

Nelea Mătrăgună, Svetlana Cojocari, Liliana Bichir-Thoreac
**ROLUL FACTORILOR DE RISC PRENATALI, A HOMOCISTEINEI ȘI VITAMINEI D
ÎN REALIZAREA HIPERTENSIUNII ARTERIALE LA COPII**
IMSP Institutul de Cardiologie

SUMMARY

**THE ROLE OF ANTENATAL RISK FACTORS, HOMOCISTEINE AND VITAMINE D
IN THE REALIZATION OF ARTERIAL HYPERTENSION AT CHILDREN.**

Keywords: children, risk factors, arterial hypertension, homocysteine, vitamin D

Theme topicality. *In the recent decade, besides the genetic, antenatal and traditional risk factors researches have been focused on the identification of the new risk factors of AHT in children such as hypovitaminosis D and hyperhomocysteinemia that will identify AHT at the preclinical stage.*

The material and methods. *The investigation made is of type – case-control and included 115 hypertensive children, aged 10-18, that were divided in the following way: group I - 35 hypertensive children with normal weight (AHT, NW), group II - 36 hypertensive children with overweight (AHT, OW), and group III - 44 hypertensive children with obesity (AHT, OB). Control group included 35 children with normal tension and weight (N, N) of the similar age. Homocysteine (Hcy) was appreciated through the liquid chromatography with ion exchange, but 25-OH –vitamin D was determined through immunochemistry chemiluminescence detection (CLIA)*

Results. *Out of prenatal risk factors the following were of significant importance: alimentation errors in pregnant women, physical development during the first year and duration of natural alimentation. There was revealed a lower serum level of 25 (OH) vit D (AHT, OB - $21,9 \pm 3,79$ ng /ml); AHT, OW- $20,5 \pm 0,96$ ng / ml); AHT, NW - $26,37 \pm 1,06$ vs NN- $32,22 \pm 0,48$ ng /ml), but increased one of Hcy (AHT, OB- $26,5 \pm 3,41$ μ mol/L; AHT, OW- $13,1 \pm 2,63$ μ mol/L; AHT, NW - $8,2 \pm 0,54$ vs NN- $6,1 \pm 0,23$ μ mol/L) in all the investigated groups as compared to control group. But the lowest level of 25 (OH) vit D and the highest one of Hcy was stated at children where AHT was associated with obesity or over weight.*

Conclusions. *The results of the research show that hypovitaminosis D and hyperhomocysteinemia are the risk factors for the AHT as well as for the overweight. Prevention of the development of these pathologies must start during the pregnancy. Additional investigations are necessary to complete these statements as well as correction of vitamin D deficiency from the point of view on cardio vascular health.*

РЕЗЮМЕ

**РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, ГОМОЦИСТЕИНА И ВИТАМИНА D
В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ**

Ключевые слова: дети, факторы риска, артериальная гипертензия, гомоцистеина, витамин D

Актуальность. *В дополнение традиционных, пренатальных и генетических факторов, исследования последнего десятилетия были сосредоточены на выявлении новых факторов риска в развитии АГ у детей - гиповитаминоз D и гипергомоцистеинемия, которые помогут выявить АГ на доклинических стадиях.*

Материалы и методы: *Исследование проводилось по типу случай-контроль и включило 115 детей с АГ в возрасте 10-18 лет, разделённые следующим образом: группа I – 35 детей с АГ и нормальным весом (АГ, НВ), II группа - 36 детей с АГ и избыточным весом (АГ, ИВ), и III группа – 44 детей с АГ и ожирением (АГ, ОЖ).*

Контрольная группа состояла из 35 детей с нормальным давлением и весом (НД, НВ) аналогичного возраста.

Результаты: Из пренатальных факторов риска статистически значимыми оказались неправильное питание во время беременности, физическое развитие первого год жизни и продолжительность натурального питания. Низкий уровень сывороточного 25 (ОН) вит D был обнаружен во всех группах (АГ, ОЖ - $21,9 \pm 3,79$ нг/мл; АГ, ИВ - $20,5 \pm 0,96$ нг/мл; АГ, НВ - $26,37 \pm 1,06$ нг/мл) в сравнении с контрольной группой ($32,22 \pm 0,48$ нг/мл). Также был выявлен высокий уровень гомоцистеина во всех группах (АГ, ОЖ - $26,5 \pm 3,41$ мкмоль/л; АГ, ИВ - $13,1 \pm 2,63$ мкмоль/л; АГ, НВ - $8,2 \pm 0,54$) в сравнении с группой контроля ($6,1 \pm 0,23$ мкмоль/л). Стоит отметить что самые низкие уровни 25 ОН вит D и самые высокие уровни гомоцистеина обнаружены у детей с АГ и ожирением.

Выводы: Результаты исследования доказывают, что гипергомоцистеинемия и гиповитаминоз D являются факторами риска развития как АГ, так и избыточной массы тела, тогда как меры профилактики данных заболеваний должны начинаться на пренатальном этапе развития ребенка. Для окончательных выводов, необходимы дальнейшие исследования, а контроль за дефицитом витамина D позволит обеспечить необходимые меры в сохранении сердечно-сосудистого здоровья.

Introducere. Hipertensiunea arterială (HTA) constituie o problemă de sănătate publică pe plan mondial, atât prin morbiditatea și mortalitatea condiționată de aceasta, cât și prin consecințele pe care le implică o boală cronică, cu o evoluție îndelungată, uneori rapid și precoce invalidantă.

În ultimele decenii, în consonanță cu creșterea prevalenței obezității la copii, se atestă și majorarea prevalenței HTA, precum și scăderea pragului de debut al acesteia. O metaanaliză recentă (anul 2017), care a inclus 79 231 de copii cu vârsta între 3 și 18 ani a constatat o prevalență globală a HTA de 8,9% [interval de încredere 95% (CI 95%): 7,5-10,3] în ansamblu, 10,3% (IC 95%: 7,5-12,6) la băieți și 9,1% 95% CI: 7,4-10,7) la fetițe [1]. Într-un alt studiu la care au participat 57.915 copiii, cu vârsta între 6-18 ani, s-a înregistrat o prevalență a HTA la copiii supraponderali sau obezi care a variat între 27 și 47% [2].

Studiile epidemiologice existente au constatat că HTA a persoanelor adulte poate începe la vârste fragede. Chen și Wang, într-o revizuire sistematică, au identificat 60 de studii de cohortă, care au urmărit fenomenul de *tracking* al HTA. Coeficientul mediu de corelație la urmărirea tensiunii arteriale sistolice (TAS) a fost de 0,38, iar pentru tensiunea arterială diastolică (TAD) – de 0,28, acest fapt consolidând importanța recunoașterii timpurii a factorilor de risc [3].

Etiologia HTA la copii nu poate fi explicată doar prin factorii de risc incriminați adulților – decese la vârsta tânără, obezitate, sedentarism, fumatul *etc.* Debutul precoce al acesteia depinde și de factorii de risc pre- și/sau postnatali (valorile tensiunii arteriale la mamă în timpul sarcinii, vârsta de gestație la momentul nașterii, greutatea la naștere, durata alimentației naturale, greutatea corporală în primii ani de viață *etc.* Perioada prenatală poate fi o perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc mai târziu în viață [4,5]. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului.

lui. O metaanaliză a 20 de studii clinice a demonstrat un risc crescut cu 21% de HTA în viața adultă la subiecții cu greutate mică la naștere, comparativ cu cei cu greutate la naștere normală. Subiecții cu o greutate la naștere mai mică de 2500 g s-au caracterizat prin valori ale TAS mai mari cu 2,6 mm Hg [6]. Mecanismele care leagă greutatea mică la naștere și HTA sunt multifactoriale, incluzând nefrogenesa întârziată, factorii genetici, hiperactivitatea simpatică, disfuncția endotelială, deficiențele de elastină, rezistența la insulină, activarea sistemului renină-angiotensină *etc* [7].

Cercetările din ultimii ani s-au axat pe identificarea unor factori noi de risc ai HTA, pe lângă cei genetici, prenatali și tradiționali – hipovitaminoza D și hiperhomocisteinemia, care să identifice HTA la etape preclinice pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie.

Percepția asupra faptului că deficitul vitaminei D poate fi dăunător pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă la începutul anilor 1980 de către Robert Scragg, care a lansat ipoteza că creșterea bolilor cardiovasculare (BCV) în timpul iernii ar putea fi rezultatul nivelelor scăzute de 25 (OH) D ca urmare a expunerii la lumină solară redusă în timpul iernii [8]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potențialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creștere a numărului de publicații pe această temă în ultimii 10 ani. Creșterea dovezilor sugerează că efectele asupra sistemului cardiovascular pot proveni atât din acțiuni indirecte, prin modularea factorilor de risc cunoscuți, cât și prin acțiuni directe asupra celulelor cardiace și vasculare [9].

Rezultatele altor studii sugerează că o creștere a valorilor serice ale Hcy poate contribui la creșterea valorilor tensionale [10-12]. Ipoteza că Hcy poate juca un rol important în patogeneza HTA se bazează pe faptul că ea induce constricția arteriolară, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că nivelul majorat de Hcy crește stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celu-

lelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [12].

Scopul studiului: Estimarea contribuției factorilor de risc prenatali, a hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemia în realizarea hipertensiunii arteriale la copii.

Material și metode: Studiul realizat este de tip caz-control și a inclus 115 copii hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 10-18 ani, care s-au divizat astfel: lotul I – 35 copii hipertensivi normoponderali (HTA, NP), lotul II – 36 copii hipertensivi supraponderali (HTA, SP) și lotul III – 44 copii hipertensivi obezi (HTA, OB). Lotul de control l-au constituit 35 copii normotensivi normoponderali (NN) de vârstă similară.

Vârsta medie a copiilor hipertensivi normoponderali a fost de $15,8 \pm 0,21$ ani, a copiilor hipertensivi supraponderali – de $15,0 \pm 0,30$ ani, a celor hipertensivi obezi – de $14,2 \pm 0,28$ ani și a copiilor normotensivi normoponderali (NN) – $14,0 \pm 0,32$ ani.

Din numărul total de participanți ($n=115$), 78 (68%) erau băieți, 37 (32%) – fete (Fig.1).

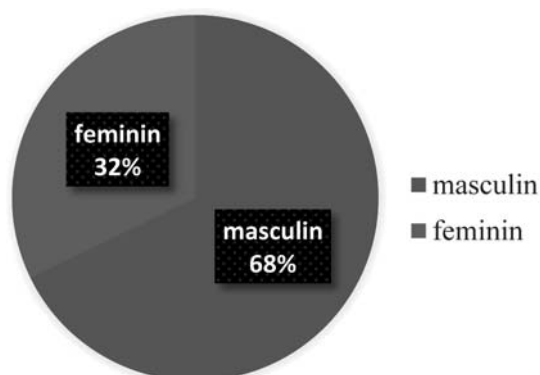


Fig.1. Caracteristica lotului general de cercetare în funcție de gen

IMC – raportul între greutate (kg) și înălțimea la pătrat (m^2), a fost calculat după măsurarea înălțimii și determinarea greutății corporale, prin cântărire cu un cântar standardizat, pentru fiecare participant la studiu. Datele obținute la calcularea IMC au fost comparate cu harta centilelor pentru vârstă, sex și înălțime. Diagnosticul de HTA s-a stabilit în conformitate cu ultimele recomandări ale ghidului european de HTA la copii [Empar Lurbea et. al., 2016]. Hcy s-a apreciat prin metoda cromografiei lichidiene cu schimb de ioni, iar 25 hidroxivitamina D s-a determinat prin metoda imunochimică cu detecție prin chemiluminescență (CLIA)

Rezultatele cercetării

• Caracteristica clinică a loturilor de cercetare

Din numărul copiilor hipertensivi investigați, 96 (83,5%) s-au adresat pentru valori majorate ale tensiunii arteriale din copiii incluși în studiu, 15 (13%) au fost diagnosticați ca hipertensivi în timpul adresării

pentru alte patologii, iar 4 (3,5%) copii – în timpul unui control profilactic (Fig. 2).

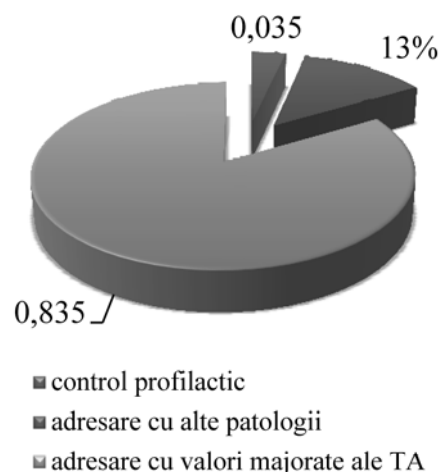
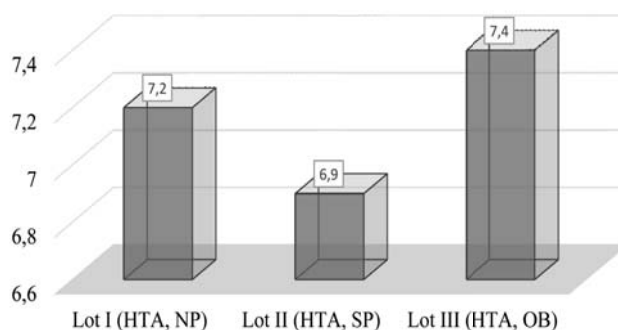


Fig.2. Modalitățile de depistare a hipertensiunii arteriale

Copiii normoponderali au avut o durată a HTA de $7,2 \pm 1,44$ luni, copiii supraponderali – o durată a HTA de $6,9 \pm 1,32$ luni, iar copiii obezi de $7,4 \pm 1,50$ luni (Fig.3).



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

Fig. 3. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de durata HTA (luni)

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

Cele mai frecvente acuze prezentate de copiii hipertensivi la internare au fost: cefalee cu localizare occipitală – 77,4% copii, cefalee frontotemporoparietală – 21,7% copii, vertijuri - 90,4% copii, cardialgii – 47% copii, epistaxis – 23,5% copii, bufeuri de căldură s-au constatat la 10,4% copii, amețeli la

56,5% copii, grețuri – 59,1% copii. Diferite dereglări ale somnului, cum ar fi: copilul adoarme cu greu – au prezentat 31,3% copii, sau se trezește cu greu – 4,3%

copii, somn superficial au avut 2,6% copii. Cele mai reprezentative acuze sunt expuse în tabelul 2.

Tabelul 1.

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

		Lot general de cercetare N= 115 copii hipertensivi						x ²	p
		Lotul I HTA, NP N=35		Lotul II HTA, SP N=35		Lotul III HTA, OB N=44			
		N	%	N	%	N	%		
starea generală	satisfăcătoare	1	2,9	-	-	1	2,3	3,145	>0,05
	medie	34	97,1	35	97,2	43	97,7		
	gravă	-	-	1	2,8	-	-		

Tabelul 2

Caracteristica acuzelor prezentate de copiii hipertensivi

Acuzele prezentate		Lot general de cercetare N= 115 copii hipertensivi	
		N	%
Cefalee	nu	1	0,9
	occipitală	89	77,4
	frontotemporoparietală	25	21,7
Vertijuri	nu	11	9,6
	da	104	90,4
Cardialgii	nu	61	53
	da	54	47
Dereglarea somnului	nu	71	61,7
	adoarme cu greu	36	31,3
	se trezește cu greu	5	4,3
	somn superficial	3	2,6

Epistaxis	nu	88	76,5
	da	27	23,5
Bufeuri de căldură	nu	103	89,6
	da	12	10,4
Amețeli	nu	50	43,5
	da	65	56,5
Grețuri	nu	68	59,1
	da	47	40,9
Vome	nu	112	97,4
	da	3	2,6
Lipotemii	nu	113	98,3
	da	2	1,7

• Estimarea impactului factorilor de risc prenatali

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare, în funcție de evoluția sarcinii, a fost fără semnificație statistică semnificativă, cu excepția erorilor de alimentație în perioada gravidității ($p < 0,01$), care s-au întâlnit mai frecvent la mamele copiilor care au asociat la HTA obezitatea (lotul III al cercetării) (tab. 3).

Tabelul 3

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția sarcinii

		Lotul general de cercetare N=115 copii hipertensivi						X ²	p
		Lotul I HTA, NP N=35		Lotul II HTA, SP N=36		Lotul III HTA, OB N=44			
		N	%	N	%	N	%		
Toxicoza	nu	22	62,9	19	53	22	50	1,386	>0,05
	da	13	37,1	17	47	22	50		
Anemie	nu	19	54,3	18	50	19	43	0,988	> 0,05
	da	16	45,7	18	50	25	57		
HTA în sarcină	nu	34	97,1	33	92	40	91	1,324	>0,05
	da	1	2,9	3	8,3	4	9,1		
Iminență de avort	nu	23	65,7	20	56	27	61	0,766	>0,05
	da	12	34,3	16	44	17	39		

Acutizarea maladiilor cronice	nu	32	91,4	33	92	39	89	0,268	>0,05
	da	3	8,6	3	8,3	5	11		
Fumatul în timpul sarcinii	nu	35	100	35	97	41	93	2,776	>0,05
	da			1	2,8	3	6,8		
Erori în alimentația gravidei	nu	24	68,6	23	64	14	32	13,047	<0,01
	da	11	31,4	13	36	30	68		
DZ gestațional	nu	34	97,1	36	100	42	96	1,622	>0,05
	da	1	2,9			2	4,5		

Cât privește analiza comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția nașterii am constatat că 4 (11,4%) dintre copiii hipertensivi normoponderali, 20 (55,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și 15 (34,1%) din cei obezi s-au născut prin operație cezariană. Diferențele înregistrate între loturi au avut semnificație statistică ($\chi^2=15,419$; $p<0,001$). Insuficiența forțelor de contracție în naștere s-a înregistrat la 5 (14,3%) dintre mamele copiilor hipertensivi normoponderali, la 3 (8,3%) dintre mamele copiilor hipertensivi supraponderali și la 8 (18%) din mamele copiilor hipertensivi obezi. Aceste diferențe nu au avut însă și veridicitate statistică ($\chi^2= 3,894$; $p>0,05$). S-au născut cu circulara cordonului ombilical în jurul gâtului 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 16 (44,4%) din copiii hipertensivi supraponderali și 20 (45,5%) din copiii hi-

pertensivi obezi. Diferențele, de asemenea, nu au avut veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2=3,811$; $p>0,05$). Tendințe similare s-au obținut și cu referire la caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de trauma în naștere ($\chi^2= 1,974$; $p>0,05$). Au suportat traumă natală un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) din copii hipertensivi supraponderali și 5 (11,4%) din cei hipertensivi obezi.

Majoritatea copiilor din cercetare au fost la termen. Prematuri s-au născut 7 (20%) din copii din lotul I, 5 (14%) copii din lotul II și 8 (18%) din Lo. Postmatur s-a născut un singur copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,3%) hipertensiv obez ($\chi^2=2,353$; $p>0,05$) (tab. 4).

Tabelul 4.

Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de evoluția nașterii

Evoluția nașterii	Lotul general de cercetare N=115 copii hipertensivi						X ²	p	
	Lotul I HTA, NP N=35		Lotul II HTA, SP N=36		Lotul III HTA, OB N=44				
	N	%	N	%	N	%			
la termen	27	77,1	28	78	35	80	2,353	>0,05	
prematur	7	20	5	14	8	18			
sarcină suprapurtată	1	2,9	3	8,3	1	2,3			
cezariană	4	11,4	20	56	15	34	15,419	<0,001	
fiziologică	31	88,6	16	44	29	66			
normală	22	62,9	29	81	28	64			
accelerată	8	22,9	4	11	8	18	3,894	>0,05	
insuficiența forțelor de contracție	5	14,3	3	8,3	8	18			
circulara cordonului ombilical	nu	26	74,3	20	55,6	24			54,5
	da	9	25,7	16	44,4	20	45,5		
traumă natală	nu	34	97,1	33	91,7	39	88,6	1,974	>0,05
	da	1	2,9	3	8,3	5	11,4		
scorul Apgar	5	-	-	-	-	1	2,3	7,476	>0,05
	6	-	-	1	2,8	1	2,3		
	7	7	20	8	22,2	13	29,5		
	8	17	48,6	15	41,7	21	47,7		
	9	11	31,4	11	30,6	8	18,2		
	10	-	-	1	2,8	-	-		

Normotrofi în primul an de viață au fost 32 (91,4%) din copiii hipertensivi normoponderali, 26 (72,2%) din copiii hipertensivi supraponderali și 29 (65,9%)

din cei hipertensivi obezi. Numai 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, un copil (2,8%) hipertensiv supraponderal și 2 (4,5%) din copiii hipertensivi

sivi obezi au avut hipotrofie de gradul I în primul an de viață. Paratrofi au fost 9 (25%) din copii din lotul II și 13 (29,5%) din copii din lotul III. Aceste diferențe înregistrate au avut semnificație statistică ($\chi^2=12,802$; $p<0,01$) (tab. 5).

Au au fost alimentați artificial de la naștere 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 7 (19,4%) din copiii hipertensivi supraponderali și 15 (34,1%) din copiii hipertensivi obezi. Au fost alimentați natural, însă, cu o durată < 3 luni – 3 (8,6%) din copiii hipertensivi normoponderali, 13 (36,1%) din copiii hipertensivi su-

praponderali și 5 (11,4%) din copiii hipertensivi obezi; 3-6 luni au fost alimentați la sân 2 (5,6%) din lotul II și 6 (13,6%) copii din lotul III; 6-12 luni au fost alimentați natural un copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 2 (5,6%) din copiii hipertensivi supraponderali și un (2,3%) copil hipertensiv obez. Au fost alimentați natural > de 12 luni – 22 (62,9%) din copiii hipertensivi normoponderali, 12 (33,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și 17 (38,6%) din cei obezi. Diferențele constatate au avut veridicitate statistică semnificativă ($\chi^2=20,872$; $p<0,01$) (tab. 5).

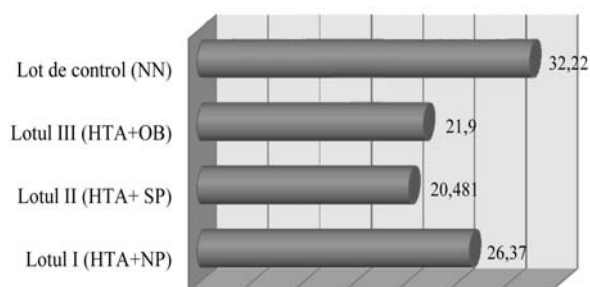
Tabelul 5.

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

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

• **Studierea rolului hipovitaminozei D în realizarea HTA la copii**

Un nivel seric scăzut, în raport cu lotul martor, al vitaminei D s-a constatat în toate loturile de cercetare. Însă cele mai mici valori ale vitaminei D, în raport cu loturi martor, au fost înregistrate la copiii care au asociat la HTA supraponderabilitatea (20,5±0,96 vs 32,22±0,48; $p<0,001$) sau obezitatea (21,9±3,79 vs 32,22±0,48; $p<0,01$), față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali (26,37±1,06 vs 32,22±0,48; $p<0,001$) (Fig.4).



Notă:

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

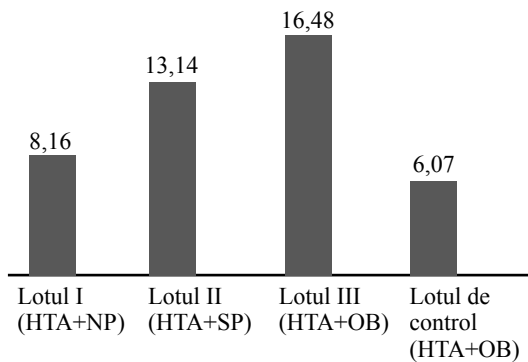
Fig. 4. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul vitaminei D

• **Estimarea rolului homocisteinei (Hcy) în realizarea HTA la copii**

Valorile serice ale Hcy au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile de cercetare, ceea ce sugerează faptul că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea atât a HTA, cât și a obezității. Astfel, cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, ale Hcy s-au înregistrat la copiii, care au asociat 2 factori de risc – HTA și obezitatea (26,5±3,41 vs 6,1±0,23 mol/L; $p<0,01$). Un nivel intermediar al Hcy s-a înregistrat la copiii hipertensivi supraponderali (13,1±2,63 vs 6,1±0,23 mol/L; $p<0,01$), iar cele mai mici valori ale Hcy s-au atestat la copiii din lotul de cercetare, care erau normoponderali (8,2±0,54 vs 6,1±0,23 mol/L; $p<0,001$) (Fig. 5).

Discuții:

Etiologia HTA la copii nu poate fi explicată doar prin factorii de risc incriminați adulților. Debutul precoce al acesteia depinde și de factorii de risc prenatali. Studiile existente au constatat faptul că HTA apare mai frecvent la copiii foști prematuri și/sau cu greutate scăzută la naștere. Într-o metaanaliză a 27 studii observaționale din 13 țări ce a inclus copii foști prematuri sau cu greutate foarte mică la naștere (<1.500 g) s-au înregistrat valori ale TAS mai mari (2,5 mm Hg [95% CI: 1,7-3,3 mm Hg]) față de nou-născuții la ter-



Notă:

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

Fig. 5. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de nivelul seric al Hcy (mol/L)

men. În alte 5 studii s-a constatat o diferență a TAS și mai mare (3,8 mm Hg (95% CI: 2,6-5,0 mm Hg) [13]. Însă, Chiolero și colab., efectuând la rândul lor o analiză asupra a trei studii de cohortă, au obținut rezultate contradictorii. Conform acestui studiu modificările în greutatea corporală, indiferent de vârsta la naștere, au un rol important asupra tensiunii arteriale (TA) la copiii la care TA dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere [14]. În cercetarea noastră, majoritatea copiilor s-au născut la termen. Prematurii au constituit 7 (20%) din copiii hipertensivi normoponderali, 5 (14%) din copiii hipertensivi supraponderali și 8 (18%) din copiii hipertensivi obezi. Postmatur s-a născut un singur copil (2,9%) hipertensiv normoponderal, 3 (8,3%) din copiii hipertensivi supraponderali și un copil (2,3%) hipertensiv obez ($\chi^2=2,353$; $p>0,05$).

Prin urmare, prevenirea dezvoltării HTA ar trebui să înceapă deja în timpul sarcinii. Cele mai importante elemente ale unei astfel de profilaxii ar trebui să fie dieta echilibrată, stilul de viață sănătos, evitarea fumatului, consumului de alcool și abuzului de medicamente. Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare, în funcție de evoluția sarcinii, în cercetarea noastră, a fost fără semnificație statistică, cu excepția erorilor de alimentație în perioada gravidității ($p<0,01$), care s-au întâlnit mai frecvent la mamele copiilor care au asociat la HTA obezitatea.

Alimentația în primii ani de viață are, de asemenea, un rol important în gradul de sănătate cardiovasculară la vârsta adultă. Efectul benefic al alimentației naturale asupra valorilor tensionale a fost demonstrat de un șir de cercetări. Potrivit unui studiu efectuat de Martin și al. pe un lot de 7276 copii care au fost alimentați natural în primul an de viață au avut valori mai mici ale TAS la vârsta de 7,5 ani, comparativ cu cei alimentați artificial. Totodată, s-a constatat că cu

cât este mai lungă perioada de alimentație naturală, cu atât valorile TAS sunt mai mici [15]. Rezultate asemănătoare au obținut și Lawlor D.A. și colab. pe un lot de 7223 copii, cu vârsta de 5 ani. Copiii alimentați natural mai mult de 6 luni au avut valorile TAS mai mici cu 1,2 mmHg, decât cei alimentați natural mai puțin de 6 luni. Prematurii alimentați la sân au avut valorile TA în copilărie și adolescență mai mici decât cei alimentați artificial [16]. În cercetarea noastră, fost alimentați artificial de la naștere 9 (25,7%) din copiii hipertensivi normoponderali, 7 (19,4%) din copiii hipertensivi supraponderali și 15 (34,1%) din copiii hipertensivi obezi. Datele privind alimentația la sân le-am prezentat în tabelul 5. Efectul alimentației hipercalorice asupra valorilor TA este realizat și prin adaosul exagerat în greutate în vârsta fragedă. În cercetarea noastră, paratrofi în primul an de viață au fost 9 (25%) din copiii hipertensivi supraponderali și 13 (29,5%) din copiii hipertensivi obezi.

Însă, în ultimul deceniu, cercetările s-au axat pe identificarea factorilor noi de risc ai HTA, cum ar fi - hipovitaminoza D și hiperhomocisteinemia. Datele din Studiile Naționale de Sănătate și Nutriție (*the National Health and Nutrition Examination Surveys*) au arătat o asociere inversă între nivelul seric al 25 (OH) vit D și TAS după ajustarea pentru vârstă, sex, rasă, etnie și IMC [17]. Alte cercetări au raportat o scădere semnificativă a valorilor medii ale TAS și TAD odată cu creșterea concentrațiilor serice de 25 (OH) vit D [18]. Noi am obținut un nivel seric scăzut, în raport cu lotul martor, al 25 (OH) vit D, atât la copiii hipertensivi supraponderali sau obezi, cât și la cei hipertensivi normoponderali. Totodată, cele mai mici valori ale 25 (OH) vit D, în raport cu lotul martor, le-am înregistrat la copiii, care au asociat la HTA supraponderabilitatea ($20,5\pm 0,96$ vs $32,22\pm 0,48$; $p<0,001$) sau obezitatea ($21,9\pm 3,79$ vs $32,22\pm 0,48$; $p<0,01$), față de copiii care au fost hipertensivi, dar normoponderali ($26,37\pm 1,06$ vs $32,22\pm 0,48$; $p<0,001$).

Prin urmare, vitamina D pare să joace un rol important în sănătatea cardiovasculară, iar diagnosticul hipovitaminozei D devine incontestabil, având în vedere, pe de o parte, prevalența ridicată a ambelor condiții raportată de autori din întreaga lume și, pe de altă parte, posibilitatea prevenirii și corecției deficitului său într-un mod simplu. Totuși, sunt necesare cercetări suplimentare privind vitamina D și riscul cardiovascular, precum și privind necesitatea gestionării deficienței vitaminei D din perspectiva sănătății cardiovasculare.

Alte studii însă au găsit în mod constant o relație independentă între hiperhomocisteinemia ușoară și HTA. În studiul realizat de Katarzyna Korzeniowska și colab., pacienții hipertensivi au avut o concentrație semnificativ mai mare de Hcy comparativ cu grupul de control. Însă, nu a fost observată nici-o corelație între nivelurile de Hcy cu vârsta, TAS și TAD [12].

Într-o metaanaliză, care a inclus 11 studii cu un total de 16.571 participanți (4.830 cazuri de HTA), s-a constatat că nivelele ridicate de Hcy au fost asociate cu riscul de HTA (cumulativ OR: 1,36, 95% CI: 1,02-1,80 în modelul cu efecte aleatorii). Cu toate acestea, analizele subgrupului ulterioare au arătat că nivelele ridicate de Hcy au crescut riscul HTA în studiile retrospective (OR: 1,82, 95% IC: 1,53-2,16; $p < 0,001$) și studiile neajustate (OR: 1,72, 95% CI: 1,43-2,07; $p < 0,001$), dar nu și în studiile de perspectivă (OR: 0,99, 95% IC: 0,73-1,28; $p=0,939$) și studiile ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72; $p=0,297$) [10]. Valorile serice ale Hcy, în cercetarea noastră, au fost înalte, în raport cu lotul martor, în toate loturile de cercetare, ceea ce indică faptul că hiperhomocisteinemia influențează dezvoltarea atât a HTA, cât și a obezității. Astfel, cele mai înalte valori serice, în raport cu lotul martor, ale Hcy s-au înregistrat la copiii care au asociat 2 factori de risc – HTA și obezitatea ($26,5 \pm 3,41$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,01$). Un nivel intermediar al Hcy s-a înregistrat la copiii hipertensivi supraponderali ($13,1 \pm 2,63$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,01$), iar cele mai mici valori ale Hcy la copiii din lotul de cercetare, în raport cu lotul martor, s-au depistat la cei hipertensivi, dar normoponderali ($8,2 \pm 0,54$ vs $6,1 \pm 0,23$ mol/L; $p < 0,001$). Costa și colab., au constatat că nivelele ridicate de Hcy la copii sunt asociate cu un set de factori, care stabilesc un scenariu epidemiologic important al mobilităților prin BCV: genul masculin (PR=3,74; $p < 0,01$), vârsta ≥ 12 ani (PR=2,56; $p < 0,01$); supraponderabilitatea (PR= 2,32, $p=0,02$), HTA (PR=1,97; $p < 0,01$), nivele scăzute de HDL-C (PR=1,21; $p=0,03$); nivele ridicate ale trigliceridelor (PR=1,62; $p=0,03$) și consum redus de alimente care protejează împotriva hiperhomocisteinemiei (PR=1,46; $p=0,02$) [11]. Având în vedere că acești factori sunt deja prezenți încă din copilărie, ar trebui adoptate măsuri pentru prevenirea și controlul nivelelor ridicate de Hcy, promovarea sănătății și prevenirea BCV în această perioadă a vieții.

Concluzii: Rezultatele studiului sugerează că hiperhomocisteinemia și hipovitaminoza D constituie factori de risc, atât pentru HTA, cât și pentru excesul ponderal, iar prevenirea dezvoltării acestor patologii ar trebui să înceapă încă din perioada intrauterină. Totuși, sunt necesare cercetări suplimentare pentru fundamentarea acestor afirmații, precum și a necesității gestionării deficienței vitaminei D din perspectiva sănătății cardiovasculare.

Bibliografie

1. Akbari, Maryam; Moosazadeh, Mahmood; Ghahramani, Sulmaz et al. High prevalence of hypertension among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 2017, volume 35, issue 6, p. 1155–1163

2. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost HP, Wiegand S, Siegfried W, et al., APV initiati-

ve and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol* 2015; 115:1587–1594.

3. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117(25):3171–3180.

4. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro MI, Aguilar F, Redon J. Associations of birth weight and postnatal weight gain with cardiometabolic risk parameters at 5 years of age. *Hypertension* 2014; 63:1326–1332.

5. Falkner B, Ingelfinger J. Understanding the power of perinatal events and metabolic status in childhood. *Hypertension* 2014; 63:1166–1167.

6. Mu M., Wang S.F., Sheng J. et al. Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012; 105: 99–113.

7. Haerani Rasyid, Syakib Bakri. Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2016, vol 48, number 4, p.320-324.

8. Scragg, R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int. J. Epidemiol.* 2012, 10, p.337–341.

9. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L. & Carmeliet, G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol. Rev.*, 2016, 96, p. 365–408.

10. Fade Zhong, Li Zhuang, Ying Wang & Youli Ma. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017, volume 39, issue 2, p.160-167.

11. Costa, Priscila Ribas de Farias; Kinra, Sanjay; D'Almeida, Vânia et al. Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescents. *Nutr. clín. diet. hosp.* 2017; 37(1):106-116.

12. Katarzyna Korzeniowska, Artur Cieślewicz, Ewa Chmara, Anna Jablecka. Homocysteine – relation to hypertension, age and smoking in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Journal of Medical Science*, 2015, 2 (84), p.90-96.

13. Jong F. et al. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. In: *Hypertension*, 2012, vol.59, p.226-234.

14. Chioloro A, Paradis G, Madeleine G, Hanley JA, Paccaud F, Bovet P. Birth weight, weight change, and blood pressure during childhood and adolescence: a school-based multiple cohort study. *J Hypertens.* 2011; 29:1871–9.

15. Martin RM, Ness, AR, Gunnell, D, et al. Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* 2004; 109:1259.

16. Lawlor DA, Najman, JM, Sterne, J, et al. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings

from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation* 2004; 110:2417

17. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvita-

min D data from NHANES 2001-2006. *Am J Clin Nutr* 2011;94:225-33.

18. Petersen RA, Dalskov SM, Sørensen LB, Hjorth MF, Andersen R, Tetens I, et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. *Br J Nutr* 2015;114:1647-55.