

SINDROMUL METABOLIC ȘI MICROBIOTA INTESTINALĂ LA COPII

Doina BIVOL, Felicia GHEORGHIȚĂ, Ana ATCACI
 Conducător științific: **Neli MĂTRĂGUNĂ**
 IMSP SCMC Valentin Ignatenco
 IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).05)

Rezumat

Prevalența sindromului metabolic este în continuă creștere în rândul subiecților pediatrici, iar studiile cele mai recente sugerează că există o posibilă relație între microbiomul intestinal și acest sindrom. A fost realizată analiza bibliografică a literaturii științifice referitor la corelația dintre sindromul metabolic la copii și microbiota intestinală publicate în ultimii 5 ani, utilizând portalele de căutare ScienceDirect, Pubmed, Library Genesis, Medscape. Schimbările în procesul de maturare microbială intestinală umană încep în momentul concepției, iar principalii factori predispozanți sunt: dieta mamei, obezitatea ei, nașterea vaginală sau cezariană, tipul de alimentație a sugarului, medicamentele utilizate. Cele mai importante 2 familii din tractul gastrointestinal sunt Firmicutes și Bacteroidetes, care reprezintă 90% din microbiota intestinală, responsabile, prin capacitatea lor de a produce anumite substanțe chimice, cu potențial de perturbare a activităților metabolice: obezitatea infantilă, rezistența la insulină, metabolism anormal al glucozei, tensiunea arterială crescută, dislipidemie, inflamație și funcționarea vasculară compromisă. Microbiota intestinală la copii s-a dovedit a fi mai flexibilă la schimbările derivate din factorii materni și dobândiți. Bacteriile cheie în dezvoltarea obezității la copii fac parte din încrengătura Firmicutes și Bacteroidetes, pe când Bifidobacterium și abundența de Lactobacillus paracasei a fost corelată negativ cu obezitatea. Au fost demonstrate și asocierea dintre hipertensiune arterială și diabet zaharat cu microbiota intestinală, ceea ce reprezintă o altă latură a sindromului metabolic. Modificările vizate de microbiotă: tratamentul medicamentos, module cu probiotice și dieta s-au dovedit a fi utile în gestionarea acestei patologii la copii.

Cuvinte-cheie: microbiota, sindrom metabolic, obezitate, copii

Summary

Metabolic syndrome and intestinal microbiota in children

The prevalence of metabolic syndrome is constantly increasing among pediatric subjects, and the most recent studies suggest that there is a possible relationship between the gut microbiome and this syndrome. The bibliographic analysis of the scientific literature regarding the correlation between the metabolic syndrome in children and the intestinal microbiota published in the last 5 years was carried out, using the search portals Scienccedirect, Pubmed, Library Genesis, Medscape. Changes in the process of human intestinal microbial maturation begin at the moment of conception, and the main predisposing factors are: the mother's diet, her obesity, vaginal or cesarean delivery, the type of infant nutrition, the drugs used. The 2 most important families in the gastrointestinal tract are Firmicutes and Bacteroidetes, which represent 90% of the intestinal microbiota, responsible, through their ability to produce certain chemicals,

with the potential to disrupt metabolic activities: childhood obesity, insulin resistance, abnormal metabolism of glucose, elevated BP, dyslipidemia, inflammation, and compromised vascular function. The gut microbiota in children has been shown to be more flexible to changes derived from maternal and acquired factors. The key bacteria in the development of obesity in children are part of the Firmicutes and Bacteroidetes families, while Bifidobacterium and the abundance of Lactobacillus paracasei was negatively correlated with obesity. The association between high blood pressure and diabetes with the intestinal microbiota has also been demonstrated, which represents another side of the metabolic syndrome. Targeted microbiota modifications: drug treatment, modulation with probiotics and diet are useful in conducting this pathology in children.

Keywords: microbiota, metabolic syndrome, obesity, children

Резюме

Метаболический синдром и кишечная микробиота у детей

Распространенность метаболического синдрома среди детей постоянно растет, и самые последние исследования показывают, что существует возможная связь между микробиотой кишечника и этим синдромом. Проведен библиографический анализ научной литературы по вопросам корреляции метаболического синдрома у детей с микробиотой кишечника, опубликованной за последние 5 лет, с использованием поисковых порталов Scienccedirect, Pubmed, Library Genesis, Medscape. Изменения в процессе созревания микробов кишечника человека начинаются с момента зачатия, а основными predisposing факторами являются: режим питания матери, ее ожирение, вагинальные или кесарево сечения, тип питания ребенка, применяемые препараты. Двумя наиболее важными семействами в желудочно-кишечном тракте являются Firmicutes и Bacteroidetes, которые составляют 90% кишечной микробиоты и, благодаря своей способности вырабатывать определенные химические вещества, ответственны за нарушение метаболической активности детского ожирения, резистентность к инсулину, аномальному метаболизму глюкозы, повышенному АД, дислипидемии, воспалению и нарушению сосудистой функции. Было показано, что микробиота кишечника у детей более гибка к изменениям, вызванным материнскими и приобретенными факторами. Ключевые бактерии в развитии ожирения у детей относятся к семействам Firmicutes и Bacteroidetes, тогда как бифидобактерии и обилие Lactobacillus paracasei отрицательно коррелируют с ожирением. Также была продемонстрирована

связь высокого артериального давления и диабета с микробиотой кишечника, что представляет собой другую сторону метаболического синдрома. Целевые модификации микробиоты: медикаментозное лечение, модуляция пробиотиками и диета оказались полезными в лечении этой патологии у детей.

Ключевые слова: микробиота, метаболический синдром, ожирение, дети

Introducere

Sindromul metabolic este o afecțiune dobândită caracterizată prin posesia a cel puțin trei dintre următoarele anomalii cardio-metabolice: hipertensiune arterială, adipozitate centrală crescută, hiperglicemie, niveluri ridicate de trigliceride și scăderea colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare [14]. Fiziopatologia sa este rezultatul predispoziției genetice, al contextului demografic și al factorilor stilului de viață, cum ar fi sedentarismul și dietele bogate în carbohidrați rafinați, zaharuri și grăsimi. Microbiota intestinală este modelată de mai mulți factori: dieta, tratamentele medicamentoase și regiunea geografică. Anterior, se credea că genetica gazdei afectează microbiota intestinală, dar acest lucru rămâne neclar, deoarece nu au fost raportate asocieri semnificative, comparativ cu dependența factorilor de mediu [1].

În prezent, prevalența sindromului metabolic la copii și adolescenți a crescut și a câștigat relevanță globală, deoarece s-a dovedit a fi asociată de apariția unor boli importante, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 și bolile cardiovasculare [23]. Actualmente, intervențiile bazate pe microbiom câștigă popularitate pentru a trata și a preveni tulburările metabolice, deoarece studiile la șoareci sugerează că există o posibilă relație între microbiomul intestinal și sindromul metabolic, iar cercetările la oameni au relevat descoperiri cu privire la interacțiunile microbiota intestinală-gazdă. Cea mai mare parte a fost efectuată în principal la adulți, din cauza constrângerilor din considerente etice și practice sau a dificultăților în obținerea de probe de la subiecți pediatrici, deși microbiota intestinală la copii s-a dovedit a fi mai flexibilă la schimbările derivate din factorii de mediu [1]. În pofida faptului că anterior se credea că stabilizarea diversității microbiene intestinale a avut loc după vârsta de 3 ani, studiile ne sugerează studierea microbiotei intestinale și la copii de vârstă fragedă [1].

Sunt studii care demonstrează faptul că vârsta poate să afecteze comunitățile microbiene intestinale. Studiile efectuate pe subiecți japonezi sănătoși cu diferite vârste au ajutat la clasificarea acestora în două grupuri: microbiota intestinală la adulți și copii/bătrâni [20]. La copii, studiile au arătat că procesul de maturare microbiană intestinală încă avea loc,

deoarece grupele de alfa-diversitate și abundență ale unor genuri aparținând *Lachnospiraceae*, *Bacteroides* și *Bifidobacterium* s-au schimbat în funcție de vârstă. Ținând cont de perioadele copilăriei, în procesul de dezvoltare se afectează compoziția microbiană intestinală [20].

Există patru familii bacteriene predominante în corpul uman [3]. În primul rând, încrengătura *Firmicutes* are în componența sa clasele *Bacili* și *Clostridia*, care sunt organisme gram-pozitive cu fiziologie diversă (anaerobă, aerobă) și includ bacterii comensale și benefice: *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* și *Faecalibacterium*. Urmează familia *Bacteroidetes* care este formată din clasa *Bacteroidetes* cu organisme gram-negative larg distribuite în mediu (adică solul, apa de mare și intestinalele animalelor). Exemplele sunt: *Bacteroides* și *Prevotella* [13]. În al treilea rând, familia *Proteobacteria* este formată din clasele *Gammaproteobacteria* și *Betaproteobacteria*, cu organisme gram-negative care posedă o mare varietate de potențiali agenți patogeni: *Escherichia* și *Pseudomonas*. Familia *Actinobacteria* este formată din clasa *Actinobacteria*, cu organisme gram-pozitive cu morfologie diversă: *Bifidobacterium*, *Streptomyces* și *Nocardia* [3].

Schimbările în procesul de maturare microbiană intestinală umană încep în momentul concepției. Modul de naștere și alimentația sugarului tind să afecteze colonizarea intestinală, confirmând faptul că microbiota intestinală maternă este importantă pentru un nou-născut. Au fost efectuate studii exhaustive pentru a caracteriza microbiota intestinală umană la indivizi de la 0 la 3 ani și la vârsta adultă, dar nu și la copiii de la 3 la 18 ani din cauza dificultăților de obținere a probelor sau a problemelor etice [8].

Scopul cercetării

Studierea corelației între sindromul metabolic și microbiota intestinală la copii, pentru a sublinia impactul nemijlocit al florei bacteriene intestinale asupra dezvoltării obezității, hipertensiunii arteriale, hiperglicemiei, nivelurilor ridicate de trigliceride și scăderii colesterolului cu lipoproteine cu densitate mare în rândul populației pediatrice.

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului specificat, a fost efectuată căutarea inițială a literaturii științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date *Sciondirect*, *Pubmed*, *Library Genesis*, *Medscape*. Criteriile de selectare a articolelor au inclus cuvintele-cheie: *sindrom metabolic*, *microbiota intestinală*, *obezitate*, *hipertensiune arterială*, *copii*.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în special pe perioada 2015-2024, cu prevalență în ultimii 5 ani. Au fost selectate 33 articole originale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane despre corelația sindromului metabolic la copil și microbiota intestinală pediatrică.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale simbiozei sindrom metabolic și microbiota intestinală la copii.

Rezultate și discuții

Principalii factori predispozanți în generarea relației de simbioză între microbiota intestinală și sindromul metabolic sunt: dieta mamei, obezitatea maternă, nașterea vaginală sau cezariană, tipul de alimentație a sugarului, medicamentele utilizate. Microbii vaginali și din fecalele materne reprezintă prima și cea mai numeroasă sursă de bacterii la care este expus copilul. Întrucât bacteriile vaginale nu colonizează în mod persistent intestinul sugarului, microbiota intestinală maternă este principala sursă de colonizare la sugarii născuți vaginal [9].

Obezitatea maternă ar putea introduce modificări în microbiota timpurie a copilului prin cel puțin două mecanisme. Microbiota asociată obezității materne are ca rezultat efecte intergeneraționale și dezvoltarea tulburărilor metabolice, în primul rând prin transferul vertical al acesteia [22]. În timp ce obiceiurile alimentare din cadrul familiei, precum și factorii genetici și epigenetici sunt cunoscuți că contribuie la obezitatea transgenerațională, transmiterea maternă a unei microbiote intestinale alterate a fost atribuită ca un mecanism potențial în obezitatea descendenților. În mod interesant, două studii au raportat că microbiota intestinală la sugarii născuți din mame obeze a avut o proporție redusă de *Proteobacterii* [7,14] care sunt în mod normal abundente în primele săptămâni de viață [6]. În al doilea rând, excesul de greutate și obezitatea maternă este un factor de risc principal pentru nașterea prin cezariană [1, 6], care modifică dezvoltarea timpurie a microbiotei. S-a raportat că nou-născuții născuți prin cezariană de mame supra-ponderale au un risc mai mare de suprapondera la un an în comparație cu sugarii născuți pe cale vaginală, subliniind importanța colonizării microbiene a nou-născutului și efectele prioritare în determinarea ulterioară a microbiotei [6].

Dieta echilibrată în perioada preconcepțională este esențială pentru sănătatea pe termen lung a copilului, iar influențele asupra microbiotei intestinale

sunt un mecanism important prin care aceste efecte se manifestă. Garcia-Mantrana și colab. au raportat că microbiota maternă asociată cu un model alimentar matern specific (aport mai mic de fibre și acizi grași omega-3 și aport mai mare de proteine animale și grăsimi saturate) împreună cu alți factori perinatali au modelat microbiota intestinală neonatală care poate predisune sugarii la supraponderalitate în primele 18 luni de viață [11]. Un studiu recent a constatat că consumul matern de băuturi îndulcite artificial în timpul sarcinii a fost asociat cu epuizarea *Bacteroides spp.* în microbiota intestinală a sugarului, precum și niveluri crescute de succinat urinar care s-au corelat cu greutatea sugarului [6,11]. Expunerea la dieta maternă bogată în grăsimi, asociată cu niveluri crescute de trigliceride intrahepatice la descendenți în modelele experimentale, a modificat microbiota intestinală neonatală la om. Până în prezent, majoritatea intervențiilor alimentare la femeile la vârstă fertilă, care vizează îmbunătățirea sănătății mamei, nu au luat în considerare modificările induse de dietă în microbiota intestinală maternă care ar putea influența pozitiv sau negativ rezultatele metabolice la copii. De exemplu, o dietă cu conținut scăzut de energie utilizată pentru pierderea în greutate înainte de concepție [6] este frecvent legată de reducerea numărului de *Bifidobacterium* din cauza cantității insuficiente de fibre alimentare și amidon. Nu se știe dacă abundența redusă de *Bifidobacterium* s-ar imprima în microbiota intestinală a nou-născuților și ar media potențialele consecințe metabolice mai târziu în viață [1, 6].

Modul în care naște femeia este unul dintre cei mai importanți contributory la crearea microbiotei sugarului. Primele bacterii care populează intestinul copiilor născuți în mod natural provin în principal de la mamă pe cale fecal-orală [1, 6]. Există studii metagenomice care documentează perturbarea transmiterii microbiotei de la mamă la nou-născut la sugarii născuți prin cezariană. La bebelușii născuți prin cezariană, bacteriile din mediul spitalicesc colonizează intestinul și sunt treptat înlocuite cu bacterii mai bine adaptate la mediul intestinal [21]. Ca urmare, asamblarea și dinamica bacteriilor intestinale la bebelușii cu cezariană diferă apreciabil de cele la cei născuți vaginal și se caracterizează prin lipsa sau scăderea *Bacteroidetes*, scăderea *Bifidobacteriilor* și creșterea respectivă a *Proteobacteria* [10]. Unele studii au raportat că această amprentă durează până la 18 luni [9]. Au fost observate diferențe subtile la sugarii născuți prin cezariană electivă (fără travaliu) față de cezariana de urgență (travaliu), care sunt atribuite lipsei de răspuns imun în cavitatea uterină indusă în mod normal de travaliu [18].

După naștere, alăptarea devine unul dintre cei mai importanți factori ai colonizării microbiene intestinale ale sugarilor. Există diferențe în compoziția microbiotei intestinale între sugarii alăptați și cei hrăniți cu lapte praf. Laptele uman este un modulator natural al compoziției microbiene intestinale datorită proprietăților prebiotice ale oligozaharidelor, imunoglobulinelor și compușilor săi antimicrobieni. Aceste componente selectează anumite bacterii benefice și acționează ca o sursă potențială de inocul microbian, având un rol esențial în creșterea și dezvoltarea sugarilor [16]. Hrănirea cu lapte praf a indus modificări ale microbiotei intestinale (diversitate mai mare a microbiotei și abundență relativă crescută de *Lachnospiraceae*) și a crescut riscul de exces de greutate la un an [6]. Hrănirea complementară timpurie este un factor de risc pentru obezitatea infantilă.

Expunerea timpurie la antibiotice este bine cunoscută pentru perturbarea homeostaziei microbiotei intestinale, dând naștere la proporții crescute de *Proteobacterii* și micșorate de *Bifidobacterium* în microbiota intestinală a sugarului [1, 6]. Utilizarea antibioticelor în copilărie crește riscul de supraponderalitate și obezitate în copilărie în funcție de sex și de momentul expunerii [6]. Într-o cohortă finlandeză mare de copii sănătoși, expunerea la antibiotice înainte de vârsta de șase luni, sau în mod repetat în timpul copilăriei, a fost asociată cu creșterea masei corporale la vârsta de 24 de luni [6].

Un singur curs de amoxicilină, cel mai frecvent utilizat antibiotic la nou-născuți, a influențat profund maturizarea microbiotei intestinale timpurii la sugarii de două până la trei luni spre niveluri mai scăzute de *Bifidobacterii* și un număr crescut de *Clostridii* [13].

La copiii mai mari (cu vârsta între doi și șapte ani), expunerea la macrolide are un impact semnificativ asupra microbiotei intestinale, reducând în special bacteriile producătoare de hidrolază de săruri biliare, inclusiv *Bifidobacteriile*. Modificările au fost legate de creșterea masei corporale prin metabolismul alterat al acizilor biliari [6]. Uzan-Yulzari și colab. a raportat că expunerea la antibiotice neonatale a fost asociată cu o creștere redusă în primii șase ani de viață, în special la băieți, în timp ce utilizarea antibioticelor după perioada neonatală a fost asociată cu creșterea excesivă în greutate în copilărie la ambele sexe [1,6]. Aceste efecte au fost probabil mediate în special de diversitatea scăzută a *Bifidobacteriilor*, care au rămas detectabile chiar și la 24 de luni după expunere [6]. În mod alarmant, expunerea la antibiotice în timpul perioadei de alăptare poate elimina efectele metabolice benefice ale alăptării prin modificarea microbiotei intestinale [6].

Dovezile din studiile anterioare, în principal în modele experimentale, sugerează că microbiota intestinală contribuie la boli metabolice prin mai

multe mecanisme, inclusiv creșterea recoltei de energie și stocarea grăsimilor, reglarea metabolismului lipidelor și glucozei, funcția de barieră intestinală, inducerea inflamației de grad scăzut și într-o măsură mai mică controlul sațietății mediat de hormonii intestinali, precum și interacțiunile cu genetica gazdei [6]. Microbiota intestinală influențează asupra profilului metabolic al aminoacizilor și al derivaților acestora în gazdă, contribuind astfel la patogenia sintezei excesive de lipide. Liu și colab. au identificat asocieri între modificările microbiotei intestinale, aminoacizii circulanți și obezitate [32]. Ei au stabilit că abundența *Bacteroides thetaiotaomicron*, o bacterie care fermenta glutamatul, a fost redusă semnificativ la persoanele obeze și a prezentat o corelație inversă cu concentrația glutamatului seric. Concentrația crescută de glutamat seric contribuie la creșterea substanțială în greutate, la creșterea sintezei lipidelor și la modificări ale compoziției corporale [32]. Aceste mecanisme, atribuite în principal acțiunilor lipopolizaharidelor, acizilor grași cu lanț scurt și acizilor biliari, pot funcționa în paralel sau sinergic pentru a modifica fiziologia la copil. Alte studii au identificat alți metaboliți dependenți de microbiotă care joacă un rol în bolile metabolice mediate de căi proinflamatorii. Printre ei se numără: metabolitul de histidină, propionat de imidazol și succinat [26].

Microbiota intestinală influențează genele gazdei legate de stocarea și consumul de energie, contribuind la depozitarea grăsimilor. Aceasta poate afecta apetitul și sațietatea prin activarea nervului vagal sau a mecanismelor imuno-neuroendocrine, promovează metabolismul acidului biliar și reglează trigliceridele hepatice și homeostazia glucozei prin receptorul farnesoid X [30]. De asemenea, inhibă expresia genei FIAF, crescând activitatea lipoprotein lipazei, ceea ce duce la stocarea lipidelor în țesutul adipos [30].

Predominanța unui mediu hipoxic datorită prezenței bacteriilor strict anaerobe și a producătorilor de acizi grași cu lanț scurt a fost asociată cu o stare sănătoasă, promovând homeostazia imună, păstrând integritatea barierei intestinale și, potențial, fiind implicată în buna funcționare a organelor-cheie și țesuturi care sunt relevante în debutul sindromului metabolic. Pierderea mediului hipoxic din cauza prezenței crescute a comunităților bacteriene anaerobe facultative a fost legată de disbioza intestinală, permeabilitate intestinală crescută și declanșarea activității proinflamatorii, provocând potențial un impact negativ asupra funcționalității organelor și țesuturilor-cheie care sunt implicați în dezvoltarea sindromului metabolic [27].

Bacteriile intestinale prin capacitatea lor de a produce anumite substanțe chimice cauzează efecte

pozitive sau negative asupra sănătății cu potențial de perturbare a activităților metabolice.

Familia *Firmicutes*, dar și familiile din *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Thermotogae* și *Spirochete* sunt principalii producători de acizi grași cu lanț scurt, iar *Bifidobacterium* și *Lactobacillus* cu ajutorul hrănirii încrucișate cu bacterii comensale producătoare de lactat și acetat, cum ar fi *Faecalibacterium*, *Eubacterium* și *Roseburia* sunt producători de butirat. Butiratul la rândul său este cel mai des folosit de colonocite pentru sursa de energie. De asemenea, acizii grași sunt implicați în protecția împotriva agenților patogeni, cu rol asupra sistemului imunitar și scad nivelul de citokine proinflamatorii [6]. Astfel, abundența mai scăzută a producătorilor de acizi grași cu lanț scurt și creșterea anaerobilor facultativi pot fi o caracteristică potențială a disbiozei intestinale. Când au loc modificări microbiene intestinale, are loc activarea sistemului imunitar intestinal. O scădere a producătorilor de acizi grași promovează preferința microbiană a intestinului pentru substraturi mai puțin favorabile (adică mucine sau proteine dietetice și endogene), determinând o creștere a permeabilității intestinale și scăderea secreției de mucus protector, permițând translocarea bacteriilor și metaboliților nocivi în fluxul sanguin [6, 26]. Nivelurile crescute de bacterii flagelate, cum ar fi comunitățile aparținând γ -*Proteobacterii* (adică tulpinile patobionte mobile de *E. coli*) și *Firmicutes*, au fost corelate cu mai multe boli inflamatorii în care este implicat sindromul metabolic, deoarece acestea reglează expresia genelor legate de motilitate, care stimulează intestinul. *Proteobacterii* unice (în principal din *Escherichia*, *Citrobacter* și *Enterobacter*) au fost detectate la subiecții prediabetici [32]. De asemenea, mai multe specii din încrengătura *Firmicutes* au fost implicate în sinteza de hidrogen, iar producția de sulfură de hidrogen în tractul gastrointestinal este legată de homeostazia tensiunii arteriale și oferă efecte cardioprotectoare. O concentrație mai mare de sulfură de hidrogen este relevantă pentru ficat și țesutul adipos, deoarece s-a demonstrat că promovează reglarea sensibilității la insulină, stimulează gluconeogeneza hepatică și glicogenoliza, inhibă utilizarea glucozei și depozitarea glicogenului și reglează lipoliza, inflamația și producția de adipokine [5].

În timp ce tulburările timpurii ale microbiotei par a fi tranzitorii și revin în mare parte la normal după ablactare, perturbările temporare ale ecosistemului în timpul perioadei sensibile de dezvoltare pot crește în continuare înclinația către dereglarea metabolică ulterioară, așa cum s-a demonstrat în modelele experimentale [27]. Zece studii prospective au examinat legătura dintre microbiota intestinală timpurie și dezvoltarea ulterioară a adipozității la

aceiași subiecți. Aceste studii au arătat faptul că o abundență relativă mai scăzută a *Bifidobacteriilor* în copilăria timpurie este asociată cu excesul de greutate și obezitatea la copii [4, 27]. Caracteristicile microbiotei se asociază cu adipozitatea copilului încă din meconiu, adică cel mai timpuriu scaun [12]. În timp ce aceste constatări implică faptul că modificările microbiotei intestinale sunt detectabile mult mai devreme decât manifestarea obezității, sunt necesare studii de cohortă prospective pe termen lung, precum și studii controlate randomizate pentru a determina dacă caracteristicile microbiotei la sugar contribuie ocazional la patogenizarea excesului de greutate și a obezității în copilărie [27].

Un studiu prezentat la Congresul European pentru Obezitate (ECO) 2023 arată că microbiota intestinală, inclusiv tipul și diversitatea speciilor, la copii este asociată cu un indice de masă corporală (IMC) mai mare la vârsta de 5 ani [4]. Studiul a demonstrat că microbiota observată într-un fenotip de obezitate la adulți este deja prezentă în copilăria timpurie, sugerând că microbiota intestinală este mai degrabă o cauză decât o consecință a unui fenotip de obezitate. Diferențe de microbiotă sunt observate înainte de apariția obezității evidente și a complicațiilor metabolice [4].

Obezitatea infantilă este asociată cu rezistența la insulină, metabolism anormal al glucozei, tensiune arterială crescută, dislipidemie, inflamație și funcționarea vasculară compromisă, toate fiind componentele sindromului metabolic. Obezitatea în copilărie este un predictor puternic al obezității ulterioare, rezistenței la insulină și dislipidemiei la vârsta adultă, iar creșterea în greutate peste creșterea normală în timpul copilăriei este, de asemenea, un factor determinant al riscului cardiovascular la adulți [27].

Cele mai importante 2 încrengături din tractul gastrointestinal sunt *Firmicutes* și *Bacteroidetes*, care reprezintă 90% din microbiota intestinală. Bacteriile *Firmicutes* sunt gram-pozitive și joacă un rol-cheie în nutriția și metabolismul gazdei prin sinteza acizilor grași cu lanț scurt. Prin produsele lor metabolice, acestea sunt conectate indirect cu alte țesuturi și organe și reglează foamea și sațietatea [25]. În schimb, bacteriile *Bacteroidetes* sunt gram-negative și asociate cu imunomodularea. Raportul *Firmicutes* / *Bacteroidetes* joacă un rol important în menținerea homeostaziei intestinale [25]. Ley și colab. a raportat că proporțiile relative de *Bacteroidetes* sunt scăzute la persoanele obeze față de persoanele slabe. Un review sistematic raportat recent a arătat că majoritatea studiilor au susținut această relație [15].

Studiile de până acum au indicat că obezitatea poate fi asociată cu schimbări ale bacteriilor intestinale la nivel de familie. Cu toate acestea,

există discrepanțe în direcționalitatea și relevanța raportului *Firmicutes/Bacteroidetes* în obezitate [15]. Schimbările raportate la nivel de filum nu surprind complet modificările compoziționale ale microbiotei intestinale asociate cu obezitatea. Prin urmare, multe studii au încercat să identifice bacteriile-cheie la niveluri taxonomice inferioare (familie, gen și specii) [15].

Cea mai frecventă constatare a compoziției microbiotei intestinale a fost o reducere a microbiilor producători de butirat și o creștere a agenților patogeni oportuniști. Constatările consecvente ale microbiotei au arătat reduceri ale abundenței familiilor *Rikenellaceae* și *Christensenellaceae*, precum și o scădere a abundenței genurilor *Bifidobacterium*, *Oscillospira* și *Akkermansia* [10]. *Akkermansia muciniphila* este o bacterie benefică cunoscută în obezitate și tulburări metabolice asociate [32]. O încărcătură fecală mai mică de *Bifidobacterium* în timpul copilăriei timpurii este găsită la copiii obezi, comparativ cu controlul cu greutate normală [15]. Abundența de *Lactobacillus paracasei* a fost corelată negativ cu obezitatea, în timp ce abundența de *Lactobacillus reuteri* și *Lactobacillus gasseri* a fost corelată semnificativ cu obezitatea [15]. Studiul respectiv a arătat că microorganismele legate de obezitate sunt specifice speciei din același gen. Cu toate acestea, niciun gen sau specie nu joacă un rol-cheie dovedit în obezitate [15].

Microbiota intestinală poate regla genele gazdă asociate cu stocarea și consumul de energie care favorizează depozitarea grăsimilor. Microbiota intestinală poate afecta apetitul și sațietatea prin activarea nervului vagal sau mecanismele imun-neuroendocrine [19]. De asemenea, promovează metabolismul acizilor biliari și modifică trigliceridele hepatice și homeostazia glucozei prin receptorul farnesoid X [19]. Microbiota intestinală inhibă expresia genei *fiaf*, sporind activitatea lipoprotein lipazei și, în cele din urmă, rezultă într-o stocare crescută de lipide în țesutul adipos alb [19]. Modularea microbiotei intestinale cu diferite diete și suplimentarea cu probiotice și fibre alimentare reprezintă o abordare promițătoare pentru tratarea și prevenirea obezității.

Relația dintre microbiotă și tensiunea arterială este una complexă. Cercetătorii au identificat multiple ipoteze posibile pentru a lega disbioza și hipertensiunea arterială. Multe dintre acestea sunt legături indirecte care contribuie la sindromul metabolic și la creșterea riscului cardiovascular general. De asemenea, este important de subliniat că majoritatea studiilor au fost efectuate pe modele animale și multe au examinat ipotezele nou propuse care au dat rezultate ce nu au fost încă reproduse [24]. Unele ipoteze s-au concentrat pe asocierea dintre speciile microbiene din microbiotă și relația lor cu tensiunea

arterială, în timp ce alte ipoteze au examinat rolul disbiozei în patogeneză, susținerea (de exemplu, inflamație) și agravarea/progresia hipertensiunii arteriale (de exemplu, disfuncție endotelială și remodelare vasculară) [24].

În urma unui studiu s-a observat că copiii cu diabet zaharat tip 1 și tensiune arterială crescută au o diferență a microbiotei în comparație cu copiii normotensivi cu diabet. Aceste diferențe observate în îmbogățirea microbiană au fost la nivel de clasă, ordin, familie și gen. În timpul progresiei bolii are loc o disbioză intestinală care s-ar reflecta în modificarea compozițională a familiei dominante, în special *Bacteroidetes* și *Firmicutes* [2]. Raportul *Firmicutes/Bacteroidetes* a fost studiat pe larg prin diferite studii în corelație cu maladia cronică. De exemplu, Murri et al. și Leiva-Gea și colab. au specificat că raportul se corelează negativ cu nivelul glucozei plasmatică în grupul pediatric cu diabet [2].

Un echilibru fin în microbiota intestinală este esențial, iar orice perturbare a echilibrului acesteia poate afecta starea de sănătate datorită complexității și interconectivității cu bacteriile patogene. S-a arătat o abundență semnificativ mai mică a genului *Bifidobacterium* la pacienți cu hipertensiune și diabet. S-a raportat că este invers corelată cu tensiunea arterială sistolică și diastolică și cu boli cronice, cum ar fi obezitatea și astmul [2].

Microbiota intestinală la sugari este adesea considerată ca având o plasticitate ridicată datorită diversității sale scăzute și dezvoltării rapide, în comparație cu microbiota la adulți, și a devenit o țintă atractivă pentru modificări care vizează îmbunătățirea sănătății mai târziu în viață [8]. Modificările vizate de microbiotă pot fi clasificate în linii mari în trei grupe: tratament medicamentos (de exemplu, antibiotice), modulare (de exemplu, pre- și probiotice sau intervenție alimentară) și înlocuire (de exemplu, transplant de microbiotă fecală).

Deoarece clasele specifice de antibiotice sunt foarte selective împotriva anumitor microbi, această proprietate ar putea fi valorificată pentru a manipula efectul lor colateral asupra microbiotei în viitor [6].

Probioticele au fost din ce în ce mai mult administrate sugarilor și copiilor în ultimii ani și au arătat un impact mai mare asupra sugarilor născuți prin cezariană în comparație cu omologii lor născuți vaginal [6]. Cu toate acestea, rezultate mixte au fost documentate din câteva studii care examinează efectul administrării precoce a probioticelor asupra dezvoltării excesive a greutatei la nou-născuți. Utilizarea perinatală a *Lactobacillus rhamnosus* poate să modifice modelele de creștere ale copiilor prin inhibarea creșterii excesive în greutate în primii câțiva ani de viață [6]. Diferențele dintre studii pot fi

parțial explicate prin efectele prioritare care decurg din diferite tulpini de probiotice administrate la momente diferite și pe durate diferite [6].

Înlocuirea microbiotei intestinale cu transplant de microbiotă fecală reprezintă cea mai puternică opțiune de repopulare a microbiotei. Un studiu recent la adolescenți cu obezitate a condus la o reducere ușoară, dar statistic semnificativă, a adipozității viscerale [17].

Prebioticele câștigă popularitate deoarece servesc ca hrană pentru microbii intestinali benefici, având un impact pozitiv asupra sănătății umane. Oligozaharidele din laptele uman au un efect prebiotic puternic și stimulează dezvoltarea unui microbiom bifidogen la sugarii alăptați [29]. Acestea pot sprijini dezvoltarea funcției imune și pot oferi protecție împotriva bolilor infecțioase direct prin interacțiunea celulelor epiteliale intestinale sau indirect prin modularea microbiotei intestinale, inclusiv stimularea *Bifidobacteriilor* [28]. Datele clinice limitate sugerează că adăugarea de prebiotice la formulele pentru sugari pare a fi sigură și bine tolerată, inducând o creștere normală și sugerând o tendință către beneficii pentru sănătate [28].

Concluzii

1. Sindromul metabolic are o prevalență ridicată la subiecții pediatrici, iar corelația acestuia cu microbiota intestinală câștigă relevanță înaltă în numeroase studii internaționale.

2. Microbiota intestinală la copii s-a dovedit a fi mai flexibilă la schimbările derivate din factorii de mediu precum: dieta mamei, greutatea acesteia în sarcină, tipul de naștere, alimentația și medicația sugarului.

3. Bacteriile-cheie care joacă un rol important în dezvoltarea obezității la copii fac parte din încrengătura *Firmicutes* și *Bacteroidetes*, pe când *Bifidobacterium* și abundența de *Lactobacillus paracasei* a fost corelată negativ cu obezitatea. Au fost demonstrate și asocierea dintre hipertensiune arterială și diabet zaharat cu microbiota intestinală, ceea ce reprezintă o altă latură a sindromului metabolic.

4. Modificările vizate de microbiotă, tratamentul medicamentos, modularea cu pre- și probiotice sau intervenție alimentară și înlocuire de microbiotă fecală s-au dovedit a fi utile în gestionarea sindromului metabolic la copii.

Declarație de conflict de interese

Autorii nu au niciun conflict de interese

Bibliografie

1. CARRIZALES-SÁNCHEZ, A.K., et al. Gut microbiota associations with metabolic syndrome and relevance of its study in pediatric subjects. In: *Gut Microbe* 2021, nr. 7. doi: 10.1080/19490976.2021.1960135
2. LAKSHMANAN, A.P., et al. Bifidobacterium reduction is associated with high blood pressure in children with type 1 diabetes mellitus. In: *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, nr. 140, 111736.
3. BACORN, M., et al. In: The Gut Microbiome of Children during the COVID-19 Pandemic. In: *Microorganisms*. 2022, nr. 10(12):2460. doi:10.3390/microorganisms10122460.
4. BECKY MCCALL, Gut bacteria in toddlers predictive of later weight gain. In: *Conference News ECO 2023*, medscape, 2023.
5. BEŁTOWSKI, J., WÓJCICKA, G., JAMROZ-WIŚNIEWSKA, A. Hydrogen sulfide in the regulation of insulin secretion and insulin sensitivity: implications for the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus. In: *Biochem Pharmacol*. 2018, nr. 149, pp. 60–76. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.004
6. JIAN, C., CARPÉN, N., HELVE, O., et al. Early-life gut microbiota and its connection to metabolic health in children: Perspective on ecological drivers and need for quantitative approach. In: *EBioMedicine*. 2021, nr. 69, 103475. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103475
7. AL-HAMAD, D., VANDANA R. Metabolic syndrome in children and adolescents. In: *Transl Pediatr*. 2017 nr. 6(4): pp. 397–407. doi: 10.21037/tp.2017.10.02
8. DERRIEN, M., ALVAREZ, A.S., DE VOS, W.M. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. In: *Trends Microbiology* 2019, nr. 27(12), pp. 997–1010.
9. FERRETTI, P., PASOLLI, E., TETT, A. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. In: *Cell Host Microbe* 2018;24(1):133–45 e5.
10. GAO, R., ZHU, C., LI, H., et al. Dysbiosis signatures of gut microbiota along the sequence from healthy, young patients to those with overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2018, nr. 26, pp. 351–61.
11. GARCÍA-MANTRANA, I., SELMA-ROYO, M., GONZÁLEZ, S., Distinct maternal microbiota clusters are associated with diet during pregnancy: impact on neonatal microbiota and infant growth during the first 18 months of life. In: *Gut Microbes*. 2020, nr.11(4), pp. 962–78.
12. KORPELA, K., RENKO, M., VANNI, P. Microbiome of the € first stool and overweight at age 3 years: A prospective cohort study. In: *Pediatric Obesity* 2020, nr. 15(11):e12680.
13. KORPELA, K., SALONEN, A., SAXEN, H. Antibiotics in early life associate with specific gut microbiota signatures in a prospective longitudinal infant cohort. In: *Pediatr Res* 2020, nr. 88(3), pp. 438–43.
14. KIMURA, I., MIYAMOTO, J., OHUE-KITANO, R. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice. In: *Science* 2020, nr. 367, 6481 eaaw8429. doi:10.1126/science.aaw8429
15. KY YOUNG CHO. Association of gut microbiota with obesity in children and adolescents. In: *Clinical and experimental pediatrics*. 2023, nr. 66(4), pp. 148–154. doi: 10.3345/cep.2021.01837

16. LAURSEN, M.F., LARSSON, M.W., LIND, M.V. Intestinal Enterococcus abundance correlates inversely with excessive weight gain and increased plasma leptin in breastfed infants. In: *FEMS Microbiol Ecol* 2020, nr. 96 (5), f1aa066. doi:10.1093/femsec/f1aa066
17. LEONG, K.S.W., JAYASINGHE, T.N., WILSON, B.C. Effects of Fecal Microbiome Transfer in Adolescents With Obesity: The Gut Bugs Randomized Controlled Trial. In: *JAMA Netw Open* 2020, nr. 3(12) e2030415.
18. MITCHELL, C.M., MAZZONI, C., HOGSTROM, L. Delivery Mode Affects Stability of Early Infant Gut Microbiota. In: *Cell Rep Med* 2020, nr. 1(9):100156.
19. MITEV, K., TALESKI, V. Association between the gut microbiota and obesity. In: *Open Access Maced J Med Sci*. 2019, nr. 7:2050–6.
20. ODAMAKI, T., KATO, K., SUGAHARA, H., et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. In: *BMC Microbiol*. 2016, nr.16:90. doi: 10.1186/s12866-016-0708-5
21. PODLESNY, D., FRICKE, W.F. Strain inheritance and neonatal gut microbiota development: A meta-analysis. In: *Int J Med Microbiol* 2021, nr. 311(3):15148.
22. THOMPSON, M.D. Developmental Programming of NAFLD by Parental Obesity. In: *Hepatol Commun* 2020, nr. 4(10), pp. 1392–403.
23. SAKLAYEN, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. In: *Curr Hypertens Rep*. 2018 20: 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
24. AL KHODOR, S., REICHERT, B., SHATAT, I.F. The Microbiome and Blood Pressure: Can Microbes Regulate Our Blood Pressure? In: *Frontiers in pediatrics*. 2017, nr. 5 (138). doi: 10.3389/fped.2017.00138
25. STOJANOV, S., BERLEC, A., ŠTRUKELJ, B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. In: *Microorganisms*. 2020, nr. 8:1715.
26. SUN, L., MA, L., MA, Y., et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell* 2018, nr. 9(5), pp. 397–403.
27. CARRIZALES-SÁNCHEZ, A.K., GARCÍA-CAYUELA, T., HERNÁNDEZ-BRENES, C., SENÉS-GUERRERO, C. Gut microbiota associations with metabolic syndrome and relevance of its study in pediatric subjects, In: *Gut Microbes*. 2021, nr. 13(1): 1960135.
28. TRIANTISV, BODE L., VAN NEERVEN R.J.J. Immunological effects of human milk oligosaccharides. In: *Front. Pediatr*. 2018, nr. 6:190. doi: 10.3389/fped.2018.00190
29. VANDENPLAS, Y., SAVINO, F. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics: What Is New? *Nutrient*, 2019 Feb 19. doi: 10.3390/nu11020431
30. WANG H, ECKEL RH. Lipoprotein lipaza: de la genă la obezitate. In: *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 297 :E271–88.
31. ZHONG, H., REN, H., LU, Y., et al. Distinct gut metagenomics and metaproteomics signatures in pre-diabetics and treatment-naïve type 2 diabetics. In: *EBioMedicine*. 2019, nr. 47, pp. 373–383. doi: 10.1016/j.ebiom. 2019.08.048.
32. ZHOU, Q., ZHANG, Y., WANG, X., et al. Gut bacteria Akkermansia is associated with reduced risk of obesity: evidence from the American Gut Project. In: *Nutr Metab*. 2020, nr. 17:90.
33. ZHUANG Z, et al. The Characteristics, Mechanisms and Therapeutics: Exploring the Role of Gut Microbiota in Obesity. In: *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023;16:3691-3705.

Doina Bivol, medic rezident pediatrie,
IMSP SCMC Valentin Ignatenco,
tel.: 069306209,
e-mail: doina.munteanu96@gmail.com