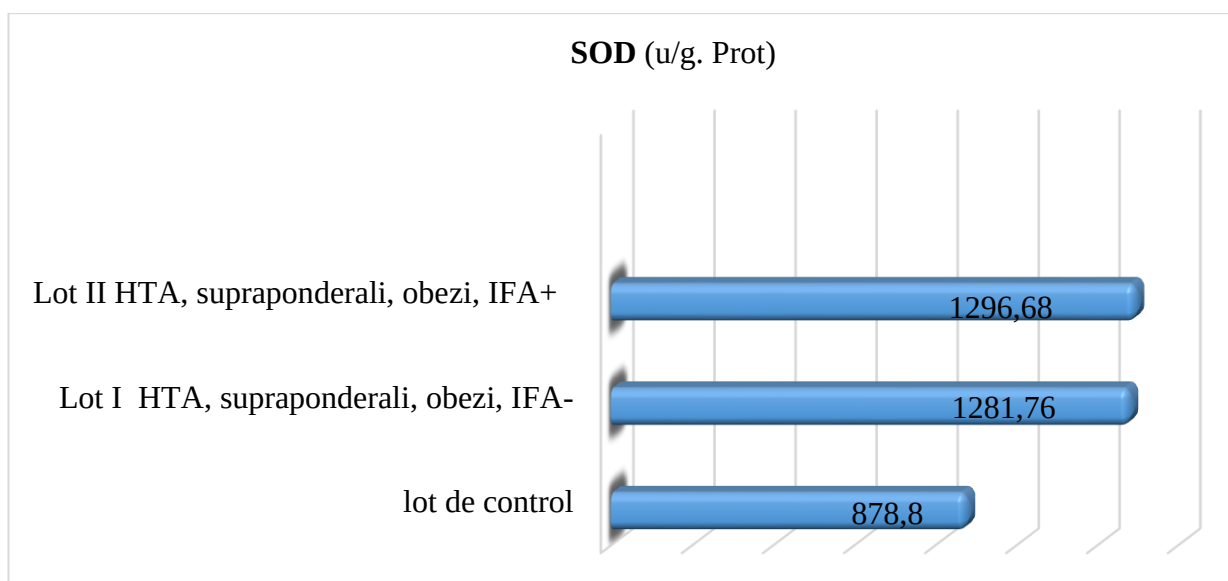


Fig. 3.12. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul SOD

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Valorile serice ale SOD s-au corelat pozitiv cu PCR-hs ($r=+0,451$; $p<0.01$), Hcy ($r=+0,371$; $p<0.01$), DAM ($r=+0,404$; $p<0.01$), PPOA ($r=+0,538$; $p<0.01$), AIM ($r=+0,520$; $p<0.01$), PFGA ($r=+0,447$; $p<0.01$), concomitent s-a corelat negativ cu AAT ($r=-0,488$; $p<0.01$), GPx ($r=-0,628$; $p<0.01$), GRx ($r=-0,464$; $p<0.01$), NO ($r=-0,538$; $p<0.01$) și CAT ($r=-0,610$; $p<0.01$). Determinarea importanței coeficientului de corelație a evidențiat o corelație medie a SOD cu PPOA (D=30%), GPx (D=45%), NO (D= 30%) și CAT (D=36%) (Figura 3.13).

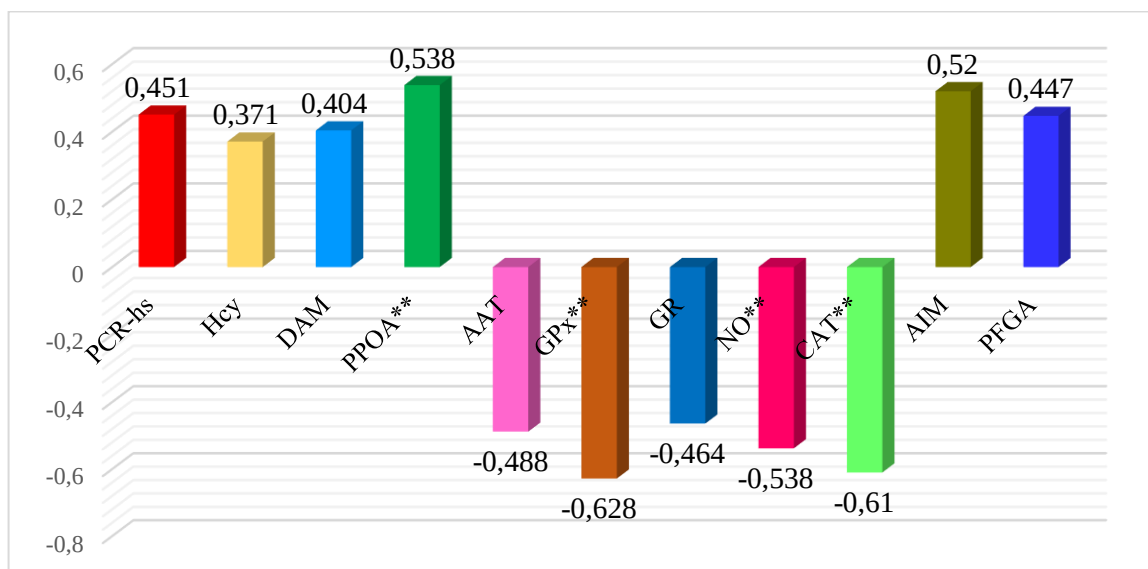


Fig. 3.13. Corelațiile cu semnificație statistică ale SOD

Notă: ** corelație medie

Cu referire la nivelul seric al CAT am constatat că, aceasta a fost cea mai diminuată la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și a constituit 15,69 mmol/s.l, vs cei HTA, supraponderali, obezi, IFA- (15,83 mmol/s.l) și lotul martor (25,29 mmol/s.l) (Figura 3.14).

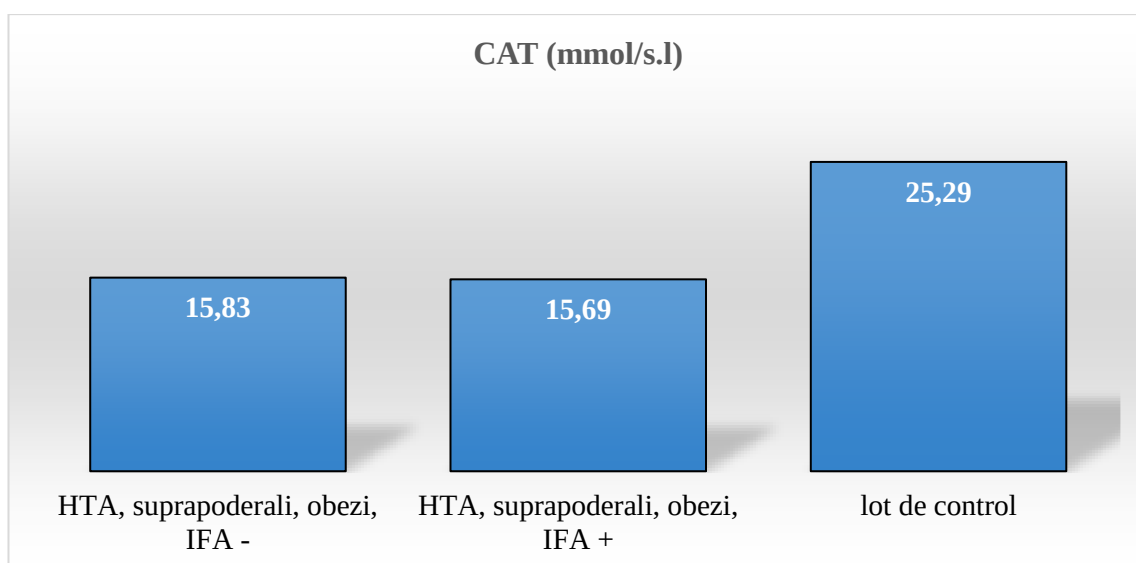


Fig. 3.14. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul CAT

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Activitatea antioxidantă totală (AAT) reprezintă un parametru, care reflectă capacitatea organismului de a neutraliza speciile reactive de oxigen. Profilul capacității AAT a fost cel mai diminuat în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (0,43 ABTS) spre deosebire de cei din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA- (0,44 ABTS) ($p>0.05$). Comparând AAT cu lotul martor am determinat că, acesta a avut nivele important mai înalte (0,58 ABTS) și a purtat un caracter semnificativ statistic (<0.001) (Figura 3.15).

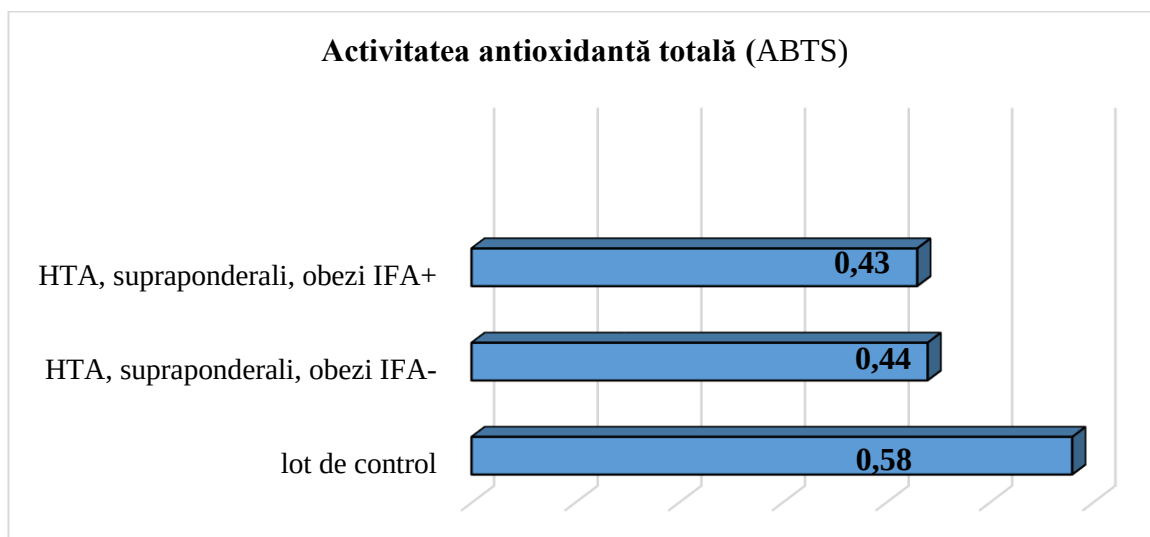


Fig. 3.15. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul AAT

Notă: $p_{1,2}>0.05$; $p_{1,3}<0.001$; $p_{2,3}<0.001$

Activitatea antioxidantă totală a corelat negativ cu DAM ($r=-0,841$; $p<0.01$), SOD ($r=-0,485$; $p<0.01$), Hcy ($r=-0,415$; $p<0.01$), PCR-hs ($r=-0,397$; $p<0.01$), AIM ($r=-0,753$; $p<0.01$), PFGA ($r=-0,404$; $p<0.01$), și pozitiv cu GPx ($r=0,479$; $p<0.01$), GRx ($r=0,316$; $p<0.01$), NO ($r=0,457$; $p<0.01$), CAT ($r=0,317$; $p<0.01$) (Figura 3.16).

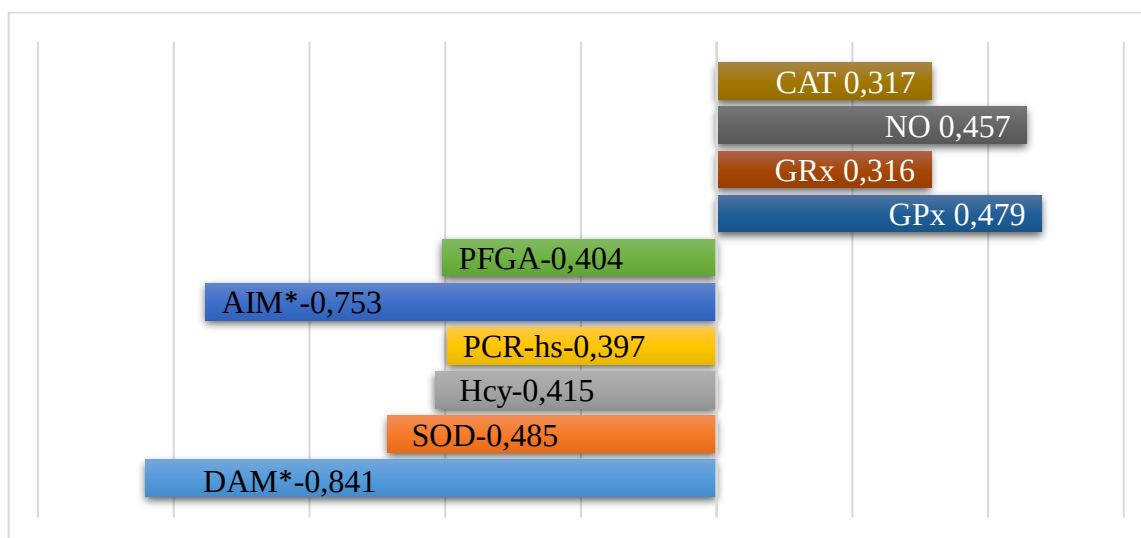


Fig. 3.16. Corelațiile cu semnificație statistică ale AAT

*Notă: *corelație puternică*

S-nitrosotiolii reprezintă o sursă de oxid nitric la nivelul endoteliului vascular. Deși fără semnificație statistică, nivelul S-nitrosotiolilor a evidențiat valori serice majorate în lotul copiilor cu istoric familial agravat (4,02 $\mu\text{M/L}$) comparativ cu lotul copiilor fără istoric familial agravat (3,97 $\mu\text{M/L}$). Ambele loturi de cercetare au avut valori majorate semnificativ statistic comparativ cu lotul de control (2,4 $\mu\text{M/L}$; $p < 0.001$). Când privește nivelul seric al oxidului nitric (NO), cele mai mici valori au fost desemnate în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA+ (73,99 $\mu\text{mol/l}$), comparativ cu cei hipertensivi, supraponderali, obezi IFA- (74,4 $\mu\text{mol/l}$) și lotul de control (91,51 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0.001$) (Figura 3.17).

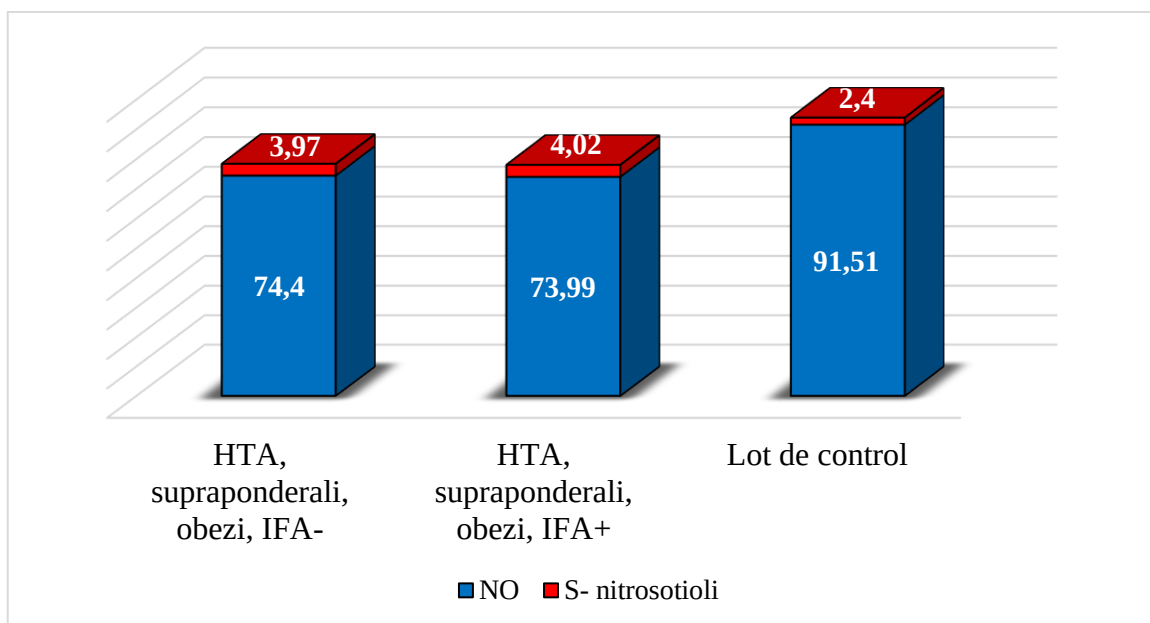


Fig. 3.17. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul S-nitrosotiolilor ($\mu\text{M/L}$) și NO ($\mu\text{mol/l}$)

Legendă: NO- oxid nitric

Notă: **S-nitrosotiolii** $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$; **NO** $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Printre corelațiile NO s-au remarcat: corelație pozitivă cu GPx ($r = +0,521$; $p < 0.01$), GRx ($r = +0,378$; $p < 0.01$), CAT ($r = +0,541$; $p < 0.01$), și negativă cu Hcy ($r = -0,275$; $p < 0.05$), PCR-hs ($r = -0,402$; $p < 0.01$), DAM ($r = -0,439$; $p < 0.01$), PPOA ($r = -0,544$; $p < 0.01$), PFGA ($r = -0,540$; $p < 0.01$) și AIM ($r = -0,499$; $p < 0.01$) (Figura 3.18).

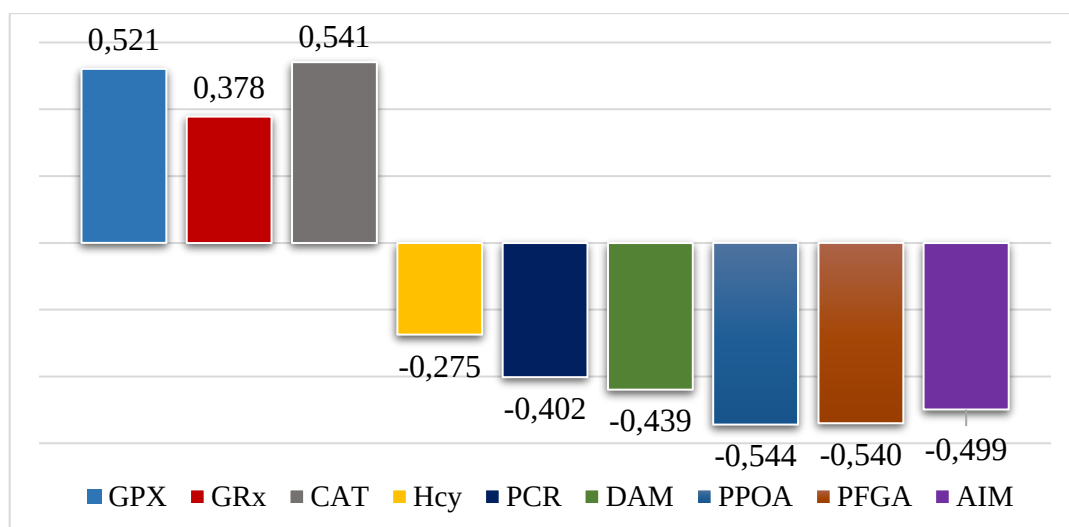


Fig. 3.18 Corelațiile cu semnificație statistică ale NO

Evaluarea altor parametri de stres oxidativ

Albumina serică prezintă capacități antioxidante importante, însă generarea de specii reactive de oxigen modifică regiunea N-terminală a albuminei, ceea ce produce nivele crescute ale albuminei ischemic modificate (AIM). Deși fără semnificație statistică, AIM a avut cele mai mari valori în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (15,302 nM/l), spre deosebire de lotul de copii HTA, supraponderali, obezi, IFA- (14,49 nM/l). Valorile din loturile de cercetare comparativ cu lotul de control (9,99 nM/l), au purtat un caracter semnificativ statistic ($p < 0.001$).

Cât privește produșii finali de glicare avansată (PFGA), aceștia au avut nivele semnificativ mai înalte la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($329,65 \pm 17,2 \mu\text{M/l}$) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($290,60 \pm 18,88 \mu\text{M/l}$) și lotul de control ($175,86 \pm 8,09 \mu\text{M/l}$) ($p < 0.001$) (tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de alți parametri ai SOX

	Lotul I HTA, supraponderali, obezi, IFA- N= 35		Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N= 40		Lot de control normotensivi, normoponderali N= 35		p1,2	p1,3	p2,3
	M	m	M	m	M	m			
AIM (nM/l)	14,49	0,49	15,30	0,44	9,98	0,34	>0.05	<0.001	<0.001
PFGA ($\mu\text{M/l}$)	290,60	18,88	329,65	17,02	175,86	8,09	>0.05	<0.001	<0.001

Notă: AIM- albumina ischemic modificată; PFGA- produși finali de glicare avansată

Evaluarea parametrilor de stres oxidativ în funcție de IMC

Pacienții din loturile de cercetare au fost divizați în a câte două subloturi în funcție de IMC. Astfel în lotul copiilor HTA, IFA- au fost înrolați 8 copii supraponderali și 27 copii obezi, iar în lotul copiilor HTA, IFA+ au fost 13 copii supraponderali și 27 copii obezi. Analiza comparativă a parametrilor de stres oxidativ a evidențiat o majorare a PPOA ($87.890 \mu\text{M/l}$) și reducerea a activității antioxidante totale (AAT) la copiii HTA, supraponderali IFA+ (0.410 ABTS) vs copii HTA, supraponderali IFA- (PPOA- $78.044 \mu\text{M/l}$; AAT- 0.506 ABTS) ($p < 0.05$). Oxidul nitric s-a constatat mai diminuat la copiii supraponderali cu istoric familial agravat ($75.620 \mu\text{mol/l}$), spre deosebire de supraponderalii fără istoric familial agravat prin boli cardiovasculare ($77.323 \mu\text{mol/l}$). Producții finali de glicare avansată (PFGA) în calitate de indicatori ai scăderii rigidității vasculare, au fost majorați la supraponderalii cu IFA+ ($389.075 \mu\text{M/l}$), comparativ cu supraponderalii fără IFA ($249.550 \mu\text{M/l}$), datele fiind statistic semnificative ($p < 0.05$) (tabelul 3.11).

Tabelul 3.11 Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii supraponderali

	HTA (N=21)						p
	Supraponderali IFA-			Supraponderali IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
DAM (μM/l)	8	19.095	10.110	13	18.433	6.170	>0.05
PPOA (μM/l)	8	78.044	14.826	13	87.890	10.396	>0.05
AAT (ABTS)	8	0.506	0.027	13	0.410	0.037	<0.05
SOD (u/g. Prot)	8	1340.088	20.077	13	1363.048	64.796	>0.05
GPx (nmol/s/L)	8	9.840	0.977	13	7.182	1.560	>0.05
GRx (ng/ml)	8	1.785	0.138	13	1.422	0.057	<0.05
NO (μmol/l)	8	77.323	2.457	13	75.620	2.305	>0.05
CAT (mmol/s.l)	8	15.873	1.651	13	14.059	0.838	>0.05
PFGA(μM/l)	8	249.550	26.592	13	389.075	49.066	<0.05
G-S-T (nMol/s. L)	8	28.969	3.584	13	37.257	4.846	>0.05
S-nitrosotioli (μM/L)	8	3.963	0.330	13	3.930	0.243	>0.05
IMC	8	25.073	0.296	13	25.786	0.436	>0.05

Notă: DAM-dialdehida malonică; PPOA-produși proteici de oxidare avansată; AAT-activitate antioxidantă totală; SOD-superoxid dismutaza; GPx-glutation peroxidaza; GRx-glutation reductaza; NO-oxid nitric; CAT-catalaza; PFGA-produși finali de glicare avansată; G-S-T-glutation S transferaza; IMC-indicele masei corporale.

Examinarea comparativă a acelorași parametri la pacienții hipertensivi cu obezitate au semnalat nivele ridicate ale DAM ($32,675 \mu\text{M/l}$) și PPOA ($90.198 \mu\text{M/l}$) la copii HTA, obezi, IFA + comparativ cu cei HTA, obezi, IFA – (DAM- $24,087 \mu\text{M/l}$; PPOA- $86.520 \mu\text{M/l}$). Afectarea sistemului glutatonic a fost mai evidentă la copiii HTA, obezi, IFA + (GPx- 6.572 nmol/s/L ; GRx- 1.519 ng/ml) comparativ cu cei HTA, obezi, IFA– (GPx- 7.103 nmol/s/L ; GRx- 1.786 ng/ml), însă

fără semnificație statistică. Oxidul nitric a fost mai diminuat la copiii obezi cu istoric familial agravat (72, 997 $\mu\text{mol/l}$) față de cei fără istoric familial agravat (73,512 $\mu\text{mol/l}$) (tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii obezi

	HTA (N=54)						p
	Obezi, IFA-			Obezi, IFA+			
	N	M	m	N	M	m	
DAM (μM/l)	27	24.087	3.416	27	32.675	4.039	>0.05
PPOA (μM/l)	27	86.520	8.330	27	90.198	7.171	>0.05
AAT (ABTS)	27	0.434	0.022	27	0.401	0.020	>0.05
SOD (u/g. Prot)	27	1264.485	26.119	27	1264.709	25.444	>0.05
GPx (nmol/s/L)	27	7.103	0.621	27	6.572	0.420	>0.05
GRx (ng/ml)	27	1.786	0.116	27	1.519	0.089	>0.05
NO (μmol/l)	27	73.512	1.803	27	72.997	1.855	>0.05
CAT (mmol/s.l)	27	15.815	0.598	27	16.483	0.800	>0.05
PFGA(μM/l)	27	312.044	15.712	27	310.371	24.262	>0.05
G-S-T (nMol/s. L)	27	30.641	2.540	27	29.050	3.085	>0.05
S- nitrosotioli (μM/L)	27	3.970	0.172	27	4.067	0.246	>0.05
IMC	27	31.505	1.012	27	31.622	0.845	>0.05

Notă: DAM-dialdehida malonică; PPOA-produși proteici de oxidare avansată; AAT-activitate antioxidantă totală; SOD-superoxid dismutaza; GPx-glutation peroxidaza; GRx-glutation reductaza; NO- oxid nitric; CAT-catalaza; PFGA-produși finali de glicare avansată; G-S-T-glutation S transferaza; IMC- indicele masei corporale.

În lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA- s-a determinat o singură corelație pozitivă cu semnificație statistică ale IMC cu CAT ($r=+0,279$; $p<0,05$), comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA+, unde menționăm o corelație pozitivă ale IMC cu CAT ($r=+0,433$; $p<0,01$), iar negativă cu AAT ($r=-0,340$; $p<0,05$) și G-S-T ($r=-0,324$; $p<0,05$) (Figura 3.19).

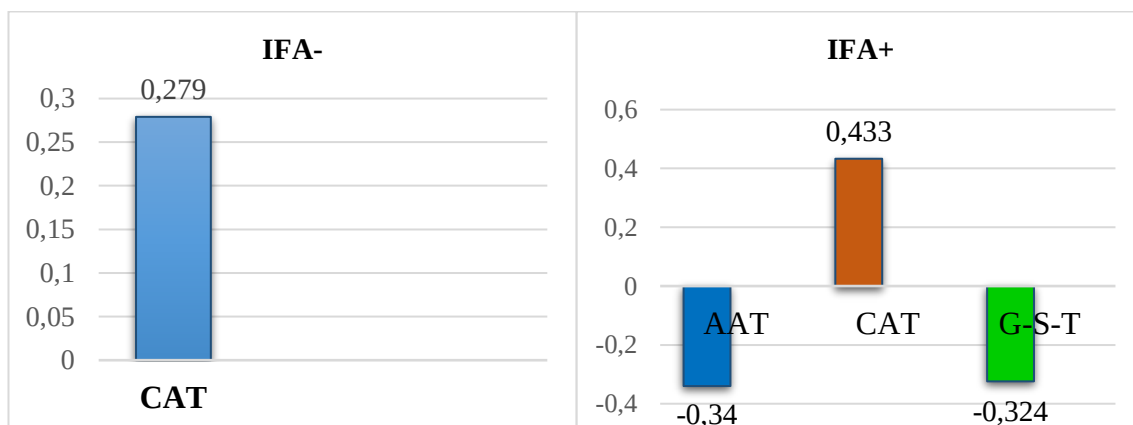


Fig. 3.19. Corelațiile cu semnificație statistică ale IMC

Evaluarea parametrilor de stres oxidativ în funcție de vârstă și sex

Analiza comparativă a parametrilor de stres oxidativ, a evidențiat un nivel mai ridicat ale DAM (24,716 $\mu\text{M/l}$) și PPOA (87,484 $\mu\text{M/l}$) la fetele cu istoric familial agravat spre deosebire de fetele fără istoric familial agravat, iar valorile serice ale AAT și SOD au avut practic aceeași cotă în ambele subloturi. Parametrii sistemului enzimatic antioxidant endogen a fost diminuat la fetele cu IFA+ (GPx-6,286 nmol/s/L; GRx-1,638 ng/ml; GST-29,133 nMol/s. L) comparativ cu fetele fără anamnesic familial agravat (GPx-7,20 nmol/s/L; GRx-1,723 ng/ml; GST-27,998 nMol/s. L) ($p>0.05$) (tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la fete

	Fete (N=25)				
	HTA, supraponderali, obezi, IFA- (N=13)		HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=12)		p
	M	m	M	m	
DAM (μM/l)	22.896	3.928	24.716	3.919	>0.05
PPOA (μM/l)	82.585	9.492	87.484	6.533	>0.05
AAT (ABTS)	0.445	0.023	0.445	0.022	>0.05
SOD (u/g. Prot)	1265.393	25.25	1268.771	28.824	>0.05
GPx (nmol/s/L)	7.20	0.639	6.286	0.372	>0.05
GRx (ng/ml)	1.723	0.112	1.638	0.099	>0.05
NO (μmol/l)	75.479	1.42	75.399	1.678	>0.05
CAT (mmol/s.l)	15.653	0.745	15.215	0.671	>0.05
PFGA(μM/l)	329.058	23.995	267.35	20.126	>0.05
G-S-T (nMol/s. L)	27.998	2.177	29.133	2.798	>0.05
S-nitrosotioli (μM/L)	3.733	0.148	4.113	0.225	>0.05

Notă: DAM-dialdehida malonică; PPOA-produși proteici de oxidare avansată; AAT-activitate antioxidantă totală; SOD-superoxid dismutaza; GPx-glutation peroxidaza; GRx-glutation reductaza; NO-oxid nitric; CAT-catalaza; PFGA- produși finali de glicare avansată; G-S-T-glutation S transferaza.

Din 50 de băieți înrolați în cercetare s-a constatat că, 22 din ei au fost fără istoric familial agravat și 28 au avut un istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară. Analiza comparativă a parametrilor de stres oxidativ la băieții cu istoric familial agravat a evidențiat nivele majorate, statistic semnificative ale PPOA (94,031 $\mu\text{M/l}$), AAT (0,412 ABTS), SOD (1361,766 u/g.prot), G-S-T (37,748 nMol/s. L), PFGA (344,865 $\mu\text{M/l}$), CAT (16,816mmol/s.l), comparativ cu băieții din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($p<0.05$). Totodată, valorile serice ale GPx (7,901nmol/s/L), GRx (1,528 ng/ml), NO (72,079) și S-nitrosotiolilor (3,813 $\mu\text{M/L}$) au fost diminuate la băieții cu istoric familial agravat, datele purtând un caracter semnificativ statistic. (tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la băieți

	Băieți (N=50)				
	HTA, supraponderali, obezi, IFA- (N=22)		HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=28)		p
	M	m	M	m	
DAM (μM/l)	35.339	6.657	35.817	7.033	>0.05
PPOA (μM/l)	87.962	11.212	94.031	12.423	<0.05
AAT (ABTS)	0.401	0.03	0.412	0.033	<0.05
SOD (u/g. Prot)	1309.473	38.09	1361.766	61.146	<0.05
GPx (nmol/s/L)	8.622	1.03	7.901	1.697	<0.05
GRx (ng/ml)	1.669	0.173	1.528	0.113	<0.05
NO (μM/l)	71.481	3.147	72.079	3.139	<0.05
CAT (mmol/s.l)	16.125	0.963	16.816	1.372	<0.05
PFGA(μM/l)	330.654	22.463	344.865	38.856	<0.05
G-S-T (nMol/s. L)	34.086	4.216	37.748	5.767	<0.05
S-nitrosotioli (μM/L)	4.367	0.294	3.813	0.314	<0.05

Notă: DAM-dialdehida malonică; PPOA-produși proteici de oxidare avansată; AAT-activitate antioxidantă totală; SOD-superoxid dismutaza; GPx-glutation peroxidaza; GRx-glutation reductaza; NO-oxid nitric; CAT-catalaza; PFGA- produși finali de glicare avansată; G-S-T-glutation S transferaza.

Tabelul 3.15. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii de vârstă 10-15 ani

Vârsta 10-15 ani					
	HTA, supraponderali, obezi, IFA- (N=20)		HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=25)		p
	M	m	M	m	
DAM (μM/l)	24.571	4.422	27.77	3.943	>0.05
PPOA (μM/l)	88.275	10.878	94.094	7.667	>0.05
AAT (ABTS)	0.447	0.024	0.421	0.022	>0.05
SOD (u/g. Prot)	1285.822	28.719	1275.817	31.702	>0.05
GPx (nmol/s/L)	7.633	0.731	6.288	0.422	>0.05
GRx (ng/ml)	1.612	0.102	1.592	0.1	>0.05
NO (μM/l)	76.56	1.757	73.876	1.896	>0.05
CAT (mmol/s.l)	14.87	0.414	16.26	0.6	>0.05
PFGA(μM/l)	325.878	18.345	273.496	26.415	>0.05
G-S-T(nMol/s. L)	28.896	2.716	30.086	2.875	>0.05
S-ntrosotioli (μM/L)	3.961	0.195	4.057	0.237	>0.05

Notă: DAM-dialdehida malonică; PPOA-produși proteici de oxidare avansată; AAT-activitate antioxidantă totală; SOD-superoxid dismutaza; GPx-glutation peroxidaza; GRx-glutation reductaza; NO-oxid nitric; CAT-catalaza; PFGA-produși finali de glicare avansată; G-S-T-glutation S transferaza.

Deși fără semnificație statistică, evaluarea parametrilor de stres oxidativ la pacienții HTA, supraponderali, obezi, IFA+ cu vârsta de 10-15 ani au arătat nivele mai înalte ale DAM (27,77 μM/l), PPOA (94.094 μM/l), CAT (16.26 mmol/s. l), G-S-T (30.086 nMol/s. L), S-nitrosotiolilor

(4.057 $\mu\text{M/L}$) și diminuate ale AAT (0.421ABTS), SOD (1275.817 u/g. Prot), GPx (6.288 nmol/s/L), GRx (1.592 ng/ml), NO (73.876 $\mu\text{M/l}$), în comparație cu copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA- de vârstă similară. (tabelul 3.15).

Evaluarea acelorasi parametri la vârsta >16 ani, în lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ a evidențiat valori mai majorate ale DAM (31.447 $\mu\text{M/l}$), PPOA (81.705 $\mu\text{M/l}$), SOD (1331.423 u/g. Prot), G-S-T (34.437 nMol/s. L), și diminuate ale AAT (0,405.028 ABTS), GPx (7.575 nmol/s/L), GRx (1.627 ng/ml), CAT (14.754 mmol/s.l), NO (70.573 $\mu\text{M/l}$), PFGA (319.119 $\mu\text{M/l}$), S-nitrosotiolilor (3.965 $\mu\text{M/L}$) comparativ cu lotul pacienților HTA, supraponderali, obezi, IFA- (tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Caracteristica comparativă a parametrilor de stres oxidativ la copiii de vârstă > 16 ani

Vârsta > 16 ani					
	HTA, supraponderali, obezi, IFA- (N=15)		HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (N=15)		p
	M	m	M	m	
DAM ($\mu\text{mol/l}$)	28.508	6.844	31.447	5.964	>0.05
PPOA ($\mu\text{M/l}$)	79.659	8.692	81.705	8.808	>0.05
AAT (ABTS)	0.458	0.030	0.405	0.028	>0.05
SOD (u/g. Prot)	1276.358	32.557	1331.423	51.746	>0.05
GPx (nmol/s/L)	7.856	0.891	7.575	1.352	>0.05
GRx (ng/ml)	1.825	0.17	1.627	0.123	>0.05
NO ($\mu\text{M/l}$)	75.282	2.316	70.573	2.531	>0.05
CAT (mmol/s.l)	17.107	1.186	14.754	1.333	>0.05
PFGA ($\mu\text{M/l}$)	334.682	32.086	319.119	23.686	>0.05
G-S-T (nMol/s. L)	32.077	3.363	34.437	5.254	>0.05
S-ntrosotoli ($\mu\text{M/L}$)	3.979	0.244	3.965	0.294	>0.05

Notă: DAM-dialdehida malonică; PPOA-produși proteici de oxidare avansată; AAT-activitate antioxidantă totală; SOD-superoxid dismutaza; GPx-glutation peroxidaza; GRx-glutation reductaza; NO-oxid nitric; CAT-catalaza; PFGA-produși finali de glicare avansată; G-S-T-glutation S transferaza.

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

Valorile homocisteinei serice au fost majorate în ambele loturi de cercetare, comparativ cu lotul de control, ceea ce indică asupra faptului că, hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea disfuncției endoteliale în hipertensiunea arterială și obezitate. Însă, copiii hipertensivi, supraponderali, obezi cu istoric familial agravat (15,87 mol/L vs 6,75 mol/L; $p < 0.001$) s-au remarcat prin cele mai înalte nivele ale homocisteinei serice față de lotul de control. Analizând

nivelului seric al homocisteinei între loturile de cercetare, am evidențiat valori mai mari ale acesteia în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (15,87 mol/L) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- (12,3 mol/L), datele fiind statistic semnificative ($p < 0.05$) (Figura 3.20).

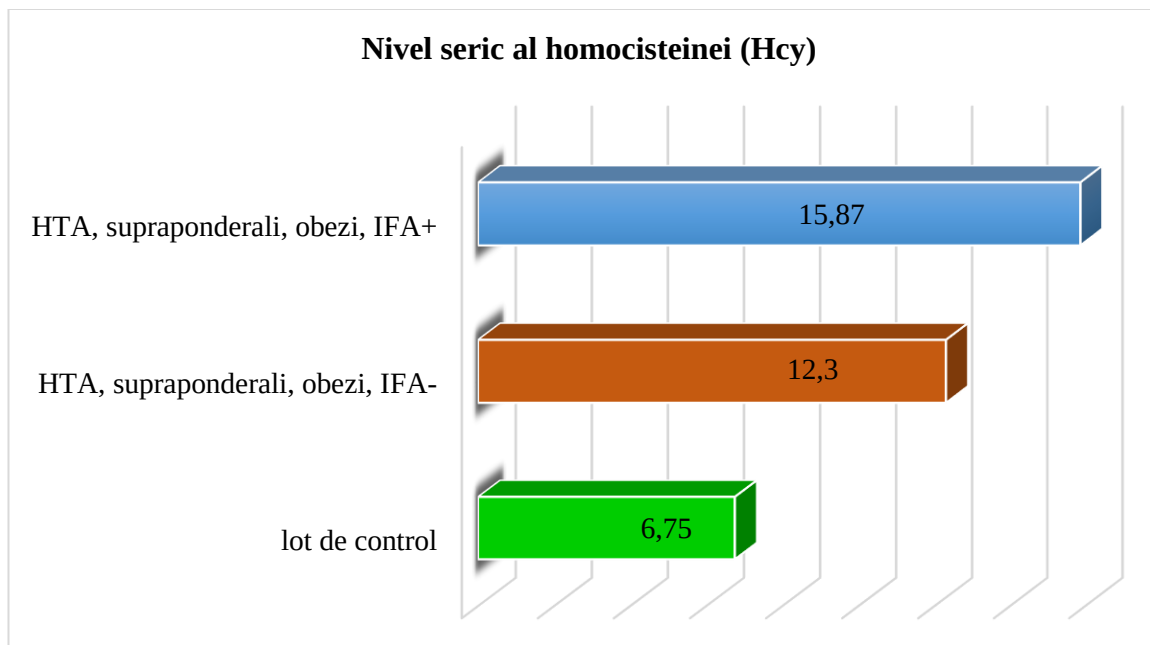


Fig. 3.20. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al Hcy

Notă: $p_{1,2} < 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Cele mai înalte valorilor serice ale homocisteinei s-au înregistrat la fetele din lotul cu istoric familial agravat -16,74 mol/L, față de 10,92 mol/L la fetele fără istoric familial agravat, diferențele fiind cu semnificație statistică ($p < 0.05$). Tendințe similare s-au constatat și la băieți (15,49 mol/L vs 13,12 mol/L) însă fără semnificație statistică între loturi ($p > 0.05$) (Figura 3.21).

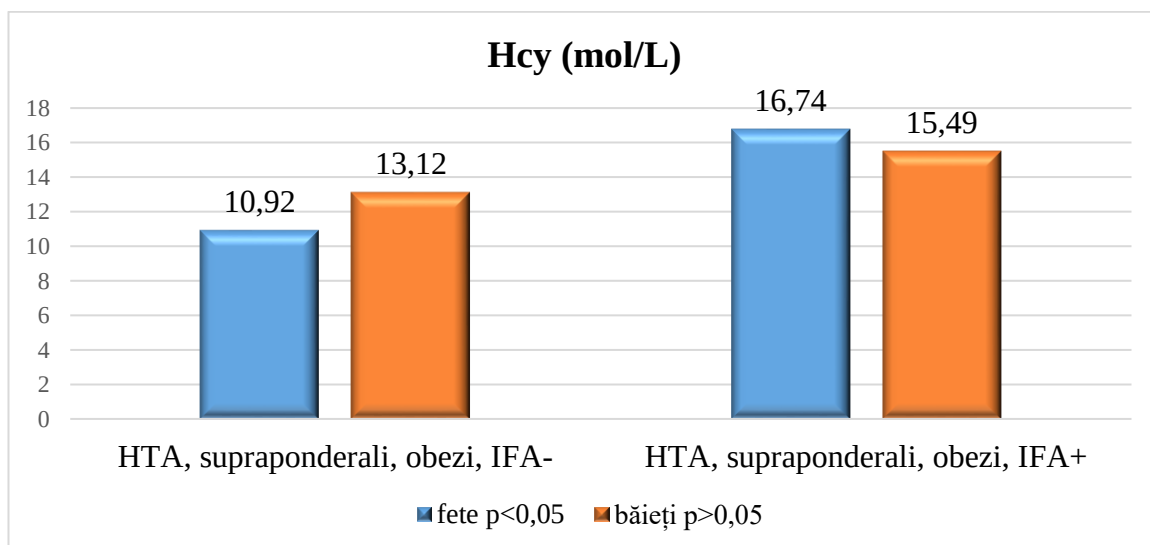


Fig. 3.21. Caracteristica comparativă ale Hcy serice în funcție de sex

Cât privește valorile homocisteinei în categoria de vârstă 10-15 ani, am stabilit nivele mai ridicate ale acesteia la copii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (14,62 mol/L) față de 12,85 mol/L la cei HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($p > 0.05$). Ținem să remarcăm și faptul că, cele mai înalte valori ale homocisteinei s-au înregistrat la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (17,95 mol/L) în categoria de vârstă >16 ani comparativ cu copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA- (11,55 mol/L) de aceeași vârstă ($p < 0.05$) (Figura 3.22).

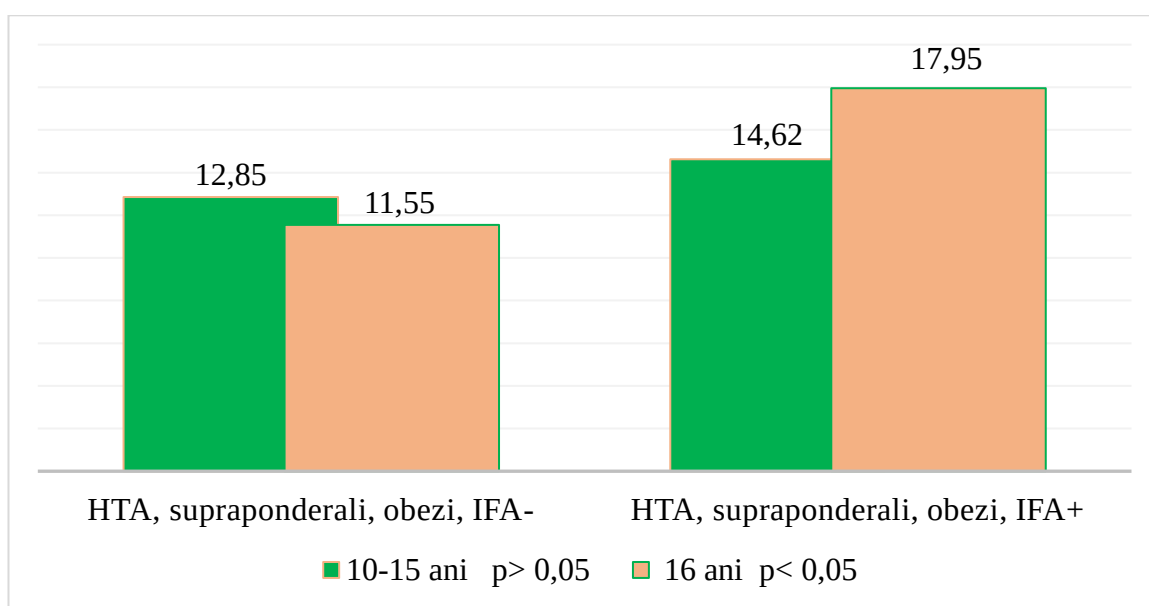


Fig. 3.22. Nivelului seric al Hcy în funcție de vârstă

Printre corelațiile homocisteinei serice s-au remarcat corelații pozitive cu PCR-hs ($r = +0,388$; $p < 0.01$), DAM ($r = +0,249$; $p < 0.01$), PPOA ($r = +0,244$; $p < 0.05$), SOD ($r = +0,371$; $p < 0.01$), AIM ($r = +0,328$; $p < 0.01$), PFGA ($r = +0,207$; $p < 0.05$) și negativ cu AAT ($r = -0,415$; $p < 0.01$), GPx ($r = -0,371$; $p < 0.01$), GRx ($r = -0,320$; $p < 0.01$), NO ($r = -0,275$; $p < 0.01$), CAT ($r = -0,407$; $p < 0.01$) (Figura 3.21).

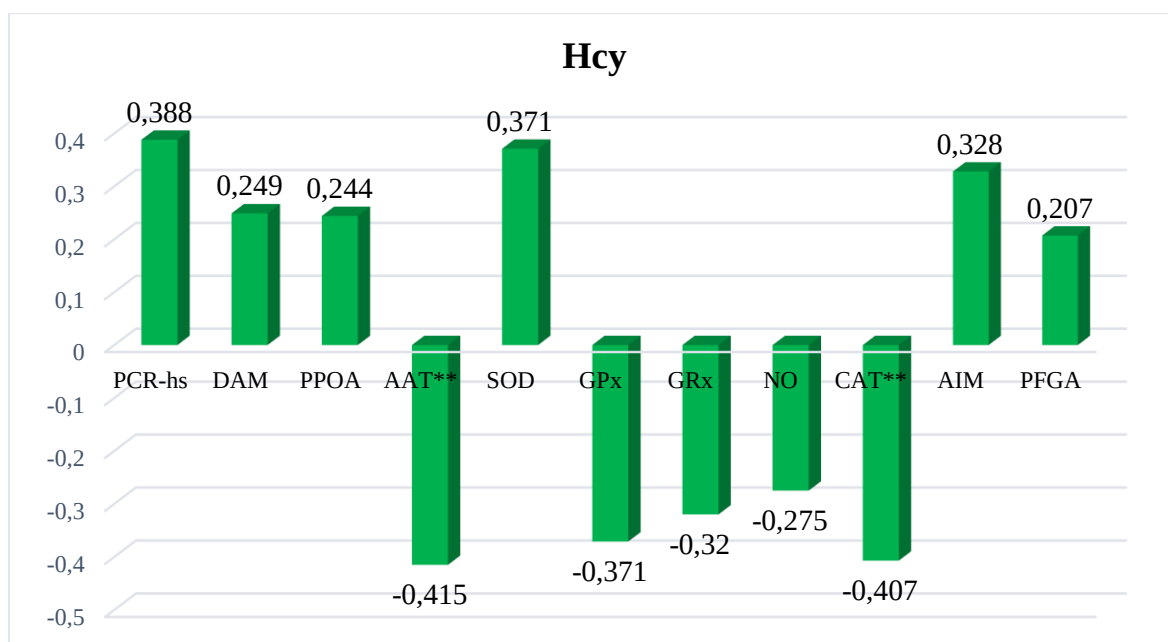


Fig. 3.23. Corelațiile cu semnificație statistică ale Hcy

*Notă: **corelație medie*

3.6. Concluzii la capitolul 3

1. Estimarea factorilor de risc postnatali a evidențiat că, prematuri s-au născut 42,5% din cei cu istoric familial agravat, au avut o greutate mică la naștere 20% dintre aceștia, iar cea mai mare parte din ei (47,5%) au fost alimentați natural doar primele trei luni de viață. Evaluarea duratei alimentației naturale, în funcție de greutatea la naștere, a evidențiat faptul că, 87,5% din copiii cu greutatea mică la naștere au fost alimentați natural doar primele 3 luni. Datele obținute sugerează faptul că, istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară în consonanță cu factorii de risc postnatali au un rol remarcabil asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale.
2. Dintre factorii de risc modificabili (alimentari) cu influență asupra sistemului redox, s-a determinat preferința grăsimilor animaliere în 90% și a consumului excesiv de carbohidrați în 57,5% cazuri, în rândul copiii hipertensivi supraponderali obezi, IFA+ față de cei hipertensivi, supraponderali, obezi, fără istoric familial agravat (85,7%; 48,6%). Deasemenea 60% dintre aceștia nu consumă pește ($p < 0.01$), iar 75 % din ei utilizează fructele și legumele doar 1-2 ori pe săptămână ($p < 0.05$).
3. Evaluarea parametrilor de stres oxidativ a evidențiat niveluri ridicate ale DAM 28,05 $\mu\text{mol/l}$; PPOA-89,45 $\mu\text{M/l}$, valori semnificativ diminuate ale sistemului enzimatic antioxidant (GPx-6,77 nmol/s/L, GRx-1,61 ng/ml și GST-31,72 nMol/s.L), CAT (15,69 mmol/s.l), la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ față de lotul de control (DAM- 6,01 $\mu\text{mol/l}$;

PPOA-31,48 $\mu\text{M/l}$;GPO-17,57 nmol/s/L; GR-2,26 ng/ml; GST-37,41 nMol/s. L, CAT-25,29 mmol/s.l; $p<0.001$) cât și față de cei fără istoric familial agravat. Totodată, corelația negativă ale DAM cu AAT, iar a PPOA cu markerii sistemului enzimatic antioxidant precum și cu NO, indică asupra faptului că, stresul oxidativ participă în patogeneza hipertensiunii arteriale la categoria de copii cu istoric familial agravat și exces ponderal.

4. Activitatea antioxidantă totală a avut cele mai diminuate valori la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+, comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi, IFA- (0,44 ABTS), și lotul de control (0,58 ABTS) ($p<0.001$), iar corelația negativă ale AAT cu DAM ($r=-0.841$; $p<0.01$), SOD ($r=-0.485$; $p<0.01$), Hcy ($r=-0.415$; $p<0.01$), PCR-hs ($r=-0.397$; $p<0.01$), AIM ($r=-0.753$; $p<0.01$) și PFGA ($r=-0.404$; $p<0.01$), desemnează reducerea semnificativă a gradului de protecție antioxidant la această categorie de copii.
5. Estimarea parametrilor de stres oxidativ la băieții cu istoric familial agravat a purtat un caracter semnificativ statistic la toate pozițiile, ceea ce menționează faptului că, istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară joacă un rol esențial în instalarea semnificativă a modificărilor de stres oxidativ la băieți.
6. Valorile serice ale homocisteinei și a S-nitrosotiolilor s-au constatat majorate, iar a NO diminuate, atât în lotul copiilor cu istoric familial agravat cât și la cei fără istoric familial agravat, comparativ cu lotul de control, ceea ce confirmă prezența modificărilor la nivel de endotelium la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi.

4. EVALUAREA PARAMETRILOR BIOCHIMICI ȘI HEMODINAMICI LA COPIII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

4.1 Aprecierea valorilor serice ale proteinei C reactive (PCR-hs)

Proteina C reactivă înalt sensibilă (PCR-hs) este recunoscută a fi un factor de risc independent în realizarea hipertensiunii arteriale, fiind și un indicator al prezenței inflamației sistemice. Aceasta este produsă din adipocit, afectează endoteliul vascular, influențează nivelul oxidului nitric și induce îngroșarea intimei vasculare. Cele mai mari valori serice ale PCR-hs comparativ cu lotul de control au fost determinate în lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA+ ($3,87 \pm 0,39$ pg/ml), urmat de lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA- ($3,71 \pm 0,27$ pg/ml) (Figura 4.1).

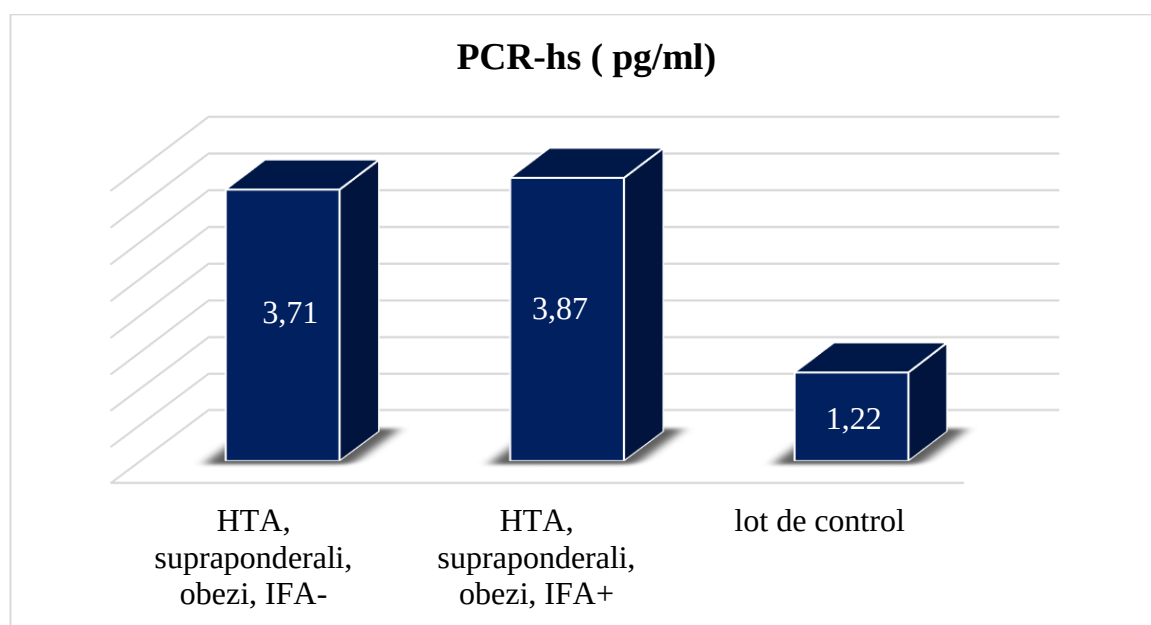


Fig.4.1. Caracteristica comparativă ale PCR-hs în loturile de cercetare

Notă: $p_{1,2} > 0.05$; $p_{1,3} < 0.001$; $p_{2,3} < 0.001$

Proteina C reactivă s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu Hcy ($r = +0,398$; $p < 0.01$), PPOA ($r = +0,334$; $p < 0.01$), SOD ($r = +0,451$; $p < 0.01$) și negativ cu AAT ($r = -0,397$; $p < 0.01$), GPx ($r = -0,437$; $p < 0.01$), NO ($r = -0,402$; $p < 0.01$) și CAT ($r = -0,448$; $p < 0.01$) (Figura 4.2).

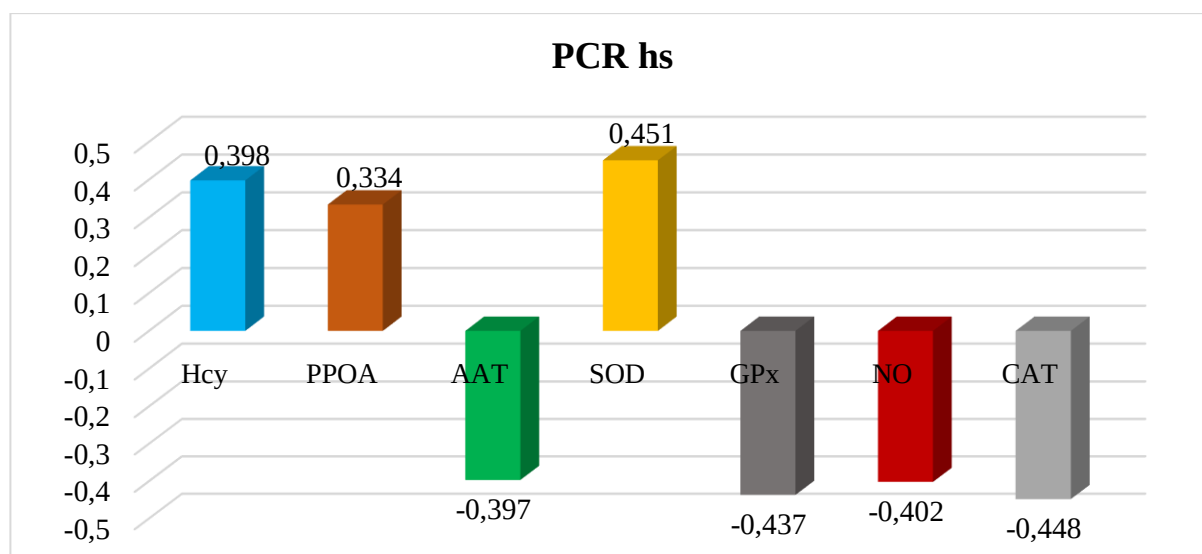


Fig. 4.2. Corelațiile cu semnificație statistică ale PCR hs

4.2. Evaluarea parametrilor metabolismului glucidic și lipidic

Valorile glicemiei a jeun, și a celei postprandiale nu au depășit normativele de vârstă la copii, însă cele mai înalte valori s-au constatat la copiii hipertensivi, supraponderali, obezi cu IFA+ (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Caracteristica comparativă a valorilor glicemice în loturile de cercetare

	75 copii hipertensivi						
	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA-			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+			p
	N	M	m	N	M	m	
Glicemia a jeun	35	4,483	0,096	40	4,663	0,098	>0.05
Glicemia postprandială 1 oră	35	5,575	0,121	40	5,643	0,146	>0.05
Glicemia postprandială 2 ore	35	4,768	0,082	40	4,914	0,087	>0.05

Evaluarea valorilor parametrilor spectrului lipidic a evidențiat că, cel mai înalt nivel al colesterolului total a fost determinat la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($4,82 \pm 0,155$ mmol/l) atât față de lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA- ($4,39 \pm 0,209$ mmol/l) cât și față de lotul martor ($4,10 \pm 0,065$ mmol/l). Cât privește HDL colesterolul, deși fără veridicitate statistică, cele mai mici valori au fost determinate la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($1,22 \pm 0,068$ mmol/l) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($1,26 \pm 0,081$ mmol/l).

Cu referire la LDL colesterol constatăm cei mai mari indicatori ale acestuia în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($2,61 \pm 0,142$ mmol/l) comparativ cu lotul copiilor HTA,

supraponderali, obezi, IFA- ($2,58 \pm 0,128$ mmol/l) și lotul de control ($1,75 \pm 0,026$ mmol/l). Tendințe similare s-au remarcat și în privința trigliceridelor, fiind stabiliți cei mai mari indici în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($1,64 \pm 0,143$ mmol/l) atât în raport cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($1,28 \pm 0,106$ mmol/l) cât și cu lotul de control ($1,21 \pm 0,034$). Datele au purtat un caracter semnificativ statistic ($p < 0.05$) (tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de parametrul spectrului lipidic

	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- N=35			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N=40			Lot de control Normotensivi, normoponderali N=35			p1,2	p1,3	p2,3
	N	M	m	N	M	m	N	M	m			
CT mmol/l	35	4,39	0,209	40	4,82	0,155	35	4,10	0,065	>0.05	>0.05	<0.001
HDL mmol/l	35	1,26	0,081	40	1,22	0,068	35	1,88	0,007	>0.05	<0.001	<0.001
LDL mmol/l	35	2,58	0,128	40	2,61	0,142	35	1,75	0,026	>0.05	<0.001	<0.001
TG mmol/l	35	1,28	0,106	40	1,64	0,143	35	1,21	0,034	<0.05	>0.05	<0.01

4.3. Aspecte ale parametrilor hemodinamici la copiii cu hipertensiune arterială esențială, supraponderali și obezi

Frecvența medie a contracțiilor cardiace s-au încadrat în limitele normativelor de vârstă și a constituit $78,543 \pm 2,379$ bătăi pe minut la copiii HTA, supraponderali, obezi IFA- și $77,425 \pm 2,065$ bătăi pe minut la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($p > 0.05$). Nu s-au constatat diferențe semnificativ statistice între loturi și la ceilalți parametri ECG: PQ, QT, R-R, QRS (tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. Caracteristica comparativă a datelor ECG în loturile de cercetare

	Total 75 copii hipertensivi						p
	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- N=35			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N=40			
	N	M	m	N	M	m	
FCC	35	78,543	2,379	40	77,425	2,065	>0.05
Interval PQ	35	0,118	0,011	40	0,148	0,024	>0.05
Interval QT	35	0,368	0,010	40	0,366	0,008	>0.05
Interval R-R	35	0,672	0,028	40	0,666	0,027	>0.05
Complex ORS	35	0,176	0,039	40	0,143	0,032	>0.05

Deregări ale proceselor de repolarizare s-au determinat la 15 (37,5%) copii din lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și la 9 copii (25,7%) din lotul celor HTA, supraponderali, obezi IFA-

($p>0.05$). Semne de hiperfuncție a miocardului VS s-au înregistrat la 21 (52,5%) pacienți din lotul celor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și doar la 9 (25,7%) din lotul celor HTA, supraponderali, obezi IFA-, datele purtând un caracter semnificativ statistic ($p<0.05$). Hiperfuncția miocardului VD a fost determinată la câte un copil din fiecare lot de cercetare. Totodată, hipertrofia miocardului VS s-a constatat în 5 (12,5%) cazuri din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și în 4 (11,4%) cazuri din cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p>0.05$). Cât privește dereglările de ritm și conductibilitate, am constatat, 2 (5%) cazuri de extrasistole ventriculare în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (tabelul 4.4).

Tabelul 4.4. Modificări electrocardiografice în loturile de cercetare

		Total 75 copii hipertensivi				p
		Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- N=35		Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N=40		
		N	%	N	%	
Dereglarea proceselor de repolarizare	nu	26	74,3	25	62,5	>0.05
	da	9	25,7	15	37,5	
Hiperfuncția miocardului VS	nu	26	74,3	19	47,5	<0.05
	da	9	25,7	21	52,5	
Hiperfuncția miocardului VD	nu	34	97,1	39	97,5	>0.05
	da	1	2,9	1	2,5	
Hipertrofia miocardului VS	nu	31	88,6	35	87,5	>0.05
	da	4	11,4	5	12,5	
Extrasistolie ventriculară	nu	35	100,0	38	95,0	>0.05
	da	-	-	2	5,0	

Cu referire la parametrii ecocardiografici, diferențe statistic semnificative nu au fost înregistrate, totuși s-au constatat valori mai înalte ale DTS ($30,029 \pm 0,973$ mm), DTD ($47,600 \pm 0,803$ mm), SIV ($9,629 \pm 0,232$ mm), PPVS ($10,390 \pm 0,800$ mm) și al AS ($35,213 \pm 0,891$ mm) în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA- (DTS $28,964 \pm 0,88$ mm; DTD $45,936 \pm 1,673$ mm; SIV $9,500 \pm 0,180$ mm; PPVS $9,771 \pm 0,205$ mm; AS $33,457 \pm 0,554$ mm), ($p>0.05$) (tabelul 4.5).

Tabelul 4.5. Caracteristica comparativă a parametrilor ecocardiografici în loturile de cercetare

	Total 75 copii hipertensivi						p
	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- N=35			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N=40			
	N	M	m	N	M	m	
DTD (mm)	35	45,936	1,673	40	47,600	0,803	>0.05
DTS (mm)	35	28,964	0,885	40	30,029	0,973	>0.05
SIV (mm)	35	9,500	0,180	40	9,629	0,232	>0.05
PPVS (mm)	35	9,771	0,205	40	10,390	0,800	>0.05
AS (mm)	35	33,457	0,554	40	35,213	0,891	>0.05
VD (mm)	35	17,886	0,686	40	18,364	0,742	>0.05
AD (mm)	35	34,029	0,669	40	33,723	0,802	>0.05
FE (%)	35	70,714	0,998	40	70,077	0,857	>0.05
FS (%)	35	40,314	0,849	40	39,897	0,743	>0.05

Deși nesemnificativ statistic, toți parametrii protolați la MATA/24 ore, au fost mai majorați la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu cei hipertensivi supraponderali, obezi, IFA- ($p>0.05$) (tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. Caracteristica comparativă a parametrilor MATA/24 ore în loturile de cercetare

	Lotul I HTA, supraponderali, obezi IFA- N=35			Lotul II HTA, supraponderali, obezi, IFA+ N=40			p
	N	M	m	N	M	m	
Media TAS /24 ore	35	135,425	1,757	40	136,086	1,624	>0.05
Media TAD/24 ore	35	83,725	0,911	40	84,800	1,244	>0.05
Media TAS/zi	35	137,950	2,038	40	138,714	1,608	>0.05
Media TAD/zi	35	84,050	1,168	40	85,914	1,286	>0.05
Media TAS/ noapte	35	124,075	2,057	40	124,657	2,186	>0.05
Media TAD/ noapte	35	70,150	1,292	40	72,486	1,352	>0.05
TAS maximă	35	168,425	2,982	40	168,714	2,564	>0.05
TAD maximă	35	115,100	3,241	40	117,714	3,581	>0.05

Notă: TAS-tensiune arterială sistolică; TAD-tensiune arterială diastolică

În lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA+ valorile TAS au corelat pozitiv cu trigliceridele ($r=+0,410$; $p<0.05$) și negativ cu GPx ($r=-0,346$; $p<0.05$). Totodată valorile TAD au corelat pozitiv cu PPOA ($r=+0,338$; $p<0.05$), AAT ($r=+0,407$; $p<0.05$) și negativ cu S-nitrosotiolii ($r=-0,436$; $p<0.01$) (Figura 4.3).

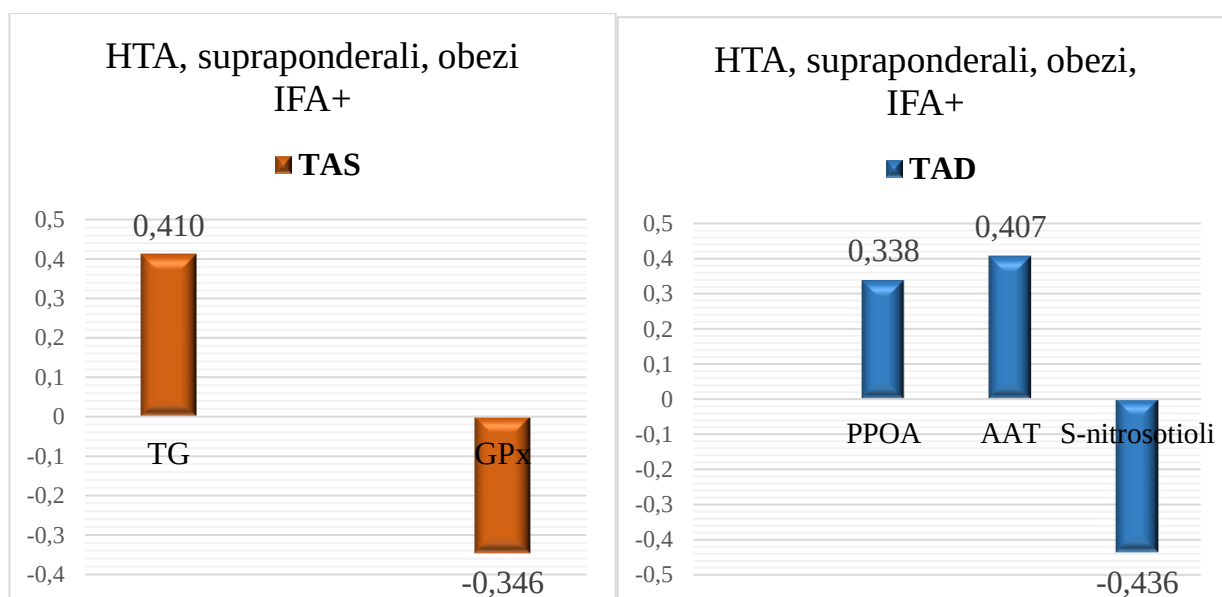


Fig. 4.3. Corelațiile cu semnificație statistică ale TAS și TAD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+

Printre corelațiile cu semnificație statistică ale TAS la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA- s-a evidențiat corelație negativă cu S- nitrosotioli ($r=-0,385$; $p<0.05$), iar TAD a corelat negativ cu NO ($r=-0,378$; $p<0.05$) și pozitiv cu G-S-T ($r=+0,376$; $p<0.05$) (Figura 4.4).

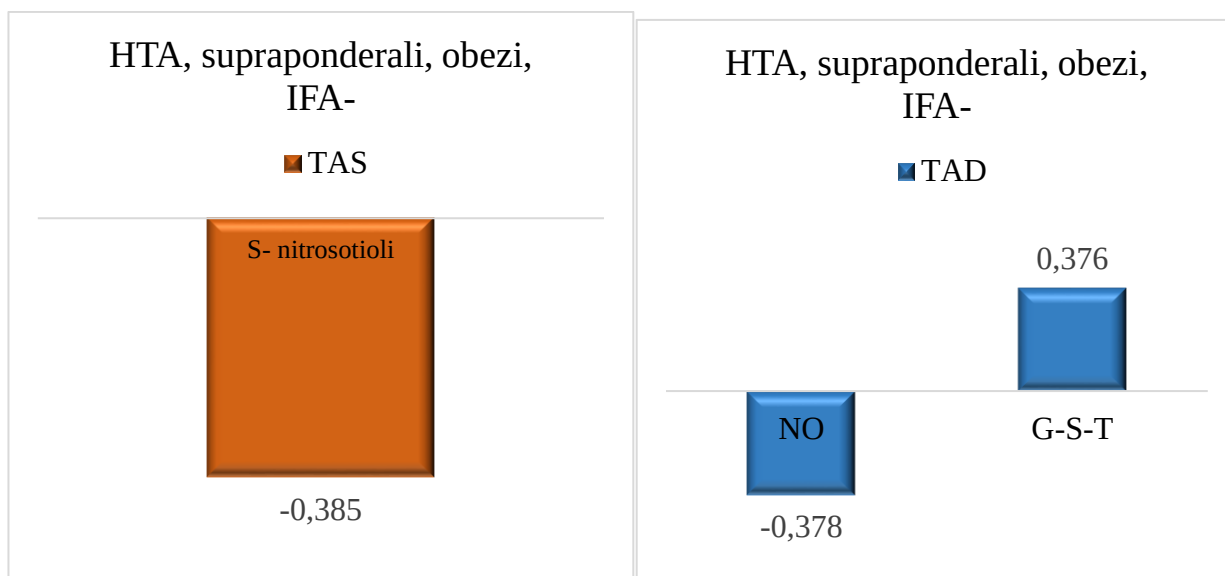


Fig. 4.4. Corelațiile cu semnificație statistică ale TAS și TAD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA-

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Cele mai înalte valori serice ale PCR-hs în raport cu lotul martor (PCR hs -1,22pg/ml), s-au înregistrat la copiii HTA, supraponderali, obezi IFA+ (PCR hs -3,87pg/ml), iar corelația pozitivă cu Hcy, PPOA, SOD și negativă cu AAT, GPx, NO denotă instituirea modificărilor endoteliale, inflamației sistemice și plasează acești copii în grupa de risc major pentru complicații cardiovasculare.
2. Hipertrofia ventriculară stângă constatată electrocardiografic, a fost evidențiată în 5 (12,5%) cazuri din lotul copiilor lotul HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și în 4 (11,4%) cazuri din cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p > 0.05$), iar parametri ecocardiografici (DTS $30,029 \pm 0,973$ mm; DTD $47,600 \pm 0,803$ mm; SIV $9,629 \pm 0,232$ mm; PPVS $10,390 \pm 0,800$ mm; AS $35,213 \pm 0,891$ mm) s-au înregistrat mai majorați la copiii cu istoric familial agravat, ceea ce dovedește faptul că, istoricul familial agravat și excesul ponderal reprezintă factori de risc pentru instalarea precoce a modificărilor morfofuncționale la nivelul ventricolului stâng.
3. Valorile tensiunii arteriale sistolice, la copiii cu istoric familial agravat au corelat pozitiv cu trigliceridele ($r = +0.410$; $p < 0.05$) și negativ cu GPx ($r = -0.346$; $p < 0.05$), iar a TAD au corelat pozitiv cu PPOA ($r = +0.338$; $p < 0.05$), AAT ($r = +0.407$; $p < 0.05$) și negativ cu S-nitrosotiolii ($r = -0.436$; $p < 0.01$), ceea ce nu exclude instalarea timpurie a modificărilor de stres oxidativ, disfuncție endotelială și rigiditate vasculară în procesul patofiziologic.

Discuția celor mai relevante rezultate

Hipertensiunea arterială, în contextul excesului ponderal, reprezintă o importantă problemă de sănătate, iar cercetările în domeniu dovedesc importanța istoricului familial agravat pentru prevalența, apariția, evoluția și severitatea hipertensiunii arteriale [207, 208]. Este dovedit faptul că, pacienții cu istoric familial agravat prin hipertensiune arterială, preponderent la rudele de gradul I, au un risc de 2-4 ori mai mare de a realiza această maladie [209].

Cercetările în populația pediatrică cu referire la rolul istoricului familial agravat asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale sunt puține, pe un număr limitat de respondenți. Studiul observațional brazilian pe un eșantion de 157 de școlari (10-19 ani), a determinat o corelație semnificativ statistică dintre istoricul familial agravat prin patologie cardiovasculară cu hipertensiunea arterială ($p < 0,05$) și obezitatea ($p < 0,001$) [210]. Cercetarea realizată în China (2020), care a cuprins un număr de 6049 de copii și adolescenți cu vârsta între 6-17 ani, a evidențiat că, prezența hipertensiunii arteriale la un părinte și/sau ambii părinți a corelat pozitiv cu valori majorate ale tensiunii arteriale sistolice la descendenții acestora (OR : 1,28 , IC 95%:1,01-1,61) [211].

În cercetarea noastră, un istoric familial agravat la rudele de generația I a fost determinat la 11 (27,5%) dintre pacienți, iar 29 (72,5%) din ei, au fost stabiliți cu un anamnestice familial agravat în două generații de rudenie. Un istoric familial agravat prin hipertensiune arterială și obezitate la generația II de rudenie (bunei) a fost constatat atât pe linia maternă cât și pe cea parentală.

Greutatea mică la naștere este un factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale ulterioare. Studiile epidemiologice arată că, copiii născuți cu greutate corporală mică pentru vârsta gestațională, prezintă un risc mai mare de hipertensiune arterială primară [88]. O metaanaliză realizată de Knop MR et al. pe baza a 135 de studii cu 7 646 267 de participanți, care a avut drept scop evaluarea greutății la naștere asupra dezvoltării ulterioare a hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat și altor patologii cardiovasculare, a constatat că, greutatea la naștere $< 2,5$ kg a fost asociată cu 30% (OR: 1,30, IC 95%: 1,16-1,46), risc crescut de hipertensiune arterială, comparativ cu greutatea la naștere $\geq 2,5$ kg [11]. Studiul realizat în Sri-Lanka pe un eșantion de 15000 de respondenți, selectați într-o perioadă de 15 ani (1950-1965), identificați cu masa mică la naștere, a stabilit o asociere semnificativă a greutății 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; $P=0,03$) [89]. Deasemenea, corelația dintre greutatea mică la naștere și hipertensiune arterială a fost dovedită într-o metaanaliză (2021) care a inclus 554 de cercetări extrase din baza de date Science, PubMed, Scopus și Embase în perioada anilor 2001-2019 [212].

În studiul nostru, o greutate mică la naștere a fost stabilită în 20% cazuri la copiii hipertensivi, supraponderali, obezi cu istoric familial agravat și în 32,5% cazuri la copiii hipertensivi, supraponderali obezi fără istoric familial de boli cardiovasculare.

Prematuritatea prezintă un factor de risc major pentru hipertensiune și obezitate, cu pericole crescând odată cu scăderea vârstei gestaționale [13]. Studiul de cohortă, realizat în Finlanda de Nord pe un eșantion de 376 de adulți tineri născuți prematur, care a avut ca obiectiv cercetarea riscului cardiometabolic, a stabilit că, adulții tineri născuți prematur au avut procent mai mare de țesut adipos, circumferința taliei și tensiune arterială în comparație cu lotul de control [99]. O altă cercetare realizată de Yu-Ting Huang et al. în Taiwan, care a inclus 37,119 sugari prematuri, 3,386 sugari cu vârsta gestațională mică și 162,020 născuți la termen, au investigat riscul apariției hipertensiunii, diabetului zaharat și hiperlipidemiei. 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 (H=2,14, IC 95%=1,29-3,52), comparativ cu grupul de control [14, 213].

În cercetarea noastră, o pondere mai mare de prematuri a fost determinată în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ (42,5%) comparativ cu lotul copiilor hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (40%).

Tehnologiile moderne, au permis descoperirea unei informații mai ample despre proprietățile specifice ale laptelui matern, fiind demonstrat efectul protector al acestuia asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale și obezității, iar OMS recomandă alimentația exclusivă la sân primele șase luni de viață. Studiul canadian CHILD (2021) cu 2382 de copii incluși, care au fost alimentați natural din prima zi de viață, a demonstrat valori semnificativ mai mici ale TA la vârsta de 3 ani (99/57 mm) comparativ cu cei la alimentație artificială (103/60) [17]. Un alt studiu realizat de către cercetătorii din Mexic, în care au participat 396 de copii, obiectivul căruia a fost asocierea dintre excesul ponderal cu tipul de alimentație în primul an de viață, a dovedit diferențe semnificative statistic asupra dezvoltării excesului ponderal, la copiii care au fost alimentați cu lapte praf, comparativ cu cei la alimentație exclusivă la sân primele 6 luni de viață [214].

În cercetarea noastră, de alimentație naturală au beneficiat doar 16 (40%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 17 (48,6%) dintre copiii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Deasemenea, am definitivat că, alimentați natural mai mult de 6 luni au fost doar 5 (12,5%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA+ și 4 (11,4%) copii hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA-. Totodată, evaluarea duratei alimentației naturale în funcție de greutatea la naștere, în lotul copiilor hipertensivi, supraponderali obezi, IFA+ a evidențiat că, majoritatea copiilor (87,5%) născuți cu greutate mică (<2500g) au fost alimentați doar 3 luni,

1 copil (12,5%) a fost alimentat cu o durată de 3-6 luni și nici un copil nu a beneficiat de o alimentație naturală cu o durată mai mare de 6 luni.

Stresul cronic, statutul socio-economic și obiceiurile alimentare au fost recunoscute a fi factori de risc cu contribuție asupra dezvoltării hipertensiunii arteriale și obezității la copii și adolescenți [215, 216, 217, 218].

Analiza mediului familial din care au parvenit copiii incluși în cercetare a constatat că, 60 de copii (80%) provin din familii complete, 11 (14,7%) copii sunt în grija unui singur părinte, locuiesc cu bunicii 3 copii (4%), iar 1 (1,3%) copil locuiește cu alt membru al familiei. Fiind întrebați despre prezența conflictelor în cadrul familiei, copiii din studiu au răspuns următoarele: climat familial satisfăcător 50 (66,7%) cazuri, prezența conflictelor frecvente între părinți au confirmat 16 (21,3%) copii, conflicte sistematice părinte copil - 7 (9,3%) copii, conflicte atât între părinți cât și părinte – copil, au relatat 2 (2,7%) copii. Cota cea mai mare din părinți dețin un nivel de studii medii (tați-74,3%, mame-68,0%) și doar 25,7% dintre tați și 30,7% din mame au studii superioare de învățământ.

Anchetarea preferințelor alimentare a determinat că, majoritatea din ei au un consum redus de alimente sănătoase. Astfel, nu consumă pește și produse din pește 35 de copii (53,2%), iar 40 dintre ei (53,3%) utilizează pește 1-2 ori pe săptămână. Fructele și legumele au fost consumate 1-2 ori pe săptămână de către 48 de copii (64%), 3-4 ori pe săptămână de către 26 copii (34,7%) și doar un copil (1,3%) a utilizat fructe și legume zilnic. Consumul de cereale le consideră ca fiind neatrăgătoare și nu le utilizează în alimentație 21 de copii (28%), iar majoritatea din ei- 48 copii (64%) le consumă 1-2 ori pe săptămână. La capitolul consumului celor mai frecvente produse acidolactice (brânză, chefir, iaurt, smântână) nu le folosesc 15 copii (20%), le consumă 1-2 ori pe săptămână 49 de copii (65,3%), și doar 11 dintre cei anchetați (14,7%) au relatat un consum de 3-4 ori pe săptămână.

Natura multifactorială a hipertensiunii arteriale implică contribuția mai multor verigi patogenice, un rol deosebit fiind acordat stresului oxidativ. Noțiunea contemporană relevă faptul că, stresul oxidativ reprezintă un dezechilibru între oxidanți și antioxidanți în favoarea celor dintâi, cu dereglarea controlului redox la nivel molecular [219]. Stresului oxidativ, în contextul fiziopatologiei hipertensiunii arteriale, se implică fundamental în procesele moleculare, celulare și sistemice, ca rezultat, provoacă leziuni endoteliale, disfuncție vasculară și renală, remodelare cardiovasculară, activarea celulelor imune și inflamație sistemică [220, 221, 222].

O metaanaliză (2022) realizată de către cercetătorii polonezi, în baza a 1228 de studii pediatrice din baza de date PubMed, MEDLINE și Cochrane Reviews, potențial eligibile privind stresul oxidativ și patologiiile cardiovasculare, inclusiv hipertensiunea arterială, a determinat

asocierea dintre peroxidarea lipidică (DAM, oxi LDL) și PPOA, scăderea AAT, biodisponibilității oxidului nitric, afectarea sistemului antioxidant (SOD, CAT, sistemul glutationic), markeri ai inflamației sistemice (PCR, TNF), precum și asocierea dintre stresul oxidativ și hipertrofia ventriculară stângă [223].

Investigațiile ultimului deceniu au determinat o producție mai mare de SRO la persoanele cu antecedente familiale pozitive de hipertensiune arterială [224].

În cercetarea noastră am stabilit că, DAM (28,05 $\mu\text{mol/l}$) s-a determinat majorată, iar AAT (0,43 ABTS) semnificativ diminuată la copii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ față de lotul de control (DAM-6,01 $\mu\text{mol/l}$; AAT- 0,58 ABTS; $p<0.001$), cât și față de cei fără istoric familial agravat (DAM- 27,52 $\mu\text{mol/l}$; AAT-0,44 ABTS).

Mecanismele moleculare, prin care SRO contribuie la hipertensiunea arterială, reprezintă influența acestora asupra structurii și funcției proteinelor, fiind foarte sensibile la acțiunea O_2^- și peroxidului de oxigen. Ca urmare a stresului oxidativ, proteinele se oxidează ireversibil, ceea ce duce la degradarea proteinelor și moartea celulară [225,226].

Evaluarea nivelului seric al PPOA a constatat că, cele mai înalte valori au fost determinate la copii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (PPOA- 89,45 $\mu\text{M/l}$) comparativ cu cei hipertensivi, supraponderali, obezi, IFA- (84,58 $\mu\text{M/l}$), precum și față de lotul de control (PPOA -31,48 $\mu\text{M/l}$). Totodată, corelația pozitivă a PPOA cu PCR-hs ($r=+0,334$; $p<0.01$), Hcy ($r=+0,224$; $p<0.05$) și negativă cu GPx ($r=-0,533$; $p<0.01$), GRx ($r=-0,451$; $p<0.01$), NO ($r=-0,544$; $p<0.01$), CAT ($r=-0,522$; $p<0.01$), indică asupra instalării semnelor de inflamație cronică, disfuncție endotelială și stres oxidativ.

Homeostazia redox în fiziopatologia cardiovasculară este strâns reglată de enzimele antioxidante cum ar fi SOD (Cu/Zn SOD citoplasmatic (SOD1), SOD mitocondrial (SOD2), SOD extracelular (SOD3)), glutatión peroxidază (GPx), glutatión reductaza (GRx), catalază (CAT), cât și antioxidanții neenzimatici (α -tocoferol, β -caroten, bilirubină și acid uric) [219].

Determinarea nivelului seric al enzimelor antioxidante a evidențiat valori semnificativ diminuate ale GPx-6,77 nmol/s/L, GRx-1,61 ng/ml și GST-31,72 nMol/s.L, precum și a CAT (15,69 mmol/s.l), la copii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ față de lotul de control (GPx- 17,57 nmol/s/L; GRx- 2,26 ng/ml; GST- 37,41 nMol/s. L, CAT-25,29 mmol/s.l; $p<0.001$), cât și față de cei fără istoric familial agravat. Activitatea SOD la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ au avut un nivel cel mai ridicat (1296,68 u/g. Prot), comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi, IFA- (1281,76 u/g. Prot) și lotul de control (878,8 u/g. Prot), ceea ce indică asupra formării în cantități excesive a anionilor de superoxid (O_2^-).

Deși într-un număr limitat, totuși, au fost efectuate cercetări ținute pentru a înțelege patogenia hipertensiunii arteriale primare la copii. Astfel, s-a determinat că, stresul oxidativ reprezintă o verigă importantă a dereglărilor neuro-imuno-metabolice complexe instalate în hipertensiunea arterială pediatrică, care contribuie la dezvoltarea biologică accelerată, scăderea funcției endoteliale și îmbătrânire vasculară timpurie. Deasemenea, s-a constatat că, prezența istoricului familial agravat prin boli cardiovasculare „programează”, apariția precoce a acestor modificări, fiind strâns asociate cu HTA susținută până la vârsta de adult, cu sindromul metabolic și cu alte boli cardiovasculare [227, 228].

Cercetarea realizată de către Warolin J. Et al, a demonstrat că, instalarea modificărilor de stres oxidativ este în legătură directă cu prezența hipertensiunii arteriale și IMC [74]. Studiul efectuat de către cercetătorii polonezi pe un eșantion de 113 adolescenți obezi (din ei 57 de copii cu HTA primară) a evidențiat faptul că, copiii cu HTA primară au prezentat modificări de stres oxidativ atât la copiii supraponderali cât și la cei obezi, a corelat cu TAS/24 ore și cu hipertrofia ventriculară stângă [229]. Modificări a parametrilor de stres oxidativ, în cercetarea noastră, au fost determinate atât la copiii hipertensivi supraponderali cât și la copiii hipertensivi obezi. Totodată, analiza comparativă a aceluiași parametri la copiii cu istoric familial agravat a evidențiat modificări semnificative ale markerilor de stres oxidativ.

Cât privește evaluarea parametrilor de stres oxidativ în funcție de sex, am constatat că, stresul oxidativ a fost mai evident atât la fetele, cât și la băieții cu istoric familial agravat prin boli cardiovasculare. Totodată, parametrii sistemului antioxidant la fete au avut valori mai majorate comparativ cu băieții, ceea ce indică asupra faptului că, fetele sunt mai puțin susceptibile la stres oxidativ. Cercetările cu referire la diferența dintre parametri de stres oxidativ dependente de sex, sugerează faptul unor proprietăți antioxidante ale estrogenilor la femei, manifestate prin capacitatea lor de vasodilatare la nivel endotelial, particularităților în activitatea NADPH-oxidazei, deși terapia de substituție cu estrogeni nu a scăzut riscul de complicații cardiovasculare [230]. Concomitent, studiile experimentale și cele clinice realizate în ultimii ani, au dovedit prezența unui dimorfism dependent de sex la nivel mitocondrial, manifestat printr-o cantitate mai mare de enzime antioxidante, activitate mai mare a glutathion peroxidazei și SOD la femei, utilizare preferențială a lipidelor de către mitocondriile feminine, comparativ cu utilizarea proteinelor de către mitocondriile la bărbați, ceea ce ar putea explica facilitatea mai mare a femeilor de a se adapta la stresul oxidativ [231, 232]. În populația pediatrică studii similare nu există, dar probabil putem extrapola modificări asemănătoare la nivelul mitocondriilor și la copii, deși acest compartiment rămâne teren pentru explorări științifice de viitor.

Endoteliul vascular este un organ paracrin, endocrin și autocrin activ, care este indispensabil în reglarea tonusului vascular și menținerea homeostaziei vasculare. Pe lângă faptul că, acționează ca o membrană semipermeabilă, endoteliul este responsabil pentru reglarea stresului oxidativ prin eliberarea mediatorilor, cum ar fi NO, prostaciclina, endotelina și controlul activității locale a angiotenzinei II [233, 234].

Stabilitatea NO este dependentă de un număr de factori care, predomină în mediul fiziologic incluzând pH-ul, radicalii liberi derivați din oxigen (superoxid) și disponibilitatea grupării tiol [235]. Tiolii stabilizează NO prin reducerea radicalilor liberi proveniți din oxigenul disponibil. În plus, și în mod important, tiolii reacționează cu NO (prin NO⁺ sau N₂O₃) pentru a forma tionitriți. Efectele biologice ale NO, în mare parte sunt mediate prin intermediul S-nitrozilării peptidelor și a proteinelor [236]. La rândul său, S-nitrozotiolii din sistemul cardiovascular reglează multiple procese cu efect protector, inclusiv activitatea NOS, vasodilatația, homeostazia cardiomiocitelor Ca²⁺ și contracția miocardului, producția de ATP și bioenergetica mitocondrială, precum și inhibarea agregării trombocitelor [237].

Termenul „disfuncție endotelială” se referă la afectarea proprietăților homeostazice normale ale endoteliului vascular, care includ reglarea dependentă de endoteliu a tonusului vascular, hemostaza și inflamația. Reducerea producerii și/sau biodisponibilității NO este considerată mecanismul central responsabil pentru disfuncția endotelială [238, 239].

Nivelul seric al NO la copiii din cercetarea noastră a evidențiat cele mai mici valori în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA⁺ (73,99 μmol/l), comparativ cu cei hipertensivi, supraponderali, obezi IFA⁻ (74,4 μmol/l) și lotul de control (91,51 μmol/l; p<0.001).

Concentrația S nitrosotiolilor plasmatici a fost cea mai majorată în lotul copiilor cu istoric familial agravat (4,02 μM/L) comparativ cu lotul copiilor fără istoric familial agravat (3,97 μM/L). Ambele loturi de cercetare au avut valori majorate semnificative statistic comparativ cu lotul de control (2,4 μM/L; p<0.001).

Albumina reprezintă o proteină cu cel mai mare conținut în plasma sanguină. Scăderea sintezei sau modificarea activității funcționale ale albuminei, duce la dezechilibrul tensiunii arteriale oncotice, dereglarea transportului de hormoni, acizi grași, metale și medicamente. Secvența N-terminală a albuminei este foarte sensibilă la speciile reactive de oxigen care, provoacă o oxidare ireversibilă ale acesteea, cu reducerea semnificativă a afinității pentru metalele de tranziție, în special pentru cobalt. Această variantă de albumină a fost denumită „albumină ischemic modificată,, (AIM) [240]. Cercetările epidemiologice în populația matură au constatat că, AIM este un marker precoce al disfuncției vasculare și aterosclerozei subclinice. Studii cu

referire la influența AIM în hipertensiunea pediatrică sunt unice și controversate fiind necesare analize estimative suplimentare [241, 242, 243].

În cercetarea noastră nivelele AIM au fost cele mai majorate în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (15,302 nM/l), comparativ cu lotul de copii HTA, supraponderali, obezi, IFA- (14,49 nM/l).

Produșii finali de glicare avansată se asociază cu stresul oxidativ și hiperglicemie și sunt reprezentanții reacției de glicare a compușilor chimici cum ar fi glucidele, lipidele sau aminoacizii, cu un puternic impact asupra fibrelor de collagen. Drept rezultat, are loc afectarea producerii collagenului și scăderea elasticității peretelui vascular [244].

Produșii finali de glicare avansată (PFGA) au avut nivele semnificativ mai înalte la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($329,65 \pm 17,2 \mu\text{M/l}$) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($290,60 \pm 18,88 \mu\text{M/l}$) și lotul de control ($175,86 \pm 8,09 \mu\text{M/l}$) ($p < 0.001$).

Prin urmare, istoricul familial agravat influențează apariția precoce a stresului oxidativ la copiii cu exces ponderal, instalarea unor modificări patologice la nivelul peretelui vascular manifestat prin scăderea elasticității peretelui vascular și prezența aterosclerozei subclinice.

Cercetările epidemiologice și datele studiilor observaționale, sugerează o asociere certă între cotele crescute de homocisteină și hipertensiunea arterială. Nivelului plasmatic majorat al homocisteinei activează mecanismele de creștere și proliferare a celulelor musculare vasculare netede, disfuncție endotelială, leziuni oxidative, creșterea sintezei de collagen și deteriorarea materialului elastic al peretelui arterial. De asemenea, aceasta mediază inflamația și diminuează esențial sinteza și biodisponibilitatea de oxid nitric, care joacă un rol substanțial în menținerea tensiunii și reactivității vasculare [245].

Rezultatele unei cercetări, realizată pe un eșantion de 172 de adolescenți, cu vârste între 13 și 18 ani, a demonstrat o corelație pozitivă a hiperhomocisteinемiei cu greutatea corporală ($P=0,03$), a fost diferită între sexe (Hcy a fost mai mare la băieți), iar 40% dintre adolescenți au avut valori majorate ale tensiunii arteriale [31].

Studii recente realizată în populația pediatrică au arătat valori majorate ale homocisteinei la copiii și adolescenții cu un istoric familial pozitiv de hipertensiune arterială, precum și o corelație directă dintre excesul ponderal și hiperhomocisteinемie [194, 195, 201, 202].

Datele obținute în cercetarea noastră a evidențiat că, nivelul seric al homocisteinei a fost cel mai înalt în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($15,87 \text{ mol/L}$) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($12,30 \text{ mol/L}$), datele fiind statistic semnificative ($p < 0.05$), iar analiza comparativă cu lotul de control ($6,75 \text{ mol/L}$) a evidențiat valori semnificativ mai mari în ambele loturi ($p < 0.001$). Homocisteina a corelat pozitiv cu PCR-hs ($r = +0,388$;

$p < 0.01$), DAM ($r = +0,249$; $p < 0.01$), PPOA ($r = +0,244$; $p < 0.05$), SOD ($r = +0,371$; $p < 0.01$), AIM ($r = +0,328$; $p < 0.01$), PFGA ($r = +0,207$; $p < 0.05$) și negativ cu AAT ($r = -0,415$; $p < 0.01$), GPx ($r = -0,371$; $p < 0.01$), GRx ($r = -0,320$; $p < 0.01$), NO ($r = -0,275$; $p < 0.01$), CAT ($r = -0,407$; $p < 0.01$).

Prin urmare, hiperhomocisteinemia se implică în patogenia hipertensiunii arteriale la copiii hipertensivi și exces ponderal, prin inducerea disfuncției endoteliale, stresului oxidativ și inflamației.

Investigațiile ultimului deceniu, în rândul copiilor și adolescenților, au demonstrat că, dislipidemia și hipertensiunea arterială sunt asociate cu dezvoltarea aterosclerozei și au ca consecință evenimente cardiovasculare, inclusiv mortalitate crescută la vârsta de adult [246].

Studiul NHANES, în care au participat 1768 de copii și adolescenți sănătoși cu vârsta 8-17 ani, a demonstrat că, unul din 5 copii a avut o concentrație mărită a colesterolului total și LDL colesterol sau HDL diminuat, iar fiecare al 10-lea copil a avut valori majorate ale TA [247]. Un studiu transversal (2019), care a înrolat 373 de copii de 8-11 ani, a determinat la 5,1% dintre aceștea HTA esențială. Valorile colesterolului și trigliceridelor au fost semnificativ mai mari la copiii hipertensivi comparativ cu cei din lotul de control, iar nivelul HDL a fost mai sporit la copiii din grupul de control ($p < 0,001$) [248]. Concomitent, studiile evidențiază necesitatea determinării parametrilor profilului lipidic la copiii cu exces ponderal. Astfel, aproape 17% dintre adolescenții din SUA cu obezitate au colesterol HDL scăzut, iar severitatea obezității se corelează cu prevalența colesterolului total ridicat [249]. Asociația Americană de Cardiologie oferă o abordare cuprinzătoare actualizată a dislipidemiei pediatrice și recomandă screening-ul lipidic universal la toți copiii de vârsta 9-11 ani, iar Ghidul Societății Braziliene de Cardiologie recomandă evaluarea profilului lipidic și pentru copiii cu vârsta de 2 ani atunci când, sunt prezenți alți factori de risc, iar corecția acestuia începe prin limitarea din rațiunea alimentară a grăsimilor saturate și celor „trans”, la 8-10% din calorajul zilnic recomandat [250, 251].

Un rațiune alimentară nesănătosă a fost protocolată și la copiii din cercetarea noastră, fiind constatat că, 48% din ei se alimentează neregulat și preferă produse fast-food, majoritatea preferă grăsimi de tip animalier (88%), iar 64% dintre aceștea consumă fructele și legumele doar 1-2 ori pe săptămână; 53,2% dintre copiii cercetați nu consumă pește și circa 20% nu utilizează cereale și produse acidolactice.

Deși valorile parametrilor metabolismului lipidic al copiilor incluși în cercetare nu au depășit indicatorii de referință, totuși, cel mai înalt nivel al colesterolului total a fost determinat la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($4,82 \pm 0,155$ mmol/l) urmat de lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA- ($4,39 \pm 0,209$ mmol/l). Cu referire la LDL colesterol, am stabilit cele mai mari valori ale acestuia în lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($2,61 \pm 0,142$

mmol/l) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($2,58 \pm 0,128$ mmol/l) și lotul de control ($1,75 \pm 0,026$ mmol/l). Cele mai mici valori ale HDL colesterol au fost determinate la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($1,22 \pm 0,068$ mmol/l) comparativ cu cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($1,26 \pm 0,081$ mmol/l). Tendințe similare s-au remarcat și în privința trigliceridelor la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ ($1,64 \pm 0,143$ mmol/l) în raport cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA- ($1,28 \pm 0,106$ mmol/l) și lotul martor ($1,21 \pm 0,034$) ($p < 0.05$).

Prin urmare, fiind un important factor de risc pentru complicații cardiovasculare în perioada de adult, identificarea lipidelor anormale pentru copiii cu HTA, istoric familial agravat și exces ponderal, revigorează consilierea alimentară prin sporirea importanței modificărilor dietetice pentru sănătatea cardiovasculară.

Cercetările de domeniu sugerează faptul că, HTA crește prevalența modificărilor structurale cardiace în deosebi hipertrofia ventriculară stângă (HVS). La momentul diagnosticării hipertensiunii arteriale, 20-40% dintre copii au ventricul stâng hipertrofiat, iar HTA gr.I și II reprezintă un risc majorat pentru HVS [252, 253, 254].

În studiul nostru HTA gr I a fost stabilită la 62,7% de copii, iar de HTA gr. II suferă 37,3% din cei încadrați în cercetare.

Fenotipul HVS la copii a fost asociat cu antecedente familiale de hipertensiune arterială esențială și obezitate, TA sistolică, TA diastolică, iar TA sistolică /24 ore reprezintă un factor de risc independent pentru hipertrofia ventriculară stângă [255, 256, 257, 258]. Concomitent, unele cercetări au stabilit că, asocierea dintre obezitate și TAS/24 ore, majorează riscul de HVS de cinci ori, iar pentru fiecare creștere cu 10 unități a TA sistolice/24 de ore, șansele de HVS se dublează (OR, 2,16; IC 95%, 1,04–4,49; $P=0,039$) [259].

Metodologia determinării HVS acceptată la copii prevede determinarea parametrilor cardiaci prin metoda ecocardiografică, recomandat de către specialiștii din domeniu, iar ECG reprezintă o investigație screening [260, 261]. În cercetarea noastră, semne de hiperfuncție a miocardului VS prin metoda ECG s-au înregistrat la 21 (52,5%) pacienți din lotul celor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și doar la 9 (25,7%) din lotul celor HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p < 0.05$). Hipertrofia miocardului VS s-a constatat la 5 (12,5%) din lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi, IFA+ și la 4 (11,4%) din cei HTA, supraponderali, obezi IFA- ($p > 0.05$).

Parametri ecocardiografici au fost mai majorați la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ (DTS $30,029 \pm 0,973$ mm; DTD $47,600 \pm 0,803$ mm; SIV $9,629 \pm 0,232$ mm; PPVS $10,390 \pm 0,800$ mm; AS $35,213 \pm 0,891$ mm) comparativ cu lotul copiilor HTA, supraponderali, obezi IFA- (DTS

28,964 $\pm$ 0,88 mm; DTD 45,936 $\pm$ 1,673mm; SIV 9,500 $\pm$ 0,180 mm; PPVS 9,771 $\pm$ 0,205 mm; AS 33,457 $\pm$ 0,554 mm), ($p>0.05$), iar valorile tensionale protocolate la MATA/24 ore, s-au constatat mai elevate la copiii HTA, supraponderali, obezi, IFA+ comparativ cu cei hipertensivi supraponderali, obezi, IFA- ($p>0.05$). În lotul copiilor HTA, supraponderali obezi, IFA+ valorile TAS au corelat pozitiv cu trigliceridele ($r=+0,410$; $p<0.05$) și negativ cu GPx ($r=-0,346$; $p<0.05$), iar valorile TAD au corelat pozitiv cu PPOA ($r=+0,338$; $p<0.05$), AAT ($r=+0,407$; $p<0.05$) și negativ cu S-nitrosotiolii ($r=-0,436$; $p<0.01$).

Prin urmare, identificarea parametrilor de prognostic (istoric familial agravat, exces ponderal, valori majorate ale TAS/24 ore) asociați cu hipertrofia ventriculară stângă, pot ajuta la reducerea riscului cardiovascular în perioada de adult.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. Istoricul familial agravat în generația I de rudenie la copiii hipertensivi supraponderali și obezi a excelat prin prezența la tați a HTA și a diabetului zaharat la cote de 70% și respectiv, 10%, iar la mame a HTA și a obezității la cote de 20-25%. Evaluarea factorilor de risc cu referire la evoluția HTA la acești copii, comparativ cu lotul copiilor IFA- a evidențiat: rata mai mare a celor născuți prematur (42,5%) și cu greutate mică la naștere (20%), a celor alimentați natural doar primele trei luni de viață (47,5%), o rată mai mare a copiilor cu alimentație compromisă prin consumul redus de pește (40 vs 68,6%), fructe și legume (22,5 vs 48,6%), precum și consum excesiv de grăsimi (67,5 vs 25,7%).
2. Copiii supraponderali și obezi cu HTA s-au afirmat prin creșterea notabilă a activității stresului oxidativ, estimat prin nivele circulante ale 11 markeri, comparativ cu copiii sănătoși. Prezența istoricului familial agravat s-a manifestat prin valori mai mari ale DAM și PPOA în asocierie cu valori diminuate ale principalilor markeri antioxidanți (AAT, CAT, GR, GPx, NO) versus copiii fără IFA, diferențele semnificative fiind relevate vizavi de AAT, GRx și PFGA la compararea loturilor copiilor cu supraponderabilitate. Astfel, AAT și GRx sunt reduse în medie cu 20%, iar PFGA au un nivel excedent de 57%.
3. Aprecierea impactului istoricului familial agravat asupra activității stresului oxidativ la copiii supraponderali și obezi cu HTA în funcție de gender, a evidențiat o pondere convingătoare a acestuia la băieți, în baza devierilor semnificative ale tuturor markerilor examinați, față de lotul fără IFA. Determinarea markerilor stresului oxidativ în funcție de categoriile de vârstă, 10-15 ani și 16-18 ani, nu a înregistrat schimbări semnificative.
4. Profilul lipidic la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu HTA și IFA+ s-a remarcat prin creșterea semnificativă a trigliceridelor cu 30% comparativ cu copiii IFA-, s-a asociat cu un nivel circulant mediu mai mare al PCR, care a depășit în ambele loturi valoarea de 3,0 mg/L, ceea ce indică asupra riscului cardiovascular înalt. Nivelul glicemiei a jeun și al glicemiei postprandiale, cât și parametrii ECG și EcoCG nu au deviat semnificativ pe fundalul istoricului familial agravat.
5. Nivelul seric al homocisteinei la copiii hipertensivi supraponderali și obezi este dublu peste control, iar istoricul familial agravat excelează printr-o creștere semnificativă cu 29% a markerului, comparativ cu lotul copiilor fără IFA. O corelare negativă de intensitate medie-înaltă stabilită între homocistenă și 2 indici ai capacității antioxidante- AAT și catalaza (-

0,415 și -0,407), evidențiază legătura patogenetică între hiperhomocisteinemie și activarea stresului oxidativ la copiii cu HTA.

6. Problema științifică abordată în lucrarea data, a constat în evaluarea factorilor de risc contribuabili și a rolului stresului oxidativ în evoluția HTA la copiii supraponderali și obezi cu istoric familial agravat, fapt ce, a condus la evidențierea unor repere fiziopatologice și de diagnostic precoce a HTA, care justifică inițierea măsurilor profilactice timpurii, ce vor contribui la reducerea dizabilității prin boli cardiovasculare, fiind o importantă componentă socio-economică.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Rezultatele cercetării argumentează necesitatea depistării precoce la nivel de asistență medicală primară, a familiilor tinere cu istoric familial agravat prin hipertensiune arterială și obezitate, cu impunerea unor măsuri de informare cu referire la riscul de apariție a hipertensiunii arteriale la descendenți; respectarea unui mod de viață sănătos în deosebi în perioada sarcinii; încurajarea alimentației la sân; respectarea calorajului în alimentația copilului; control regulat al datelor antropometrice, TA, profilului lipidic și glucidic, în perioada pre și pubertară, la copiii cu istoric familial agravat prin patologie cardiovasculară.
2. Este recomandabil determinarea parametrilor de stres oxidativ (DAM, PPOA, PFGA, GRx, AAT), care au avut o corelație puternică la copiii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat demonstrat în studiul nostru, în calitate de markeri precoci a severității maladii, cu inițierea în timp util a unui complex de măsuri terapeutice.
3. Includerea în programul de examinare a PCR, NO, S- nitrosotiolilor la copiii hipertensivi, supraponderali și obezi, dovedit în cercetarea noastră, pentru determinarea precoce a inflamației sistemice și disfuncției endoteliale.
4. Completarea programului de examinare, la nivel de staționar, prin aprecierea nivelului seric al homocisteinei a copiilor hipertensivi, supraponderali și obezi și inițierea tratamentului medicamentos la un nivel a acesteia mai mare de normă.

BIBLIOGRAFIE

1. CARAUȘ, A. et al. Hipertensiunea de halat alb și hipertensiunea mascata. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 2 (51), pp. 46-52. ISSN 1857-0011.
2. WÜHL, Elke. Hypertension in childhood obesity. In: *Acta paediatrica*. 2018, Vol.108, Issue1, pp. 37-43. ISSN:1651-2227. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/apa.14551>.
3. <https://childhoodobesityfoundation.ca>.
4. AL-HAMAD, Dania, RAMAN, Vandana. Metabolic syndrome in children and adolescents. In: *Translational pediatrics*. 2017, vol.6 (4), pp.397-407. ISSN 2224-4344. Disponibil: doi:10.21037/tp.2017.10.02).
5. ORLANDO, Antonina et al. Hypertension in Children: Role of Obesity, Simple Carbohydrates, and Uric Acid. In: *Frontiers in public health*. 2018, vol. 6, pp. 1-129. ISSN 2296-2565. Disponibil: doi:10.3389/fpubh.2018.00129.
6. THEODORE, RF., BROADBENT, J., NAGIN, D. et al. Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes. In: *Hypertension*. 2015, vol. 66(6), pp.1108-1115. ISSN1524-4563. Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05831.
7. TEJEDA,Gomez, JAIRO, PEREZ ABREU, Jesús, RAMÓN, Manuel. Family aggregation of arterial hypertension. In: *Rev haban cienc méd* [online]. 2021, vol.20, n.2, pp. e3509. ISSN 1729-519X.
8. LI, Al., FANG, X., ZHANG, Yy. et al. Familial aggregation and heritability of hypertension in Han population in Shanghai China: a case-control study. In: *Clinical Hypertension*. 2019, vol.25 pp. 17. ISSN 1751-7176. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0122-z>.
9. GUPTA-MALHOTRA, Monesha, SHAHRUKH HASHMI, Syed, MICHELLE S. Barratt, et. al. Familial aggregation of first degree relatives of children with essential hypertension. In: *Blood Pressure*. 2018, vol. 27(5), pp. 289-296, ISSN 1651-1999. Disponibil: DOI: 10.1080/08037051.2018. 1463818.
10. DI, Cao, YEWEI, Chen, XUAN Gao, et al. Hypertension in 172 Chinese Children: An 8-Year Retrospective Study. In: *Journal of NIPPON medical School*. 2021, vol.3, pp.1345- 4676. ISSN88-301. Disponibil: <http://doi.org/10.1272/jnms.2021>.
11. 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. In: *J Am Heart Assoc*. 2018, vol.7(23), pp. e008870. ISSN:2047-9980. Disponibil: doi:10.1161/JAHA.118.008870.

12. WERES, Aneta, BARAN, Joanna, CZENCZEK-LEWANDOWSKA, Ewelina, et. al. Impact of Birth Weight and Length on Primary Hypertension in Children. In: *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019, vol.16, pp. 4649; ISSN:1660-4601. Disponibil: doi:10.3390/ijerph16234649.
13. CHATMETHAKUL, T., ROGHAI, RD,. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. In: *J Endocrinol*. 2019, vol. 242(1), pp. T21-T32. ISSN: 1687-8345. Disponibil: doi:10.1530/JOE-18-0687.
14. YU-TING, Huang, HSIANG-YU, Lina, CHUNG-HSING, Wangb, et. al. Association of preterm birth and small for gestational age with metabolic outcomes in children and adolescents: A population-based cohort study from Taiwan. In: *Pediatrics and neonatology*. 2018, vol.59, issue2, pp.147-153. ISSN 1875-9572. Disponibil: DOI:https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.07.007
15. COCCO, Daniele, BARBANTI, Claudio, BASSAREO, Pier Paolo, MERCURO Giuseppe. Cardiovascular prevention beyond traditional risk factors: the perinatal programming. In: *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2018, vol. 7(2), pp. e070203 eISSN: 2281-0692. Disponibil: www.jpnm.com Open Access.
16. AL SALMI I, M. SHAHEEN FA, HANNAWI S. Birth weight, gestational age, and blood pressure: Early life management strategy and population health perspective. In: *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2019, vol.30, pp.299-308 ISSN: 1319-2442.
17. MILIKU, Kozeta, MORAES, Teo J, BECKER, Allan B., et al. Breastfeeding in the First Days of Life Is Associated With Lower Blood Pressure at 3 Years of Age. In: *Journal of the American Heart Association*. 2021, vol.10, pp. e019067. ISSN: 2047-9980. Disponibil: https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019067 2021.
18. WHO. Organization World Health Guideline: Sugars Intake for Adults and Children. In: *WHO Geneva, Switzerland*. 2018, vol 57, pp. 1716–1722.
19. TOEWS, Ingrid, et al. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies. In: *BMJ (Clinical research ed.)*. 2019, vol. 364, pp. k4718. ISSN 1756-1833. Disponibil: doi:10.1136/bmj.k4718.
20. NIU, Tian, et al. “Sodium and potassium intakes among US infants and preschool children, 2003-2010. In: *The American journal of clinical nutrition*. 2013, vol. 98 (4) pp. 1113-22. ISSN 1938-3207. Disponibil: doi:10.3945/ajcn.113.060012.

21. CAMPANOZZI, Angelo, 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.
22. MARKETOU, Maria E, et al. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. In: *Journal of clinical hypertension*. 2019, vol. 21(6), pp. 749-757. ISSN 1751-7176. Disponibil: doi:10.1111/jch.13535.
23. GUERS, John J, et al. Voluntary wheel running prevents salt-induced endothelial dysfunction: role of oxidative stress. In: *Journal of applied physiology*. 2019, vol. 126 (2), pp. 502-510. ISSN 1522-1601. Disponibil: doi:10.1152/japplphysiol.00421.2018.
24. GENOVESI, S., GIUSSANI, M. A., ORLANDO, F. Salt and Sugar: Two Enemies of Healthy Blood Pressure in Children. In: *Nutrients*. 2021, vol.13(2), pp. 697. ISSN 2072-6643. Disponibil: doi:10.3390/nu13020697.
25. LEYVRAZ, M., CHATELAN, A., COSTA, BR. et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. In: *Int J Epidemiol*. 2018, vol.47(6), pp.1796-1810. ISSN 1464-3685. Disponibil: doi:10.1093/ije/dyy121.
26. LEONTYEVA, I.V. Treatment of hypertension in children and adolescents. In: *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2019, vol. 64(1), pp15–24 (inRuss). ISSN 1027-4065. Disponibil: DOI:10.21508/1027–4065–2019–64–1–15–24.
27. SHAOYONG, Su et. al. Adverse Childhood Experiences and Blood Pressure Trajectories From Childhood to Young Adulthood. The Georgia Stress and Heart Study. In: *Circulation*. 2015, vol.131, pp.1674–1681. ISSN1524-4539. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013104>.
28. PIERCE, Jacob B., et.al. Association of Childhood Psychosocial Environment With 30-Year Cardiovascular Disease Incidence and Mortality in Middle Age. In: *Journal of the American Heart Association*. 2020, vol.9, pp. e015326. ISSN: 2047-9980. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015326>.
29. CHORI, B.S., DANLAD, B., INYANG, B.A. et al. Hyperhomocysteinemia and its relations to conventional risk factors for cardiovascular diseases in adult Nigerians: the REMAH study. In: *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021, vol.21, pp.102. ISSN: 14712261. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01913-x>.
30. WU, H., WANG, B., BAN, Q et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. In:

- BMJ Open*. 2018, vol.8, pp. e021103. ISSN 2044- 6055. Disponibil: doi:10.1136/bmjopen-2017-021103.
31. KRUGER, Herculina S., DU PLESSIS, Jacomina P., NIENABER-ROUSSEAU, Cornelia, et al. The Relationship of Circulating Homocysteine with Fibrinogen, Blood Pressure, and Other Cardiovascular Measures in African Adolescents. In: *THE journal of Pediatrics*. 2021, vol. 234, pp. 158-163. ISSN: 0022-3476. Disponibil: doi:http://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.03.034.E.
 32. COSTA, Priscila Ribas de Farias, KINRA, Sanjay, D'ALMEIDA, Vânia Assis, OLIVEIRA, Ana Marlúcia. 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: 2116057. Disponibil: DOI: 10.12873/371ribasdefarias.
 33. FORMAN, H.J., ZHANG, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. In: *Nat Rev Drug Discov*. 2021, vol.20 pp.689–709. ISSN 1474-1784. Disponibil: https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1.
 34. TOUYZ, Rhian M et al. “Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension.” In: *The Canadian journal of cardiology*. 2020, vol. 36 (5), pp.659-670. ISSN1916-7075. Disponibil: doi:10.1016/j.cjca.2020.02.081.
 35. LURBE, E., AGABITI-ROSEI, E., RUICKSHANK JK., C. et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. In: *J Hypertension*. 2016, vol. 34(10), pp.1887-920. ISSN1473-5598. Disponibil: doi:10.1097/HJH.0000000000001039. PMID: 27467768.
 36. SHARMA, AK., METZGER, DL., RODD, CJ. Prevalence and Severity of High Blood Pressure Among Children Based on the 2017 American Academy of Pediatrics Guidelines. In: *JAMA Pediatr*. 2018, vol.172 (6), pp. 557-565. ISSN 2168-6211. Disponibil: doi:10.1001/jamapediatrics.2018.0223. PMID: 29710187; PMCID: PMC6137536.
 37. DALEY, MF., SINAIKO, AR., REIFLER, LM. et al. Patterns of care and persistence after incident elevated blood pressure. In: *Pediatrics*. 2013, vol.132(2), pp. e349-e355. ISSN: 2345-5055. Disponibil: doi:10.1542/peds.2012-2437.
 38. PARKER, Ed, SINAIKO, AR., et al. Factors Associated With Adherence to Blood Pressure Measurement Recommendations at Pediatric Primary Care Visits, Minnesota and Colorado, 2007–2010. In: *Prev Chronic Dis*. 2015, vol.12, pp.140562. ISSN: 1545-1151. Disponibil: DOI: http://dx.doi.org/10.5888/pcd12.140562.

39. BABAK, Aliarzadeh et al. Hypertension screening and follow-up in children and adolescents in a Canadian primary care population sample: a retrospective cohort study. In: *CMAJ open*. 2016, vol. 4 (2), pp. 230-235. ISSN: 2291-0026. Disponibil: doi:10.9778/cmajo.20150016.
40. Raport statistic anual 2022. Biroul Național de Statistică al RM. Disponibil: <http://statistica.gov.md>.
41. SONG, P., ZHANG, Y., YU, J. et al. Global Prevalence of Hypertension in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA Pediatr*. 2019, vol. 173(12), pp.1-10. ISSN 2168-6211. Disponibil: doi:10.1001/jamapediatrics.2019.3310.
42. JACKSON, SL., ZHANG, Z., WILTZ, JL et al. Hypertension Among Youths - United States, 2001-2016. In: *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2018, vol. 67(27), pp.758–762. ISSN 0149-2195. Disponibil: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6727a2>.
43. BELL, CS., SAMUEL, JP., SAMUELS, JA. Prevalence of Hypertension in Children. In: *Hypertension*. 2019, vol. 73(1). pp.148-152. ISSN 1524-4563 Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11673.
44. ELSHAMAA, Manal Fuad. Hypertension and hypertensive heart disease in children and adolescents. Review Article. In: *Clin Case Rep Rev*. 2018, vol. 4(1), pp.1-12. ISSN: 2059-0393. Disponibil: doi: 10.15761/CCRR.1000384.
45. LARKINS, NG., TEIXEIRA-PINTO, A., KIM, S., BURGNER, DP., CRAIG JC. The population-based prevalence of hypertension and correlates of blood pressure among Australian children. In: *Pediatr Nephrol*. 2019, vol.34(6), pp.1107-1115. ISSN 1432-198X. Disponibil: doi:10.1007/s00467-019-04206-w.
46. NOUBIAP, Jean Jacques, ESSOUMA, Mickael, BIGNA, Jean Joel, et.al. Prevalence of elevated blood pressure in children and adolescents in Africa: a systematic review and meta-analysis. In: *Lancet Public Health*. 2017, vol.2, pp. e375–86. ISSN 0140-6736. Disponibil: www.thelancet.com/public-health.
47. SOUZA, Camila Brandão et al. Prevalence of Hypertension in Children from Public Schools. In: *Int. J. Cardiovasc*. 2017, vol.30, n.1, pp.42-51. ISSN 2359-5647. Disponibil: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&.
48. GAFENCU, Mihai, EMANDI-CHIRIȚĂ, Adela, PUIU, MARIA , SIMINA-JURCA, IOANA, DOROS, Gabriela. Hipertensiunea arterială la copii și adolescenți. Disponibil: <https://www.medichub.ro/reviste/medic-ro>. 2016.
49. ЮМАНОВА, А., А., ПОНОМАРЕВА, Е., А., ДЕНИСОВ. Е., Н., Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. *Новые задачи современной медицины*:

- материалы IV Междунар. науч. конф. Санкт-Петербург. 2016, pp. 4-8. Disponibil: <https://moluch.ru/conf/med/archive/239/11554/>.
50. АМЕЛИНА, А.Б. Выявление артериальной гипертензии у учащихся 10-11 классов лицея-интерната. In: *Современные проблемы науки и образования*. 2018. vol. 5. ISSN 2070-7428. Disponibil: www.science-education.ru.
 51. World Health Organisation. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014.
 52. 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: *Lancet*. 2017, vol. 390 (10113), pp.2627-2642. ISSN 0140-6736. Disponibil: [doi:10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
 53. GARRIDO-MIGUE L, M., CAVERO-REDONDO, I., ÁLVAREZ-BUENO, C. et al. Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children From 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA Pediatr*. 2019, vol.173(10), pp. e192430. ISSN 2168-6211. Disponibil: [doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2430](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2430).
 54. CHEUNG, Patricia, C et al. "Childhood Obesity Incidence in the United States: A Systematic Review." In: *Childhood obesity*. 2016, vol. 12 (1), pp. 1-11. ISSN:2153-2176. Disponibil: [doi:10.1089/chi.2015.0055](https://doi.org/10.1089/chi.2015.0055).
 55. BARZIN, M., ARYANNEZHAD, S., SERAHATI, S. et al. Incidence of obesity and its predictors in children and adolescents in 10 years of follow up: Tehran lipid and glucose study (TLGS). In: *BMC Pediatr*. 2018, vol. 18, pp. 245. ISSN2431-1471:. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1224-6>.
 56. KELLY, R., MAGNUSSEN, CG., SABIN, MA., CHEUNG, M., JUONALA, M. Development of hypertension in overweight adolescents: a review. In: *Adolesc Health Med Ther*. 2015, vol.6, pp.171-187. ISSN 1179-318X. Disponibil: <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55837>.
 57. WANG, M., KELISHADI, R., KHADILKAR, A., et al. Body mass index percentiles and elevated blood pressure among children and adolescents. In: *J Hum Hypertens*. 2020, vol.34(4), pp.319-325. ISSN 1476-5527. Disponibil: [doi:10.1038/s41371-019-0215-x](https://doi.org/10.1038/s41371-019-0215-x).
 58. SANJAD, Sami, A. Recent Developments in Pediatric Hypertension: Emphasis on Epidemiology, Etiology and Pathogenesis. In: *BAOJ Pediatrics*. 2016, vol.2, pp. 0-28. Disponibil: www.bioaccent.org/paediatrics

59. PARKER, ED., SINAIKO AR., KHARBANDA, EO, et al. Change in Weight Status and Development of Hypertension. In: *Pediatrics*. 2016 vol.137, pp. e2015-1662. ISSN 1098-4275.
60. FLECHTNER - MORS, M. NEUHAUSER, H., REINEHR, T., ROOST, HP et al. 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 1879-1913.
61. WIRIX, AJG. et al. Is the prevalence of hypertension in overweight children overestimated? In: *Archives of Disease Childhood*. 2016, vol.101, pp.998–1003. ISSN 1468-2044. Disponibil: doi:10.1136/archdischild-2015-309969.
62. FAN, Z., LIAO, Z., ZONG X., Zhang, S. Differences in prevalence of prehypertension and hypertension in children and adolescents in the eastern, central and western regions of China from 1991-2011 and the associated risk factors. In: *PLoS ONE*. 2019, vol. 14(1), pp. e0210-591. ISSN 1932-6203. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210591>.
63. LILLY, CL., COTTRELL, LE., GIACOBBI, P., INNES, KE., UMER, A., KELLEY, GA. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. In: *BMC Public Health*. 2017, vol.17, pp.1–24. ISSN 1471-2458.
64. JUONALA, M., MAGNUSSEN, CG., BERENSON, GS., VENN, A., BURNS, TL., SABIN, MA., et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. In: *N Engl J Med*. 2011, vol.365, pp.1876–1885. ISSN 1533-4406.
65. ZABARSKY, G., BEEK, C., HAGMAN, E., PIERPONT, B., CAPRIO, S., WEISS, R. Impact of Severe Obesity on Cardiovascular Risk Factors in Youth. In: *J Pediatr*. 2018, vol.192, pp.105-114. Disponibil: doi:10.1016/j.jpeds.2017.09.066.
66. DEMARCO, VG., AROOR, AR., SOWERS, JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. In: *Nat Rev Endocrinol*. 2014, vol.10(6), pp.364-376. ISSN 1759-5037. Disponibil: doi:10.1038/nrendo.2014.44.
67. MĂTRĂGUNĂ, Nelea. *Hipertensiunea arterială esențială la copii*. Masterprint, 2013. 160 p. ISBN: 978-9975-4477-0-6.
68. SHARIQ, OA., MCKENZIE, TJ. Obesity-related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery. In: *Gland Surg*. 2020, vol. 9(1), pp. 80-93. ISSN 2227-8575. Disponibil: doi:10.21037/gs.2019.12.03.
69. WIRIX, A.J.G., KASPERS, P.J, NAUTA, J.M., CHINAPAW, J.M., KIST-VAN HOLTHE, J.E. Pathophysiology of hypertension in obese children: a systematic review. In: *Obesity Reviews*. 2015, vol.16(10), pp.831-842. ISSN .789X-1467

70. CHRYSANT, SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. In: *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2019, vol.21(5), pp.555-559. ISSN 1751-7176. Disponibil: DOI: 10.1111/jch.13518.
71. GUZIK, TJ., SKIBA DS., TOUYZ, RM., HARRISON, DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. In: *Cardiovasc Res*. 2017, vol.113(9), pp.1009-1023. ISSN 1755-3245. Disponibil: doi:10.1093/cvr/cvx108.
72. MIKOLAJCZYK, TP., NOSALSKI, R., SZCZEPANIAK, P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. In: *FASEB J*. 2016, vol.30(5), pp.1987-1999. ISSN 1530-6860. Disponibil: doi:10.1096/fj.201500088R.
73. NOCE, A., DANIELE, N. D. The “Weight” of Obesity on Arterial Hypertension. In: *El-Esawi, M. A, editor. Understanding the Molecular Crosstalk in Biological Processes* London: Intech Open; 2019. Disponibil: <https://www.intechopen.com/chapters/68073> doi: 10.5772/intechopen.87774.
74. WAROLIN, J., COENEN, KR., KANTOR JL, et al. The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. In: *Pediatr Obes*. 2014, vol. 9(1), pp.43-52. Disponibil: doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00135. x.
75. LITWIN, M., KUŁAGA, Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. In: *Pediatr Nephrol*. 2020, vol. 36 (4), pp. 825-837. ISSN1432-198X. Disponibil: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04579-3>.
76. RANASINGHE, P., COORAY, DN., JAYAWARDENA, R., KATULANDA, P. The influence of family history of hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. In: *BMC Public Health*. 2015, vol.15, pp.576. ISSN1471-2458. Disponibil: doi:10.1186/s12889-015-1927-7.
77. KRTALIC, B., KNEZEVIC, T., ZELJKOVIC-VRKIC, T., KOS, J. et al. Family history, blood pressure and life style. results from EHUH study. In: *Journal of Hypertension*. 2019, vol. 37, pp. e230. ISSN 2474-3690. Disponibil: doi: 10.1097/01.hjh.0000572956.60503.d 4.
78. САФРОНЕНКО, А.В. Генеологические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии. Современные проблемы науки и образования. 2012. № 1. ISSN 2070-7428. Disponibil: <https://science-education.ru/ru/article>.
79. СТЕПАНОВ, В.А. Этногеномика и наследственные основы широко распространенных болезней. In: Вестник *ПАМН*. 2003, № 12, сс.85-88. ISSN 0869-5873.

80. GUPTA-MALHOTRA, Monesha et al. Childhood-Onset Essential Hypertension and the Family Structure. In: *Journal of clinical hypertension*. 2016, vol.18 (5), pp.431-438. ISSN 1751-7176. Disponibil: doi:10.1111/jch.12701.
81. RODRÍGUEZ-MORAN, M., ARADILLAS-GARCÍA, C., SIMENTAL-MENDIA, LE., et al. Family History of Hypertension and Cardiovascular Risk Factors in Prepubertal Children. In: *American Journal of Hypertension*, 2010, vol. 23 (3), pp. 299–304. ISSN 1941-7225.
82. FIGUEIRINHA, Flavio, HADDAD HERDY, Gesmar Volga. High Blood Pressure in Pre-Adolescents and Adolescents in Petrópolis: Prevalence and Correlation with Overweight and Obesity. In: *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 2017, vol.30 (3). ISSN: 2359-4802.
83. JUNG EUN, Yo, PARK, Ye Soon. Relationship between parental hypertension and cardiometabolic risk factors in adolescents. In: *J Clin Hypertens*. 2017, vol.19, pp. 678–683. ISSN 1751-7176. Disponibil: DOI: 10.1111/jch.12991.
84. XU, R, ZHANG, X, ZHOU, Y, WAN, Y, GAO X. Parental overweight and hypertension are associated with their children's blood pressure. In.: *Nutr Metab*. 2019, vol.27, pp.16:35. ISSN 1751-7176. Disponibil: doi: 10.1186/s12986-019-0357-4.
85. ABBASI, J. The Paternal Epigenome Makes Its Mark. In: *JAMA*. 2017, vol.317(20), pp.2049-2051. ISSN 1538-3598. Disponibil: doi:10.1001/jama.2017.1566.
86. HOGAS, Mihai SERBAN, Dragomir, SERBAN, SIMONA, Lacramioara et.al. The impact of birth weight and gestational age on the management of juvenile essential hypertension. In: *Arch. Biol. Sci.* 2015, vol. 67(3), pp.899-901. ISSN 0354-4664 Disponibil: DOI:10.2298/ABS140228050H.
87. FRASER, A., NELSON, SM., MACDONALD-WALLIS C., SATTAR, N., LAWLOR, DA. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring. In: *Hypertension*. 2013, vol. 62(3), pp. 614-620. ISSN 2474-3690. Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01513.
88. ZHOU, Y., QIAN, Z., VAUGHN, M. G., BOUTWELL, B. B. et. al. Epidemiology of elevated blood pressure and associated risk factors in Chinese children: the SNEC study. In: *Journal of human hypertension*. 2016, vol.30(4), pp. 231–236. ISSN 1476-5527. Disponibil: <https://doi.org/10.1038>.
89. 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. In: *BMC Public Health* ,2017, vol.17, pp. 358. ISSN 1471-2458. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4268-x>.

90. TAINE, M., STENGEL, B., FORHAN, A., et al. Rapid Early Growth May Modulate the Association Between Birth Weight and Blood Pressure at 5 Years in the EDEN Cohort Study. In: *Hypertension*. 2016, vol.68(4). pp.859-865. ISSN 1524-4563 Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07529.
91. PARKER, ED., SINAIKO, AR., KHARBANDA, EO. et al. Change in Weight Status and Development of Hypertension. In: *Pediatrics*. 2016, vol.137(3). Pp. e2015-1662. ISSN 1098-4275. Disponibil: doi:10.1542/peds.2015-1662.
92. JEBASINGH, Felix, THOMAS, Nihal. Barker Hypothesis and Hypertension. In: *Frontiers in Public Health*. 2022, vol.9, pp. 545-767. ISSN 2296-2565. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2021.767545>.
93. JOO TURONI, C., CHAILA, Z., CHAHLA, R., BAZAN DE CASELLA, MC., PERAL DE BRUNO, M. Vascular Function in Children with Low Birthweight and Its Relationship with Early Markers of Cardiovascular Risk. In: *Horm Res Paediatr*. 2016, vol.85, pp.396-405. ISSN 1663-2818.
94. BENNETT, NR., FERGUSON, TS., BENNETT, FI., et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein is Related to Central Obesity and the Number of Metabolic Syndrome Components in Jamaican Young Adults. In: *Front Cardiovasc Med*, 2014, vol.1, pp. 12. ISSN 2297055X.
95. STALEY, JR., BRADLEY, J., SILVERWOOD, RJ., et al. Associations of blood pressure in pregnancy with offspring blood pressure trajectories during childhood and adolescence: findings from a prospective study. In: *J Am Heart Assoc*. 2015, vol.4(5), pp. e001422. Disponibil: doi:10.1161/JAHA.114.001422.
96. JONG, F., MONUTEAUX, MC., VAN ELBURG, RM., GILLMAN, MW., BELFORT, MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. In: *Hypertension*. 2012, vol.59, pp.226–234. ISSN1524-4563.
97. ARMENGAUD, J.B., YZYDORCZYK, C. SIDDEEK, B., PEYTER, A.C., SIMEONI, U. Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. In: *Reproductive Toxicology*. 2021, vol. 99, pp.168-176. ISSN 0890-6238, Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.10.005>.
98. 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. In: *Circulation*. 2005, vol.112(22), pp.3430-3436. ISSN 1524-4539. Disponibil: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.540906.

99. SIPOLA-LEPPÄNEN, M., VÄÄRÄSMÄKI, M., TIKANMÄKI, M. et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. In: *Am J Epidemiol*. 2015, vol.181(11), pp. 861-873. ISSN 1476-6256. Disponibil: doi:10.1093/aje/kwu443.
100. SUTHERLAND, MR., BERTAGNOLLI, M., LUKASZEWSKI, MA. et al. Preterm birth and hypertension risk: the oxidative stress paradigm. In: *Hypertension*. 2014, vol.63(1), pp.12-18. ISSN 1524-4563. Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01276.
101. CRISAFULLI, A., BASSAREO, PP., CALCATERRA, G., KELLEHER, S, MERCURO, G. Factors Predisposing to Hypertension in Subjects Formerly Born Preterm: Renal Impairment, Arterial Stiffness, Endothelial Dysfunction or Something Else? In: *Current Hypertension Reviews*. 2020, vol. 16(2), pp. 82-90. ISSN 1534-3111. Disponibil: DOI: 10.2174/1573402115666190627140523.
102. GRANDVUILLEMIN, I., BUFFAT, C., BOUBRED, F., et al. Arginase upregulation and eNOS uncoupling contribute to impaired endothelium-dependent vasodilation in a rat model of intrauterine growth restriction. In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018, vol.315(3), pp. R509-R520. ISSN 1522-1490. Disponibil: doi:10.1152/ajpregu.00354.2017.
103. CLOUGH, GF. Developmental conditioning of the vasculature. In: *Compr Physiol*. 2015, vol.5(1), pp.397-438. ISSN 1522-1490. Disponibil: doi:10.1002/cphy.c140037.
104. OH, JH., HONG, YM. Blood Pressure Trajectories from Childhood to Adolescence in Pediatric Hypertension. In: *Korean Circ J*. 2019, vol.49(3), pp.223-237. ISSN 1738-5555. Disponibil: doi:10.4070/kcj.2018.0448.
105. РАФИКОВА, Ю.С., САПРИНА, Т.В., ЛОШКОВА, Е.В., МИХАЛЁВ, Е.В. Недоношенность и её отдалённые метаболические последствия у детей и подростков. В: *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского*. 2015, 94 (5), с.132-142. ISSN 0031-403X.
106. AGIL, Ahmad et al. Clinical research Changes in plasma susceptibility to lipid peroxidation and vitamin C in preterm and full-term neonates. In: *Archives of Medical Science*. 2008, vol. 4(3), pp. 324-328. ISSN 1734-1922.
107. GHANY, Abdel, GHANY, Eman Abdel et al. “Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. In: *Paediatrics and international child health*. 2016, vol. 36 (2), 134-40. ISSN 2046-9055. Disponibil: doi:10.1179/2046905515Y.0000000017.
108. NORISHADKAM, M., ANDISHMAND, S., ZAVAR REZA, J., ZARE SAKHVIDI, MJ., HACHESOO, VR. Oxidative stress and DNA damage in the cord blood of preterm infants. In: *Mutat Res*. 2017, vol.824, pp. 20-24. ISSN 1383-5718. Disponibil: doi:10.1016/j.mrgentox.2017.10.003.

109. STEFANOV, Gospodin, BRIYAL, Seema, PAIS, Gwendolyn, PUPPALA, Bhagya, GULATI, Anil. Relationship Between Oxidative Stress Markers and Endothelin-1 Levels in Newborns of Different Gestational Ages. In: *Frontiers in Pediatrics*. 2020, vol.8, pp.279. ISSN 2296-2360. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020>.
110. TOUYZ, RM., BRIONES, AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. In: *Hypertens Res*. 2011, vol.34(1), pp. 5-14. ISSN 1348-4214. Disponibil: doi:10.1038/hr.2010.201.
111. MARTIN, Agnès et al. Preterm birth and oxidative stress: Effects of acute physical exercise and hypoxia physiological responses. In: *Redox biology*. 2018, vol. 17, pp. 315-322. ISSN 2213-2317. Disponibil: doi:10.1016/j.redox.2018.04.022.
112. GRZELAK, Teresa et al. The influence of natural feeding on human health: short- and long-term perspectives. In: *Przegląd gastroenterologiczny*. 2014, vol. 9 (1), pp.4-10. ISSN 1897-4317. Disponibil: doi:10.5114/pg.2014.40843.
113. <https://www.who.int/health-topics/breastfeeding>.
114. AMORIM RDE, J., COELHO, A.F, DE LIRA, PI., LIMA MDE, C. Is breastfeeding protective for blood pressure in schoolchildren? A cohort study in northeast Brazil. In: *Breastfeed Med*. 2014, vol.9(3), pp.149-156. ISSN 1556-8342. Disponibil: doi:10.1089/bfm.2013.011.
115. UMER, A., HAMILTON, C., EDWARDS, RA. et al. Association Between Breastfeeding and Childhood Cardiovascular Disease Risk Factors. In: *Matern Child Health J*. 2019, vol.23(2), pp.228-239. ISSN 1092-7875 Disponibil: doi:10.1007/s10995-018-2641-8.
116. 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. In: *Int J Obes (Lond)*. 2019, vol.43(8), pp.1568-1577. ISSN 1476-5497. Disponibil: doi:10.1038/s41366-018-0317-5.
117. WONG, PD., ANDERSON, LN., DAI, DDW. et al. The Association of Breastfeeding Duration and Early Childhood Cardiometabolic Risk. In: *J Pediatr*. 2018, vol.192, pp.80-85. ISSN 1097-6833. Disponibil: doi:10.1016/j.jpeds.2017.09.07.
118. Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity. Report of the Ad hoc Working Group on Science and Evidence for Ending Childhood Obesity. 2016. pp.1-219. Disponibil: <http://www.who.int>. ISBN 978- 92 -4 156533 -2.

119. ORTEGA-GARCÍA, JA., KLOOSTERMAN, N., ALVAREZ, L. et al. Full Breastfeeding and Obesity in Children: A Prospective Study from Birth to 6 Years. In: *Child Obes.* 2018, vol.14(5), pp.327-337. ISSN 2047-6310. Disponibil: doi:10.1089/chi.2017.0335.
120. RITO, A.I., BUONCRISTIANO, M., SPINELLI, A. et.al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015/2017. In: *Obes Facts.* 2019, vol.12. no.2, pp.226–243. ISSN 1662-4025.
121. JIAN, Ma, YIJUAN, Qiao, PEI, Zhao, WEI, Li. Breastfeeding and childhood obesity: A 12-country study. In: *Matern Child Nutr.* 2020, vol.16, pp.e12984. ISSN 1740-8709. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/mcn.12984>.
122. CUEVAS, AG., WILLIAMS, DR., ALBERT, MA. Psychosocial Factors and Hypertension: A Review of the Literature. In: *Cardiol Clin.* 2017, vol.35(2), pp.223-230. ISSN 2641-0419. Disponibil: doi:10.1016/j.ccl.2016.12.004.
123. ESLER, M. The causal role of chronic mental stress in the pathogenesis of essential hypertension. In: *Stress and Cardiovascular Disease. Springer.* 2012. pp. 273–283. ISSN 1944-4036.
124. EWALD, D., HALDEMAN, Rose and Lauren A. Risk Factors in Adolescent Hypertension. In: *Global Pediatric Health.* 2016, vol.3, pp.1-26. ISSN 2333-794X. Disponibil: doi:10.1177/2333794X15625159.
125. CONDON, EM. Chronic Stress in Children and Adolescents: A Review of Biomarkers for Use in Pediatric Research. In: *Biol Res Nurs.* 2018, vol.20(5), pp.473-496. ISSN 1552-4175. Disponibil: doi:10.1177/1099800418779214.
126. SONG, Huan, FANG, Fang, ARNBERG, Filip K, MATAIX-COLS, David, FERNÁNDEZ DE LA CRUZ, Lorena, ALMQVIST, Catarina et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. In: *BMJ.* 2019, vol.365, pp. 112-155. ISSN 1756-1833.
127. MEI-YAN, Liu, NA, Li, WILLIAM A. Li, HAJRA, Khan. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis, In: *Neurological Research.* 2017, vol. 39 (6), pp. 573-580. ISSN 1923-2853. Disponibil: DOI: 10.1080/01616412.2017.1317904.
128. SRIVASTAVA, R., BATRA, J. Oxidative stress and psychological functioning among medical students. In: *Ind Psychiatry J.* 2014, vol.23, pp.127-33. ISSN 0019-5545.
129. MATHUR, S., POLLOCK, JS., MATHUR, S., HARSHFIELD, GA., POLLOCK, DM. Relation of urinary endothelin-1 to stress-induced pressure natriuresis in healthy adolescents.

- In: *J Am Soc Hypertens*. 2018, vol.12(1), pp.34-41. ISSN 1878-7436. Disponibil: doi:10.1016/j.jash.2017.11.005.
130. SU, S., WANG, X, KAPUKU, GK et al. Adverse childhood experiences are associated with detrimental hemodynamics and elevated circulating endothelin-1 in adolescents and young adults. In: *Hypertension*. 2014, vol.64(1), pp.201-207. ISSN 1751-7176. Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02755.
 131. Heard-Garris N, Davis MM, Estabrook R, et al. Adverse childhood experiences and biomarkers of inflammation in a diverse cohort of early school-aged children. In: *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020, vol.1, pp. 100006. ISSN 0889-1591. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2019.100006>.
 132. JONES, Emily J et al. Chronic Family Stress and Adolescent Health: The Moderating Role of Emotion Regulation. In: *Psychosomatic medicine*. 2018, vol. 80 (8), pp.764-773. ISSN 1534-7796. Disponibil: doi:10.1097/PSY.0000000000000624.
 133. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. In: *Lancet*. 2019, vol. 393 (10184), pp. 1958-1972. ISSN 0140-6736. Disponibil: doi:10.1016/S0140-6736(19)30041-8.
 134. PUN, K.Y., WONGA, A.Y.Y. et.al. The association of the dietary approach to stop hypertension (DASH) diet with blood pressure, glucose and lipid profiles in Malaysian and Philippines populations. In: *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2018, vol.28, pp.856-863. ISSN 1590-3729.
 135. BRICARELLO, Liliana Paula et al. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure, overweight and obesity in adolescents: A systematic review. In: *Clinical nutrition ESPEN*. 2018, vol. 28, pp. 1-11. ISSN 2405-4577. Disponibil: doi:10.1016/j.clnesp.2018.09.003.
 136. COHEN, JFW., LEHNERD, ME., HOUSER, RF., RIMM, EB. Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Weight Status, and Blood Pressure among Children and Adolescents: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2012. In: *J Acad Nutr Diet*. 2017, vol.117(9), pp.1437-1444.e2. ISSN 2212-2672. Disponibil: doi:10.1016/j.jand.2017.03.026.
 137. HADI ZAFARMAND, Mohammad et al. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension-Type Diet, Known Genetic Variants and Their Interplay on Blood Pressure in Early Childhood. In: *Hypertension*. 2020, vol. 75, (1), pp. 59-70. ISSN 2474-3690. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12292>.
 138. ROSÁRIO, R., SANTOS, R., LOPES, L, et al. Fruit, vegetable consumption and blood pressure in healthy adolescents: A longitudinal analysis from the Lab Med study. In: *Nutr*

- Metab Cardiovasc Dis.* 2018, vol. 28(10), pp.1075-1080. ISSN 1590-3729. Disponibil: doi:10.1016/j. numecd.2018.05.014.
139. MARRERO, NM., HE, FJ, WHINCUP, P., MACGREGOR, GA. Salt intake of children and adolescents in South London: consumption levels and dietary sources. In: *Hypertension*. 2014, vol.63(5), pp.1026-1032. ISSN 2474-3690. Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02264.
 140. ROSNER, B., COOK, NR, DANIELS, S, FALKNER, B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. In: *Hypertension*. 2013, vol.62(2), pp.247-254. ISSN 2474-3690. Disponibil: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00831.
 141. FALLAH, Aziz A., SARMAST, Elham, JAFARI, Tina. Effect of dietary anthocyanins on biomarkers of oxidative stress and antioxidative capacity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Journal of Functional Foods*. 2020, vol. 68, pp.1-11. ISSN 1756-4646. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103912>.
 142. SARADHADEVI, Aradharaj, OWEN J, Kelly. Role of Dietary Antioxidants in the Preservation of Vascular Function and the Modulation of Health and Disease. In: *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017, vol.4, pp.64. ISSN 2297-055X Disponibil: DOI=10.3389/fcvm.2017.00064.
 143. LI, B., LI, F., et al. Fruit and Vegetables Consumption and Risk of Hypertension: A Meta-Analysis. In: *Journal of clinical hypertension*. 2016, vol. 18(5), pp. 468–476. ISSN 1524-6175. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/jch.12777>.
 144. KOCHLIK, Bastian, GRUNE, Tilman, et al. New findings of oxidative stress biomarkers in nutritional research. In: *Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2017, vol. 20 (5), pp. 349-359. ISSN 1535-3885. Disponibil: doi: 10.1097/MCO.0000000000000388.
 145. TAN, Bee Ling et al. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? In: *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2018. vol. 2018 pp. 9719584. ISSN 1942-0994. Disponibil: doi:10.1155/2018/9719584.
 146. JURASCHEK, Stephen P., GUALLAR, Eliseo, et al. Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012, vol. 95 (5), pp.1079–1088. ISSN 1938-3207. Disponibil: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027995>.
 147. GUERENDIAIN, M., MAYNERIS-PERXACHS, J., MONTES, R., et al. Relation between plasma antioxidant vitamin levels, adiposity and cardio-metabolic profile in

- adolescents: Effects of a multidisciplinary obesity programme. In: *Clin Nutr.* 2017, vol.36(1), pp.209-217. ISSN 0261-5614. Disponibil: doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.001.
148. RUPÉREZ, A.I., MESA, M.D., ANGUITA-RUIZ, A., et al. Antioxidants and Oxidative Stress in Children: Influence of Puberty and Metabolically Unhealthy Status. In: *Antioxidants*, 2020, vol.9, pp.618. ISSN 2076-3921.
 149. MATSCHKE, V., THEISS, C., MATSCHKE, J. Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases. In: *Neural Regen Res.* 2019, vol.14(2), pp.238-241. ISSN 1673-5374. Disponibil: doi:10.4103/1673-5374.244780.
 150. PIZZINO, Gabriele et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. In: *Hindawi. Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017, vol.2017, pp. 13. ISSN 1942-0994. Disponibil: <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
 151. BHATTACHARYYA, A., CHATTOPADHYAY, R., MITRA, S., CROWE, SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. In: *Physiol Rev.* 2014, vol.94(2), pp.329-354. ISSN 1522-1210. Disponibil: doi:10.1152/physrev.00040.2012.
 152. SHARIFI-RAD, Mehdi, ANIL, Kumar, Nanjangud V., et.al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. In: *Frontiers in Physiology.* 2020, vol.11, pp.694. ISSN 1664-042X. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2020.00694>.
 153. CADET, J., DAVIES, KJA., MEDEIROS, MH., DI MASCIO, P., WAGNER, JR. Formation and repair of oxidatively generated damage in cellular DNA. In: *Free Radic Biol Med.* 2017, vol.107, pp.13-34. ISSN 1873-4596 Disponibil: doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.049.
 154. LIANG, X., WANG, S., WANG, L., CEYLAN, AF., REN, J., ZHANG, Y. Mitophagy inhibitor liensinine suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of Drp1-mediated maladaptive mitochondrial fission. In: *Pharmacol Res.* 2020, vol.157,104-846. ISSN 1096-1186. Disponibil: doi: 10.1016/j.phrs. 2020.104846.
 155. SENONER, Thomas, WOLFGANG, Dichtl. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? In: *Nutrients.* 2019, vol. 11 (9), pp. 2090. ISSN 2072-6643. Disponibil: doi:10.3390/nu11092090.
 156. FERREIRA, Carolina A et al. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials. In: *Nano research.* 2018, vol. 11 (10), pp.4955-4984. ISSN 1998-0000. Disponibil: doi:10.1007/s12274-018-2092-y.

157. INCALZA, Maria Angela et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. In: *Vascular pharmacology*. 2018, vol. 100, pp. 1-19. ISSN 1875-6212. Disponibil: doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
158. ROSSELLA, D'Oria et al. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. Review Article. In: *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020, vol.2020, pp.29 pages. ISSN 1942-0994. Disponibil: <https://doi.org/10.1155/2020/5732956>.
159. HANXIAO, Ou, ZHUPING, Huang, ZHONGCHENG, Mo, JI, Xiao. The Characteristics and Roles of Advanced Oxidation Protein Products in Atherosclerosis. In: *Cardiovascular Toxicology*. 2017, vol.17 (1), pp. 1–12. ISSN 1559-0259.
160. KURKIN, D.V.; ABROSIMOVA, E.E.; BAKULIN, D.A.; KOVALEV, N.S.; DUBROVINA, M.A.; BORISOV, A.V.; STRYGIN, A.V.; MORKOVIN, E.I.; TYURENKOV, I.N. Activity modulation of various nitric oxide synthases as an approach to endothelial dysfunction therapy. In: *Pharmacy & Pharmacology*. 2022, vol.10 (2), pp.130-153. ISSN 2307-9266. Disponibil: doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153.
161. MARON, BA., TANG, SS., LOSCALZO, J. S-nitrosothiols and the S-nitrosoproteome of the cardiovascular system. In: *Antioxid Redox Signal*. 2013, vol.18, pp.270–287. ISSN 1523-0864.
162. BHATTI, Jasvinder Singh et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. In: *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2017, vol. 1863 (5), pp.1066-1077. ISSN 0925-4439. Disponibil: doi:10.1016/j.bbdis.2016.11.010.
163. BICHIR-THOREAC, Lilia. Unele aspecte ale stresului oxidativ în hipertensiunea arterială la copii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2013, vol.1(37), pp..135-139. ISSN 1857-0011.
164. LI, J., LIU, X., SHEN, L., ZENG, W., QIU, G. Natural plant polyphenols for alleviating oxidative damage in man: Current status and future perspectives. In: *Trop J Pharm Res*. 2016, vol.15(5), pp.1089-1098. ISSN 1596-9827. Disponibil: doi: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i5.27>.
165. PIZZINO, G., IRRERA, N., CUCINOTTA, M. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. In: *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017, vol.2017, pp.8416763. ISSN 1942-0994. Disponibil: doi:10.1155/2017/8416763.

166. AGUILAR, Tomás. Endogenous Antioxidants: A Review of their Role in Oxidative Stress", in A Master Regulator of Oxidative Stress - The Transcription Factor Nrf2. In: *IntechOpen, London, United Kingdom*. 2016 [Online]. Disponibil: <https://www.intechopen.com/chapters/52680> doi: 10.5772/65715.
167. MARROCCO, Ilaria et al. Measurement and Clinical Significance of Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. In: *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017, vol. 2017, pp. 6501046. ISSN 1942-0994. Disponibil: doi:10.1155/2017/6501046.
168. LIU, ZQ. Bridging free radical chemistry with drug discovery: A promising way for finding novel drugs efficiently. In: *Eur J Med Chem*. 2020, vol.189, pp.112020. ISSN 0223-5234. Disponibil: doi:10.1016/j.ejmech.2019.112020.
169. BARADARAN, A., NASRI, H., RAFIEIAN-KOPAEI, M. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants. In: *J. Res. Med. Sci*. 2014, vol.19, pp. 358–367. ISSN 1735-1995.
170. BICHIR-THOREAC, Lilia. Aspecte a unor parametri de stres oxidativ la copii hipertensivi cu exces ponderal și istoric familial agravat. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2020, vol. 1(65), pp. 280-289. ISSN 1857-0011.
171. BERNATOVA, I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? In: *BioMed Res Intern*. 2014, vol.2014, pp. 598271. ISSN 17357136. Disponibil: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/598271>.
172. GALLO, G., VOLPE, M., SAVOIA, C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. In: *Frontiers in medicine*. 2022, vol. 8, pp. 798-958. ISSN 2296-858X. Disponibil: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>.
173. POPOVICI, M. COBETȚ, V. IVANOV, Victoria, TODIRAȘ, M. POPOVICI, I. Endoteliul și patologia cardiovasculară. Elan-Poligraf. 2005, pp.1-196. ISBN 9975-9817-7-1.
174. AMBROSINO, Pasquale et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. In: *Journal of cardiovascular development and disease*. 2022, vol. 9 (5), pp. 136. ISSN 2308-3425. Disponibil: doi:10.3390/jcdd9050136.
175. MORARU. I. Stresul oxidativ în afecțiunile cardiovasculare. In: *Curierul Medical*. 2013, vol.56 (1), pp. 65-71. ISSN 1857-0666.
176. TOUYZ, Rhian M et al. Redox Stress Defines the Small Artery Vasculopathy of Hypertension: How Do We Bridge the Bench-to-Bedside Gap? In: *Circulation research*. 2017, vol. 120 (11), pp. 1721-1723. ISSN 1524-4571. Disponibil: doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310672.

177. DAIBER, Andreas, CHLOPICKI, Stefan. Revisiting pharmacology of oxidative stress and endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Evidence for redox-based therapies. In: *Free radical biology & medicine*. 2020, vol. 157, pp. 15-37. ISSN 1873-4596. Disponibil: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.026.
178. CHEN, Xiu-fang, et al. Effect of puerarin in promoting fatty acid oxidation by increasing mitochondrial oxidative capacity and biogenesis in skeletal muscle in diabetic rats. In: *Nutrition & diabetes*. 2018, vol. 8 (1), pp. 1-13. ISSN 2044-4052.
179. ADEL, Abdel-Moneim. Overview of Hypertension Pathophysiology: New Insights into Oxidative Stress and Cytokines Roles. In: *MedDocs eBooks*. 2020, pp.1-7. Disponibil: <http://meddocsonline.org>.
180. MARCELA, AS et al. Oxidative Stress and Biochemical Parameters in Childhood Obesity. In: *Austin J Nutri Food Sci*. 2018, vol6(1), pp.1097. ISSN 2381-8980.
181. PICHE, ME., TCHERNOF, A, DESPRES, JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. In: *Circ Res*. 2020, vol. 126, pp.1477–500. ISSN 0009-7330. Disponibil: doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101.
182. ABRAHAM, Tobin M et al. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. In: *Circulation*. 2015, vol. 132(17), pp. 1639-47. ISSN 1347-4820. Disponibil: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015000.
183. ZHOU, Yawen, LI, Huige, XIA, Ning. The Interplay Between Adipose Tissue and Vasculature: Role of Oxidative Stress in Obesity. In: *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021, vol.8, pp. 650214. ISSN 2297-055X. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2021>.
184. HARTIGH, Den et al. Adipocyte-specific deficiency of NADPH oxidase 4 delays the onset of insulin resistance and attenuates adipose tissue inflammation in obesity. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017, vol.37, pp.466–75. ISSN 1524-4636. Disponibil: 10.1161/ATVBAHA.116.308749.
185. CADENAS, S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. In: *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2018, vol. 1859, pp.940–950. ISSN 1879-2650. Disponibil: 10.1016/j.bbabi.2018.05.019.
186. HAUCK, AK., HUANG, Y., HERTZEL, AV., BERNLOHR, DA. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. In: *J Biol Chem*. 2019, vol. 294, pp.1083–1088. ISSN 1083-351X. Disponibil: 10.1074/jbc. R 118.003214.

187. HAUCK, AK, et al. Histone carbonylation is a redox-regulated epigenomic mark that accumulates with obesity and aging. In: *Antioxidants*. 2020, vol.9, pp.1210. ISSN 2076-3921. Disponibil: 10.3390/antiox9121210.
188. BARROSO, Madalena, HANDY, Diane E., CASTRO, Rita. The Link Between Hyperhomocysteinemia and Hypomethylation: Implications for Cardiovascular Disease. In: *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening*. 2017, vol.5, pp. 1–15. ISSN 2326-4594. Disponibil: <https://doi.org/10.1177/2326409817698994>.
189. AZZINI, Elena et al. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. In: *International journal of molecular sciences*. 2020, vol. 21 (4), pp. 1421. ISSN 1422-0067. Disponibil: doi:10.3390/ijms21041421.
190. AL MUTAIRI, Fuad. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. In: *Journal of central nervous system disease*. 2020, vol.12, 1179573520962230. ISSN 1179-5735. Disponibil: doi:10.1177/1179573520962230.
191. MUST, Aviva, JACQUES, Paul F., ROGERS, Gail et al. Serum Total Homocysteine Concentrations in Children and Adolescents: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). In: *Journal of Nutrition*. 2003, vol. 133 (8), pp. 2643-2648. ISSN 1541-6100.
192. LIANG, Lu, WANG, Tian-you, CHANG, Hui-bo, et al. The relationship between plasma homocysteine levels and essential hypertension in children. In: *Chinese Journal of practical pediatrics*. 2008. Disponibil: www.cnki.com.cn.
193. LAN-HONG, MA. The relationship between homocysteine and essential hypertension in Kazakh adolescents from pasturing area of Xinjiang. In: *International Journal of Pediatrics*. 2013, vol. 40(4), pp.410-413. ISSN 1687-9759.
194. YILDIRIM, Ali et al. Homocysteine levels in normotensive children of hypertensive parents. In: *Anatolian journal of cardiology*. 2015, vol. 15 (12), pp. 1008-1013. ISSN 2149-2263. Disponibil: doi:10.5152/akd.2015.5862.
195. AMORIM DE FARIAS LEALET, Adriana al. Homocysteine and Cardiovascular Risk Factors in Overweight or Obese Children and Adolescents. In: *Health*. 2015, vol.7, pp. 3. ISSN 1949-5005.
196. BICHIR-THOREAC, Liliana, MĂTRĂGUNĂ, Nelea, COJOCARI, Svetlana. Estimarea unor markeri ai disfuncției endoteliale la copiii hipertensivi supraponderali și obezi cu istoric familial agravat. In: *Buletinul AȘM. Științe Medicale*. 2019, vol. 61 (1), pp.195-200. ISSN 1857-0011. Disponibil: <https://doi.org/10.52692/1857-0011>.

197. ESSE, Ruben et al. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. In: *International journal of molecular sciences*. 2019, vol. 20 (4), pp. 867. ISSN 1422-0067. Disponibil: doi:10.3390/ijms20040867.
198. CHORI, B.S., DANLADI, B., INYANG, B.A. et al. Hyperhomocysteinemia and its relations to conventional risk factors for cardiovascular diseases in adult Nigerians: the REMAH study. In: *BMC Cardiovasc Disord*. 2021, vol.21, pp.102. ISSN 1471-2261. Disponibil: <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01913-x>.
199. BICHIR-THOREAC, Lilia. Homocisteina factor de risc independent în hipertensiunea arterială la copii. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, vol. 2(51), pp.169-171. ISSN 1857-0011.
200. KUMAR, K.J., SALDANHA, K., SUSHMA, K., MURTHY, D.S., VISHWANATH, P.A. Prospective Study of Homocysteine and its relation to Body Mass Index and Lipid Profile in School Children. In: *Indian Pediatr*. 2017, vol.54, pp.935–937. ISSN 0973-7693. Disponibil: doi: 10.1007/s13312-017-1185-0.
201. ЕВДОКИМОВА, Н.В., ГУРИНА О. П., БЛИНОВ А.Е., ВАРЛАМОВА О.Н. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции у детей с ожирением. In: *Материалы VI Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети-будущее страны»*. 2022, vol. 5 (2), стр. 194-195. ISSN 2658-4174. Disponibil: www.cyberleninca.ru
202. DEHKORDI, Elham Hashemi et al. Effect of folic acid on homocysteine and insulin resistance of overweight and obese children and adolescents. In: *Advanced biomedical research*. 2016, vol. 5, pp.88. ISSN 2277-9175. Disponibil: doi:10.4103/2277-9175.182219.
203. PEREIRA, Gabriela A et al. Dietary Folate Intake Is Negatively Associated with Excess Body Weight in Brazilian Graduates and Postgraduates (CUME Project). In: *Nutrients*. 2019, vol. 11 (3), pp. 518. ISSN 2072-6643. Disponibil: doi:10.3390/nu11030518.
204. WANG, J, YOU, D, WANG, H, et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis. In: *J Evid Based Med*. 2021, vol.14, pp.208– 217. ISSN 2349-2570. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/jebm.12412>.
205. MAKITA, Z, BUCALA, R, RAYFIELD, EJ et al. Reactive glycosylation end products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. In: *Lancet*. 1994, vol.343, pp.1519-1522. ISSN 0140-6736.
206. *Recomandări metodice privind alimentația copiilor din instituțiile de învățământ general*. Anexa nr. 1. Tabelul 1. 2016, Chisinau. 185 p. Disponibil: msmps.gov.md.

207. RUTIGLIANO, Irene et al. Obesity-Related Hypertension in Pediatrics, the Impact of American Academy of Pediatrics Guidelines. In: *Nutrients*. 2021, vol. 13 (8), pp. 2586. ISSN 2072-6643. Disponibil: doi:10.3390/nu13082586.
208. YANG, Z., HUANG, Y., QIN, Y., PANG Y. Clinical characteristics and factors associated with hypertension in 205 hospitalized Children: a single-center study in Southwest China. In: *Frontiers Pediatrics*. 2021, vol.9, pp.620158. ISSN 2296-2360.
209. ZHAO, W., MO, L., PANG, Y. Hypertension in adolescents: The role of obesity and family history. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 vol.23(12), pp.2065-2070. ISSN 1751-7176. Disponibil: doi:10.1111/jch.14381.
210. FIGUEIRINHA, Flavio, VOLGA, Gesmar, HERDY, Haddad. High Blood Pressure in Pre-Adolescents and Adolescents in Petrópolis: Prevalence and Correlation with Overweight and Obesity. In: *Int. J. Cardiovasculare. Science*. 2017, vol.30 (3). ISSN 2359-5647.
211. DUAN Y., YANG, LL., ZHANG, YQ., ZHAO, M., XI, B. Relationship between parental history of hypertension and childhood hypertension. In: *Chinese journal of preventive medicine*. 2020, vol. 54(8), pp. 884–887. ISSN 0253-9624.
212. SABRI, M. R. et al. The associations of low birth weight with primary hypertension in later life: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2021, vol. 26, pp.33. ISSN 1735-1995. Disponibil: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_869_20.
213. BICHIR-THOREAC, Lilia, MĂTRĂGUNĂ, Nelea, COJOCARI, Svetlana. Factorii de risc postnatale în hipertensiunea arterială la copii cu exces ponderal și istoric familial agravat prin boli cardiovasculare. In: *Buletin de perinatologie. Materialele conferinței „Managementul interdisciplinar al copilului„*, 2022, Nr.5, pp.39- 50. IBSN 978-9975-58-274-2.
214. ARREDONDO, Armando et al. Breastfeeding and feeding practices in the first year of life and its association with overweight and obesity of children in Mexico. In: *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [online]. 2021, vol. 21 (4), pp. 1109-1118. ISSN 1806-9304. Disponibil: <https://doi.org/10.1590/1806-93042021000400009>.
215. MAK, HW., KIM, .J, WANG, S. The role of parent-adolescent relationships in the development of (pre) hypertension in young adulthood in the U.S. In: *Journal of Adolescent Health*. 2019, vol. 64(2), pp.258–264. ISSN 1054-139X.
216. SCHALLER, Jessamyn, ZERPA, Mariana. Short-run effects of parental job loss on child health. In: *American Journal of Health Economics*. 2019, vol. 5 (1), pp. 8-41. ISSN 2332-3507.

217. BROWN, Eleanor D., et al. Economic instability and household chaos relate to cortisol for children in poverty. In: *Journal of Family Psychology*. 2019, vol. 33(6), pp.629. ISSN 0893-3200.
218. EAST, P. et al. Childhood socioeconomic hardship, family conflict, and young adult hypertension: The Santiago Longitudinal Study. In: *Social science & medicine*. 2020, vol. 253, pp. 112962. ISSN 0277-9536. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.112962>.
219. GRIENDLING, K. K., et al. Oxidative Stress and Hypertension. In: *Circulation research*. 2021, vol. 128(7), pp.993–1020. ISSN 1524-4571. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>.
220. KRYLATOV, Andrey, V et al. Reactive Oxygen Species as Intracellular Signaling Molecules in the Cardiovascular System. In: *Current cardiology reviews*. 2018, vol. 14(4), pp. 290-300. ISSN 1573-403X. Disponibil: [doi:10.2174/1573403X14666180702152436](https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702152436).
221. TOMIN, Tamara et al. Irreversible oxidative post-translational modifications in heart disease. In: *Expert review of proteomics*. 2019, vol. 16(8), pp.681-693. ISSN 1478-9450. Disponibil: [doi:10.1080/14789450.2019.1645602](https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1645602).
222. ATEF, Manna, HANISCH, Franz-Georg. Redox Proteomes in Human Physiology and Disease Mechanisms. In: *Journal of proteome research*. 2020, vol. 19 (10), pp. 1-17. ISSN 1535-3907. Disponibil: [doi:10.1021/acs.jproteome.9b00586](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00586).
223. HERTIŠ, Petek, T. et al. Systemic Inflammation, Oxidative Stress and Cardiovascular Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. In: *Antioxidants*. 2022, vol.11, pp. 894. ISSN 2076-3921. Disponibil: <https://doi.org/10.3390/antiox11050894>.
224. TUCCI, María, TORRES, Marysabel. Oxidative stress in the male children of hypertensive patients. In: *Salus* [online]. 2012, vol.16, n.2, pp.32-39. ISSN 1316-7138.
225. GHEZZI, Pietro et al. The oxidative stress theory of disease: levels of evidence and epistemological aspects. In: *British journal of pharmacology*. 2017, vol.174 (12) pp.1784-1796. ISSN 1476-5381. Disponibil: [doi:10.1111/bph.13544](https://doi.org/10.1111/bph.13544).
226. OLIVEIRA, Percillia VS, FRANCISCO, RM Laurindo. Implications of plasma thiol redox in disease. In: *Clinical Science*. 2018, vol.132 (12), pp.1257-1280. ISSN 1470-8736.
227. LITWIN, Mieczysław, FEBER, Janusz. Origins of Primary Hypertension in Children. In: *Hypertension*. 2020 vol.76, pp.1400–1409. ISSN 2474-3690. Disponibil: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14586>.
228. Viana, A. et al. Impact of Overweight in Mens with Family History of Hypertension: Early Heart Rate Variability and Oxidative Stress Disarrangements. In: *Oxidative medicine and*

- cellular longevity*. 2020, pp. 3049831. ISSN 1942-0994. Disponibil: <https://doi.org/10.1155/2020/3049831>.
229. PARIPOVIĆ, D, et.al. The influence of oxidative stress on cardiac remodeling in obese adolescents. In: *Scand J Clin Lab Invest*. 2018, vol.78, pp.595–600. ISSN 1502-7686. Disponibil: doi: 10.1080/00365513.2018.1528504.
 230. KANDER, Melissa Christine, et al. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. In: *Journal of cellular and molecular medicine*. 2017, vol. 21 (5), pp.1024-1032. ISSN 1582-4934. Disponibil: doi:10.1111/jcmm.13038.
 231. VENTURA-CLAPIER, Renée, et. al. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. In: *Clin Sci (Lond)*. 2017, vol. 131(9), pp. 803–822. ISSN 1470-8736. Disponibil: doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160485>.
 232. CELIO, Damacena de Angelis. Sex-Specific Differences in Endothelial Function Are Driven by Divergent Mitochondrial Ca²⁺ Handling. In: *Journal of the American Heart Association*. 2022, vol.11(13), pp.e023912. ISSN 2047-9980.
 233. STEFANY, B.A., CAU, Rita C. Tostes. Vasoconstrictor Substances Produced by the Endothelium. In: *Endothelium and Cardiovascular Diseases*. 2018, vol. 8, pp. 115-125. ISBN 978-0-12-812348-5.
 234. SERAVALLE, Gino, GRASSI, Guido. Review Obesity and hypertension. In: *Pharmacological Research*. 2017, vol.122, pp. 1-7. ISSN 1096-1186.
 235. DOUGLAS, D. Thomas. Differential mitochondrial dinitrosyliron complex formation by nitrite and nitric oxide. In: *Redox Biology*. 2018, vol.15, pp. 277-283. ISSN 2213-2317.
 236. TAIMING, Liu et al. Nitrite potentiates the vasodilatory signaling of S-nitrosothiols. In: *Nitric Oxide*, 2018 vol.75, pp. 60–69. ISSN 1089-8611.
 237. STOMBERSKI, Colin T., et al. Protein S-nitrosylation: determinants of specificity and enzymatic regulation of S-nitrosothiol-based signaling. In: *Antioxidants & redox signaling*. 2019, vol. 30 (10), pp.1331-1351. ISSN 1523-0864.
 238. HE, Ming et al. Endothelial mechanobiology. In: *APL bioengineering*. 2020, vol. 4 (1), pp. 010904. ISSN 2473-2877. Disponibil: doi:10.1063/1.5129563.
 239. GALLO, Giovanna, VOLPE, Massimo, SAVOIA, Carmine. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. In: *Frontiers in Medicine*. 2022, vol.8, pp.1-8. ISSN 2296-858X. Disponibil: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.798958>.

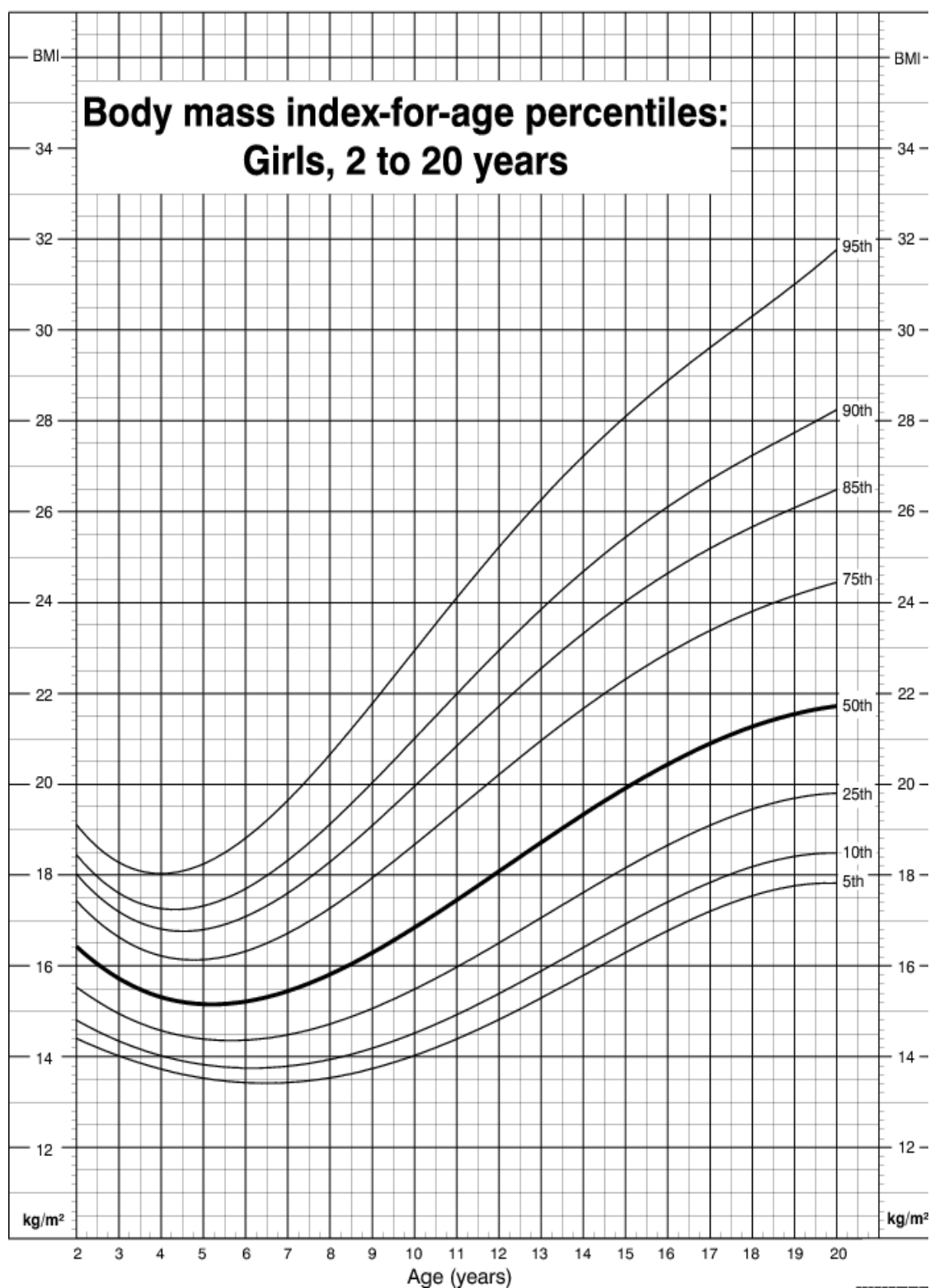
240. SHEVTSOVA, Alla, GORDIENKO, Iuliia, TKACHENKO, Viktoriia, USHAKOVA, Galyna. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. In: *Disease Markers*, 2021, vol. 2021, pp.18 pages, 2021. ISSN 1875-8630. Disponibil: <https://doi.org/10.1155/2021/9945424>.
241. AHMED KANDEEL, Fathi Kandeel et al. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. In: *Al-Azhar Medical Journal*. 2022, vol.51(3), pp.1703-1716. ISSN 1110-0400. Disponibil: DOI: 10.21608/AMJ.2022.240701.
242. PARSANATHAN, Rajesh, SUSHIL K. Jainnovel. Invasive and noninvasive cardiac-specific biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. In: *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2020, vol.18(1), pp.10-30. ISSN 1557-8518.
243. ZOANNI B., BRIOSCHI, M., MALLIA, A, et al. Novel insights about albumin in cardiovascular diseases: Focus on heart failure. In: *Mass Spectrometry Reviews*. 2021, pp. e21743. ISSN 1098-2787.
244. MAYER, O., GELŽINSKÝ, J., SEIDLEROVÁ, J. et al. The role of advanced glycation end products in vascular aging: which parameter is the most suitable as a biomarker? In: *J Hum Hypertens*. 2021, vol. 35, pp. 240–249. ISSN 1476-5527. Disponibil: <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0327-3>.
245. CALDEIRA-ARAÚJO, H. et al. Homocysteine Metabolism in Children and Adolescents: Influence of Age on Plasma Biomarkers and Correspondent Genotype Interactions. In: *Nutrients*. 2019, vol.11, pp.646. ISSN 2072-6643. Disponibil: doi: 10.3390/nu11030646.
246. CHRISTY, B., Turer, et al. Obesity, Hypertension, and Dyslipidemia in Childhood Are Key Modifiable Antecedents of Adult Cardiovascular Disease. In: *Circulation*. 2018, vol 137(12), pp. 1256-1259. ISSN 1347-4820.
247. KIT, BK., KUKLINA, E., CARROLL, MD., OSTCHEGA, Y., FREEDMAN, DS., OGDEN, CL. Prevalence of and Trends in Dyslipidemia and Blood Pressure Among US Children and Adolescents, 1999-2012. In: *JAMA Pediatr*. 2015, vol.169(3), pp.272–279. ISSN 2168-6211. Disponibil: doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3216.
248. Garí-Llanes Merlin et al. Biochemical Markers and Hypertension in Children. In: *MEDICC Review*. 2019, vol 21(2), pp.10-15. ISSN 1527-3172.
249. SKINNER, Asheley C et al. Cardiometabolic Risks and Severity of Obesity in Children and Young Adults. In: *The New England journal of medicine*. 2015, vol. 373 (14), pp.1307-17. ISSN 1533-4406. Disponibil: doi:10.1056/NEJMoa1502821.

250. GRUNDY, Scott M et al. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In: *Circulation*. 2019, vol. 139(25), pp. e1046-e1081. ISSN 1347-4820. Disponibil: doi:10.1161/CIR.0000000000000624.
251. TEIXEIRA, MEF, et al. Cardiovascular Risk Factors in Cardiology Specialists from the Brazilian Society of Cardiology. In: *Arq Bras Cardiol*. 2021, vol.116(4), pp.774-781. ISSN 1678-4170. Disponibil: doi: 10.36660/abc.20200125.
252. FLYNN, Joseph T et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. In: *Pediatrics*. 2017. vol. 140 (3), pp. e20171904. ISSN 1098-4275. Disponibil: doi:10.1542/peds.2017-1904.
253. GARTLEHNER, G., et al. Screening for Hypertension in Children and Adolescents: Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD). In: *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. 2020, Report No.: 20-05261-EF-1. PMID: 33284560.
254. HERCEG-ČAVRAK, Vesna. Left ventricular hypertrophy in children and adolescents with arterial hypertension. In: *Cardiol Croat*. 2017, vol.12(7-8), pp.302-306. ISSN 1848-5448. Disponibil: <https://doi.org/10.15836/ccar2017.302>.
255. COOK, B., B. et al. Family history of hypertension and left ventricular mass in youth: possible mediating parameters. In: *American journal of hypertension*. 2001, vol. 14 (4, Pt 1), pp. 351-356. ISSN 1941-7225. Disponibil: doi:10.1016/s0895-7061(00)01275-9.
256. KOLO, Philip et al. Normotensive offspring of hypertensive Nigerians have increased left ventricular mass and abnormal geometric patterns. In: *The Pan African medical journal*. 2012, vol. 11, pp. 6. ISSN 1937-8688.
257. FERNANDEZ, Guillermo Albert Perez. Hypertensive heart disease in adolescence. preliminary results of the PESESCAD-HTA STUDY. In: *Journal of Hypertension*. 2022, vol.40 (1), pp. e154. ISSN 2474-3690. Disponibil: doi: 10.1097/01.hjh.0000836900.27525.1b.
258. WU H., SHI, L., LIN, Y., ZHENG, T. The Correlation Between ABPM Parameters and Left Ventricular Hypertrophy in Pediatric Essential Hypertension. In: *Frontiers in Pediatrics*. 2022, vol.10, pp.896054. ISSN 2296-2360. Disponibil: doi: 10.3389/fped.2022.896054.
259. GUPTA-MALHOTRA, M., HASHMI, SS., POFFENBARGER, T., MCNIECE-REDWINE, K. Left Ventricular Hypertrophy Phenotype in Childhood-Onset Essential

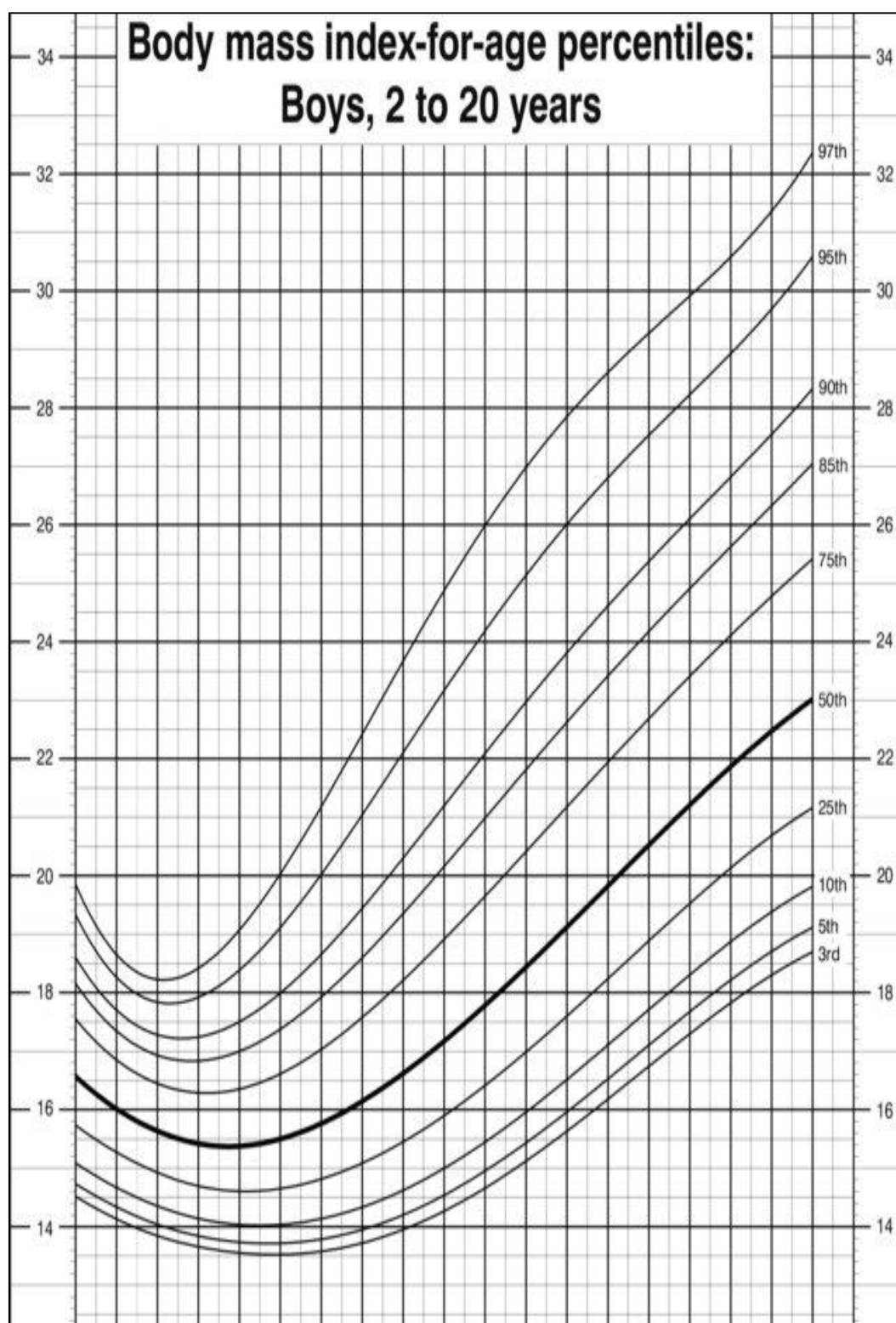
- Hypertension. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016, vol18(5), pp.449-455. ISSN 1524-6175. Disponibil: doi: 10.1111/jch.12708.
260. US Preventive Services Task Force et al. Screening for High Blood Pressure in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. In: *JAMA*. 2020, vol. 324 (18), pp. 1878-1883. ISSN 1538-3598. Disponibil: doi:10.1001/jama.2020.20122.
261. DE SIMONE, Giovanni, et al. Hypertension in children and adolescents: A consensus document from ESC Council on Hypertension, European Association of Preventive Cardiology, European Association of Cardiovascular Imaging, Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, ESC Council for Cardiology Practice and Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. In: *European Heart Journal*. 2022, ehac328. ISSN 1522-9645. Disponibil: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac328>.

ANEXE

Anexa 1. Determinarea IMC la fete după metoda percentilică



Anexa 2. Determinarea IMC la băieți după metoda percentilică.



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

Age (years)	BP percentile	SBP (mmHg) percentile of height							DBP (mmHg) percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Modified from Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents [7]. Boxed area corresponds to reference values of boys 16 years or older in which the reference values for adults are recommended. BP, blood pressure.

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

Age (years)	BP percentile	SBP (mmHg) percentile of height							DBP (mmHg) percentile of height						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Modified from Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents [7]. Boxed area corresponds to reference values of boys 16 years or older in which the reference values for adults are recommended. BP, blood pressure.

Anexa 5. Acte de implementare

APROB

Şef IMSP CS Gavanoasa

Raionul Cahul

Dna Svetlana Percembli



ACT

DE IMPLIMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Utilizarea chestionarului în scopul depistării copiilor și adolescenților în grupul de risc pentru HTA și exes ponderal.

2. De cine și când a fost propusă

Autor: L. Bichir- Thoreac, IMSP Institutul de Cardiologie, de la 05.08.2021

3. Sursa de informație

Materialele au fost elaborate în cadrul laboratorului științifice de cardiologie pediatrică, IMSP Institutul de Cardiologie

4. Eficacitatea implementării

Implementarea acestui chestionar a facilitat evidențierea pacienților din grupul de risc pentru HTA și obezitate, cu aplicarea unui complex de măsuri diagnostic-profilactice, în scopul diminuării riscurilor de îmbolnăvire și complicații cardiovasculare.

5. Obiecții/propuneri: nu sunt.

Şef IMSP CS Gavanoasa



Svetlana Percembli

APROB

Director IMSP

SCMC „V. Ignatenco„

Alexandru Holostenco



A. Holostenco

ACT

DE IMPLIMENTARE ÎN PRACTICĂ

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Determinarea nivelului serie a Activității Antioxidante totale (AAT) la copiii hipertensivi și exces ponderal

2. De cine și când a fost propusă

Autor: L. Bichir-Thoreac, IMSP Institutul de Cardiologie, de la 01.09.2021

3. Sursa de informație

Materialele au fost elaborate în cadrul laboratorului științific de cardiologie pediatrică, IMSP Institutul de Cardiologie

4. Eficacitatea implementării

Estimarea nivelului serie a AAT, de comun cu datele clinice la pacienții hipertensivi și exces ponderal, oferă posibilitatea aprecierii gradului de protecției antioxidant, ceea ce face posibilă optimizarea programului terapeutic la această categorie de pacienți

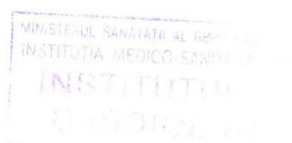
5. Obiecții/propuneri: nu sunt.

Director IMSP

SCMC „V. Ignatenco„

A. Holostenco

A. Holostenco



APROB

Director IMSP, Institutul de Cardiologie
Doctor în științe medicale, conferențiar cercetător
Vitalie Moscalu

**ACT
DE IMPLIMENTARE ÎN PRACTICĂ**

1. Denumirea ofertei pentru implementare

Aprecierea severității stresului oxidativ prin cuantificarea nivelului serie al Dialdehidei malonice (DAM). Produșilor proteici de oxidare avansată (PPOA) și produșilor finali de glicare avansată (PFGA).

2. De cine și când a fost propusă

Autor: L. Bichir-Thoreac, IMSP Institutul de Cardiologie, de la 15.09.2021

3. Sursa de informație

Materialele au fost elaborate în cadrul laboratorului științific de cardiologie pediatrică, IMSP Institutul de Cardiologie

4. Eficacitatea implementării

Estimarea nivelului serie al DAM, PPOA, PFGA v-a facilita managementul de conduită la pacienții cu HTA și exces ponderal, în special a celor cu istoric familial agravat prin boli cardiovasculare.

5. Obiecții/proponeri: nu sunt.

Director IMSP,
Institutul de Cardiologie
Doctor în științe medicale,
conferențiar cercetător



Vitalie Moscalu



MINISTERUL EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA

DIPLOMĂ DE ONOARE

SE ACORDĂ

doamnei Liliana BICHI-THOREAC,

cercetător științific,

IMSP Institutul de Cardiologie,

**în semn de înaltă recunoștință și apreciere a
activității prodigioase în domeniul cercetării
și inovării și cu prilejul Zilei Internaționale
a Femeilor și Fetelor din domeniul Științei.**

Ministru



Anatolie TOPALĂ

2023



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

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

Liliana Bichir-Thoreac

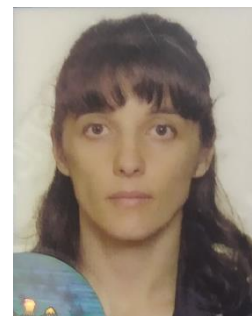
Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE

Informații personale

Bichir-Thoreac Liliana



Adresa, telefon	Chișinău, Bdul Moscova 7/3.69, MD 2060 Republica Moldova 373-22-208-881(serviciu) mob. 079547196
Email	lilia110976@rambler.ru
Data și locul nașterii	11, septembrie, 1976. Satul Gavanoasa, Raionul Vulcănești, Republica Moldova
Naționalitatea	Moldoveancă
Sex	Feminin
Studii	2010-2014. Studii prin doctorat, specialitatea Cardiologie în cadrul Institutului de Cardiologie. 2002-2005. Studii postuniversitare prin rezidențiat, specialitatea Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”, 1997-2002. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, profil Medicină. 1991-1994. Colegiul de Medicină, orașul Cahul, specialitatea asistentă medicală. 1983-1991. Atestat de studii medii de cultură generală, școala medie, Satul Gavanoasa, Raionul Vulcănești.
Stagieri	2010 Electrocardiografie. 2016 Pediatria bazată pe dovezi. 2016 Probleme actuale în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă.
Activitate profesională	2006- prezent. Cercetător științific în cadrul laboratorului științific de cardiologie pediatrică. 2006- medic pediatru în IMSP SCMC „V. Ignatenco”, 2019-2020 Asistent universitar, Departamentul de Pediatrie USMF „Nicolae Testemițanu”,

Participări în proiecte științifice naționale

2008-2010 „Studierea particularităților clinico-paraclinice ale hipertensiunii arteriale la adolescenții obezi și supraponderali.”

2011-2014 „Estimarea pluridirecțională a factorilor de risc la copiii și adolescenții hipertensivi supraponderali și, obezi.”

2020-prezent Participarea la Programul de Stat 2020-2023, în cadrul proiectului „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale.”

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale)

Europediatrics, Moscova, Federația Rusă, 2009,

Al 42-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie intensivă, 2016

Europediatrics, București, Romania, 2017,

Conferința națională cu participare internațională „Zilele pediatriei ieșene” Iași, Romania, 2016, 2017, 2018, 2019.

Congresul de Cardiologie Pediatrică cu participare internațională, Iași, Romania, 2018.

Al 54, 56, 57, 58-lea Congres National de Cardiologie, Sinaia Romania (2016, 2017, 2018, 2019).

Bienala Chișinău -Sibiu, Societatea de Pediatrie din RM, 2017, 2018, 2019, 2022.

Publicații

Autor și coautor

58 articole și teze
24 comunicări și postere
1 manual

Afilieri

Membru al Societății de Pediatrie din RM
Membru al Societății Cardiologilor din RM
cardiologie, pediatrie, biochimie medicală

**Domeniile de interes științific:
Aptitudini și competențe personale**

Limba maternă: Română

Limbi străine cunoscute: Rusă, Engleză

Autoevaluare

Nivel European ()*

Rusă

Engleză

Înțelegere		Vorbire		Scriere
ascultare	citire	conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă
C2	C2	C2	C2	C2
B2	B2	B2	B2	B2

(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

*Competențe și
aptitudini de
utilizare a
calculatorului
Competențe și
abilități sociale*

Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point, Acces;
SPSS etc.

- Capacitate de comunicare cu colegii și studenții
- Capacitate de comunicare în medii profesionale și sociale
- Inițiativă
- Responsabilitate

*Informații
suplimentare*

Căsătorită

Diploma de onoare, în semn de înaltă recunoștință și apreciere a
activității în domeniul cercetării și inovării (10.02.2023)

*Persoane de
referință*

Nelea Mătrăgună, dr. hab în. șt. medicale, conf. cercet.,

Membru al Societății de Pediatrie din RM

Membru al Societății Cardiologilor din RM

Membru al Societății Europene de Cardiologie

nellymatraguna@gmail.com, mob. (+373) 79 965 656