

NELEA MĂTRĂGUNĂ, SVETLANA COJOCARI, LILIA BICHIR-THOREAC

## ASPECTE EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI METABOLIC LA COPII SUB TRATAMENT CU INHIBITORII LIPAZEI GASTROINTESTINALE

(cifra proiectului 20.80009.8007.33)

IMSP Institutul de Cardiologie  
SCMC „V.Ignatenco”

### REZUMAT

**Cuvinte cheie:** sindrom metabolic, copii, inhibitorii lipazei gastrointestinale, obezitate, hipertensiune arterială

**Introducere:** Creșterea alarmantă a sindromului metabolic (SM) la copii pe plan mondial a făcut ca prevenirea și tratamentul precoce al obezității să devină un deziderat medical important.

**Scopul studiului:** Estimarea factorilor de risc contribuabili în instalarea SM la copii și a impactului tratamentului cu inhibitorii lipazei gastrointestinale asupra gradului de obezitate și valorilor tensionale.

**Material și metode:** Rezultatele sunt obținute din proiectul de cercetare cu titlul „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, cu cifra 20.80009.8007.33, din cadrul Programului de stat 2020-2023. În anul 2021 au îndeplinit criteriile pentru SM, definit după IDF (2007) - 24 de copii, care au avut vârsta medie de 14±0,5 ani, dintre care 16 (66,7%) au avut 10-16 ani, iar 8 (33,3%) - 16-18 ani, iar raportul de gen a fost de 1/1.

În funcție de tratamentul indicat copiii s-au divizat în 3 loturi: lotul I au primit tratament nonfarmacologic și IECA, lotul II - tratament nonfarmacologic și inhibitorii lipazei gastrointestinale, lotul III - tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastro-intestinale și ECA.

**Rezultate:** Dintre componentele SM a predominat în 66,7% de cazuri hipertrigliceridemia, în a câte 62,5% de cazuri - hipo HDL-C și majorarea glicemiei a jeun, iar hipertensiunea arterială (HTA) s-a înregistrat în 54% de cazuri. Majoritatea copiilor cu SM au fost sedentari, au avut o cultură alimentară precară și o anamneză heredo-colaterală agravată prin HTA. Insulina serică s-a corelat pozitiv cu indicele HOMA IR ( $r=+0,97$ ;  $p<0,01$ ), IMC ( $r=+0,56$ ;  $p<0,01$ ), CA ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ), leptina serică ( $r=+0,68$ ;  $p<0,01$ ) și TAS ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ). Nivelul seric al leptinei, PCRhs, TNF $\alpha$  s-a constatat mai înalt, iar cel al adiponectinei mai mic la copiii cu SM, față de lotul martor. La intervalul de 8 săptămâni de medicație la toți copiii s-a constatat scăderea IMC, CA și valorilor tensionale, însă cele mai importante scăderi s-au constatat la copiii care au primit tratament nonfarmacologic în asociere cu inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA.

**Concluzie:** Hipoadiponectinemia, hiperleptinemia și creșterea serică a valorilor PCRhs și TNF $\alpha$  sugerează că aceste adipokine/citokine contribuie la realizarea unei inflamații subclinice la copiii cu SM și, totodată, pot servi drept biomarkeri ai SM. În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale poate contribui la scăderea gradului de obezitate și, respectiv, a HTA.

### SUMMARY

#### EVOLUTIONARY ASPECTS OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN UNDER TREATMENT WITH GASTROINTESTINAL LIPASE INHIBITORS (PROJECT CIPHER 20.80009.8007.33)

**Key words:** metabolic syndrome, children, gastrointestinal lipase inhibitors, obesity, hypertension

**Background:** The alarming rise in metabolic syndrome (MS) in children worldwide has made the prevention and early treatment of obesity an important medical goal.

**Aim:** Estimation of the contributing risk factors in the installation of MS in children and the impact of treatment with gastrointestinal lipase inhibitors on the degree of obesity and blood pressure values.

**Material and methods:** The results are obtained from the research project entitled “*Evolutionary aspects of metabolic syndrome in children treated with gastrointestinal lipase inhibitors*”, number 20.80009.8007.33, from the State Program 2020-2023. In 2021 they met criteria for MS, defined after IDF (2007) - 24 children, who had an average age of  $14 \pm 0.5$  years, of which 16 (66.7%) were 10-16 years old, and 8 (33.3%) - 16 -18 years old, and the gender ratio was 1/1. Depending on the indicated treatment, the children were divided into 3 groups: group I received non-pharmacological treatment and ACE inhibitors, group II - non-pharmacological treatment and gastrointestinal lipase inhibitors, group III - non-pharmacological treatment, gastrointestinal lipase inhibitors and ACE.

**Results:** Among the MS components, hypertriglyceridemia predominated in 66.7% of cases, in 62.5% of cases - hypo HDL-C and increased fasting blood glucose, and hypertension (HTA) was registered in 54% of cases. Most children with MS were sedentary, had a poor diet and a hereditary-collateral history aggravated by hypertension. Serum insulin correlated positively with the HOMA IR index ( $r = + 0.97$ ;  $p < 0.01$ ), BMI ( $r = + 0.56$ ;  $p < 0.01$ ), CA ( $r = + 0.48$ ;  $p < 0.05$ ), serum leptin ( $r = + 0.68$ ;  $p < 0.01$ ) and TAS ( $r = + 0.42$ ;  $p < 0.05$ ). The serum level of leptin, PCRhs, TNF $\alpha$  was found to be higher, and that of adiponectin lower in children with MS, compared to the control group. At 8 weeks of medication in all children, a decrease in BMI, AC and blood pressure levels was found, but the most important decreases were found in children who received non-pharmacological treatment in combination with gastrointestinal lipase inhibitors and ACE inhibitors.

**Conclusion:** Hypoadiponectinemia, hyperleptinemia, and increased serum PCRhs and TNF $\alpha$  suggest that these adipokines / cytokines contribute to subclinical inflammation in children with MS and may also serve as biomarkers of MS. In combination with a low-calorie diet, regular exercise and behavioral changes, treatment with gastrointestinal lipase inhibitors may help to reduce obesity and hypertension, respectively.

## РЕЗЮМЕ

### **ЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, ПРИ ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ЛИПАЗЫ**

**Ключевые слова:** метаболический синдром, дети, ингибиторы желудочно-кишечной липазы, ожирение, артериальная гипертензия

**Введение:** Прогрессирующий рост на мировом уровне метаболического синдрома (МС) у детей делает профилактику и своевременное лечение ожирения важной медицинской задачей.

**Цель исследования:** Определение факторов риска, способствующих возникновению МС у детей, а также влияние ингибиторов желудочно-кишечной липазы на степень ожирения и показатели артериального давления.

**Материал и методы:** Результаты были получены в рамках научно исследовательского проекта „*Эволюционные аспекты метаболического синдрома у детей, при лечение желудочно-кишечными ингибиторами липазы*” с шифром 20.80009.8007.33, в рамках Государственной Программы 2020-2023 года. В 2021 году критериям МС по IDF (2007) соответствовало 24 ребенка, средний возраст которых составил  $14 \pm 0,5$  года, из которых 16 (66,7%) были в возрасте от 10 до 16 лет, а 8 (33,3%) – были в пределах 16 - 18 лет, а гендерное соотношение составило 1/1.

В зависимости от схемы лечения дети были разделены на 3 группы: I группа получала немедикаментозное лечение и ингибиторы АПФ, II группа - немедикаментозное лечение и ингибиторы желудочно-кишечной липазы и III группа - немедикаментозное лечение, ингибиторы желудочно-кишечной липазы и АПФ.

**Результаты:** Среди компонентов МС в 66,7% случаев преобладала гипертриглицеридемия, по 62,5% случаев наблюдалось снижение ЛПВП и повышение уровня глюкозы в крови натощак, а в 54% случаев была зарегистрирована артериальная гипертензия (АГ). Большинство детей с МС вели малоподвижный образ жизни, неправильно питались и имели отягощенный наследственный анамнез по АГ. Сывороточный инсулин положительно коррелировал с индексом НОМА IR ( $r = +0,97$ ;  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r = + 0,56$ ;  $p < 0,01$ ), ОТ ( $r = + 0,48$ ;  $p < 0,05$ ), сывороточным лептином ( $r = + 0,68$ ;  $p < 0,01$ ) и САД ( $r = + 0,42$ ;  $p < 0,05$ ). Уровень сывороточного лептина, С - реактивного белка высокой чувствительности (ЦРБ-hs), ФНО -  $\alpha$  были повышены, а уровень адипонектина ниже у детей с МС по сравнению с контрольной группой. На 8-ой неделе от начала лечения у всех детей было обнаружено снижение значений ИМТ, ОТ и АГ, но наиболее значительное снижение было обнаружено у детей, которые получали немедикаментозное лечение в сочетании с ингибиторами желудочно-кишечной липазы и ингибиторами АПФ.

**Заключение:** Гипоадипонектинемия, гиперлептинемия, а также повышение сыровоточных уровней ЦРБ и ФНОα позволяют предположить, что данные адипокины / цитокины способствуют субклиническому воспалению у детей с МС, а также могут служить в качестве биомаркеров МС. В сочетании с низкокалорийной диетой, регулярными физическими упражнениями и поведенческими изменениями лечение ингибиторами желудочно-кишечной липазы способствует уменьшению степени ожирения и соответственно АГ.

## Introducere

Epidemia de obezitate la nivel mondial, în ultimele decenii, se face responsabilă pentru apariția SM la copii. SM este definit ca o grupare de anomalii metabolice, care include obezitatea centrală, rezistența la insulină, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, HTA și concentrații reduse de HDL-C. De asemenea, SM poate fi asociat și cu alte comorbidități, inclusiv cu starea proinflamatorie, protrombotică, boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD), afecțiuni ale sistemului reproductiv etc [1,2]. Majoritatea studiilor au constatat că SM este asociat cu o dublare a riscului de boli cardiovasculare și cu un risc crescut de 5 ori pentru diabetul zaharat de tip 2 [3]. Într-o cercetare la care au participat 1.930 de copii, 545 (28,2%) erau supraponderali sau obezi, iar prevalența generală a SM (după IDF) a fost de 21,8% (11% la vârsta 6 ≤10 ani și 30,6% la vârsta 11-16 ani). Un istoric de boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate și HTA în familie a fost prezent în 42,7% [2].

Modificarea stilului de viață și pierderea în greutate constituie primul pas în prevenirea sau tratarea SM. Lupta împotriva obezității copilului este și modalitatea cea mai sigură de scădere a numărului de decese premature cauzate de bolile cardiovasculare aterosclerotice. Totodată, reducerea masei corporale v-a contribui la ameliorarea sănătății fizice și psihice, precum și la îmbunătățirea calității vieții [4].

Principalul mijloc terapeutic în obezitatea copilului este modificarea stilului de viață. Însă, prin utilizarea metodelor de tratament tradiționale doar 10% din pacienții cu obezitate pot obține o scădere a masei ponderale. Eficacitatea înaltă în combaterea obezității se poate obține prin combinarea tratamentului farmacologic cu modificări ale stilului de viață. Însă, intervențiile farmacologice la copii sunt destul de limitate, unele grevate de efecte adverse. Tratamentul combinat ar facilita scăderea masei corporale, care ulterior se va solda cu reducerea valorilor tensionale și v-a micșora din tratamentul cu preparate antihipertensive. Unicul medicament indicat pentru tratamentul obezității la copii de către *Food and Drug Administration (FDA)*, constituie inhibitorul lipazei gastrointestinale – orlistat [5-7].

Pornind de la aceste argumente și gândind că sănătatea copilului o prefigurează pe cea a adultului, am inițiat o cercetare din cadrul Programului de Stat 2020-2023, care s-a axat pe screeningul și tratamentul SM la copii cu inhibitori ai lipazei gastrointestinale. Am studiat

factorii de risc, care contribuie la instalarea SM la copii, evoluția gradului de obezitate și a valorilor tensionale sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale. De asemenea, am apreciat rolului unor markeri proinflamatori (*TNF α*, *PCR-hs*) și adipokine (*leptina*, *adiponectina*) în realizarea SM la copii.

**Scopul studiului.** Estimarea factorilor de risc contribuabili în instalarea SM la copii și a impactului tratamentului cu inhibitorii lipazei gastrointestinale asupra gradului de obezitate și a valorilor tensionale.

## Material și metode de cercetare

Rezultatele prezentate sunt obținute în cadrul proiectului de cercetare cu titlul „*Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale*”, cu cifrul 20.80009.8007.33, din cadrul Programului de stat 2020-2023. În anul 2021 în cercetare am fost incluși 24 copii cu SM diagnosticat după IDF, 2007, cu vârsta 10-18 ani (vârsta medie 14±0,5 ani), raportul de gen a fost 1/1 (tab.1).

Tabelul 1

Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de vârstă și gen

Total =24 copii Vârsta medie=14±0,5 ani		N	%
Vârsta (ani)	10<16	16	66,7
	16-18	8	33,3
Genul	masculin	12	50
	feminin	12	50

TNF-α, leptina și adiponectina s-au apreciat prin metoda imunoenzimatică ELISA, hs-PCR - metoda latex-imunoturbidimetrie, iar insulina serică - metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA).

În funcție de tratamentul administrat copiii din cercetare s-au divizat în 3 loturi: lotul I au primit tratament nonfarmacologic și IECA, lotul II – tratament nonfarmacologic și inhibitorii lipazei gastrointestinale, lotul III – tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastro-intestinale și ECA.

Dintre componentele SM a predominat în 66,7% de cazuri hipertrigliceridemia, în a câte 62,5% de cazuri – hipo HDL-C și majorarea glicemiei a jeun, iar HTA s-a înregistrat în 54% de cazuri (tabelul 2).

Tabelul 2

Prezentarea copiilor incluși în cercetare în funcție de componentele sindromului metabolic diagnosticate

Componentele SM		N	%
Trigliceride (mmol/l)	<1,7	8	33,3
	≥1,7	16	66,7
HDL – C (mmol/l)	10-16 ani <1,03	9	37,5
	≥16 ani <1,03 la băieți <1,29 la fetițe	15	62,5
TAS (mmHg)	<130	11	45,8
	≥130	13	54,2
Glicemia a jeun (mmol/l)	<5,6	9	37,5
	≥5,6	15	62,5

Notă: normative după IDE, 2007

### Rezultate obținute:

#### **Factorii de risc contribuabili în instalarea sindromului metabolic la copii**

Deoarece rădăcinile bolilor cardiometabolice pot fi regăsite în familie, am studiat antecedentele morbide heredo-familiale prin boli cardiovasculare, obezitate și diabet zaharat tip II. Am constatat că numai în familiile a 8 copii, ceea ce constituie 33,3% din cazuri – nu s-au înregistrat antecedente familiare de HTA, iar în 66,7% cazuri a fost prezentă HTA fie că în generația I de rudenie – 7(29,2%) copii cazuri, fie că în generația II – 4 (16,7%) copii, sau în ambele generații de rudenie - 5 copii (20,8%). Obezitate a fost înregistrată la rudele de generația I la 13 copii (54,2%), iar în 3 cazuri (12,5%) – a fost înregistrată în ambele generații de rudenie. Antecedente familiare de diabet zaharat tip II s-au constatat în 3 cazuri (12,5%) – generația I de rudenie, 5 cazuri (20,8%) - generația II (tab.3).

Tabelul 3

Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de antecedentele morbide heredo-familiale

		N	%
IMA	absent	20	83,3
	rude gr. I	2	8,3
	rude gr. II	2	8,3
	rude de gr. I și II	-	-
HTA	absentă	8	33,3
	rude de gr. I	7	29,2
	rude de gr. II	4	16,7
	rude de gr. I și II	5	20,8
AVC	absent	20	83,3
	rude de gr. I	1	4,2
	rude de gr. II	3	12,5
DZ tip II	absent	16	66,7
	rude de gr. I	3	12,5
	rude de gr. II	5	20,8
	rude de gr. I și II	-	-
Obezitate	absentă	8	33,3
	rude de gr. I	13	54,2
	rude de gr. II	-	-
	rude de gr. I și II	3	12,5

Cât privește analiza factorilor de risc prenatali și postnatali din I an de viață am constatat următoarele: diverse erori de alimentație pe perioadă gravidității au fost înregistrate în 100% cazuri, urmate de toxicoză – 58,3%, anemie și iminență de avort spontan a câte 50% cazuri, fumatul pasiv s-a constatat în 29,2%, iar cel activ în 4,2% (fig.1).

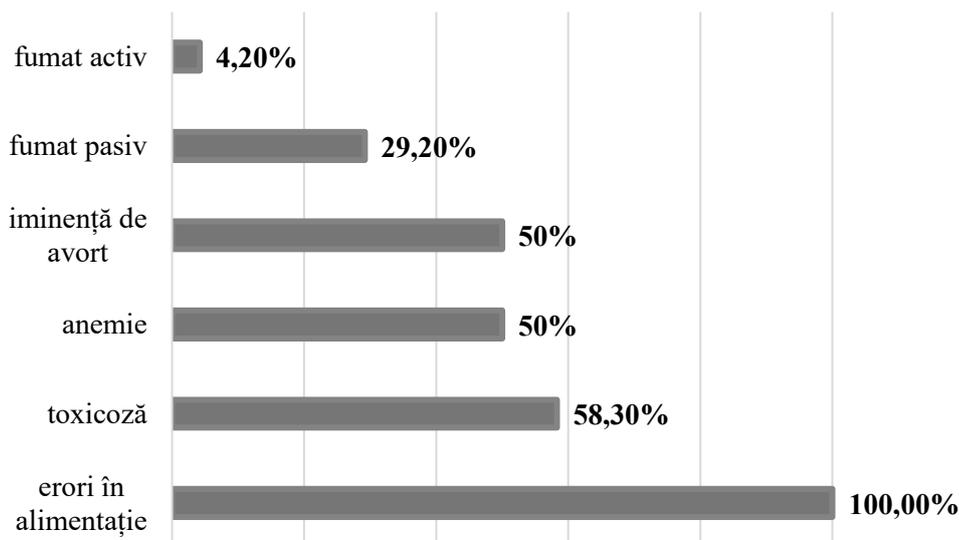


Fig 1. Caracteristica în funcție de evoluția sarcinii

Majoritatea copiilor s-au născut pe căi fiziologice (87,5%) și la termen (66,7%), prin operație cezariană s-au născut 12,5% copii. Prematur s-au născut 20,8%, iar supramatur - 12,5%. Diverse probleme în travaliu, cum ar fi nașterea accelerată – s-a constata în 6 (25%) cazuri, insuficiența

forțelor de contracție - 4 (16,7%) cazuri. O circulară a cordonului ombilical în jurul gâtului au prezentat 8 (33,3%) copii, iar diferite traumatisme la naștere au primit 4 (16,7%) copii (fig.2, tab.4).

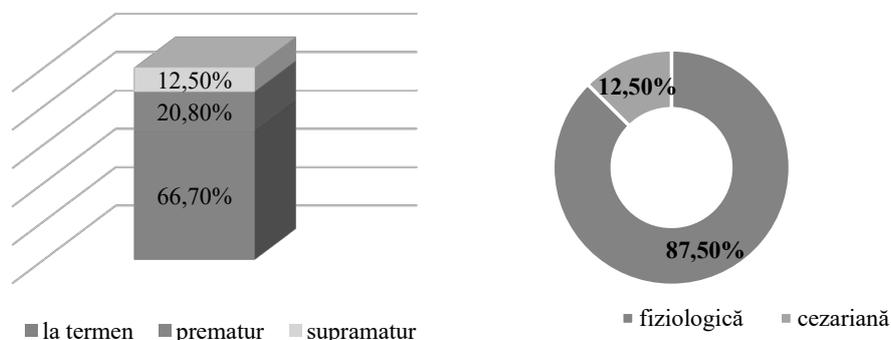


Fig.2. Caracteristica în funcție de evoluția nașterii

Tabelul 4  
Caracteristica în funcție de evoluția nașterii

Evoluția nașterii		N	%
Diverse probleme în travaliu	absente	14	58,3
	naștere accelerată	6	25
	insuficiența forțelor de contracție	4	16,7
Circulara cordonului ombilical în jurul gâtului	nu	16	66,7
	da	8	33,3
Trauma natală	nu	20	83,3
	da	4	16,7

Normotrofi în primul an de viață au fost 17 (70,8%) copii, hipotrofi de gradul I a prezentat un copil (4,2%), iar paratrofi au fost 6 (25%) copii. Au primit o alimentație naturală, însă cu o durată < de 3 luni – 6 (25%) copii, 3-6 luni - 9 (37,5%) copii, 6-12 luni – 7 (29,2%) copii, iar >12 luni - 2 (8,3%) copii. Astfel, putem constata că 62,5% din copii au fost alimentați natural < 6 luni (*OMS recomandă ca durata alimentației naturale să fie > de 6 luni*) (tab.5).

Tabelul 5  
Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de dezvoltarea fizică și alimentația primului an de viață

		N	%
Dezvoltarea fizică	normotrof	17	70,8
	hipotrofi gr.I	1	4,2
	paratrof	6	25,0
Durata alimentației naturale	<3 luni	6	25
	3-6 luni	9	37,5
	6-12 luni	7	29,2
	>12 luni	2	8,3

Analizând nocivitățile familiare am constatat un climat psihologic nefavorabil în 10 (41,7%) familii. Se consumă alcool de către un părinte sau alt membru al familiei, care locuiește cu copilul în 4 (16,7%) cazuri. Un climat nefavorabil și la școală, determinat de conflicte cu semenii, profesorii – s-a înregistrat în 10 (41,7%) cazuri (tabelul 6).

Tabelul 6  
Caracteristica copiilor cu sindrom metabolic în funcție de factorii de risc comportamentali

Stresul cronic		N	%
Climatul psihologic în familie	favorabil	14	58,3
	nefavorabil	10	41,7
Climatul psihologic în școală	favorabil	14	58,3
	nefavorabil	10	41,7
Abuz de alcool în familie	nu	20	83,3
	da (un părinte)	3	12,5
	alt membru al familiei, care locuiește cu copilul	1	4,2

Cât privește fumatul pasiv am constatat că numai în 8 (33,3%) familii nu sunt fumători, în 4 (16,7%) cazuri – fumează mama, în 5(20,8%) cazuri - tata, iar în 7 (29,2%) cazuri- fumează ambii părinți. Acest fapt poate plasa copiii din aceste familii în categoria copiilor ce sunt fumători pasivi și, totodată, poate constitui un exemplu negativ de urmat. Astfel, am constatat că 6 (25%) copii au încercat măcar o dată în viață să fumeze. Un copil (4,2%) a încercat să fumeze la vârsta de 13 ani, un alt copil (4,2%) – la vârsta de 14 ani, 3 (12,5%) copii – la vârsta de 15 ani, iar un copil (4,2%) – fumează de la vârsta de 16 ani (tabelul 7).

Tabelul 7

Caracteristica factorilor de risc comportamentali  
prezenți la copiii cu sindrom metabolic

Fumatul		N	%
Fumat pasiv (fumatul în familie)	nimeni	8	33,3
	mama	4	16,7
	tata	5	20,8
	mama și tata	7	29,2
Fumat activ	nu	18	75
	a încercat	6	25
De la ce vârstă a încercat copilul a fuma?	13 ani	1	4,2
	14 ani	1	4,2
	15 ani	3	12,5
	16 ani	1	4,2

Analizând gradul de sedentarism, am constatat că numai 9 (37,5%) copii, practică gimnastica matinală, deși fac acest lucru neregular. Majoritatea copiilor sunt sedentari (n=12; 50%), ceea ce înseamnă că practică mers activ < de 30 minute per/zi, postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore pe zi, sau sunt moderat sedentari (n=5; 20,8%) – mers activ > de 30 de minute, însă postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore. Numai 7 (29,2%) copii sunt moderat activi (practică în timpul liber sport neprofesional, sau alte activități dinamice precum dansurile și stau în față calculatorului sau televizorului < 2 ore pe zi) (tabelul 8).

Tabelul 8

Prezentarea copiilor cu sindrom metabolic în funcție de  
gradul de sedentarism

Ancheta activității fizice	Răspuns	Numărul absolut	Pondere (%)
<b>Activități fizice desfășurate</b>			
Gimnastica matinală	nu	15	62,5
	da	9	37,5
Activității fizice în timpul liber	activ*	-	-
	moderat activ**	7	29,2
	moderat sedentar***	5	20,8
	sedentar****	12	50

**Notă:**

*Activ\** - frecventează secții sportive, în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

*Moderat activ\*\** - sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore

*Moderat sedentar\*\*\** - mers activ > de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

*Sedentar\*\*\*\** - mers active < de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

Cultura de alimentație a copilului se cultivă în familie. Analizând obiceiurile alimentare ale copilului am constatat că, nu obișnuiesc să servească micul dejun 3 (12,5%) copii, servesc micul dejun doar uneori 16 (66,7%) copii și numai 5 (20,8%) copii – practică acest lucru cu regularitate. Cel mai des la micul dejun se consumă

tartine (n=10; 41,7%) sau chifle (n=5; 20,8%) și numai 2 (8,3%) copii - preferă terci. În timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator se consumă alimente rar de către 10 (41,7%) copii, cu regularitate de către 14 (58,3%) copii. De asemenea, se consumă produse cu < de 2 ore până la somnul de noapte rar de către 6 (25%) copii, iar ca regulă – de către 18 (75%) copii. Se consumă preponderent moderat sărat (n=13; 54,2%) și sărat (n=11, 45,8%) și se preferă grăsimi vegetale (n=18; 75%) versus grăsimi animale (n=6; 25%) (tabelul 9).

Tabelul 9

Cultura alimentară a familiei copiilor cu sindrom  
metabolic

		N	%
Micul dejun	niciodată	3	12,5
	uneori	16	66,7
	cu regularitate	5	20,8
Produse consumate cel mai des la micul dejun	nimic	3	12,5
	terci	2	8,3
	tartine	10	41,7
	chifle	5	20,8
	meniu complex	4	16,7
Se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator	nu	-	-
	rar	10	41,7
	cu regularitate	14	58,3
Se consumă produse cu < 2 ore înainte de culcare	niciodată	-	-
	rar	6	25
	ca regulă	18	75
Consumul de sare	moderat sărat	13	54,2
	sărat	11	45,8
Consumul de grăsime	se preferă grăsimi vegetale	18	75
	se preferă grăsimi animale	6	25

Analizând frecvența consumului produselor din piramida alimentației sănătoase am constatat că se consumă cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână dulciuri în 14 (58,3%) cazuri, mezeluri în 15 (62,5%) cazuri, produse de patiserie în 20 (83,3%) cazuri, produse de tip fast-food în 16 (66,7%) cazuri și băuturi carbogazoase în 10 (41,7%) cazuri. În schimb, laptele și derivatele din lapte se consumă preferabil doar ocazional în 13 (54,2%) cazuri, consumă zilnic fructe și legume doar 3 (12,5%) copii (tabelul 10).

Tabelul 10

Frecvența consumului produselor din piramida  
alimentară de către copiii cu sindrom metabolic

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	N	(%)
Dulciuri	ocazional	3	12,5
	1-2 ori pe săptămână	3	12,5
	3-4 ori pe săptămână	14	58,3
	consum zilnic	4	16,7
Mezeluri	ocazional	1	4,2
	1-2 ori pe săptămână	6	25
	3-4 ori pe săptămână	15	62,5
	consum zilnic	2	8,3

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	N	(%)
Cartofi prăjiți	ocazional	2	8,3
	1-2 ori pe săptămână	18	75
	3-4 ori pe săptămână	4	16,7
Produse de patiserie	1-2 ori pe săptămână	3	12,5
	3-4 ori pe săptămână	20	83,3
	consum zilnic	1	4,2
Lapte și derivate din lapte	ocazional	13	54,2
	1-2 ori pe săptămână	10	41,7
	3-4 ori pe săptămână	1	4,2
Carne slabă	ocazional	2	8,3
	1-2 ori pe săptămână	21	87,5
	3-4 ori pe săptămână	1	4,2
Pește	ocazional	4	16,7
	1-2 ori pe săptămână	20	83,3
Oua	ocazional	5	20,8
	1-2 ori pe săptămână	16	66,7
	3-4 ori pe săptămână	3	12,5
Nuci, alune, semințe	ocazional	14	58,3
	1-2 ori pe săptămână	10	41,7
Legume, fructe	ocazional	3	12,5
	1-2 ori pe săptămână	9	37,5
	3-4 ori pe săptămână	9	37,5
	consum zilnic	3	12,5
Cereale	ocazional	6	25
	1-2 ori pe săptămână	10	41,7
	3-4 ori pe săptămână	8	33,3
Băuturi carbogazificate	ocazional	3	12,5
	1-2 ori pe săptămână	11	45,8
	3-4 ori pe săptămână	10	41,7
Fast-food	1-2 ori pe săptămână	7	29,2
	3-4 ori pe săptămână	16	66,7
	consum zilnic	1	4,2

**Analiza parametrilor metabolici, a rolului unor markeri proinflamatori (TNF  $\alpha$ , PCR-hs) și adipokine (leptina, adiponectina) în realizarea sindromului metabolic la copii**

Cu referire la profilul lipidic am obținut semnificație statistică pentru valorile LDL-C, care s-au înregistrat mai înalte la copii cu SM, față de lotul martor ( $2,80 \pm 0,13$  vs  $1,73 \pm 0,04$  mmol/l,  $p < 0,001$ ), HDL - C, care s-au obținut mai mici la copiii cu SM, față de lotul martor ( $0,93 \pm 0,059$  vs  $1,82 \pm 0,21$  mmol/l;  $p < 0,001$ ) și trigliceride, care s-au constatat mai înalte la copiii cu SM versus lotul martor ( $1,83 \pm 0,179$  vs  $0,97 \pm 0,039$  mmol/l,  $p < 0,001$ ). Astfel printre dislipidemiile înregistrate se poate de menționat în 16 (66,7%) cazuri- hipertrigliceridemie și în 15 (62,5%) cazuri- hipo HDL-C (tabelul 11).

Tabelul 11

Profilul lipidic la copiii cu sindrom metabolic versus lotul martor

	Lotul de cercetare N=24 sindrom metabolic Vârsta medie 14,0 $\pm$ 0,5		Lotul de control N=50 normotensivi, normoponderali Vârsta medie 14,8 $\pm$ 0,3		p
	M	m	M	m	
C-T (mmol/l)	4,48	0,048	4,22	0,172	>0,05
LDL- C (mmol/l)	2,80	0,13	1,73	0,043	<0,001
HDL-C (mmol/l)	0,93	0,059	1,82	0,021	<0,001
TG (mmol/l)	1,83	0,179	0,97	0,039	<0,001

Deși media glicemiei a jeun la copiii cu SM ( $5,44 \pm 0,114$  vs  $4,40 \pm 0,096$  mmol/l) nu a depășit valoarea de referință (5,6 mmol/l după IDF), totuși aceasta a fost mai mare la copiii cu SM față de copiii lotului martor. De asemenea, 15 (62,5%) copii au avut o glicemie a jeun  $\geq 5,6$  mmol/l. Atât insulina serică ( $23,57 \pm 1,96$  vs  $14,77 \pm 1,031$   $\mu$ U/ml), cât și indicele de rezistență la insulină - HOMA IR ( $5,71 \pm 2,49$  vs  $1,83 \pm 0,76$ ) s-au înregistrat mai mari la copiii cu SM, față de lotul martor. Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativ statistică, cu indicele HOMA IR ( $r = +0,97$ ;  $p < 0,01$ ), IMC ( $r = +0,56$ ;  $p < 0,01$ ), CA ( $r = +0,48$ ;  $p < 0,05$ ), leptina ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,01$ ) și TAS ( $r = +0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

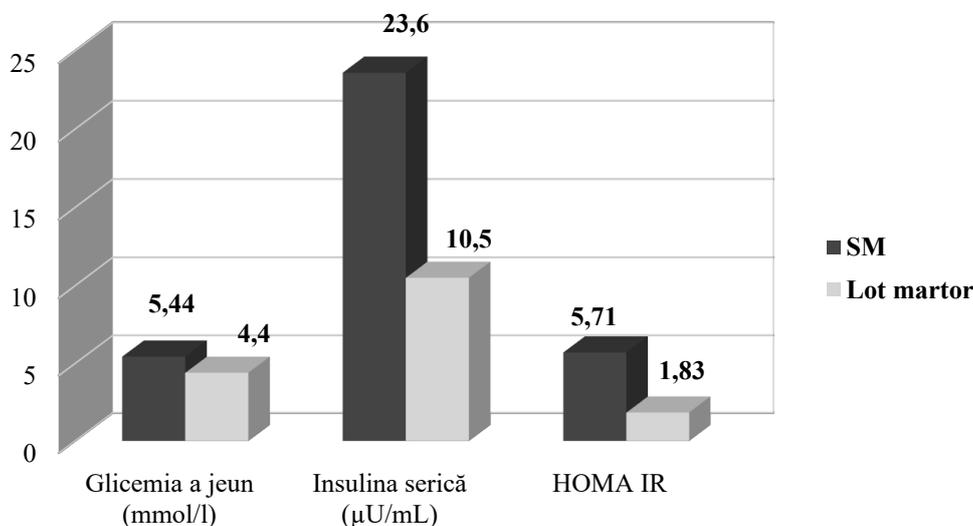


Fig.3. Profilul glucidic la copiii cu sindrom metabolic versus lotul martor

Valorile lepinei serice ( $35,79 \pm 3,81$  vs  $7,93 \pm 0,23$  ng/ml) s-au înregistrat mai mari, iar cele ale adiponectinei ( $5,65 \pm 0,56$  vs  $10,95 \pm 0,41$  ng/ml) mai mici la copiii cu SM, față de lotul martor. Și valorile PCR hs ( $2,91 \pm 0,561$

vs  $0,23 \pm 0,013$  pg/ml) și TNF  $\alpha$  ( $8,80 \pm 0,47$  vs  $3,12 \pm 0,10$  mg/pl) s-au constatat mai înalte la copiii cu SM, față de lotul martor, ceea ce plasează acești copii în categoria de risc înalt pentru boli cardiovasculare (Fig.4).

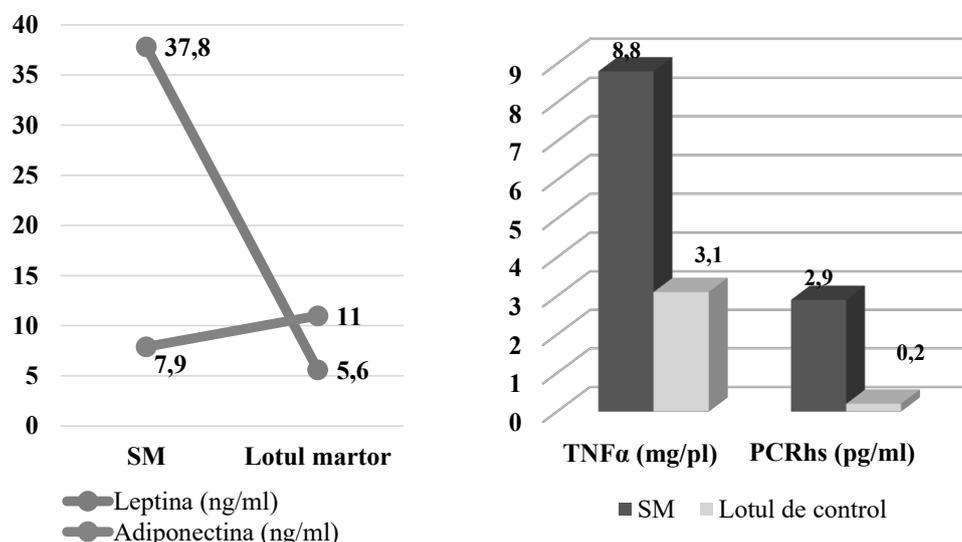


Fig.4. Caracteristica comparativă în funcție de valorile adipokinelor/citokinelor examinate

Leptina s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu IMC ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ), CA ( $r=+0,54$ ;  $p<0,01$ ), indicele HOMA IR ( $r=+0,66$ ;  $p<0,01$ ), insulina serică ( $r=+0,68$ ;  $p<0,01$ ), PCRhs ( $r=+0,49$ ;  $p<0,05$ ), TAS ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ), iar

adiponectina s-a corelat negativ cu CA ( $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ). PCRhs s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic cu LDL-C ( $r=+0,53$ ;  $p<0,01$ ) și IL6 ( $r=+0,64$ ;  $p<0,01$ ) (Fig.5.)

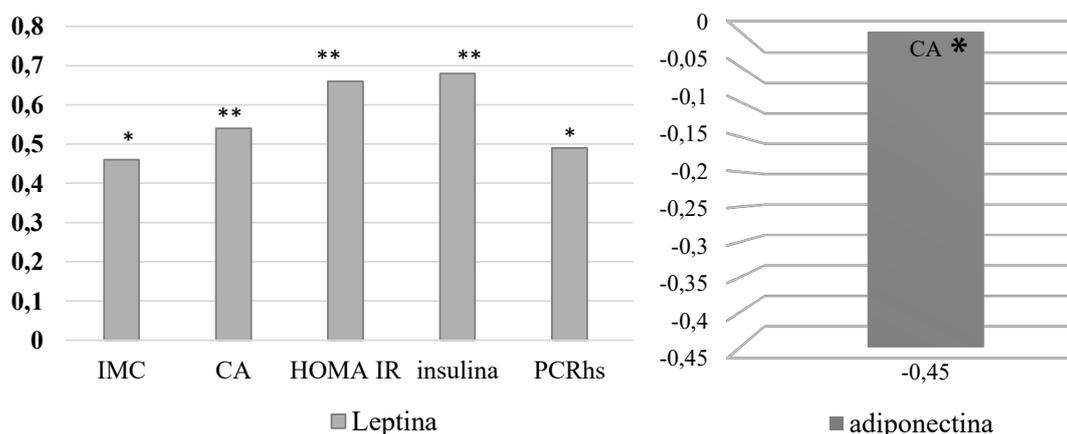


Fig.5. Corelațiile cu semnificație statistică ale leptinei și adiponectinei

Indicele masei corporale (IMC) s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic, cu indicele insulinorezistenței HOMA-IR ( $r=+0,54$ ;  $p<0,01$ ), CA ( $r=+0,65$ ;  $p<0,01$ ), insulina serică ( $r=+0,56$ ;  $p<0,01$ ) și leptina serică ( $r=+0,46$ ;  $p<0,05$ ).

Circumferința abdomenului (CA) s-a corelat pozitiv,

semnificativ statistic cu HOMA-IR ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ), IMC ( $r=+0,59$ ;  $p<0,01$ ), insulina serică ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ), leptina serică ( $r=+0,54$ ;  $p<0,01$ ) și valorile TAS ( $r=+0,59$ ;  $p<0,01$ ). De asemenea, CA s-a corelat negativ, semnificativ statistic, cu adiponectina serică ( $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ).

### Evaluarea valorilor tensionale și a parametrilor antropometrici sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale

Lotul de cercetare (n=24 copii cu sindrom metabolic) în funcție de tratamentul administrat s-au divizat în 3 loturi după cum urmează: tratament nonfarmacologic și IECA (lotul I al cercetării) - 2 (8,3%) copii, tratament nonfarmacologic și inhibitorii lipazei gastrointestinale (lotul II) - 11 (45,8%) copii, tratament nonfarmacologic, IECA și inhibitorii lipazei gastrointestinale (lotul III) - 11 (45,8%) copii.

Deși este prematur de a se face niște concluzii certe din cauza numărului mic de copii incluși în cercetare până la moment, precum și din cauza neomogenității loturilor de cercetare, efectuând o analiză prealabilă, am constatat că indiferent de medicația administrată toate formulele de combinație medicamentoasă au contribuit la scăderea masei corporale (M=-6,61, m±1,70; p<0,01), CA

(M=-4,88, m±0,82; p<0,001), TAS (M=-11,46, m±2,24; p<0,001) și IMC (M=-2,38, m±0,64; p<0,01) la intervalul de 8 săptămâni de medicație, însă cele mai importante scăderi ale parametrilor nominalizați s-au constatat în lotul III al cercetării - la copiii care au primit tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA, deși semnificație statistică s-a obținut numai pentru valorile TAS (tabelul 12 și 13).

Tabelul 12

Evaluarea dinamică a parametrilor antropometrici și a valorilor tensionale sub tratamentul administrat la copiii cu sindrom metabolic

	M	m	p
Masa	-6,61	1,70	<0,01
CA	-4,88	0,82	<0,001
TAS	-11,46	2,24	<0,001
TAD	-3,42	1,34	<0,05
IMC	-2,38	0,64	<0,01

Tabelul 13

Evaluarea dinamică comparativă a parametrilor antropometrici și a valorilor tensionale în funcție de tratamentul administrat

	LOTUL I Tratamentul nonfarmacologic și IECA			LOTUL II Tratamentul nonfarmaco- logic și inhibitorii lipazei gas- trointestinale			LOTUL III Tratamentul nonfarmacologic și IECA și inhibitorii lipazei gastroin- testinale			F	p
	N	M	m	N	M	m	N	M	m		
Masa	2	-3	2	11	-3,97	1,04	11	-9,91	3,38	1,693	>0,05
CA	2	-4	1	11	-4,27	1,55	11	-5,64	0,90	0,352	>0,05
TAS	2	-5,5	5,5	11	-3,82	2,48	11	-20,18	2,09	13,366	<0,001
TAD	2	+2	2	11	-5,73	1,51	11	-2,09	2,31	1,695	>0,05
IMC	2	-1,20	0,88	11	-1,41	0,36	11	-3,57	1,29	1,515	>0,05

#### Discuții:

Prevalența SM la copii este în creștere, în paralel cu tendințele crescânde ale ratelor de obezitate. Diferitele definiții ale acestui sindrom au împiedicat dezvoltarea unui consens pentru criteriile de diagnostic la populația pediatrică. Copiii cu SM au un risc crescut de SM la vârsta de adult și, eventual, un risc crescut de diabet zaharat tip 2 și boli cardiovasculare. Astfel, a devenit crucial să se înțeleagă mai bine fiziopatologia, factorii de risc și identificarea strategiilor de gestionare a SM în copilărie [1-3].

SM al copilului este atribuit relației cu diabetul zaharat gestațional și greutatea mare la naștere (*ipoteza lui Barker*). Ipoteza „fenotipului econom și originile fetale ale bolilor adulte” sunt alte ipoteze, care descriu factorii antenatali și perinatali, precum și impactul greutății la naștere asupra caracteristicilor SM la sugari. De asemenea, durata alimentației naturale este invers proporțională cu dezvoltarea obezității mai târziu în viață [8]. În cercetarea noastră 62,5% din copii au primit o alimentație naturală cu o durată < 6 luni, față de recomandarea OMS, care îndeamnă ca durata alimentației naturale să fie > de 6

luni. Însă, într-o cercetare la care au participat 1.930 de copii, dintre care 545 (28,2%) supraponderali sau obezi, un istoric de alăptare exclusivă maternă timp de 6 luni a fost prezentă în 68,1% [2].

Există și factori ereditari responsabili de dezvoltarea SM. Copiii cu cel puțin un părinte cu SM au șanse de a dezvolta obezitate și rezistență la insulină semnificativ mai frecvent decât controlul. De asemenea, riscul obezității este mai mare decât dublu dacă un părinte este obez [8]. Alte studii evidențiază faptul că mamele supraponderale sau obeze au un risc crescut de la 1,07 până la 2 ori mai mare de a avea un copil supraponderal sau obez [9,10]. În cercetarea noastră prezența obezității a fost înregistrată în familiile a 13 copii (54,2%) la rudele de generația I și la 3 copii (12,5%) - în ambele generații de rudenie. Antecedente familiare de diabet zaharat s-au constatat în 3 cazuri (12,5%) în generația I de rudenie, 5 cazuri (20,8%) - generația II. Prezența HTA în generația I de rudenie s-a constatat în familiile a 7(29,2%) copii, generația II - în familiile a 4 (16,7%) copii, iar în ambele generații de rudenie - în familiile a 5 copii (20,8%).

Nașterea prematură și creșterea postnatală sunt factori de

risc independenți la fel de importanți pentru viitoarele boli cardiometabolice [11]. În cercetarea noastră prematur s-au născut 20,8% din copii, majoritatea copiilor (70,8%) au fost normotrofi în primul an de viață, paratrofie au prezentat 25% din copii, iar în 4,2% s-a constatat hipotrofie de gradul I. Cu toate acestea, contribuția independentă a retardului creșterii intrauterine față de creșterea postnatală este încă neclară. Întârzierea creșterii intrauterine poate crește riscul de acumulare a grăsimii abdominale și totală, care poate fi asociată cu markeri de rezistență la insulină [12]. Alternativ, indiferent de greutatea la naștere sau de nașterea prematură, creșterea rapidă în greutate în copilărie a fost asociată în unele studii cu sensibilitatea redusă la insulină și cu acumularea viscerală a grăsimii la copil și la adulții tineri [13,14].

Factorii stilului de viață precum lipsa activității fizice, consumul de alimente grase, preferința pentru carbohidrații simpli și mai puține legume sunt factori la fel de importanți ca și factorii ereditari și prenatali în dezvoltarea SM la copii [8]. În plus, orele prelungite de vizionare a televizorului / computerului scad timpul alocat activității fizice, favorizând în același timp consumul pasiv de alimente nesănătoase și băuturi îndulcite [15]. Analizând obiceiurile alimentare ale copilului noi am constatat că, doar 20,8% din copii servesc cu regularitate micul dejun, 12,5% din copii nu obișnuiesc să ia micul dejun, iar în 66,7% se servește micul dejun doar ocazional. De obicei se preferă la micul dejun tartine (41,7%) sau chifle (20,8%) și numai 8,3% din copii aleg să consume terci. Este îngrijorător și faptul, că 58,3% din copii consumă cu regularitate alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator, 75% din copii consumă produse cu < de 2 ore până la somnul de noapte, se consumă preponderent moderat sărat (54,2%) și sărat (45,8%) și se preferă grăsimi vegetale (75%) versus animale (25%). Se întrebuițează dulciuri cu o frecvență de 3-4 ori pe săptămână în 58,3% cazuri, mezeluri în 62,5% cazuri, produse de patiserie - 83,3% cazuri, produse de tip fast-food în 66,7% cazuri și băuturi carbogazoase - 41,7% cazuri. Însă, laptele și derivatele din lapte se consumă preferabil doar ocazional în 54,2% cazuri, consumă zilnic fructe și legume doar 12,5% din copii. De asemenea, în prezent, copiii sunt mai sedentari datorită disponibilității de telefoane mobile, computere și jocuri video. Într-o cercetare s-a constatat că cca 61,5% dintre copii nu au participat la activități fizice organizate în afara orelor de școală, în nicio zi a săptămânii [16].

**În cercetarea noastră numai 37,5% din copii, practică gimnastica matinală,** deși fac acest lucru neregular. Majoritatea copiilor sunt sedentari (50%), ceea ce înseamnă că practică mers activ < de 30 minute per/zi, postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore pe zi, sau sunt moderat sedentari (20,8%) – mers activ > de 30 de minute, însă postează în fața calculatorului sau televizorului > 2 ore. Numai 29,2% din copii sunt moderat activi (practică în timpul liber sport neprofesional, sau alte activități dinamice precum dansurile și stau

în fața calculatorului sau televizorului <2 ore pe zi). Activitatea fizică crește metabolismul substratului mitocondrial hepatic, reducând disponibilitatea substratului pentru lipogeneză și atenuază rezistența la insulină, provoacă biogeneză mitocondrială în ficat și mușchi [17]. Există dovezi conform cărora exercițiile fizice promovează reducerea nivelului de insulină a jeun și scăderea rezistenței la insulină la copii [18]. Este util în îmbunătățirea profilului lipidic prin creșterea concentrației HDL-C și scăderea atât a concentrațiilor LDL-C cât și a trigliceridelor [19]. În plus, exercițiile fizice pot duce la îmbunătățirea funcției endoteliale, cu reducerea atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, independent de tipul de antrenament (aerobic, de rezistență sau combinat) [20]. Pe măsură ce nivelul de activitate crește, citokinele pro-inflamatorii și markerii stresului oxidativ scad, producând efecte antiinflamatorii [21].

Expunerea la fumatul pasiv, acum o problemă globală gravă, a fost raportată a fi un alt factor modificabil important, pe lângă dieta nesănătoasă, stilul de viață sedentar și somnul insuficient, asociat cu obezitate și tulburări cardiometabolice [22,23]. În studiul *Global Burden of Disease* s-a constatat că 55,9% dintre adolescenți au fost expuși la fumatul pasiv în 68 de țări cu venituri mici și medii [24]. În China, cea mai mare țară producătoare și consumatoare de tutun din lume, aproximativ 182 de milioane de copii sunt expuși la fumat zilnic, conform datelor din Proiectul internațional de evaluare a politicii de control al tutunului din China (*ITC Project*) [25]. În cercetarea noastră numai în 33,3% din familii nu sunt fumători, iar în 16,7% cazuri – fumează mama, în 20,8% cazuri - tata, iar în 29,2% cazuri – fumează ambii părinți. Iar 25% din copiii acestor familii au încercat măcar o dată în viață să fumeze. În ultimul deceniu, țesutul adipos este considerat un organ endocrin dinamic care eliberează o serie de molecule care sunt denumite la general adipokine, care sunt implicate în cheltuielile de energie, răspunsul inflamator și homeostaza cardiometabolică [26]. O ipoteză este că asocierea expunerii pasive la fum cu riscul cardiometabolic poate fi mediată prin adipozitate, în special prin efectele adverse asupra funcției endocrine a țesutului adipos [27]. Până în prezent, deși cu date limitate, studiile observaționale au furnizat dovezi pentru o asociere între expunerea pasivă la fum și sinteza disregulatorie a adipokinelor, deoarece două adipokine legate de inflamație, leptină și adiponectină, sunt modificate cu expunerea pasivă la fum [28]. În studiul „*The Beijing Child and Adolescent Metabolic Syndrome (BCAMS) Study*” expunerea pasivă la fumul parental a fost asociată cu modificarea nivelurilor de adipokine, care ar putea media dezvoltarea SM în viața timpurie. Expunerea pasivă la fumul parental a fost raportată la cca două treimi dintre copii și a fost asociată în mod independent cu creșterea de 39,2% în nivelele de leptină și scăderi de 4,6% în nivelele de adiponectină, plus riscuri pentru obezitatea centrală (OR 1,59; 95% IC 1,33-1,90),

HTA (1,22; 95% IC 1,02-1,46) și SM (1,43; 95% IC 1,11-1,85) [29].

Alte studii însă au constatat că adipocitokinele mediază tulburări metabolice asociate obezității, independent de alți factori de risc. Leptina este prima adipocitokină identificată. Ea constituie un produs al genei obezității și este cunoscută sub numele de „hormonul de sațietate”, deoarece scade aportul alimentar și crește cheltuielile de energie. Concentrația de leptină s-a dovedit a reflecta masa de grăsime corporală și, prin urmare, poate fi considerată un marker fiabil al masei de țesut adipos și al homeostazei energetice la persoanele care nu prezintă rezistență la insulină [30]. Persoanele obeze nu numai că tind să aibă concentrații plasmatice crescute de leptină, dar sunt și rezistente la leptină, negând efectele benefice ale leptinei. Unele studii au constatat o asociere pozitivă între masa de grăsime și concentrația de leptină la copii. Mai mult, leptina este asociată pozitiv și cu rezistența la insulină la copiii pre-pubertari după ajustarea pentru sex, vârstă și IMC, iar pentru fiecare creștere de 1 ng / dL a nivelului de leptină, șansele de realizare a SM cresc cu 3%, ceea ce sugerează un rol important pentru leptină ca marker al riscului de boli cardiovasculare și metabolice [31].

Adiponectina este o altă adipocitokină secretată în principal de adipocit și este de fapt scăzută în plasmă după o creștere a masei de țesut adipos. Adiponectina are mai multe funcții, inclusiv efecte antiinflamatorii și anti-aterogenă, precum și în sensibilizarea la insulină și reglarea lipidelor [30]. Studiile au constatat că concentrația de adiponectină în plasmă este invers corelată cu IMC, CA, concentrația de insulină a jeun și rezistența la insulină și este cu 25% mai mare la fetele supraponderale sănătoase, comparativ cu cele cu SM [32]. Un alt studiu realizat la care au participat 5.088 de adolescenți a constatat că o scădere a concentrației de adiponectină a fost asociată cu un risc crescut de SM, independent de vârstă, IMC, CA și colesterolul total [33].

Starea proinflamatoare la copiii cu SM poate fi recunoscută clinic prin creșteri variabile ale proteinei C-reactive (PCRhs), care este frecvent prezentă la persoanele cu SM. Țesutul adipos în exces la copiii obezi eliberează citokine inflamatorii care duc la starea proinflamatorie [8]. Concentrațiile ridicate ale PCR la subiecți obezi ar putea fi explicate prin expresia citokinei IL-6 în țesutul adipos și eliberarea acesteia în circulație. IL-6 este o citokină proinflamatorie, care stimulează producerea de PCR în ficat. Mai mult, TNF- $\alpha$  și IL-6, secretate de celulele adipoase, sinteza hepatică de PCR au fost asociate cu obezitate și alți factori de risc cardiovasculari [34]. În cercetarea noastră copiii cu SM au avut valorile PCR hs ( $2,91 \pm 0,561$  vs  $0,23 \pm 0,013$  pg/ml) și TNF  $\alpha$  ( $8,80 \pm 0,47$  vs  $3,12 \pm 0,10$  mg/pl) mai înalte față de lotul martor. Totodată, PCRhs în cercetarea noastră s-a corelat pozitiv, semnificativ statistic cu LDL-C ( $r=+0,53$ ;  $p<0,01$ ) și IL6 ( $r=+0,64$ ;  $p<0,01$ ) [35].

Prin urmare depistarea factorilor de risc cardiometabolici

(hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat) trebuie efectuată la toți copiii cu obezitate, pentru a se interveni cât mai precoce. Grupul de experți NHLBI recomandă screeningul profilului lipidic pentru toți copiii  $\geq 2$  ani cu IMC  $\geq$  la 85th [38]. *American Diabetes Association* recomandă screeningul pentru diabetul de tip 2 la tineri cu exces de greutate / obezitate și care au cel puțin 2 factori de risc suplimentari [39].

Modificarea regimului alimentar și a stilului de viață constituie coloana vertebrală (o piatră de temelie) a managementului obezității. Efectul pozitiv al pierderii în greutate asupra îmbunătățirii factorilor de risc cardiometabolici a fost demonstrat în mai multe studii randomizate controlate. Într-o cercetare, o scădere în greutate de  $\sim 1\text{kg}/\text{m}^2$  a IMC cu un regim intens de modificare a comportamentului, a redus glucoza peste 2 ore la 42% din tineri, față de 7% după standardul de îngrijire [36]. O altă meta-analiză a 133 de studii randomizate controlate la tineri, a evidențiat că pierderea în greutate modestă (5-7% din greutatea corporală inițială) a fost suficientă pentru a îmbunătăți profilul lipidic și tensiunea arterială sistolică și pot ajuta la prevenirea sau întârzierea apariției viitoarelor boli cardiovasculare adulte [37]. Cât privește tratamentul medicamentos al obezității, Ghidul de practică clinică al Societății Endocrine (*Endocrine Society Clinical Practice Guidelines*) din 2017 recomandă farmacoterapia pentru copii după ce un program formal de modificare intensă a stilului de viață nu a reușit să limiteze creșterea în greutate sau să amelioreze comorbiditățile. În plus, modificarea stilului de viață, trebuie continuată în paralel cu farmacoterapia [5]. Orlistat, un inhibitor al lipazei, este singurul medicament pentru pierderea în greutate aprobat de FDA (*US Food and Drug Administration*) pentru copii cu vârsta peste 12 ani care sunt supraponderali / obezi [6]. În unele cercetări orlistatul a fost asociat cu o îmbunătățire modestă a tensiunii arteriale, dar efectul său cumulativ asupra reducerii bolii cardiometabolice rămâne de elucidat. Totodată, în ciuda beneficiilor medicației, modificarea stilului de viață trebuie susținută pe parcursul tratamentului [7]. Deși la moment este prematur de a se face niște concluzii certe din cauza numărului mic de copii incluși în cercetare, precum și din cauza neomogenizării loturilor, noi am obținut la intervalul de 8 săptămâni de medicație o scădere evidentă a greutății corporale ( $M=-6,61$ ,  $m\pm 1,70$ ;  $p<0,01$ ; IMC ( $M=-2,38$ ,  $m\pm 0,64$ ;  $p<0,01$ ; CA ( $M=-4,88$ ,  $m\pm 0,82$ ;  $p<0,001$ ) și valorilor TAS ( $M=-11,46$ ,  $m\pm 2,24$ ;  $p<0,001$ ) la toți copiii incluși în cercetare, indiferent de medicația administrată, însă cele mai importante s-au obținut în lotul III al cercetării – la copiii care au primit tratament nonfarmacologic, inhibitorii lipazei gastrointestinale și IECA, deși semnificație statistică s-a obținut numai pentru valorile TAS.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a optimiza abordările clinice pentru prevenirea, screeningul și tratamentul farmacologic al problemelor de greutate pediatrică.

**Limitările de etapă ale studiului.** Numărul mic de pacienți incluși în studiu la etapa dată, precum și neomogenitatea numerică a copiilor din loturile de cercetare. Cercetarea continuă.

### Concluzii

- În primul an al cercetării au întrunit criteriile pentru SM, definit după IDF (2007) - 24 de copii, care au avut vârsta medie de  $14 \pm 0,5$  ani, dintre care 16 (66,7%) au avut vârsta 10-16 ani, iar 8 (33,3%) - 16-18 ani. Raportul de gen a fost de 1/1
- Dintre componentele SM a predominat în 66,7% de cazuri hipertrigliceridemia, în a câte 62,5% de cazuri - hipo HDL-C și majorarea glicemiei a jeun, iar HTA s-a înregistrat în 54% de cazuri
- Majoritatea copiilor sunt sedentari sau moderat sedentari, au o cultură alimentară precară și o anamneză heredo-colaterală agravată prin obezitate și HTA.
- Atât insulina serică, cât și indicele HOMA IR s-au atestat mai mari la copiii cu SM, față de lotul martor. Corelația pozitivă, semnificativ statistică, a insulinei serice cu indicele HOMA IR ( $r=+0,97$ ;  $p<0,01$ ), IMC ( $r=+0,56$ ;  $p<0,01$ ), CA ( $r=+0,48$ ;  $p<0,05$ ), leptina serică ( $r=+0,68$ ;  $p<0,01$ ) și TAS ( $r=+0,42$ ;  $p<0,05$ ) - sugerează că hiperinsulinemia/insulinorezistența la copiii supraponderali/obezi joacă un rol important în realizarea SM.
- Hipoadiponectinemia, hiperleptinemia și creșterea serică a valorilor PCRhs și TNF $\alpha$  sugerează că aceste adipokine/citokine contribuie la realizarea unei inflamații subclinice la copiii cu SM și, totodată, pot servi drept biomarkeri ai SM.
- În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale poate contribui la scăderea gradului de obezitate și, respectiv, a HTA.

### LITERATURA

1. Helen H. Wang, Dong Ki Lee, Min Liu, Piero Portincasa, David Q.-H. Wang. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(3):189-230
2. Rashmi Ranjan Das, Manaswini Mangaraj, Sandeep Kumar Panigrahi, Amit Kumar Satapathy, Samarendra Mahapatro, Partha Sarathi Ray. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Schoolchildren From a Developing Country. *Front Nutr.* 2020;7:31.
3. Genser L, Casella Mariolo JR, Castagneto-Gissey L, Panagiotopoulos S, Rubino F. Obesity, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome: pathophysiologic relationships and guidelines for surgical intervention. *Surg Clin North Am.* 2016;96:681-701.
4. Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, et al. Sedentary behavior

- and cardiovascular morbidity and mortality: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e262-79.
5. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3):709-757.
  6. Ozkan B, Bereket A, Turan S, Keskin S. Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(12):738-741.
  7. Yu CC, Li AM, Chan KO, et al. Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: a randomised trial. *Journal of paediatrics and child health.* 2013; 49(11):969-975.
  8. Prateek Kumar Panda. Metabolic Syndrome in children: definition, risk factors, prevention and management-a brief overview. *Pediatric Oncall Journal.* 2019; 16(3): 67-72.
  9. Gebremedhin S. Prevalence and differentials of overweight and obesity in preschool children in SubSaharan Africa. *BMJ Open.* 2015;5:e009005.
  10. Tchoubi S, Sobngwi-Tambekou J, Noubiap JN, Asangbeh SL, Nkoum BA, Sobngwi E. Prevalence and risk factors of overweight and obesity among children aged 6-59 months in Cameroon: 20 a multistage, stratified cluster sampling Nationwide survey. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143215.
  11. Stephanie T. Chung, Anthony U. Onuzuruike, Sheela N. Magge. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1411(1): 166-183.
  12. Mathai S, Derraik JG, Cutfield WS, et al. Increased adiposity in adults born preterm and their children. *PLoS One.* 2013; 8(11):e81840.
  13. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, Marcos MV, Diaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(6):2079-2083.
  14. Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3):925-928.
  15. Simeon-Pierre Choukem, Joel Noutakdie Tochie, Aurelie T. Sibetcheu, Jobert Richie Nansseu, Julian P. Hamilton-Shield. Overweight/obesity and associated cardiovascular risk factors in sub-Saharan African children and adolescents: a scoping review. *International Journal of Pediatric Endocrinology.* 2020; 2020:6. <https://doi.org/10.1186/s13633-020-0076-7>
  16. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics.* 2012;129:557-570.
  17. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Donà S, Negri C. Metabolic effects of exercise. *Front Horm Res.* 2016;47:44-57. doi: 10.1159/000445156
  18. Elena Fornari and Claudio Maffei. Treatment

- of Metabolic Syndrome in Children. *Frontiers in Endocrinology*. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 702.
19. Escalante Y, Saavedra JM, García-Hermoso A, Domínguez AM. Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review. *Prev Med*. 2012;54:293–301. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.02.006
  20. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2396–406. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.030
  21. Stoner L, Rowlands D, Morrison A, Credeur D, Hamlin M, Gaffney K, et al. Efficacy of exercise intervention for weight loss in overweight and obese adolescents: meta-analysis and implications. *Sports Med*. 2016;46:1737–51. doi: 10.1007/s40279-016-0537-6.
  22. G. Raghuv eer, D.A. White, L.L. Hayman, et al., Cardiovascular consequences of childhood secondhand tobacco smoke exposure: prevailing evidence, burden, and racial and socioeconomic disparities: a scientific statement from the American heart association, *Circulation*. 2016;134(16):e336-e359.
  23. E. Larqué, I. Labayen, C.-E. Flodmark, et al., From conception to infancy — early risk factors for childhood obesity, *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(8):456-478.
  24. B. Xi, Y. Liang, Y. Liu, 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, *the Lancet Global Health*. 2016;4(11):e795-e805
  25. World Health Organization Western Pacific Region and University of Waterloo, ITC Project, Smoke-free Policies in China: Evidence of Effectiveness and Implications for Action, World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila, 2015.
  26. W.B. Lau, K. Ohashi, Y. Wang, et al., Role of adipokines in cardiovascular disease, *Circ J*. 2017;81(7):920-928.
  27. L. Scheja, J. Heeren, The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease, *Nat. Rev. Endocrinol*. 2019;15(9), 507–524.
  28. G. Nagel, F.J. Arnold, M. Wilhelm, et al., Environmental tobacco smoke and cardiometabolic risk in young children: results from a survey in south-west Germany, *Eur. Heart J*. 2009;15:1885–1893.
  29. Yu Li, Dongmei Wang, Yuhan Wang, Yanglu Zhao, Lanwen Han, Ling Zhong, Qian Zhang, John R. Speakman, Ming Li, Shan Gao. Impact of parental smoking on adipokine profiles and cardiometabolic risk factors in Chinese children. *Atherosclerosis*, 2020;301; 23–29
  30. Victoria Higgins, Khosrow Adeli. Pediatric Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *eJIFCC2017Vol28No1pp025-042*.
  31. Madeira I, Bordallo MA, Rodrigues NC, Carvalho C, Gazolla F, Collett-Solberg P, et al. Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(1):7-13
  32. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Nanri H, Ohtsu T, Hoshino H, et al. Abdominal obesity and serum adiponectin complexes among population-based elementary school children in Japan: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2014,14:81.
  33. Shafiee G, Ahadi Z, Qorbani M, Kelishadi R, Ziauddin H, Larijani B, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:89.
  34. Hanane Ghomari-Boukhatem, Assia Bouchouicha, Khedidja Mekki, Karima Chenni, Mohamed Belhadj, Malika Bouchenak. Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents. *Arch Med Sci*. 2017; 13(1): 46–52.
  35. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(3):709–757.
  36. Savoye M, Caprio S, Dziura J, et al. Reversal of early abnormalities in glucose metabolism in obese youth: results of an intensive lifestyle randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2014; 37(2):317–324.
  37. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):763–775.
  38. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, National Heart L, Blood I. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–256.
  39. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(Suppl 1):S11–S24.