

## NOI VIZIUNI ASUPRA FACTORILOR DE RISC AI HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENȚIALE LA COPII – ROLUL HIPOVITAMINOZEI D ȘI HIPERHOMOCISTEINEMIEI

Nelea MĂTRĂGUNĂ – dr. șt. med., conf. cercetător,

Svetlana COJOCARI – dr. șt. med.,

Lilia BICHIR-THOREAC – cercetător științific.

IMSP Institutul de Cardiologie  
e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

### Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) esențială – o patologie multifactorială, își poate avea rădăcinile în copilărie. Unii din factorii de risc pot fi prezenți încă din perioada intrauterină, alții apar în copilărie și evoluează astfel încât se mențin pe tot parcursul vieții. Prin urmare, perioada copilăriei este ținta de acțiune a factorilor de risc ai HTA. Totodată, cercetările din ultimul deceniu sunt axate pe identificarea factorilor noi de risc, care să identifice HTA la etape preclinice, pentru inițierea precoce a măsurilor de profilaxie. În acest articol sunt analizate actualizările literaturii de specialitate asupra factorilor de risc tradiționali ai HTA esențiale la copii, precum și rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemieii în abordarea copilului hipertensiv.

**Cuvinte-cheie:** factori de risc, copii, hipertensiune arterială, homocisteina, vitamina D.

### Summary. New views on the risk factors for the essential arterial hypertension at children – the role of the hypovitaminosis and hyperhomocysteinemia

Essential arterial hypertension (AHT) is a multifactorial pathology that can have its roots in the childhood. Some of the risk factors can already be stated in the intrauterine period, others appear in the childhood and develop so, that remain for the whole life. Thus, the childhood is namely the period for the development of the risk factors of the AHT. At the same time the recent investigations are focused on the revealing of the new risk factors, that will identify AHT at the preclinical stage to initiate taking prophylaxis measures earlier. In this article are analyzed the updates on the traditional risk factors of AHT, as well as the role the D-hypovitaminosis and hyperhomocysteinemia in the treating of a hypertensive child in the specialty literature.

**Key words:** risk factors, children, hypertension, homocysteine, vitamin D.

### Резюме. Новые взгляды на факторы риска артериальной гипертензии у детей – роль гиповитаминоза D и гипергомоцистеинемии

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) - является многофакторной патологией, имеющая свое начало в детском периоде. Некоторые факторы риска в развитии данного заболевания присутствуют во внутриутробном периоде, тогда как другие появляются в детстве и сохраняются на протяжении всей жизни. В то же время исследования последнего десятилетия направлены на выявление новых факторов риска, которые смогут идентифицировать АГ на до клинических стадиях и поспособствуют принятию преждевременных профилактических мер. В данной статье рассматриваются новаторские данные касающиеся традиционных факторов риска, а также роли гиповитаминоза D и гипергомоцистеинемии в развитии АГ в детском периоде.

**Ключевые слова:** факторы риска, дети, артериальная гипертензия, гомоцистеин, витамин D.

### Epidemiologia hipertensiunii arteriale esențiale la copii

Studiile epidemiologice existente au constatat că HTA a persoanelor adulte poate începe la vârste fragede și se asociază invariabil cu morbiditatea cardiovasculară, neurovasculară și renală. 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) a fost de 0,28. Conform autorilor, tensiunea arterială (TA) în copilărie, indiferent

dacă este normală sau înaltă, constituie un factor predictiv pentru HTA a adultului, astfel consolidându-se importanța recunoașterii timpurii a acesteia [1].

Este de remarcat și faptul că în pofida studiilor efectuate, prevalența HTA pediatrică la nivel mondial este dificil de evaluat, datorită diferențelor regionale în definirea, distribuirea datelor de referință a valorilor tensionale, a diverselor metode de măsurare a TA. O meta-analiză recentă, pentru estimarea prevalenței HTA la copii a identificat inițial 2360 de articole, 17 au fost considerate eligibile. Această meta-analiză a inclus 79231 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani.

Prevalența globală a HTA la copii a fost estimată de 8,9% [interval de încredere 95% (CI 95%): 7,5-10,3] în ansamblu, 10,3% (IC 95%: 7,5-12,6) la băieți și 9,1% 95% CI: 7,4-10,7) la fete. Ratele de prevalență a TAD și TAS ridicate au fost estimate la 6,6% (ÎI 95%: 3,9-9,2) și respectiv 6,9% (ÎI 95%: 5,6-8,2) [2].

O altă analiză a tendințelor HTA la nivel mondial, a arătat că valorile medii ale TA au scăzut semnificativ în țările cu venituri ridicate, au crescut în țările cu venituri mici și au rămas constant ridicate în centrul și estul Europei [3]. În țările cu venituri ridicate (Canada, Coreea de Sud, Marea Britanie, Statele Unite ale Americii, Singapore, Australia) prevalența de vârstă standardizată a HTA a fost <13% la fete și <19% la băieți. În schimb, în Europa Centrală și de Est (Croația, Letonia, Lituania, Slovenia și Ungaria), prevalența HTA la băieți a fost de peste 35%. Aceste constatări subliniază efectul statutului socioeconomic asupra valorilor tensiionale. Diferențe asemănătoare legate de statutul etnic și socioeconomic au fost observate și în rândul copiilor din SUA și Polonia, unde prevalența HTA a variat de la 5,6% la copiii cu vârsta de 10 ani la 7,9% la adolescenți cu vârsta de 18 ani [4]. Cu toate acestea, prevalența HTA fost mai mare în mediul rural (9,9%), decât în orașele mari (4,4%) și în rândul copiilor ai căror părinți au avut un nivel de educație scăzut (7,2 vs 3,5% din copiii părinții cărora au fost bine educați), și a fost asociată cu venituri mai mici (5,3 vs 3,4%) [5]. Conform altor studii din Europa Centrală, prevalența HTA la adolescenți a fost de 2,2% în Elveția, 2,5% în Ungaria și 4,9% în Polonia [6-8]. Datele din Europa de Sud au identificat o prevalență mai mare a HTA: adolescentul cu HTA a fost estimat la 9% în Turcia, 12% în Grecia și 13% în Portugalia [9-11].

Epidemia de obezitate la copii face plauzibilă creșterea în plus a ratelor de prevalență a HTA [12]. Într-un studiu realizat de Genovesi și colegii săi HTA s-a găsit la 1,4% din copiii cu greutatea normală, la 7,1% din persoanele supraponderale și la 25% din adolescenții obezi [13]. Riscul relativ a HTA pentru pacienții supraponderali a fost de 3,26 (CI: 2,5-4,2), bazat pe un model de regresie multiplă, în afară de sex, IMC a fost cel mai puternic factor determinant al adolescentului hipertensiv [14]. Untr-un alt studiu la care au participat 57 915 copiii, cu vârsta 6-18 ani, s-a raportat o prevalență a HTA la copiii cu supraponderabilitate și obezitate între 27 și 47%, în funcție de valorile de referință diferite [15]. Datele studiului efectuat de Zang și Wang, pe un număr de 8568 elevi cu vârste între 7-18 ani, au arătat că atât valorile TAS, cât și ale TAD au crescut progresiv cu vârsta. Prevalența HTA a fost de 24,07% pentru băieți și de 22,36% pentru fete cu o prevalență a supraponderalității și obezității în cele două grupuri de 14,31% [16].

### **Factorii de risc ai hipertensiunii arteriale esențiale la copii**

Factorii de risc cardiovasculari pot fi clasificați în două grupuri: modificabili și nemodificabili. Primii sunt cei care într-o perspectivă de prevenire, se poate interveni și corecta, și includ fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, inactivitatea fizică, consumul excesiv de alcool, aportul ridicat de sodiu. Un stil de viață sănătos are o influență pozitivă asupra tuturor acestor factori de risc. Factorii de risc nemodificabili nu sunt supuși intervenției și implică antecedentele personale și familiale de HTA.

#### **• Factorii de risc genetici**

Studiile au demonstrat că factorii ereditari, contribuie la variațiile TA de la 20% până la 50% [17]. Există dovezi extinse din studiile de familie că TA are un grad moderat de ereditare, 15-40% din TAS de birou și 15-30% din TAD de birou, este explicată prin variația factorilor genetici [18]. O analiză a variabilității TA urmărită timp de 25 de ani a arătat că variația TAS /TAD cu vârsta (cu procesul de îmbătrânire) are o componentă genetică (33-43% pentru TAS și 24-25% pentru TAD) [19].

#### **• Factorii de risc prenatali**

Perioada prenatală poate fi o perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață. O fereastră critică de oportunitate de a modifica programarea poate exista în timpul sarcinii și în primii ani de viață, atunci când se pot implementa strategii care vizează reducerea riscului. O greutate scăzută la naștere, conform definiției OMS este greutatea sugarilor născuți vii <2500 g sau sub 10<sup>th</sup> percentila pentru vârsta gestațională (mică pentru vârsta gestațională). O meta-analiză a 20 de studii clinice a demonstrat un risc crescut cu 21% de HTA în viața adultă la subiecții cu greutate mică la naștere, comparativ cu cei cu greutate normală la naștere. Subiecții cu o greutate la naștere mai mică de 2500 g s-au caracterizat prin TAS mai mare cu 2,6 mm Hg [20].

Mecanismele care leagă greutatea mică la naștere și HTA sunt multiple, incluzând nefrogenesa întârziată, factorii genetici, hiperactivitatea simpatică, disfuncția endotelială, deficiențele de elastină, rezistența la insulină și activarea sistemului renină-angiotensină. Este cunoscut faptul că creșterea activității simpatică are un rol important în realizarea HTA. În cazul copiilor cu greutatea mică la naștere, s-a observat o creștere a frecvenței cardiace și o reducere a variabilității frecvenței cardiace în timpul somnului, în comparație cu sugarii cu greutate normală la naștere, ceea ce indică afectarea activității nervului autonom. În viața adultă, sugarii cu

greutate redusă la naștere prezintă, de asemenea, o rată crescută a ritmului de repaus. Această condiție a fost demonstrată într-un studiu experimental pe animale, care a utilizat modelul de insuficiență placentară la șobolani. Denervarea rinichilor la șobolani nou-născuți a împiedicat dezvoltarea HTA. Creșterea activității simpatice poate afecta natriureza și vasoconstricția, care determină creșterea TA [21].

Disfuncția endotelială are de asemenea un rol important în patofiziologia bolilor cardiovasculare (BCV), inclusiv a HTA. În cazul copiilor cu greutate mică la naștere este prezentă disfuncția endotelială, care în diferite studii este documentată de prezența dilatării mediate de fluxul afectat. Disfuncția endotelială provoacă remodelarea vasculară perturbată, reactivitate vasculară și activitate inflamatorie crescută – aceste procese având roluri importante în dezvoltarea HTA și a aterosclerozei. Disfuncția endotelială în cazul copiilor cu greutate scăzută la naștere este cauzată de reducerea expresiei și a activității sintezei endoteliale a oxidului de azot (eNOS), a disponibilității reduse a substratului pentru producerea de NO și a stresului oxidativ crescut [21].

Un alt factor care poate juca un rol important în corelarea dintre greutatea mică la naștere și HTA constituie cantitatea și proporția de elastină în vasele sangvine. Elastina este o proteină polimerică cu greutate moleculară mare, localizată în aortă cu funcție de reglare a elasticității vaselor de sânge, atât vasoconstricție, cât și vasodilatație. Elastina are o durată de înjumătățire de cca 40 de ani. Odată cu vârsta, cantitatea de elastină devine mai mică și, prin urmare, cauzează rigiditate vasculară. Unele studii au demonstrat că cantitatea de elastină vasculară este mai mică la copiii cu greutate mică la naștere, față de greutate normală la naștere [22].

Barker and Hales au emis ipoteza numită fenotipul economic. Ipoteza sugerează că subnutriția fetală provoacă o adaptare metabolică și/sau fiziologică, care are scopul de a asigura aprovizionarea nutrițională a organelor vitale, cum ar fi creierul, sacrificând organele mai puțin vitale, cum ar fi pancreasul. Adaptarea care are loc în perioadele critice poate fi permanentă, cum ar fi celulele  $\beta$  pancreatice reduse și receptorii scheletici ai insulinei, care mai târziu pot dezvolta rezistență la insulină. Este cunoscut faptul că rezistența la insulină are un rol important în mecanismul de realizare a HTA prin anumite efecte cum ar fi stimularea sistemului nervos simpatic și retenția de sodiu. În studiul Enigma (*The Enigma Study*) realizat de către Miles și colegii săi, care a implicat 882 de participanți, realizat în Anglia s-a constatat la băieții cu greutate mică la naștere valori majorate ale TAS ( $p=0,04$ ) și a frecvenței pulsului central ( $p=0,03$ ) [23]. Mu și colegii săi au realizat un stu-

diu similar de meta-analiză, care a inclus 27 studii. S-a constatat că greutatea mică la naștere (<2500 grame) s-a asociat cu un risc crescut de realizare a HTA, comparativ cu greutatea la naștere > 2500 grame (OR 1,2; 95% CI; 1,13; 1,30). Atunci când greutatea mică la naștere <2500 grame a fost comparată cu greutatea la naștere >2500 grame, s-a obținut o creștere a TAS medie de până la 2,28 mmHg (95% CI 1,24; 3,33). Rezultatele indică asupra faptului că există o corelație liniară inversă între greutatea la naștere și riscul de realizare a HTA [20]. Însă Chiolero și colegii săi, efectuând o altă analiză asupra a trei studii de cohortă, care au inclus 1004 subiecți cu vârste cuprinse între 5,5-9,1 ani, 1886 cu vârste cuprinse între 9,1-12,5 ani și 1575 în vârstă de 12,5-15,5 ani, au obținut rezultate contradictorii. Studiul concluzionează că modificările în greutatea corporală, indiferent de greutatea la naștere, au un rol important asupra TA la acei copii, la care TA dă un răspuns mai mare la modificările actuale ale greutății corporale, comparativ cu schimbările de greutate corporală înainte de naștere [24].

Există unele dovezi care indică că rinichii joacă un rol crucial în patogeneza HTA. Studii experimentale cât și clinice sugerează relația dintre numărul scăzut de nefroni și realizarea HTA. La om, nefrogenesa se termină la a 34 săptămână de vârstă gestațională și nu există nicio creștere a numărului de nefroni până la sfârșitul vieții [25]. Hughson și colab., într-un studiu de autopsie au constatat că o creștere de 1 kg a greutății la naștere contribuie la o creștere a numărului de glomeruli cu peste 250 000 [26]. Studiile privind nou-născuții albi au identificat câteva variante polimorfe ale genei receptorului tirozin kinazei umane asociate cu o reducere cu 10-23% a volumului de rinichi la nou-născuți [27]. Keijzer-Veen M.G. și colegii săi au demonstrat că mărimea rinichilor se corelează pozitiv cu numărul de glomeruli per rinichi [28]. În studiul observațional cu participarea a 793 de subiecți din 205 familii, în cadrul studiului observațional *Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension (SKIPOGH)*, s-a demonstrat că lungimea rinichiului depinde în 50% de cazuri de factorii genetici [29]. Prin urmare, se poate presupune că numărul de nefroni depinde de factorii de mediu în restul 50%. Diferiți factori de mediu pot influența nefrogenesa și pot afecta numărul de nefroni și TA a fătului în viața adultă. În primul rând, se referă la cantitatea de aport de proteine în timpul sarcinii. S-a demonstrat că descendenții mamelor care au experimentat o cantitate limitată de aport de proteine în timpul sarcinii s-au caracterizat printr-un număr mai mic de nefroni și prin creșterea presiunii sangvine arteriale medii [30]. În diferite studii, experimentale și clinice, s-a estimat că reducerea numărului de nefroni funcționali datorită consumului

redus de proteine a variat de la 11% la 30% [31]. În studiile experimentale efectuate pe șobolani, Burdge et al. au demonstrat că restricția de admisie a proteinei în timpul sarcinii a redus metilarea ADN a genei PPAR alfa la urmași [32]. În plus, o astfel de dietă maternă a redus expresia AT1 și AT2 receptorilor la descendenți [33]. Un alt factor care contribuie la scăderea numărului de nefroni la descendenți este o deficiență a vitaminei A în timpul sarcinii [34]. A fost demonstrată o reducere a volumului renal la descendenții mamelor cărora au scăzut concentrația plasmatică a vitaminei A în timpul sarcinii [35]. Rezultatele altor studii experimentale sugerează efectele negative ale deficiențelor fierului și zincului la mamă asupra numărului de nefroni la urmași [36]. Numărul de nefroni fetal este, de asemenea, afectat de aportul de sodiu în timpul sarcinii. Această relație este complexă. Atât cantitatea de sodiu prea mare, cât și cantitatea prea mică de sodiu conduc la reducerea numărului nefronilor la descendenți. Dieta bogată în sodiu reduce activitatea sistemului renină-angiotensină. Activitatea sistemului renină-angiotensină a rinichiului fetal este necesară pentru creșterea adecvată a rinichilor. Pe de altă parte, aportul prea scăzut de sodiu scade fluxul sangvin prin placenta. Ambele mecanisme par să afecteze negativ numărul de nefroni din rinichii fătului. Într-un alt studiu experimental s-a demonstrat că consumul de etanol în timpul sarcinii reduce numărul de nefroni la făt și are ca rezultat creșterea TA în timpul vieții adulte [37-40]. De asemenea, fumatul afectează în mod negativ dezvoltarea rinichilor fetal prin reducerea numărului de podocite, după cum arată studiul experimental la șobolani. În unele studii observaționale la om, TAS a crescut atât în copilărie, cât și în viața adultă la descendenții mamelor care au fumat în timpul sarcinii [40-43].

Mecanismele implicate în programarea fetală sunt epigenetice. Modificările epigenetice implică modificarea expresiei genelor fără a schimba materialul genetic. Acestea constau în modificarea structurii sau funcției ADN prin metilarea ADN-ului, modificarea histonei și micro ARN. Cele mai importante modificări epigenetice sunt metilarea ADN-ului. Metilarea modifică structura genelor prin atașarea unei grupări metil la citozină. Acestea pot schimba expresia genei. În ultimii ani, unele studii au arătat o relație între expunerea la nutrienți în timpul sarcinii și schimbarea metilației ADN-ului fetal [44]. Hogg și colab. au observat o creștere a metilării ADN-ului în placenta femeilor însărcinate diagnosticate cu HTA, comparativ cu femeile cu TA normală [45]. Studiile experimentale efectuate pe șobolani au arătat că aportul crescut de acid folic în timpul sarcinii a îmbunătățit metilarea în gena receptorilor glucocorticoizi și are ca rezultat o creștere a TA la des-

cendenții susceptibili. Activitatea enzimei 11 $\beta$ -HSD2 este reglată prin metilarea histonei genei sale. În studiile experimentale efectuate pe șoareci s-a demonstrat că metilarea rezidului de lizină 79 la histonul H3 reduce expresia genei 11 $\beta$ -HSD2 [46-48]. O creștere anormală a metilării promotorului 11 $\beta$ -HSD2 poate să conducă la HTA. S-a demonstrat că deficitul de calciu la șobolanii în perioada de graviditate duce la o reducere a genei de metilare 11 $\beta$ -HSD1 și a receptorului glucocorticosteroid NR3C1 la descendenți [49]. Se știe că creșterea concentrației plasmatice de cortizol conduce la HTA [50]. În plus, o dietă scăzută în proteine în timpul sarcinii determină hipometilarea AT1b receptorului de angiotensină în glandele suprarenale ale descendenților. Al doilea mecanism de reglementare epigenetică este o modificare post-tranlațională a histonei. S-a demonstrat că acetilarea histonei joacă un rol-cheie în dezvoltarea HTA asociate cu glucocorticoizii. În plus, acetilarea histonei joacă un rol important pentru reglarea în sens pozitiv a activității 11 $\beta$ -HSD2 în placenta umană [51]. Glucocorticoizii pot programa fătul la dezvoltarea HTA prin modificări epigenetice. S-a demonstrat că dexametazona contribuie la o reducere a expresiei genei interferon-gamma prin deacetilarea histonei. Aceasta duce la dezvoltarea HTA la urmași. Al treilea mecanism de reglementare epigenetică poate fi o reglementare bazată pe micro ARN (*miRNA*). Aceste mici fragmente de ARN inhibă degradarea ARN-ului mesager (*mRNA*) și transcrierea. A fost demonstrat atât *in vitro*, cât și *in vivo* că expresia receptorului glucocorticosteroid și activitatea este redusă prin miR-124 și miR-18 [52]. Alte studii au demonstrat că celelalte tipuri de miARN reduc expresia receptorilor glucocorticoizi în glandele suprarenale la șoareci. Aceste mecanisme pot fi, de asemenea, implicate în patogeneza HTA la descendenți [53]. Din acest motiv factorii care afectează dezvoltarea rinichilor fetal pot, de asemenea, predispuce la dezvoltarea HTA în viața adultă.

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, consumul de alcool și medicamente.

#### • Factorii de risc modificabili

Factorii de risc ca fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitatea, sedentarismul, excesul de sare, alimentația incorectă – își au rădăcinile adesea în copilărie.

OMS consideră că prevalența obezității atinge pragul epidemiei, această creștere este legată, pe de o parte, de schimbările aduse modului de viață, schimbări care facilitează sedentarismul și creșterea în greutate, și, pe de altă parte, de factorii genetici individuali sau de grup etnic. Efectul masei corporale asupra TA

se poate observa din copilărie până la vârsta avansată. Copiii care adaugă în greutate foarte rapid, în special în perioada adolescenței, demonstrează, în general, o creștere mai rapidă a TA în funcție de vârstă și sunt predispuși la apariția HTA la etapa de adult [54].

Activitatea fizică insuficientă în rândul adolescenților reprezintă o problemă semnificativă în toate regiunile lumii. La nivel global, 81% dintre adolescenții cu vârste cuprinse între 11 și 17 ani nu au respectat recomandarea OMS de 60 de minute de activitate fizică pe zi. Fetele adolescente (84%) au fost mai puțin active decât băieții adolescenți (78%) (OMS 2014) [55]. Hipodinamia reprezintă o condiție dezavantajoasă de realizare a efectelor metabolice și funcționale ale catecolaminelor, orientând spre vasoconstricție (în hipodinamie crește densitatea receptorilor  $\alpha$ -adrenergici), agregare plachetară, creștere neadecvată a minut – volumului în raport cu necesitățile organismului și cu diminuarea metaboliților vasodilatatori (acid lactic, piruvic), în primul rând, de origine musculo-scheletică [56].

În ultimul timp, încărcările neuropsihice au devenit și ele o normă a vieții contemporane, ceea ce a dus la răspândirea și întinerirea HTA stres-induse. Stresul sever și prelungit, conduce la o suprasolicitare a sistemului simpatoadrenergic și endocrin, formând treptat premise favorabile pentru evoluția HTA și amplificând esențial acțiunea altor factori de risc. Copiii de vârstă școlară sunt cei mai predispuși datorită cerințelor educaționale ridicate, iar adolescentul, prin solicitarea psihică și emoțională proprie vârstei, prin stresul creat de numeroase examene, prin stările conflictuale „părinte-copil” prezente la aceste vârste datorită diferenței dintre generații [57,58].

Consumul de alcool și fumatul mult timp au fost atribuite doar patologiilor adultului, însă în ultimul timp, se constată cu îngrijorare o expunere tot mai mare a populației pediatrice la aceste noxe. Aceștia reprezintă factori de risc cu acțiune sinergică majorând riscului de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare. Prevalența consumului de alcool în rândul persoanelor în vârstă de 15-19 ani este mai mare în America Latină și Caraibe (băieți 55% vs fete 38%) și în Europa de Est (băieți 69% vs fete 49%) [59]. *Monthly heavy episodic drinking (HED)* – a definit ca consumul de cel puțin 60 de grame de alcool cu cel puțin o ocazie în ultimele 30 de zile – este mai răspândit la nivel mondial în rândul adolescenților cu vârste între 15-19 ani (11,7%) decât în rândul populației totale în vârstă de 15 ani sau mai mult (7,5%), de asemenea, este de trei ori mai probabil la bărbaii adolescenți (16,8%) decât la fete (6,2%) (WHO, 2014) [60]. Deși, tendințele variază în funcție de regiune și de țară, consumul de alcool pe cap de locuitor (>15 ani) a crescut în ultimii ani în întreaga lume.

Abuzul de alcool poate înrăutăți prognosticul unui hipertensiv prin predispunerea la ictus, cardiomiopatie și/sau la apariția aritmiilor. Există câteva mecanisme prin care excesul cronic de alcool poate favoriza majorarea TA: activarea sistemului nervos simpatic, majorarea producerii de catecolamine, cortizol și renină, creșterea nivelului plasmatic de sodiu și calciu [61].

Deși prevalența utilizării actuale a tutunului variază în funcție de regiune și de sex, OMS estimează că cel puțin 1 din 10 adolescenți cu vârste cuprinse între 13 și 15 ani utilizează la nivel global tutun [62]. În unele țări cu venituri mici și medii, ratele de prevalență ale consumului curent de tutun sunt considerabil mai mari. Prevalența medie a consumului curent de tutun în rândul adolescenților (vârsta 12-15 ani) în 68 de țări cu venituri mici și medii este de 13,6%, variind de la 2,8% în Tadjikistan la 44,7% în Samoa. Prevalența generală a expunerii pasive a fost, de asemenea, foarte mare (55,9%), variind de la 16,4% în Tadjikistan la 85,4% în Indonezia. În special, consumul de tutun parental și expunerea pasivă la fumul de țigară au fost puternic asociate cu consumul de tutun în rândul adolescenților tineri [63]. Mai mult de 30% dintre femei și 40% din copii și adolescenții din întreaga lume (0-14 ani) au raportat o expunere pasivă la fumul de țigară [64]. După OMS, fără acțiuni preventive numărul anual de decese din cauza tutunului este de așteptat să crească până în 2030 la 8 milioane de decese pe an [65]. Nicotina, deși nu influențează direct sinteza bazală a enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) potențează factorul de creștere vascular endotelial să stimuleze ECA. Fumătorii prezintă nivele joase de HDL colesterol, care se majorează după abolirea fumatului, tot ei au titru crescut de fibrinogen, precum și variații ale parametrilor biochimici de agregare trombocitară, care predispun arterele coronariene către spasm [57, 58].

Aportul crescut de sare este factorul de risc modificabil cel mai studiat. Pentru declanșarea HTA, ingestia crescută de sare trebuie să se asocieze cu anumite particularități genetice, care răspund de anomalii ale transportului transmembranar al sodiului la nivel eritocitar și al tubului contor distal, cu dereglarea bilanțului sodic al organismului, retenția de apă și rezistența vasculară periferică crescută. Alimentația bogată în sare este cu atât mai dăunătoare, cu cât mai precoce este folosită sarea în exces în alimentație, mai ales în copilărie, pe fundal de alimentație cu lapte de vaci, diversificarea alimentelor timpurie și incorectă [66]. Ferreira și colegii săi în studiul efectuat au constatat că, asociate cu factorul genetic, consumul de sodiu duce la o creștere rapidă a TA [17]. Un alt studiu a găsit o relație pozitivă între aportul de sodiu și TA, după ajustarea pentru vârstă, sex, indicele de masă corporală (IMC), consumul de potasiu și alcool [67]. Cu toate acestea,

aportul ridicat de sodiu nu este suficient pentru dezvoltarea HTA, deoarece nu toate persoanele cu conţinut ridicat de sodiu din dietă o dezvoltă. Acest fenomen se numeşte sensibilitate la sodiu. Această sensibilitate este mai evidentă la pacienţii cu HTA severă, pacienţi obezi, popoare africane, persoane cu antecedente familiale de HTA, la vârstnici şi la cei cu hiperaldosteronism [68] (caracterizat prin creşterea concentraţiilor plasmatice al aldosteronului urinar, supresia activităţii reninei plasmatice, hipopotasemia şi alcaloză metabolică [69]). Rezultatele altor studii sugerează că aportul scăzut de potasiu în dietă poate fi o condiţie importantă în geneza HTA [70]. Un alt studiu efectuat la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 şi 17 ani a arătat că relaţia de sodiu/potasiu din dietă este mai importantă în determinarea TA în copilărie decât aportul de sodiu în monoterapie [71].

#### • Noi factori de risc în abordarea copilului hipertensiv

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

#### Vitamina D

Derivatul hormonal al vitaminei D – 1,25-dihidroxitamina D (1,25 [OH] 2D) sau calcitriolul a fost implicat în multe procese fiziologice dincolo de homeostazia calciului şi fosforului şi probabil joacă un rol în mai multe stări de boală cronică, în special în bolile cardiovasculare. Datele experimentale sugerează că 1,25 (OH) 2D afectează direct muşchiul cardiac, controlează secreţia hormonului paratiroidian, reglează sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi modulează sistemul imunitar. Din cauza acestor efecte biologice, deficitul de vitamina D a fost asociat cu HTA, mai multe tipuri de boli vasculare şi insuficienţă cardiacă. Deci deficitul de vitamina D ar putea ridica multiple probleme [72-74].

Percepţia asupra faptului că vitaminei D poate fi dăunătoare pentru sistemul cardiovascular a fost expusă încă la începutul anilor 1980 de Robert Scragg, care a ridicat ipoteza că creşterea bolilor cardiovasculare în timpul iernii ar putea fi rezultatul nivelurilor scăzute de 25 (OH) D ca urmare a expunerii la lumină solară redusă în timpul iernii [73]. Această ipoteză a stimulat cercetarea potenţialelor beneficii cardiovasculare ale vitaminei D, cu o creştere în publicaţiile pe această temă în ultimii 10 ani.

Au fost descrise diferite efecte moleculare ale vitaminei D cu relevanţă pentru sistemul cardiovascular, în funcţie de efectele acesteia asupra factorilor de risc cardiovascular, a vaselor de sânge şi a inimii (Fig.1) [74].

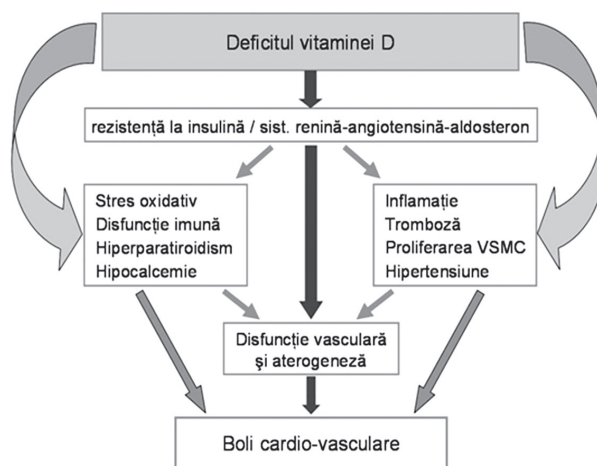


Fig.1. Model conceptual al intervenţiei hipovitaminozei D în patogeneza bolilor cardiovasculare (după Artaza JN şi col)

Notă: VSMC – celule musculare netede vasculare

În afară de metabolizarea metabolică minerală, activarea VDR are de asemenea, un efect supresiv asupra sintezei hormonului paratiroidian [75]. Concentraţiile serice ridicate ale hormonilor paratiroidieni sunt asociate cu factori de risc cardiovascular, cum ar fi boala renală cronică şi obezitatea, şi cu risc crescut de apariţie a evenimentelor cardiovasculare [76]. Studiile experimentale indică faptul că hormonul paratiroid are diverse efecte asupra sistemului cardiovascular, incluzând promovarea suprasolicităţii cardiomiocitelor intracelulare, generarea de stres oxidativ, acţiuni proaritmice şi inducerea hipertrofiei miocardice, a disfuncţiei endoteliale şi a secreţiei de aldosteron [74, 77].

Unele cercetări au sugerat proprietăţi antihipertensive pentru vitamina D, care ar putea fi mediată prin ameliorarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Activarea VDR suprimă transcripţia genei reninei prin blocarea activităţii elementului de răspuns cAMP în promotorul genei renină [78]. Acest fapt ar putea explica tendinţa hipertensivă la persoanele cu insuficienţă şi deficienţă a vitaminei D [79-81]. Într-un studiu transversal, Forman şi colegii săi au studiat relaţia dintre nivelele de vitamină D şi TA la 184 de persoane normotensive. Comparativ cu persoanele cu statut adecvat de vitamina D, cei cu deficit de vitamina D sau insuficienţă a vitaminei D au avut niveluri plasmatice crescute de angiotensină II şi de activitate a reninei. Mai mult, activitatea intrinsecă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron reflectată de răspunsul de flux plasmatic renal la angiotensina II infuzată a fost, de asemenea, crescută [80]. Aceste rezultate au sugerat că o scădere a nivelului de vitamină D din plasmă ar putea fi asociată cu o creştere a activităţii sistemului renină-angiotensină-aldosteron [78-81].

Kung-Ting Kao și colegii săi au analizat relația dintre 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) și factorii de risc cardiometabolici într-o cohortă de tineri obezi (N=229 copii, vârsta 3-18 ani, 116 băieți). În analiza de regresie ajustată multivariabil, 25 (OH) D a fost semnificativ mai scăzută la copiii cu HTA după ajustarea pentru indicele de masă corporală (P -trend=0,004) sau masa totală a grăsimii (P -trend = 0,01) [82]. Datele din Studiile Naționale de Sănătate și Nutriție (*The National Health and Nutrition Examination Surveys*) au arătat o asociere inversă între nivelul seric al 25 (OH) D3 și TAS după ajustarea pentru vârstă, sex, rasă, etnie și indicele de masă corporală. Studiul a inclus 5281 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 19 ani. TAS a fost semnificativ mai mare în grupul cu nivelul seric al 25 (OH) D3 scăzut (ser 25 (OH) D3 <48,1 nmol/L) decât la cei cu nivelul seric mediu (ser 25 (OH) D3 48,1 până la <66,2 nmol/L) și mare (ser 25 (OH) D3 >66,2 nmol/L) (109,8±0,5 față de 108,2±0,4 și 108,4±0,4 mmHg, p=0,01) [83]. În mod similar, într-un alt studiu, care a inclus 4441 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 15 ani, s-a constatat că deficitul de 25 (OH) D3 (ser 25 (OH) D3 <50 nmol/L) a fost asociat cu creșterea TAD și presiune arterială medie. În acest studiu, TAD a fost mai mare în grupul cu deficit de 25 (OH) D3, decât în grupul cu 25 (OH) D3 normală (p=0,04) [84]. Pacifico și colab. au constatat că, odată cu creșterea concentrațiilor serice de 25 (OH) D3, a existat o scădere semnificativă a valorilor medii ale TAS și TAD [85]. Petersen și colegii săi, de asemenea, au constatat că fiecare creștere serică cu 10 mmol/l a 25 (OH) D3 a fost asociată cu o valoare a TAD mai scăzută (-0,3 mmHg, interval de încredere 95% -0,6, -0,0) (p=0,02) index [86].

Alte studii experimentale sugerează că vitamina D poate proteja împotriva aterosclerozei prin inhibarea transformării macrofagilor în celulele spumante și prin creșterea efluxului de colesterol [87]. Repararea endoteliului poate fi promovată prin producerea de factor de creștere endotelial vascular (VEGF) indusă de 1,25 (OH) 2D în celulele musculare netede vasculare. Reglarea pozitivă a receptorului de endotelină tip B (ED-NRB) și negativă a expresiei receptorului de oxitocină (OXTR) prin activarea VDR poate duce la relaxarea vasului. Alte proprietăți antiaterosclerotice ale activării VDR includ acțiuni antiinflamatorii, cum ar fi, reducerea expresiei NFκB și IL6 în celulele endoteliale, reducerea trombogenității – prin intermediul factorului tisular (F3) și creșterea reglajului expresiei trombomodulinei (THBD) în celulele endoteliale și macrofagi – producția de oxid nitric de tip endotelial [88, 89]. Mai mult, s-a demonstrat că activarea VDR promovează repararea vasculară prin circulația celulelor mieloide angiogene prin inducerea factorului 1 derivat din celulele

stromale (SDF-1) [88]. Dimpotrivă, o mică parte din studiile experimentale au indicat unele efecte potențial proaterosclerotice ale vitaminei D, cum ar fi aderența monocitelor crescute la celulele endoteliale [89].

Prin urmare, vitamina D pare să joace un rol important în sănătatea cardiovasculară. Numeroase studii au arătat, așa cum s-a demonstrat mai sus, o puternică asociere independentă între hipovitamina D și riscul cardiovascular. Creșterea dovezilor sugerează că efectele asupra sistemului cardiovascular pot proveni atât din acțiuni indirecte, prin modularea factorilor de risc cunoscuți, cât și prin acțiuni directe asupra celulelor cardiace și vasculare.

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

### **Homocisteina (Hcy)**

Homocisteina (Hcy) este un aminoacid ce conține sulf și reprezintă un produs intermediar în metabolismul metioninei, un aminoacid esențial. Este prezentă în plasmă în patru forme diferite: circa 1% circulă sub formă de tiol liber, 70-80% rămâne legată de proteinele plasmaticе, în principal de albumină și 20-30% sub formă de homocisteină dimerică. Homocisteina este un determinant cheie al ciclului de metilare [90]. Măsurarea homocisteinei totale plasmaticе sau serice reprezintă suma homocisteinei oxidate și legată de proteină. Hiperhomocisteinemia se caracterizează printr-un nivel seric de homocisteină din sânge peste 15 μmol/L. Homocisteina conține o grupă reactivă de sulfhidril, care poate reacționa cu constituenții plasmatici, ceea ce poate provoca leziuni oxidative [91]. Factorii care pot influența concentrația de homocisteină sunt factorii genetici, medicamentele, condițiile clinice (disfuncția renală și tiroidiană, cancerul, psoriazisul, diabetul zaharat), stilul de viață (alcoolul, tutunul, cafeaua), genul, menopauza, masa musculară etc. După alți autori vitamina B12 și nivelurile de acid folic sunt printre factorii determinanți importanți ai homocisteinei plasmaticе, nivelele homocisteinei plasmaticе au fost raportate ca fiind corelate negativ cu nivelurile de vitamina B12 și acid folic [92].

Pot fi distinse două tipuri de hiperhomocisteinemii:

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

Un grup de cercetători, analizând 678 studii (din 1997 până în 2011), au constatat în cele mai multe studii, valori serice mai mari ale homocisteinei la băieți

(5,22-13,30  $\mu\text{mol/L}$ ) decât la fete (4,84-10,4  $\mu\text{mol/L}$ ). Este de remarcat și faptul că în unele studii s-a găsit o relație puternică între nivelul seric a homocisteinei și istoria paternală de BCV, iar altele au arătat o relație direct proporțională între creșterea nivelului de homocisteină și vârstă [93, 94]. Într-un alt studiu o concentrație semnificativ mai mare de homocisteină a fost observată în grupul pacienților fumători cu HTA, comparativ cu pacienții nefumători. Însă nu a fost observată nicio corelație între nivelurile de homocisteină cu vârstă, TAS și TAD. La voluntarii sănătoși s-a constatat doar o corelație între vârstă și concentrația de homocisteină serică [95]. Într-un alt studiu transversal la care au participat 483 de copii cu vârsta de 7-15 ani de ambele sexe s-a constatat că nivelele ridicate de Hcy la copii sunt asociate cu un set de factori, care stabilesc un scenariu epidemiologic important al morbidităților prin boli non-transmisibile: genul masculin (PR=3,74;  $p<0,01$ ), vârstă  $\geq 12$  ani (PR = 2,56;  $p<0,01$ ); supraponderabilitatea (PR=2,32,  $p=0,02$ ), HTA (PR=1,97;  $p<0,01$ ), niveluri scăzute de HDL-C (PR=1,21;  $p=0,03$ ); niveluri ridicate ale trigliceridelor (PR=1,62;  $p=0,03$ ), și consum redus de alimente, care protejează împotriva hiperhomocisteiniei (PR=1,46;  $p=0,02$ ) [96]. Având în vedere că acești factori sunt deja prezenți încă din copilărie, ar trebui adoptate măsuri pentru prevenirea și controlul nivelurilor ridicate de Hcy, promovarea sănătății și prevenirea bolilor cronice netransmisibile în acest stadiu al vieții. Cu toate acestea, rezultatele studiilor privind această asociere sunt incoerente. Într-o altă meta-analiză, care a inclus 11 studii cu un total de 16571 participanți (4830 cazuri de HTA), s-a constatat că nivelurile ridicate de Hcy au crescut riscul HTA în studiile retrospective (OR: 1,82, 95% IC: 1,53-2,16;  $p<0,001$ ) și studii neajustate (OR: 1,72, 95% CI: 1,43-2,07;  $p<0,001$ ), dar nu în studiile de perspectivă (OR: 0,99, 95% IC: 0,73-1,28;  $p=0,939$ ) și studii ajustate (OR: 1,21, 95% CI: 0,85-1,72;  $p=0,297$ ) [97].

Ipoieza că homocisteina poate juca un rol în patogeneza HTA se bazează pe faptul că homocisteina induce constricția arteriolară, disfuncția renală, creșterea reabsorbției sodice și rigiditatea arterială. De asemenea, este cunoscut faptul că majorarea homocisteinei crește stresul oxidativ, care provoacă leziuni oxidative ale endoteliului vascular, diminuează vasodilatația mediată de oxidul nitric, stimulează proliferarea celulelor musculare netede vasculare și modifică proprietățile elastice ale peretelui vascular [95]. Homocisteina activează metaloproteinezele și induce sinteza de colagen provocând dezechilibre în raportul elastină/colagen, care compromite elasticitatea vasculară, ceea ce duce la disfuncție endotelială și HTA. În plus, nivelurile ridicate

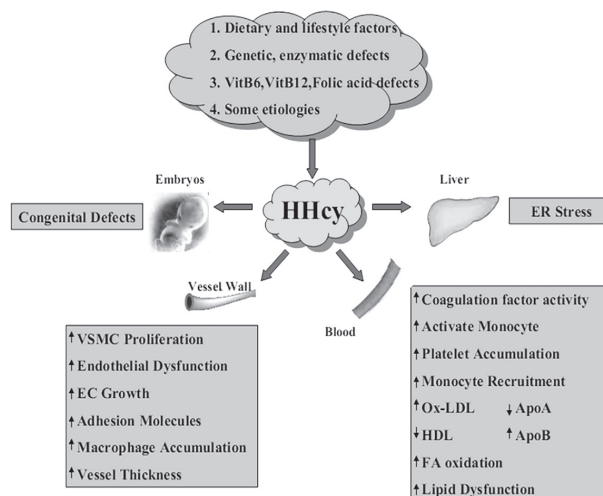


Fig. 2. Patogenia cardiovasculară propusă de hiperhomocisteinemie [99]

**Notă:** CE-Celulă endotelială; VSMC – Celule musculare netede vasculare; ER – Reticulul endoplasmic.

de homocisteina, eventual, scad biodisponibilitatea de oxid nitric, care este un factor de relaxare derivat din endoteliu și astfel afectează vasodilatația. Homocisteina induce inflamația subclinică – contribuind astfel la creșterea leziunilor endoteliale vasculare și ateroscleroză (Fig. 2) [98, 99].

Prin urmare, rolul homocisteinei în disfuncția endotelială este mediat de mecanisme care includ stresul oxidativ, activarea factorului-kb nuclear, inflamația și inhibarea sintezei oxidului de azot endotelial [100]. Alte studii au demonstrat că tratamentul hiperhomocisteiniei reduce zona plăcii aterosclerotice, reducând astfel riscul de tromboză venoasă profundă, accident vascular cerebral și boala cardiacă ischemică [101, 102]. Branko Sreckovic și colegii săi au constatat că pacienții cu sindrom metabolic (SM) și complicații vasculare au niveluri mai mari de homocisteină. Hiperhomocisteinemia se corelează cu insulinorezistența (IR), crescând stresul oxidativ, ce determină leziuni ale endoteliului vascular, care conduc la disfuncții endoteliale, HTA și ateroscleroză. Pacienții cu SM au obezitate abdominală, HTA, hipertrigliceridemie, factorii proinflamatorii majorați, IR, hiperhomocisteinemie și microalbuminurie ca markeri ai disfuncției endoteliale. O corelație între homocisteină cu HTA și hiperlipoproteinemie a arătat că homocisteina ar putea fi utilizată ca marker potențial pentru progresia aterosclerozei [103].

Toate aceste constatări demonstrează rolul potențial important al homocisteiniei în patogeneza BCV și metabolice. Cu toate acestea, mecanismul patogen care stă la baza acestor patologii rămâne neclar, necesitând continuarea cercetărilor în domeniu.



### Concluzii

- Perioada prenatală poate fi o perioadă sensibilă în care multiple interacțiuni între parametrii hemodinamici și metabolici prefigurează gruparea factorilor de risc cardiometabolici mai târziu în viață.
- Planificarea familiei, îmbunătățirea gradului de sănătate a părinților cu scop de a preîntâmpina sarcinile premature, nașterea copiilor cu greutatea mică la naștere, încurajarea alimentației naturale de durată ar putea micșora numărul copiilor ce suferă de BCV și metabolice.
- Factorii de risc modificabili pot fi influențați (înlăturați sau cel puțin diminuați) printr-o atitudine responsabilă, care trebuie îndreptată spre populația pediatrică expusă riscului tot mai ridicat, dar și cea mai receptivă la măsurile de prevenire, care se adresează unui stil de viață sănătos, cu alimentație corectă și sport.
- Deși în ultimul deceniu s-au înmulțit dovezile care demonstrează rolul hipovitaminozei D și hiperhomocisteinemia în realizarea HTA, sunt necesare studii suplimentare, pentru a demonstra legătura de cauzalitate.

### Bibliografie

1. Chen X., Wang Y. *Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis*. Circulation. 2008, 117(25), p. 3171–3180.
2. Akbari, Maryam; Moosazadeh, Mahmood; Ghahramani, Sulmaz; Tabrizi, Reza; Kolahdooz, Fariba; Asemi, Zatollah; Lankarani, Kamran B. *High prevalence of hypertension among Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Hypertension. 2017, 35(6), p. 1155–1163.
3. NCD Risk Factor Collaboration (2017) *Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 populationbased measurement studies with 19.1 million participants*. Lancet. 2017, 389, p. 37–55.
4. Mieczysław Litwin. *Why should we screen for arterial hypertension in children and adolescents?* Pediatr Nephrol. 2018, 33, p. 83–92.
5. Kaczmarek M., Stawińska-Witoszyńska B., Krzyżaniak A., Krzywińska-Wiewiorowska M., Siwińska A. *Who is at higher risk of hypertension? Socioeconomic status differences in blood pressure among polish adolescents: a population-based ADOPOLNOR study*. Eur J Pediatr. 2015, 174, p. 1461–1473.
6. Chioloro A., Cachat F., Burnier M., Paccaud F., Bovet P. *Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight*. J Hypertens. 2007, 25, p. 2209–2217.
7. Katona E., Zrinyi M., Lengyel S., Komonyi E., Paragh G., Zatik J., et al. *The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study*. Blood Press. 2011, 20, p. 134–139.
8. Ostrowska-Nawarycz L., Nawarycz T. *Prevalence of excessive body weight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Łódź*. Kardiol Pol. 2007, 65, p. 1079–1087.
9. Akgun C., Dogan M., Akbayram S., Tuncer O., Peker E., Taskin G., et al. *The incidence of asymptomatic hypertension in school children*. J Nippon Med Sch. 2010, 77, p. 160–165.
10. Papandreou D., Stamou M., Malindretos P., Rouso I., Mavromichalis I. *Prevalence of hypertension and association of dietary mineral intake with blood pressure in healthy schoolchildren from northern Greece aged 7–15 years*. Ann Nutr Metab. 2007, 51, p. 471–476.
11. Maldonado J., Pereira T., Fernandes R., Santos R., Carvalho M. *An approach of hypertension prevalence in a sample of 5381 Portuguese children and adolescents. The AVELEIRA registry. „Hypertension in children”*. Blood Press. 2011, 20, p. 153–157.
12. Rosner B., Cook N.R., Daniels S., Falkner B. *Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988–2008*. Hypertension. 2013, 62, p. 247–254.
13. Genovesi S., Antolini L., Giussani M., Pieruzzi F., Galbiati S., Valsecchi M.G., et al. *Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension*. J Hypertens. 2008, 26, p. 1563–1570.
14. Sorof J.M., Lai D., Turner J., Poffenbarger T., Portman R.J. *Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children*. Pediatrics. 2004, 113, p. 475–482.
15. Flechtner-Mors M., Neuhauser H., Reinehr T., Roost H.P., Wiegand S., Siegfried W., et al. *APV initiative and the BMBF Competence Network Obesity. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems*. Am J Cardiol. 2015, 115, p. 1587–1594.
16. Zhang Y.J., Wang Y.O., Li L., Guo J.J., Wang J.B. *China's first rare-disease registry is under development*. Lancet. 2011, 378(9793), p. 769–70.
17. Ferreira J.S., Aydos R.D. *Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos*. Ciência e Saúde Coletiva. 2010, 15(1), p. 97–104.
18. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K., Dominiczak A., Erdine S., Hirth A., Invitti C., Litwin M., Mancia G., Pall D., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Sinha M., Stabouli S., Webb N.J., Wühl E., Zanchetti A. *2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents*. J Hypertens. 2016, 34, p. 1887–1920.
19. Bonati M.T., Graziano F., Monti M.C., Crocamo C., Terradura-Vagnarelli O., Cirillo M., et al. *Heritability*

- of blood pressure through latent curve trajectories in families from the Gubbio population study. *J Hypertens.* 2014, 32, p. 2179–2187.
20. Mu M., Wang S.F., Sheng J. et al. *Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis.* *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012, 105, p. 99–113.
  21. Haerani Rasyid, Syakib Bakri. *Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension.* *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.* 2016, 48(4), p. 320-324.
  22. Zhang Y., Li H., Liu S., et al. *The associations of high birth weight with blood pressure and hypertension in later life: a systematic review and meta-analysis.* *Hypertens Res.* 2013, 36, p. 725–35.
  23. Miles K.L., McDonnell B.J., Maki-Petaja K.M., et al. *The impact of birth weight on blood pressure and arterial stiffness in later life: the enigma study.* *J Hypertens.* 2011, 29, p. 2324–31.
  24. Chiolero A., Paradis G., Madeleine G., Hanley J.A., 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, p. 1871–9.
  25. Quigley R. *Developmental changes in renal function.* *Curr. Opin. Pediatr.* 2012, 24, p. 184–190.
  26. Hughson M., Farris A.B. 3rd, Douglas-Denton R. et al. *Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight.* *Kidney Int.* 2003, 63, p. 2113–2122.
  27. Luyckx V.A., Bertram J.F., Brenner B.M. et al. *Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease.* *Lancet.* 2013, 382, p. 273–283.
  28. Keijzer-Veen M.G., Devos A.S., Meradji M. et al. *Reduced renal length and volume 20 years after very pre-term birth.* *Pediatr. Nephrol.* 2010, 25, p. 499–507.
  29. Pruijm M., Ponte B., Ackermann D. et al. *Heritability, determinants and reference values of renal length: a family-based population study.* *Eur. Radiol.* 2013, 23, p. 2899–2905.
  30. Woods L.L., Weeks D.A., Rasch R. *Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction: role of nephrogenesis.* *Kidney Int.* 2004, 65, p. 1339–1348.
  31. Bagby S.P. *Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming.* *J. Nutr.* 2007, 137, p. 1066–1072.
  32. Burdge G.C., Slater-Jefferies J., Torrens C. et al. *Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations.* *Br. J. Nutr.* 2007, 97, p. 435–439.
  33. Mesquita F.F., Gontijo J.A., Boer P.A. *Maternal undernutrition and the offspring kidney: from fetal to adult life.* *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010, 43, p. 1010–1018.
  34. Damian Gojowy, Marcin Adamczak, Andrzej Więcek. *Foetal programming in the pathogenesis of arterial hypertension.* *Arterial Hypertens.* 2016, 20(4), p. 228–232.
  35. Goodyer P., Kurpad A., Rekha S. et al. *Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study.* *Pediatr. Nephrol.* 2007, 22, p. 209–214.
  36. Swali A., McMullen S., Hayes H. et al. *Processes underlying the nutritional programming of embryonic development by iron deficiency in the rat.* *PLoS One.* 2012, 7, p. 48133.
  37. Tomat A.L., Veiras L.C., Aguirre S. et al. *Mild zinc deficiency in male and female rats: early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology.* *Nutrition.* 2013, 29, p. 568–573.
  38. Koleganova N., Piecha G., Ritz E. et al. *Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring.* *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011, 301, p. 344–354.
  39. Gray S.P., Denton K.M., Cullen-McEwen L. et al. *Prenatal exposure to alcohol reduces nephron number and raises blood pressure in progeny.* *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 21, p. 1891–1902.
  40. Gray S.P., Cullen-McEwen L.A., Bertram J.F., Moritz K.M. *Mechanism of alcohol-induced impairment in renal development: Could it be reduced by retinoic acid?* *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012, 39, p. 807–813.
  41. Zarzecki M., Adamczak M., Wystrychowski A. et al. *Exposure of pregnant rats to cigarette-smoke condensate causes glomerular abnormalities in offspring.* *Kidney Blood Press. Res.* 2012, 36, p. 162–171.
  42. Geerts C.C., Grobbee D.E., van der Ent C.K. et al. *Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort.* *Hypertension.* 2007, 50, p. 572–578.
  43. Högberg L., Cnattingius S., Lundholm C. et al. *Effects of maternal smoking during pregnancy on offspring blood pressure in late adolescence.* *J. Hypertens.* 2012, 30, p. 693–699.
  44. Anwar M.A., Saleh A.I., Al Olabi R. et al. *Glucocorticoid-induced fetal origins of adult hypertension: Association with epigenetic events.* *Vascul. Pharmacol.* 2016, p. 1537–1891.
  45. Hogg K., Blair J.D., McFadden D.E. et al. *Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol signaling and steroidogenic genes in the placenta.* *PLoS One.* 2013, 8, p. 62969.
  46. Burdge G.C., Lillycrop K.A., Phillips E.S. et al. *Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition.* *J. Nutr.* 2009, 139, p. 1054–1060.
  47. Togher K.L., Togher K.L., O’Keeffe M.M. et al. *Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development.* *Epigenetics.* 2014, 9, p. 816–822.
  48. Millis R.M. *Epigenetics and hypertension.* *Curr. Hypertens. Rep.* 2011, 13, p. 21–28.

49. Takaya J., Iharada A., Okihana H., Kaneko K. *A calcium-deficient diet in pregnant, nursing rats induces hypomethylation of specific cytosines in the 11b-hydroxysteroid dehydrogenase-1 promoter in pup liver*. Nutr. Res. 2013, 33, p. 961–970.
50. Whitworth J.A., Williamson P.M., Mangos G., Kelly J.J. *Cardiovascular consequences of cortisol excess*. Vasc. Health Risk Manag. 2005, 1, p. 291–299.
51. Li J., Wang W., Liu C. et al. *Critical role of histone acetylation by p300 in human placental 11b-HSD2 expression*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013, 98, p. 1189–1197.
52. Krukowski K., Eddy J., Kosik K.L. et al. *Glucocorticoid dysregulation of natural killer cell function through epigenetic modification*. Brain Behav. Immun. 2011, 25, p. 239–249.
53. Riester A., Issler O., Spyroglou A. et al. *ACTH-dependent regulation of microRNA as endogenous modulators of glucocorticoid receptor expression in the adrenal gland*. Endocrinology. 2012, 153, p. 212–222.
54. Pastucha D., Talafa V., Jana Malincikova et al. *Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood—a pilot study*. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010, 154(1), p. 77–82.
55. WHO. *Health for the world's adolescents. A second chance in the second decade*. Geneva: World Health Organization, 2014b.
56. Martinez-Gomez D., Tucker J., Heelan K. et al. *Associations between sedentary behavior and blood pressure in young children*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009, 163(8), p. 724–730.
57. Selem S.S., Castro M.A., César C.L., et al. *Validade da Hipertensão Autorreferida Associa-se Inversamente com a Escolaridade em Brasileiros*. Arq Bras Cardiol. 2013, 100(1), p. 52–59.
58. Ferrazzo K.L., Meinke G.S., Silva M.E., et al. *Pré-hipertensão, hipertensão arterial e fatores associados em pacientes odontológicos: estudo transversal na cidade de Santa Maria-RS, Brasil*. Rev Odontol UNESP. 2014, 43(5), p. 305–313.
59. Brumana L., Arroyo A., Schwalbe N.R., et al. *Maternal and child health services and an integrated, life-cycle approach to the prevention of NCDs*. British Medical Journal of Global Health. 2017, 2, p. 000295.
60. WHO. *Global status report on alcohol and health*. Geneva: World Health Organization, 2014.
61. Jennings G., Parati G. *Blood pressure up in a puff of smoke*. Journal of Hypertension. 2010, 28(9), p. 1806–1808.
62. WHO. *Report on the global tobacco epidemic, 2017: Monitoring tobacco use and prevention policies*. Geneva: World Health Organization; 2017.
63. Xi, B., Liang, Y., Liu, Y. et al. *Tobacco use and second-hand smoke exposure in young adolescents aged 12–15 years: data from 68 low-income and middle-income countries*. Lancet Global Health. 2016, p. 795–805.
64. Öberg M., Jaakkola M.S., Woodward, A. et al. *Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries*. Lancet. 2011, 377, p. 139–46.
65. WHO. *Global status report on noncommunicable disease 2014*. Geneva: World Health Organization, 2014.
66. Isabel C. Pinto, Débora Martins. *Prevalence and risk factors of arterial hypertension: a literature review*. J Cardiovasc Med Ther. 2017, 1(2), p. 1–7.
67. Costa J.S., Barcellos F.C., Sclovitz M.L., et al. *Prevalência de Hipertensão Arterial em Adultos e Fatores Associados: um Estudo de Base Populacional Urbana em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil*. Arq Bras Cardiol. 2007, 88(1), p. 54–59.
68. Ulbrich A.Z., Stabelini Neto A., Bertin R.L., et al. *Associação do estado nutricional com a hipertensão arterial de adultos*. Motriz rev educ fis (Imp.). 2011, 17(3), p. 424–430.
69. Ribeiro M.J., Oliveira T.C., Salgado Filho N., et al. *Prevalência do Hiperaldosteronismo Primário em uma Liga de Hipertensão Arterial Sistêmica*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2009, 92(1), p. 39–45.
70. De Oliveira-Martins S., Oliveira T., Gomes J.J., et al. *Fatores associados à hipertensão arterial nos utentes de farmácias em Portugal*. Revista de Saúde Pública. 2011, 45(1), p. 136–144.
71. Moura I.H., Silva G.R., Silva A.R., et al. *Prevalência de hipertensão arterial e seus fatores de risco em adolescentes*. Acta Paulista de Enfermagem. 2015, 28(1), p. 81–86.
72. Stefan Pilz, Nicolas Verheyen, Martin R. Gröbler, Andreas Tomaschitz, Winfried März. *Vitamin D and cardiovascular disease prevention*. Nature Reviews Cardiology. 2016, 13, p. 404–417.
73. Scragg, R. *Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation*. Int. J. Epidemiol. 2012, 10, p. 337–341.
74. Artaza J.N., Mehrotra R., Norris K.C. *Vitamin D and the Cardiovascular System*. Clin J Am Soc Nephrol. 2009, 4(9), p. 1515–1522.
75. 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.
76. van Ballegooijen, A. J., Reinders, I., Visser, M. & Brouwer, I. A. *Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Am. Heart J. 2013, 165, p. 655–664.
77. Tomaschitz, A. et al. *Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease*. Metabolism. 2014, 63, p. 20–31.
78. Chen, S., Sun, Y. & Agrawal, D. K. *Vitamin D deficiency and essential hypertension*. J. Am. Soc. Hypertens. 2015, 9, p. 885–901.
79. Wen Rui Xu, Hong Fang Jin, Jun Bao Du. *Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children*. Chinese Medical Journal. 2017, 130(23), p. 2857–2862.

80. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. *Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans*. Hypertension. 2010, 55, p. 1283-8.
81. Cuervo C., Abitbol C.L., Zilleruelo G.E., Freundlich M. *Fibroblast growth factor-23 and renin-angiotensin system levels in Vitamin-D-dependent rickets type I*. *Pediatr Nephrol*. 2016, 31, p. 1189-93.
82. Kung-Ting Kao, Nobia Abidi, Sanjeeva Ranasinha, Justin Brown, Christine Rodda, Zoe McCallum, Margaret Zacharin, Peter J. Simm, Costan G. Magnussen, Matthew A. Sabin. *Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity*. *Journal of paediatrics and child health*. 2015, 51(12), p. 1207-1213.
83. Ganji V., Zhang X., Shaikh N., Tangpricha V. *Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006*. *Am J Clin Nutr*. 2011, 94, p. 225-33.
84. Tomaino K., Romero K.M., Robinson C.L., Baumann L.M., Hansel N.N., Pollard S.L., et al. *Association between serum 25-hydroxy Vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru*. *Am J Hypertens*. 2015, 28, p. 1017-23.
85. Pacifico L., Anania C., Osborn J.F., Ferraro F., Bonci E., Olivero E., et al. *Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents*. *Eur J Endocrinol*. 2011, 165, p. 603-11.
86. Petersen R.A., Dalskov S.M., Sørensen L.B., Hjorth M.F., 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, p. 1647-55.
87. Yin, K. et al. *Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015, 35, p. 2432-2442.
88. Norman, P. E., Powell, J. T. *Vitamin D and cardiovascular disease*. *Circ. Res*. 2014, 114, p. 379-393.
89. Ni, W. et al. *Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function*. *Hypertension*. 2014, 64, p. 1290-1298.
90. Ganguly P., Alam S.F. *Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease*. *Nutr J*. 2015, 14, p. 6.
91. Atif A., Rizvi M.A., Tauheed S., Aamir I., Majeed F., Siddiqui K., Khan S. *Serum homocysteine concentrations in patients with hypertension*. *Pak J Physiol*. 2008, 4(1), p. 21-22.
92. Ali Yıldırım, Fatma Keleş, Gökmen Özdemir, Pelin Koşger, Birsen Uçar, Özkan Alataş, Zübeyir Kılıç. *Homocysteine levels in normotensive children of hypertensive parents*. *Anatol J Cardiol*. 2016, 15(12), p. 1008-1013.
93. Akanji A.O., Thalib L., Al-Isa A.N. *Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: reference ranges and potential determinants*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012, 22, p. 900-6.
94. Papandreou D., Mavromichalis I., Makedou A., Rousso I., Arvanitidou M. *Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population*. *Clin Nutr*. 2006, 25, p. 797-802.
95. Katarzyna Korzeniowska, Artur Cieślewicz, Ewa Chmara, Anna Jabłeczka. *Homocysteine – relation to hypertension, age and smoking in patients with newly diagnosed essential hypertension*. *Journal of Medical Science*. 2015, 2(84), p. 90-96.
96. Costa, Priscila Ribas de Farias; Kinra, Sanjay; D'Almeida, Vânia; Assis, Ana Marlúcia Oliveira. *Serum homocysteine and cysteine levels and associated factors in children and adolescents*. *Nutr. clín. diet. hosp*. 2017, 37(1), p. 106-116.
97. 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, 39(2), p. 160-167.
98. Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C. *Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension*. *Cell Biochem Biophys*. 2010, 57(2-3), p. 49-58.
99. Tao Huang, Gaofeng Yuan, Zhiguo Zhang, Zuquan Zou, Duo Li. *Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia*. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008, 17(1), p. 8-16.
100. Praveen Veerabhadrapa Aletta E Schutte. *Homocysteine and Nighttime Blood Pressure Dipping—Is There a Connection?* *American Journal of Hypertension*. 2017, 30(12), p. 1151-1152.
101. Giannoni M., Consales V., Campanati A., Ganzetti G., Giuliadori K., Postacchini V. et al. *Homocysteine plasma levels in psoriasis patients: our experience and review of the literature*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, 29(9), p. 1781-5.
102. Baszczuk A., Kopczynski Z., Thielemann A. *Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia*. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014, 68, p. 91-100.
103. Branko Sreckovic, Vesna Dimitrijevic Sreckovic Ivan Soldatovic Emina Colakd Mirjana Sumarac-Dumanovi, Hristina Janeskie Nenad Janeski Jasna Gacic Igor Mrdovic. *Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis*. Elsevier. 2017, 11(3), p. 179-182.