

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616 - 056.52 - 06:616.12 - 053.2(043.2)

EȘANU Veronica

**REMODELAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN SINDROMUL
METABOLIC LA COPII**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2020

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” a Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

Conducător

Palii Ina,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Revenco Ninel,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Tagadiuc Olga,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Vudu Lorina,
dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 24.06.2020 ora 12:00, prin aplicația Google Meet, accesând linkul <https://meet.google.com/oey-kfeh-zbo> în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.02.2020 (*proces verbal nr.8*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Țurea Valentin,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Membri:

Cobeț Valeriu,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Palii Ina,
dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Ciobanu Nicolae,
dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

Revenco Ninel,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Mocanu Veronica,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Cojocari Svetlana,
dr. șt. med.

Autor
Eșanu Veronica

© Eșanu Veronica, 2020

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ.....	7
ANNOTATION.....	9
LISTA ABREVIERILOR	11
INTRODUCERE.....	12
1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI MODERNE ÎN SINDROMUL METABOLIC LA COPII.....	17
1.1. Evidențe actuale privind sindromul metabolic la copii	17
1.2. Aspecte legate de unii factori de risc ai sindromului metabolic.....	20
1.3. Impactul sindromului metabolic asupra funcției și morfologiei cardiace	27
1.4. Impactul cardiovascular al țesutului adipos epicardic în sindromul metabolic.....	32
1.5. Complexul intimă – medie la nivel carotidian (marker al aterosclerozei) și evenimentele cardiovasculare în sindromul metabolic.....	37
1.6. Scorul pediatric al sindromului metabolic – indicator pentru modelare la copii.....	42
1.7. Managementul sindromului metabolic la copii	44
2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE INVESTIGARE.....	48
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului eșantionului de studiu	48
2.2. Metodele de cercetare	57
2.3. Metodele de prelucrare statistică și analiză a rezultatelor obținute	63
3. STUDIUL UNOR PARAMETRI CLINICO – PARACLINICI.....	65
3.1. Analiza asupra anchetei nutriționale și a activităților fizice.....	65
3.2. Rezultatele studiului spectrului manifestărilor clinice	68
3.3. Rezultatele analizei selective a parametrilor antropometrici.....	70
3.4. Rezultatele evaluării unor parametri biochimici	73
4. STUDIUL PARAMETRIILOR ECOCARDIOGRAFICI DE TIPUL GRĂSIMI EPICARDICĂ ȘI COMPLEX INTIMĂ – MEDIE	74
4.1. Rezultatele evaluării ecocardiografice a grosimii țesutului adipos epicardic.....	74
4.2. Corelații statistice ale grosimii țesutului adipos epicardic	76
4.3. Rezultatele evaluării ecografice a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune.....	77
4.4. Corelații statistice ale complexului intimă – medie.....	80
5. STUDIUL UNOR PARAMETRI DE GEOMETRIE ȘI FUNCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ.....	81
5.1. Rezultatele analizei unor parametri ecocardiografici	81
5.2. Rezultatele studiului parametrilor ecocardiografici ai remodelării miocardului ventriculului stâng	81
5.3. Rezultatele evaluării unor parametri electrocardiografici	84

5.4. Rezultatele studiului hipertrofiei ventriculare stângi (electrocardiografic vs ecocardiografic).....	86
5.5. Rezultatele evaluării tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng	88
5.6. Rezultatele aprecierii risculului de instalare a remodelării miocardului ventriculului stâng	91
DISCUȚII.....	92
CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI	104
BIBLIOGRAFIE	106
ANEXE.....	129
Anexa 1. Chestionar statistic structurat de colectare a materialului primar	129
Anexa 2. Tabele statistice	134
Anexa 3. Tabele percentilice	140
Anexa 4. Criteriile Federației Internaționale de Diabet pentru diagnosticul sindromului metabolic la copii.....	142
Anexa 5. Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării	143
Anexa 6. Acte de implementare.....	144
Anexa 7. Certificate de inovator	147
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE.....	149
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	155

ADNOTARE

Eșanu Veronica, „Remodelarea cardiovasculară în sindromul metabolic la copii”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2020. Remodelarea cardiovasculară în sindromul metabolic la copii”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2020. Teza include 156 pagini de text de bază și constă din introducere, 5 capitole, discuții, concluzii generale, recomandări, bibliografie din 298 titluri, 7 anexe. Teza este ilustrată cu 11 tabele, 26 de figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 28 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, țesut adipos epicardic, ateroscleroză subclinică, remodelare cardiacă, Federația Internațională de Diabet, copii.

Domeniu de studiu: pediatrie și neonatologie – 322.01.

Scopul lucrării: Evaluarea parametrilor clinici și paraclinici în sindromul metabolic și aprecierea rolului acestuia ca determinantă în instalarea remodelării cardiovasculare la copiii cu intervalul de vârstă 10 – 18 ani.

Obiective: Analiza frecvenței sindromului metabolic la copiii cu obezitate, în conformitate cu criteriile Federației Internaționale de Diabet; studierea particularităților antropometrice și identificarea caracterului relației cu indicatorii remodelării cardiovasculare; evaluarea ecocardiografică a grosimii țesutului adipos epicardic și analiza corelativă cu parametrii antropometrici, hemodinamici, metabolici, de remodelare cardiovasculară; studierea tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng la copiii cu sindrom metabolic; evaluarea procesului de ateroscleroză subclinică prin măsurarea ecografică a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune.

Noutatea științifică a lucrării. La un grup de copii cu sindrom metabolic din Republica Moldova a fost realizat un studiu cu evaluarea complexă a particularităților clinico – paraclinice, cu cercetarea modificărilor structural – geometrice ale miocardului ventriculului stâng, statusului imagistic al endoteliului vascular și dimensiunilor țesutului adipos epicardic. În temeiul relevanțelor apreciate s-a analizat relația dintre remodelarea cardiovasculară și factorii de risc cardiovascular (antropometrici, metabolici, ecografici etc.). S-a constatat că copiii cu sindrom metabolic prezintă o remodelare cardiovasculară patologică, dimensiuni ale cordului și ale țesutului adipos epicardic mai mari, dar cu păstrarea funcției sistolice a ventriculului stâng.

Semnificația teoretică a cercetării. Rezultatele studiului au facilitat argumentarea utilității aprecierii indicatorilor remodelării miocardului ventriculului stâng, a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune (indice al aterosclerozei subclinice), dimensiunea țesutului adipos epicardic prin metoda ecocardiografică, validând utilitatea acestor parametri în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu sindrom metabolic.

Valoarea aplicativă a lucrării. Valoarea aplicativă a tezei își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, precum și cunoștințele pe care le – am căpătat prin cercetarea de doctorat vor lărgi orizontul de cercetare a particularităților clinico – paraclinice, modificărilor structural – geometrice ale miocardului ventriculului stâng, a statusului endoteliului vascular, a dimensiunilor țesutului adipos epicardic la copiii cu sindrom metabolic; în activitatea didactică – concluziile și recomandările expuse în lucrare pot fi utilizate în procesul de instruire a studenților/rezidenților; activitatea practică – cunoștințele căpătate și recomandările propuse vor îmbunătăți activitatea clinicilor de profil.

Implementarea rezultatelor: Datele obținute sunt aplicate în activitatea Clinicii de Cardiologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău, Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Ешану Вероника, „Ремоделирование сердечно – сосудистой системы при метаболическом синдроме у детей”, докторская диссертация, Кишинев, 2020 год. Диссертация включает 156 страниц основного текста и состоит из введения, 5 глав, общих выводов, библиографии из 298 названий, 7 приложений. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами, 26 рисунками. Результаты опубликованы в 28 научных работах.

Ключевые слова: метаболический синдром, эпикардальная жировая ткань, субклинический атеросклероз, ремоделирование сердца, Международная Федерация Диабета, дети.

Область исследования: педиатрия и неонатология – 322.01.

Цель работы: оценка клинических и параклинических показателей при метаболическим синдромом и оценка его роли как детерминанты в установке ремоделирования сердечно - сосудистой системы у детей в возрасте 10 – 18 лет.

Задачи: анализ частоты метаболического синдрома у детей с ожирением по критериям Международной Федерации Диабета; изучение антропометрических особенностей и выявление характера взаимосвязи с показателями ремоделирования сердечно - сосудистой системы; эхокардиографическая оценка толщины эпикардальной жировой ткани и корреляционный анализ с антропометрическими, гемодинамическими, метаболическими показателями и с параметрами ремоделирования сердечно – сосудистой системы; изучение типов ремоделирования миокарда левого желудочка у детей с метаболическим синдромом; оценка процесса субклинического атеросклероза путем ультразвукового измерения комплекса интима – медиа на уровне общей сонной артерии.

Научная новизна статьи: В группе детей с метаболическим синдромом из Республики Молдова было проведено исследование с комплексной оценкой клиничко – параклинических особенностей, изучением структурно – геометрических изменений миокарда левого желудочка, визуализационного статуса эндотелия сосудов и размера эпикардальной жировой ткани. На основании оцененной релевантности была проанализирована связь между сердечно – сосудистым ремоделированием и сердечно – сосудистыми факторами риска (антропометрическим, метаболическим, ультразвуковым и т. д.). Было установлено, что у детей с метаболическим синдромом наблюдается патологическое ремоделирование сердечно - сосудистой системы, увеличение размеров сердца и эпикардальной жировой ткани, но с сохранением систолической функции левого желудочка.

Теоретическая значимость исследования: Результаты исследования позволили обосновать полезность оценки показателей ремоделирования миокарда левого желудочка, комплекса интима - медиа общей сонной артерии (индекс субклинического атеросклероза), размера эпикардальной жировой ткани с помощью эхокардиографического метода, обосновав значимость этих параметров в алгоритме педиатрической оценки метаболического синдрома.

Прикладная ценность статьи: Прикладная ценность диссертации отражена в научной деятельности – анализ выводов ученых нашей страны и зарубежных ученых, выдвинутые гипотезы и проблемы, а также знания, которые были получены в докторской диссертации, расширят кругозор особенностей клинико - параклинических исследований, структурно – геометрических изменений миокарда левого желудочка, состояния эндотелия сосудов, размеров эпикардальной жировой ткани у детей с метаболическим синдромом; в педагогической деятельности – выводы и рекомендации представленные в докторской диссертации, могут быть использованы в процессе обучения студентов/резидентов; практическая деятельность – приобретенные знания и предложенные рекомендации позволят улучшить деятельность профильных клиник.

Внедрение результатов: Полученные данные внедрены в деятельность детской кардиологической клиники Института матери и ребенка, г. Кишинев, Республика Молдова.

SUMMARY

Esanu Veronica, „Cardiovascular remodeling in pediatric metabolic syndrome”, PhD thesis in medical science, Chisinau, 2020. The thesis was performed according to the traditional criteria and included 156 pages, which comprised introduction, 5 chapters, discussions, general conclusions, recommendations, and reference list, citing 298 sources. Iconography includes 11 tables and 26 figures. The results obtained are published in 28 scientific papers.

Keywords: metabolic syndrome, epicardial adipose tissue, subclinical atherosclerosis, cardiac remodeling, International Diabetes Federation, children.

Field of study: pediatrics and neonatology – 322.01.

Aim of the study: to assess the clinical and paraclinical parameters in children with metabolic syndrome, as well as to establish the role of MS as a determinant for cardiac remodeling onset in children aged 10 – 18 years.

Objectives of the study: to identify the incidence of metabolic syndrome in obese children, according to the International Diabetes Federation criteria; to study the anthropometric patterns and identify their relationship with cardiovascular remodeling indicators; to study the echocardiographic parameters of epicardial adipose tissue thickness and its correlative analysis with the anthropometric, hemodynamic, metabolic, and cardiovascular remodeling parameters; to study the left ventricular remodeling patterns in children with metabolic syndrome; to assess the subclinical atherosclerotic process by ultrasound measurement of the carotid intima - media thickness.

The scientific novelty and originality. The study was conducted on a group of children with metabolic syndrome from the Republic of Moldova via a complex assessment of clinical and paraclinical features, changes of the left ventricular myocardial structure and geometry, as well as evaluating the imaging status of the vascular endothelium and of the epicardial adipose tissue thickness. The relationship between cardiovascular remodeling and cardiovascular risk factors (anthropometric, metabolic, ultrasound, etc.) was analyzed, based on the relevant findings. Children with metabolic syndrome have been found to exhibit pathological cardiovascular remodeling patterns, as well as greater cardiac and adipose tissue measurements, but still with a preserved left ventricular function.

Theoretical significance of the study. The results of the study proved the importance of evaluating the indices of left ventricular remodeling, of the carotid intima - media thickness (index of subclinical atherosclerosis) and the epicardial adipose tissue thickness via echocardiography, thus validating the usefulness of an assessment algorithm among children with metabolic syndrome.

The applicative value of the PhD thesis. The applicative value of the thesis is described within the scientific activity of a number of concerned researchers either from the country or abroad, as well as the assumptions and the problematizations which have been carried out so far, the knowledge that we have gained during the doctoral research activity that will broaden the horizon upon the clinical features, changes of the left ventricular structure and geometry, the status of the vascular endothelium and the size of epicardial adipose tissue in children with metabolic syndrome. The didactic activity refers to conclusions and recommendations used within this study, which might be further used in training of students/residents. Practical activity will include the knowledge acquired and the proposed recommendations that might improve the activity of the profile clinics.

Implementation of research findings. The study results were used within the activity of the Pediatric Cardiology Clinic of the IMPH Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

LISTA ABREVIERILOR

ACP – analiza componentelor principale	IMSP – Instituție Medico - Sanitară Publică
AD – atriu drept	LDLc – lipoproteine cu densitate moleculară mică
AFC – analiza factorului de confirmare	MMVS – masa miocardului ventriculului stâng
ADN – acid dezoxiribonucleic	OMS – Organizația Mondială a Sănătății
ARN – acid ribonucleic	pct – participanți
AS – atriu stâng	reCoAo – reoarcare de aortă
AVC – accident vascular cerebral	RM – Republica Moldova
BCV – boli cardiovasculare	RMN – rezonanță magnetică nucleară
CA – circumferință abdominală	SIV – sept interventricular
CF – circumferință fesieră	SM – sindrom metabolic
CIMc – complexul intimă - medie la nivelul arterei carotide comune	SOPC – sindrom de ovar polichistic
CT – colesterol total	StAo – stenoză aortică
DTD – diametru telediastolic	SUA – Statele Unite ale Americii
DTS – diametru telesistolic	TAd – tensiune arterială diastolică
DZ tip 2 – diabet zaharat de tip 2	TAs – tensiune arterială sistolică
ECG – electrocardiogramă	TC – tomografie computerizată
FE – fracție de ejecție	TG – trigliceride
FID – Federația Internațională de Diabet	TTGO – test de toleranță la glucoză pe cale orală
g – grosime	ȚAE – țesut adipos epicardic
Glu – glucoză	ȚAPa – țesut adipos paracardiac
h – înălțime	TAPe – țesut adipos pericardiac
HDLc – lipoproteine cu densitate moleculară mare	USMF – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
HTA – hipertensiune arterială	VS – ventricul stâng
HVS – hipertrofie ventriculară stângă	vs – versus
IA – indice abdominal	VTD – volum telediastolic
IAF – indice abdomino - fesier	VTS – volum telesistolic
IC – insuficiență cardiacă	
IMA – infarct miocardic acut	
IMC – indice de masă corporală	
IMMVS – indicele masei miocardului ventriculului stâng	

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate. Actualmente, Republica Moldova se confruntă cu schimbări economice, sociale și demografice care au repercusiuni atât asupra vieții, sănătății și condițiilor de muncă, cât și asupra alimentației populației. Acest proces este marcat de tranzițiile nutriționale și epidemiologice, ce contribuie la creșterea prevalenței bolilor netransmisibile, inclusiv a sindromului metabolic (SM), afectând din ce în ce mai multe persoane adulte, dar și copii la scară națională, într – un mod similar cu cel atestat la nivel regional și global [146, 199, 241].

În prezent, SM este considerat o problemă de sănătate majoră, foarte actuală, în pofida faptului că progresele științifice și strategiile terapeutice oferă mai multe oportunități în managementul acestei patologii. Problema devine cu atât mai importantă dacă survine la copii, deoarece posibilitățile terapeutice la vârsta pediatrică sunt limitate, iar sindromul metabolic are efecte secundare importante.

În Statele Unite ale Americii (SUA), SM afectează 12 % dintre copii, 20 % dintre adulții tineri sau de vârstă medie și 50 % dintre persoanele de vârstă a treia. Prevalența acestui sindrom se situează la nivel mondial între 10 % și 50 % și este dependentă în mare măsură de vârstă. Un fenomen nou observant în ultimii ani este creșterea numărului de cazuri în rândul copiilor. Astfel, în mai puțin de 10 ani, în SUA, numărul cazurilor de SM pediatric s - a dublat, crescând de la 910000 la 2 milioane de cazuri. În Europa, numărul copiilor cu SM a fost estimat la 550000, totodată datele recente sugerează faptul că evoluția sa epidemiologică va urma același ritm de creștere, sau chiar mai accelerat similar SUA [258].

Cifrele estimative pentru populația pediatrică cu SM pornesc de la realitatea că un număr foarte mare de copii obezi prezintă complicații/comorbidități. Astfel, în Europa s - au raportat:

- 520000 de cazuri cu hipertensiune arterială (HTA);
- 830000 de cazuri cu hipertrigliceridemie;
- 900000 de cazuri cu hipercolesterolemie;
- 900000 de cazuri cu creșterea fracțiunii LDL a colesterolului (LDLc);
- 710000 de cazuri cu valori scăzute ale fracțiunii HDL colesterolului (HDLc);
- 90000 de cazuri cu scăderea toleranței la glucoză;
- 10000 de cazuri cu diabet zaharat de tip 2 (DZ tip 2) [258].

În Republica Moldova s - au efectuat studii care pun în discuție sindromul metabolic atât la adulți (Grib L. Revenco V., Groppa S., Stratulat S., Curocichin G., Cernetchi O. etc.) cât și la copii (Revenco N., Mătrăgună N., Cojocari S. etc.).

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.

Sindromul metabolic a fost inclus recent în patologia pediatrică și este considerat un stadiu precoce al mai multor patologii, inclusiv al bolilor cardiovasculare (BCV) [258]. Riscul pentru aceste boli crește odată cu debutul timpuriu și durata sindromului. Cu toate acestea, diagnosticul este adesea tardiv, cu o tendință ca factorii constituenți să persiste în timp, crescând și riscul de morbiditate și mortalitate prematură [81, 224].

Pe plan mondial, prevenirea bolilor cardiovasculare a devenit un deziderat medical important. Diagnosticul lor la vârsta pediatrică este important, prin prisma complicațiilor ce pot apărea la etapa de adult. În plus, copiii cu SM sunt mai predispuși pentru persistența acestei patologii, cu un risc cardiovascular înalt [258]. Identificarea copiilor cu SM este de importanță majoră, dat fiind faptul că intervențiile precoce pot corecta statusul metabolic, diminuând astfel consecințele la vârste mai mari [224].

Sindromul metabolic pediatric determină modificări structural – geometrice ale miocardului VS – remodelarea patologică, considerată substratul de dezvoltare a insuficienței cardiace, fiind și un predictor puternic al aritmiilor, cu o funcție (sistolice și diastolice) cardiacă afectată și cu risc prematur de instalare a morții subite [260]. La fel, el corelează și cu ateroscleroza coronariană asimptomatică [50]. De facto, ateroscleroza subclinică se dezvoltă cu mulți ani înaintea manifestărilor clinice ale BCV, iar complexul intimă – medie la nivelul arterei carotide comune (CIMc) este un marker surogat stabilit și recunoscut de opinia științifică medicală [6]. Țesutul adipos epicardic (ȚAE) este considerat un predictor al acestui sindrom, un marker al riscului cardiovascular, prezentând și o asociere cu patologia coronariană subclinică în cadrul populației pediatrică cu SM confirmat [28].

Pornind de la aceste argumente și considerând că sănătatea copilului o prefigurează pe cea a adultului, ne - am propus să abordăm tema „Remodelarea cardiovasculară în sindromul metabolic la copii” pentru a contribui la deschiderea de noi perspective în vederea identificării unei modalități unitare și eficiente de tratare, dar și de prevenție ale complicațiilor cardiovasculare în cadrul acestui sindrom, confirmat în baza criteriilor FID adaptate la copil, cu șansa reducerii morbidității și mortalității la vârste tinere.

În contextul celor expuse a fost consemnat **scopul** prezentei lucrări științifice: evaluarea parametrilor clinici și paraclinici în sindromul metabolic și aprecierea rolului acestuia ca determinantă în instalarea remodelării cardiovasculare la copiii cu intervalul de vârstă 10 - 18 ani.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele **obiective**:

1. Analiza frecvenței sindromului metabolic la copiii cu obezitate, în conformitate cu criteriile Federației Internaționale de Diabet.

2. Studiarea particularităților antropometrice și identificarea caracterului relației cu indicatorii remodelării cardiovasculare.

3. Evaluarea ecocardiografică a grosimii țesutului adipos epicardic și analiza corelativă cu parametrii antropometrici, hemodinamici, metabolici, de remodelare cardiovasculară.

4. Studiarea tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng la copiii cu sindrom metabolic.

5. Evaluarea procesului de ateroscleroză subclinică prin măsurarea ecografică a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune.

Metodologia cercetării științifice. Proiectul de cercetare s - a desfășurat în cadrul Departamentul *Pediatrie*, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza IMSP IMșiC, Clinica de Cardiologie pediatrică. În studiu au fost incluși 145 copii, cu vârste cuprinse între 10 și 18 ani, fiind selectați dintre pacienții care s - au adresat în mod electiv în perioada 2016 – 2019. Toți participanții au fost supuși unei examinări complexe, care a inclus: completarea unui chestionar special elaborat (ancheta alimentară, ancheta activităților fizice), examenul clinic standard, cu aprecierea unor parametri de interes, examinări de laborator cu evaluarea unor indici ai spectrului lipidic (colesterol total, trigliceride, HDLcolesterol), ai spectrului glucidic (glicemia bazală) și acidului uric. Ulterior s - a efectuat auto - divizarea respondenților în două loturi: lotul de cercetare (**L₁**) – copii cu sindrom metabolic și lotul de control (**L₀**) – copii fără sindrom metabolic, conform criteriilor stabilite prin consensul Federației Internaționale de Diabet adaptate pentru copil. Respondenții din ambele loturi au fost examinați prin intermediul următoarelor investigații instrumentale: electrocardiografia de suprafață, ecocardiografia transtoracică, evaluarea ecocardiografică a țesutului adipos epicardic și măsurarea ecografică a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune. În baza rezultatelor obținute au fost emise concluzii și elaborate recomandări practice. Prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20.

Noutatea și originalitatea științifică. La un grup de copii cu sindrom metabolic din Republica Moldova a fost realizat un studiu cu evaluarea complexă a particularităților clinico - paraclinice, cu cercetarea modificărilor structural – geometrice ale miocardului ventriculului stâng, statusului imagistic al endoteliului vascular și dimensiunilor țesutului adipos epicardic. În temeiul relevanțelor apreciate s-a analizat relația dintre remodelarea cardiovasculară și factorii de risc cardiovascular (antropometrici, metabolici, ecografici etc.). S-a constatat că copiii cu sindrom metabolic prezintă o remodelare cardiovasculară patologică, dimensiuni ale cordului și ale țesutului adipos epicardic mai mari, dar cu păstrarea funcției sistolice a ventriculului stâng.

Semnificația teoretică a cercetării. Rezultatele studiului au facilitat argumentarea utilității aprecierii indicatorilor remodelării miocardului ventriculului stâng, a complexului intimă – medie

la nivelul arterei carotide comune (indice al aterosclerozei subclinice), dimensiunea țesutului adipos epicardic prin metoda ecocardiografică, validând utilitatea acestor parametri în algoritmul de evaluare a subiectului pediatric cu sindrom metabolic.

Valoarea aplicativă a lucrării. Valoarea aplicativă a tezei își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, precum și cunoștințele pe care le - am căpătat prin cercetarea de doctorat vor lărgi orizontul de cercetare a particularităților clinico – paraclinice, modificărilor structural – geometrice ale miocardului ventriculului stâng, a statusului endoteliului vascular, a dimensiunilor țesutului adipos epicardic la copiii cu sindrom metabolic; în activitatea didactică – concluziile și recomandările expuse în lucrare pot fi utilizate în procesul de instruire a studenților/rezidenților; activitatea practică – cunoștințele căpătate și recomandările propuse vor îmbunătăți activitatea clinicilor de profil.

Implementarea rezultatelor științifice. Datele obținute sunt aplicate în activitatea Clinicii de Cardiologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău, Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele parțiale ale cercetărilor realizate au fost prezentate și discutate la diverse evenimente științifice de nivel național și internațional: Conferințele științifice anuale ale USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2015, 2016, 2017, 2018); Conferința Națională cu participare internațională „Actualități în Pediatrie”, consacrată celei de - a 70 - a aniversări a USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2015); Conferința Națională cu participare internațională „Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor” (Chișinău, 2016); Conferința Internațională de Pediatrie, organizată în contextul Anului Nicolae Testemițanu. (Chișinău, 2017); Congresul Național de Pediatrie, ediția a VII – a, „Urgențe pediatrice și managementul actului medical”, organizat de Societatea de Pediatrie din Republica Moldova, de comun cu Societatea Română de Pediatrie (Chișinău, 2018); The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor. MedEspera (Chișinău, 2018); Conferința națională Bienala Chișinău - Sibiu, ediția a III - a „Interdisciplinaritate în bolile infecțioase pediatrice” (Chișinău, 2019); Conferința Națională de Pediatrie organizată de către Societatea de Pediatrie din Republica Moldova, de comun cu Societatea Română de Pediatrie (Chișinău, 2019); A 21 – a Conferință Europeană IAAH 2018 și a III - a Conferință Națională în domeniul sănătății adolescenților, “Șanse egale în dezvoltarea sănătății pentru toți adolescenții” (Chișinău, 2018); Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie (România, București, edițiile 2016, 2017, 2018, 2019); Al 57 – lea Congresul Național de Cardiologie (România, Sinaia, 2018, 2019); Congresul de Cardiologie pediatrică (România, Iași, 2018); Al XXVI – lea Congres Național de Endocrinologie (România, Sibiu, 2018); Al 45 – lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli metabolice – cu participare internațională (România, Sibiu, 2019); Al XXVII – lea Congres Național

de Endocrinologie (România, București, 2019); Conferința Națională. Zilele Pediatriei Ieșene “N. N. Trifan” ediția a XXXII – a (România, Iași, 2019); IDF 2017 Congress (UAE, Abu Dhabi, 2017); 1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (ICHCA) (Spania, Valencia, 2018); The ‘3rd World Congress on Nutrition and Obesity Prevention Source (Germania, Frankfurt, 2018).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului Pediatrie (proces – verbal nr. 13 din 11.06.2019), Seminarului științific de profil 322. Pediatrie (proces – verbal nr. 2 din 06.11.2019), Consiliului Științific al Consorțiului (proces – verbal nr. 8 din 04.02.2020), IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Publicațiile la tema tezei. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 28 lucrări științifice (13 naționale, 15 internaționale, 1 fără coautori), inclusiv 8 articole (2 articole în reviste științifice de peste hotare și 6 articole în reviste științifice naționale acreditate, categoria B) și 20 teze.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, țesut adipos epicardic, ateroscleroză subclinică, remodelare cardiacă, Federația Internațională de Diabet, copii.

Studiul a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (procesul verbal nr. 59 din 03.06.2016, președinte al Comitetului de Etică a Cercetării – Prof. Viorel Nacu) a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Volumul și structura tezei. Teza este perfectată conform tipului tradițională simplă, expusă pe 156 pagini și conține: introducere, 5 capitole, discuții, concluzii generale, recomandări, indicele bibliografic citând 298 surse. Iconografia include 11 tabele și 26 figuri (25 % din volumul părții de bază al tezei).

1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI MODERNE ÎN SINDROMUL METABOLIC LA COPII

1.1. Evidențe actuale privind sindromul metabolic la copii

Problematica patologiilor metabolice rămâne în sfera de actualitate atât prin prisma evoluției de lungă durată cât și prin intermediul prevalenței, care este în continuă creștere. În prezent, în pofida progreselor realizate în înțelegerea și în tratarea factorilor de risc, subiecții cu SM au speranță de viață scăzută, în primul rând din cauza bolii cardiovasculare premature.

Sindromul metabolic este definit ca o constelație de factori fiziologici, biochimici, clinici și metabolici, legați între ei, cu impact asupra apariției complicațiilor cardiovasculare (risc > 2 ori), fiind și un predictor puternic de dezvoltare al DZ tip 2 (de 5 ori) [12, 41, 52, 124, 179]. Pe lângă patologia cardiovasculară și diabet, SM este asociat și cu alte afecțiuni, inclusiv cancerul, boala cronică renală [292], tulburările psihosociale (schizofrenia și depresia) [135], fibrilația atrială [191], boala ficatului gras non – alcoolic [94]. În literatura științifică sunt menționate și alte asocieri, așa ca sindromul de apnee obstructivă în somn, sindromul ovarului polichistic, hipogonadismul, hiperandrogenismul, psoriazisul etc. [282].

Considerat o importantă problemă de sănătate publică și clinică la nivel mondial, SM nu este doar o problemă a vârstei adulte, dar și, din ce în ce mai mult, o amenințare pentru copii [6, 165, 244, 275].

Nu sunt date globale similare despre SM, dar deoarece este aproximativ de trei ori mai frecvent decât diabetul, prevalența sa poate fi estimată la aproximativ un sfert din populația lumii. Cu alte cuvinte, peste un miliard de oameni din lume sunt acum afectați de acest sindrom [237].

Prevalența SM variază între 10 % și 84 %, în funcție de regiunea geografică, mediul de proveniență, caracteristicile demografice individuale (sex, vârstă, rasă, origine etnică), precum și de criteriile utilizate pentru definire [97]. Printre cei 41513 de voluntari (18501 bărbați și 22932 de femei) din 11 cohorte din întreaga lume care au participat la Metabolic syndrome and Arteries Research (MARE), SM a avut o prevalență de 27,3 %, cohortele asiatice prezentând rate mai mari în comparație cu alte grupuri etnice [241]. Într - o metaanaliză efectuată de către Cuspidi et al. pe 21 de studii publicate, a variat de la 13 % până la 49 %, în șase studii ratele fiind mai mari de 30 % (interval 33 % – 49 %) [54]. Într - un grup populațional român incidența SM a fost de 44,7 %, iar dintre cele 5 criterii, o pondere mai mare a revenit dislipidemie (hipercolesterolemia în 66,7 %) și HTA (85,3 %) [267].

În Republica Moldova, au fost efectuate cercetări privind SM. Studiul realizat în 2015, pe populația adultă, într - o comunitate rurală din centrul Republicii, ne prezintă o incidență a SM de 36,0 %, fiind nesemnificativ mai mare la bărbați (38,33 % vs 34,44 %; p = 0,51). El a arătat că cea

mai frecventă formă clinică în cadrul eșantionului studiat includea trei componente (62 %): obezitate abdominală, HTA și dislipidemie [101].

Prevalența la copii variază de la 1,6 la 3,8 % [275]. Un studiu realizat pe populația pediatrică în RM (2016) ne prezintă o incidență (după FID) de 21,10 % la copiii supraponderali și obezi, predominant cu afectarea genului feminin (67,4 %), iar pe lângă obezitatea abdominală, dintre componentele SM, prevalau HTA și hipo - HDLc [51].

În funcție de gen, un șir de studii prezintă o pondere mai mare la cel masculin atât la adulți [54], cât și în rândul copiilor [108, 131]. Diferențele de sex variază și în funcție de intervalele de vârstă, predominând cel masculin versus feminin în adolescență (10,9 % vs 6,29 %), ulterior cu inversare la maturitate (18 % vs 20 % la vârsta de 20 – 39 ani și 42 % vs 51 % la vârsta \leq 60 ani) [56].

Până în prezent, SM rămâne o noțiune controversată. Nu există o definiție comună, respectiv nu este o entitate unică, ci mai degrabă o constelație a clusterelor componentelor acestuia, distribuția cărora diferă transcultural. Un studiu realizat de Scuteri et al. a cercetat distribuția acestora pe 34821 subiecți din 12 cohorte (10 țări europene diferite și SUA). Clusterul TG - HTA - CA mai frecvent a fost înregistrat în Marea Britanie (32,3 %), Italia (19,6 %), Germania (18,5 %) Suedia (1,2 %), Spania (2,6 %) SUA (2,5 %), Glu - HTA - CA era predominant în Europa de Sud (Italia, Spania și Portugalia: 31,4 % vs 18,4 % vs 17,1 %) și Belgia (20,4 %) urmate în Europa de Nord (Germania, Suedia, Lituania: 7,6 % vs 9,4 % vs 9,6 %). HTA a fost observată la mai mult de 90 % dintre subiecții cu SM în Europa de Sud, obezitatea abdominală s-a atestat la aproape toate persoanele de genul feminin din Europa de Sud, Marea Britanie și SUA. Valori mici ale HDLc și crescute ale trigliceridelor au fost mai des înregistrate în țările din Europa de Nord și SUA [244]. Date despre distribuția acestor clusteruri în rândul populației pediatrice nu sunt atestate în literatură.

Relația de vârstă a asociației SM din copilărie cu SM, DZ tip 2, CIMc la adulți a fost raportată de Koskinen et al., respectiv riscul pentru persistența SM la adult poate fi prezis începând cu vârsta de 5 ani, al DZ tip 2 de la 8 ani, iar pentru creșterea CIMc de la 11 până la 18 ani [144].

De facto, sindromul metabolic este considerat o aglomerare de factori de risc cardiovasculari și metabolici, legați între ei, care împreună îndeplinesc criteriile unui sindrom. Inițial debutul acestuia s-a evidențiat ca un concept, ulterior s-a conturat ca un sindrom. Mai multe foruri medicale au emis diverse definiții, deși tendința este de a utiliza o definiție comună [44].

Necesitatea conturării ca entitate distinctă s-a născut din dorința de a descrie subiecții cu risc crescut de a dezvolta BCV și, în paralel, de DZ tip 2, în ideea de a crea un set de măsuri terapeutice și de prevenție [267].

Există un număr mare de definiții pentru identificarea persoanelor adulte cu SM. La copii sunt și mai multe variante [165, 275], cele mai importante fiind dezvoltate între 1999 și 2005 de către

Organizația Mondială a Sănătății (OMS Consultation, 1999), European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR, Balkau și Charles, 1999), National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment Panel (ATP – III) în 2001, revizuită în 2004 și International Diabetes Federation în 2005 [10].

Vom menționa că criteriile propuse pentru populația adultă nu pot fi utilizate la cea pediatrică. Problema întâmpinată de specialiști în definirea sindromului este reprezentată de prezența modificărilor în creștere și dezvoltare ce survin în perioada copilăriei, complicând astfel reducerea aspectelor privind factorii de risc. Reperele ce se referă la tensiune, înălțime, greutate și, mai ales, IMC, diferă între fete și băieți și sunt corespunzătoare categoriei specifice de vârstă. În plus, supraponderabilitatea este definită în mod distinct la copii față de adulți din cauza existenței perioadelor de creștere (cu stagnări și pusee de creștere greu de anticipat), fiind dificil de definit chiar conceptul de obezitate în cazul copiilor. Există și limitări metodologice care complică stabilirea unei definiții standardizate pentru SM pediatric. Una dintre bariere este insulinorezistența tranzitorie fiziologică în perioada pubertății, alta valorile peste prag ale lipidelor, care variază în funcție de vârstă, sex și rasă. Alte bariere pot fi considerate lipsa măsurilor standardizate de evaluare a obezității centrale și a unor intervale ale normei pentru modelul de testare și ale nivelului insulinei, cât și faptul că modificările metabolice asociate acestui sindrom la copii sunt, de obicei, moderate [227, 275, 282].

Și totuși, criteriile utilizate în majoritatea studiilor pediatrice, până în prezent, sunt variabil adaptate din definițiile și standardele adulților, utilizând valorile normative disponibile după sexe și vârstă, iar pentru a depăși această barieră se utilizează valorile elementelor SM, ca variabile continue și însumarea scorurilor fiecărui component pentru a putea fi cuantificat riscul [275, 282].

Ca și în cazul adulților, la copii se utilizează următoarele cinci elemente: rezistența la insulină și hiperglicemie, nivel ridicat al colesterolului și al trigliceridelor, lipoproteine de densitate ridicată slab circulante, obezitate (localizată în special în zona abdominală) și/sau hipertensiune. Pe lângă elementele clinice convenționale de diagnostic, există o serie de noi factori de risc, printre care markerii biologici ai inflamației (proteina C reactivă, factor de necroză tumorală – α , interleukina 6), biomarkerii țesutului adipos (lipoproteina, leptina, adiponectina), markerii statusului protrombotic (fibrinogenul, D – dimerii), markerii funcției fibrinolitice și parametrii disfuncției vasculare (disfuncția endotelială, microalbuminuria etc.). Aceste componente suplimentare formează conceptului nou de „risc rezidual”, fiind markerii și factorii de risc adiționali, care în asociere cu criteriile clasice, diferă de la subiect la subiect, unele fiind modificabile, altele nemodificabile, determinate genetic sau de factorii mediului înconjurător [255].

Federația Internațională de Diabet împreună cu un grup internațional de experți (2007) au elaborat un consens privind criteriile de diagnostic al SM la populația pediatrică, repartizate pe

grupe de vârstă (6 – 10 ani, 10 – 16 ani și peste 16 ani), obezitatea abdominală fiind un criteriu obligatoriu, la acesta adăugându – se două din următoarele: scăderea fracției HDLc, creșterea nivelului trigliceridelor, creșterea glicemiei à jeun, valori crescute ale tensiunii arteriale. Conform acestui consens, la copiii cu vârsta 6 – 10 ani, SM nu poate fi stabilit ca diagnostic, dar se recomandă monitorizare periodică, dacă sunt prezente antecedente eredocolaterale de SM, DZ tip 2, dislipidemie, BCV, HTA și/sau obezitate. Pentru grupa de vârstă 10 – 16 ani este stabilit ca diagnostic în prezența circumferinței abdominale (CA) \geq percentila 90 și a două sau mai multe din următoarele criterii: glicemia bazală \geq 5,6 mmol/l (100 mg/dl), valori ale HDLc $<$ de 1,03 mmol/l ($<$ 40 mg/dl), ale trigliceridelor \geq de 1,7 mmol/l (\geq 150 mg/dl), valori ale TAs \geq 130 mm Hg, sau TAd \geq 85 mm Hg). La copiii cu vârsta $>$ de 16 ani se aplică criteriile Federației Internaționale de Diabet pentru adulți: CA $>$ 94 cm la băieți, $>$ 80 cm la fete în asocieră cu 2 din următoarele: trigliceride \geq 1,7 mmol/l, HDLc $<$ 1,03 mmol/l la băieți și $<$ 1,29 mmol/l la fete, valori ale TAs \geq 130 mm Hg, sau TAd \geq 85 mm Hg) și glicemia à jeun \geq 5,6 mmol/l [75, 165, 197, 198].

În prezent, criteriile FID, adaptate la copil sunt considerate „gold standard” pentru stabilirea diagnosticului de sindrom metabolic în cadrul populației pediatrice.

1.2. Aspecte legate de unii factori de risc ai sindromului metabolic

Sindromul metabolic face parte din grupul bolilor complexe poligenice. Numeroase gene contribuie la apariția sindromului, dar cu efect individual redus. Studiul genelor implicate în etiopatogenia acestuia reprezintă o provocare prin natura complexă a acestei patologii și prin natura componentelor care o alcătuiesc. Există numeroase gene descrise separat în asocieră cu componentele individuale ale SM, iar aceste componente au expresie eterogenă în populații diferite [213].

Sunt peste 1000 gene raportate în prezent în asocieră cu SM (baza de date HuGE Navigator – Phenopedia 4), o mare parte a acestora fiind comună cu genele descrise în insulinorezistență sau în obezitate. Interogând aceeași bază de date separat pentru componentele SM, au fost descoperite circa 34 de gene comune pentru toate criteriile de SM, cele mai multe dintre acestea ies în evidență ca gene descrise în rezistența la insulină, iar cu ajutorul studiilor de asocieră genomică (GWAS – genome – wide association study) au fost identificate mai multe locusuri de susceptibilitate pentru componentele sale, dar pentru sindrom ca entitate clinică, rezultatele au avut un succes variabil, baza genetică ce determină gruparea acestor trăsături fenotipice rămânând încă neclară [265].

Polimorfismele uninucleotidice (SNP, single nucleotide polymorphism) descrise în asocieră cu SM sunt puternic asociate cu cel puțin unul din componentele sale. Interogând baza de date HuGe Navigator – GWAS [130] pentru genele descrise în GWAS pentru SM, s-au identificat 97 de polimorfisme pozitive situate în 59 de gene, asociate cu SM sau componente ale acestuia.

Există dovezi incontestabile din diferite studii ce demonstrează că expunerea la diferiți factori în timpul sarcinii poate afecta dezvoltarea fătului/nou – născutului, având ca rezultat instalarea obezității/SM. Conceptul de "programare gestațională" este asociat cu modificări ale epigenomului (non – genomice), mai degrabă decât modificări în secvența ADN (genomică). Modificările epigenetice induse de nutriția maternă/factorii endocrini suboptimali includ metilarea ADN – ului, modificările histonei, remodelarea cromatinei și/sau feedback – ul regulator de către micro – ARN, toate având capacitatea de a modula exprimarea genelor și de a promova fenotipul SM.

Studii recente au prezentat tipare și fenotipuri de transcriptoame specifice țesuturilor nu numai la individul expus, dar și la descendenții săi. În mod special, transmiterea efectelor de programare gestațională la generațiile ulterioare apare în absența unor expuneri adverse ecologice continue, propagând astfel ciclul SM. Acest fenomen poate fi atribuit unui proces extrinsec, care rezultă din fenotipul matern și modificările asociate modului de alimentare, care apar în fiecare sarcină. În plus, moștenirea epigenetică poate să apară prin intermediul celulelor somatice sau linia germinativă, care implică atât linia maternă cât și cea paternă. De exemplu, mamele cu greutate normală dau naștere la copii cu greutate și adipozitate normală și devin adulți cu greutate, adipozitate și profil metabolic normal. Pe când o mică parte din mamele obeze dau naștere la copii cu greutate corporală crescută, ca rezultat al unei alimentații bogate în grăsimi, ceea ce contribuie la dezvoltarea unui fenotip obez, iar a doua generație de femei obeze au risc înalt de a da naștere nou - născuților cu greutate corporală crescută, și care, la rândul lor, sunt expuși riscului de a dezvolta SM la etapa de adult [58].

În contextul tehnicilor actuale de investigații, aspectul genetic al SM reprezintă o țintă atractivă de cercetare, cu potențial de a releva noi markeri pentru acesta, fiind esențial și pentru dezvoltarea unor noi strategii de diagnostic timpuriu și de prevenire al SM programat.

Fiziopatologia SM este un proces complex cu multiple mecanisme interconectate. Acest sindrom, de fapt, este considerat ca fiind rezultatul unei interacțiuni între genetică (considerată a fi în curs de investigare) și factori de mediu, cei mai studiați și cei mai importanți factori recunoscuți fiind rezistența la insulină și obezitatea centrală, HTA, dislipidemia aterogenă, starea proinflamatorie, starea protrombotică, vârsta etc., care în prezent se află la etapa de analiză.

Rezistența la insulină este unul dintre factorii implicați în dezvoltarea SM. Țesutul adipos eliberează acizi grași esterificați și determină instalarea insulinorezistenței. Hiperinsulinemia poate crește sinteza trigliceridelor și valorile TA. Dacă, inițial, întreruperea activității insulinei este compensată prin modificarea clearance – ului și secreției de insulină în momentul când aceste mecanisme sunt depășite apare hiperglicemia [266].

Obezitatea centrală, având rol de țesut metabolic activ, contribuie la dezvoltarea altor componente ale SM. Are funcție de organ endocrin care eliberează numeroase citokine aflate în circulație. Excesul de greutate reduce perfuzia țesutului adipos, cu hipoxie consecutive, care, la

rândul său, stimulează producerea de metaboliți biologic activi, numiți adipocitokine și mediatori inflamatori, facilitând dezvoltarea inflamației sistemice [122, 164].

Cele două mecanisme (insulinorezistența și obezitatea centrală) contestă supremația lor ca mecanism principal, în funcție de argumentele diferiților autori.

Hipertensiunea arterială este considerată o componentă clasică a SM. Valoarea TA este puternic asociată cu obezitatea abdominală și rezistența la insulină. Principalele mecanisme presupuse, care precipită instalarea HTA sunt considerate a fi obezitatea viscerală, rezistența la insulină, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, activarea sistemului renină – angiotensină – aldosteron etc. [291].

Dislipidemia aterogenă, o altă componentă a SM, este caracterizată prin prezența particulelor mici, dense de LDLc, nivel peste prag al trigliceridelor și subprag al HDLc, ceea ce determină un risc crescut de dezvoltare a aterosclerozei [269].

La copii, manifestările subiective în SM sunt legate de aspectele fiziopatologice menționate mai sus și pot fi observate în stare de spirit proastă, în foame, cauzată de circulația insuficientă a glucozei în celulele creierului provocând iritabilitate, atacuri de agresiune. La fel, se atestă senzație de oboseală pronunțată, ce se datorează faptului că, în ciuda indicatorilor buni de glicemie din sânge, celulele nu primesc glucoză, rămân fără hrană și sursă de energie, iar motivul "înfometării" este atribuit alterării mecanismului de transport al glucozei prin peretele celular. Selectivitatea în alimente este cauzată de necesitatea de glucoză a celulelor cerebrale (consumul de carbohidrați îmbunătățește starea de spirit pentru o perioadă scurtă de timp, iar alimentele bogate în proteine provoacă somnolență). Palpitațiile cardiace sunt cauzate de creșterea nivelului de insulină în sânge care accelerează alura ventriculară și crește fluxul sangvin la nivelul cordului în timpul fiecărei contracții, inițial determinând o îngroșare a pereților din jumătatea stângă, apoi a cordului, per total. Cardialgiile apar ca urmare a depunerilor de colesterol în interiorul arterelor coronare, ce provoacă tulburări în perfuzia miocardul și instalarea senzației de durere precordială. Cefaleea este asociată cu constricția vaselor de sânge ale creierului, cu spasmul capilar, urmare a creșterii valorilor TA și/sau prezenței plăcilor aterosclerotice. Setea și xerostomia sunt considerate a fi rezultatul influenței sistemului nervos simpatic asupra activității glandelor salivare (concentrația plasmatică crescută de insulină). Tendința spre constipație se datorează grăsimii viscerale și nivelului crescut de insulină, care încetinesc activitatea intestinelor și secreția de sucuri digestive, prin urmare, hrana rămâne în tractul digestiv pentru o perioadă de timp mai îndelungată, favorizând instalarea constipației. Transpirația excesivă, în special în perioada nocturnă, este rezultatul stimulării sistemului nervos simpatic de către valorile înalte de insulină [235].

În opinia lui Sperling et al., în baza fiziopatologiei acestei entități clinice, pot fi înregistrate mai multe subtipuri ale SM: dominanță lipidică (dislipidemie aterogenică), dominanță vasculară

(HTA, status protrombotic, proinflamator), dominanță a obezității (sindromul de apnee obstructivă în somn, boala ficatului gras non – alcoolic), dominanța insulinorezistenței (DZ tip 2, diabet gestațional, SOPC) și alți factori de risc (disfuncție hormonală, boala cronică renală, hiperuricemia). Variabilitatea substanțială a consecințelor legate de SM subliniază necesitatea de a identifica subtipurile SM ce se referă la fiziopatologie, ele fiind luate în calcul la elaborarea de strategii specifice de management preventiv și terapeutic [255].

Etiologia SM este complexă. Sunt recunoscuți factori, cum ar fi cei genetici, metabolici și de mediu, care contribuie la dezvoltarea acestuia. Dovada unei componente genetice este demonstrată în cercetările de familie, heritabilitatea SM fiind de 24 % ($p = 0,009$) și variind de la 16 la 60 % pentru cele cinci componente într - un studiu efectuat în rândul a 803 de persoane din 89 de familii hispanice [161] și 29,9 % ($p = 0,0012$) în studiul pe 293 subiecți din 51 de familii cauziene. Cât privește componentele individuale, heritabilitatea, conform Lin et al., este de 46 % pentru obezitate (CA), 24 % pentru glicemie, 47 % pentru trigliceride, 60 % pentru HDLc și 16 vs 21 % pentru TAs vs TAd [168], totodată Bellia et al., indică 10 % pentru glicemie, 54 % pentru HDLc, iar gruparea obezitate (CA) și HDLc – 31 % ($p < 0,001$) [27].

Creșterea epidemiei SM într – o perioadă scurtă de timp face predispoziția genetică o componentă minoră. Se estimează că doar 10 % din cazuri pot fi explicate prin genetică [282].

Alte două forțe de bază care determină răspândirea SM sunt creșterea consumului de alimente nesănătoase și scăderea activității fizice [49, 237]. Factorii alimentari sunt și cei mai cunoscuți și joacă în mod clar un rol, dar în ce măsură aceștia influențează dezvoltarea SM a fost în mod constant o întrebare pentru cercetători [48]. Nesiguranța alimentară este o amenințare la adresa sănătății care poate fi prevenită, de aceea este important să se înțeleagă relația sa cu dezvoltarea SM și în rândul copiilor [113].

În particular, băuturile îndulcite cu zahăr sunt considerate a fi factor de risc important în dezvoltarea SM [208, 225]. O metaanaliză recentă a 12 studii (opt studii transversale și patru studii prospective de cohortă), confirmă faptul că aportul înalt de băuturi îndulcite cu zahăr este asociat cu un risc crescut de instalare a SM. Studiile transversale, din cadrul aceleiași metaanalize prezintă următoarele date: consumul de bauturile îndulcite cu zahăr determină o prevalență a SM de 46 %, iar de băuturi înducite artificial de 24 %, iar studiile de cohortă prospective arată o probabilitate de 32 % de a dezvolta SM, decât nonconsumatorii [186]. Aportul mai mare de băuturi îndulcite cu zahăr este asociat atât cu o probabilitate semnificativ mai mare de instalarea a SM, cât și a componentelor acestuia conform datelor cercetării efectuate de Dhingra R. et al. [60].

Odată cu globalizarea, consumul de produse fast - food în întreaga lume a devenit din ce în ce mai frecvent datorită accesului ușor, a familiarității și a publicității. De fapt, consumul acestui tip de alimente este un alt factor de risc important al SM, care au mai multe caracteristici inerente:

dimensiunea excesivă a porției la o singură masă, adesea depășind cerințele de energie individuale zilnice, gustul, subliniind preferințele gustului primordial pentru zahăr, conținut sporit de sare și grăsimi adăugate și nu în ultimul rând, sarcina glicemică ridicată. Consumul de produse fast – food de către copii este asociat cu un risc înalt de apariție a SM, la fel și pentru componentele acestuia, așa ca obezitatea abdominală și hipertrigliceridemia, etc. [17].

Consumul de carne este considerat un alt factor incriminat în dezvoltarea SM. Într - o metaanaliză efectuată de către Kim et al., s-a demonstrat că persoanele care au un regim alimentar preponderent bogat în carne per total, carne roșie și carne procesată au un risc crescut de instalare a SM de 14 %, 33 % și, respectiv, 35 %, totodată la persoanele care consumă predominant carne albă, riscul de instalare este mai mic cu 14 % [150]. Înlocuirea unei porții de carne roșie procesată cu carne albă, pește, leguminoase sau ouă se consideră a fi factor protectiv [26].

Aportul de fructe, legume, cereale integrale și grăsimi nesaturate corelează pozitiv cu o prevalență redusă a SM [131], la fel și consumul de lactate [155]. Consumul crescut de lactate reduce SM cu 14 – 17 % (reviu sistematic și o metaanaliză) [48], iar consumul minim micșorează prevalența cu 28 % [141]; este raportată atât lipsa, cât și o asociere inversă [155]. Rezultatele diferite sunt cauzate și de efectele variației tipurilor de lactate: un consum mai mare de lapte integral nu este asociat cu nici un risc, cu conținut scăzut de grăsimi – cu un risc redus, iar consumul de brânzeturi – cu un risc mai înalt de instalare a SM [32]. Consumul crescut de lapte este asociat cu un risc mai mic de 13 % de dezvoltare a SM și de 12 % pentru obezitate abdominală, iar o creștere a consumului de iaurt cu un risc mai mic de 18 % pentru SM și 16 % pentru hiperglicemie [155]. Un aport crescut de lapte și iaurt este invers proporțional și cu riscul de hipertrigliceridemie [139]. Iar Ralston et al. a demonstrat o asociere inversă între consumul de produse lactate și riscul de HTA [221]. Conform rezultatelor unui reviu sistematic al studiilor intervenționale și unui studiu multicentric prezentate de către Turner et al. consumul de produse lactate îmbunătățește și sensibilitatea la insulină [271], precum și profilul lipidic [1].

Este raportat și efectul benefic al alimentației naturale asupra SM, inclusiv asupra componentelor sale. Șapte din unsprezece articole evaluate de către Wisnieski et al. au demonstrat o asociere protectoare între alăptare și dezvoltarea acestui sindrom [286]. Un șir de studii subliniază și faptul că copiii care sunt alăptați la sân au un risc mai scăzut de instalare a obezității [57, 127, 174, 290, 293], efect de micșorare a nivelului de colesterol [121] și risc redus de dezvoltare a diabetului [114], comparativ cu cei nealăptați.

Consumul de ouă este asociat cu cote mai mici ale prevalenței SM și cu rate scăzute ale tuturor celor cinci componente [249], iar o creștere a consumului de ouă determină o scădere a insulinei plasmatice și a rezistenței la insulină și îmbunătățește profilul lipidic (studii controlate randomizate) [30], profilul glicemic și valorile TA și la cei cu DZ tip 2 [205].

Relația dintre componentele SM și anumite tipuri de alimente a fost evaluată și de Rinaldi et al. constatându – se: trigliceridele – asociere pozitivă cu grăsimi saturate și monosaturate, produsele lactate integrale și alimentele procesate și negativă cu legumele și grăsimile polinesaturate, glicemia – asociere pozitivă cu alimentele procesate și negativă cu cerealele, HDLc – asociere pozitivă cu legume și verdețuri, circumferința abdominală – asociere negativă cu proteinele [227].

Creșterea consumului de alimente superprocesate prezintă de asemenea o asociere cu riscul de dezvoltare a SM [263] care, conform sistemului de clasificare Nova, sunt făcute aproape în întregime sau integral din substanțe derivate și aditivi. Potrivit aceluiași sistem de clasificare, mai există încă trei grupuri: alimente crude sau procesate minimal, cum ar fi semințele, fructele, ouăle și laptele, ingrediente procesate, cum ar fi uleiul și untul, alimente procesate ca brânzeturile și peștele la conservă [181]. Consumul celor minim procesate și procesate au cote semnificativ mai scăzute pentru SM, precum și pentru componentele acestuia (ex. Glu, HDLc) [187].

Au fost efectuate cercetări în ceea ce privește și relația dintre modelele dietetice și riscul de apariție atât a SM, cât și a componentelor sale, la adulți [3, 288, 289] și la copii [226, 228].

Paternelle dietetice din copilărie rămân relativ stabile pe toată durata vieții și sunt asociate cu sănătatea pe termen lung, în special cu factori de risc cardiovascular la vârsta adultă [128]. Kelishadi et al. au evaluat la copii asocierea a trei modele dietetice – alimentație sănătoasă, tip american și de tip dulce – cu SM (și componentele sale) și au demonstrat că modelul dulce (prăjituri, produse de patiserie, biscuiți, ciocolată, băuturi răcoritoare, sucuri de fructe ambalate, ceai, cubulețe de zahăr și ceai îndulcit cu zahăr) sporește riscul SM, al HTA și al obezității abdominale [134]. Totodată studiile au demonstrat și existența unei relații pozitive, statistic semnificativă între dieta sănătoasă și SM (și componentele sale). De exemplu, într – un studiu transversal (2008) efectuat pe 4811 de participanți (interval de vârstă 6 – 18 ani) s-a remarcat faptul că o dietă sănătoasă este asociată cu risc redus de hipertriglicemie [8]. În alt studiu transversal (2008), efectuat în Australia, pe 764 de adolescenți (interval de vârstă 12 – 18 ani), acest model alimentar a fost asociat cu valori normale ale TA [183]. De asemenea, studiul transversal (2009) efectuat în Australia pe 1139 adolescenți (vârsta 14 ani) a stabilit relația pozitivă cu nivelele reduse ale glicemiei [13]. Samadi et al. a demonstrat relația negativă între acest tip de dietă și riscul de instalare a obezității [238]. Rezultatele unui studiu prospectiv (2016) pe 1369 de copii (sex feminin, interval de vârstă 9 – 10 ani), cu o urmărire pe o perioadă de 10 ani, arată că dieta sănătoasă în adolescență micșorează susceptibilitatea de a fi afectat de factori de risc cardiometabolic la vârsta de adult [183].

Cercetătorii nu sunt unanim de acord în ceea ce privește relația dintre modelul dietei occidentale și riscul crescut de dezvoltare a SM (și componentelor sale). Astfel, un studiu transversal (2010) efectuat pe 1139 de adolescenți, sugerează o relație semnificativă între acest model de dietă și riscul crescut de SM, valori peste prag pentru CA, IMC și CT [13]. Rezultatele

altui studiu transversal (2012), pe un lot de 5267 de copii, au arătat că modelul alimentar menționat este asociat cu un risc crescut de obezitate și cu nivele înalte ale glicemiei, TA, trigliceridelor și nivele reduse ale HDLc [247].

Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension/Abordari Dietetice pentru Stoparea Hipertensiunii), care include consumul de cereale integrale, fructe, legume, leguminoase, nuci, cantități moderate de lactate cu conținut scăzut de grăsimi, cantități mici de carne roșie sau carne procesată, deserturi și băuturi îndulcite, micșorează riscul de dezvoltare a SM, diabetului și a BCV la adulți [17]. Mai multe studii randomizate controlate au evidențiat efectele favorabile ale dietei DASH și în rândul copiilor, care contribuie la reducerea ratei SM [239], valorilor TA [182] și a IMC – ului [29].

Deficitul de vitamina D3, la fel, este asociat cu riscul dezvoltării SM, la această concluzie au ajuns autorii mai multor studii recente care au analizat relația dintre aceste două elemente. Un studiu publicat în Jurnalul Clinical Nutrition (ediția din iulie 2016) demonstrează că deficitul de vitamina D3 este asociat frecvent cu SM, prin investigarea a 73 de subiecți cu obezitate morbidă, la 37 dintre participanți fiind înregistrat un nivel de 25(OH)D < 12 ng/ml. Un număr de 46 din cei 73 subiecți investigați au fost diagnosticați cu SM, iar 60 % din aceștia aveau deficit de vitamina D3. Printre subiecții la care lipsea SM doar 33 % aveau acest deficit. S - a mai observat ca nivelul de HDLc era de 37 mg/dl vs 44,9 mg/dl și nivelul de trigliceride era mai ridicat 163,3 mg/dl vs 95,1 mg/dl la cei care prezentau deficiență de vitamina D3 [36]. Un alt studiu a demonstrat că interdependența dintre deficitul de vitamina D3 și SM nu este determinate de gradul obezității. 13,4 % din participanți, diagnosticați cu SM au avut nivele scăzute de 25(OH)D, față de cei cu non – SM ($43,3 \pm 29,0$ vs $55,3 \pm 29,6$ mmol/L), iar raportul cotelor pentru hipovitaminoza D, în cazul celor cu SM vs non - SM, indiferent de gradul obezității, a fost de 2,7 (ÎÎ 1,14 – 6,4; p = 0,023) [178]. Aceste cercetări argumentează afirmațiile conform cărora deficitul de vitamină D poate fi un factor de risc pentru apariția SM atât în rândul copiilor cât și al adulților.

Activitatea fizică, de asemenea, are un efect pozitiv asupra SM [284]. Cercetările demonstrează că activitatea fizică de intensitate moderată și ridicată neîntreruptă pe perioade mai lungi de timp au efecte benefice asupra reducerii factorilor care favorizează dezvoltarea SM atât la adulți cât și la copii. Potrivit OMS, copiii cu vârste cuprinse între 5 și 17 ani ar trebui să acumuleze cel puțin 60 de minute de activitate fizică de intensitate medie spre mare în fiecare zi. Activitățile de mare intensitate și activitățile care consolidează mușchii și oasele ar trebui, la fel, să fie incluse de trei ori cel puțin pe săptămână. Este necesar totodată să se țină cont de recomandările naționale disponibile [285].

White et al. au examinat asociațiile dintre volumul activității fizice și SM în rândul unui eșantion de copii reprezentativ (interval de vârstă 6 – 18 ani), care au efectuat activități fizice de

intensitate moderată și ridicată neîntreruptă în perioade relativ lungi de timp. Aceștia au prezentat o percentilă inferioară pentru IMC, CA ($p < 0,02$) și un raport CA/înălțime mai mic ($p < 0,01$) decât cei care au participat la activități de durată mai scurtă [283].

Sedentarismul legat de jocurile video în exces/privitul la televizor sau lipsa exercițiului fizic cresc de asemenea riscul de apariție a obezității, a colesterolului rău (LDLc), a hiperglicemiei, care definesc sindromul metabolic. Se consideră că adolescenții sunt mai predispuși acestei probleme deoarece grăsimea corporală, valorile tensiunii arteriale și nivelul seric de lipidele din organism sunt afectate de hormonii care cauzează modificările semnificative din perioada pubertății (prin urmare și vârsta este un factor important) [284].

Experiența stresului fizic sau emoțional acut intens, precum și stresul cronic la copii pot determina dezvoltarea sau exacerbarea mai multor stări psihologice și somatice, inclusiv tulburări de anxietate, depresie, obezitate și, nu în ultimul rând, SM [196, 210].

Deprinderile sănătoase legate de somn, care combină un somn cu o durată adecvată și plecarea la culcare înainte de ora 22:00 au un impact pozitiv pentru copiii cu SM [131]. Pe când somnul de scurtă durată este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a acestuia [108], complicat ulterior cu BCV și creșterea IMC - lui [34, 257], cu insulinorezistență [276] cu valori peste cele admisibile de CT [143], riscul de prehipertensiune crescând de 2,5 ori [104], iar de HTA – 1,4 ori [107,108]. Alte consecințe negative sunt obezitatea [20, 46, 154, 264] și factorii de risc cardiometabolici, cum ar fi dislipidemia și modificarea homeostaziei glucozei [46, 112].

Probabil, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege mai bine vectorii SM la copii, inclusiv în epigenetică, și pentru a explora abordări bazate pe dovezi ale unei alimentații sănătoase și ale unei activități fizice sporite pe tot parcursul vieții. În plus, este nevoie de noi cercetări pentru a se evidenția consecințele și vectorii economici în toate grupurile socioeconomice, precum și pentru a se asigura politici, intervenții și programe de prevenire eficace în domeniul sănătății publice [58].

1.3. Impactul sindromului metabolic asupra funcției și morfologiei cardiace

În ultimul timp se acumulează tot mai multe date conform cărora SM include un grup de factori de risc cardiovascular și metabolic, dar și că per ansamblu SM este, el însăși, un factor de risc cuantificat ca factor de risc cardiometabolic global. Deci, după cum s-a menționat este important să existe o definiție comună și exactă a acestuia, pentru a putea fi utilizat ca instrument pentru a cuantifica riscul de apariție al BCV și al DZ tip 2 [52], deoarece un subiect cu SM are, în medie, un risc de trei ori mai mare de infarct miocardic sau accident vascular cerebral, un risc dublu de BCV sau deces din cauza unor astfel de evenimente și un risc de cinci ori mai mare de a dezvolta DZ tip 2, la ambele sexe, comparativ cu subiecții fără SM [132].

Toate elementele care definesc SM se influențează reciproc, astfel că această asociere crește riscul cardiovascular per total. Prezența SM determină o creștere a morbidității cardiovasculare cu 65 – 93 % și a mortalității generale cu 27 – 37 %, confirmând implicarea lui în apariția BCV [152].

Studiile observaționale, prospective raportează că subiecții cu SM au un risc de 2 – 3 ori mai mare de a se dezvolta BCV, decât cei fără SM [54], iar componentele sale acționează sinergic și cresc riscul evenimentelor cardiovasculare adverse, asociate cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară înaltă [15], respectiv crește rata mortalității cauzată de patologia coronariană de 2,9 – 4,2 ori, iar asociată BCV – de 2,6 – 3,0 ori [140, 152].

Ipoteza conform căreia riscul evenimentelor cardiovasculare la subiecții cu SM este mai mare decât suma simplă a componentelor individuale este confirmată parțial, cu unele precizări. Un studiu recent, multiethnic (INTERHEART), a arătat că prezența SM este asociată cu o creștere de 2,5 ori a riscului de IMA și acest risc este mai mare dacă sunt prezente mai multe criterii pozitive ale SM, cu toate acestea, riscul la subiecții cu SM pare să nu fie mai mare decât riscul unor componente individuale majore, cum ar fi DZ tip 2 și HTA [129]. Într – un alt studiu prospectiv, observațional (CONFIRM), ce a inclus peste 27 000 de subiecți, care au fost supuși angio TC, s-a observat că prevalența și severitatea patologiei coronariene erau semnificativ mai înalte la cei cu SM, comparativ cu cei cu o singură componentă a SM, dar nu și pentru două, trei, patru și cinci componente respectiv [4].

Într – o altă cercetare au fost analizate trei definiții ale SM, propuse de OMS, NCEP și FID, în predicția riscului cardiovascular. S-a demonstrat că criteriile FID sunt adecvate pentru prezicerea riscului cardiovascular la genul feminin, în timp ce cele propuse de NCEP III sunt mai potrivite pentru genul masculin. Pentru componentele HTA și CA la sexul feminin și trigliceride la cel masculin predictibile rămân a fi criteriile FID [253].

Deși SM crește probabilitatea de dezvoltare a BCV și/sau a DZ tip 2, riscul nu poate fi estimat exact, deoarece implică alți factori în afară de cei din definiția sa, cum ar fi vârsta, sexul, disfuncția endotelială, starea proinflamatorie, protrombotică etc. [129]. În opinia lui Willers și Hahn, scorurile tradiționale de risc (SCORE, Framingham etc.) pot fi utilizate pentru evaluarea riscului cardiovascular pe termen scurt (< 10 ani), în timp ce identificarea persoanelor cu SM facilitează evaluarea riscului cardiovascular și metabolic pe termen lung (> 10 ani) [123].

Sindromul metabolic are ca efect modificarea structurii și funcției cardiace [41, 77], el este asociat cu markeri electrocardiografici ce indică afectarea cardiacă subclinică (modificări ale alurei ventriculare în repaus, ale complexului QRS, intervalului QT, undei T etc.) [125, 229]. Astfel, obezitatea, componenta centrală a SM determină modificări ale axei QRS [166, 259], prelungirea intervalului PR (ca urmare a suprasolicitării cardiace și remodelării miocardului), remodelarea electrofiziologică (provocată de hormonii produși de țesutul adipos) [2], dereglarea funcției atriale

[217] și instalarea disfuncției endoteliale vasculare cu accelerarea proceselor de ateroscleroză la nivelul peretelui vascular sporind riscul cardiometabolic [224].

Această entitate clinică este cunoscută ca fiind factor de risc independent și pentru patologia coronariană, hipertrofia și disfuncția ventriculară, aritmia cardiacă [35] și insuficiența cardiacă (IC) [147].

Un studiu realizat de Căldăraru et al. a stabilit că un număr mai mare de criterii pozitive pentru SM (dar și vârsta, disfuncția renală și dimensiunile atrului stâng) reprezintă factor predictor al fibrilației atriale la subiecții cu acest sindrom, singurii factori predictivi independenți identificați de către autori fiind vârsta și remodelarea atrială, cu absența unei corelații cu gradul HTA, cu dislipidemia și controlul DZ [44].

Anterior se considera că copiii cu SM nu dezvoltă complicații cardiovasculare până la vârsta adultă. În prezent, există dovezi tot mai concludente care demonstrează că în populația pediatrică, SM este asociat cu riscuri cardiovasculare pe termen scurt (risc de 10 ani) cât și pe termen lung (pe toată durata vieții), care includ modificări hemodinamice, structurale și funcționale la nivel de cord și vase sangvine.

Hipertrofia ventriculului stâng (HVS) este una dintre complicațiile SM care la rândul ei, determină ischemie subendocardică, fenomen accentuat de prezența depozitului de țesut adipos epicardic. Acesta prin dimensiunile lui, împiedică mecanica normală a cordului [224], fiind un factor important de risc pentru aritmii supraventriculare și ventriculare, infarctul miocardic, insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral și moarte subită [15, 105, 130]. Este de asemenea un factor de risc independent și al morbidității și mortalității cardiace, dar și al tuturor cauzelor de mortalitate [281].

HVS este destul de frecventă și la copiii fiind un predictor al riscului cardiovascular, la vârsta adultă [35]. La nivelul cordului, VS este cel mai des afectat, iar compensarea cardiacă pentru excesul de lucru impus de componentele SM se caracterizează prin modificarea geometriei ventriculare stângi, acceptând inițial o hipertrofie compensatorie. Obezitatea (component al SM) crește presarcina (determinată de creșterea volumului sangvin) și postsarcina (determinate de rigiditatea și rezistența arterială), iar în consecință apare hipertrofia excentrică și concentrică ventriculară stângă [224], ulterior biventriculară.

Modificări ale funcției și structurii cordului se depistează la subiecții cu SM, dar și la diabetici, hipertensivi, iar normotensivii și nediabeticii cu SM au nivel similar de afectare, confirmând efectele sinergice ale componentelor acestuia [260].

Cercetările arată că aceste schimbări sunt mai accentuate la persoanele cu patru, cinci componente ale SM, prin urmare, valorile crescute ale TA, ale CA, dislipidemia și hiperglicemia au efecte sinergice asupra HVS, amplificând consecințele SM. Controlul optim al TA, împreună cu

pierderea în greutate, normalizarea metabolismului lipidic și glucidic contribuie la regresia HVS [105].

S-a constatat că, pe lângă HVS, disfuncția sistolică/diastolică și insuficiență cardiacă sunt următoarele cele mai frecvent întâlnite anomalii [50]. SM este considerat o afecțiune predominantă la subiecții cu IC, multe dintre componentele sale contribuind la creșterea incidenței și severității acesteia. [209]. Subiecții cu SM hipertensivi au un risc de trei ori mai mare de a dezvolta dilatarea cavității VS, chiar și după ajustarea altor factori [222]. Relația dintre SM și IC la fel a fost studiată, iar conform opiniei lui Alakkas et al., IC este un diagnostic de admitere mai frecvent în rândul celor cu SM prezent vs absent (28,9 % vs 15,1 %, $p < 0,05$) [7].

O metaanaliză a paisprezece studii ecocardiografice, incluzând 5994 de normotensivi și hipertensivi cu și fără SM, a demonstrat că fenotipul metabolic reprezintă un factor de risc semnificativ pentru hipertrofia și disfuncția diastolică a VS [157]. Disfuncția diastolică subclinică se dezvoltă autonom de HVS în SM și are loc prin mecanisme independente [19]. Incidența HVS este mai mare la hipertensivi cu SM decât la cei fără SM [222]. Acest sindrom pare să amplifice modificările cardiace legate de HTA, care combinată cu celelalte componente și agravând HVS, afectează și funcția diastolică a VS [157]. Gupta et al. au demonstrat că subiecții cu SM prezintă valori medii ale masei miocardului ventriculului stâng (MMVS) și ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng (IMMVS) semnificativ mai mari ($188,40 \pm 87,59$ g, $49,60 \pm 21,23$ g/m^{2.7}) decât hipertensivii, care nu suferă de SM ($171,64 \pm 62,52$ g, $40,48 \pm 14,13$ g/m^{2.7}) ($p < 0,05$) [105]. La copiii cu SM, IMMVS este mai mare decât la obezi, fără această patologie, atestându-se creșterea liniară directă a IMMVS în concordanță cu creșterea numărului de componente ale SM [95].

Conform regresiei logistice, HTA este cel mai puternic determinant pentru schimbările produse de la nivelul organului țintă – cordului, în cadrul SM, fiind asociată cu HVS, independent de vârstă și sex [232]. De fapt, HTA crește riscul, în timp ce SM severitatea HVS, cu modificarea funcției cardiace (preponderentă fracției de ejeție a VS) [7].

Subiecții cu SM au o grosime relativă a peretelui posterior al VS (GrPPVS), o MMVS și un IMMVS mai mari chiar și în absența componentului hipertensiv. Nivelul glucozei, al hemoglobinei glicate și al trigliceridelor corelează pozitiv cu IMMVS, obezitatea este asociată la ei cu HVS, independent de HTA, iar nivelul insulinei influențează preponderent asupra tipajelor concentric și excentric de remodelare a inimii [11]. SM este asociat cu reducerea funcției sistolice și diastolice a VS, chiar și la cei cu IMC normal [41], prezentând și o scădere a capacității de efort comparativ cu non – SM (zero – două componente) [140].

Sunt date privind influența genului asupra parametrilor morfofuncționali cardiaci în SM [190]. Analiza multivariată a componentelor sale arată că singurul predictor independent pentru HVS la sexul masculin este HTA, în timp ce la cel feminin se asociază și modificarea

metabolismului glucidic. Clusterul modificarea metabolismului lipidic plus modificarea metabolismului glucidic și obezitatea abdominală este asociat cu HVS numai la sexul feminin. Valorile ridicate ale TA, plus metabolismul glucidic alterat și nivelul crescut al trigliceridelor sunt asociate independent cu disfuncția diastolică a VS la sexul feminin, în timp ce valorile crescute ale TA sunt singurul predictor independent la cel masculin [261]. Studiul caz – control efectuat de către Nicolini et al. confirmă impactul semnificativ al genului asupra modificărilor la nivel de cord în cadrul SM, respectiv genul feminin prezintă o GrPPVS mai mare, o rată mai mare a hipertrofiei/remodelării concentrice a VS și indici diastolici mai scăzuți, iar, în opinia lui Gori et al., și o prevalență mai mare a insuficienței cardiace cu fracția de ejecție a VS păstrată [99, 297].

SM, fiind un grup de anomalii metabolice, având ca component central obezitatea, inclusiv viscerală, deține un rol în progresia mai rapidă a complicațiilor unor vicii cardiace, asociindu – se cu deteriorarea pronunțată a funcției, geometriei și dimensiunilor cordului [98], în particular în cazul stenozei de aortă (StAo) [7]. SM poate fi asociat cu StAo, fiind și cauza creșterii cazurilor de calcificării de VAo, determinând o rapiditate mai mare de progresie a StAo calcificată +/- o creștere a rigidității arteriale, o rapiditate mai mare de degenerare a valvei Ao bioprotetice. Există și similitudini între aceste două entități, respectiv (1) ambele cresc riscul cardiovascular global; (2) ambele prezintă o incidență de până la 20 % (SM = 1,6 – 3,8 %, StAo = 10 – 15 %), (3) profil demografic – predominanța genului masculin; (4) aspect etiologic (genetica și factorii de mediu), (5) aspect patogenetic (HVS) și mecanisme de instalare a HVS (creștere de postsarcină), (6) instalare de hipertrofie ventriculară concentrică, (7) consecințe ale HVS (aritmii, IC, AVC, IMA, deces).

În studiul realizat de Guzzetti et al. s-a demonstrat că subiecții cu StAo și SM prezintă o MMVS mai mare, o prevalență mai înaltă a HVS și o remodelare mai accentuată (concentrică), comparativ cu cei cu același viciu cardiac, dar fără SM; totodată cu cât mai multe componente ale SM sunt pozitive cu atât gradul de afectare este mai înalt, iar postintervenție, gradul de regresie al parametrilor de afectare a geometriei cardiace se reduce în prezența acestuia sindrom [106], luându – se în considerație și de alți factori, cum ar fi sexul [61], nepotrivirea protezei [262], tipul de intervenție (chirurgical versus transcater) etc. [189, 211].

În 2015, Alianța de Sănătate Cardiometabolică din America a elaborat următoarele concepte: SM este o stare patofiziologică progresivă asociată cu un risc crescut semnificativ pentru dezvoltarea BCV și a DZ tip 2; SM se manifestă clinic printr – un grup de factori de risc interdependenți; riscul pentru efectele adverse crește concomitent cu acumularea numărului de componente, adițional la factorii de risc nemăsurați („risc rezidual”), iar identificarea la timp a acestora facilitează diagnosticul subiecților cu risc sporit pentru dezvoltarea BCV aterosclerotice sau DZ tip 2 și inițierea strategiilor de prevenire precoce a maladiilor înainte de apariția afectării organelor – țintă; obezitatea este factorul de risc din componența SM care este insuficient cuantificat prin IMC și/sau

CA, și care este modulat de distribuția, dimensiunile și funcția adipocitelor, precum și de rasa, comportamentul și stilul de viață al persoanei; excesul ectopic și/sau visceral de adipozitate este fundamental în patofiziologia SM; tratamentul SM trebuie să includă pe prim – plan modificarea stilului de viață, inclusiv alimentația sănătoasă și activitatea fizică regulată pentru acoperirea tuturor factorilor de risc, la fel tratamentul trebuie să se concentreze și pe intervenții specifice pentru factorii de risc din componența acestuia; termenul „sindrom metabolic” trebuie să fie folosit pentru a desemna un portofoliu de descriptori care au inclus anterior așa termeni ca sindrom cardiometabolic, sindrom de rezistență la insulina, sindrom X etc. [255].

După trecerea în revistă a conceptelor menționate mai sus de către Alianța de Sănătate Cardiometabolică din America, au fost formulate 5 constatări – cheie: 1 – SM reprezintă un grup de factori de risc, fiind definit în mod formal și mai puțin recunoscut, care crește riscul de dezvoltare a anumitor patologii; 2 – prezența grăsimii ectopice și/sau țesutului adipos visceral este esențială pentru patogeneza SM și poate explica unele variabilități în prezentarea fenotipică în grupurile rasiale [85]; 3 – un nou model de îngrijire este esențial pentru pacienții cu SM, care ar trebui să includă screeningul, stratificarea riscurilor și management specific în funcție de subtip și stadiu al SM; 4 – modificarea modului de viață este esențială în tratamentul adecvat al SM și în reducerea riscului rezidual pentru dezvoltarea BCV; 5 – implementarea modelului nou de îngrijire a subiectului cu SM, care ar trebui să includă o abordare multilaterală: educația și modificarea structurală a stilului de viață, utilizarea optimală a medicamentelor (inclusiv terapia combinată) și analiza în modul corespunzător a necesității intervenției chirurgicale (pentru componentul obezitate) [218, 230].

1.4. Impactul cardiovascular al țesutului adipos epicardic în sindromul metabolic

Țesutul adipos epicardic (ȚAE) este un depozit de grăsime viscerală din jurul cordului, care exercită o gamă largă de funcții de reglementare la nivel celular, tisular și sistemic [88, 204]. Distincția clară a acestuia de celelalte compartimente de țesut adipos din jurul inimii are o importanță clinică majoră, fiind necesară precizarea noțiunii de grăsime viscerală, care nu este altceva decât țesutul adipos visceral din jurul organelor interne. Deci, ȚAE este reprezentat de grăsimea viscerală cu localizare între suprafața miocardică și stratul visceral al pericardului, ȚA pericardiac (ȚAPE) este reprezentat de țesutul adipos dintre cele două straturi pericardice (pericardul visceral și parietal) și depozitul de grăsime de pe suprafața exterioră a pericardului parietal, ȚA paracardiac (ȚAPA) – depozitul de grăsime depus în afara pericardului parietal, ȚA perivascular (pericoronar) – țesutul adipos din jurul vaselor sangvine (arterele coronare) indiferent de locație și ȚA ectopic – depunerile de lipide (trigliceride) din țesutul nonadipos (miocardul, ficatul, pancreasul etc.). Mai mulți autori consideră fundamentală catalogarea dintre ȚAE și ȚAPE (aspect clinic),

respectiv embriologic ȚAE își are originea similară cu grăsimea viscerală și provine din celule mezodermice, iar ȚAPE – origine ectodermică, similară cu cea a grăsimii subcutanate, există, de asemenea, și o diferență în aprovizionarea cu sânge între aceste două compartimente, pentru ȚAE fiind asigurată de arterele coronare miocardice mici, în timp ce pentru ȚAPE – din vasele toracice, iar ca procent din masa totală cardiacă, ȚAE deține 20 %, iar ȚAPE – 20 – 40 % [185].

ȚAE acoperă 80 % din suprafața inimii și constituie 20 % din greutatea totală a acesteia, variind de la individ la individ de la 4 % la 52 %. În condiții fiziologice, cea mai mare parte a ȚAE este localizată pe pereții laterali și anteriori ai atriului drept, ai apexului, septului atrioventricular și cel interventricular, pe întreaga suprafață a ventriculului drept și la nivelul originii vaselor coronariene. În condiții patologice, se extinde și, de obicei, se acumulează și pe suprafața stângă a atriului și de – a lungul advenței vaselor cu răspândirea spre miocard [33, 45, 88].

Localizarea anatomică specifică, ce se caracterizează printr-o lipsă a unui strat separator între acesta și miocard (asigurând apropierea acestor două țesuturi diferite) se traduce printr-un rol fiziologic particular, departe de a fi un țesut inert și uniform, fiind considerat un organ dinamic cu multiple funcții și un transcryptom unic [88].

În condiții fiziologice, are un rol complex, ce se caracterizează prin funcții metabolice, termogene și mecanice (cardioprotective). Este o sursă de acizi grași pentru miocard, fiind furnizor de energie, la fel deținând și un rol protectiv prin tamponare împotriva nivelelor toxice ale acizilor grași liberi în miocard, datorată capacității rapide de utilizare a acestora, asigurând o funcție cardiacă adecvată [118]. Are acțiuni termogenă datorită nivelului ridicat de exprimare a genelor specifice țesutului adipos brun, așa ca UCP1 (o expresie de 5 ori mai mare, comparativ cu alte depozite de grăsimi), PRDM16 și PPARGC1A, protejând miocardul în caz de hipotermie, sau în timpul unor condiții hemodinamice nefavorabile (ischemie, hipoxie etc.) [33, 47, 88, 118]. Pe lângă proprietățile metabolice și termogene, protejează arterele coronare împotriva torsionii în timpul contracțiilor cardiace și asigură secreția paracrină a adipokinelor cardioprotectoare [88, 118], care favorizează circulația coronariană, îmbunătățește funcția endotelială prin stimularea sintezei de monoxid de azot, reduce stresul oxidativ și scade indirect nivelul de interleukina 6 și proteina C reactivă prin reducerea producției de factor de necroză tumorală – α , având, de asemenea, și unele efecte extracardiace, cum ar fi creșterea utilizării glucozei în hepatocite și celule musculare, cu îmbunătățirea sensibilității la insulină [185].

În condiții patologice, la nivel local, contribuie la o interacțiune biomecanică cu miocardul influențând morfologia și dinamica mușchiului inimii, cu instalarea hipertrofiei ventriculare (inițial stângă, ulterior biventriculară), comportându-se ca un obstacol fizic în procesul de umplere diastolică biventriculară, iar infiltrarea cu adipocite, schimbările electromecanice în țesutul atrial, secreția paracrină de adipokine proaterogene și proinflamatorii – la modificarea funcției și structurii

cardiace. La nivel sistemic corelează cu și/sau prezice insuficiența cardiacă, rezistența la insulină, SM, fibrilația atrială, ateroscleroza coronariană, boala ficatului gras non – alcoolic etc. [33, 118].

Echilibrul dintre proprietățile de protecție și cele dăunătoare ale ȚAE este foarte delicat și susceptibil la influența factorilor atât intrinseci cât și extrinseci [204].

Vârsta, sexul, greutatea corporală și etnia sunt considerați factori fiziologici ce influențează grosimea ȚAE. Astfel, ȚAE crește odată cu vârsta [28], este mai mare la sexul masculin, la un IMC peste valori pragale și la nonhispanici (comparativ cu afroamericani) [185].

ȚAE poate fi vizualizat și cuantificat neinvaziv prin ecocardiografie, rezonanță magnetică și tomografie computerizată (TC) cardiacă. Evaluarea ecocardiografică este considerată cea mai simplă și mai convenabilă metodă în practica clinică reală, datorită mai multor avantaje, cum ar fi disponibilitatea ușoară, costul redus, expunere minimă la radiații etc. [70, 185]. Cuantificarea ecocardiografică a grosimii ȚAE servește ca indicator valid al adipozității viscerale, predictor al riscului cardiovascular asociat și marker de diagnostic, datorită relației sale cu SM, insulinorezistența, boala coronariană și ateroscleroza subclinică, precum și datorită accesibilității, aplicabilității și reproductibilității bune [24, 33, 43, 118].

Grosimea țesutului adipos epicardic în populația adultă a fost studiată și validată ca indice de adipozitate viscerală și confirmată corelația cu SM, la cea pediatrică, cercetările sunt mai recente. Lipsa unor criterii standard pentru definirea limitelor excesului de greutate și a obezității la copii face dificilă prezentarea unor valori precise ale adipozității viscerale, inclusiv a ȚAE, cu stabilirea unor corelații cu datele clinico – paraclinice.

Definiția controversată la copii, pragul de vârstă de 10 ani, stabilit de FID pentru diagnostic (un criteriu arbitrar), modificările induse de pubertate, care pot afecta mulți parametri metabolici și antropometrici (chiar și ȚAE), nu sunt ușor de apreciat la o anumită vârstă a unui subiect pediatric și nici într - un mod exact, într - o etapă clinică de dezvoltare [24, 118]. Comportamentul ȚAE în diferite clase de greutate corporală este diferit, respectiv la cei cu greutate normală (conform scorului Z) nu există o corelație, în timp ce la supraponderali/obezi corelația este directă, pozitivă. Există o cantitate mică de ȚAE și la subiecții cu un IMC normal, dar valoarea limită considerată normală nu a fost încă stabilită. Totuși, mai mulți autori utilizează valoarea de 4,1 mm ca valoare prag la copil [118].

ȚAE se referă la riscul cardiometabolic deja la vârstă pediatrică, atribuit relațiilor cu parametrii antropometrici și cei metabolici [24, 118]. La persoanele cu valori crescute ale percentilelor pentru greutate, istoric familial pozitiv pentru factorii de risc pentru SM, grosimea ȚAE corelează pozitiv cu nivelul TG, insulinei și HOMA - IR și negativ cu HDLc (un factor de protecție pentru bolile cardiovasculare) [233].

Unii factori antropometrici (ex. greutatea) și metabolici (ex. glucoza) au un efect sinergic asupra grosimii ȚAE, care pare a fi influențată nu numai de adaosul ponderal, dar și de prezența anomaliilor endocrine. Adițional, trebuie subliniat faptul că la subiecții cu percentila pentru greutate $\geq 90^{\text{th}}$, dar cu istoric familial negativ, grosimea ȚAE corelează doar cu parametrii antropometrici, dar nu și cu cei metabolici. O posibilă excepție este corelația pozitivă cu nivelul TG, explicată fiind creșterea nivelului acestora prin abuzul de carbohidrați din alimentație, caracteristică tipică atât adulților cât și copilor supraponderali/obezi. Prin urmare, grosimea ȚAE este supusă aceluiași factori patogeni (de mediu – genetici – epigenetici), care stau la baza dezvoltării tulburărilor cardiometabolice [24, 118].

Numeroase studii subliniază asocierea dintre creșterea grosimii ȚAE și modificarea timpurie a structurii și funcției cardiace [33, 88, 115, 149]. Doi factori – cheie contribuie la această asociere, primul este proximitatea anatomică, celălalt capacitatea de a secreta diferite substanțe biologice active cu efecte asupra sistemului cardiovascular [33]. În cazul creșterii expresiei genelor proinflamatorii, pro – oxidante, profibrotice și angiogenice în ȚAE se creează condiții locale ce au ca rezultat modificarea relaxării, scăderea complianței diastolice și a presiunii de umplere a VS. Mai mult, creșterea grosimii ȚAE se asociază și cu creșterea volumului de lucru ventricular, instalarea HVS, funcția miocardică mai slabă, cu progresia mai rapidă – până la dezvoltarea insuficienței cardiace și creșterea ratei de mortalitate [171].

Creșterea grosimii ȚAE, în special cu localizare periatrială, având trăsături distinctive transcriptomice [89] afectează în mod direct structura și funcția AS [149, 171]. Mancio et al. au raportat o asociere pozitivă dintre creșterea grosimii ȚAE și modificarea funcției cu instalarea dilatării AS [171]. La fel, se asociază și cu fibrilația atrială [88, 294], dezvoltarea patologiei coronariene, creșterea MMVS [115, 150], modificarea fracției de ejeție a VS [294], cu instalarea stenozei coronariene și a ischemiei miocardice [172], facilitează dezvoltarea HVS [23], modificarea funcției sistolice (se instalează treptat) [188] și diastolice (sub forma tulburării de relaxare și/sau a complianței miocardului), care apare independent sau în asociere cu alte modificări, cum ar fi HVS [188, 203], indiferent de prezența/absența patologiei coronariene.

ȚAE se utilizează și ca indicator de prognostic pentru supraviețuire la subiecții cu IC, grosimea fiind mai mică, în comparație cu cei cu funcția păstrată, ceea ce se datorează reducerii per general de țesut adipos și modificărilor fibrotice ce au loc în cel epicardic, în insuficiența cardiacă cronică [118]. Acesta este propus și ca un predictor independent al aterosclerozei coronariene, fiind asociat și cu markerii aterosclerozei subclinice, cum ar fi CIMc la adulții și copiii a/simptomatici cu risc înalt de dezvoltare a acestui proces patologic [33, 88]. Grosimea ȚAE este în relație cu SM și cu componentele acestuia, fiind și un bun predictor al riscului de dezvoltare a acestuia [6, 33, 118, 163, 212].

Un reviu sistematic efectuat de Rabkin care a avut ca scop studierea legăturii dintre grosimea ȚAE și componentele SM, a prezentat o corelație înaltă cu IMC, CA, țesutul adipos visceral ($p < 0,0001$), la fel și cu valorile TA, nivelele TG, HDLc și ale Glu ($p < 0,0001$). Corelația cu țesutul adipos visceral a fost semnificativ mai mare ($p < 0,0001$), comparativ cu CA, care la rândul său a fost semnificativ mai mare, comparativ cu IMC. Per total, grosimea ȚAE a fost mai mare la subiecții cu SM, comparativ cu non – SM ($7,5 \pm 0,1$ mm vs $4,0 \pm 0,1$ mm) [219]. Conform datelor altui studiu valori mai mari ale grosimii ȚAE se atestă la copii cu SM, vs non – SM (dar obezi) vs normoponderali ($0,64 \pm 0,23$ cm vs $0,60 \pm 0,20$ cm vs $0,27 \pm 0,12$ cm, $p < 0,001$) [68]. S-a constatat de asemenea o corelație pozitivă, semnificativă între grosimea ȚAE și unii factori de risc cardiometabolici, așa ca valorile TA, nivelul acidului uric, apoproteinei B și al alaninaminotransferazei [242]. Un studiu efectuat de către Barbaro et al. a raportat o corelație pozitivă a grosimii ȚAE cu valorile IMC (scorul Z), CA, rezistența la insulină, nivelul TG și negativă cu HDLc la copii supraponderali/obezi cu parametri predictivi pentru SM [24]. Alți cercetători au demonstrat că valorile grosimii ȚAE și ale MMVS la copiii cu SM sunt semnificativ mai mari, în comparație cu ale celor cu non – SM (dar obezi) [18]. La rândul lor, Akyol et al., au evidențiat o grosime a ȚAE (ecocardiografic) mai mare la copiii obezi cu SM și o corelație semnificativă cu parametrii antropometrici (IMC, CA, HTA), metabolici (insulinorezistență, trigliceride), cardiaci (MMVS, IMMVS) și ai aterosclerozei subclinice (CIMc), comparativ cu cei cu non – SM (dar obezi) [6].

Modificări ale stilului de viață, diferite medicamente și chirurgia bariatrică pot fi aplicate ca opțiuni terapeutice, având ca scop reducerea grosimii ȚAE. Reducerea greutatei corporale prin utilizarea unui regim alimentar sănătos sau a unui program de antrenament este asociată cu o micșorare și a grosimii ȚAE [185]. Efectul utilizării medicamentelor este controversat. Mai multe medicamente, inclusiv statinele și pioglitazona, precum și cele pe bază de incretină, au fost propuse ca potențiatori modulatori ai ȚAE. În particular, atorvastatina reduce semnificativ grosimea ȚAE în comparație cu tratamentul combinat cu simvastatină/ezetimib. La fel ca simvastatina, pioglitazona reduce nivelul markerilor inflamatori ai ȚAE în SM, fiind asociată și cu încetinirea progresiei procesului de ateroscleroză. Modulatorii axei incretinelor, cum ar fi exenatida, sitagliptina sau liraglutidul, micșorează grosimea ȚAE chiar și în tratamentul de scurtă durată [33]. Iar efectele chirurgiei metabolice asupra depozitului de ȚAE sunt controversate, unele cercetări demonstrează o reducere considerabilă, altele raportează scăderi mai mici [118].

1.5. Complexul intimă – medie la nivel carotidian (marker al aterosclerozei) și evenimentele cardiovasculare în sindromul metabolic

Organizația Mondială a Sănătății estimează că, până în anul 2030 aproximativ 23,6 milioane de oameni vor deceda din cauza BCV, la nivel global. SM, recunoscut ca cel mai agresiv factor de risc cardiovascular [102], este și un determinant bine cunoscut și accelerator al morbidității și mortalității cardiovasculare și implicit al evenimentelor cardiace majore. Cote alarmante ale prevalenței SM în rândul populației au fost înregistrate în ultimii ani, mai cu seamă ca urmare a stilului de viață al societății moderne în care trăim. Riscul de moarte subită este de trei ori mai mare la cei cu SM, inducând și un risc de trei ori mai mare în apariția bolii coronariene și a accidentului cerebral, cauze ce dublează mortalitatea.

După cum s-a menționat, procesul – cheie care stă la baza acestor patologii este definit de procesul de ateroscleroză. Nu se determină o cronologie exactă a dezvoltării acestuia în diferite teritorii vasculare, respectiv etapele subclinice și cele clinic manifeste pot evolua în paralel în diferite localizări vasculare. La etapele inițiale, peretele arterial este supus agresiunii factorilor de risc, evoluând progresiv spre alterare funcțională, ulterior se instalează etapa modificărilor morfologice, (de la dereglări minore până la stenoze severe). Disfuncția vasculară, incluzând disfuncția endotelială, complexul intimă – medie și rigiditatea arterială, precum și modificările morfologice preclinice la nivelul patului vascular arterial, sunt manifestări sistemice ale unui risc sporit pentru evenimente cardiovasculare majore. Toți parametrii care definesc SM sunt implicați în acest proces [10].

Inițial, endoteliul arterial este traversat de către celulele proinflamatorii și LDLc spre al doilea strat al pereților vasculari – intima, unde se acumulează treptat, inițiind procesul de formare a plăcii de aterom. Placa ateromatoasă crește în dimensiuni pe măsură ce procesul patologic continuă, în momentul când se fisurează sau se rupe și se eliberează elementele aterosclerotice, care declanșează agregarea plachetelor sangvine și formarea unui trombus care, la rândul său, obturează parțial sau complet artera implicată.

Din punct de vedere clinic, se delimitează două stadii, respectiv stadiul preclinic, în care sunt prezente tulburări la nivel umoral și dereglări ale metabolismului lipidic, în absența simptomatologiei de boală vasculară aterosclerotică, și stadiul clinic manifest, în care sunt înregistrate manifestări de organ sau complicații ale procesului aterosclerotic.

Endoteliul vascular este un organ complex, cu funcție auto – și paracrină, care asigură prima linie fiziologică de apărare împotriva instalării procesului de ateroscleroză. Disfuncția endotelială este definită ca reducerea biodisponibilității substanțelor vasodilatatoare și creșterea celor vasoconstrictoare. Alături de consecințele sale structurale și funcționale, remodelarea și rigiditatea arterială reprezintă legătura dintre factorii de risc cardiovasculari și inițierea dezvoltării

aterosclerozei, fiind și elementul principal care determină complicarea acesteia: boala cardiacă ischemică, accident vascular cerebral, nefroangioscleroză, boala arterială periferică, insuficiență cardiacă etc. Anomalii metabolice din cadrul SM, incluzând hiperglicemia, excesul de acizi grași și insulinorezistența, facilitează instalarea disfuncției endoteliale [214]. În acest context, prevalența înaltă a SM impune necesitatea cuantificării disfuncției endoteliale atât a subiecților cu această entitate clinică cât și a celor cu comorbidități (boala ficatului gras non - alcoolic, hiperuricemia, sindromul ovarului polichistic, sindromul de apnee obstructivă în somn), în scopul selectării și inițierii unui management timpuriu al celor cu risc de îmbolnăvire [268].

Disfuncția endotelială și consecințele ei structurale reprezintă elemente esențiale în inițierea și progresia procesului de ateroscleroză. Din ce în ce mai multe dovezi clinice susțin ipoteza conform căreia prezența factorilor de risc cardiovascular nu reprezintă singurul determinant al disfuncției endoteliale. Mai mult, integritatea funcțională a endoteliului vascular depinde de echilibrul între factorii de risc cardiovascular și elementele vasculoprotective individuale, incluzând și factorii genetici. Prezența disfuncției endoteliale și a remodelării arteriale în circulația coronariană, poate fi privită ca un factor independent de prognostic pentru evenimentele cardiovasculare majore, iar evaluarea prin metode validate urmează a fi integrată în calcularea profilului de risc cardiovascular global și în SM. În consecință, identificarea precoce a disfuncției endoteliale reprezintă o țintă terapeutică importantă în prevenirea debutului de dezvoltare a aterosclerozei, permițând alegerea unor strategii terapeutice optime pentru ameliorarea prognosticului pe termen lung.

Utilitatea clinică a evaluării disfuncției endoteliale constă în identificarea unor noi factori de risc cardiovascular, investigarea mecanismelor aterosclerozei și disfuncției vasculare, marker surogat al riscului cardiovascular pentru studii intervenționale populaționale, screeningul subiecților cu potențial risc cardiovascular, monitorizarea răspunsului la terapie în strategiile de prevenție primară și secundară.

Evaluarea funcției endoteliale se poate efectua prin: metode imagistice (la nivel periferic, coronarian, de microcirculație) invazive (angiografia coronariană cantitativă cu stimulare farmacologică, ecografia Doppler intracoronariană cu stimulare farmacologică, măsurarea fluxului sangvin brahial prin pletismografie gauge – strain după perfuzia intraarterială de agenți vasoactivi, biopsie subcutană) sau noninvazive (tomografia prin emisie de pozitroni, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografia de înaltă rezoluție, teste la nivelul patului vascular al antebrațului (gaugestrain pleti smography), teste la nivelul microcirculației (Doppler prin laser digital)), determinarea markerilor biochimici, teste genetice moleculare etc. [214].

Rolul central pe care îl are determinarea funcției endoteliale în explicarea mecanismelor patogenetice ale aterosclerozei la subiecții cu SM, cunoscut ca accelerator al incidențelor înalte ale

BCV, creează premisa depistării precoce a celor aflați la risc, în beneficiul atât al bolnavului, cât și al resurselor financiare ale sistemului de sănătate [268].

Evenimente cardiovasculare instalate ca urmare a prezenței SM, sau chiar decese, rareori sunt înregistrate la copii. Evaluarea riscului cardiovascular în cohortele pediatrice reprezintă o provocare până în prezent, deoarece informațiile privind această asociere sunt furnizate de rapoarte unice [54, 55, 62]. De facto, BCV la vârsta adultă provin din perioada copilăriei, iar ateroscleroza are o perioadă lungă asimptomatică la copii [68]. Ateroscleroza subclinică se dezvoltă cu ani înainte de manifestările clinice și, prin urmare, identificarea predictorilor aterosclerozei premature este crucială [270].

O manifestare timpurie a procesului aterosclerotic este acumularea lipidelor în stratul intim al arterelor, cu modificări morfologice, ulterior cu impact potențial asupra funcției vasculare și, provocând eventual, o boală coronariană și un accident vascular cerebral [160]. Dezvoltarea aterosclerozei este accelerată în prezența factorilor de risc la copii, cum ar fi obezitatea, HTA, dislipidemia, rezistența la insulină [87, 153, 220], componente ale SM [76].

Un marker de ateroscleroză subclinică este grosimea CIMc. Îngroșarea difuză a acestuia este favorizată de disfuncția endotelială și este considerată un fenomen de remodelare vasculară, ca răspuns la stimulii hemodinamici, fiind necesară de a fi diferențiată de îngroșările focale de perete, care reprezintă plăci de aterom. De facto, îngroșarea difuză a peretelui arterial nu este o expresie a aterosclerozei, ci o consecință a disfuncției endoteliale, care stă la baza ambelor fenomene patologice – aterogenezei și remodelării arteriale hipertrofice.

CIMc este, de fapt, un marker imagistic surogat de screening valabil pentru modificările vasculare și la copii, într - un stadiu foarte timpuriu, iar din punct de vedere clinic, un indicator al aterosclerozei subclinice și predictor al evenimentelor cardiovasculare instalate la etapa de adult [32, 55, 62, 278]. Măsurarea CIMc poate fi aplicată cu ușurință la adulți pentru determinarea riscurilor în patologii așa ca accidentul vascular cerebral, infarctul miocardic etc., iar la copii în obezitate, epilepsie și paralizie cerebrală, inclusiv și SM [45].

CIMc evaluat prin metoda ultrasonografică reprezintă o metodă simplă, sigură, fezabilă pentru detectarea semnelor precoce ale aterosclerozei. Variabilitatea CIMc depinde de: subiect – vârstă, anatomia gâtului, rasă, sex, factori de risc etc., dispozitiv – sonde, ultrasunete în diferite frecvențe, setări de adâncime, frecvență radio/video etc., observator – experiență, timp alocat, achiziție – număr de unghiuri, număr de site – uri etc., măsurare – manuală/semiautomată, timp real, dispozitiv etc.

Indicatori așa ca vârsta, sexul, originea etnică sunt considerați factori – cheie, care necesită a fi luați în considerare în calcularea valorii prognostice a CIMc. Datele disponibile prezintă rezultate

conform cărora, în raport de sexe, cele mai mari valori ale CIMc se atestă la genul masculin, conform etnicității – la afro – americani (decât la caucazieni), crescând odată cu înaintarea în vârstă [270].

Având în vedere progresia fiziologică a CIMc pe parcursul vieții, rezultatele măsurărilor trebuie comparate cu normativele în funcție de vârstă și sex [126]. Un studiu efectuat pe un lot de 160 de subiecți (interval de vârstă 10 – 18 ani) a raportat o valoare medie a CIMc cuprinsă între $0,48 \pm 0,04$ mm și $0,50 \pm 0,04$ mm, fără a fi menționată de către autori metoda prin care au fost efectuate măsurătorile manual sau prin sistem de măsurare. Un alt studiu efectuat pe un lot de 200 de participanți (interval de vârstă 10 – 20 de ani) a prezentat valori între $0,38 \pm 0,04$ mm și $0,40 \pm 0,03$ mm, măsurătorile fiind efectuate manual [42]. O cercetare pe un eșantion de 267 de copii (interval de vârstă 6 – 17 ani) a raportat valori ale CIMc între $0,48 \pm 0,01$ mm și $0,59 \pm 0,08$ mm, fiind utilizat un sistem semiautomatizat de măsurare [31]. La rândul lor, autorii unei cercetări care a inclus mai mult de 1100 de subiecți (interval de vârstă 6 – 17 ani) au raportat valori ale CIMc între 0,36 mm și 0,40 mm [62]. Un studiu de proporții a investigat peste 24000 de persoane, inclusiv copii începând cu vârsta de 15 ani, a prezentat valori ale CIMc de 0,449 mm pentru grupa pediatrică [207].

Deoarece la copii mai multe caracteristici necesită o atenție specială, Asociația Europeană de Cardiologie Pediatrică (AEPC), printr-o declarație din 2015 a elaborat indici normativi ce constituie o orientare practică pentru măsurarea, analiza și interpretarea valorilor CIMc în dependență de vârstă și sex, cu accent special pe subiecții pediatrici. Conform consensului de la Mannheim, percentila 75 este considerată ca fiind valoare prag (cut – off point) pentru CIMc, într-o populație de referință [55, 122].

O metaanaliza efectuată de către Cuspodi et al. pe douăzeci și unu de studii publicate începând cu anul 2000 prezintă valori ale CIMc mai mari la subiecții cu SM, rezultat similar la ambele genuri, la toate vârstele (comparativ cu non – SM) [54]. Akyol et al. au demonstrat prezența unui CIMc (ecografic) mai mare la copiii obezi cu SM [6]. Rezultatele studiului efectuat de către Civilibal et al. furnizează informații suplimentare privind esența schimbărilor structurale vasculare precoce și funcționale la copiii cu SM, prezentând anomalii vasculare sugestive aterosclerozei, inclusiv creșterea CIMc, care în mod semnificativ a corelat cu unii din parametrii clinici și metabolici (IMC, HTA, profil lipidic etc.) [50].

Toate componentele SM pot determina disfuncție endotelială, iar gruparea a trei sau mai multe exercită un efect sinergic negativ mai complex asupra structurii și funcției vasculare [54]. Datele recente din cercetarea efectuată de către Scuteri et al. demonstrează că totuși nu toate grupurile de componente sunt asociate în mod egal cu dezvoltarea aterosclerozei subclinice. Doar trei clusteruri specifice: TG – HTA – CA; HDLc – HTA – CA; Glu – HTA – CA) se caracterizează prin valori

mai mari ale CIMc, subliniind rolul pivot al HTA și al obezității abdominale, prezentă în toate cele trei combinații în patogeneza aterosclerozei subclinice asociate SM [245].

Rezultatele unor studii longitudinale efectuate la adulți au confirmat prezența unei relații semnificative între CIMc și dezvoltarea IMA și AVC [162]. Datele sunt mai puțin clare la populațiile pediatrice. Totodată studiile transversale au demonstrat că CIMc corelează cu obezitatea (CA), valorile TA, SM, țesutul adipos visceral și rezistența la insulină [98], conform altor date CIMc avea valori crescute la copiii cu risc înalt de diabet și boală cronică renală [180].

În pofida rezultatelor prealabile ale acestor cercetări, continuă să existe o lipsă de informație despre CIMc în timpul dezvoltării copiilor sănătoși și date contradictorii privind diferențele dintre sănătoși normoponderali vs obezi vs cu SM [119, 272]. Definirea normativelor de vârstă ale CIMc și a relațiilor cu factorii de risc prezumați înainte de maturitate este relevantă pentru abordarea clinică în cardiologia preventivă și studiile longitudinale din copilărie până la maturitate. Într – un studiu transversal efectuat pe copii s-a constatat că între valorile CIMc la copiii în intervalele de vârstă 6 – 11 ani și 12 – 18 ani nu sunt deosebiri semnificative [98]. Tendința de creștere odată cu vârsta, într - o cohortă de 1100 de copii sănătoși – unul din cele mai mari studii disponibile în prezent în domeniul pediatic – este pozitivă, dar mică, susținând ipoteza conform căreia modificările morfologiei vasculare progresează, dar lent [62]. În schimb, într – un raport efectuat pe 280 de copii sănătoși, s-a constatat că, la cei cu vârsta sub 10 ani, CIMc prezintă valori constante, crescând în intervalul de vârstă 10 – 15 ani. Această variabilitate, deși mică, poate fi legată probabil de variațiile determinate de subiect, metoda de măsurare, observator etc. [25].

Creșterea valorilor CIMc a fost raportată la copiii cu factori de risc CV tradiționali, cum ar fi obezitatea, hipertensiunea arterială și boala cronică de rinichi [37, 92, 176, 273]. Datele unui studiu arată că CIMc prezintă o corelație semnificativă pozitivă cu valorile HOMA – IR și TG, negativă cu HDLc și ne semnificativă cu CA, TA și LDLc [66], altul o corelație pozitivă cu HOMA – IR, dar corelații ne semnificative cu TG, LDLc și HDLc [67]. Silva et al. au observat de asemenea că CIMc corelează pozitiv cu HOMA – IR, pozitiv slab cu LDLc și invers cu HDLc [251]. La rândul lor Ryder et al. au relatat o corelație pozitivă cu HOMA – IR [236], iar Kupfer et al. și Önal et al. ne semnificativă cu TG și LDLc [145, 194]. Gao et al., studiind 784 de adolescenți (afroamericani, cu intervalul de vârstă 10 – 24 de ani) au constatat o corelație negativă între CIMc și HDLc, dar pozitivă cu CT și TAs, TAd, LDLc, TG, Glu [90]. În același context, Silva et. al. au observat corelație pozitivă cu IMC și CA în rândul adolescenților [251], iar Ryder et al. – semnificativ pozitivă cu obezitatea viscerală [236] și CA [87, 277]. Önal et al. au prezentat o corelație ne semnificativă cu CT [194], iar Kupfer et al. un coeficient de corelație pozitiv cu CA, HDLc [154] și nici o corelație cu insulinorezistența (conform Rumińska et al.) [234].

De fapt, precursorul modificărilor vasculare, ateroscleroza subclinică, necesită o atenție specială, deoarece acest proces poate fi stabilizat sau chiar inversat dacă este aplicată terapia la momentul oportun [55, 62]. În prevenirea BCV la copii, diagnosticul noninvaziv al aterosclerozei subclinice este esențial pentru proiecții și scopuri intervenționale [21, 55, 62, 278]. Iar dintr-o perspectivă practică, evaluarea ecografică a CIMc poate îmbunătăți stratificarea riscului cardiovascular și strategiile de luare a deciziilor în managementul celor cu SM [54].

În concluzie, se conturează deja din copilărie patologia cardiovasculară specifică vârstei adulte, patologii care va fi cu atât mai refractară la tratamentul nonfarmacologic și, probabil, la cel farmacologic, cu cât debutul este mai timpuriu. Pacientul pediatric nu este doar expus la factorii de risc cardiovasculari, ci și experimentează adesea patologia cardiovasculară, un motiv în plus de a susține aplicarea metodelor de prevenție a aterosclerozei..

1.6. Scorul pediatric al sindromului metabolic – indicator pentru modelare la copii

SM în pediatrie rămâne totuși a fi controversat. În prezent, nu există un set standard de puncte limită pentru a diferenția valorile acceptabile de cele neadmisibile pentru fiecare dintre componente, ceea ce împiedică stabilirea diagnosticului, atunci când depinde de o clasificare dihotomă. [109]. În primul rând și, cel mai important, caracterul dihotom (prezent/absent) duce la pierderea de informații. Anume modificări minime ale parametrilor SM la un subiect sau diferențe clinice neglijabile între doi subiecți pot avea ca rezultat eroare în clasarea SM ca fiind prezent sau absent. În al doilea rând, natura dihotomă a definiției SM este foarte limitată pentru a cuantifica în timp efectele tratamentului [254].

Ambiguitatea abordării dihotomice standard a SM în pediatrie poate fi depășită prin utilizarea așa numitului scor continuu al SM, care a fost propus ca o modalitate de a dezvolta un set unitar de criterii necesar pentru stabilirea diagnosticului. Eisenmann et al. sugerează că, spre deosebire de dihotomiile care nu reflectă interacțiunile variabilelor care apar în timp, utilizarea scorului continuu al SM poate evalua interacțiunile dintre factorii de risc metabolic ce apar în timpul creșterii și dezvoltării normale [65], având avantajul de a fi o măsură și mai sensibilă [65, 248], validitatea scorului este confirmată și în rândul copiilor [64, 192].

Există diferite abordări ale acestui scor, care sunt bazate pe criteriile FID. Ele includ: scorul Z, analiza factorială (AF), analiza componentelor principale (ACP) și analiza factorului de confirmare (AFC) (bazate pe criteriile FID). Rezultatele studiilor demonstrează validitatea tuturor abordărilor pentru predicție, iar luând în considerare faptul că aceste scoruri sunt simple și practice, ele pot fi utilizate în activitatea clinică și de cercetare atât la adulți cât și la copii.

Khoshhali et al. au comparat validitatea diferitelor abordări ale scorurilor pediatrice având ca obiectiv predicția SM și au obținut următoarele rezultate (evaluarea datelor a 3843 de participanți,

dintre care 52,4 % de sex masculin): scorul Z – 0,94 (0,93, 0,95); suma ACP – 0,90 (0,88, 0,92), AFC – 0,79 (0,76, 0,3) și sSM 1 – 0,93 (0,91, 0,94), sSM 2 – 0,92 (0,90, 0,93) și sSM 3 – 0,91 (0,90, 0,93), ceea ce confirmă validitatea tuturor abordărilor [137]. O cercetare efectuată pe 528 de participanți obezi și cu greutate corporală normală (interval de vârstă 7 - 77 ani) a demonstrat corelația înaltă a scorului SM (calculat folosind formula: $2 \times \text{CA/h} + \text{Glu (mmol/l)}/5,6 + \text{TG (mmol/l)}/1,7 + \text{TAs}/130 + \text{HDLc (mmol/l)}/1,02$) cu suma scorurilor Z și a ACP ($r = 0,866$ și $r = 0,822$, $p < 0,001$) [254]. Un alt studiu, efectuat pe 153 de copii obezi, a arătat că scorul SM calculat folosind formulele 1 ($2 \times \text{CA/h} + \text{Glu (mmol/l)}/5,6 + \text{TG (mmol/l)}/1,7 + \text{TAs}/130 + \text{HDLc (mmol/l)}/1,02$) și 2 ($2 \times \text{CA/h} + \text{Glu (mmol/l)}/5,6 + \text{TG (mmol/l)}/1,7 + \text{TAs}/130 + \text{HDLc (mmol/l)}/1,02$ sau 1,28 (masculin/feminin)) au avut cea mai mare corelație cu suma scorurilor Z și suma celorlalți factori (formula 1: $r = 0,800$ și $r = 0,893$; formula 2: $r = 0,790$ și $r = 0,869$, $p < 0,001$) [279].

O limitare a acestor scoruri este că sunt specifice unui eșantion, prin urmare, scorul mediu al SM derivat dintr – un studiu nu poate fi comparat cu cel al altor cercetări, doar dacă caracteristicile demografice, distribuția datelor și măsurile de tendință și variabilitate centrală ar fi similare. Prin urmare există necesitatea de dezvoltare a criteriilor universale pentru scorurile SM pediatrice [137]. Recent, scorul sSM și scorul pediatric al SM (PsSM), bazate pe criteriile FID, au fost dezvoltate pentru a depăși aceste deficiențe, fiind ușor de calculat, conform anumitor formule, fără a fi necesară o bază de date eșantion și care au o corelație înaltă cu scorurile anterioare, validate atât la adulți cât și la copii [254, 279]. Vukovic et al. și - au propus ca obiectiv elaborarea unui scor pediatric și unui scor continuu modificat, bazat pe scorul original al SM, care să fie în același timp cât mai simplu posibil și să coreleze în mare măsură cu scoruri și mai complexe, PsSM fiind calculat folosind formula: $(2 \times \text{CA/h}) + (\text{Glu (mmol/l)}/5,6) + (\text{TG (mmol/l)}/1,7) + (\text{TAs}/130) - (\text{HDLc (mmol/l)}/1,02)$. Acest scor corelează cu majoritatea scorurilor eterogene continue (0,792 – 0,901, $p < 0,001$), iar calculul mult mai simplu îl face aplicabil pentru practica clinică de zi cu zi, el putând fi utilizat pentru comparație între diferite studii și populații [279].

Determinarea SM în copilărie este importantă, deoarece mai multe studii de cohortă au arătat asocierea dintre SM pediatric și riscurile metabolic, cardiovascular și de persistență a SM la etapa de adult [167, 168]. Unele studii demonstrează că scorurile SM sunt mai fiabile decât definiția dihotomă, iar o scală continuă este statistic mai sensibilă și mai puțin predispusă la erori comparativ cu abordările dihotomice [38, 136]. Studiile anterioare au dezvoltat scoruri SM utilizând scorul Z și APC, confirmând valabilitatea acestora. Un studiu pe 378 de copii (interval de vârstă 7 – 9 ani) a examinat validitatea acestora bazate pe scorurile Z pentru CA, TA medie, HDLc, TG și rezistența la insulină, cu curba caracteristică a receptorului egală cu 0,978 (0,957 – 0,990, ÎÎ 95 %) [64]. Alt studiu, efectuat pe 1239 de copii (interval de vârstă 12 – 19 ani), a demonstrat valabilitatea elaborării

scorului pentru SM, fiind constituit pe baza scorului Z pentru CA, TA medie, HDLc, TG și Glu [192]. În mod similar, un alt studiu transversal efectuat pe 236 de copii (interval de vârstă 6 – 17 ani), a demonstrat că scorul SM crește progresiv odată cu creșterea numărului de componente, fiind calculat utilizând scorurile Z pentru CA, TA medie, HOMA, HDLc și TG, curba caracteristică a receptorului fiind egală cu 0,921 (Î 95 %: 0,877 – 0,964) [200].

Echilibrul dintre simplitate și precizie al PsSM, care nu necesită utilizarea unui software avansat, permite a fi utilizat în practica clinică de zi cu zi, cea de cercetare, pentru evaluarea și urmărirea în timp a unui subiect pediatric cu SM, facilitând și elaborarea deciziilor în ceea ce privește managementul implementat.

1.7. Managementul sindromului metabolic la copii

Un semnal de alarmă îl constituie faptul că, în ultima perioadă prevalența SM crește îngrijorător atât în rândul adulților [54], cât și al copiilor, iar instalat timpuriu se asociază cu un risc crescut de persistență și de dezvoltare a complicațiilor la vârsta adultă, impunând măsuri de prevenire și tratament la momentul oportun, având ca obiective scăderea riscului de BCV, a celui diabetogen, micșorarea factorilor de risc trombotici, fibrinolitici, precum și pentru prevenirea stării proinflamatorii.

O intervenție rapidă și agresivă va reduce în mod inevitabil riscul crescut pentru subiectul diagnosticat cu SM de a dezvolta complicațiile menționate, simplu spus, există potențialul de a opri o bombă cu ceas a BCV (FID, raport din 2015). Vom menționa, însă, că în foarte multe țări, printre care și RM, puțini medici stabilesc diagnosticul de SM, mai ales în rândul copiilor, și se ajunge la tratament abia când se atestă complicațiile, legate de această patologie.

De fapt, managementul sindromului metabolic este unul dintre cele mai complexe din practica medicală, deoarece implică o intervenție de durată, abordare multidisciplinară și multifactorială, cu vizarea tuturor componentelor SM [14, 97, 252]. Ghidurile actuale recomandă modificarea stilului de viață, a dietei, reducerea activității sedentare și prezența unui program de exerciții fizice. Măsuri mai agresive, cum ar fi tratamentul medicamentos și chirurgia bariatrică sunt rezervate adolescenților la care măsurile convenționale au eșuat [122].

Este opinia unanimă a cercetătorilor că prevenirea și/sau tratamentul întotdeauna încep cu stabilirea unui stil de viață adecvat, totodată anumiți factori, cum ar fi dislipidemia, DZ tip 2, HTA, pot fi controlați în principal prin tratamentul adecvat (în afară de schimbarea stilului de viață), alte componente pot fi influențate doar de modificarea stilului de viață [170]. Deci, modificarea stilului de viață reprezintă atitudinea terapeutică de primă intenție, prezentând un impact semnificativ asupra tuturor componentelor SM. O anchetă alimentară urmată de stabilirea unei diete personalizate reprezintă forma principală prin care se poate obține un beneficiu legat de corectarea

nivelului de adipozitate, al hiperglicemiei, al profilului lipidic și al valorilor TA. Iar asocierea suplimentară a unui program de activitate fizică, inițial de intensitate moderată, realizat constant, pe o perioadă îndelungată, permite reducerea tuturor riscurilor atât la copii cât și la adulți, având efecte favorabile asupra adipozității pe termen scurt (10 săptămâni) și mediu (4 luni) [100]. Leite et al. au efectuat un studiu pe un lot de 64 de copii (interval de vârstă 10 – 16 ani), având ca obiectiv analiza efectelor exercițiilor fizice și de ghidare nutrițională în rândul copiilor obezi cu și fără SM, care au participat timp de 12 săptămâni la ore de educație fizică și 2 sesiuni de ghidare nutrițională. După 12 săptămâni, ambele loturi de participanți au prezentat reducerea greutății corporale, IMC - ului, CA, nivelului de TG și creșterea fracției HDLc ($p < 0,05$). Lotul format din respondenții cu SM a prezentat și micșorarea valorilor TA, creșterea sensibilității la insulină ($p < 0,05$), iar riscul pentru SM a scăzut cu 72 %. Mai multe studii au demonstrat și îmbunătățirea funcției cardiace și vasculare după 6 luni de măsuri dietetice și exercițiu fizic [156].

Este important de reținut faptul că modificarea stilului de viață care presupune în primul rând scăderea în greutate, desigur în mod controlat și adecvat cu ajutorul unui specialist, de obicei nutriționist/dietetician, va permite îmbunătățirea valorilor TA, nivelul de lipide și abilitatea organismului de a utiliza insulina. Totuși, pierderea kilogramelor nu trebuie să fie drastică și, mai ales, trebuie realizată în conformitate cu vârsta, deoarece poate interfera cu buna creștere și dezvoltare a copilului (poate apărea o stagnare). În al doilea rând, mai mult exercițiu fizic, respectiv dacă se va efectua mișcare măcar o oră pe zi, va îmbunătăți circulația sangvină, nivelul de colesterol și sensibilitatea la insulină. În al treilea rând, alimentație echilibrată și ponderată. Copiii nu trebuie să privească mâncarea drept o compensare emoțională și astfel vor realiza singuri alegerile alimentare potrivite (de exemplu optarea pentru carbohidrați complecși, cum este pâinea integrală în loc de cea albă, un aport crescut de fibre, grăsimi bune în loc de grăsimi rele, evitarea caloriilor goale reprezentate de sucuri și dulciuri procesate etc.), vor mări consumul de fructe, legume, cereale integrale și produse lactate degresate.

Când nu se reușește atingerea țintelor terapeutice scontate prin intermediul metodelor enumerate, este recomandată utilizarea agenților farmacologici (medicamente destinate diverselor afecțiuni individuale – antihipertensive, statine sau alte medicamente pentru scăderea lipidelor, medicamente pentru a reduce rezistența la insulină). În acest context, cunoașterea posibilităților terapeutice privind managementul SM la copii reprezintă un element de necesitate, în special datorită faptului că la baza acestuia nu se află doar un singur mecanism de acțiune, ceea ce face dificilă realizarea unei forme de tratament unitare [10, 202]. În cazul copiilor cu obezitate morbidă sau al celor obezi care au boli de inimă sau diabet poate fi indicată chirurgia bariatrică (procedurile chirurgicale prin intermediul cărora se poate pierde în greutate sau procedura de by – pass la nivelul stomacului sau intestinului subțire). Ameliorarea SM după o intervenție chirurgicală poate fi

impresionantă [103]. Un exemplu este și cercetarea efectuată de către Matute et al. care au evaluat și demonstrat ratele de remisie ale SM și ale componentelor individuale, după intervenția chirurgicală bariatrică (la 12 luni după intervenția chirurgicală). Respectiv, la subiecții cu bypass gastric, media IMC - ului preoperator a fost de $44,8 \pm 10 \text{ kg/m}^2$ vs $31,5 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ postoperator ($p < 0,0001$), Glu preoperatorie $152,5 \pm 49 \text{ mg/dl}$, comparativ cu $102 \pm 23 \text{ mg/dl}$ postoperator ($p < 0,0001$), nivelul de TG preoperator $176 \pm 66 \text{ mg/dl}$ vs $102,7 \pm 33 \text{ mg/dl}$ postoperator ($p < 0,0001$), HDLc preoperator $37,7 \pm 11 \text{ mg/dl}$, comparativ cu $57 \pm 12 \text{ mg/dl}$ postoperator ($p < 0,0001$) și rata de remisiune la 12 luni de 29 %. La subiecții care s-a efectuat gastrectomie longitudinală de reducere, media IMC – ului preoperator a fost de $48,2 \pm 17 \text{ kg/m}^2$ vs $36,5 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ postoperator ($p < 0,0001$), nivelul TG preoperator $176 \pm 69 \text{ mg/dl}$ față de $105 \pm 37 \text{ mg/dl}$ postoperator ($p < 0,0001$), Glu preoperator $149 \pm 45 \text{ mg/dL}$ vs $101 \pm 16 \text{ mg/dl}$ postoperator ($p < 0,0001$), HDLc preoperator $38,8 \pm 12 \text{ mg/dl}$, comparativ cu $57 \pm 10 \text{ mg/dl}$ postoperator ($p \leq 0,0001$) și rata de remitere la 12 luni – 28,4 % [173]. În studiile efectuate la copii (cu obezitate morbidă) s-a demonstrat că chirurgia bariatrică îmbunătățește structura și funcția cardiacă și reduce grosimea ȚAE (evaluare efectuată după 10 ± 3 luni postoperator) [173].

În ceea ce privește vârsta minimă de la care se pot propune intervențiile bariatrice este un subiect de dezbatere în lumea medicală. Inițial s-a propus vârsta de 18 ani, care ulterior s-a redus la 14 la fete și 16 ani la băieți. Practic, dacă adolescentul/a și – a încheiat creșterea, operația poate fi propusă. Bineînțeles că, pe lângă vârstă, criteriile pentru chirurgia bariatrică rămân aceleași: IMC peste 35 cu comorbidități (obezitate severă) sau IMC peste 40 (obezitate morbidă), indiferent de prezența sau absența comorbidităților, însă în cazurile de obezitate foarte gravă, vârsta operației poate fi scăzută pentru a evita ajungerea în stadii disperate de super – super obezitate morbidă (IMC > 60). Nu există tehnici speciale pentru copii și, în ultima perioadă, s-a cristalizat un consens privind intervenția de ales la acești pacienți, și anume operația de gastric sleeve (operație cu mecanism de acțiune combinată: restricție calorică prin reducerea capacității stomacului și manipulare hormonală prin îndepărtarea zonei din stomac responsabilă de secreția grelinei, hormonul foamei, deci o combinație fericită între lipsa de apetit și capacitatea mică a stomacului), dar există și alte tehnici chirurgicale (inel, by – pass) și nonchirurgicale (balon intragastric etc.), cu aplicabilitate mai redusă. Contraindicațiile procedeelelor bariatrice la populația pediatrică sunt cele generale, așa ca afecțiuni endocrine decompensate, afecțiuni gastrice, afecțiuni cardiorespiratorii decompensate, afecțiuni psihice și lipsa de complianță. O particularitate la copii este riscul relativ mai mare de reîngrășare prin lipsa de complianță la regimul alimentar impus de intervenția chirurgicală (pot consuma la circa 1 lună de la operație orice tip de aliment, dar în cantități reduse). Astfel, adolescentul obez, inițial izolat de anturaj, ajungând o persoană normoponderală, uneori chiar în centrul atenției, are tendința de a renunța la regim și aceasta îl poate aduce la greutatea inițială, pentru că obezitatea morbidă este

o boală incurabilă (potrivit OMS) și rezultatele se pot menține atât timp cât persistă restricția de calorii, operația fiind un angajament de cură de slăbire pe viață.

Vom menționa în concluzie: (1) când un subiect pediatric prezintă risc pentru SM, dar nu îndeplinește toate criteriile (cu suprapondere, țesut adipos ectopic, susceptibilitate rasială, activitatea fizică redusă, prezența SM în familie) terapia constă în modificări în ceea ce ține de nutriție, activitate fizică, cu prevenirea dezvoltării obezității; (2) dacă prezintă risc pentru SM \geq 1 criteriu (cu 1 – 2 criterii), terapia constă în activitate fizică, nutriție rațională, prevenirea obezității, terapie medicamentoasă și modificarea factorului de risc; (3) în cazul unui subiect cu SM confirmat, dar fără afectarea organelor – țintă (cu 3 – 5 criterii ale SM), în terapie se adaugă pe lângă cele menționate, chirurgia bariatrică (a obezității); (4) iar în cazul când este prezent SM cu afectarea organelor – țintă (BCV, DZ, boală conică renală, sindrom de apnee în somn, boala ficatului gras non - alcoolic etc.), se recomandă activitate fizică, nutriție sănătoasă, prevenirea obezității, terapie medicamentoasă și modificarea factorului de risc, chirurgia bariatrică (a obezității), precum și terapia specifică a organelor afectate [255].

Factor esențial este identificarea copiilor cu risc de SM, precum și depistarea comorbidităților aferente SM. Posibilitatea facilă de a identifica SM și stabilirea grilei de risc își dovedește utilitatea implementării măsurilor de prevenție, educaționale, modificărilor stilului de viață și a măsurilor terapeutice care se impun, în scopul de a îmbunătăți starea de sănătate, inclusiv cardiometabolică. Programele de prevenire, diagnostic și tratament la copii trebuie să includă identificarea timpurie a disfuncției cardiovasculare și monitorizarea ei și, cel mai important, este să se țină cont de faptul că vârsta tânără asigură reversibilitatea efectelor secundare cardiovasculare, cu condiția includerii cât mai curând posibil a copilului în programul recuperator.

2. CARACTERISTICA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE INVESTIGARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea volumului eșantionului de studiu

Proiectul de cercetare s-a desfășurat în cadrul Departamentului *Pediatrie*, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza IMSP IMȘIC, Clinica de Cardiologie pediatrică, în cadrul căruia au fost admiși 161 copii, cu vârsta de la 10 până la 17 ani 11 luni și 29 de zile, din mediul urban și rural, fiind selectați dintre pacienții, care s-au adresat în mod electiv în perioada 2016 – 2019.

Proiectarea volumului eșantionului necesar pentru studiu. Pentru a realiza scopul și obiectivele trasate a fost planificat un studiu analitic, observațional, de cohortă. Volumul eșantionului a fost estimat prin aplicarea formulei:

$$n = P (1 - P) (Z\alpha/d)^2 \quad (1)$$

Unde:

n – volumul eșantionului reprezentativ;

d – distanța sau toleranța, $d = 0,04$;

$(1 - \alpha)$ – nivelul de încredere – arată că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0 % de semnificația rezultatelor obținute $Z\alpha = 1,96$;

P – conform datelor bibliografice [Vanlancker, T., et al. *Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. European Journal of Pediatrics*, pp.1 – 12, 2017], prevalența sindromului metabolic în funcție de definițiile utilizate constituie în medie 2,7 % ($P = 0,027$);

Introducând datele în formulă, s-a obținut mărimea eșantionului reprezentativ: $n = 0,027 \times 0,973 (1,96/0,04)^2 = 63$ și rata de 10,0 % de non-răspuns – eșantion reprezentativ = **70 de copii**.

Metodologia de cercetare. Caracteristica generală a lotului de participanți. Cercetarea s-a efectuat în câteva etape (s-au respectat pașii de lucru, sistematizați grafic în diagrama, ce reflectă design-ul cercetării, din Figura 1).

La *etapa 1*, aplicând criteriile de includere/excludere, au fost selectați 145 de copii (din 161 participanți, 16 neeligibili), care au constituit lotul general de cercetare, respectând următoarele **criterii**: vârsta de 10 – 17 ani 11 luni și 29 de zile (inclusiv); cu obezitate abdominală ($CA \geq 90^{\text{th}}$); acordul părinților sau al tutorei legitime și asentimentul copiilor (vârsta ≥ 14 ani) de participare în studiu; cetățeni ai Republicii Moldova; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; să înțeleagă și să respecte cerințele de studiu; înțelegerea și semnarea acordului informat și a asentimentului în scris.

Au fost **excluși din cercetare** subiecții cu următoarele caracteristici: obezitatea secundară: de cauză endocrină, genetică, neurologică, având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de

specialitate; HTA secundară: renală, endocrină, neurogenă, medicamentos indusă, etc., având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; afecțiuni acute, însoțite sau nu de febră, aflate sau nu sub tratament; afecțiuni cronice respiratorii, cardiovasculare, gastrointestinale, renale, neurologice, endocrine etc., aflate sau nu sub tratament; dezacordul părinților sau reprezentanților legali, precum și al copilului de a participa în cercetare, cu fereastră ecografică dificilă, cu complianță redusă.

Participanții selectați au fost supuși unei examinări complexe, care a inclus: completarea unui chestionar special elaborat (ancheta alimentară și a activităților fizice, vezi Anexa 1), examenul clinic pe sisteme, teste de laborator cu evaluarea unor indici ai spectrului lipidic (colesterol total, trigliceride, HDLcolesterol), ai spectrului glucidic (glicemia bazală, TTGO (testul toleranței la glucoză pe cale orală) – selectiv) și analiza nivelului de acid uric (vezi Anexa 1).

La etapa 2, după obținerea rezultatelor evaluării clinice și paraclinice, s-a efectuat divizarea respondenților, utilizând criteriile de sindrom metabolic (SM) conform Consensului Federației Internaționale de Diabet, adaptat la copil (vezi Anexa 4) în două loturi: lotul de cercetare (**L₁**) – 53 de copii cu sindrom metabolic (3 – 5 criterii) și lotul de control (**L₀**) – 92 de copii fără sindrom metabolic (1 – 2 criterii). Raportul dintre loturile de studiu – 1:2. Ulterior, subiecții din ambele loturi au fost examinați prin intermediul următoarelor investigații instrumentale: electrocardiografia de suprafață, evaluarea ecocardiografică transtoracică, evaluarea ecocardiografică a țesutului adipos epicardic și ecografică a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune.

La etapa 3 s-au efectuat comparații între loturi, după criteriile: unele elemente ale stilului de viață, simptomatologie, profil demografic, anamnestic, indici antropometrici, hemodinamici, biochimici, funcția și morfologia cardiacă, valori ale complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune și al țesutului adipos epicardic, scorul de severitate al SM etc., cu analiza statistică a rezultatelor obținute.

La etapa 4, în baza rezultatelor obținute, au fost emise concluzii și elaborate recomandări practice.

Toți subiecții selectați au fost informați de la bun început despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiindu-le explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare printr-o discuție ce a avut loc cu fiecare în parte. Toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat de către reprezentantul legal și cu asentimentul copiilor cu vârsta ≥ 14 ani. Aceștia nu au fost remunerați și nu au suportat costuri financiare aferente participării.

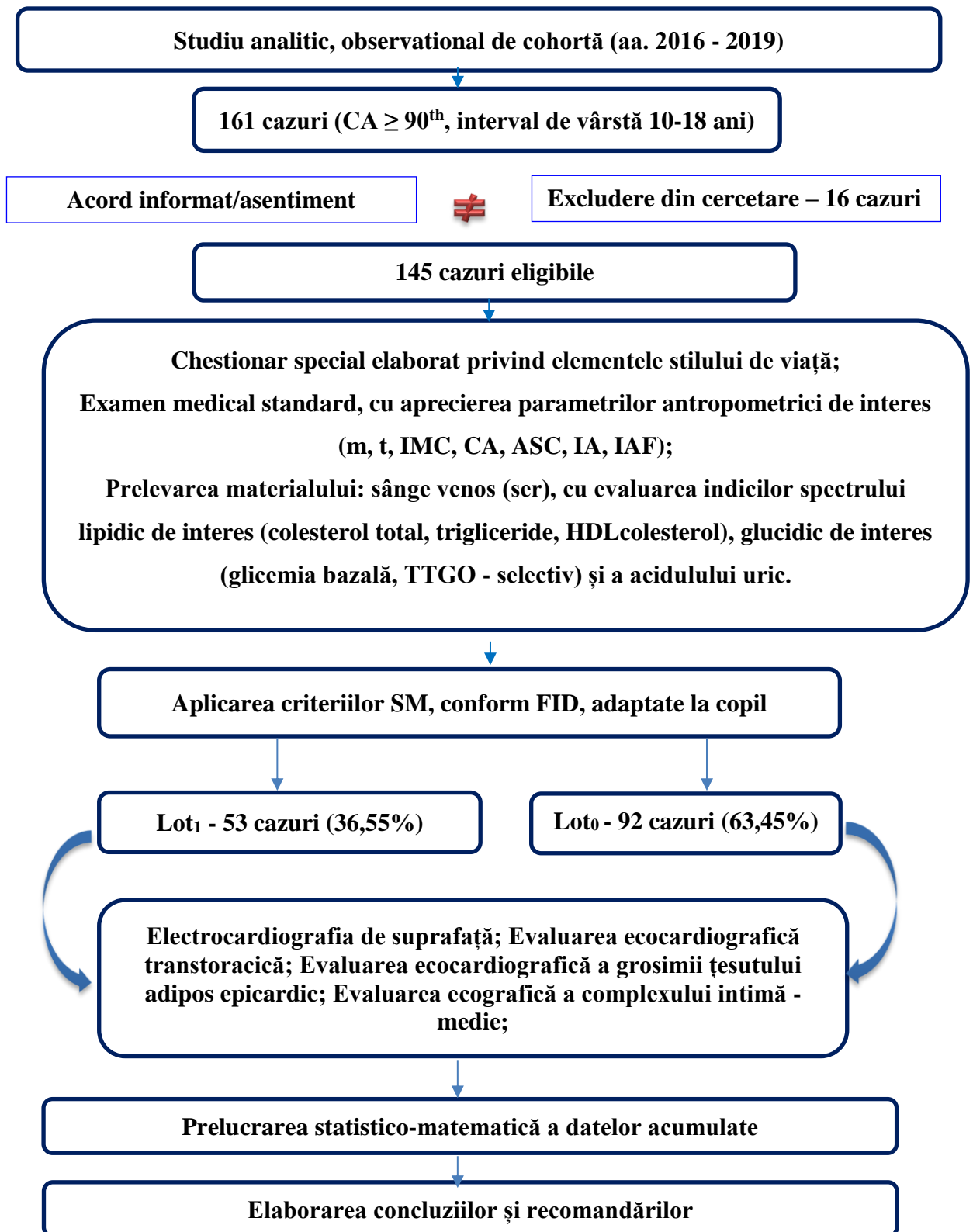


Figura 1. Design - ul studiului

Notă: CA – circumferință abdominală; m – masă; t – talie; IMC – indice de masă corporală; IA – indice abdominal; ASC – aria suprafeței corporale; IAF – indice abdominofesier; HDLc – colesterol cu densitate înaltă; TTGO – testul toleranței la glucoză pe cale orală; SM – sindrom metabolic; FID – Federația Internațională de Diabet

Considerații etice. În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor participanților. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 59 din 03.06.2016, președinte CEC – Prof. Viorel Nacu, vezi Anexa 5). Datele rezultate au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în alte scopuri.

În cadrul cercetării am făcut uz de următoarele metode de cercetare: istorică, comparativă, biostatistică etc. [256].

Caracterizarea populației pediatrice selecționate.

Profilul demografic. În formarea lotului de studiu am ținut cont de criteriile de includere și excludere, el constând din 145 de participanți, dintre care 53 copii cu sindrom metabolic (36,55 %, lot de bază) și 92 copii fără sindrom metabolic (63,45 %, lot control).

După sexe, 55,9 % (81 pct) din totalul copiilor înrolați au fost băieți și 44,1 % (64 pct) – fete. SM a fost diagnosticat la 32 (39,5 %) băieți vs 21 (32,8 %) fete, iar non – SM la 49 (60,5 %) subiecți de sex masculin vs 43 (67,2 %) de sex feminin ($\chi^2=0,69$; $p > 0,05$).

Vârsta subiecților incluși în cercetare a cuprins perioada de la 10 până la 17 ani 11 luni și 29 de zile, cu vârsta medie de $13,71 \pm 2,33$ ani, per total, iar raportată după sexe, pentru fete – $13,77 \pm 0,29$ ani și pentru băieți – $13,7 \pm 0,27$ ani ($p > 0,05$).

Per general, 63 de copii (43,4 %) proveneau din **mediu de reședință** urban și 82 (56,6 %) – din rural. Adicional, în cadrul lotului celor cu SM, 28 (52,8 %) de participanți erau din zona urbană vs 25 (47,2 %) subiecți din cea rurală, iar în lotul celor cu non – SM, 35 (38,0 %) de copii erau din mediul urban vs 57 (62,0 %) din cel rural ($\chi^2 = 2,99$; $p > 0,05$). Analiza aspectului repartizării pe **zone** ale Republicii Moldova, a relevat că în studiu au predominat participanții din zonele centru și sud (nord – 34 (23,4 %), centru – 57 (37,2 %) și sud – 54 (37,2 %)), aceeași prevalență păstrându-se și pe loturi separat ($\chi^2 = 0,98$; $p > 0,05$).

Rezultatele aprecierii sindromului metabolic, conform criteriilor stabilite prin consensul Federației Internaționale de Diabet, adaptat la copil

Abordând **criteriile sindromului metabolic**, conform consensului Federației Internaționale de Diabet, s-a stabilit că 24,9 % din subiecți prezentau 3 criterii, 11 % – 4 criterii, iar în 0,7 % cazuri – 5 criterii pozitive, de asemenea la 25,5 % din participanți s-a depistat 1 criteriu, la 37,9 % – 2 criterii (vezi Figura 2).

După sexe, distribuția a fost următoarea: 24,7 % (20 pct) băieți și 25 % (16 pct) fete prezentau 3 criterii pozitive, iar 14,8 % (12 pct) băieți și 7,8 % (5 pct) fete – 4-5 criterii pozitive pentru sindromul metabolic ($\chi^2 = 1,77$; $p > 0,05$).

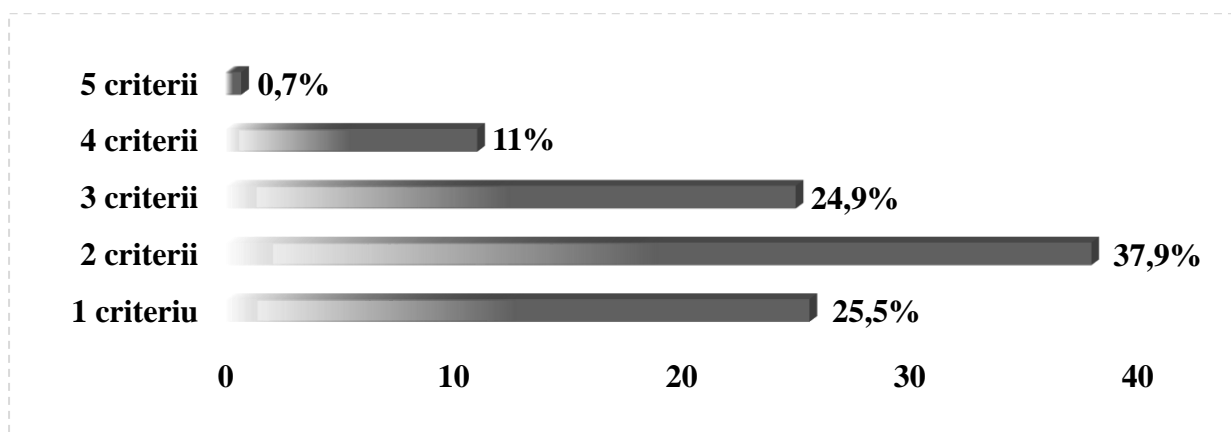


Figura 2. Structura subiecților după numărul de criterii, conform consensului FID, adaptat la copil (n=145; p > 0,05)

Notă: Datele exprimate în valori relative (%)

De asemenea, au fost selectați 5 factori (componente) ai SM (conform consensului FID, adaptat la copil). Factorul 1 (F1) – obezitatea, s-a înregistrat în 100 % (145 pct) din cazuri în ordinea prevalenței (această constatare poate fi legată de faptul că subiecții incluși în studiu au fost copii cu $C \geq 90^{\text{th}}$, fiind considerat criteriul de bază), al doilea factor (F2), atestat în 47,6 % (69 pct) din cazuri, era definit de valori scăzute ale colesterolului de densitate înaltă și al treilea factor (F3), prezent în 25,5 % (37 pct) din cazuri, definit de trigliceride, care au fost denumiți factori lipidici. Al patrulea factor (F4), înregistrat în 42,8 % (62 pct) din cazuri, l-au constituit valorile crescute ale tensiunii arteriale (TAs și TAd), el fiind denumit factorul tensiune arterială, iar al cincilea factor (F5), notat în 7,6 % (11 pct) din cazuri, era caracterizat de glicemia peste prag și a fost interpretat ca fiind cel al metabolismului glucidic, având și o prevalență mai mică.

Analizând distribuția factorilor în raport de **sexe** au fost constatate următoarele rezultate: F1 s-a înregistrat la toți participanții per ambele sexe, F2 – la 31 (38,3 %) subiecți de sex masculin și 38 (59,4 %) – de sex feminin ($\chi^2 = 6,38$; p > 0,05), F3 – la 27 (33,0 %) băieți și la 10 (15,6 %) fete ($\chi^2 = 5,89$; p > 0,05), F4 – la 41 (50,6 %) participanți de sex masculin și 21 (32,8 %) – de sex feminin ($\chi^2 = 4,63$; p > 0,05), iar F5 la 6 (7,4 %) băieți și la 5 (7,8 %) fete ($\chi^2 = 0,01$; p > 0,05).

Rezultatele studiului elementelor care definesc sindromul metabolic, asocierea acestora și distribuția clusterelor. Evaluarea copiilor cu sindrom metabolic s-a efectuat și prin decelarea în particular a elementelor sale și asocierea acestora. Analiza acestor combinații este prezentată descriptiv și exprimată procentual ca prevalențe în Tabelul 1. Pentru a aprecia ponderea cazurilor cu sindrom metabolic definit, s-a aplicat noțiunea de cluster și s-a estimat prevalența după numărul de criterii. Clusterul CA - HDLc - HTA s-a întâlnit în 10,3 % din cazuri, CA - TG - HDLc a fost notat în 8,3 %, CA - TG - HDLc - HTA – 7,6 %, CA - TG - HTA – în 5,5 % din cazuri. Clusterelor CA - HDLc - Glu - HTA și CA - TG - HDLc - Glu s-au atestat cu aceeași frecvență de 1,4 %, iar

CA - Glu - HTA, CA - TG - Glu - HTA și CA - TG - HDLc - Glu - HTA au constituit 0,7%, din cazuri.

Tabelul 1. Analiza tipului elementelor care definesc sindromul metabolic, asocierea acestora și distribuția clusterelor

SM, elemente	Total (nr., %)	Sexe (nr., %)	
		$(\chi^2 = 27, 35; p < 0,01)$	
		Sex masc.	Sex fem.
CA	37 (25,5 %)	20 (24,7 %)	17 (26,6 %)
CA-HTA	23 (15,9 %)	19 (23,5 %)	4 (6,3 %)
CA-Glu	4 (2,8 %)	2 (2,5 %)	2 (3,1 %)
CA-TG	2 (1,4 %)	1 (1,2 %)	1 (1,6 %)
CA-HDLc	26 (17,9 %)	7 (8,6 %)	19 (29,7 %)
CA-Glu-HTA	1 (0,7 %)	-	1 (1,6 %)
CA-TG-HDLc	12 (8,3 %)	8 (9,9 %)	4 (6,3 %)
CA-HDLc-HTA	15 (10,3 %)	5 (6,2 %)	10 (15,6 %)
CA-TG-HTA	8 (5,5 %)	7 (8,6 %)	1 (1,6 %)
CA-HDLc-Glu-HTA	2 (1,4 %)	1 (1,2 %)	1 (1,6 %)
CA-TG-HTA-Glu	1 (0,7 %)	1 (1,2 %)	-
CA-TG-HDLc-HTA	11 (7,6 %)	8 (9,9 %)	3 (4,7 %)
CA-TG-HDLc-Glu	2 (1,4 %)	2 (2,5 %)	-
CA-TG-HDLc-Glu-HTA	1 (0,7 %)	-	1 (1,6 %)

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); $p < 0,01$ – semnificativ statistic; CA – circumferința abdominală; TG – trigliceride; HTA – valori înalte ale tensiunii arteriale; Glu – glucoză; HDLc – colesterol cu densitate înaltă

După sexe, clusterul CA-HDLc-HTA a prevalat la sexul feminin vs masculin (10 (15,6 %) vs 5 (6,2 %)) ($p < 0,01$); clusterul CA-TG-HDLc a prevalat la sexul masculin vs feminin (8 (9,9 %) vs 4 (6,3 %)) ($p < 0,01$); clusterul CA-TG-HDLc-HTA – la sexul masculin vs feminin (8 (9,9 %) vs 3 (4,7 %)) ($p < 0,01$); clusterul CA-TG-HTA – la sexul masculin vs feminin (7 (8,6 %) vs 1 (1,6 %)) ($p < 0,01$); clusterul CA-HDLc-Glu-HTA – a constituit câte un caz la sexul feminin și cel masculin; clusterul CA-TG-HDLc-Glu – 2 cazuri notate la sexul masculin. Clusterelor CA-Glu-HTA, CA-TG-Glu-HTA și CA-TG-HDLc-Glu-HTA – au revenit fiecare câte 1 caz (vezi Tabelul 1). Se distinge asocierea obezității cu dislipidemiile, apoi cu valori crescute ale tensiunii arteriale și tulburările de glicoreglare (date similare în literatura din domeniu, doar la populația adultă, pentru populația pediatrică nu au fost înregistrate).

Rezultatele analizei factoriale (analiza pe componentele principale) a sindromului metabolic. Analizând rezultatele prezentate în Tabelul 2 (analiza se realizează pe matricea de corelație), deducem că doar două componente (CA și TAs) au valori proprii mai mari decât 1, exprimând 59 % (respectiv preiau peste 50 % din informație) din varianța totală, devenind vectorii proprii obținuți pe baza valorilor proprii, pe baza cărora se vor calcula componentele principale. De asemenea, putem constata că cele două variabile care descriu indicatori SM explică doar 25 % din varianța totală (structura mai utilă pentru interpretare este, totuși, cea obținută după rotirea factorilor, care oferă o "viziune" mai bună, vezi Tabelul 3). Reprezentarea grafică tipică a unei ACP, respectiv Scree plotul obținut, confirmă cele două componente principale rezultate în urma aplicării metodei (vezi Figura 3).

Tabelul 2. **Varianța totală explicată și a valorilor proprii pentru sindromul metabolic**

Componente	Valori proprii			Sumele extrase ale pătratelor Componente ale varianțelor		
	Total	% din varianță	Valori cumulate %	Total	% din varianță	Valori cumulate %
1 (CA)	2,066	34,438	34,438	2,066	34,438	34,438
2 (TAs)	1,472	24,526	58,964	1,472	24,526	58,964
3 (TAd)	0,869	14,485	73,449			
4 (TG)	0,707	11,777	85,226			
5 (HDLc)	0,524	8,733	93,959			
6 (Glu)	0,362	6,041	100,000			

Notă: CA – circumferința abdominală; TG – trigliceride; HTA – valori înalte ale tensiunii arteriale; Glu – glucoză; HDLc – colesterol cu densitate înaltă

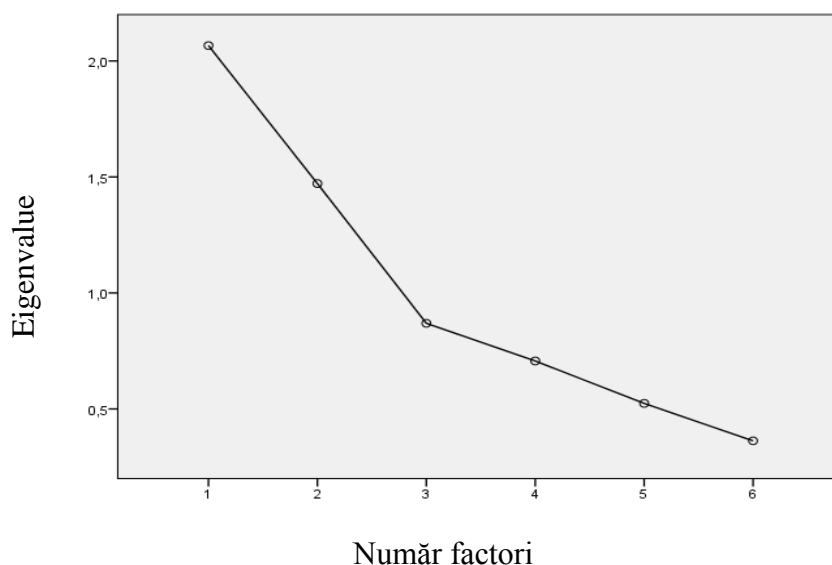


Figura 3. **Scree plot – ul pentru sindromul metabolic (grafic valori proprii)**

Analizând reprezentarea grafică a valorilor proprii și respectând criteriul Evrard pentru obținerea numărului de componente principale, putem decide alegerea a 2 componente. Dacă urmărim divizarea cantității de informație și faptul că doar primele 2 componente aduc un plus de informație față de o variabilă din forma inițială, atunci le vom păstra doar pe acestea din urmă. De asemenea, putem remarca că o proporție de 59 % din informația inițială pentru SM este extrasă de noile variabile.

Tabelul 3. Matricea coeficienților scorurilor celor două componente principale

Variabile	Componente	
	1	2
TAs	0,843	- 0,048
TAd	0,815	- 0,107
CA	0,713	- 0,183
HDLc	0,304	0,770
Glu	- 0,145	0,757
TG	- 0,262	- 0,509

Notă: CA – circumferința abdominală; TG – trigliceride; HTA – valori înalte ale tensiunii arteriale; Glu – glucoză; HDLc – colesterol cu densitate înaltă

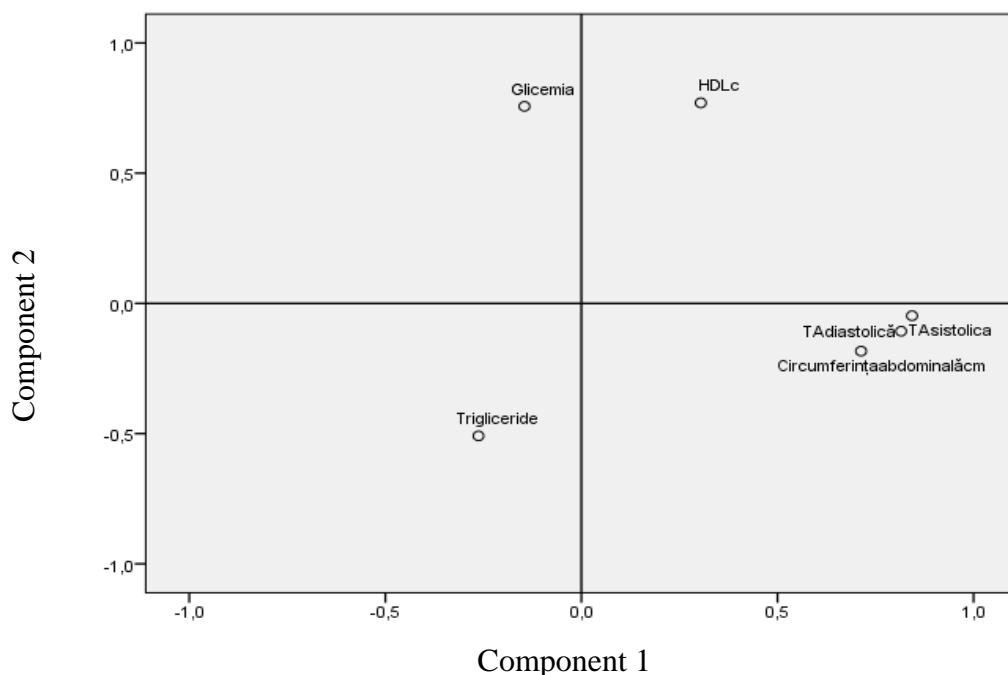


Figura 4. Diagrama componentelor în spațiul obținut prin rotația Varimax

Analizând Figura 4, putem observa că CA, TAs, TAd sunt puternic legate, HDLc slab legate și Glu și TG deloc legate de prima componentă principală, iar cea de a doua componentă principală este legată de Glu, TG și HDLc.

Rezultatele analizei scorului pediatric al sindromului metabolic. Scorul pediatric al sindromului metabolic a fost calculat folosind *formula generală* (ref. – referință, reprezentând valorile teoretice ale variabilelor corespunzătoare pentru diagnosticul de sindrom metabolic): $(2 \times \text{CA}/h) + (\text{Glu (mmol/l)}/\text{ref.}) + (\text{TG (mmol/l)}/\text{ref.}) + (\text{TAs}/\text{ref.}) - (\text{HDLc (mmol/l)}/\text{ref.})$ (sex masculin/sex feminin).

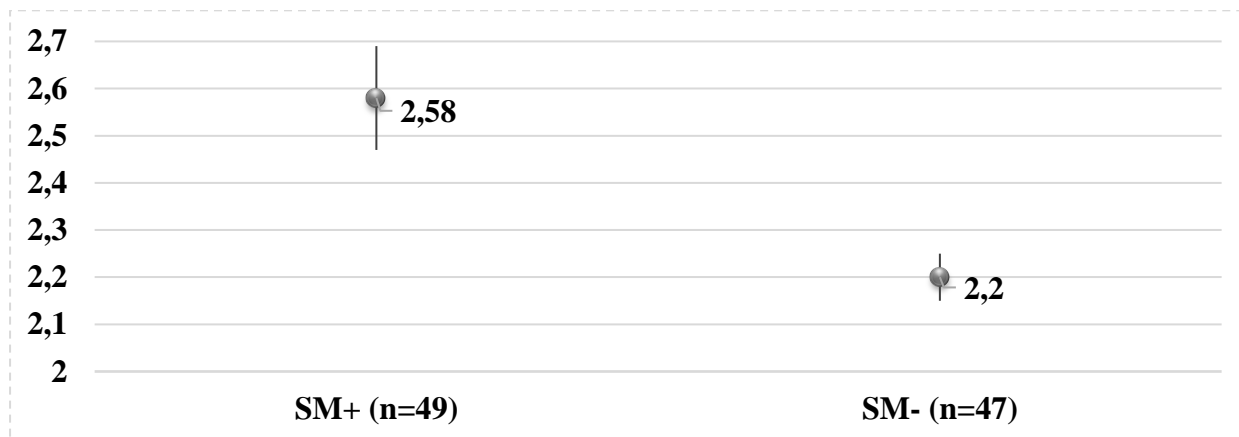


Figura 5. Valorile scorului pediatric al sindromului metabolic pe loturi ($p > 0,05$)

Notă: SM+ – lotul de copii cu sindrom metabolic; SM – lotul de copii fără sindrom metabolic; n – număr participanți.

În funcție de valorile de referință, pentru scorul pediatric al sindromului metabolic s-a aplicat formula $= (2 \times \text{CA}/h) + (\text{Glu (mmol/l)}/5,6) + (\text{TG (mmol/l)}/1,7) + (\text{TAs}/130) - (\text{HDLc (mmol/l)}/1,02)$, obținându-se următoarele scoruri (vezi Figura 5; în calcul nu au fost incluși participanții cu intervalul de vârstă 16 – 18 ani, având în vedere numărul mic al acestora și necesitatea aplicării altor formule), după loturi: L_0 (pct cu non – SM) – $2,20 \pm 0,05$ (76 pct), L_1 (pct cu SM) – $2,58 \pm 0,11$ (49 pct) ($p > 0,05$).

Distribuția **după sexe:** pentru sexul feminin – $2,94 \pm 0,02$ (55 pct), pentru sexul masculin – $2,97 \pm 0,05$ (70 pct) ($p > 0,05$).

La interpretarea corelațiilor scorului pediatric al SM cu parametrii antropometrici, metabolici, hemodinamici, de remodelare cardiovasculară și grăsime epicardică s-au înregistrat corespondențe statistice semnificative (vezi Figura 6): o corelație statistic semnificativă, de intensitate puternică pozitivă cu TG ($+0,9^{**}$, $p < 0,001$) și negativă cu HDLc ($-0,6^{**}$, $p < 0,001$), corelații slabe, pozitive cu talia, vârsta, greutatea, IMC, ASC, IA, TAs, TAd, LDLc ($+0,3^{**}$, $p < 0,001$), CF ($+0,24^{**}$, $p < 0,001$), Glu ($+0,2^{**}$, $p < 0,05$), cu durata obezității ($+0,2^*$, $p < 0,05$), PPVS ($+0,23^{**}$, $p < 0,001$), MMVS ($+0,2^*$, $p < 0,05$) și negativă cu IAF ($-0,21^*$, $p < 0,05$).

Date similare nu au fost înregistrate în literatură, comparații nu au fost efectuate.

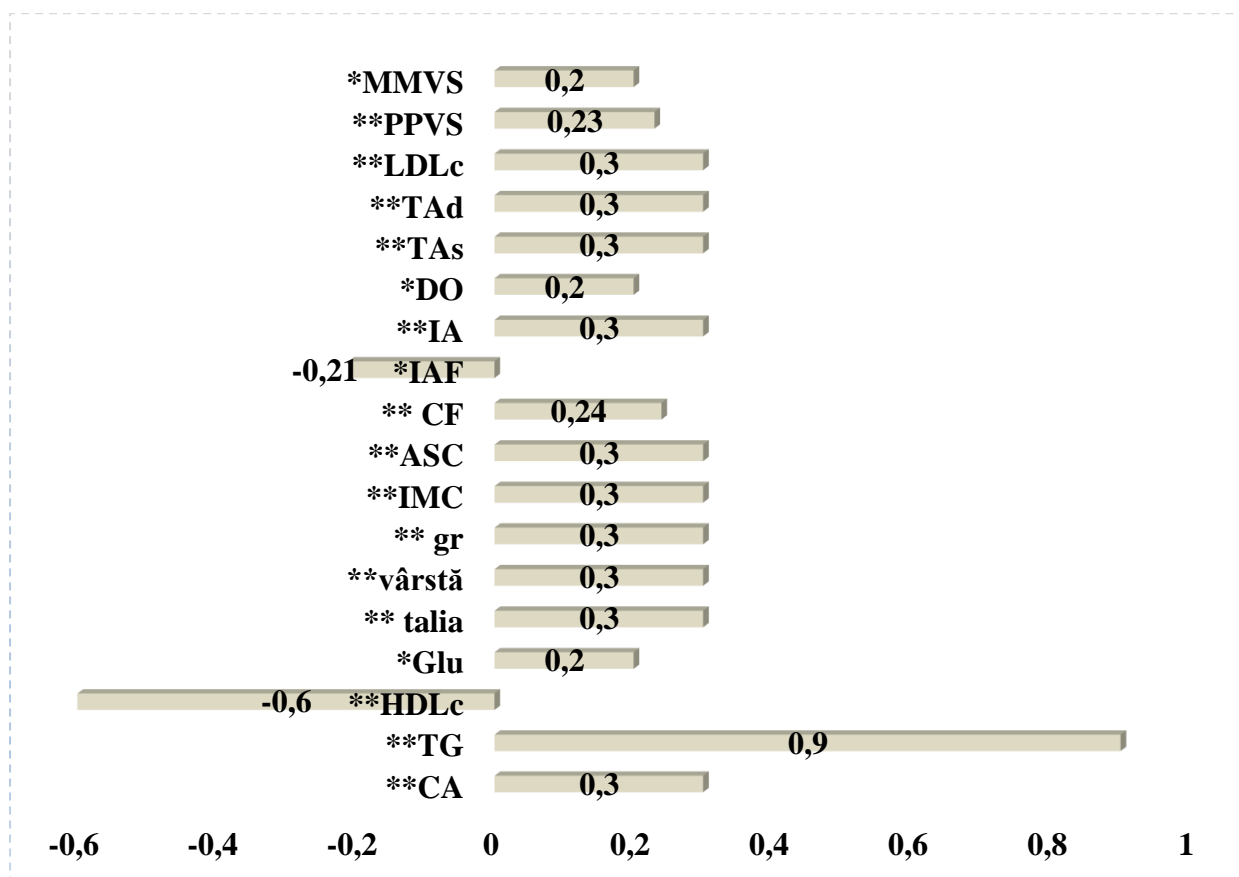


Figura 6. Corelații statistice ale scorului pediatric al SM cu parametrii clinico - paraclinici
Notă: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$; gr – greutate; IMC – indice de masă corporală (kg/m^2); CA – circumferința abdominală; CF – circumferință fesieră; IAF – indice abdomino - fesier; IA – indice abdominal; ASC – aria suprafeței corporale; PPVS – perete posterior al ventriculului stâng; MMVS – masa miocardului VS; TAs – tensiune arterială sistolică; TAd – tensiune arterială diastolică; Glu – glucoza; TG – trigliceride; HDLc – colesterol cu densitate înaltă; LDLc – colesterol cu densitate joasă; DO – durata obezității

2.2. Metodele de cercetare

Cercetarea realizată reprezintă un studiu în cadrul căruia au fost utilizate o serie de metode de investigație: interviu standardizat a copiilor, cercetarea integrală și cea selectivă, prelevarea datelor din documentația medicală, planul și metodele de apreciere a anumitor parametri antropometrici, biochimici, imagistici. Investigațiile paraclinice au fost efectuate în cadrul IMSP IMȘIC.

Fișă de includere în studiu (vezi Anexa 1). Pentru fiecare copil s-a întocmit o fișă de includere în studiu, cu date pașaportale, despre vârsta la momentul includerii în cercetare, sexul, mediul de proveniență, anamneza obstetrico – ginecologică (patologii ale mamei în timpul sarcinii și nașterii etc.), antecedente eredocolaterale specifice (obezitate, SM, HTA, DZ tip II, etc. printre rudele de gradul I, II, III), anamneza perinatală și a dezvoltării în primul an de viață (vârsta gestațională, masa copilului la naștere, informații despre durata alimentației naturale, vârsta inițierea

diversificării etc.) despre prezența factorilor de risc cardiovascular (modificabili și nemodificabili). Următorul subiect reflectat în fișa individuală a fost constituit din ancheta alimentară (tipuri de alimente, obiceiuri alimentare: orele, numărul și frecvența meselor, mâncatul în timpul emisiunilor la televizor etc.) și ancheta activității fizice (activitatea fizică acasă, în unitatea de învățământ, dar și în timpul liber, timpul petrecut în fața televizorului, computerului, jocurilor video, pe tablet etc.). S-a efectuat de asemenea, examenul medical standard cu aprecierea parametrilor antropometrici de interes (m, t, IMC, CA, IA, IAF, ASC), prelevarea materialului de investigație – sânge venos (ser), cu evaluarea indicilor spectrului lipidic de interes (colesterol total, trigliceride, HDLc), glucidic de interes (glicemia bazală, TTGO – selectiv), evaluarea acidului uric. S-au aplicat metode instrumentale – electrocardiografia de suprafață, evaluarea ecocardiografică transtoracică, evaluarea ecocardiografică a grosimii țesutului adipos epicardic, evaluarea ecografică a complexului intimă – medie.

Metodele clinice

Statut antropometric. Au fost evaluate greutatea, înălțimea, circumferința abdominală, circumferința fesieră, indicele abdominal, indicele abdomino – fesier, aria suprafeței corporale.

Greutatea și înălțimea. Au fost măsurate cu o precizie de 0,1 kg și respectiv 0,5 cm.

IMC – ul. S-a calculat prin raportarea greutății (kg) la pătratul înălțimii (m²) (clasificat în conformitate cu recomandările International Obesity Task Force, 2000, World Health Organization, 2007), respectiv dacă < 18,5 = subpondere; 18,5 – 24,9 = normopondere; 25 – 29,9 = suprapondere; 30 – 34,9 = obezitate gradul I; 35 – 39,9 = obezitate gradul II; > 40 = obezitate gradul III; clasificat și în funcție de percentila specifică vârstei și sexului (< 5 = subpondere; 5 – 85 = normopondere; 85 – 95 = suprapondere; > 95 = obezitate), fiind convertit și la unitățile standard de scor Z pentru IMC raportat la vârstă (subponderal (- 3 ≤ scor - z < - 2), normal (- 2 ≥ scor - z < + 1), excesul de greutate (+ 1 ≥ scor - z < + 2), obezi (scor z - ≥ + 3)), accesând link - ul <https://zscore.research.chop.edu/> [202].

Circumferința abdominală. Măsurarea s-a efectuat cu ajutorul unei panglici metrice plasată la jumătatea distanței dintre creasta iliacă superioară și rebordul costal, la nivel ombilical, pe linia axilară medie, în cm în timpul expirării (în conformitate cu procedurile National Health and Nutrition Examination Survey, (CDC, 2007)), iar valoare anormală s-a considerat ca CA > 90th pentru vârstă, sex (vezi Anexa 3, Tabelul A.3.1.). Fiecare măsurătoare a fost repetată de 2 ori. Dacă diferența era până la 1 cm, era calculată media, dacă această diferență depășea 1 cm, măsurătorile erau repetate [83].

Circumferința fesieră (CF). A fost măsurată în plan orizontal sub plica fesieră cu banda centimetrică. Fiecare măsurătoare a fost repetată de 2 ori. Dacă diferența era până la 1 cm, era calculată media, dacă această diferență depășea 1 cm, măsurătorile erau repetate.

Indicele abdominal (IA). A fost apreciat conform formulei: circumferința abdominală/înălțime, valoarea $\geq 0,5$ indicând prezența obezității de tip central.

Indicele abdomino – fesier (IAF). S-a apreciat conform formulei: circumferința abdominală / circumferința fesieră, valoarea $\geq 0,9$ pentru sexul masculin și $\geq 0,85$ pentru sexul feminin indicând prezența obezității abdominale [96].

Aria suprafeței corporale (ASC). S-a calculat conform formulei: $0.20247 \times \text{înălțime(m)}^{0.725} \times \text{greutate(kg)}^{0.425}$, accesând link - ul <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html>.

Statutul hemodinamic. Tensiunea arterială. A fost măsurată utilizând metoda auscultatorie prin intermediul unui oscilometru mecanic, fiind evaluată ca medie după 3 măsurători consecutive arteriale la nivelul membrelor superioare, bilateral, cu o manșetă cu circumferință corespunzătoare grosimii brațului, obținute la intervale de cel puțin 2 minute, după 5 minute de repaus în poziție șezând (conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și Societății Europene de Hipertensiune arterială, reactualizate în anul 2018). În cazul în care diferența valorilor TA dintre brațe depășea 10 mmHg, s-a luat în considerare valoarea mai mare, determinările ulterioare efectuându - se la acest braț. Valorile obținute s-au comparat cu cele propuse de FID (vezi Anexa 4), fiind considerate drept criteriu pozitiv de diagnostic în cazul valorilor TA sistolice ≥ 130 mm Hg și/sau TA diastolice ≥ 85 mm Hg [296].

Metodele paraclinice. Metodele biochimice de laborator

Examinările biochimice s - au efectuat în cadrul Laboratorului clinic al IMSP IMșiC. Drept material de lucru a servit sângele venos. De la fiecare subiect a fost recoltat un volum probă = 3 – 5 mililitri din vena cubitală, în eprubete cu gel separator, prin puncție venoasă, dimineața, după un minim de 12 – 16 de ore de post, într - o poziție de decubit dorsal, care a fost centrifugat timp de 3000 – 4000 la tur/pe minut. Serul nu s-a decantat, deoarece a fost colectat în eprubete cu gel separator și s-a păstrat la frigider la temperatura de $+2^{\circ}\text{C} + 8^{\circ}\text{C}$ până la ora 12:00, a doua zi. Investigațiile au fost efectuate cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (automat, Japonia). Rezultatele au fost incluse în chestionarul de bază (vezi Anexa 1).

Aprecierea spectrului lipidic. S - a efectuat utilizând metoda fermentativ - spectrofotometrică (colesterol – oxidaza/peroxidaza) cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (Japonia). Modificările spectrului lipidic au fost apreciate în conformitate cu recomandările

Programului Național American și cu recomandările ESC (2007) și consensul FID, adaptat la copil (vezi Anexa 4) [296].

Valori de referință majorate ale colesterolului total s-au considerat $\geq 5,2$ mmol/l, ale lipoproteinelor de densitate joasă (LDL – colesterol), calculate după formula Friedewald ($\text{LDL – colesterol}(\text{mmol/l}) = \text{colesterol total} - \text{HDLcolesterol} - \text{trigliceride}/5$) $\geq 3,36$ mmol/l, ale trigliceridelor $> 1,7$ mmol/l. Valori reduse ale lipoproteinelor de densitate înaltă (HDLcolesterol) au fost considerate, pentru ambele genuri, pentru intervalul de vârstă $10 < 16$ ani: $< 1,3$ mmol/l, iar la categoria de vârstă > 16 ani – valori $< 1,03$ mmol/l pentru băieți și $< 1,29$ mmol/l pentru fete. Aprecierea β - lipoproteidelor s-a efectuat prin intermediul metodei: turbimetrice, regimul de determinare „Densitatea optică”, valori normale fiind considerate 35 – 55 de unități.

Determinarea nivelului glucozei plasmatice. A fost efectuată utilizând metoda fermentativ – spectrofotometrică (colesterol – oxidaza/peroxidaza) cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (Japonia). S-a evaluat prin metoda fermentativ – spectrofotometrică (glucozo – oxidaza/peroxidaza), valoare de referință fiind considerate $< 5,6$ mmol/l. La valori ale glicemiei $\geq 5,6$ mmol/l s-a realizat TTGO, care a fost efectuat în modul următor: dimineața, după un post alimentar de 14 ore, se aprecia nivelul glucozei în sânge, apoi copilului i se administra glucoză praf (1,75 g/kg/corp – maximum 75 g) dizolvată în 200 - 250 ml apă, cu evaluarea nivelului glicemiei după o oră și după două ore (norme: I = 3,89 – 5,83 mmol/l; II = 6,02 – 6,42 mmol/l; III = 5,36 – 5,64 mmol/l).

Sindromul metabolic a fost stabilit ca diagnostic în conformitate cu consensul FID, adaptat la copil (vezi Anexa 4) [296].

Scorul pediatric al SM. A fost calculat în baza parametrilor antropometrici, hemodinamici și biochimici, utilizând formula (ref. – referință reprezentând valorile teoretice ale variabilelor corespunzătoare pentru diagnosticul de SM) = $(2 \times \text{CA}/h) + (\text{Glu}(\text{mmol/l})/\text{ref.}) + (\text{TG}(\text{mmol/l})/\text{ref.}) + (\text{TAs}/\text{ref.}) - (\text{HDLc}(\text{mmol/l})/\text{ref.})$ (sex masculin/sex feminin) [254]. (2)

Metodele paraclinice. Investigațiile instrumentale

Electrocardiografia de suprafață. S-a efectuat conform metodei standard, fiind analizată prezența HVS (criterii de voltaj Sokolov Lyon, Cornell, R în avL și produs Cornell).

Evaluarea ecocardiografică transtoracică. Ecocardiografia transtoracică a fost efectuată la momentul includerii în studiu cu ajutorul aparatului cu ultrasunete Toshiba Aplio 300, MODEL TUS – A300, conform metodologiei general acceptate și recomandărilor Societății Americane de Ecocardiografie (ASE, 2013) [80], cu aprecierea caracteristicilor anatomice și funcționale cardiace.

Evaluarea ecocardiografică a VS a cuprins măsurarea diametrelor VS telediastolic, telesistolic (mod 2D), dimensiunea septului interventricular și a peretelui posterior al VS (mod 2D), volumele VS telesistolic, telediastolic, fracția de ejecție și de scurtare a VS.

Masa miocardului ventriculului stâng (MMVS (g) = $0,8 [1,04 X (DTD VS + SIV + PPVS)^3 - (DTD VS)^3] + 0,6$; propusă de Devereux et al., 1986) și indicele masei miocardului VS în funcție de înălțime, specific populației pediatrice ($IMMVS(g/m^{2,7}) = MMVS(g)/h (m^{2,7})$) (propusă de Lurbe E.) au fost calculate accesând link - ul <http://1-dot-lv-mass-parameterz-hrd.appspot.com/> [164], fiind prezentate rezultate și valoarea percentilică pentru MMVS și IMMVS, scorul Z al MMVS specific vârstei pediatrice ($[(MMVS/M)^L - 1]/(L X S)$, L – lambda; M – mu; S – sigma; propusă de Cole T., 1990) s-a calculat accesând link - ul <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/lv-mass-z-scores.html> [108].

În funcție de valorile IMMVS și GRPP VS ($2 \times PPVS / DTD VS$) s-au determinat forme de remodelare ale miocardului VS: remodelare concentrică ($IMMVS \leq$ percentila 95 și $GRPP VS > 0,44$), hipertrofie concentrică ($IMMVS >$ percentila 95 și $GRPP VS \leq 0,44$), hipertrofie excentrică ($IMMVS >$ percentila 95 și $GRPP VS > 0,44$) și un VS cu aspect normal ($IMMVS \leq$ percentila 95 și $GRPP VS \leq 0,4$) [138].

Evaluarea ecografică a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune (măsurată în corespundere cu metoda descrisă și validată conform Consensului Mannheim, 2004 – 2006 – 2011). Complexul intimă – medie la nivel carotidian (CIMc) cuantificat ultrasonografic a fost efectuat utilizând un ecograf Toshiba Aplio 300, MODEL TUS - A300 (modul B), explorare efectuată la nivelul arterelor carotide comune, proximal de bifurcația carotidei (bulbul carotidian), ca fiind distanța dintre limita lumen – intimă (zonă ecolucență – zonă hipoecogenă corespunzătoare intimei) și limita medie – adventice vasculară (zonă hipoecogenă corespunzătoare mediei – zonă hiperecogenă corespunzătoare adventiceii), măsurate la sfârșitul diastolei (unda R pe ECG). A fost utilizat același transductor liniar de înaltă frecvență, planurile de examinare în modulul B fiind oblic anterior, respectiv lateral, subiectul având capul rotat sub un unghi de 45 de grade în sens opus carotidei de examinat. Transductorul a fost plasat perpendicular pe planul vascular, astfel încât să poată fi vizualizate cu acuratețe tunicile peretelui vascular. Pe secțiunile longitudinale, s-a ales peretele vascular situat distal de transductor al segmentului comun al arterei carotide comune, deoarece măsurătorile efectuate aici par să aibă cea mai mare reproductibilitate și o bună corelație a măsurătorilor cu modificările constatate histologic. S-au executat trei măsurători consecutive, s-a luat în considerare valoarea cea mai mare. Rezultatul a fost raportat ca medie între cele două măsurători efectuate la nivelul arterelor carotide stângă și dreaptă.

Cu 8 – 12 ore înaintea examinărilor ecografice, subiecții nu au mâncat, nu au efectuat efort fizic, nu au folosit substanțe vasoactive (de tipul decongestionanților nazale), iar participantele de

sex feminin nu au folosit estroprogestative cu minim 7 zile înainte evaluării; examinarea a fost efectuată dimineața, aproximativ la aceeași oră, a jeun, în cameră cu temperatură controlată (vezi Figura 7).

Valorile CIMc exprimate în percentile, în funcție de vârstă și sex, au fost calculate conform datelor normative propuse de Asociația Europeană de Cardiologie Pediatrică (AEPC, 2015, vezi Anexa 3, Tabelul A.3.2.) [50]. Iar exprimată în mm, conform intervalelor: între 0,4 și 0,6 mm = indice normal la copii și tineri; între 0,6 și 0,9 mm = valori acceptabile la adulți; între 0,9 și 1,5 = valori patologice, ateroscleroză ușoară și moderată; peste 1,5 mm = placă de aterom, se impune tratament de specialitate [184].

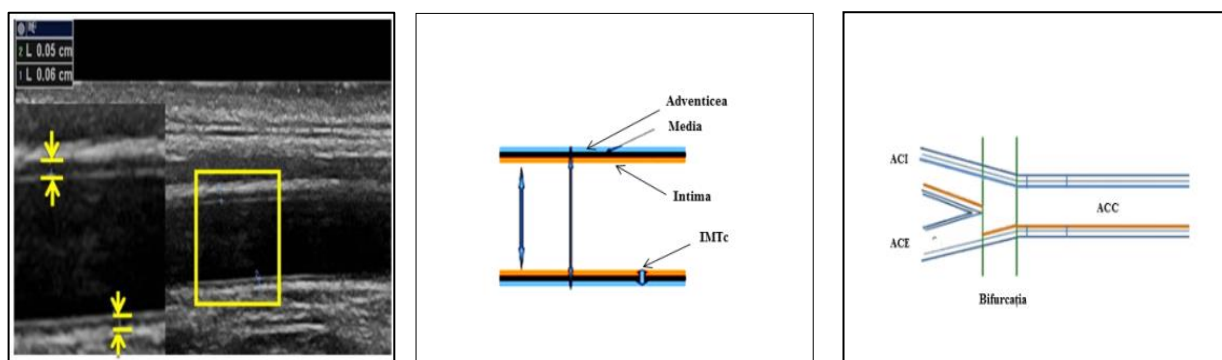


Figura 7. Metodologia măsurării CIMc, la nivelul arterei carotide comune, imagistic și schematic (ACI – artera carotidă internă; ACE – artera carotidă externă; ACC – artera carotidă comună)[55].

Evaluarea ecocardiografică a țesutului adipos epicardic (măsurat în conformitate cu metoda descrisă și validată de Iacobellis et al., 2003). Pentru măsurarea țesutului adipos epicardic (utilizând un ecograf Toshiba Aplio 300 , MODEL TUS – A300) subiectul a fost plasat în poziția de decubit lateral stâng pentru obținerea unei ferestre ecografice optime a spațiului II – III intercostal stâng, acesta fiind reprezentat de zona ecolucentă dintre epicardul ventriculului drept și pericardul parietal (vezi Figura 8, Figura 9).

Septul interventricular și rădăcina aortei au fost considerate puncte de referință în fereastra parasternală – axul lung. Aria care se extinde de la punctul maxim al suprafeței pericardului parietal până la punctul maxim al peretelui liber al ventriculului drept de - a lungul liniei mediane a fasciculului de ultrasunete, perpendicular pe inelul aortic a și reprezentat țesutul adipos epicardic (vezi Figura 10).

Ulterior, sonda a fost comutată la 90° în sensul acelor de ceasornic și s - a obținut o vizualizare în fereastra parasternală – axul scurt. Mijlocul regiunii coardelor, vârful mușchilor papilari și septul interventricular au fost considerate puncte de referință. Aria, care se extinde de la punctul maxim al suprafeței pericardului parietal până la punctul maxim al peretelui liber al ventriculului drept de - a lungul liniei mediane a fasciculului de ultrasunete, perpendicular pe septul interventricular la

mijlocul regiunii coardelor și vârful mușchilor papilari, a fost luată în considerare ca reper anatomic (vezi Figura 11).

S - a efectuat măsurarea în timpul a trei cicluri cardiace (unele surse recomandă a efectua în șase, iar unele în zece cicluri cardiace), fiind luată în calcul valoarea medie din fiecare vizualizare ecocardiografică [70]. Valoarea de referință la copil – 4,1 mm [235].

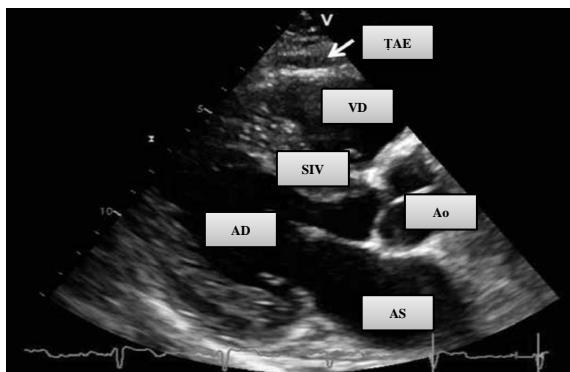


Figura 8. Imaginea ecografică a grosimii TAE este indicată de săgeată albă (Ao – aorta; TAE – țesut adipos epicardic; SIV – sept interventricular; AS – atriu stâng; VS – ventricul stâng; VD – ventricul drept) [70]

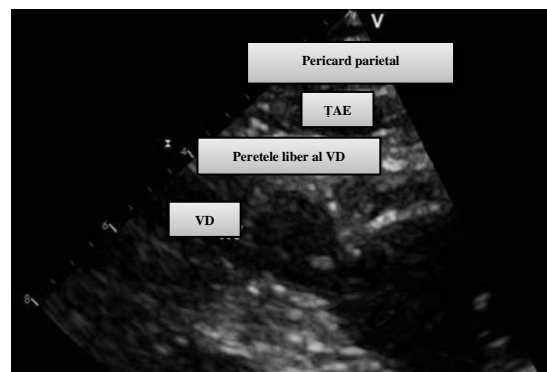


Figura 9. Imaginea ecografică a țesutului adipos epicardic (mărire) (TAE – țesut adipos epicardic; VD – ventricul drept) [70]

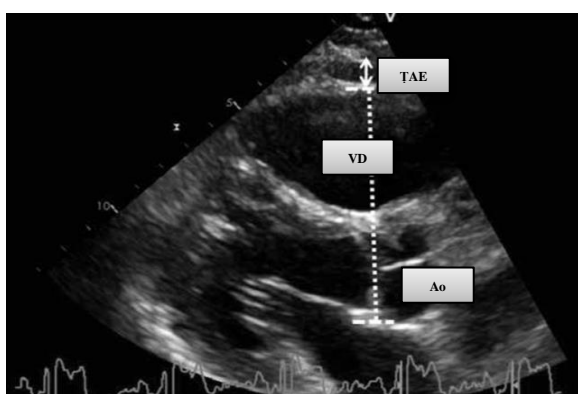


Figura 10. Efectuarea măsurătorilor prin luarea rădăcinii aortice drept referință și plasarea în linia mediană între peretele liber al VD și inelul aortic. Zona dintre săgețile albe indică grosimea TAE (Ao – aorta; TAE – țesut adipos epicardic; VD – ventricul drept) [70].

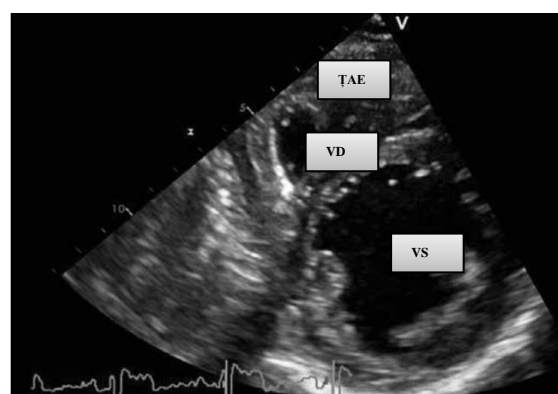


Figura 11. Măsurarea grosimii țesutului adipos epicardic în fereastra parasternală – ax scurt, este marcată de săgeata albă bidirecțională (TAE – țesutul adipos epicardic; VS – ventricul stâng; VD – ventricul drept) [70].

2.3. Metodele de prelucrare statistică și analiză a rezultatelor obținute

Chestionarul studiului a inclus 173 întrebări, introduse în tabele de codificare și transferate personal în baza electronică de date, iar prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), versiunea 20.

Dependența statistică dintre parametrii calitativi (elemente ale stilului de viață, de exemplu răspunsurile anchetei alimentare, anchetei activităților fizice etc.) s-au prezentat prin tabele de contingență, iar pentru verificarea ipotezei de independență a liniilor și coloanelor s-a folosit criteriul Chi pătrat (χ^2).

Pentru estimarea diferențelor semnificative în mediile loturilor de cercetare, copii cu SM versus non – SM s - a utilizat criteriul t Student.

Testarea egalității a trei și mai multe medii, în studiul conform numărului de componente, clustere s-a efectuat prin analiza dispersională (procedeele ANOVA).

Interacțiunea dintre diferiți parametri cantitativi (antropometrici, hemodinamici, biochimici, ecografici) s - a stabilit prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r), fiind interpretat după Hopkins în modul următor: $r < 0,1$ – indice neglijabil, foarte mic; $0,1 \geq r < 0,3$ – indice mic, minor; $0,3 \geq r < 0,5$ – indice moderat, rezonabil; $0,5 \geq r < 0,7$ – indice major; $0,7 \geq r < 0,9$ – indice foarte mare; $r > 0,9$ – aproape perfect, descrie relația dintre 3 variabile practic indistincte. În paralel cu coeficientul de corelație a fost interpretată valoarea p, care reprezintă probabilitatea statistică de a obține rezultatele prezente, dacă această probabilitate este mai mare de 5 % ($p < 0,05$). Respectiv, interpretarea valorilor p se exprimă astfel: când $p < 0,05$, legătura statistică este semnificativă (încredere 95 %), când $p < 0,01$, legătura statistică este semnificativă (încredere 99 %), când $p < 0,001$, legătura statistică este înalt semnificativă (încredere 99,9 %) și atunci când $p > 0,05$, legătura statistică este nesemnificativă.

S - a efectuat calculul riscului relativ, în cazul dat riscul remodelării miocardului VS la copii cu SM vs non – SM, elaborând tabelul 2×2 și calcularea indicatorii necesari: riscul bolii la expuși: $P_1 = a/(a+b)$; riscul bolii la neexpuși: $P_0 = c/(c+d)$; riscul relativ: $RR = P_1/P_0$; riscul în populație (frecvența celor expuși la factorul de risc): $R_p = (a+b)/(a+b+c+d)$; excesul riscului în populație (riscul atribuibil în populație): $R_{ap} = R_p - P_0$; fracția atribuibilă (% din efectul nedorit prezent la expuși): $FA_e = [(P_1 - P_0)/P_1] \times 100$; Determinarea $\hat{I} = RR^{(1 \pm z/x)}$; Etapa I. $X^2 = (t-1)[(a \times d) - (b \times c)]^2 / n_1 \times n_0 \times m_1 \times m_0$, ulterior calculul valorii lui X; Etapa II. Pentru 95 % de veridicitate $z = 1,96$; Etapa III. $\hat{I} \text{ lim.sup} = RR^{(1+z/x)}$; $\hat{I} \text{ lim.inf} = RR^{(1-z/x)}$. Interpretarea riscului relativ s-a efectuat în raport cu cifra 1, respectiv $RR < 1$ – factor de protecție, $RR = 1$ – factor indiferent, $RR > 1$ – factor de risc. Interpretarea RR în funcție de \hat{I} : pentru RR cu valoare mai mare de 1 și \hat{I} cu valori apropiate de RR calculat care nu include valoarea 1 – există asociere pozitivă între factorul de risc și rezultat, pentru RR cu valoare mai mare de 1, dar \hat{I} include valoarea 1 – factorul de risc studiat este indiferent (oricât ar fi valoarea lui calculată). Pentru RR cu valoare mai mică de 1 și \hat{I} cu valori apropiate de RR calculat care nu include valoarea 1, putem decide că există asociere negativă între factorul de risc și rezultat, pentru RR cu valoare mai mică de 1, dar \hat{I} include valoarea 1 – factorul de risc studiat este indiferent (oricât ar fi valoarea lui calculată).

3. STUDIUL UNOR PARAMETRI CLINICO - PARACLINICI

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, sănătatea reprezintă starea de bine din punct de vedere fizic, mental și social, iar un stil de viață sănătos este bazat pe o hrană sănătoasă și echilibrată, activitate fizică, bunăstare emoțională și spirituală și combaterea factorilor de risc care periclitează sănătatea. O analiză a diferitelor surse științifice clarifică faptul că stilul de viață sănătos este un concept multivariat, care include următoarele elemente principale: alimentația, alăptatul la sân, activitatea fizică/inactivitatea, consumul non – consumul de tutun, consumul/non - consumul de alcool și alte substanțe psiho - active, folosirea medicamentelor, starea de muncă și starea de veghe (somn), comportamentul sexual, stresul și capacitatea de a face față acestuia, obiceiurile de igienă, controale preventive ale stării de sănătate, orice comportament care ne poate afecta sănătatea.

Stilul de viață al unei persoane are o influență de 50 % asupra sănătății sale, în timp ce mediul înconjurător și factorul ereditar au o însemnătate de doar 20 %, iar medicina are o contribuție de doar 10 % [53].

3.1. Analiza asupra anchetei nutriționale și a activităților fizice

Rezultatele analizei comportamentului alimentar. S-a efectuat investigarea relației dintre factorii de mediu și stilul de viață nesănătos, pe de o parte, și riscul de apariție a sindromului metabolic, pe de altă parte, prin analiza răspunsurilor obținute la întrebările din chestionarul anchetei alimentare ale subiecților admiși în cercetare.

În studiu, 15,2 % din copiii cu non – SM și 15,1 % din cei cu SM au menționat mai puțin de 4 mese pe zi ($p > 0,05$), 81,5 % vs 83 % au prezentat 4 – 5 mese pe zi ($p > 0,05$) și 3,3 % vs 1,9 % au notat un consum mai mare de 5 mese pe zi (conform recomandărilor OMS un regim alimentar sănătos trebuie să fie alcătuit dintr – un program de 4 – 5 mese pe zi); 14,1 % din subiecții cu non – SM și 13,2 % din cei cu SM nu iau micul dejun ($p > 0,05$); 3,8 % din respondenții cu SM nu mănâncă la prânz ($p > 0,05$); cina o iau toți participanții.

Ritmul alimentar inadecvat, în sensul consumului de produse alimentare mai mult în a doua parte a zilei, a fost menționat în ambele loturi în peste 50 % din cazuri (75 % vs 77,4 %; $p > 0,05$), absența gustărilor în prima și a doua jumătate a zilei s-a atestat într – un procentaj mai mare în rândul copiilor cu SM (28,3 % vs 9,8 % și 18,9 % vs 14,1 %; $p > 0,05$). Consumul de alimente după cină a fost înregistrat în ambele loturi, respectiv de 1 – 2 ori pe săptămână în 26,4 % din cazuri în lotul de bază și în 25,0 % cazuri din lotul control, de 3 – 4 ori pe săptămână – în 17,0 % din cazuri în rândul copiilor cu SM și în 4,0 % în cazul celor cu non – SM, iar consum zilnic de alimente după cină s - a înregistrat cu o frecvență de 25 % vs 20,8 %. Nu a fost înregistrată o diferență statistică veridică între loturi ($p > 0,05$; vezi Anexa 2, Tabelul A.2.3).

Tipurile de alimente incluse în ancheta nutrițională la copiii din studiu s-au evaluat în funcție de clasificarea lor în cele 6 mari grupe din cadrul piramidei alimentare.

Consumul de fructe și legume. A fost prezent zilnic la 40,2 % din copiii cu non – SM și la 47,2 % din cei cu SM; de 3 – 4 ori/săptămână la 53,5 % din subiecții cu non – SM și 39,6 % cu SM; de 1 – 2 ori/săptămână – 5,4 % din participanții cu non – SM și 3,8 % cu SM; consum ocazional au menționat 10,9 % copii din lotul control și 9,4 % din lotul de bază ($\chi^2 = 0,76$; $p > 0,05$).

Consumul de carne și produse din carne. A fost prezent de 3 – 4 ori/săptămână la 5,4 % din subiecții cu non – SM și 11,3 % cu SM; 1 – 2 ori/săptămână – la 16,3 % din participanții cu non – SM și 20,8 % cu SM; ocazional – la 71,7 % din copiii cu non – SM și 54,7 % cu SM ($\chi^2 = 5,07$; $p > 0,05$).

Consumul de lapte și produse din lapte. Consumă lactate zilnic 3,8 % din cei cu SM (0 – non – SM), de 3 – 4 ori/săptămână – 30,3 % din subiecții cu non – SM și 31,5 % din cei cu SM; de 1 – 2 ori/săptămână – 15,2 % din participanții cu non – SM și 15,1 % din cei cu SM; ocazional – 28,3 % din lotul control și 26,1 % din lotul de bază ($\chi^2 = 4,57$; $p > 0,05$).

Consumul de cereale și produse din cereale. Consum zilnic au indicat 5,4 % din copiii cu non – SM și 7,5 % cu SM; de 3 – 4 ori/săptămână – 48,9 % din subiecții cu non – SM și 37,7 % cu SM; de 1 – 2 ori/săptămână – 26,1 % din participanții cu non – SM și 37,7 % cu SM; ocazional – 19,6 % din copiii lotului de control și 17,0 % din lotul de bază ($\chi^2 = 2,8$; $p > 0,05$).

Consumul de pește. A fost prezent de 3 – 4 ori/săptămână la 7,6 % din subiecții cu non – SM și la 3,8 % cu SM; de 1 – 2 ori/săptămână la 24,8 % din participanții cu non – SM și 30,2 % din cei cu SM; ocazional – 70,7 % din copiii lotului de control și 66,0 % din lotul de bază ($\chi^2 = 1,87$; $p > 0,05$).

Consumul de dulciuri. A fost prezent zilnic la 15,2 % din copiii cu non – SM vs 15,1 % cu SM; de 3 – 4 ori/săptămână la 57,6 % din subiecții cu non – SM la 52,8 % cu SM; de 1 – 2 ori/săptămână – 22,8 % din participanții cu non – SM și 28,3 % din cei cu SM; ocazional – 4,4 % din copiii lotului de control și 3,8 % din lotul de bază ($\chi^2 = 2,01$; $p > 0,05$).

Consumul de băuturi carbogazoase și sucuri. De 3 – 4 ori/săptămână prefer aceste băuturi 13,0 % din subiecții cu non – SM și 17,0 % cu SM; de 1 – 2 ori/săptămână – 42,4 % din participanții cu non – SM și 28,3 % cu SM; ocazional – 38,5 % din copiii lotului de control și 41,4 % din lotul de bază ($\chi^2 = 3,93$; $p > 0,05$).

Consumul de produse fast – food. Consumă aceste produse de 3 – 4 ori/săptămână 6,5 % din subiecții cu non – SM și 9,4 % cu SM; de 1 – 2 ori/săptămână – 5,4 % din participanții cu non – SM și 13,2 % cu SM; ocazional – 67,4 % din copiii lotului control și 60,4 % din lotul de bază ($\chi^2 = 3,32$; $p > 0,05$).

Rezultatele obținute nu prezintă diferență statistică veridică între loturi ($p > 0,05$; datele sunt prezentate în Anexa 2, Tabelul A.2.4.)

Rezultatele analizei comportamentului de activitate fizică. Rezultatele cercetărilor din ultimii ani au demonstrat că prezența unui stil de viață sedentar reprezintă o adevărată amenințare la adresa sănătății atât la adulți cât și la copii, facilitând instalarea SM. Pentru a cuantifica activitatea fizică a participanților incluși în studiu, a fost elaborat un chestionar, luându - se în calcul activitatea fizică în cadrul instituției de învățământ (școală/liceu), din timpul liber, preferințele pentru anumite activități recreative, etc. (vezi Anexa 2, Tabelul A.2.5.).

Gimnastica matinală. Este practică zilnic și de 3 – 4 ori/săptămână în 0 % din cazuri în ambele loturi, de 1 – 2 ori/săptămână a fost înregistrată la 11 (12,0 %) participanți cu non – SM și 9 (17,0 %) cu SM; ocazional a fost notată de 70 (76,1 %) de subiecți din lotul de control și 39 (73,6 %) din lotul de bază; iar 5 (9,4 %) copii cu SM și 11 (12,0 %) din lotul martor nu efectuează gimnastica matinală ($\chi^2 = 0,84$; $p > 0,05$).

Frecvențarea orelor de educație fizică și sport. Activitatea fizică a fost menționată de 38 (71,7 %) copii cu SM, (la 15 (28,3 %) – este absentă)) și de 69 (75,0 %) cu non – SM (la 23 (12,0 %) – este absentă)) ($\chi^2 = 0,58$; $p > 0,05$).

Activitate fizică în afara orelor de educație fizică și sport. A fost menționată de 16 (30,2 %) subiecți din lotul de bază (la 37 (69,8 %) participanți – absentează)) și de 30 (32,6 %) din lotul martor (la 62 (67,4 %) participanți – absentează)) ($\chi^2 = 3,93$; $p > 0,05$).

Activitate fizică în timpul liber, când a fost practică ultima dată. Ieri/azi au răspuns 29 (31,5 %) copii din lotul martor vs 0 lotul de bază; în urmă cu câteva zile au avut astfel de activități – 27 (29,3 %) subiecți cu SM și 14 (26,4 %) cu non – SM; cu câteva luni în urmă (>3 luni) – 2 (3,8 %) participanți ai lotului de bază vs 0 lot control; iar acum câțiva ani – 4 (4,3 %) copii cu non – SM și 7 (13,2 %) cu SM ($\chi^2 = 9,01$; $p > 0,05$).

Timpul petrecut la TV/calculator/telefon/tabletă (ore). Din datele anchetei rezultă că 41 (77,4 %) de copii cu SM și 80 (87,0 %) cu non – SM petrec astfel > 4 ore, 5 (9,4 %) subiecți din lotul de bază și 7 (7,6 %) din lotul control petrec 2 – 4 ore, iar 7 (13,2 %) participanți cu SM și 5 (5,4 %) cu non – SM < 2 ore ($\chi^2 = 2,96$; $p > 0,05$).

Jocuri pe calculator/tabletă/mobil. Practică 28 (52,8 %) copii din lotul de bază și 39 (42,4 %) din lotul control; de 1 – 2 ori/săptămână – 18 (34,0 %) copii din lotul de bază și 42 (45,7 %) din lotul martor; de 3 – 5 ori pe săptămână – 5 (9,4 %) subiecți cu SM și 10 (10,9 %) cu non – SM ($\chi^2 = 6,02$; $p > 0,05$).

Rezultatele obținute nu prezintă diferență statistică veridică între loturi ($p > 0,05$).

3.2. Rezultatele studiului spectrului manifestărilor clinice

Examinând specificul manifestărilor clinice la copiii incluși în studiu s-a constatat că au prezentat acuze la dureri precordiale 38 (71,7 %) de subiecți cu SM vs 51 (55,4 %) cu non – SM ($\chi^2 = 3,73$; $p > 0,05$). Palpitații cardiace au prezentat la 38 (71,7 %) de participanți din lotul de bază și 51 (55,4 %) din lotul de control ($\chi^2 = 0,53$; $p > 0,05$). Dispnee au acuzat 30 (56,6 %) de copii cu SM și 61 (66,3 %) cu non – SM ($\chi^2 = 1,35$; $p > 0,05$). Epistaxis au manifestat 7 (13,2 %) participanți din lotul de bază și 12 (13,0 %) din lotul control ($\chi^2 = 0,001$; $p > 0,05$). Cefalee au semnalat 44 (84,6 %) copii cu SM vs 66 (71,7 %) cu non – SM ($\chi^2 = 3,05$; $p > 0,05$). Vertijul a fost prezent la 11 (20,8 %) subiecți din lotul cu SM și 16 (17,4 %) din lotul cu non – SM ($\chi^2 = 0,25$; $p > 0,05$), bufeuri de căldură au fost înregistrate la 3 (5,7 %) copii din lotul de bază și la 9 (9,8 %) din lotul control ($\chi^2 = 0,75$; $p > 0,05$). Senzație de oboseală au acuzat 15 (28,8 %) dintre cei cu SM și 21 (22,8 %) cu non – SM ($\chi^2 = 0,64$; $p > 0,05$). Lipotemia s-a atestat 1 copil (1,9 %) din lotul cu SM și la 4 (4,3 %) din lotul cu non – SM ($\chi^2 = 0,61$; $p > 0,05$). Nu au existat diferențe înalt semnificative statistic privind evaluarea spectrului de manifestări clinice în cele două loturi. Adaos ponderal au prezentat toți subiecții admiși în cercetare.

Rezultatele studiului unor factori de risc pre - , peri - și postnatali. Factorii de risc reprezintă, de asemenea, o prioritate a cercetărilor privind etiologia SM, fiind necesară stabilirea exactă a specificității lor, dar mai ales a interacțiunii factorilor de mediu și a celor genetici în perioadele cele mai vulnerabile ale dezvoltării, cum este perioada pre - , peri - și postnatală [110].

Evoluția sarcinii în cauză. S-a studiat dacă în timpul sarcinii în cauză mama a avut valori înalte ale TA, a consumat alcool, a fumat sau a fost supusă fumatului pasiv, a avut stări de stress psihoemoțional, a lucrat în condiții nocive sau a fost în contact cu substanțe toxice etc. S-a constatat că atât mamele copiilor cu SM cât și ale celor cu non – SM au fost expuse stresului psihoemoțional (20,8 % vs 17,4 %, $\chi^2 = 0,25$; $p > 0,05$) carenței alimentare (22,6 % vs 25,0 %, $\chi^2 = 0,10$; $p > 0,05$), au suportat infecții bacteriene/virale (9,4 % vs 9,4 %, $\chi^2 = 2,46$; $p > 0,05$) și au utilizat medicamente (9,4 % vs 3,3 %, $\chi^2 = 2,46$; $p > 0,05$) în timpul sarcinii. Contactul cu substanțe toxice, fumatul activ au fost înregistrate cazuri unice.

Vârsta de gestație la momentul nașterii. Naștere prematură a fost considerată atunci când copilul s-a născut cu o vârstă gestațională mai mică de 37 de săptămâni, naștere la termen – 37 – 42 de săptămâni, naștere peste termen – mai mult de 42 de săptămâni. Nașterea la termen s-a produs la 82 (89,1 %) copii cu non – SM și 49 (92,5 %) cu SM, născuți prematuri au fost 10 (10,9 %) subiecți din lotul control și 4 (7,5 %) din lotul de bază, naștere peste termen nu a fost înregistrată ($\chi^2 = 0,43$; $p > 0,05$).

Modalitatea nașterii. Modalitatea de naștere reprezentată de operația cezariană a fost înregistrată la 6 (11,3 %) copii cu SM vs 8 (8,7 %) cu non – SM, iar nașterea naturală a fost notată la 47 (88,7 %) din subiecții lotului de bază și la 84 (91,3 %) din lotul de control ($\chi^2 = 0,83$; $p > 0,05$).

Masă corporală mică la naștere a fost considerată atunci când un copil născut la termen cântărea mai puțin de 2500 g (conform OMS), fiind înregistrată la 4 (4,3 %) copii cu non – SM și la 2 (3,8 %) cu SM, masă cuprinsă între 2500 – 3500 g au avut la naștere 62 (67,4 %) copii din lotul de control și 26 (49,1 %) din lotul de bază, masa cuprinsă între 3500 – 4000 g a fost prezentă la 20 (21,7 %) de subiecți cu non – SM și la 20 (37,7 %) cu SM, iar masă > 4000 g a fost stipulată la 6 (6,5 %) copii cu non – SM și la 5 (9,4 %) cu SM ($\chi^2 = 5,39$; $p > 0,05$).

Durata alimentației naturale. Mai puțin de 6 luni au fost alăptați la sân 31 (33,7 %) de copii cu non – SM și 10 (18,9 %) cu SM, timp de 6 luni – 10 (10,9 %) copii din lotul martor și 5 (9,4 %) din lotul de bază, iar mai mult de 6 luni au fost alimentați la sân 51 (55,4 %) de subiecți cu non – SM și 38 (71,7 %) cu SM ($\chi^2 = 4,13$; $p > 0,05$).

Vârsta diversificării. Inițierea diversificării până la vârsta de 6 luni a fost efectuată la 16 (17,4 %) din copiii cu non – SM vs 7 (13,5 %) cu SM, la 6 luni a fost începută la 73 (79,3 %) din subiecții lotului de control și 43 (82,7 %) din lotul de bază, iar diversificarea după 6 luni a fost notată la 3 (3,3 %) participanți cu non – SM și 2 (3,8 %) cu SM ($\chi^2 = 0,40$; $p > 0,05$).

Vaccinoprofilaxia. Vaccinarea în scop preventiv s-a notat la 52 (98,1 %) de copii din lotul de bază vs 90 (97,8 %) din lotul control, vaccinarea parțială la un copil cu non – SM. Nu au fost supuși vaccinării 2 copii, câte unul din ambele loturi ($\chi^2 = 0,73$; $p > 0,05$).

Nu au existat diferențe statistice privind analiza unor factori de risc pre -, peri - și postnatali în cele două loturi. Date înregistrate în Anexa 2, Tabelul A.2.1.

Rezultatele analizei antecedentelor eredocolaterale. S-a evidențiat prezența unui istoric pozitiv de patologii endocrine, cardiovasculare, neurologice, etc. Istoric de *DZ (tip 1/2)* s-a atestat mai frecvent în rândul rudelor de gradele I și II în cazul copiilor cu non – SM vs SM (43,5 % vs 32,1 % și 9,8 % vs 5,7 %; $\chi^2 = 6,84$; $p > 0,05$). *Patologia cerebrovasculară* a avut o pondere mai ridicată în lotul subiecților cu SM în rândul rudelor de gradul I (39,6 % vs 30,4 %) și în lotul celor cu non – SM, respectiv gradul II (17,4 % vs 13,2 %) și gradul III (1,1 % vs 0) ($\chi^2 = 5,07$; $p > 0,05$). *HTA* a prezentat o frecvență mai înaltă în rândul rudelor de gradele I și II ale celor cu non – SM vs SM (8,7 % vs 7,5 % și 2,2 % vs 0) ($\chi^2 = 1,25$; $p > 0,05$). *IMA* a avut o pondere mai ridicată în rândul rudelor de gradul II, ale copiilor cu SM (9,4 % vs 6,5 %), iar la cei cu non – SM – în rândul rudelor de gradul I (6,5 % vs 3,8 %) ($\chi^2 = 2,77$; $p > 0,05$). *Obezitatea și patologia glandei tiroide* au avut o frecvență mai înaltă în rândul rudelor de gradele I, II și III, atât la participanții lotului de bază cât și ai lotului de control (13,2 % vs 17,4 %; 7,5 % vs 3,3 %; 1,9 % vs 3,3 %, $\chi^2 = 1,89$; $p > 0,05$) (7,5 % vs 2,2 % ; 0 vs 3,3 %; 3,8 % vs 2,2 %; $\chi^2 = 1,89$; $p > 0,05$). *Dislipidemia* a fost menționată de câte

un singur respondent din ambele loturi, ceea ce se explică prin lipsa cunoștințelor atât a participanților, cât și a părinților/reprezentanților legali despre această afecțiune (vezi Anexa 2, Tabelul A.2.2.).

3.3. Rezultatele analizei selective a parametrilor antropometrici

Măsurarea indicilor somatometrici reprezintă o metodă clinică simplă, ce poate fi utilizată pentru aprecierea complicațiilor cardiometabolice asociate SM la copii. În cercetarea prezentă s-a efectuat studierea următorilor factori antropometrici cu potențial de risc cardiovascular: talia, masa, indicele de masă corporală, circumferința abdominală, circumferința fesieră, indicele abdominal, indicele abdomino – fesier, aria suprafeței corporale.

Tabelul 3. Valorile unor parametri antropometrici la copiii incluși în cercetare

Variabile (M ± m)	SM+	SM -	p
Masa, M ± m, (kg)	80,5 ± 2,05	73,4 ± 2,3	<0,01
Talia, M ± m, (cm)	168,4 ± 1,7	161,4 ± 1,5	<0,01
IMC, M ± m, (kg/m ²)	28,2 ± 0,4	27,1 ± 0,5	NS
IMC, M ± m, (percentile)	94,7 ± 0,6	93,9 ± 0,4	NS
IMC, M ± m, (scor Z)	1,7 ± 0,05	1,7 ± 0,05	NS
CA, M ± m, (cm)	94,5 ± 1,2	90,5 ± 1,07	<0,05
CF, M ± m, (cm)	103,5 ± 1,3	98,7 ± 1,3	<0,05
IAF, M ± m,	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,01	NS
IA, M ± m,	0,6 ± 0,01	0,6 ± 0,01	NS
ASC (m ²) M ± m,	1,88 ± 0,03	1,76 ± 0,03	NS

Notă: Valorile sunt prezentate ca medie ± deviație standard pentru datele numerice; NS = nesemnificativ statistic ($p > 0,05$); valoarea lui $p < 0,05$ = considerată semnificativă; ASC – aria suprafeței corporale; IA – indice abdominal; IAF – indice abdomino – fesier; CF – circumferința fesieră; CA – circumferința abdominală; IMC – indice de masă corporală.

Loturile analizate s-au caracterizat prin următoarele valori ale indicatorilor enumerați: valoarea greutății a fost de $80,5 \pm 2,05$ kg în lotul de bază vs $73,4 \pm 2,3$ kg în cel de control, cu diferență statistică ($p < 0,01$); talia a prezentat următoarele valori: în lotul cu SM $168,4 \pm 1,7$ cm, iar în cel cu non – SM – $161,4 \pm 1,5$ cm, cu diferență statistică veridică ($p < 0,01$); valoarea medie a IMC – ului: valorile absolute în lotul de bază au constituit $28,2 \pm 0,4$ kg/m², iar în lotul control $27,1 \pm 0,5$ kg/m² ($p > 0,05$), conform centilelor – $94,7 \pm 0,6$ vs $93,9 \pm 0,4$ ($p > 0,05$), iar conform scorului Z în ambele loturi s-a înregistrat aceeași valoare medie de $1,7 \pm 0,05$ ($p > 0,05$); valorile medii ale CA în lotul copiilor cu SM au fost de $94,5 \pm 1,2$ cm, în lotul control de $90,5 \pm 1,07$ cm (conform centilelor în 100 % din cazuri $CA \geq 90^{\text{th}}$), cu diferență statistică semnificativă ($p < 0,05$); CF la copiii cu SM a fost de $103,5 \pm 1,3$ cm și de $98,7 \pm 1,3$ cm la cei cu non – SM cu diferență

statistică veridică ($p < 0,05$); $IA=0,9 \pm 0,01$ și $IAF=0,6 \pm 0,01$ aveau valori egale în ambele loturi, iar ASC a notat valori mai mari în lotul de bază vs control $1,88 \pm 0,03 \text{ m}^2$ vs $1,76 \pm 0,03 \text{ m}^2$, dar fără o diferență statistică veridică ($p > 0,05$). Date prezentate în Tabelul 3.

Concordanța unor parametri antropometrici de interes cu indicii hemodinamici, profilul lipidic și al glicemiei, parametrii ecografici de remodelare a miocardului VS, de tipul grăsime epicardică și complexul intimă – medie.

Analiza corelației parametrilor antropometrici de interes (greutate, circumferință abdominală, circumferință fesieră) cu cei hemodinamici, ai profilului lipidic și al glicemiei, parametrii ecografici de tipul grăsime epicardică și complexul intimă – medie în lotul copiilor cu sindrom metabolic (vezi Figura 12) a constatat corelații statistice autentice cu semnificație rezonabilă.

A fost notat un coeficient de corelație mediu pozitiv, semnificativ statistic, între *greutate* și IMC ($r = 0,7^{**}$, $p < 0,001$), CA ($r = 0,7^{**}$, $p < 0,001$), CF ($r = 0,6^{**}$, $p < 0,001$), valorile TAs ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), TAd ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), AS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), SIV ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), PPVS ($r = 0,6^{**}$, $p < 0,001$), MMVS ($r = 0,6^{**}$, $p < 0,001$), DTDVS ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), VTDVS ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), \uparrow AE ($r = 0,4^*$, $p < 0,05$).

Într - o manieră similară, *circumferința abdominală* a prezentat afinitate înaltă statistic autentică cu valoare pozitivă cu greutatea ($r = 0,7^{**}$, $p < 0,001$), IMC ($r = 0,6^{**}$, $p < 0,001$), CF ($r = 0,8^{**}$, $p < 0,001$, coeficient de corelație puternic), valorile TAs ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), TAd ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), ale acidului uric ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), AS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), SIV ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), PPVS ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), MMVS ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), DTDVS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), VTDVS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), \uparrow AE ($r = 0,4^*$, $p < 0,05$).

În același mod, *circumferința fesieră* a corelat pozitiv cu greutatea ($r = 0,6^{**}$, $p < 0,001$), IMC ($r = 0,6^{**}$, $p < 0,001$), CA ($r = 0,8^{**}$, $p < 0,001$), valorile TAs ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), TAd ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), AS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), SIV ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), PPVS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), MMVS ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), DTDVS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), VTDVS ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$).

În pofida datelor din literatură și a demonstrațiilor altor autori, în studiul efectuat nu au fost înregistrate corelații semnificative din punct de vedere statistic între parametrii antropometrici evaluați și markerii metabolismului lipidic, glucidic, poate și din cauza numărului mic de subiecți din loturile de cercetare și a duratei scurte a SM ca patologie, pe de altă parte, rezultatele obținute confirmă influența factorului – obezitate asupra riscului de instalare a remodelării miocardului VS (rezultat similar datelor prezentate în alte cercetări).

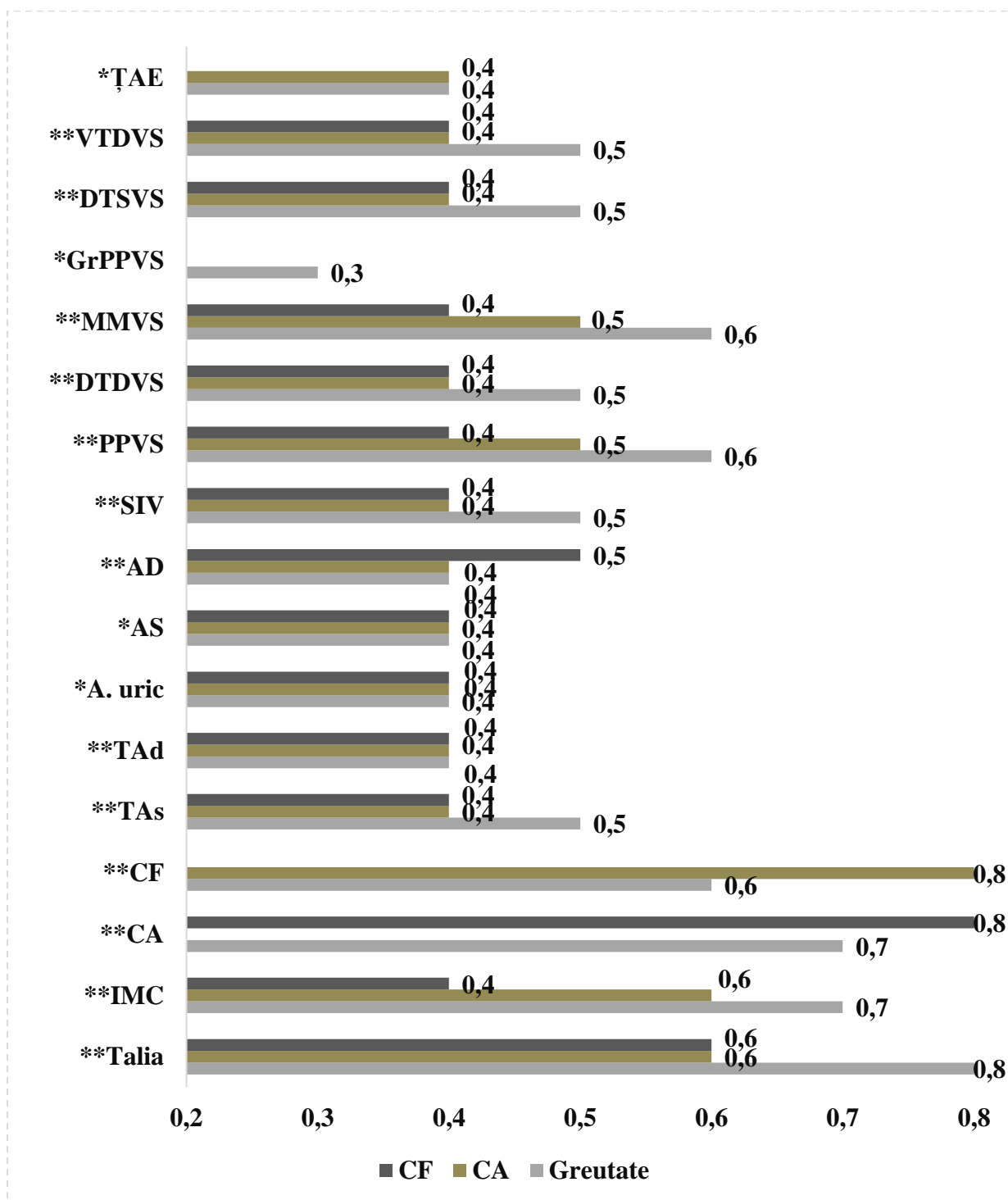


Figura 12. Corelații statistice ale greutateii, CA, CF cu celelalte variabile

Notă: ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$; IMC – indice de masa corporală; CA – circumferința abdominală; CF – circumferința fesieră; TAs/d – tensiune arterială sistolică/diastolică; AS – atriul stâng; AD – atriul drept; SIV – septul interventricular; PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng; DTDVS – diametrul telediastolic al VS; GrPPVS – grosimea relativă a peretelui posterior al VS; DTSVS – diametrul telesistolic al VS; VTDVS – volumul telediastolic al VS; MMVS – masa miocardului VS; ȚAE – țesut adipos epicardic

3.4. Rezultatele evaluării unor parametri biochimici

Analiza comparativă a parametrilor biochimici la copiii cu SM vs non – SM a relevat următoarele (vezi Tabelul 4): media TG de $1,97 \pm 0,2$ mmol/l, față de $1,16 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,001$); media CT – $4,09 \pm 0,14$ mmol/l, comparativ cu $4,06 \pm 0,09$ mmol/l ($p > 0,05$); media HDLc – $1,03 \pm 0,03$ mmol/l vs $1,33 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,001$); media LDLc – $2,11 \pm 0,12$ mmol/l vs $2,05 \pm 0,17$ mmol/l ($p < 0,001$); media LDLc/HDLc – $2,04 \pm 0,04$ mmol vs $1,54 \pm 0,05$ mmol/l ($p < 0,001$); media CT/HDLc – $3,97 \pm 0,01$ mmol/l vs $3,05 \pm 0,01$ mmol/l ($p > 0,05$); media pentru β - lipoproteide de $45,15 \pm 1,78$ mmol/l, vs $46,74 \pm 1,21$ mmol/l ($p > 0,05$); iar media pentru acid uric de $315,41 \pm 10,65$ mmol/l, vs $292,88 \pm 8,56$ mmol/l ($p > 0,05$).

Tabelul 4. Datele biochimice ale grupului de studiu, comparativ cu grupul de control

Parametri (M \pm m)	SM -	SM+	p
TG (mmol/l)	$1,16 \pm 0,03$	$1,97 \pm 0,2$	<0,001
CT (mmol/l)	$4,06 \pm 0,09$	$4,09 \pm 0,14$	NS
HDLc (mmol/l)	$1,33 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,03$	<0,001
LDLc (mmol/l)	$2,05 \pm 0,17$	$2,11 \pm 0,12$	<0,001
CT/HDLc	$3,05 \pm 0,01$	$3,97 \pm 0,01$	NS
LDLc/HDLc	$1,54 \pm 0,05$	$2,04 \pm 0,04$	<0,001
β - lipoproteide (mmol/l)	$46,74 \pm 1,21$	$45,15 \pm 1,78$	NS
Acid uric (mmol/l)	$292,88 \pm 8,56$	$315,41 \pm 10,65$	NS

Notă: Valorile sunt prezentate ca medie \pm deviație standard pentru datele numerice; NS = nesemnificativ statistic ($p > 0,05$); valoarea lui $p < 0,001$ – considerată semnificativă; TG – trigliceride; CT – colesterol total; HDLc – colesterol cu densitate înaltă; LDLc – colesterol cu densitate joasă

4. STUDIUL PARAMETRILOR ECOCARDIOGRAFICI DE TIPUL GRĂSIME EPICARDICĂ ȘI COMPLEX INTIMA - MEDIE

4.1. Rezultatele evaluării ecocardiografice a grosimii țesutului adipos epicardic

Au fost investigați 118 subiecți pediatrici (63 băieți și 55 fete), 45 fiind cu SM, iar 73 cu non – SM. În funcție de **prezența/absența sindromului metabolic**, valoarea medie a grosimii țesutului adipos epicardic a fost peste cea pragală admisibilă atât în lotul de bază, cât și în cel de control ($5,39 \pm 0,22$ mm vs $4,97 \pm 0,17$ mm; $p > 0,05$; vezi Figura 13), dar fără o diferență statistică veridică. Constatările sunt similare cu cele raportate și în alte studii [6, 9], cu dependență de caracteristicile clinico - paraclinice eterogene și datele de prevalență [6, 78, 116, 117, 231, 280], iar vârsta, sexul, greutatea corporală și originea etnică fiind determinante - cheie luate în considerare în estimarea valorii prognostice [28].

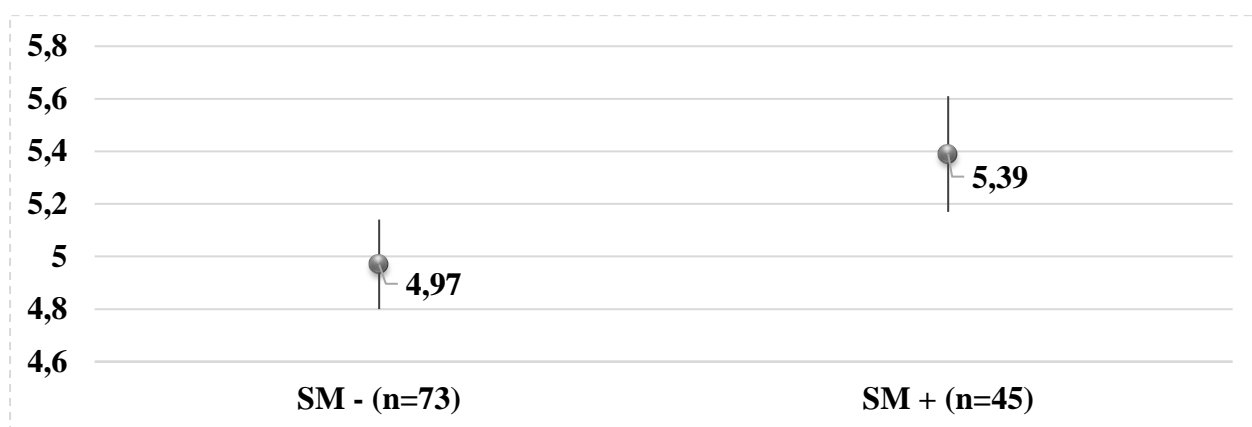


Figura 13. **Grosimea țesutului adipos epicardic (ecocardiografic) la copiii din studiu ($p > 0,05$)**
Notă: SM+ – sindrom metabolic confirmat; SM – sindrom metabolic neconfirmat; n – număr participanți

După sexe, valoarea medie a grosimii ȚAE a fost mai mare la sexul masculin vs feminin, fără diferențe semnificative statistice ($5,27 \pm 0,2$ mm vs $4,97 \pm 0,19$ mm; $p > 0,05$). Actualmente, nu există un consens cu privire la impactul sexului, unele cercetări prezintă rezultate conform cărora la sexul feminin ar fi prezente valori mai mari, altele nu găsesc o asocieră.

Număr de componente ale SM. Din punctul de vedere al numărului de componente, subiecții admiși în studiu au prezentat o tendință de creștere a valorii grosimii ȚAE în concordanță cu numărului de componente ale SM, fiind mai mare la participanții cu trei, patru - cinci componente, comparativ cu o singură componentă, dar nu și pentru două componente ($5,30 \pm 0,27$ mm vs $5,54 \pm 0,4$ mm, vs $4,84 \pm 0,28$ mm, vs $5,01 \pm 0,22$ mm; $F = 0,96$; $p > 0,05$; vezi Figura 14), fără semnificație statistică veridică. Prin urmare, putem deduce faptul că valorile înalte ale tensiunii arteriale și ale circumferinței abdominale, dislipidemia și hiperglicemia au efecte sinergice asupra creșterii grosimii ȚAE în cazul copiilor cu SM.

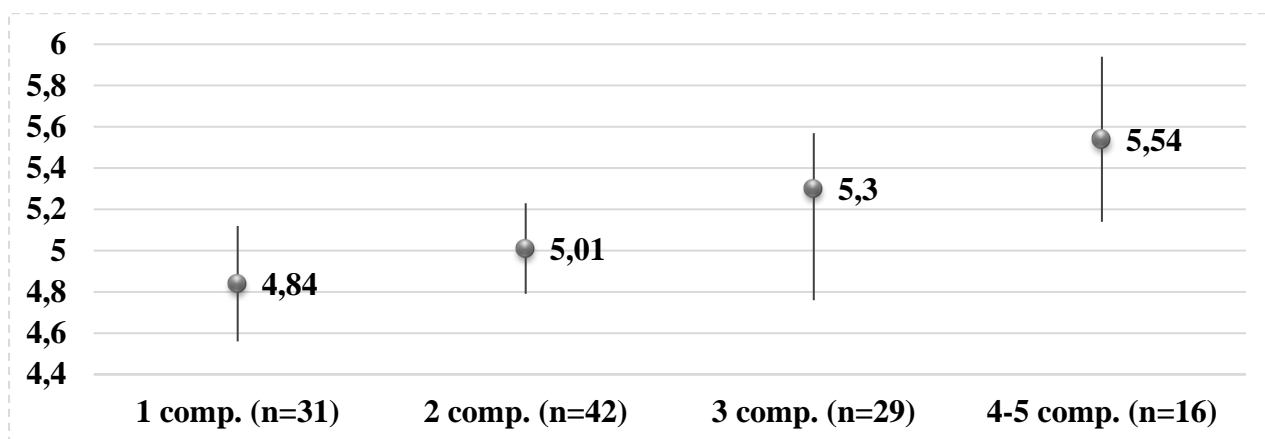


Figura 14. Grosimea țesutului adipos epicardic (ecocardiografic) la copiii din studiu, în funcție de numărul componentelor sindromului metabolic ($p > 0,05$)

Notă: n = număr participanți

Tabelul 5. Grosimea țesutului adipos epicardic(ecocardiografic) la copiii din studiu, în cadrul clusterelor sindromului metabolic

SM, elemente	ȚAE (M ± m, mm)
Total	5,13 ± 0,14
CA (n=31)	4,83 ± 0,28
CA - HTA (n=15)	4,82 ± 0,42
CA - Glu (n=2)	5,75 ± 0,35
CA - HTA (n=1)	6,4
CA - HDLc (n=23)	5,2 ± 0,28
CA - HDLc - HTA (n=14)	5,47 ± 0,44
CA - HDLc - HTA - Glu (n=2)	5,35 ± 0,65
CA - TG (n=2)	4,7 ± 0,7
CA - TG - HTA (n=6)	5,6 ± 0,84
CA - HDLc - HTA - Glu (n=1)	2,7
CA - TG - HDLc (n=8)	4,65 ± 0,38
CA - TG - HDLc - HTA (n=10)	5,77 ± 0,52
CA - TG - HDLc - Glu (n=2)	5,5 ± 1,0
CA - TG - HDLc - Glu - HTA (n=1)	6,5

F=0,82; NS

Notă: Valorile sunt prezentate ca medie ± deviație standard pentru datele numerice; NS – nesemnificativ statistic ($p > 0,05$); CA – circumferința abdominală; Glu – glucoză; HTA – hipertensiune arterială; HDLc – colesterol cu densitate înaltă; TG – trigliceride

Clustererele SM. Referitor la distribuția valorii medii a grosimii ȚAE în rândul clusterelor SM, s-a observat că această valoare a fost mai mare la subiecții cu patru și, respectiv, cinci criterii pozitive (CA - HDLc - HTA = 5,47 ± 0,44 mm, vs CA - TG - HTA = 5,6 ± 0,84 mm, vs CA - TG - HDLc = 4,65 ± 0,38 mm și CA - TG - HDLc - HTA = 5,77 ± 0,52 mm; F = 0,82; p > 0,05; vezi Tabelul 5), însă pe de altă parte nu se ignoră faptul că proporția participanților cu SM, ce prezentau trei criterii, la fel a prezentat valori peste cea pragală admisibilă, diferența fiind dată de combinațiile de factori de risc (cu excepția criteriului de bază CA ≥ 90th) cu predominanța componentelor: obezitate, dislipidemie și valori crescute ale tensiunii arteriale. Nu a fost posibilă analiza comparativă cu rezultatele altor studii, deoarece în literatură de specialitate, nu există date similare cu referire la adulți și, cu atât mai mult, la copii.

4.2. Corelații statistice ale grosimii țesutului adipos epicardic

În lotul copiilor cu sindrom metabolic, la interpretarea corelațiilor grosimii țesutului adipos epicardic cu parametrii antropometrici, hemodinamici, ai profilului lipidic și al glicemiei, precum și cu cei ecografici de tipul remodelare cardiovasculară, s-a constatat corespondențe statistic semnificative, după cum urmează: o corelație statistic semnificativă pozitivă, de intensitate moderată cu: greutatea corporală (r = +0,41**; p < 0,001), IMC (kg/m²/scor Z) (r = +0,33*/r = +0,31*; p < 0,05), CA (r = +0,4*; p < 0,05, sugerează că ȚAE este un bun indicator al grăsimii viscerale), IAF (r = +0,35*; p < 0,05), SIV (r = +0,3*; p < 0,05), PPVS (r = +0,34*; p < 0,05) și MMVS (r = +0,3*; p < 0,05; vezi Figura 16, sugerează că creșterea grosimii ȚAE este asociată cu o creștere consensuală și proporțională a MMVS) cu semnificație statistică veridică.

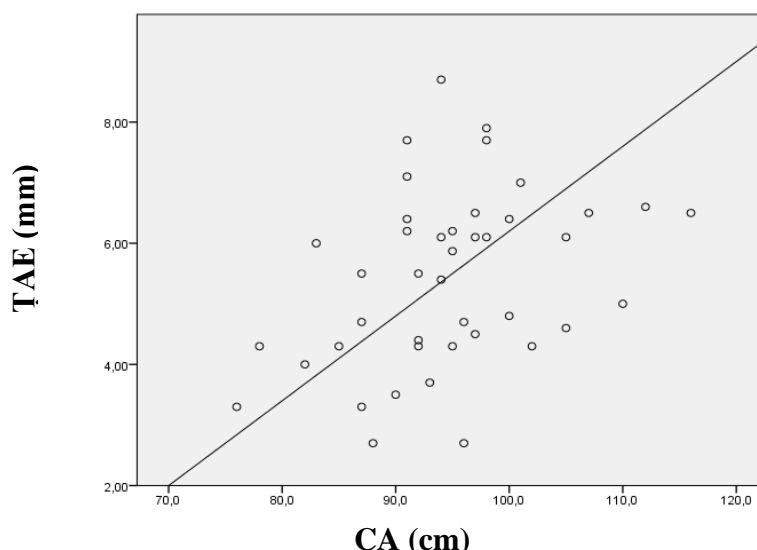


Figura 15. Relația grosimii țesutului adipos cu circumferința abdominală (p < 0,05)
Notă: ȚAE – țesut adipos epicardic; CA – circumferință abdominală

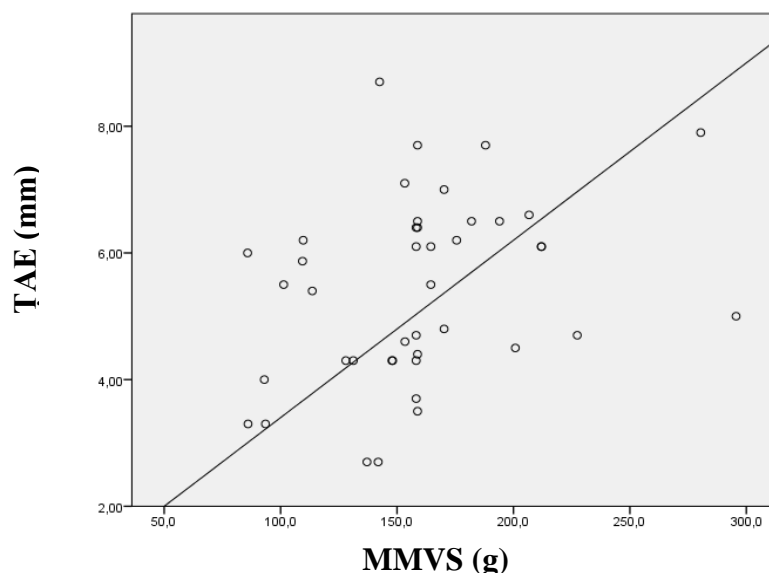


Figura 16. **Relația grosimii țesutului adipos epicardic cu masa miocardului VS ($p < 0,05$)**
Notă: TAE – țesut adipos epicardic; MMVS – masa miocardului VS

Totodată nu au fost consemnate corelații sau coeficientul de corelare a fost considerat slab, fără semnificație statistică cu parametrii hemodinamici, ai metabolismului lipidic, glucidic și de remodelare vasculară (date similare sunt prezente și în literatura de specialitate [72]).

4.3. Rezultatele evaluării ecografice a complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune

Au fost investigați 117 de participanți (62 băieți și 55 fete), inclusiv 44 cu SM, și 73 cu non - SM. În funcție de **prezența/absența sindromului metabolic**, conform rezultatelor obținute în cercetare (vezi Figura 17), CIMc calculată ca valoare medie a depășit - o pe cea pragală admisibilă atât în rândul copiilor cu SM ($0,65 \pm 0,03$ mm) cât și a celor cu non - SM ($0,67 \pm 0,03$ mm), dar fără diferență statistică semnificativă veridică ($p > 0,05$). Ca și în cazul țesutului adipos epicardic, vârsta, sexul, originea etnică constituie factori – cheie în estimarea valorii prognostice a CIMc. Este catalogată mai mare în funcție de sex – la cel masculin, în funcție de etnie, la afroamericani (decât la caucazieni) și crește odată cu vârsta [270].



Figura 17. **CIMc (parametru ecografic al aterosclerozei subclinice) la copiii cu SM vs non - SM ($p > 0,05$)**

Notă: SM+ – sindrom metabolic confirmat; SM - – sindrom metabolic neconfirmat; n – număr participanți.

După sexe, nu s-au consemnat variații semnificative statistice ale valorilor medii ale CIMc (băieți $0,66 \pm 0,03$ mm vs fete $0,67 \pm 0,03$ mm; $p > 0,05$).

În funcție de **numărul de componente ale SM** (vezi Figura 18), la copiii din studiu, CIMc a prezentat următoarele valori: $0,67 \pm 0,02$ mm pentru un component, $0,69 \pm 0,04$ mm pentru 2 componente, $0,68 \pm 0,04$ mm pentru prezența a 3 componente și $0,6 \pm 0,04$ mm pentru 4 – 5 componente, cu certificare parțială a rezultatelor altor studii, fiind înregistrată doar o tendință de creștere, datorată probabil și numărului mic de participanți care au format grupul celor cu 4 – 5 componente, fără diferență semnificativ statistică veridică ($F = 0,96$; $p > 0,05$).

Această tendință de a crește odată cu mărirea numărului de componente, poate fi explicată prin prezența componentei obligatorii – obezitate, considerată important factor de risc cardiovascular cu puternică influență și asupra disfuncției endoteliale, confirmată în numeroase cercetări, însă pentru predicția aterosclerozei subclinice este probabil mai important să se ia în considerare numărul de componente ale SM, decât stabilirea prezenței acestuia.

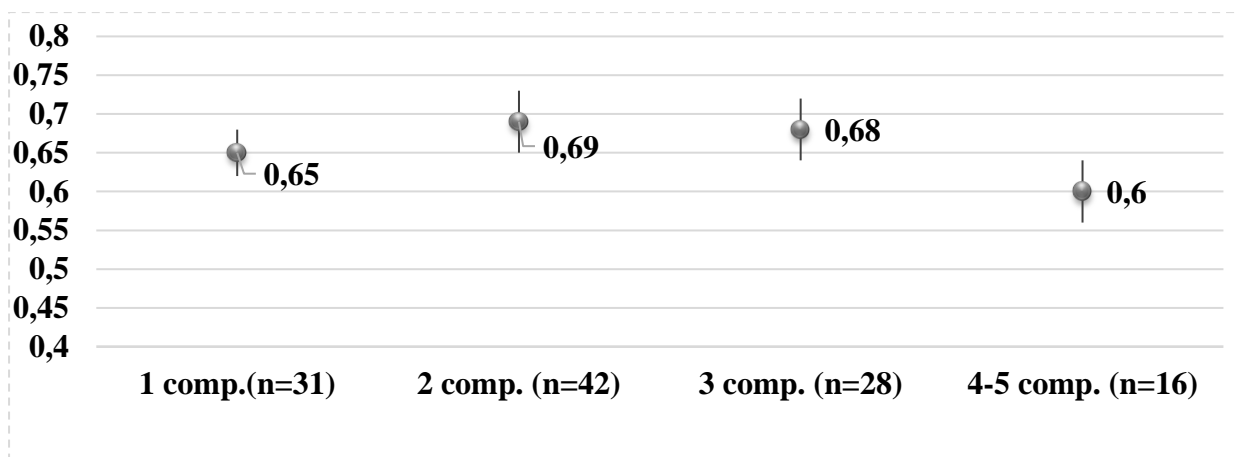


Figura 18. CIMc (parametru ecografic al aterosclerozei subclinice) în funcție de numărul de componente ($p > 0,05$)

Notă: $n =$ număr participanți

În **rândul clusterelor** (vezi Tabelul 7), CIMc a notat următoarele valori: $0,62 \pm 0,04$ mm pentru CA - TG - HDLc - HTA; $0,63 \pm 0,05$ mm – CA - TG - HDLc; $0,65 \pm 0,03$ mm – CA - HDLc - HTA și $0,8 \pm 0,16$ mm – CA - TG - HTA, dar fără semnificație statistică veridică ($F = 1,35$; $p > 0,05$). Obezitatea, dislipidemia aterogenă și hipertensiunea arterială, având o frecvență mai mare în ordine descrescândă în cadrul clusterelor (excepție – modificarea metabolismului glucidic) contribuie direct la modificările endoteliului vascular (probabil prezintă efect sinergic) și subliniază rolul pivot al componentului hipertensiv, al obezității și al alterării metabolismului lipidic în patogeneza aterosclerozei subclinice asociate sindromului metabolic.

S - a efectuat, de asemenea, analiza valorii CIMc în conformitate cu consensul de la Mannheim (2004 - 2006), care stipulează că „percentila 75 este considerată ca valoare pragală (cut - off point) pentru CIMc, într – o populație de referință“.

Tabelul 6. **Complexul intimă – medie la nivelul arterei carotide comune (parametru ecografic al aterosclerozei subclinice) în funcție de prezența/absența SM (percentile)**

	Total (n=117)	SM + (n=73)	SM - (n=44)
≤75 th	6 (5,1 %)	5 (6,8 %)	1 (2,3 %)
>75 th	111 (94,9 %)	68 (93,2 %)	43 (97,7 %)

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); SM + – sindrom metabolic confirmat; SM – sindrom metabolic neconfirmat.

În funcție de **prezența/absența sindromului metabolic**, lotul de copii cu non - SM, 68 (93,2 %) de participanți au prezentat valori ale CIMc > 75th vs 5 (6,8 %) cu CIMc ≤ 75th, iar în lotul cu SM, 43 (97,7 %) de subiecți au prezentat valori ale CIMc > 75th vs 1 (2,3 %) subiect cu CIMc ≤ 75th (p > 0,05; vezi Tabelul 6).

Tabelul 7. **CIMc (parametru ecografic al aterosclerozei subclinice) la copiii abordați în cercetare, în funcție de clusterelor sindromului metabolic**

SM, elemente	CIMc, M ± m, mm	CIMc, percentile nr., %	
		≤ 75 th	> 75 th
Total	0,67 ± 0,02	6 (5,1 %)	111 (94,9 %)
CA (n=31)	0,65 ± 0,03	4 (12,9 %)	27 (87,1 %)
CA - HTA (n=15)	0,75 ± 0,06	-	15 (100,0 %)
CA - Glu (n=2)	0,5 ± 0,00	-	2 (100,0 %)
CA - HTA - (n=1)	0,5	-	1 (100,0 %)
CA - HDLc (n=23)	0,65 ± 0,05	1 (4,3 %)	22 (95,7 %)
CA - HDLc - HTA (n=13)	0,65 ± 0,03	-	13 (100,0 %)
CA - HDLc - HTA - Glu (n=2)	0,65 ± 0,05	-	2 (100,0 %)
CA - TG (n=2)	1,0 ± 0,5	-	2 (100,0 %)
CA - TG - HTA (n=6)	0,8 ± 0,16	-	6 (100,0 %)
CA - HDLc - HTA - Glu (n=1)	0,7	-	2 (100,0 %)
CA - TG - HDLc (n=8)	0,63 ± 0,05	-	8 (100,0 %)
CA - TG - HDLc - HTA (n=10)	0,62 ± 0,04	1 (10,0 %)	9 (90 %)
CA - TG - HDLc - Glu (n=2)	0,5 ± 0,15	-	2 (100,0 %)
CA - TG - HDLc - Glu - HTA (n=1)	0,6	-	1 (100,0 %)
	F=1,35; NS;	χ²=7,23; NS;	

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – nesemnificativ statistic (p > 0,05); n – număr de participanți; CA – circumferința abdominală; TG – trigliceride; HTA – valori înalte ale tensiunii arteriale; Glu – glucoză; HDLc – colesterol cu densitate înaltă.

După sexe, a fost notată o valoare a CIMc > 75th la 58 (93,5 %) băieți vs 53 (96,4 %) fete și o CIMc ≤ 75th la 4 (6,5 %) subiecți de sex masculin vs 2 (3,6 %) de sex feminin (p > 0,05). **În funcție de numărul de componente**, o valoare a CIMc > 75th a fost înregistrată la 27 (87,1 %) de copii vs 4 (12,9 %) cu CIMc ≤ 75th cu 1 componentă, la 41 (97,6 %) participanți vs 1 (2,4 %) cu 2 componente, la 28 (100 %) de subiecți vs 0 cu 3 componente și la 15 (93,8 %) copii vs 1 (6,3 %) cu 4 – 5 componente ($\chi^2 = 6,06$; p > 0,05). **În rândul clusterelor**, CIMc a notat următoarele valori: CIMc > 75th a fost în 90 % din cazuri în cadrul clusterului CA - TG - HDLc - HTA, iar în 100 %: CA - TG - HDLc, CA - HDLc - HTA și CA - TG - HTA, dar fără semnificație statistică veridică ($\chi^2 = 7,23$; p > 0,05). Date prezente în Tabelul 7.

4.4. Corelații statistice ale complexului intimă – medie

În cadrul cercetării, s-a studiat relația dintre CIMc și parametrii antropometrici, hemodinamici, ai hemoleucogramei, constantele metabolismului lipidic, glucidic, parametrii ecocardiografici de tipul grăsimea epicardică și de remodelare cardiacă la copiii cu sindrom metabolic. Astfel, s-a constatat o corelație statistic semnificativă de putere rezonabilă (intensitate moderată) cu constantele metabolismului lipidic, și anume HDLc (r = + 0,4*; p < 0,05) și LDLc (r = + 0,3*; p < 0,05 vezi Figura 19)), TAs (r = + 0,3**; p < 0,001), TAd (r = + 0,2*; p < 0,05), IA (r = + 0,3**; p < 0,001), IAF (r = + 0,4**; p < 0,001), CA (r = + 0,2*; p < 0,05), ASC (r = + 0,2*; p < 0,05), IMC (r = + 0,2*; p < 0,05) și cu unii parametri ai hemoleucogramei, așa ca hemoglobina (r = + 0,4*; p < 0,05), eritrocite (r = + 0,3*; p < 0,05), certificând un rol potențial al acestora în instalarea, progresia și accelerarea remodelării vasculare la copiii cu SM (rezultate similare în literatura de specialitate pentru parametrii hemoleucogramei nu există, cercetătorii consemnând această corelație doar la subiecții supuși transplantului renal [39]).

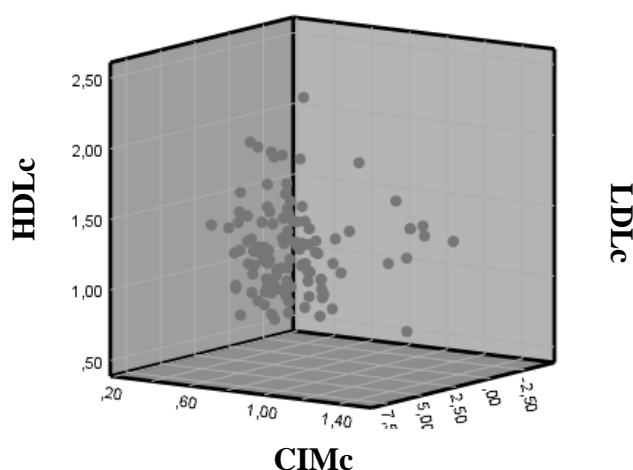


Figura 19. **Relația complexului intimă – medie (CIMc) cu colesterolul cu densitate înaltă (HDLc) și joasă (LDLc) (p < 0,05)**

5. STUDIUL UNOR PARAMETRI DE GEOMETRIE ȘI FUNCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

5.1. Rezultatele analizei unor parametri ecocardiografici

Evaluarea ecocardiografică a AS, AD, VS, VD. Nu a fost înregistrată o diferență statistică veridică între loturi pentru dimensiunile AS (lotul SM – $32,14 \pm 0,52$ mm vs lotul non - SM – $30,18 \pm 0,53$ mm; $p > 0,05$), AD (AD₁: lotul SM – $32,78 \pm 0,55$ mm vs lotul non - SM – $31,38 \pm 0,72$ mm; $p > 0,05$, AD₂: lotul SM – $32,24 \pm 0,76$ mm vs lotul non - SM – $31,1 \pm 0,60$ mm; $p > 0,05$), VD (lotul SM – $17,48 \pm 0,47$ mm vs lotul non - SM – $17,33 \pm 0,36$ mm; $p > 0,05$), DTS VS (SM – $29,23 \pm 0,6$ mm vs lotul non - SM – $17,33 \pm 0,36$ mm; $p > 0,05$), a fost însă înregistrată o diferență statistică veridică a valorilor DTD VS (SM – $47,13 \pm 0,63$ mm vs lotul non - SM – $45,67 \pm 0,55$ mm; $p < 0,01$).

Evaluarea funcțiilor sistolică și diastolică ale VS. Nu a fost notată modificarea funcției sistolice a VS în loturile studiate (FEVS: lotul SM – $67,72 \pm 1,1$ % vs lotul non – SM – $68,46 \pm 0,57$ %; $p > 0,05$, FSVS: lotul SM – $39,77 \pm 0,91$ % vs lotul non – SM – $38,37 \pm 0,44$ % ($p > 0,05$), iar funcția diastolică a VS nu a fost studiată, fiind considerată o limitare a cercetării. Date prezentate în Tabelul 8.

5.2. Rezultatele studiului parametrilor ecocardiografici ai remodelării miocardului ventriculului stâng

Analiza parametrilor ecocardiografici ai remodelării miocardului ventriculului stâng a evidențiat pe cei mai importanți, aceștia fiind: septul interventricular, peretele posterior al VS, diametrul telediastolic al VS, grosimea relativă a peretelui VS, fiind notată o diferență semnificativă statistic între cele două loturi (vezi Tabelul 8).

Septul interventricular. Lotul de copii cu SM a prezentat valori pentru grosimea septului interventricular mai mari ($9,55 \pm 0,18$ mm) vs lotul celor cu non – SM ($8,88 \pm 0,14$ mm) ($p < 0,01$).

Peretele posterior al VS. În lotul de participanți cu SM au fost notate valori pentru peretele posterior al VS mai mari ($9,55 \pm 0,18$ mm) vs lotul celor cu non – SM ($8,64 \pm 0,14$ mm) ($p < 0,01$).

Diametrul telediastolic al VS. Lotul de copii cu SM a prezentat valori pentru diametrul telediastolic al VS mai mari ($47,13 \pm 0,63$ mm) vs celor din lotul celor cu non – SM ($45,67 \pm 0,55$ mm) ($p < 0,01$).

Grosimea relativă a peretelui posterior al VS. Subiecții din lotul de bază au prezentat valori pentru grosimea relativă a peretelui VS mai mari ($0,40 \pm 0,006$ mm) comparativ cu cei din lotul non – SM ($0,38 \pm 0,005$ mm) ($p < 0,01$).

Tabelul 8. Parametrii ecocardiografici ai geometriei și funcției cardiace la copiii din studiu

Variabile	Total (n=145)	SM - (n=92)	SM + (n=53)	p
AS (mm)	30,89 ± 0,39	30,18 ± 0,53	32,14 ± 0,52	NS
AS (scor Z)	0,16 ± 0,8	0,18 ± 0,9	0,29 ± 0,12	NS
AD ₁ (mm)	31,92 ± 0,49	31,38 ± 0,72	32,78 ± 0,55	NS
AD ₂ (mm)	31,53 ± 0,47	31,1 ± 0,60	32,24 ± 0,76	NS
VD (mm)	17,38 ± 0,29	17,33 ± 0,36	17,48 ± 0,47	NS
SIV (mm)	9,11 ± 0,11	8,88 ± 0,14	9,55 ± 0,18	<0,01
SIV (scor Z)	0,82 ± 0,68	0,72 ± 0,2	1,05 ± 0,07	NS
PPVS (mm)	8,98 ± 0,12	8,64 ± 0,14	9,55 ± 0,18	<0,01
PPVS (scor Z)	0,79 ± 0,69	0,81 ± 0,1	1,09 ± 0,09	NS
DTD VS (mm)	46,21 ± 0,42	45,67 ± 0,55	47,13 ± 0,63	<0,01
DTD VS (scor Z)	- 0,33 ± 0,14	- 0,32 ± 0,12	- 0,33 ± 0,01	NS
MMVS ₁ (g)	145,72 ± 4,14	137,05 ± 5,22	159,80 ± 6,38	NS
MMVS ₂ (p)	82,33 ± 1,67	80,63 ± 2,30	85,09 ± 2,26	NS
IMMVS ₁ (g/m ²)	37,83 ± 0,76	37,02 ± 0,92	39,14 ± 1,29	NS
IMMVS ₂ (p)	80,58 ± 1,71	78,72 ± 2,32	83,59 ± 2,39	NS
IMMVS (scor Z)	0,24 ± 0,1	0,15 ± 0,13	0,4 ± 0,15	NS
GrPPVS (mm)	0,39 ± 0,004	0,38 ± 0,005	0,40 ± 0,006	<0,01
DTS VS (mm)	29,73 ± 0,59	30,03 ± 0,86	29,23 ± 0,6	NS
DTS VS (scor Z)	- 0,54 ± 0,08	- 0,54 ± 0,13	- 0,55 ± 0,10	NS
VTD VS (ml)	100,06 ± 2,02	97,44 ± 2,55	104,49 ± 3,25	NS
VTS VS (ml)	31,79 ± 0,89	30,86 ± 1,0	33,37 ± 1,7	NS
FE VS (%)	68,18 ± 0,54	68,46 ± 0,57	67,72 ± 1,1	NS
FS VS (%)	38,89 ± 0,44	38,37 ± 0,44	39,77 ± 0,91	NS

Notă: Valorile sunt prezentate ca medie ± deviație standard pentru datele numerice; NS – nesemnificativ statistic ($p > 0,05$); valoarea lui $p < 0,001$; $p < 0,01$ – considerată semnificativă; AS – atriul stâng; AD – atriul drept; SIV – septul interventricular; PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng; DTDVS – diametrul telediastolic al VS; MMVS – masa miocardului VS; GrPPVS – grosimea relativă a peretelui posterior al VS; DTSVS – diametrul telesistolic al VS; VTDVS – volumul telediastolic al VS; VTS VS – volumul telesistolic al VS; IMMVS – indicele masei miocardului VS; FEVS – fracția de ejeție a VS; FSVS – fracția de scurtare a VS

Distribuția scorului Z pentru parametrii ecocardiografici ai părților stângi ale cordului a fost în lotul de bază vs lotul control, după cum urmează (vezi Tabelul 8): AS = $0,29 \pm 0,12$ vs $0,18 \pm 0,9$, SIV = $1,05 \pm 0,07$ vs $0,72 \pm 0,2$, PPVS = $1,09 \pm 0,09$ vs $0,81 \pm 0,1$, DTD VS = $-0,33 \pm 0,01$ vs $-0,32 \pm 0,12$, DTS VS = $-0,55 \pm 0,10$ vs $-0,54 \pm 0,13$, fără o diferență statistic veridică între loturi ($p > 0,05$). În același timp, la analiza corelațională (vezi Figura 20) s-a înregistrat interdependența pozitivă a MMVS (scor Z) cu AS (scor Z) (+ 0,3**; $p < 0,001$), SIV (scor Z) (+ 0,5**, $p < 0,001$), PPVS (scor Z) (+ 0,6**, $p < 0,001$), DTD VS (scor Z) (+ 0,4**, $p < 0,001$), DTS VS (scor Z) (+ 0,3**, $p < 0,001$), confirmând presupunerile inițiale, interdependența dintre parametri specifici remodelării miocardului ventriculului stâng.

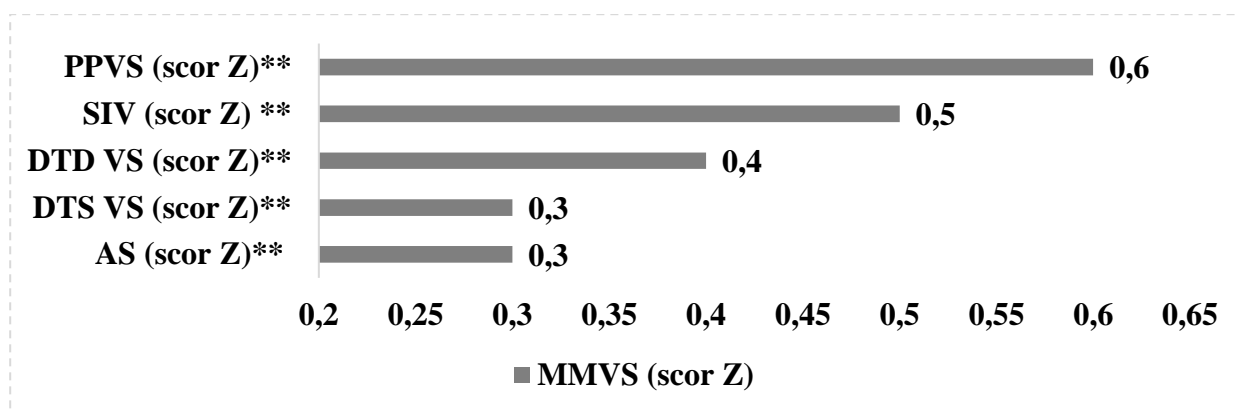


Figura 20. Corelații statistice ale MMVS (scor Z) cu AS (scor Z), SIV (scor Z), PPVS (scor Z), DTD VS (scor Z), DTS VS (scor Z)

Notă: ** = $p < 0,001$; SIV – septul interventricular; PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng; MMVS – masa miocardului VS; AS – atriul stâng; DTDVS – diametrul telediastolic al VS; DTSVS – diametrul telesistolic al VS

Corelații statistice ale indicelui masei miocardului VS. În cadrul cercetării, s - a studiat prezența unei relații între indicele masei miocardului VS și parametrii antropometrici, hemodinamici, ai hemoleucogramei, constantele metabolismului lipidic, glucidic, parametrii ecocardiografici, tipul grăsimea epicardică și de remodelare vasculară la copiii cu sindrom metabolic (vezi Figura 21). A fost înregistrată absența unei corelații cu parametrii hemoleucogramei, ai metabolismului lipidic și glucidic, cu complexul intimă – medie și grăsimea epicardică; o asociere pozitivă slabă cu CA și CF (+ 0,3*, $p < 0,05$), acidul uric (+ 0,4*, $p < 0,05$), VTS VS (+ 0,4*, $p < 0,05$), o corelație pozitivă moderată cu valorile TAs și TAd (+ 0,3** $p < 0,001$), indicii ecocardiografici: AS (+ 0,4**; $p < 0,001$), SIV (+ 0,7**, $p < 0,001$), PPVS (+ 0,65**, $p < 0,001$), DTD VS (+ 0,5**, $p < 0,001$), DTS VS (+ 0,4**, $p < 0,001$), MMVS (g) (+ 0,7**, $p < 0,001$), MMVS (p) (+ 0,6**, $p < 0,001$), VTD VS (+ 0,5**, $p < 0,001$). Aceste rezultate confirmă ipoteza conform căreia creșterea IMMVS este asociată cu creșterea și a celorlalți parametri de remodelare a miocardului VS la copiii cu SM.

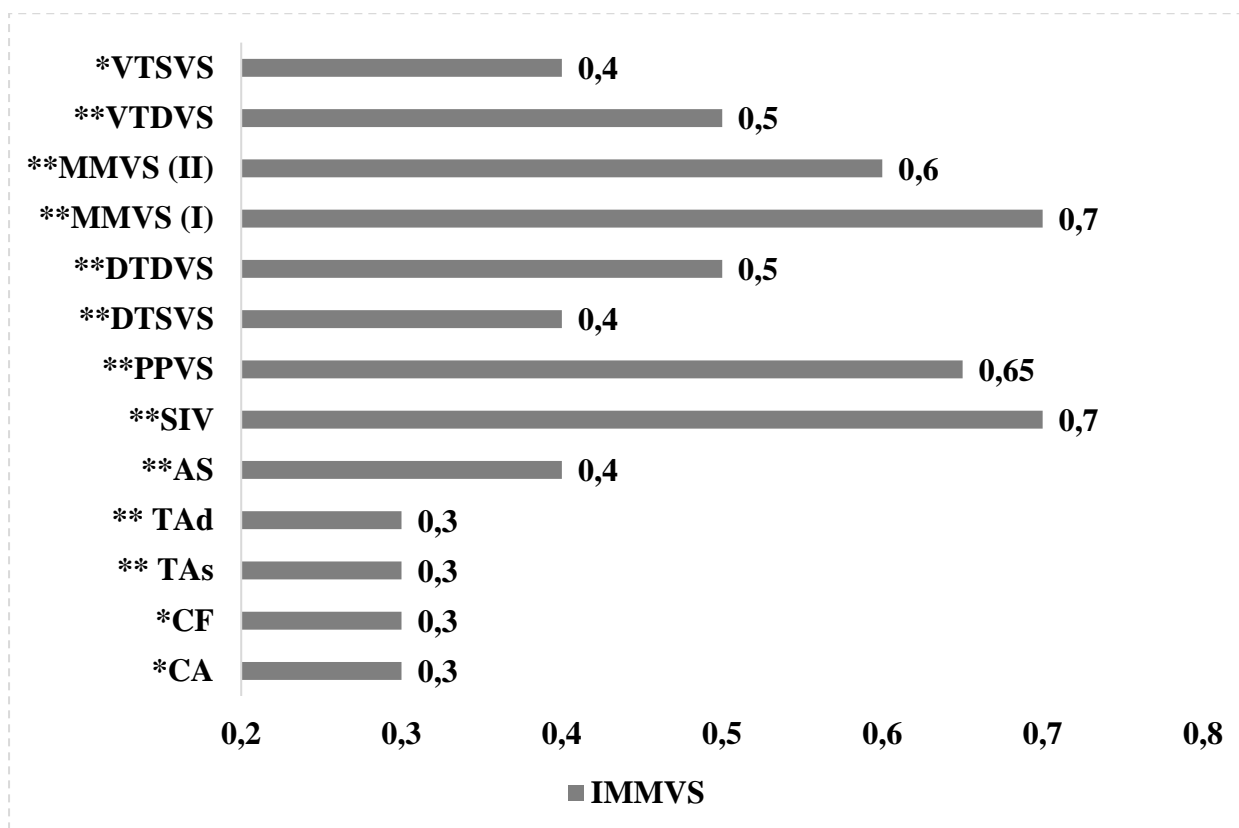


Figura 21. Corelații statistice ale IMMVS cu celelalte variabile

Notă: * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,001$; CA – circumferința abdominală; CF – circumferința fesieră; SIV – septul interventricular; PPVS – peretele posterior al ventriculului stâng; MMVS – masa miocardului VS; TAs – tensiune arterială sistolică; TAd – tensiune arterială diastolică; AS - atriul stâng; DTDVS – diametrul telediastolic al VS; DTSVS – diametrul telesistolic al VS; VTDVS – volumul telediastolic al VS; VTS VS – volumul telesistolic al VS

5.3. Rezultatele evaluării unor parametri electrocardiografici

Tulburări de ritm și de conducere. Ritm sinusal a fost înregistrat în 100 % din cazuri (alura ventriculară: SM – $75,2 \pm 1,60$ bpm, non – SM – $76,96 \pm 1,38$ bpm; $p > 0,05$). Tulburările de ritm notate au fost aritmiile supraventriculare: bradicadie sinusală la 24 subiecți (17,4 %) dintre care 13 cazuri (26,0 %) în lotul cu SM și 11 (12,5 %) în cel cu non – SM ($\chi^2 = 4,05$; $p > 0,05$), tahicardie sinusală la 5 (3,6 %) copii, dintre care 3 (3,4 %) cu non – SM și 2 (4 %) cu SM ($\chi^2 = 0,03$; $p > 0,05$), extrasistolie la 1 (1,1 %) participant cu non – SM ($\chi^2 = 0,57$; $p > 0,05$). Aritmii ventriculare nu au fost înregistrate. Tulburările de conducere: BRDFH la 15 subiecți (10,9 %), dintre care 12 (13,8 %) cazuri în lotul de control și 3 (6,0 %) în lotul de bază ($\chi^2 = 1,98$; $p > 0,05$). Dereglări ale proceselor de repolarizare în miocardul VS au fost înregistrate la 9 (6,5 %) copii, dintre care 6 (12,0 %) cu SM și 3 (3,4 %) cu non – SM ($\chi^2 = 3,86$; $p > 0,05$).

În urma analizei parametrilor electrocardiografici nu au fost depistate valori statistic semnificative ($p > 0,05$; vezi Tabelul 9), iar la aprecierea interrelației cu componentele SM nu s-au notat legități statistic veridice pentru HDLc, TG, Glu, TA, dar s-au înregistrat corespondențe

statistic semnificative ale CA cu intervalul QTc (+ 0,22**, p < 0,001), complexul QRS (- 0,3**, p < 0,001), axa QRS (- 0,2**, p < 0,001).

Rezultatele obținute confirmă presupunerile inițiale, SM este asociat cu markeri electrocardiografici ce indică afectarea cardiacă subclinică (ale complexului QRS, intervalului QT, etc.) [125, 229], iar obezitatea (CA) componenta centrală este cea responsabilă de aceste modificări [166, 259] (ca urmare a suprasolicitării cardiace și remodelării miocardului), sporind riscul cardiometabolic.

Tabelul 9. Parametri electrocardiografici la copii din studiu

Variabile	Total (n=145)	SM - (n=92)	SM + (n=53)	p
AV (bpm)	75,9 ± 1,03	76,3 ± 1,31	75,38 ± 1,66	NS
QTc (ms)	404,72 ± 2,94	405,84 ± 3,18	402,78 ± 5,89	NS
PR (ms)	136,13 ± 1,82	136,15 ± 2,48	136,11 ± 2,54	NS
QRS (ms)	71,2 ± 1,83	69,76 ± 2,29	73,69 ± 3,03	NS
P (axa)	38,08 ± 2,09	38,58 ± 2,63	37,23 ± 3,48	NS
QRS (axa)	53,79 ± 1,75	52,82 ± 2,26	55,47 ± 2,73	NS
T (axa)	36,55 ± 1,28	37,22 ± 1,54	35,38 ± 2,24	NS

Notă: Valorile sunt prezentate ca medie ± deviație standard pentru datele numerice; NS – nesemnificativ statistic (p > 0,05); AV – alura ventriculară; QTc – interval QT; PR – interval PR; QRS – complexul QRS

În același timp, parametrii ECG au prezentat o corelație statistic semnificativă de putere rezonabilă și cu alți parametri (inclusiv între ei): AV cu axa P (+ 0,3*, p < 0,05), intervalul QTc (+ 0,4**, p < 0,001) și cu indicatorii de remodelare ai miocardului VS (SIV (- 0,2*, p < 0,05), PPVS (- 0,23**, p < 0,001), DTD VS (- 0,3*, p < 0,001), DTS VS (- 0,2*, p < 0,05), MMVS (- 0,3**, p < 0,001), IMMVS (- 0,2**, p < 0,001), VTD VS (- 0,2*, p < 0,05), VTS VS (- 0,2**, p < 0,05), intervalul QTc cu talia (+ 0,2*, p < 0,05), ASC (+ 0,2**, p < 0,001), AV (+ 0,4**, p < 0,001), AD (+ 0,2*, p < 0,05), interval PR cu talia (+ 0,2*, p < 0,05), ASC (+ 0,2*, p < 0,05), AD (+ 0,2*, p < 0,05), complexul QRS cu IMC (+ 0,2**, p < 0,001), CF (- 0,3**, p < 0,001), β - lipoproteinele (+ 0,3**, p < 0,001), a. uric (- 0,3*, p < 0,05), axa QRS (+ 0,3**, p < 0,001), SIV (- 0,2*, p < 0,05), ȚAE (+ 0,2*, p < 0,05), CIMc (- 0,3**, p < 0,001), axa P cu IAF (- 0,2*, p < 0,05), axa T (+ 0,2*, p < 0,05), ȚAE (- 0,2*, p < 0,05), axa QRS cu gr (- 0,2*, p < 0,05), CF (- 0,2*, p < 0,05), complexul QRS (+ 0,3**, p < 0,001), axa T (+ 0,3**, p < 0,001) și axa T cu IAF (- 0,3**, p < 0,001), axa QRS (+ 0,3**, p < 0,001) și axa P (+ 0,2**, p < 0,05).

5.4. Rezultatele studiului hipertrofiei ventriculare stângi (electrocardiografic vs ecocardiografic)

HVS electrocardiografic. Cele mai frecvent folosite criterii simple și limitele recunoscute pentru definirea HVS pe ECG sunt indicele Sokolow – Lyon >35 mm, sau R în aVL ≥ 11 mm; durata produsului voltajului Cornell > 2440 mm.ms, sau voltajul Cornell > 28 mm la sexul masculin sau > 20 mm la cel feminin. În studiul efectuat, au fost utilizate primele două variante, respectiv prezența HVS pe baza ECG a fost scăzută confirmând prevalența mică raportată în literatura de specialitate (3 cazuri, $\chi^2 = 1,23$; $p > 0,05$) la fel au fost înregistrate HVD – 2 cazuri ($\chi^2 = 1,15$; $p > 0,05$), HAS – 1 caz ($\chi^2 = 0,57$; $p > 0,05$), HAD – nu a fost înregistrată (modificările ECG – lui au o sensibilitate mică, de sub 35 % în caz de HVS ușoară și de până la 50 % în caz de HVS severă pentru identificarea HVS, totodată sensibilitatea variază cu greutatea corporală).

HVS ecocardiografic. Valorile recomandate pentru definirea HVS (AAP, 2017) ecocardiografic sunt (1) masa VS/înălțime^{2,7} (formula de calcul) > 51 (g/m^{2,7}) (prag, pentru ambele sexe și vârsta > 8 ani), sau (2) masa VS/suprafață corporală > 115 (g/m²) pentru sexul masculin și > 95 pentru cel feminin. În cercetarea de față, HVS a fost apreciată conform primei variante IMMVS > 51 g/m^{2,7} (pentru ambele genuri, vârsta > 8 ani), deoarece indexarea pentru suprafața corporală poate fi folosită în cazul subiecților cu greutate normală.

În funcție de **prezența/absența sindromului metabolic**, HVS a fost înregistrată preponderent în lotul copiilor cu SM (63,6 % (n=7)), comparativ cu lotul de participanți cu non - SM (36,4 % (n=4)), dar fără o diferență statistică veridică ($\chi^2 = 2,16$; $p > 0,05$; vezi Figura 22).

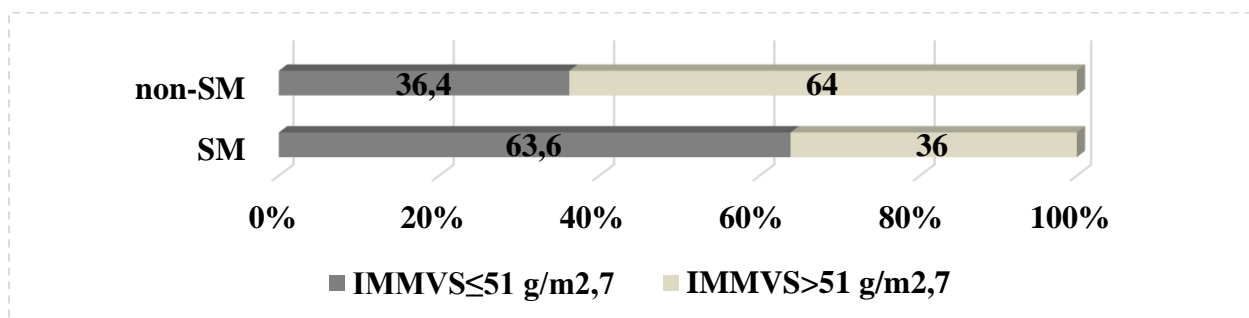


Figura 22. Hipertrofia ventriculului stâng decelată la ecocardiografie în funcție de prezența/absența sindromului metabolic

Notă: IMMVS – indicele masei miocardului VS

După sexe, s-a notat prevalența indicilor obținuți la sexul masculin vs feminin, fără diferență statistică veridică (81,8 % (n=9) vs (18,2 % (n=2))) ($\chi^2 = 2,88$; $p > 0,05$).

În funcție de **numărul de criterii** ale SM s-a notat o prevalență în lotul copiilor cu 3 criterii – 45,5 % (n=5) și 2 criterii – 36,4 % (n=4) și 4 – 5 criterii – 18,2 % (n=2), fără diferență statistică veridică ($\chi^2 = 5,12$; $p > 0,05$; vezi Figura 23).

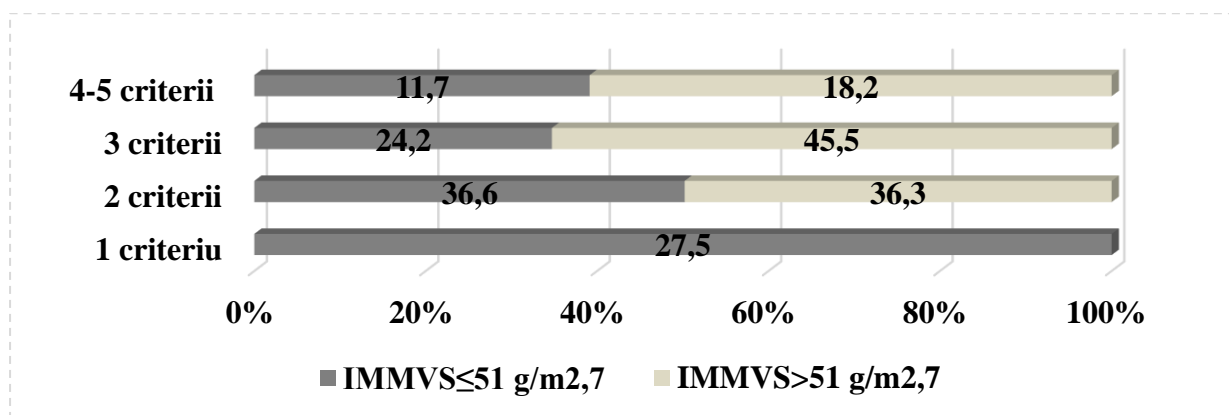


Figura 23. Hipertrofia ventriculului stâng decelată la ecocardiografie, în funcție de numărul de criterii ale sindromului metabolic

Notă: IMMVS – indicele masei miocardului VS

În cadrul clusterelor SM, HVS a avut o prevalență mai mare în cadrul clusterului CA-HDLc-HTA – 27,3 % (n=3) și CA-TG-HDLc – 18,2 % (n=2), iar în cadrul formelor clinice CA-TG-HDLc-Glu și CA-TG-HDLc-HTA – 9,1 % (n=1) ($\chi^2 = 13,85$; $p > 0,05$, vezi Tabelul 10).

Tabelul 10. Distribuția hipertrofiei ventriculului stâng în cadrul clusterelor sindromului metabolic

SM, elemente	HVS	
	IMMVS ≤ 51 g/m ^{2,7}	IMMVS > 51 g/m ^{2,7}
CA	35 (27,3 %)	-
CA-HTA	20 (15,6 %)	2 (18,2 %)
CA-Glu	4 (3,1 %)	-
CA-Glu-HTA	1 (0,8 %)	-
CA-HDLc	21 (16,4 %)	2 (18,2 %)
CA-HDLc-HTA	12 (9,4 %)	3 (27,3 %)
CA-HDLc-Glu-HTA	2 (1,6 %)	-
CA-TG	2 (1,6 %)	-
CA-TG-HTA	8 (6,3 %)	-
CA-TG-HTA-Glu	1 (0,8 %)	-
CA-TG-HDLc	10 (7,8 %)	2 (18,2 %)
CA-TG-HDLc-HTA	10 (7,8 %)	1 (9,1 %)
CA-TG-HDLc-Glu	1 (0,8 %)	1 (9,1 %)
CA-TG-HDLc-Glu-HTA	1 (0,8 %)	-

$\chi^2 = 13,85$; NS;

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – nesemnificativ statistic ($p > 0,05$); CA – circumferința abdominală; TG – trigliceride; HTA – hipertensiune arterială; Glu – glucoză; HDLc – colesterol cu densitate înaltă.

5.5. Rezultatele evaluării tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng

Repartizarea pe tipuri de remodelare a miocardului VS (RMVS) s-a efectuat conform recomandărilor Societății Americane și Europene de Ecocardiografie, evaluări care s-au bazat pe măsurarea indicelui masei miocardului VS (IMMVS) și a indicelui grosimii relative a pereților VS (GrPPVS). **Tipurile de remodelare patologică** s-au repartizat în felul următor (vezi Figura 24): 62,1 % (n=90) participanți au prezentat aspect geometric normal, 27,6 % (n=40) – hipertrofie concentrică, 5,5 % (n=8) – remodelare concentrică, iar 4,8 % (n=7) – hipertrofie concentrică a VS.

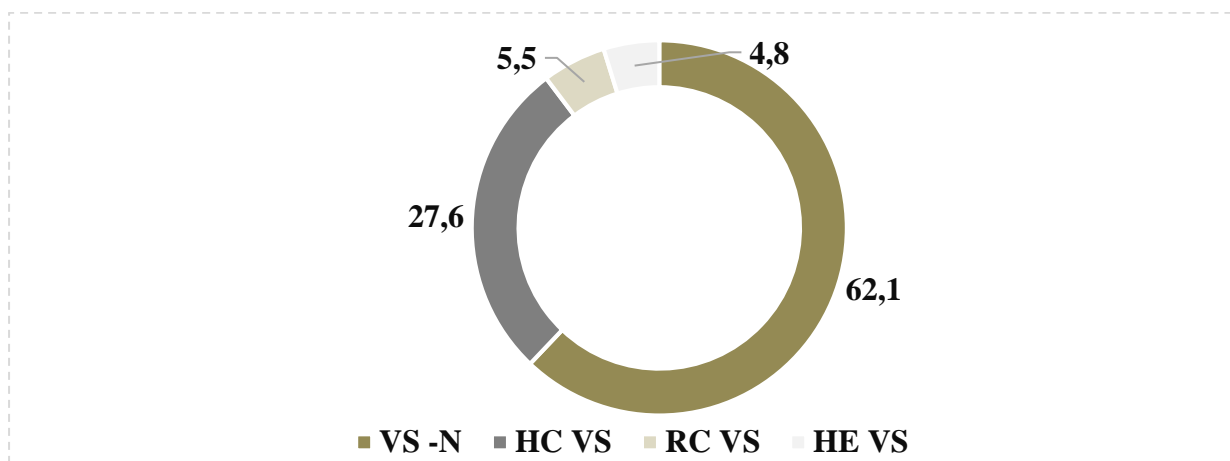


Figura 24. Tipurile de remodelare a miocardului VS

Notă: VS - N – VS cu aspect normal; RC VS – remodelare concentrică a VS; HC VS – hipertrofie concentrică a VS; HE VS – hipertrofie excentrică a VS

În funcție de **prezența/absența sindromului metabolic**, în lotul de bază au fost obținute următoarele date: 54,7 % (n=29) participanți au prezentat aspect geometric normal, 32,1 % (n=17) – hipertrofie concentrică, 5,7 % (n=3) – remodelare concentrică, iar 7,5 % (n=4) – hipertrofie excentrică a VS, iar în lotul de control rezultatele au fost: 66,3 % (n=61) participanți au notat aspect geometric normal, 25 % (n=23) – hipertrofie concentrică, 5,4 % (n=5) – remodelare concentrică, iar 3,3 % (n=3) – hipertrofie excentrică a VS ($\chi^2 = 0,52$; $p > 0,05$; vezi Figura 25).

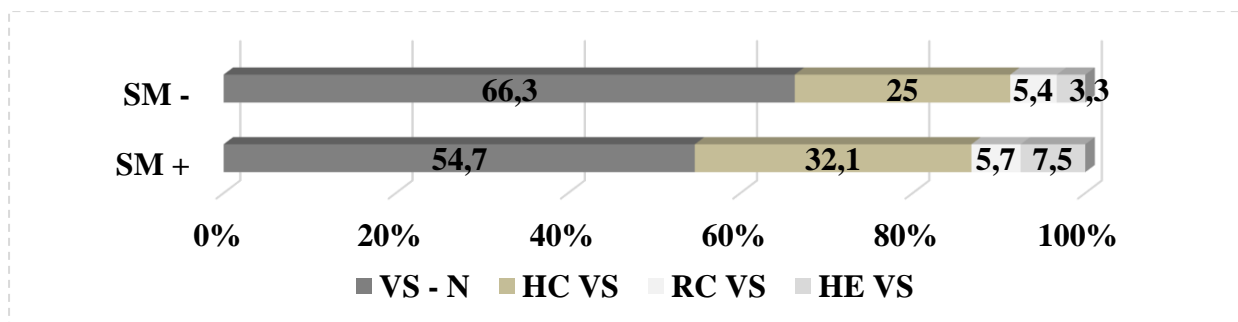


Figura 25. Tipurile de remodelare a miocardului VS în funcție de prezența/absența sindromului metabolic

Notă: VS - N – VS cu aspect normal, RC VS – remodelare concentrică a VS; HC VS – hipertrofie concentrică a VS; HE VS – hipertrofie excentrică a VS

Repartiția datelor **după sexe** a fost următoarea: la băieți 63,4 % (n=52) participanți au prezentat aspect geometric normal, 24,4 % (n=20) – hipertrofie concentrică, 4,9 % (n=4) – remodelare concentrică și 7,3 % (n=6) – hipertrofie excentrică a VS, iar la fete 60,3 % (n=38) participanți au notat aspect geometric normal, 31,7 % (n=20) – hipertrofie concentrică, 6,3 % (n=4) – remodelare concentrică și 1,6 % (n=1) – hipertrofie excentrică a VS ($\chi^2 = 0,34$; $p > 0,05$).

În funcție de **numărul de criterii ale SM** s-a atestat un aspect normal al geometriei VS la 25,8 % (n=24) din copiii cu 1 criteriu pozitiv pentru SM, la 38,7 % (n=37) cu 2 criterii, la 24,2 % (n=21) cu 3 criterii și la 11,3 % (n=8) cu 4 – 5 criterii. Remodelare concentrică a VS au prezentat 10,0 % (n=1) subiecți cu 4 - 5 criterii ale SM, și 30,0 % (n=2) din cei cu 1, 2 și 3 criterii. Hipertrofie concentrică a VS s - a înregistrat la 15,2 % (n=8) din copiii cu 1 criteriu pozitiv pentru SM, la 27,3 % (n=15) cu 2 criterii, la 32,6 % (n=11) cu 3 criterii și la 24,9 % (n=6) cu 4 - 5 criterii. Hipertrofie excentrică a VS s - a notat la 11,7 % (n=1) din copiii cu 1 criteriu pozitiv pentru SM, la 19,1 % (n=2) cu 2 criterii, la 27,9 % (n=1) cu 3 criterii și la 41,3 % (n=3) cu 4 - 5 criterii ($\chi^2=3,58$; $p>0,05$; vezi Figura 26).

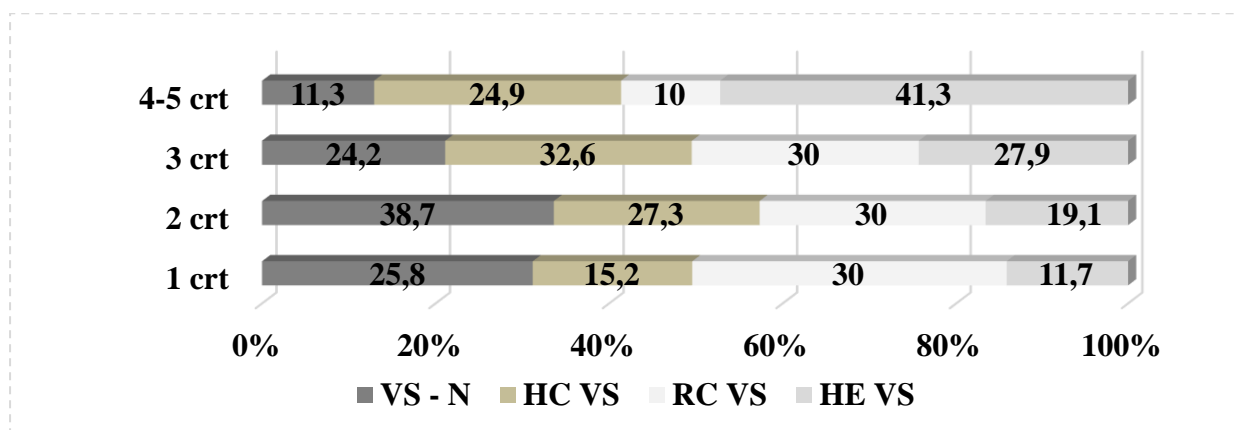


Figura 26. **Tipurile de remodelare a miocardului VS în funcție de numărul de criterii ale SM, conform Consensului FID, adaptat la copil**

Notă: VS - N – VS cu aspect normal; RC VS – remodelare concentrică a VS; HC VS – hipertrofie concentrică a VS; HE VS – hipertrofie excentrică a VS

În cadrul **clusterelor SM**, remodelare concentrică a VS s - a constatat la 15,0 % (n=1) dintre subiecții cu clusterul CA-TG-HTA, CA-HDLc-HTA și CA-HDLc-TG-HTA; hipertrofia excentrică s - a înregistrat la 14,7 % (n=1) dintre participanții cu forma clinică CA-HDLc-HTA, CA-HDLc-TG-HTA-Glu și la 27,9 % (n=2) dintre subiecții cu clusterul CA-HDLc-TG-HTA; hipertrofia concentrică – 18,7 % (n=6) dintre participanți cu forma clinică CA-HDLc-HTA, la 6,1 % (n=4) din cei cu clusterul CA-TG-HTA și CA-TG-HDLc-HTA, iar în 1,6 % (n=1) – CA-TG-HDLc, CA-TG-Glu-HTA, CA-TG-HDLc-Glu. Ventriculul stâng cu aspect geometric normal a prezentat o pondere diferită per total, fiind înregistrat în cadrul tuturor formelor clinice ($\chi^2 = 11,96$; $p > 0,05$; vezi Tabelul 11).

Tabelul 11. **Tipurile de remodelare a miocardului VS în cadrul clusterelor sindromului metabolic**

SM, elemente	VS – N	RC VS	HE VS	HC VS
	(nr., %)			
CA	24 (25,8 %)	2 (27,5 %)	1 (14,7 %)	8 (25,3 %)
CA-HTA	22 (16,9 %)	2 (27,5 %)	2 (27,9 %)	7 (21,4 %)
CA-Glu	4 (3,2 %)			
CA-HDLc	22 (16,9 %)			3 (6,1 %)
CA-TG	2 (1,6 %)			5 (11,5 %)
CA-Glu-HTA	1 (0,8 %)			
CA-TG-HTA	5 (4,0 %)	1 (15,0 %)		4 (6,1 %)
CA-TG-HDLc	11 (8,9 %)			1 (1,6 %)
CA-HDLc-HTA	13 (10,5 %)	1 (15,0 %)	1 (14,7 %)	6 (18,7 %)
CA-HDLc-Glu-HTA	2 (1,6 %)			1 (1,6 %)
CA-TG-HTA-Glu	1 (0,8 %)			
CA-TG-HDLc-HTA	8 (6,6 %)	1 (15,0 %)	2 (27,9 %)	4 (6,1 %)
CA-TG-HDLc-Glu	2 (1,6 %)			1 (1,6 %)
CA-TG-HDLc-Glu-HTA	1 (0,8 %)		1 (14,7 %)	

$$\chi^2 = 11,96; NS;$$

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – nesemnificativ statistic ($p > 0,05$); CA – circumferința abdominală; TG – trigliceride; HTA – hipertensiune arterială; Glu – glucoză; HDLc – colesterol cu densitate înaltă; VS - N – VS cu aspect normal, RC VS – remodelare concentrică a VS; HC VS – hipertrofie concentrică a VS; HE VS – hipertrofie excentrică a VS

Evaluarea a 6 copii cu **sindrom metabolic prezent/absent și malformații cardiace congenitale** (4 participanți cu SM și stenoza de Ao și recoarctare de Ao și 2 cu non – SM, unul cu stenoza de Ao și unul cu anomalia Ebstein) a evidențiat prezența la 2 subiecți cu SM și aortopatie congenitală (reCoAo și StAo, având gradientul presional maxim la nivelul valvei aortice) a remodelării concentrice a miocardului VS (sex masculin, cu trei criterii, cluster CA-TG-HTA, CA-HDLc-HTA) iar 4 – VS cu aspect normal, ei toți având funcția sistolică nealterată (funcția diastolică – nu a fost evaluată, $\chi^2 = 3,73$; $p > 0,05$).

Deci, identificarea timpurie a SM, la copiii cu vicii cardiace congenitale nu trebuie subestimată, deoarece cu cât numărul de componente pozitive este mai mare, cu atât gradul de afectare este mai înalt, iar postintervenție, gradul de regresie al parametrilor de afectare a geometriei cardiace este redus în prezența SM, ceea ce are cu siguranță repercusiuni în perioada de adult, determinând creșterea ratei de morbiditate și mortalitate prematură [73, 74].

5.6. Rezultatele aprecierii riscului de instalare a remodelării miocardului ventriculului stâng

În cadrul cercetării s-a efectuat, de asemenea, estimarea riscului de instalare a remodelării miocardului VS la copii cu SM, folosind ”Tabelul 2x2” și calculând indicatorii necesari cu interpretarea rezultatelor obținute.

	RM VS +	RM VS -	Total
SM+	24 (a)	29 (b)	53 (m1)
SM -	31 (c)	61 (d)	92 (m0)
Total	55 (n1)	90 (n0)	145 (t)

Au fost calculați următorii indicatori – riscul bolii la expuși: $P_1 = 0,5$; riscul bolii la neexpuși: $P_0=0,3$; Riscul relativ: $RR= 1,7$ ($RR 1,7 - 2,5 =$ risc moderat); riscul în populație (frecvența celor expuși la factorul de risc): $R_p= 0,4$; excesul riscului în populație (riscul atribuibil în populație): $R_{ap} = R_p - P_0 = - 0,1$; fracția atribuibilă: $FA_e= 40 \%$; $I\hat{I}$ lim.sup = 4,2; $I\hat{I}$ lim.inf = 1,3.

Conform rezultatelor studiului de față, s - a obținut un risc relativ egal cu 1,7, fiind încadrat în intervalul 1,7 – 2,5, considerat risc moderat, deci sindromul metabolic este un factor de risc pentru dezvoltarea remodelării miocardului VS, iar având în vedere faptul că intervalul de încredere nu include valoarea 1 ($I\hat{I}$ este între 1,3 și 4,2) concluzionăm că există o asociere pozitivă între sindromul metabolic și remodelarea miocardului VS.

DISCUȚII

Datele obținute în activitatea de cercetare derulată pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse permit să formulăm următoarele rezultate:

Aspecte ce rezultă din analiza sindromului metabolic conform criteriilor stabilite prin consensul Federației Internaționale de Diabet

Studiul prezent furnizează câteva date noi referitoare la epidemiologia SM și la caracteristicile factorilor de risc cardiometabolic în cadrul populației pediatrice din Republica Moldova, date care anterior lipseau. Acest sindrom poate fi considerat o reală problemă de sănătate publică pentru țară, prin prevalența ridicată la un segment populațional – în Clinica de Cardiologie pediatrică, IMSP IMȘiC – 36,55 % (25,5 % subiecți prezentând 1 criteriu, 37,9 % – 2 criterii, 24,8 % – 3 criterii, 11 % – 4 criterii și 0,7 % – 5 criterii; clustere notificate: CA-HDLc-HTA – 10,3 %, CA-TG-HDLc – 8,3 %, CA-TG-HDLc-HTA – 7,6 %, CA-TG-HTA – 5,5 %, CA-HDLc-Glu-HTA și CA-TG-HDLc-Glu – 1,4 %, iar CA-Glu-HTA , CA-TG-Glu-HTA și CA-TG-HDLc-Glu-HTA – 0,7 %, din cazuri; cu dominanță masculină (39,5 %) vs feminină (32,8 %) $p > 0,05$).

Comparația cu frecvența SM relevată în alte studii atât la scară națională (adulți – 36,0 % [101], copii – 21,0 % [51]), regională, precum și globală [97, 275], trebuie să se facă sub rezerva faptului că studiul prezent nu s-a efectuat printr-o depistare activă în rândul populației din întreaga țară, ci prin analiza unui segment de subiecți aleși aleator, ei fiind înrolați de la vârsta de 10 ani, având mediu de rezidență atât urban cât și rural, care au fost internați succesiv în cadrul Clinicii de Cardiologie, IMSP IMȘiC, pe parcursul anilor 2016 – 2019.

Putem considera că cel mai îngrijorător aspect din punctul de vedere al impactului epidemiologic este reprezentat de ponderea extrem de crescută a obezității abdominale, care a fost prezentă în 100 % din cazuri, urmată de dislipidemie₁ (HDLc scăzut) – 47,6 %, valori crescute ale TA – 42,8 %, dislipidemie (hipertrigliceridemie) – 25,5 % și disglicemie – 7,6 % (rezultat similar cu datele din literatură).

Analiza factorială a notat doar două componente (CA și TA) cu valori proprii mai mari decât 1, exprimând 59 % (respectiv preiau peste 50 % din informație) din varianța totală, devenind vectorii proprii obținuți pe baza valorilor proprii, de asemenea, constatându-se faptul că cele două variabile care descriu indicatori SM au explicat doar 25 % din varianța totală.

În cercetarea efectuată s-a stabilit că copiii din localitățile urbane mai frecvent prezintă SM (52,8 %), comparativ cu cei din localitățile rurale (47,2 %) (per general, copiii admiși în studiu au avut mediu de reședință urban în 43,4 % și rural în 56,6 % din cazuri; $p > 0,05$), fapt explicat probabil prin ideea că copilul din zona urbană, trăiește într-o regiune, în care predomină mediul alimentar nesănătos în cadrul și în jurul instituției de învățământ/domiciliu, facilitat de acces ușor,

familiaritate, publicitate, etc., și unde sunt prea multe instituții sau lucruri care încurajează activitatea fizică, dar care, spre regret, nu sunt frecventate, ceea ce face ca foarte probabil subiectul dat să crească și să dezvolte SM (rezultat similar cu datele din literatură).

Abordând aspectul repartizării celor incluși în studiu pe zone ale Republicii Moldova, s - a observat că au predominat participanți din zonele centru și sud (nord – 23,4 %, centru – 37,2 % și sud – 37,2 % $p > 0,05$). Repartizarea obținută poate fi explicată probabil prin particularitățile specifice ale alimentației teritoriale, având în vedere că în cultura alimentară a populației din Moldova avem aspecte zonale (ex. în sudul țării se consumă mai mult bucate din carne de oaie, pește etc., în nord se preferă bucatele din carne de porc, pasăre, fructele etc.) dependente de structura demografică, de condițiile naturale, de ocupații etc.

Aspecte ce rezultă din prezentarea unor parametri clinico - paraclinici la copiii din cercetare

Stilul de viață are un rol important în apariția SM, comportamentul alimentar dezechilibrat și sedentarismul fiind identificați în studiul vizat ca fiind factori de risc pentru dezvoltarea acestei entități clinice [79, 298].

Rezultatele prezentei cercetări, corelate cu cele ale altor studii au demonstrat că alimentația copiilor este marcată de dezechilibre, mai mult sau mai puțin accentuate, evidențiate prin consumul crescut al alimentelor de tip “fast - food”, care la rândul său este asociat cu un risc înalt de instalare a SM, precum și pentru componentele acestuia – obezitatea abdominală și hipertrigliceridemia [17]. Carnea și produsele din carne (alimentația hiperproteică) constituie un alt factor incriminat și argumentat de către Kim et al. într - o metaanaliză a 16 studii pe un lot de 19579 de cazuri, în care s - a evaluat asocierea dintre consumul diferitor tipuri de carne și riscul de SM. Astfel riscul relativ pentru sindromul dat a fost de 1,14 (95 % ÎÎ: 1,05, 1,23) pentru consumul per total de 1,33 (95 % ÎÎ: 1,01, 1,74) pentru carnea procesată și de 0,86 (95 % ÎÎ: 0,76, 0,97) pentru carnea albă [142].

Dulciurile concentrate, băuturile dulci (cu aport caloric și de zaharuri crescute), au fost alte produse incriminate în alimentația respondenților. O metaanaliză recentă a douăsprezece studii (opt studii transversale și patru studii prospective de cohortă), a certificat faptul că consumul acestora este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a SM. Studiile transversale, din cadrul aceleiași metaanalize au prezentat următoarele date: consumul de bauturi îndulcite cu zahăr determină o prevalență a SM de 46 %, iar de băuturi îndulcite artificial – de 24 %. În același timp, studiile de cohortă prospective au estimat o probabilitate de 32 % de a dezvolta SM, în rândul consumatorilor de produsele menționate, comparativ cu nonconsumatorii [186].

S - a stabilit totodată că printre cei anchețați a scăzut consumul de cereale, lapte, pește, fructe și legume, produse care, utilizate rațional în alimentație, ar contribui la reducerea cazurilor de SM [131, 155].

Activitatea fizică insuficientă este un alt factor de risc recunoscut în apariția SM [284]. Cercetând activitățile fizice ale copiilor din prezentul studiu, s-a constatat o scădere a timpului mediu zilnic alocat activității fizice (gimnastică matinală ocazională, nefrecventarea orelor de educație fizică și sport, sau lipsa activităților fizice în timpul liber) și creșterea comportamentelor asociate sedentarismului.

Rezultatele unei cercetări ce a inclus 2497 de subiecți, care au purtat un accelerometru 24 de ore pe zi timp de opt zile, pentru determinarea unui tipar de sedentarism, apoi au fost supuși unui test de toleranță la glucoza orală. Mai bine de jumătate din cei testați (55,9 %) nu au prezentat dereglări ale metabolismului glucozei, restul având fie un metabolism afectat (15,5 %), fie de – a dreptul diabetului zaharat de tip 2 (28,6 %). Comparația dintre tiparele de activitate ale grupurilor respective a demonstrat că fiecare oră în plus de sedentarism s - a asociat cu un risc adițional de 39 % de SM. În schimb, nu au existat corelații semnificative între modul în care timpul de inactivitate era repartizat în cursul unei zile, singurul parametru cu adevărat important fiind perioada de mișcare propriu – zisă [188].

Deoarece obiceiurile alimentare și nivelul efortului fizic sunt adoptate de timpuriu și tind să persiste toată viața, acești copii au tendința de a deveni adulți cu SM, cu toate riscurile pentru sănătate, așa ca BCV, DZ tip 2 etc.

Având în vedere faptul că copiii își petrec aproape o treime din activitatea lor zilnică în mediul educațional, este important ca alimentația sănătoasă și activitatea fizică să fie promovate la nivel individual și de grup (instituție de învățământ/domiciliu), dar mai ales la nivel comunitar, populațional și să se tindă către un mediu propice pentru un stil de viață sănătos [109].

La momentul admiterii în cercetarea de față, toți copiii erau simptomatici și prezentau un șir de acuze, care aveau un caracter general: cefalee în 84,6 % din cazuri, cardialgii și palpitații în 71,7 % din cazuri, dispnee – în 56,6 %, senzație de oboseală – 28,8 %, vertij – 20,8 %, epistaxis – 13,2 %, bufeuri de căldură – 5,7 % și lipotemie – 1,9 % (rezultat similar cu datele din literatură) [235].

Conform conceptului actual, în etiologia SM sunt implicați mai mulți factori de risc, în cadrul studiului aflat în discuție au fost evaluați o parte dintre aceștia, care au un rol potențial în debutul SM. Evaluarea antecedentelor eredocolaterale a notat un istoric pozitiv de diabet, obezitate, HTA, IMA, AVC, cu o pondere mai mare în rândul rudelor de gradele I și II, iar analiza unor factori de risc pre - , peri - și postnatali asociați cu SM a constatat prezența în anamneza obstetrico - ginecologică a carenței alimentare (22,6 %), stresului psihoemoțional (20,8 %), suportarea unor infecții (9,4 %) și utilizarea de medicamente pe parcursul sarcinii (9,4 %). Alți factori înregistrați, conform anchetei, au fost: nașterea prematură (7,5 %) nașterea prin operație cezariană (11,3 %), masa corporală mică la naștere (3,8 %), durata alimentației naturale mai puțin de 6 luni (18,9 %) inițierea diversificării alimentației până la vârsta de 6 luni (13,5 %) și după 6 luni (3,8 %).

În ceea ce privește impactul alimentației la sân asupra dezvoltării sindromului, în literatura de specialitate este raportat efectul benefic al alimentației naturale atât asupra SM, cât și asupra componentelor acestuia. Șapte din cele unsprezece articole evaluate de către Wisnieski et al. au demonstrat o asociere protectoare între alăptare și dezvoltarea SM la copii [286], alte studii certifică riscul mai mic de și instalare a obezității [127, 174, 290], de diabet [114] și micșorarea nivelului de colesterol [121] la copiii hrăniți natural, față de cei lipsiți de laptele matern.

Deci, există beneficii în hrănirea exclusiv prin alăptare în primele șase luni de viață pentru a se ajunge la o creștere, dezvoltare și sănătate optime. După această vârstă, pentru a răspunde cerințelor lor nutriționale crescânde și prevenirea instalării SM, copiii ar trebui să primească alimente complementare adecvate din punct de vedere nutrițional și sigure, iar alăptatul să continue până la vârsta de doi ani sau mai mult. Alăptarea și utilizarea alimentelor complementare sigure ar trebui să aibă loc în conformitate cu recomandările OMS sau cu recomandările naționale atunci când acestea sunt disponibile [286].

Factorii antropometrici de risc cardiovascular în cadrul lotului copiilor cu SM din cercetarea efectuată s-au prezentat în modul următor: IMC – ul $\geq 85^{\text{th}}$, CA $\geq 90^{\text{th}}$, IA $\geq 0,5$ (indicând prezența obezității de tip central), IAF $\geq 0,9$ pentru sexul masculin și $\geq 0,85$ pentru cel feminin (indicând prezența obezității abdominale). În cazul parametrilor umorali s-au obținut următoarele rezultate, prin compararea loturilor cu SM și non – SM, respectiv: TG – $1,97 \pm 0,2$ mmol/l, vs $1,16 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,001$), CT – $4,09 \pm 0,14$ mmol/l vs $4,06 \pm 0,09$ mmol/l ($p > 0,05$), HDLc – $1,03 \pm 0,03$ mmol/l vs $1,33 \pm 0,03$ mmol/l ($p < 0,001$), media LDLc – $2,11 \pm 0,12$ mmol/l vs $2,05 \pm 0,17$ mmol/l ($p < 0,001$); media LDLc/HDLc – $2,04 \pm 0,04$ mmol vs $1,54 \pm 0,05$ mmol/l ($p < 0,001$); media CT/HDLc – $3,97 \pm 0,01$ mmol/l vs $3,05 \pm 0,01$ mmol/l ($p > 0,05$); β - lipoproteidele $45,15 \pm 1,78$ mmol/l vs $46,74 \pm 1,21$ mmol/l ($p > 0,05$), acid uric de $315,41 \pm 10,65$ vs $292,88 \pm 8,56$ ($p > 0,05$) (date similare celor din literatură).

În cadrul studiului vizat s-a efectuat analiza corelațională dintre parametrii antropometrici de interes (circumferința abdominală circumferința fesieră, greutatea) și ceilalți indicatori clinico - paraclinici. Rezultatele obținute diferă întrucâtva de datele din literatură și de demonstrațiile altor autori. În cercetarea pusă în discuție nu au fost prezente corelații semnificative din punct de vedere statistic cu markerii metabolismului lipidic (HDLc, LDLc), glucidic (Glu) ($p > 0,05$), fapt ce poate fi explicat prin numărul mic de subiecți cercetați și prin durata scurtă de la instalarea SM. Totuși, rezultatele au demonstrat și confirmat influența factorului obezitate asupra riscului de instalare a remodelării miocardului VS (corelații moderate pozitive, cu semnificație statistică între parametrii antropometrici și ecocardiografici specifici remodelării patologice: SIV, PPVS, MMVS, IMMVS etc. ($r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$).

Aspecte ce rezultă din analiza parametrului ecocardiografic de tipul grăsime epicardică la copiii cu sindrom metabolic

Țesutul adipos epicardic este un depozit mic de grăsime viscerală din jurul cordului. Având în vedere activitatea sa metabolică, capacitatea termogenă, transcriptomul unic, profilul secretor și simplitatea măsurabilității, a atras atenția cercetătorilor care încearcă să elucideze rolul presupus al acestuia în BCV etc. [88].

ȚAE este vizualizat și cuantificat neinvaziv prin ecocardiografie, RMN (rezonanță magnetică nucleară) și TC cardiacă. RMN și TC sunt considerate metode mai precise pentru cuantificarea adipozității viscerale și a ȚAE, totuși, ele sunt relativ scumpe, în plus, riscul de radiații al TC limitează utilizarea sa ca instrument de screening. Pe de altă parte, în comparație cu RMN și TC, evaluarea ecocardiografică este considerată cea mai simplă și mai convenabilă metodă în practica clinică reală, datorită mai multor avantaje, cum ar fi disponibilitatea ușoară, costul redus, expunere minimă la radiații, rezistență și reproductibilitate bună [70, 185].

Aprecierea ecocardiografică a grosimii ȚAE a fost utilizată și în studiul derulat în cadrul Clinicii de Cardiologie pediatrică, ceea ce ne - a permis ca ȚAE să fie evaluat în calitate de indicator valid al adipozității viscerale, predictor al riscului cardiovascular asociat și al riscului de dezvoltare a SM, dată fiind relația ȚAE cu SM și cu componentele acestuia, precum și datorită accesibilității, aplicabilității și reproductibilității bune ale acestei metode [24, 33, 43, 118].

Determinante ale grosimii țesutului adipos epicardic. Pe lângă factorii metodologici, este recunoscută o variație individuală de factori ce influențează grosimea ȚAE, ce se atribuie caracteristicilor clinice și demografice, așa ca vârsta, sexul, genetica, etnicitatea etc.

Sexul. Nu există un consens în literatura de specialitate cu privire la impactul genului asupra grosimii ȚAE. Datele din cohorta Framingham [231] sugerează că valorile sunt mai mari la genul feminin, alte două studii ale aceleiași cohorte nu au găsit această asociere [169, 250]. Luând în considerare acest lucru, nu este posibil să se atribuie aceste diferențe sexului sau altor caracteristici concomitente. În cercetarea elaborată, grosimea ȚAE a prezentat valori mai mari la subiecții de sex masculin versus feminin ($5,27 \pm 0,2$ mm vs $4,97 \pm 0,19$ mm; $p > 0,05$), fapt ce ar putea fi atribuit predominanței numărului băieților admiși (55,9 % vs 44,1 %) în studiu.

Etnicitatea (determinanta genetică). La persoanele de rasă negroidă, cantitatea de țesut adipos acumulat perivisceral este nesemnificativă, în comparație cu rasa albă, sugerând natura preponderent diabetogenă a adipozității (insulinorezistență) decât aterogenă, prin mecanisme care încă nu sunt elucidate [84]. Există puține date despre variația grosimii ȚAE în funcție de etnie. S - a observat însă că acestea sunt în concordanță cu cele pentru țesutul adipos visceral, respectiv valorile acestui parametru la subiecții de rasă negroidă sunt mai reduse, comparativ cu cei de rasă

albă [28]. Copiii înrolați în prezentul studiu nu s-au diferențiat conform caracteristicilor etnice, toți fiind de rasă albă, deci cu predispoziție pentru valori înalte ale ȚAE (media $Lot_t=5,13 \pm 0,14$ mm).

Numărul de componente ale SM. În funcție de numărul componentelor SM, subiecții admiși în studiu au prezentat o tendință de creștere a grosimii ȚAE în concordanță cu numărul de factori de risc, valori mai mari fiind în rândul celor cu trei, patru - cinci componente, comparativ cu cei cu o singură componentă, dar nu și pentru cei cu două componente ($p > 0,05$). Datele obținute confirmă ipoteza conform căreia grosimea ȚAE crește cu cât numărul componentelor SM este mai mare, respectiv valorile înalte ale TA, ale CA, dislipidemia și hiperglicemia au efecte sinergice asupra creșterii grosimii ȚAE. Date similare sunt înregistrate și în alte studii [5].

Clusterete SM. Analiza distribuției grosimii ȚAE în cadrul clusterelor sindromului metabolic a prezentat valori mai mari pentru următoarele forme clinice: CA - HDLc - HTA = $5,47 \pm 0,44$ mm, vs CA - TG - HTA = $5,6 \pm 0,84$ mm, vs CA - TG - HDLc = $4,65 \pm 0,38$ mm și CA - TG - HDLc - HTA = $5,77 \pm 0,52$ mm ($F=0,82$, $p > 0,05$), cu predominanța componentelor: obezitate, dislipidemie și valori crescute ale tensiunii arteriale. Nu a fost posibilă analiza comparativă cu rezultatele altor studii, deoarece în literatură de specialitate, nu există date similare cu referire la adulți și, cu atât mai mult, la copii.

Asociații clinice. ȚAE și sindromul metabolic, diabetul zaharat. Studiile [5, 69, 117, 118, 193, 231, 280] descriu o grosime a ȚAE mai mare la subiecții cu SM, în funcție de prevalență și particularitățile clinice, acest indicator fiind asociat în mod constant cu patologia dată, deși amploarea acestei asocieri este probabil mai mică decât se anticipase anterior. De fapt, există o asociere moderată între grosimea ȚAE și SM (explicată prin obezitate, la fel și cu celelalte componente) [28]. În cercetarea actuală, grosimea ȚAE a fost mai mare la copiii cu sindrom metabolic, comparativ cu cei cu non - sindrom metabolic ($5,39 \pm 0,22$ mm vs $4,97 \pm 0,17$ mm; $p > 0,05$), fără diferență semnificativă statistic între cele două loturi, dar cu o valoare medie pe lot general de $5,13 \pm 0,14$ mm, valoarea de referință acceptată la copil fiind de 4,1 mm [235]. Un reviu sistematic al literaturii de specialitate efectuat de Rabkin a demonstrat prezența unei grosimi a ȚAE mai mare la subiecții cu SM, comparativ cu cei cu non - SM ($7,5 \pm 0,1$ mm vs $4,0 \pm 0,1$ mm) și a unei corelații pozitive, înalte cu IMC, CA, ȚAV ($p < 0,0001$), la fel și cu valorile TA, nivelele TG, HDLc și ale Glu ($p < 0,0001$) [219].

Acumularea de țesut adipos în regiunea abdominală este asociată cu consecințe cardiovasculare și metabolice negative nu numai la adulți, dar și la copii. Indicii țesutului adipos se determină prin măsurarea CA și corelarea lor cu diagramele specifice vârstei și sexului, fiind considerat a fi un predictor mai bun al riscului cardiovascular decât aprecierea IMC - ului [240]. În studiul efectuat, au existat corelații pozitive semnificative statistic între grosimea ȚAE și CA ($r = +0,4^*$; $p < 0,05$), greutatea corporală ($r = + 0,41^{**}$; $p < 0,001$), IMC ($kg/m^2/scor Z$) ($r =$

+0,33*/+0,31* $p < 0,05$), IAF ($r = +0,35^*$; $p < 0,05$). Nu au fost consemnate corelații cu markerii metabolismului glucidic, lipidic, cu parametrii hemodinamici.

Asociații clinice. ȚAE și ateroscleroza. Studiile observaționale la subiecții supuși angiografiei coronariene au identificat o asociere directă între grosimea ȚAE și prezența/severitatea patologiei coronariene, dar variabilă, fiind considerată chiar inexistentă în unele cercetări, fapt ce ar putea fi explicat prin diferențe în severitatea patologiei între indivizi și metodele de cercetare utilizate. În cercetarea prezentă nu s-a constatat o corelație cu CIMc – parametrul de remodelare vasculară ($r = + 0,02$; $p > 0,05$), prin urmare, ipoteza conform căreia grosimea ȚAE apreciată ecocardiografic este un indicator mai bun al aterosclerozei premature la subiecții pediatrici cu SM nu s-a confirmat [18].

Alte asociații. Funcția și structura cardiacă. Localizarea anatomică specifică, ce se caracterizează prin lipsa unui strat separator între ȚAE și miocard, asigurând apropierea acestor două țesuturi diferite, se traduce prin crearea unor efecte negative locale cu modificarea funcției și morfologiei cardiace. Modificările structurale ale inimii induse de obezitate, componentă a sindromului metabolic, cum ar fi creșterea masei VS sau disfuncțiile sistolice și diastolice, au fost deja confirmate în studiile anterioare [148, 287]. Un studiu efectuat de Akyol et al. prezintă indici măriți ai grosimii ȚAE (apreciat ecocardiografic) la copiii obezi cu SM și o corelație mai mare a lor cu parametrii cardiaci (MMVS, IMMVS) și ai aterosclerozei subclinice (CIMc) [6].

Vom menționa că ȚAE, fiind considerat un marker al adipozității cardiace și al obezității, prin urmare, deține și un rol important și în modificările structurii și funcției cordului. S-a constatat că grosimea ȚAE corelează cu parametrii de remodelare cardiacă, ex. IMMVS, funcția sistolică și cea diastolică la copiii obezi cu SM. În studiul de față a fost înregistrată o corelație semnificativă statistic cu SIV ($r = + 0,3^*$; $p < 0,05$), PPVS ($r = + 0,34^*$; $p < 0,05$) și MMVS ($r = + 0,3^*$; $p < 0,05$), dar nu și cu parametrii funcției sistolice, cei ai funcției diastolice nefiind evaluați. Rezultate similare sunt prezentate și în cadrul altor studii [6].

În concluzie, vom menționa că studiul prezent demonstrează că măsurarea grosimii ȚAE prin intermediul ecocardiografiei poate avea potențialul de a fi un utilizat ca indicator valid al adipozității viscerale, predictor al riscului cardiovascular asociat și predictor al riscului de dezvoltare a SM, dar nu și pentru ateroscleroză prematură la copiii cu intervalul de vârstă 10 – 18 ani.

Aspecte ce rezultă din analiza parametrului ecografic – complexul intimă – medie la copiii cu sindrom metabolic

Sindromul metabolic se asociază și cu ateroscleroza subclinică, evidențiată ecografic prin creșterea valorii complexului intimă – medie la nivelul arterei carotide comune considerată marker imagistic surogat de screening valabil pentru modificările vasculare, într-un stadiu foarte timpuriu,

indicator al aterosclerozei subclinice din punct de vedere clinic și predictor al evenimentelor cardiovasculare instalate la etapa de adult [32, 50, 57, 278].

S-a aplicat în studiul de față metoda ecografică de apreciere a CIMc și s-a reușit să se pună în evidență prezența valorilor crescute ale acestui parametru atât în rândul subiecților cu sindrom metabolic cât și ale celor cu non - sindrom metabolic, dar cu diferențe semnificative statistic absente ($0,65 \pm 0,03$ mm vs $0,67 \pm 0,03$ mm, $p > 0,05$).

Determinante ale complexului intimă – medie carotidian. Ca și în cazul grăsimii epicardice, indicatorii vârsta, sexul, originea etnică sunt considerați factori – cheie, care contribuie la variația valorilor acestui parametru, fiind mai mari la genul masculin vs feminin, afro – americani vs caucazieni și crește odată cu vârsta.

Sex. În studiul efectuat s-a stabilit că în raport de sex, valoarea CIMc a fost: la băieți – $0,66 \pm 0,03$ mm, fete – $0,67 \pm 0,03$ mm, date fără semnificație statistică ($p > 0,05$).

Numărul de componente ale SM. CIMc a prezentat următoarele valori: $0,67 \pm 0,02$ mm pentru un component, $0,69 \pm 0,04$ mm pentru 2 componente, $0,68 \pm 0,04$ mm pentru prezența a 3 componente și $0,6 \pm 0,04$ mm pentru 4 – 5 componente ($F=0,96$, $p > 0,05$), dar nu s-au înregistrat diferențe înalt semnificative statistic între loturi, cu certificare parțială a datelor prezente în literatură, fapt datorit probabil și a numărului mai mic de subiecți în lotul „4 – 5 componente”.

Clustererele SM. Conform rezultatelor prezentate de Scuteri et al., nu toate grupurile de componente ale SM sunt asociate în mod egal cu dezvoltarea aterosclerozei subclinice și doar trei clusterere (TG – HTA – CA; HDLc – TA – CA; Glu – HTA – CA) pot prezenta valori mai mari ale CIMc, subliniind în același timp și rolul pivot al HTA și al obezității abdominale, depistată în toate cele trei combinații în patogeneza aterosclerozei subclinice asociate SM [246]. În cercetarea vizată, CIMc în rândul clusterelor cu frecvența mai înaltă a fost de $0,62 \pm 0,04$ mm pentru CA - TG - HDLc - HTA, de $0,63 \pm 0,05$ mm pentru CA - TG - HDLc, $0,65 \pm 0,03$ mm pentru CA - HDLc - HTA și $0,8 \pm 0,16$ mm pentru clusterul CA - TG - HTA, dar nu au existat diferențe semnificative statistic între loturi ($F = 1,35$; $p > 0,05$).

S - a efectuat de asemenea și evaluarea CIMc în conformitate cu consensul de la Mannheim (2004 – 2007), care indică percentila 75 drept valoare pragală (cut - off point) pentru CIMc, într - o populație de referință. Au fost înregistrate următoarele rezultate: CIMc $> 75^{\text{th}}$ în 93,2 % din copii cu SM și 97,7 % din cei cu non – SM ($p > 0,05$); după sexe – la 93,5 % din băieți și 96,4 % din fete ($p > 0,05$); în funcție de intervalul de vârstă, la 94 % din copiii cu vârsta cuprinsă între 10 – 16 ani vs 100 % din cei cu vârsta 16 – 18 ani ($p > 0,05$); în funcție de numărul de componente, un CIMc $> 75^{\text{th}}$ s-a înregistrat la 87,1 % din subiecții cu 1 componentă, la 97,6 % din cei cu 2 componente, în 100 % din cazuri la cei cu 3 componente și 93,8 % cu 4 – 5 componente ($\chi^2 = 6,06$; $p > 0,05$); în rândul clusterelor s - a notat CIMc $> 75^{\text{th}}$ în 90 % din cazuri cu clusterul CA - TG - HDLc - HTA,

în 100 % cu CA - TG - HDLc, CA - HDLc - HTA și CA - TG - HTA ($\chi^2 = 7,23$; $p > 0,05$), însă nu au existat diferențe semnificative statistice.

S-a studiat de asemenea existența unor corelații între CIMc și parametrii clinico - paraclinici la copiii cu SM, fiind înregistrată o asociere pozitivă, moderată cu constantele metabolismului lipidic HDLc ($r = +0,4^*$; $p < 0,05$) și LDLc ($r = +0,3^*$; $p < 0,05$), cu parametrii hemodinamici – TAs ($r = + 0,3^{**}$; $p < 0,001$), TAd ($r = + 0,2^*$; $p < 0,05$) și antropometrici – IA ($r = + 0,3^{**}$; $p < 0,001$), IAF ($r = + 0,4^{**}$; $p < 0,001$), CA ($r = + 0,2^*$; $p < 0,05$), ASC ($r = + 0,2^*$; $p < 0,05$), IMC ($r = + 0,2^*$; $p < 0,05$), precum și cu unii parametri ai hemoleucogramei, așa ca hemoglobina ($r = + 0,4^*$; $p < 0,05$), eritrocite ($r = + 0,3^*$; $p < 0,05$), certificând un rol potențial al acestora în instalarea, progresia și accelerarea remodelării vasculare la acest grup de pacienți.

Ar fi necesar extinderea studiului pentru a analiza subiecții cu SM și non - SM, din cercetarea efectuată, pe o perioadă mai lungă de timp, pentru a vedea în ce măsură modificările prezente în copilărie sunt predictibile pentru evenimentele cardiovasculare din viața adultă.

Aspecte ce rezultă din analiza unor parametri de geometrie și funcție ventriculară stângă

Actualmente există dovezi tot mai concludente care confirmă relația dintre SM și modificările structurii și funcției cardiace. În studiul efectuat, au fost înregistrate modificări subtile ale parametrilor ECG. Deși schimbările observate sunt mici și ca atare, fără semnificație prognostică directă la nivel individual, totuși ele oferă o mai bună înțelegere la nivel populational. Datele arată că markerii electrocardiografici nu diferă între participanții cu SM și non – SM, valorile lor nu s - au modificat cu creșterea unei componente suplimentare a SM, dar a fost înregistrată o corelație statistic semnificativă de putere rezonabilă cu CA, componenta centrală a SM, fiind și cea responsabilă de aceste modificări [166, 259], ca urmare a suprasolicitării cardiace și remodelării miocardului), sporind riscul cardiometabolic (inclusiv și între ei).

Totuși, toți parametrii ECG investigați au fost anterior asociați cu o gamă largă de evenimente cardiovasculare viitoare [61, 110, 223]. Diferențe ale ECG dintre subiecții cu SM și non – SM au fost demonstrate în alte cercetări. Într - un studiu efectuat de Ebong et al. pe un lot de 6765 de participanți, a fost confirmată asocierea dintre SM cu anomalii electrocardiografice [63]. De asemenea, s - a demonstrat asocierea SM cu variabilitatea crescută / scăzută a ritmului cardiac, care indică efectul advers al SM asupra modulației cardiace autonome [125, 229]. Mai mult, într - un studiu care a inclus atât adulți cât și copiii acestora, s-a constatat prezența unor leziuni cardiovasculare subclinice timpurii la persoanele cu SM, cât și la descendenții lor [22].

Studiul unor parametri electrocardiografici la copiii cu SM în cercetarea efectuată a notificat tulburări de ritm cu localizare supraventriculară – bradicardie/tahicardie sinusală, extrasistolie și de conducere – bloc de ramură dreaptă a fasciculului Hiss, dar într – un număr mic.

Totuși este important să se acorde atenție și copiilor asimptomatici, cu doar zero sau o componentă prezentă, pentru prevenirea creșterii numărului de componente, deoarece fiecare componentă suplimentară contribuie și la dezvoltarea BCV. Mai mult decât atât, în cadrul analizei componentelor SM separat trebuie să se țină cont de faptul că atunci când se ajustează asocierea CA↑, componentă a SM și BCV subclinice, sunt posibile ajustări pentru factorii ce ar putea fi parțial recunoscuți în cauzalitate. Însă, aceasta ar dilua asociațiile, astfel că adevărata asociere între CA↑ și BCV subclinică ar putea fi chiar mai puternică decât asociația pe care o găsim [111].

În studiul pus în discuție, cea mai frecventă modificare a ECG de suprafață a fost hipertrofia ventriculară stângă, ce denotă afectarea miocardului ca organ – țintă în SM, însă analiza corelațională a componentelor acestuia și indicatorii electrocardiografici la copii a demonstrat un coeficient de corelare slab/absent, fără semnificație statistică.

Pe baza relației sale observate cu parametrii ECG, concluzionăm că SM este asociat cu modificări subtile ale parametrilor ECG, fiind relevantă prevenirea dezvoltării suplimentare a componentelor acestuia. Deoarece acești parametri ECG sunt predictivi pentru BCV, ei ar putea fi utilizați în calitate de markeri timpurii pentru stratificarea riscului de BCV subclinică, precum și pentru a gestiona riscurile asociate unei BCV instalate timpuriu.

De fapt, la nivelul cordului, VS este cel frecvent afectat, iar compensarea cardiacă pentru excesul de lucru impus de componentele SM se caracterizează prin modificarea geometriei acestuia, acceptând compensator dezvoltarea unei hipertrofii ventriculare stângi [71]. HVS este destul de frecventă și la copiii, fiind un predictor al riscului cardiovascular, la adulți [35]. Există o influență de gen asupra HVS în SM [190]. Analiza multivariată a factorilor individuali din cadrul SM efectuată de Tadic et al., a demonstrat că singurul predictor independent pentru HVS la sexul masculin este HTA, în timp ce la cel feminin se asociază și modificarea metabolismului glucidic.

Clusterul modificarea metabolismului lipidic, modificarea metabolismului glucidic și obezitatea abdominală este asociat cu HVS numai la sexul feminin. Valorile elevate ale TA, metabolism glucidic alterat și nivelul crescut al trigliceridelor sunt asociate independent cu disfuncția diastolică a VS la genul feminin, în timp ce valorile crescute ale TA este singurul predictor independent la genul masculin [261].

În cercetarea efectuată analiza HVS, în raport de sexe a relevat prevalența genului masculin vs feminin (81,8 % vs 18,2 %; $\chi^2 = 2,88$; $p > 0,05$) în funcție de numărul de criterii ale SM, pentru 3 criterii – 45,5 % și 2 criterii – 36,4 % vs 4 – 5 criterii – 18,2 % ($\chi^2 = 5,12$; $p > 0,05$) și în cadrul clusterelor CA-HDLc-HTA – 27,3 %, CA-TG-HDLc – 18,2 %, CA-TG-HDLc-Glu și CA-TG-HDLc-HTA – 9,1 % ($\chi^2 = 13,85$; $p > 0,05$), fără a se atesta diferențe semnificative statistic.

În lucrarea actuală s - a abordat detaliat și tipurile de remodelare a miocardului VS, fiind înregistrate toate tipurile, dar cu o pondere diferită, respectiv în 62,1 % din cazuri – aspect geometric

normal, în 27,6 % cazuri – hipertrofie concentrică (cu prevalență în rândul participanților cu non - SM; rezultat similar la ambele sexe; prevalența a 2 și 3 criterii; în cadrul clusterelor care conțin componentele CA, TG, HDLc, HTA), în 5,5 % – remodelare concentrică (rezultate similar în ambele loturi; la ambele sexe; prevalența 2 și 3 criterii; în cadrul clusterelor care conțin componentele CA, TG, HDLc, HTA; la subiecții cu aortopatii congenitale) iar în 4,8 % – hipertrofie excentrică a VS (cu prevalență în rândul participanților cu SM; cu dominanță în rândul băieților; prevalența 2 și 3 criterii; în cadrul clusterelor care conțin componentele CA, TG, HDLc, HTA).

În studiul efectuat s - a abordat cercetarea scorului pediatric al SM, calculat conform unei formule ce utilizează valorile următorilor indicatori: CA, h, Glu, TG, TAs, HDLc, componente ale SM conform consensului FID, care este considerat un scor practic și precis și un indicator pentru modelarea acestuia la copii. În funcție de valorile de referință, pentru scorul pediatric al SM s - a aplicat formula $= (2 \times CA/h) + (Glu \text{ (mmol/l)}/5,6) + (TG \text{ (mmol/l)}/1,7) + (TAs/130) - (HDLc \text{ (mmol/l)}/1,02)$. Menționăm că nu au fost incluși în calcul participanții cu intervalul de vârstă 16 - 18 ani, având în vedere numărul mic al acestora și necesitatea aplicării altor formule. S - au obținut următoarele scoruri: după loturi L₀ (pct cu non - SM) – $2,20 \pm 0,05$, L₁ (pct cu SM) – $2,58 \pm 0,11$ ($p > 0,05$), iar după sexe: pentru sexul feminin – $2,94 \pm 0,02$, pentru sexul masculin – $2,97 \pm 0,05$ ($p > 0,05$). Iar la analiza corelațiilor cu parametrii antropometrici, metabolici, hemodinamici, de remodelare cardiovasculară și grăsime epicardică s - a evidențiat o corelație statistic semnificativă, de intensitate puternică pozitivă cu TG ($+ 0,9^{**}$, $p < 0,001$) și negativă cu HDLc ($- 0,6^{**}$, $p < 0,001$), corelații slabe, pozitive cu talia, vârsta, greutatea, IMC, ASC, IA, TAs, TAd, LDLc ($+ 0,3^{**}$, $p < 0,001$), CF ($+ 0,24^{**}$, $p < 0,001$), Glu ($+ 0,2^{**}$, $p < 0,05$), durata obezității ($+ 0,2^*$, $p < 0,05$), PPVS ($+ 0,23^{**}$, $p < 0,001$), MMVS ($+ 0,2^*$, $p < 0,05$) și negativă cu IAF ($- 0,21^*$, $p < 0,05$). Date similare nu au fost înregistrate în literatură, comparații nu au fost efectuate.

Este necesară implementarea în practica clinică și de cercetare a acestui scor, ce prezintă o precizie demonstrată, simplitate superioară de calcul și oferă posibilitatea de evaluare și monitorizare individuală a subiectului pediatric cu SM, fiind și un indicator pentru modelarea acestuia.

Exemplu: Ilustrăm un exemplu a 2 subiecți (F – feminin; M – masculin), având calculate valorile scorului pediatric al SM. Așa cum este prezentat în tabel, acesta depinde doar de componentele SM, poate fi calculat la fiecare persoană individual (comparativ cu alte scoruri, care necesită grupuri) la fel poate fi utilizat pentru monitorizarea unui singur subiect (la diferite vârste, luându – se în considerare intervalul de timp).

Copii	Int. timp	CA	h	TAs	HDLc	TG	Glu	Vârstă	scorSM
1 (F)	De bază	132	167	120	0,91	2,49	5,7	14	4,28
	După 2 ani	120	168	120	1,45	1,31	5,2	16	2,92
2 (M)	De bază	104	190	140	1,03	2,09	5,5	15	3,37
	După 3 ani	103	190	140	1,1	1,9	5,4	18	3,17

Respectiv, căutarea unui echilibru între simplitate și precizie a dus la elaborarea unui scor pediatric al SM ce nu necesită utilizarea unui software avansat, prin urmare, este adecvat pentru a fi utilizat în practica clinică de zi cu zi și de cercetare, precum și pentru evaluarea și urmărirea unui subiect pediatric cu SM, facilitând luarea deciziilor în ceea ce privește managementul acestuia.

În concluzie, putem afirma că cercetările în domeniul sindromului metabolic iau amploare, miza fiind complicațiile cardiovasculare ale sindromului, cu consecințele lor asupra sănătății copiilor, cu abordări variate și noi descoperiri de importanță particulară.

Limitele studiului

Studiul actual a inclus *un număr relativ mic de pacienți*, în special cu referire la intervalul de vârstă 16 – 18 ani, având în vedere că sindromul metabolic este o patologie cu prevalență ridicată. Principala limitare legată de înrolarea pacienților a fost faptul că ne - am propus *identificarea subiecților pediatrici cu SM din cadrul Clinicii de Cardiologie*, ce poate fi considerată doar un segment populațional pentru cercetare. Un alt motiv al numărului relativ redus de participanți a fost selecția riguroasă a pacienților în scopul *obținerii unei ferestre ecografice optime*, pentru o analiză cu acuratețe a datelor ecocardiografice: funcție și geometrie cardiacă, grăsimea epicardică și complexul intimă – medie. *Durata scurtă de instalare a sindromului metabolic* reprezintă o altă limită a acestei lucrări. *Lipsa evaluării funcției diastolice* constituie de asemenea o limitare, având în vedere că există studii ce au relevat prezența alterării acesteia la această categorie de pacienți.

CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

CONCLUZII GENERALE

1. În studiul efectuat, sindromul metabolic a fost confirmat în 36,55 % cazuri. Obezitatea abdominală s-a înregistrat în 100 %, valori scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare – 47,6%, un nivel ridicat de trigliceride – 25,5 %, valori ale tensiunii arteriale majorate – 42,8 % și valori ale glicemiei peste limita admisă – 7,6 % din cazuri. Analiza factorială a stabilit că obezitatea abdominală și tensiunea arterială exprimă 59 % (respectiv preiau peste 50 % din informație) și explică 25 % din varianța totală.
2. Cele mai frecvente clustere înregistrate au fost combinațiile dintre obezitate abdominală, valori scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare și valori ridicate ale tensiunii arteriale (10,3 %), obezitate abdominală, valori scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare și un nivel ridicat de trigliceride (8,3 %), obezitate abdominală, valori ale tensiunii arteriale majorate, valori scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare și crescute ale trigliceridelor (7,6 %), obezitate abdominală, trigliceride mărite și valori crescute ale tensiunii arteriale (5,5 %), cu o prevalența la copiii de gen masculin versus feminin ($p < 0,01$).
3. Indicii antropometrici (greutate, circumferință abdominală, circumferință fesieră) au prezentat corelații statistice autentice cu semnificație rezonabilă cu parametrii hemodinamici (tensiune arterială sistolică și diastolică; $r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$), ecocardiografici ai remodelării miocardului ventriculului stâng (grosimea septului interventricular și a peretelui posterior al ventriculului stâng, volumul și diametrul telediastolic al ventriculului stâng, masa miocardului ventriculului stâng; $r = 0,5^{**}$, $p < 0,001$) și de tipul grăsime epicardică ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,05$), fiind confirmată ipoteza cu privire la potențialul rol al obezității în instalarea remodelării cardiovasculare.
4. Media indicelui grosimii țesutului adipos epicardic ($5,39 \pm 0,22$ mm) și al complexului intimă – medie ($0,65 \pm 0,03$ mm) depășesc valoarea pragală admisibilă la copiii cu sindrom metabolic (4,0 mm, respectiv 0,4 - 0,6 mm), prezentând o tendință de creștere în concordanță cu numărul de componente și valori mai mari în cadrul formelor clinice, care conțin preponderent combinația obezitate abdominală, valori scăzute ale lipoproteinelor cu densitate mare și majorate ale tensiunii arteriale.
5. Corelația lineară pozitivă cu semnificație statistică dintre grosimea țesutului adipos epicardic și indicii antropometrici (greutate ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$), indicele masei corporale ($r = 0,3^*$, $p < 0,05$), circumferința abdominală ($r = 0,5^*$, $p < 0,05$) indicele abdomino – fesier ($r = 0,35^*$, $p < 0,05$)) confirmă faptul că poate fi considerat un bun indicator al grăsimii viscerale, iar cu parametrii remodelării miocardului ventriculului stâng ((grosimea septului interventricular, a peretelui posterior al ventriculului stâng și masa miocardului ventriculului stâng ($r = 0,3^*$, $p <$

- 0,05)) sugerează ideea că creșterea valorii acestui indice este asociată cu o progresie consensuală și proporțională a modificărilor structurale ale ventriculului stâng.
6. Indicele complexului intimă – medie a prezentat un coeficient de corelație pozitiv, semnificativ statistic cu parametrii antropometrici ((indicele masei corporale, circumferința abdominală, aria suprafeței corporale ($r = 0,2^*$, $p < 0,05$), indicele abdominal, indicele abdomino-fesier ($r=0,4^{**}$, $p < 0,001$)), hemodinamici ((tensiunea arterială sistolică ($r = 0,4^{**}$, $p < 0,001$) și diastolică ($r=0,2^*$, $p < 0,05$)) și ai metabolismului lipidic ((lipoproteine cu densitate înaltă și joasă ($r = 0,4^*$, $p < 0,05$)), sugerând un rol potențial al acestora în instalarea, progresia și accelerarea remodelării vasculare
 7. Analiza tipurilor de remodelare a miocardului ventriculului stâng la copiii cu sindrom metabolic a notat hipertrofie concentrică – 32,1 %, remodelare concentrică – 5,7 % și hipertrofie excentrică – 7,5 %, cu o pondere mai mare la participanții de gen masculin și în cadrul clusterelor care conțin preponderent combinația obezitate abdominală, valori scăzute ale lipoproteinelor cu densitate înaltă și majorate ale tensiunii arteriale.
 8. La copiii cu intervalul de vârstă 10 – 18 ani, sindromul metabolic este un factor de risc și prezintă o asociere pozitivă cu dezvoltarea remodelării miocardului ventriculului stâng (risc relativ = 1,7, intervalul de încredere = 1,3 – 4,2).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. La copiii cu vârsta între 10 și 18 ani, cu obezitate abdominală se recomandă realizarea unui screening al sindromului metabolic, în vederea depistării celor aflați la risc de dezvoltare a complicațiilor.
2. Se recomandă efectuarea ecocardiografiei ca metodă de apreciere a prezenței tipul remodelare structurală al miocardului ventriculului stâng, care va permite evidențierea copiilor cu sindrom metabolic predispuși la complicații cardiovasculare.
3. Efectuarea profilului ecocardiografic de tipul grăsime epicardică, prin măsurarea grosimii țesutului adipos epicardic, ca și factor predictor al riscului cardiovascular asociat.
4. La toți copiii cu sindrom metabolic confirmat se recomandă efectuarea ecografiei arterei carotide comune cu măsurarea grosimei complexului intimă-medie, considerat marker imagistic surogat de screening pentru modificările vasculare.

BIBLIOGRAFIE

1. Abdullah MMH, Cyr A, Lépine MC, Labonté MÈ, Couture P, Jones PJH, et al. Recommended dairy product intake modulates circulating fatty acid profile in healthy adults: A multi - centre cross - over study. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(3):435–44. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S0007114514003894> [accesat la 26.02.2020].
2. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiological Reviews*. 2008;88(2):389–419. Disponibil la: <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2007> [accesat la 26.02.2020].
3. Aekplakorn W, Satheannoppakao W, Putwatana P, Taneepanichskul S, Kessomboon P, Chongsuvivatwong V, et al. Dietary pattern and metabolic syndrome in Thai adults. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2015;2015:468759. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2015/468759> [accesat la 26.02.2020].
4. Ahmadi A, Leipsic J, Feuchtner G, Gransar H, Kalra D, Heo R, et al. Is Metabolic Syndrome Predictive of Prevalence, Extent, and Risk of Coronary Artery Disease beyond Its Components? Results from the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcome: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *PLoS ONE*. 2015 10(3): e0118998.
5. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart*. 2008;94:e7. Accesibil la: <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2007.118471> [accesat la 26.02.2020].
6. Akyol B, Boyraz M, Aysoy C. Relationship of epicardial adipose tissue thickness with early indicators of atherosclerosis and cardiac functional changes in obese adolescents with metabolic syndrome. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2013;5(3):156–63.
7. Alakkas Z, Alswat KA, Otaibi M Al, Althobaiti T, Alzaidi N, Khalek EA, et al. The prevalence and the clinical characteristics the cardiac care unit. *Journal of the Saudi Heart Association* 2016;1–8. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsha.2015.12.001> [accesat la 26.02.2020].
8. Alavian SM, Motlagh ME, Ardalan G, Motaghian M, Davarpanah AH, Kelishadi R. Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated lifestyle factors in a national population of youths: CASPIAN Study. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2008;54(3):169–77. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/tropej/fmm105> [accesat la 26.02.2020].
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Medicine*. 2006; 23: 469– 480. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x> [accesat la 08.03.2020].
10. Alberti KGM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ., Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640 - 5. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644> [accesat la 26.02.2020].
11. Al-Daydamony MM, El-Tahlawi M. What is the effect of metabolic syndrome without hypertension on left ventricular hypertrophy?. *Echocardiography*. 2016 Sep;33(9):1284 - 9.
12. Al - Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational pediatrics*. 2017 Oct;6(4):397. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2017.10.02> [accesat la 26.02.2020].
13. Ambrosini GL, Huang R - C, Mori TA, Hands BP, O’Sullivan TA, de Klerk NH, et al. Dietary patterns and markers for the metabolic syndrome in Australian adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(4):274–83. Dispnilil la: <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.03.024> [accesat la 26.02.2020].

14. Andrei M, Alexandra M, Andra O, Constantin AR, Mihai R, Magdalena LC, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and of Cardiovascular Risk Factors. *Internal Medicine*. 2018 Dec 1;15(5):35 - 42. Disponibil la: <https://doi.org/10.2478/inmed - 2018 - 0036> [accesat la 26.02.2020].
15. Antonini - Canterin F, Di Nora C, Poli S, Sparacino L, Cosei I, Ravasel A, et al. "Obesity, Cardiac Remodeling, and Metabolic Profile: Validation of a New Simple Index beyond Body Mass Index." *Journal of cardiovascular echography*. 2018;28(1):18–25. Disponibil la: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_63_17 [accesat la 26.02.2020].
16. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Hooshmand F, Najafi R, Azizi F. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) dietary pattern is associated with reduced incidence of metabolic syndrome in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2016 Jul 1;174:178 - 84. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.077> [accesat la 26.02.2020].
17. Asghari G, Yuzbashian E, Mirmiran P, Mahmoodi B, Azizi F. Fast food intake increases the incidence of metabolic syndrome in children and adolescents: Tehran lipid and glucose study. *PloS one*. 2015 Oct 8;10(10):e0139641. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139641> [accesat la 26.02.2020].
18. Atabek ME, Akyüz E, Selver Eklioğlu B, Çimen D. The relationship between metabolic syndrome and left ventricular mass index in obese children. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 2011;3(3):132 - 138. Disponibil la: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i3.26> [accesat la 26.02.2020].
19. Ayalon N, Gopal DM, Mooney DM, Simonetti JS, Grossman JR, Dwivedi A, et al. Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2014;114(6):838–42. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.013> [accesat la 26.02.2020].
20. Azadbakht L, Kelishadi R, Khodarahmi M, Qorbani M, Heshmat R, Motlagh ME, et al. The association of sleep duration and cardiometabolic risk factors in a national sample of children and adolescents : The CASPIAN III Study. *Nutrition*. 2013;29(9):1133–41. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.006> [accesat la 26.02.2020].
21. Babio N, Becerra - tom N, Corella D, Angel M, Estruch R, Ros E, et al. Consumption of yogurt, low - fat milk, and other low - fat dairy products is associated with lower risk of metabolic syndrome incidence in an elderly Mediterranean population. *The Journal of Nutrition*. 2015, 145.10: 2308 - 2316. Disponibil la: <https://doi.org/10.3945/jn.115.214593> [accesat la 26.02.2020].
22. Bacharova L, Krivosikova Z, Wsolova L, Gajdos M. Alterations in the QRS complex in the offspring of patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus : early evidence of cardiovascular pathology. *Journal of Electrocardiology*.2012;45(3):244–51. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.02.004> [accesat la 26.02.2020].
23. Bakkum MJ, Danad I, Romijn MAJ, Stuijzfand WJA, Leonora RM, Tulevski II, et al. The impact of obesity on the relationship between epicardial adipose tissue, left ventricular mass and coronary microvascular function. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015, 42.10: 1562 - 1573. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00259 - 015 - 3087 - 5> [accesat la 26.02.2020].
24. Barbaro G, Piedimonte A, Podagrosi M, Mercurio R, Mosca A, Avanzo MD, et al. Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2016 Jun 1;21(2):269 - 76. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s40519 - 015 - 0221 - 0> [accesat la 26.02.2020].
25. Baroncini LA, Sylvestre Lde C, Pecoits Filho R. Assessment of intima - media thickness in healthy children aged 1– 15 years. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2016, 106.4: 327 - 332. Disponibil la: <https://doi.org/10.5935/abc.20160030> [accesat la 26.02.2020].
26. Becerra - Tomás N, Babio N, Martínez - González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Replacing red meat and processed red meat for white meat, fish, legumes or eggs is associated

- with lower risk of incidence of metabolic syndrome. *Clinical nutrition*. 2016 Dec 1;35(6):1442 - 9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.017> [accesat la 26.02.2020].
27. Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesauro M, Di Fede G, Cusumano G, et al. “The Linosa Study”: epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19:455–61. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.11.002> [accesat la 26.02.2020].
 28. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013; 101: e18 - 28. Disponibil la: <https://doi.org/10.5935/abc.20130138> [accesat la 26.02.2020].
 29. Berz JPB, Singer MR, Guo X, Daniels SR, Moore LL. Use of a DASH Food Group Score to Predict Excess Weight Gain in Adolescent Girls in the National Growth and Health Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2011;165(6):540–546. doi:10.1001/archpediatrics.2011.71.
 30. Blesso CN, Andersen CJ, Barona J, Volek JS, Fernandez ML. Whole egg consumption improves lipoprotein profiles and insulin sensitivity to a greater extent than yolk - free egg substitute in individuals with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2013, 62, 400–410. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.014> [accesat la 26.02.2020].
 31. Böhm B, Hartmann K, Bauer CP, Oberhoffer R. Early prevention of subclinical atherosclerosis in healthy and obese children—Establishment of standard values for carotid intima - media thickness in children. *Ultraschall in der Medizin - European Journal of Ultrasound*. 2010, 31(S 01), V13_01. DOI: 10.1055/s - 0030 - 1266831 [accesat la 26.02.2020].
 32. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima - media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;206:458–63. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.016> [accesat la 26.02.2020].
 33. Bornachea O, Vea A, Llorente - Cortes V. Interplay between epicardial adipose tissue, metabolic and cardiovascular diseases. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)*. 2018 Sep 1;30(5):230 - 9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.artere.2018.09.001> [accesat la 26.02.2020].
 34. Börnhorst C, Hense S, Ahrens W, Hebestreit A, Reisch L, Barba G, et al. From sleep duration to childhood obesity—what are the pathways? *European Journal of Pediatrics*. 2012;171(7):1029–38. Disponibil la : <https://doi.org/10.1007/s00431 - 011 - 1670 - 8> [accesat la 26.02.2020].
 35. Bostanci BK, Civilibal M, Eelevli M, Duru NS. Ambulatory blood pressure monitoring and cardiac hypertrophy in children with metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2012 Oct 1;27(10):1929 - 35. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00467 - 012 - 2187 - 8> [accesat la 26.02.2020].
 36. Botella - Carretero JI, Alvarez - Blasco F, Villafruela JJ, Balsa JA, Vázquez C, Escobar - Morreale HF. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clinical Nutrition*. 2007 Oct 1;26(5):573 - 80. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.05.009> [accesat la 26.02.2020].
 37. Brady TM, Schneider MF, Flynn JT, Cox C, Samuels J, Saland J, White CT, et al. Carotid intima-media thickness in children with CKD: Results from the CKiD study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2012, 7.12: 1930 - 1937. Disponibil la: <https://doi.org/10.2215/CJN.03130312> [accesat la 26.02.2020].
 38. Brage S, Wedderkopp N, Ekelund U, Franks PW, Wareham NJ, Andersen LB, et al. Features of the metabolic syndrome are associated with objectively measured physical activity and fitness in Danish children: the European Youth Heart Study (EYHS). *Diabetes Care*.

- 2004;27:2141–8. Disponibil la: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.9.2141> [accesat la 26.02.2020].
39. Brzósko S, Łebkowska U, Małyszko J, Hryszko T, Pawlak K, Myśliwiec M. Correlation between carotid intima–media thickness and hematocrit and hemoglobin values in renal transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2001 Oct;15(5):349 - 53. Disponibil la: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0012.2001.150508.x> [accesat la 26.02.2020].
 40. Bunea M, Panaitescu E, Scheau C, Ciornei C, Papacocea RI, Bădarău AI et al. Prevalența criteriilor sindromului metabolic într - un grup populational român. *Internal Medicine/Medicina Interna*, 2013, 10.5. Disponibil pe <http://www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=810>. [accesat la 27.02.2020]
 41. Burroughs Peña M, Swett K, Schneiderman N, Spevack DM, Ponce SG, Talavera GA, et al. Cardiac structure and function with and without metabolic syndrome: the Echocardiographic Study of Latinos (Echo - SOL). *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2018;6:e000484. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000484> [accesat la 26.02.2020].
 42. Cabrera Rego JO, Gandarilla Sarmientos JC, Del Musto Mesa A, Valiente Mustelier J. Association Between Epicardial Fat, HOMA - IR and Carotid Intima - media Thickness. *Argentine Journal of Cardiology*. 2012; 80(3); 222–229 Disponibil la: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/2757.pdf> [accesat la 08.03.2020].
 43. Cabrera - Rego JO, Iacobellis G, Castillo - Herrera JA, Valiente - Mustelier J, Gandarilla - Sarmientos JC, Marín - Juliá SM, et al. Epicardial fat thickness correlates with carotid intima - media thickness, arterial stiffness, and cardiac geometry in children and adolescents. *Pediatric cardiology*. 2014 Mar 1;35(3):450 - 6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0799-9> [accesat la 26.02.2020].
 44. Căldăraru M., Siliște R., Isacoff D. Factori predictivi pentru fibrilația atrială la pacienții cu sindrom metabolic. *Internal Medicine / Medicina Interna*. 2015, Vol. 12 Issue 6, p7 - 18. 12p. Disponibil pe <https://library.dctabudhabi.ae/eds/detail?db=asn&an=112808632>. [accesat la 27.02.2020].
 45. Calik M, Ozkan HY, Ethemoglu O, Koca B, Kazanasmaz H, Karacan N, Dokumaci DS. The measurement of both carotid intima - media thickness and epicardial adipose tissue thickness in children with epilepsy receiving antiepileptic drug therapy. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Aug 31;85:110 - 4. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.042> [accesat la 26.02.2020].
 46. Cespedes EM, Rifas - shiman SL, Redline S, Gillman MW. Longitudinal Associations of Sleep Curtailment with Metabolic Risk in Mid - Childhood. *Obesity*. 2014;22(12):2586–92. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/oby.20894> [accesat la 26.02.2020].
 47. Chechi K, Blanchard PG, Mathieu P, Deshaies Y, Richard D. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDLcholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2013 Sep 1;167(5):2264 - 70. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.008> [accesat la 26.02.2020].
 48. Chen GC, Szeto IM, Chen LH, Han SF, Li YJ, Van Hekezen R, et al. Dairy products consumption and metabolic syndrome in adults: systematic review and meta - analysis of observational studies. *Scientific reports*. *Nature Publishing Group*. 2015 Sep 29;5:14606. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/srep14606> [accesat la 26.02.2020].
 49. Chung S, Lee Y, Lee S, Choi K. Breakfast skipping and breakfast type are associated with daily nutrient intakes and metabolic syndrome in Korean adults. *Nutrition research and practice*. 2015;9(3):288–95. Disponibil la: <https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.3.288> [accesat la 26.02.2020].
 50. Civilibal M, Duru NS, Elevli M. Subclinical atherosclerosis and ambulatory blood pressure in children with metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2014 Nov 1;29(11):2197 - 204. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2836-1> [accesat la 26.02.2020].

51. Cojocari S. Implicări clinico - genetice la copiii hipertensivi cu dereglări metabolice supraponderali și obezi. Disponibil la: http://www.cnaa.md/files/theses/2016/23994/svetlana_cojocaru_thesis.pdf [accesat la 27.02.2020].
52. Coltuc RV.; Stoica V. Metabolic Syndrome - Cardiovascular and Metabolic, Complex, Difficult to Quantify Risk Factor. *Modern Medicine*, 2016, 23.1. Disponibil la: <https://pdfs.semanticscholar.org/4d40/e30521100cb450ad586eca10f24fded14325.pdf> [accesat la 27.02.2020]
53. [Correct IT – learning materials for face to face blended - obesity prevention and healthy lifestyle training course](https://correct-it.eu/wp-content/uploads/2018/05/RO-IO1-CORRECT-IT.pdf). Disponibil pe <https://correct-it.eu/wp-content/uploads/2018/05/RO-IO1-CORRECT-IT.pdf>. [accesat la 27.02.2020]
54. Cuspidi C, Sala C, Provenzano F, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, et al. Metabolic syndrome and subclinical carotid damage: a meta - analysis from population - based studies. *Journal of hypertension*. 2018 Jan 1;36(1):23 - 30. Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001575> [accesat la 26.02.2020].
55. Dalla R, Ehringer - schetitska D, Fritsch P, Jokinen E. Intima media thickness measurement in children : A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):380–7. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029> [accesat la 26.02.2020].
56. DeBoer MD, Gurka MJ. Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: considerations for practitioners. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2017, 10: 65. Disponibil la: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S101624> [accesat la 26.02.2020].
57. DeBoer MD, Gurka MJ. Racial/ethnic and sex differences in the relationship between uric acid and metabolic syndrome in adolescents: an analysis of National Health and Nutrition Survey 1999 - 2006. *Metabolism*. 2012, 61.4: 554 - 561. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.09.003> [accesat la 26.02.2020].
58. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *International journal of obesity*. 2015;39(4):633–41. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.13> [accesat la 26.02.2020].
59. Dhingra R, Pencina MJ, Wang TJ, Nam B, Benjamin EJ, Levy D, et al. Electrocardiographic QRS duration and the risk of congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2006;47(5):861–7. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000217141.20163.23> [accesat la 26.02.2020].
60. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, Meigs JB, et al. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle - aged adults in the community. *Circulation*. 2007, 116, 480–488. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689935> [accesat la 26.02.2020].
61. Dobson LE, Fairbairn TA, Musa TA, Uddin A, Mundie CA, Swoboda PP, et al. Sex - related differences in left ventricular remodeling in severe aortic stenosis and reverse remodeling after aortic valve replacement: A cardiovascular magnetic resonance study. *American Heart Journal*. 2016;175:101 - 111. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.02.010> [accesat la 26.02.2020].
62. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al. Carotid artery intima - media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013 Sep;62(3):550 - 6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297> [accesat la 26.02.2020].
63. Ebong IA, Bertoni AG, Soliman EZ, Guo M, Sibley CT, Chen YD, et al. Electrocardiographic abnormalities associated with the metabolic syndrome and its components: the multi - ethnic study of atherosclerosis. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2012;10(2):92–7. Disponibil la: <https://doi.org/10.1089/met.2011.0090> [accesat la 26.02.2020].

64. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010;28:2–8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-8> [accesat la 26.02.2020].
65. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovascular Diabetology*. 2008;5:7–17. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-7-17> [accesat la 26.02.2020].
66. El - Masry SA, El Gamal HA, Al - Tohamy M, Nada A, Abdelrahman AH, Metkees MK, et al. ‘Infectobesity’ in egyptian adolescent women and its relations to carotid intima–media thickness. *Journal of The Arab Society for Medical Research*. 2018 Jul 1;13(2):79. Disponibil la: <http://www.new.asmr.eg.net/text.asp?2018/13/2/79/248983> [accesat la 27.02.2020].
67. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria EE, Lazaretti A, Mattiello R. Ultrasound evaluation of carotid intima - media thickness in children. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2015; 22:1141–1147. Disponibil la: <https://doi.org/10.5551/jat.29280> [accesat la 27.02.2020].
68. Eren E, Koca B, Ture M, Guzel B. Epicardial adiposity in children with obesity and metabolic syndrome. *Iranian journal of pediatrics*. 2014 Aug;24(4):411 - 417.
69. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(3):211 - 7. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2008.05.002> [accesat la 27.02.2020].
70. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatolian journal of cardiology*. 2015 May;15(5):416. Disponibil la: <https://doi.org/10.5152/akd.2015.5991> [accesat la 27.02.2020].
71. Esanu V, Esanu V, Gavriiliuc N, et al. Association of metabolic syndrome and hypertension with left ventricular geometry in children. În: *Abstract Book. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor*. MedEspera, May 3 - 5, 2018, pp.48.
72. Esanu V, Palii I, Caraman A, et al. Cardiac remodeling and correlation between anthropometric parameters and epicardial adipose tissue in children with metabolic syndrome. În: *The Moldovan Medical Journal. The IVth Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation*, Chisinau, May 31 - June 2, 2018, pag. 68.
73. Eșanu V, Palii I, Gavriiliuc N, et al. Interferența dintre aortopatiile congenitale și sindromul metabolic la copil. Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie. În: *Volum de prezentări, postere, rezumate*. București, România, 2018, p. 120.
74. Eșanu V, Palii I, Gavriiliuc N. Association of metabolic syndrome with congenital aortopathy in the child. Case raport. În: *Romanian Journal of pediatric cardiology*. Volume 1, Issue 1. Iași, România, mai, 2018, pag. 15 - 17.
75. Eșanu V, Palii I, Revenco N, et al. Sindromul metabolic la copii. Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie. În: *Volum de prezentări, postere, rezumate*. București, 2016, p. 101.
76. Eșanu V, Palii I, Revenco N, Pîrțu L, et al. Aterogeneza subclinică la copii cu sindrom metabolic. Conferința Națională de Pediatrie cu participare internațională ”Probleme și căi de soluționare în asistența medicală copiilor”. În: *Volum de prezentări și rezumate*. Chișinău, 2016, p. 23 - 24. ISBN 978 - 9975 - 4464 - 5 - 7.
77. Eșanu V, Palii I. Sindromul metabolic la copii: impactul asupra funcției și morfologiei cardiace. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017; 2 (54): 304 - 310. ISSN 1857 - 0011. Categoria B.
78. Eșanu V, Palii I., Revenco N., et al. Țesutul adipos epicardic la copiii obezi cu sindrom metabolic, pre - sindrom metabolic, obezi metabolic sănătoși. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2018; 4 (80): 85. ISSN 1810 - 5289. Categoria B.

79. Eșanu V, Revenco N, Paliu I., Comportamentul alimentar și activitatea fizică la copiii cu sindrom metabolic. În: *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, 2017; 1(73): 81 - 84. ISSN 1810 - 5289. Categoria B.
80. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension - 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2013; 31: 1925 - 38.
81. Farias CR, Medeiros CC, Souza DR, Costa IF, Simões MO, Carvalho DF. Persistent metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease in children and adolescents. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2018 May;71(3):1013 - 21. Disponibil la: <https://doi.org/10.1590/0034 - 7167 - 2016 - 0564> [accesat la 27.02.2020].
82. Fenwick PH, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Royall D, Brauer P, Tremblay A, et al. Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019; 59(13), 2028 - 2039. Disponibil la: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1437022> [accesat la 08.03.2020].
83. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB: Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African - American, European - American and Mexican - American children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 2004, 145:439 - 44. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044> [accesat la 26.02.2020].
84. Ferris WF, Crowther NJ. Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. *South African Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2016, 13.2: 81 - 87. Disponibil la: <https://hdl.handle.net/10520/EJC198726> [accesat la 26.02.2020].
85. Flegal Katherine M, Ioannidis John PA. A meta - analysis but not a systematic review: an evaluation of the Global BMI Mortality Collaboration. *Journal of clinical epidemiology*, 2017, 88: 21 - 29. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.007> [accesat la 03.03.2020].
86. Florescu R. Sindromul metabolic, „bomba cu ceas” care afectează 25 la sută din populația lumii. De ce nu este diagnosticat în România. Disponibil pe https://adevarul.ro/locale/cluj - napoca/sindromul - metabolic - - bomba - ceas - afecteaza - 25 - suta - populatia - lumii - nu - diagnosticat - romania - 1_583ae6815ab6550cb8e6049f/index.pdf. [accesat la 27.02.2020]
87. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima - media thickness: The Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity*. (Lond) 2008;32:749–756. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803798> [accesat la 27.02.2020].
88. Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour - Meyer A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat?. *Comprehensive Physiology*. 2017;7(3). Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/cphy.c160034> [accesat la 27.02.2020].
89. Gaborit B, Venteclef N, Ancel P, Pelloux V, Gariboldi V, Leprince P, et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri - atrial, peri - ventricular, or peri - coronary location. *Cardiovascular Research*. 2015;108(1):62 - 73. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv208> [accesat la 27.02.2020].
90. Gao Y, Xie X, Cianflone K, Lapointe M, Guan J, Bujaer GWB, et al. Ethnic differences in acylation stimulating protein (ASP) in Xinjiang Uygur autonomous region, China. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015; 8:2823–2830.
91. Gavriliuc S. Estimarea impactului polimorfismelor mononucleotidice asupra factorilor antropometrici de risc cardiovascular și spectrului lipidic la tineri. Disponibil la: http://www.cnaa.md/files/theses/2019/54432/svetlana_gavriliuc_thesis.pdf [accesat la 27.02.2020].
92. Gazolla FM, Neves Bordallo MA, Madeira IR, de Miranda Carvalho CN, Monteiro AMV, Rodrigues NCP et al. Association between cardiovascular risk factors and carotid intima - media thickness in prepubertal Brazilian children. *Journal of Pediatric Endocrinology and*

- Metabolism*. 2015;28(5–6):579–587. Disponibil la: <https://doi.org/10.1515/jpem - 2014 - 0116> [accesat la 27.02.2020].
93. Ge W, Parvez F, Wu F, Islam T, Ahmed A, Shaheen I, et al. Association between anthropometric measures of obesity and subclinical atherosclerosis in Bangladesh. *Atherosclerosis*. 2014; 232:234–241. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.035> [accesat la 27.02.2020].
 94. Genel S, Aurelia C, Donca V, Emanuela F. Journal of Diabetes and Metabolism Is the Non - Alcoholic Fatty Liver Disease Part of Metabolic Syndrome? *Journal of Diabetes and Metabolism*. 2015;6(4):6–8. doi:10.4172/2155 - 6156.1000526. [accesat la 27.02.2020].
 95. Genoni G, Menegon V, Secco GG, Sonzini M, Martelli M, Castagno M, et al. Insulin resistance, serum uric acid and metabolic syndrome are linked to cardiovascular dysfunction in pediatric obesity. *International journal of cardiology*. 2017 Dec 15;249:366 - 71. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.09.031> [accesat la 27.02.2020].
 96. Gligor IR. Biomolecule adipocitare – legătura între diabet zaharat, obezitate și boli cardiovasculare. Disponibil la: https://www.uvvg.ro/site/docs/studii/doctorat/medicina_rezumate/rezumat_Gligor_Ramona.pdf. [accesat la 27.02.2020].
 97. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak DR, Isenovic E. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Current vascular pharmacology*. 2017 Jan 1;15(1):30 - 9. DOI: 10.2174/1570161114666161007164510 [accesat la 27.02.2020].
 98. Gooty VD, Sinaiko AR, Ryder JR, Dengel DR, Jacobs Jr DR, Steinberger J. Association Between Carotid Intima Media Thickness, Age, and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2018 Apr 1;16(3):122 - 6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1089/met.2017.0149> [accesat la 27.02.2020].
 99. Gori M, Lam CSP, Gupta DK, Santos ABS, Cheng S, Shah AM et al. Sex - specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(5):535 - 542. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/ejhf.67> [accesat la 27.02.2020].
 100. Grib L. *Sindromul metabolic: considerații patogenetice, clinice și diagnostice*. Chișinău. Tipografia Centrală; 2010.
 101. Groppa S., Ciobanu N., Efremova D. Studiul sindromului metabolic în populația unei comunități rurale din Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2016; 3(53): 146 - 150. ISSN 1857 - 0011. Categoria B.
 102. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato, KA., Eckel, RH., Franklin, BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735 - 52. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404> [accesat la 27.02.2020].
 103. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *European journal of clinical investigation*. 2015 Nov;45(11):1209 - 17. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/eci.12519> [accesat la 27.02.2020].
 104. Guo X, Zheng L, Li Y, Yu S, Liu S, Zhou X, et al. Association between Sleep duration and hypertension among Chinese children and adolescents. *Clinical Cardiology*. 2011;34(12):774–81. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/clc.20976> [accesat la 27.02.2020].
 105. Gupta RK, Gupta R, Makar N, Chaudhary S, Bhatheja H, Pathak P. The association of left ventricular mass index with metabolic syndrome in comparison to hypertensive patients. *Journal of cardiovascular echography*. 2016 Apr;26(2):42 - 47. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.015> [accesat la 27.02.2020].
 106. Guzzetti E, Annabi M, Ong G, Zenses A, Dagenais F, Tastet L, et al. Impact of Metabolic Syndrome and/or Diabetes Mellitus on Left Ventricular Mass and Remodeling in Patients With Aortic Stenosis Before and After Aortic Valve Replacement. *The American journal of cardiology*. 2019 Jan 1;123(1):123 - 31. Disponibil la: <https://doi.org/10.4103/2211 - 4122.183748> [accesat la 27.02.2020].

107. Hemati Z, Mozafarian N, Heshmat R, Ahadi Z, Motlagh ME, Ziaodini H, et al. Association of sleep duration with metabolic syndrome and its components in children and adolescents; a propensity score - matched analysis: the CASPIAN - V study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2018 Dec;10(1):78. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0381-y> [accesat la 27.02.2020].
108. Heshmat R, Hemati Z, Qorbani M, Asl LN, Motlagh ME, Ziaodini H, et al. Metabolic syndrome and associated factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN - V study. *Journal of cardiovascular and thoracic research*. 2018;10(4):214. Disponibil la: <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.37> [accesat la 27.02.2020].
109. Hesse MB, Young G, Murray RD. Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016 Apr 1;29(4):451 - 8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0271> [accesat la 27.02.2020].
110. Higashiyama A, Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Watanabe M, Nakamura Y, et al. Prognostic value of q wave for cardiovascular death in a 19 - year prospective study of the Japanese general population. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2009;16(1):40–50. Disponibil la: <https://doi.org/10.5551/jat.E606> [accesat la 27.02.2020].
111. Hillebrand S, de Mutsert R, Christen T, Maan AC, Jukema JW, Lamb HJ, et al. Body fat, especially visceral fat, is associated with electrocardiographic measures of sympathetic activation. *Obesity*. 2014;22(6):1553–9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/oby.20709> [accesat la 27.02.2020].
112. Hjorth MF, Chaput J - P, Damsgaard CT, Dalskov S - M, Andersen R, Astrup A, et al. Low physical activity level and short sleep duration are associated with an increased cardio - metabolic risk profile: a longitudinal study in 8–11 year old Danish children. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104677. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104677> [accesat la 27.02.2020].
113. Holben DH, Taylor CA. Food Insecurity and Its Association With Central Obesity and Other Markers of Metabolic Syndrome Among Persons Aged 12 to 18 Years in the United States. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2015 Sep;115(9):536 - 543. DOI: 10.7556/jaoa.2015.111. [accesat la 27.02.2020].
114. Horta BL, Loret De Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*. 2015 Dec;104:30 - 7. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/apa.13133> [accesat la 27.02.2020].
115. Hung CL, Yun CH, Lai YH, Sung KT, Bezerra HG, Kuo JY, et al. An observational study of the association among interatrial adiposity by computed tomography measure, insulin resistance, and left atrial electromechanical disturbances in heart failure. *Medicine*. 2016 Jun;95(24). Disponibil la: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003912> [accesat la 27.02.2020].
116. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003 Nov 1;88(11):5163 - 8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030698> [accesat la 27.02.2020].
117. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity*. 2008 Apr;16(4):887 - 92. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.6> [accesat la 28.02.2020].
118. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015 Jun;11(6):363. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.58> [accesat la 28.02.2020].
119. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, De Michele M, Iannuzzo G, Chiariello G, et al. Carotid artery wall hypertrophy in children with metabolic syndrome. *Journal of Human*

- Hypertension. 2008;22:83–88. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002289> [accesat la 28.02.2020].
120. Ioannidis JP, Gwinn M, Little J, Higgins JP, Bernstein JL, Boffetta P, et al. A road map for efficient and reliable human genome epidemiology. *Nature Genetics*. 2006; 38(1), 3 - 5. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/ng0106> - 3 [accesat la 03.03.2020].
 121. Izadi V, Kelishadi R, Qorbani M, Esmailmotlagh M, Taslimi M, Heshmat R, et al. Duration of breast - feeding and cardiovascular risk factors among Iranian children and adolescents : The CASPIAN III study. *Nutrition*. 2013;29(5):744–51. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.10.016> [accesat la 03.03.2020].
 122. Jalbout R El, Cloutier G, Cardinal MR, Henderson M, Lapierre C, Soulez G, et al. Carotid artery intima - media thickness measurement in children with normal and increased body mass index: a comparison of three techniques. *Pediatric radiology*. 2018;1073–9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00247> - 018 - 4144 - 6 [accesat la 26.02.2020].
 123. Jeevarethinam A, Venuraju S, Weymouth M, Atwal S, Lahiri A. Carotid intimal thickness and plaque predict prevalence and severity of coronary atherosclerosis: a pilot study. *Angiology* 2015;66:65–9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/0003319714522849> [accesat la 03.03.2020].
 124. Jiang X, Li X, Zhu C, Sun J, Tian L, Chen W, et al. The target cells of anthocyanins in metabolic syndrome. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019; 59(6), 921 - 946. Disponibil la: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1491022> [accesat la 03.03.2020].
 125. Jiang X, Liu X, Wu S, Zhang GQ, Peng M, Wu Y et al. Metabolic syndrome is associated with and predicted by resting heart rate: A cross - sectional and longitudinal study. *Heart*. 2015 Jan 1;101(1):44 - 49. Disponibil la: <https://doi.org/10.1136/heartjnl> - 2014 - 305685 [accesat la 03.03.2020].
 126. Jin Y, Chen Y, Tang Q, Xue M, Li W, Jiang J. Evaluation of carotid artery stiffness in obese children using ultrasound radiofrequency data technology. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013; 32(1), 105 - 113. Disponibil la: <https://doi.org/10.7863/jum.2013.32.1.105> [accesat la 03.03.2020].
 127. Jwa SC, Fujiwara T, Kondo N. Latent protective effects of breastfeeding on late childhood overweight and obesity: A nationwide prospective study. *Obesity*. 2014; 22.6: 1527. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/oby.20735> [accesat la 03.03.2020].
 128. Kaikkonen JE, Mikkilä V, Magnussen CG, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Does childhood nutrition influence adult cardiovascular disease risk?— Insights from the Young Finns Study. *Annals of Medicine*. 2013;45.2:120–128. Disponibil la: <https://doi.org/10.3109/07853890.2012.671537> [accesat la 03.03.2020].
 129. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9:48. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1741> - 7015 - 9 - 48 [accesat la 03.03.2020].
 130. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *International journal of hypertension* 2011; 2011:495349. Disponibil la: <https://doi.org/10.4061/2011/495349> [accesat la 03.03.2020].
 131. Katsa ME, Ioannidis A, Zyga S, Tsironi M, Koutsovitis P, Chatzipanagiotou S, et. al. The Effect of Nutrition and Sleep Habits on Predisposition for Metabolic Syndrome in Greek Children. *Journal of pediatric nursing*. 2018 May 1;40:e2 - 8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.01.012> [accesat la 03.03.2020].
 132. Kaur J. Assessment and Screening of the Risk Factors in Metabolic Syndrome. *Medical Sciences*. 2014; 2(3):140 - 152. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/medsci2030140> [accesat la 03.03.2020].
 133. Kayoung Lee. Comparison of Body Mass Index Percentiles to Detect Metabolic Syndrome Using the Korean, United States Centers for Disease Control and Prevention, and World Health Organization References in Korean Children Aged 10–16 Years. *Metabolic syndrome*

- and related disorders.* 2019, 17.4: 210 - 216. Disponibil la: <https://doi.org/10.1089/met.2018.0126> [accesat la 08.03.2020].
134. Kelishadi R, Heshmat R, Mansourian M, Motlagh ME, Ziaodini H, Taheri M, et. al. Association of dietary patterns with continuous metabolic syndrome in children and adolescents; a nationwide propensity score - matched analysis: the CASPIAN - V study. *Diabetology & metabolic syndrome.* 2018 Dec;10(1):52. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0352-3> [accesat la 03.03.2020].
 135. Kelli HM, Kassas I, Lattouf OM. Cardio Metabolic Syndrome: A Global Epidemic. *J Diabetes Metab* 6: 513. Disponibil la: Kelli et al., *Journal Diabetes Metabolism.* 2015, 6:3 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.1000513> [accesat la 03.03.2020].
 136. Kelly AS, Steinberger J, Jacobs DR, Hong CP, Moran A, et al. Predicting cardiovascular risk in young adulthood from metabolic syndrome, its component risk factors, and a cluster score in childhood. *International Journal of Pediatric Obesity.* 2011;6:283–9. Disponibil la: <https://doi.org/10.3109/17477166.2010.528765> [accesat la 03.03.2020].
 137. Khoshhali M, Heshmat R, Esmail Motlagh M, Ziaodini H, Hadian M, Aminaei T, et. al. Comparing the validity of continuous metabolic syndrome risk scores for predicting pediatric metabolic syndrome: the CASPIAN - V study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2019 32(4), pp. 383 - 389. Disponibil la: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0384>. [accesat la 05.03.2020].
 138. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age - specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2009 Jun 1;22(6):709 - 14. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2009.03.003> [accesat la 28.02.2020].
 139. Kim D, Kim J. Dairy consumption is associated with a lower incidence of the metabolic syndrome in middle - aged and older Korean adults: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *British Journal of Nutrition.* 2017 Jan;117(1):148 - 60. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S000711451600444X>. [accesat la 05.03.2020].
 140. Kim OY, Kwak SY, Kim B, Kim YS, Kim HY, Shin MJ. Selected food consumption mediates the association between education level and metabolic syndrome in Korean adults. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2017, 70, 122–131. Disponibil la: <https://doi.org/10.1159/000470853> [accesat la 05.03.2020].
 141. Kim Y, Je Y. Dairy consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2016 Apr;33(4):428 - 40. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/dme.12970> [accesat la 28.02.2020].
 142. Kim Y, Je Y. Meat consumption and risk of metabolic syndrome: Results from the Korean population and a meta - analysis of observational studies. *Nutrients.* 2018 Apr;10(4):390. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/nu10040390> [accesat la 28.02.2020].
 143. Kong AP, Wing Y - K, Choi KC, Gary Li, Ronald KoTC, Peter MaC, et al. Association of sleep duration with obesity and lipid profile in children and adolescents. *Sleep Medicine.* 2011;12(7):659–65. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.015> [accesat la 28.02.2020].
 144. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs Jr DR, et. al. Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: the International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Journal of the American Heart Association.* 2017 Aug 16;6(8):e005632. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.00563> [accesat la 28.02.2020].
 145. Kupfer R, Larrúbia MR, Bussade I, Pereira JRD, Lima GAB, Epifanio MA et al. Predictors of subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima - media thickness in asymptomatic young women with type 1 diabetes mellitus. *Archives of endocrinology and metabolism,*

- 2017, 61.2: 115 - 121. Disponibil la: <https://doi.org/10.1590/2359 - 3997000000255> [accesat la 28.02.2020].
146. Kyu HH., Pinho C, Wagner JA, Brown JC, Bertozzi - Villa A, Charlson FJ, et al. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the global burden of disease 2013 study. *JAMA pediatrics*. 2016; 170(3), 267 - 287. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4276 [accesat la 28.02.2020].
 147. La Carrubba S, Todaro MC, Zito C, Antonini - Canterin F, Monte IP, Caso P, et. al. Asymptomatic left ventricular dysfunction and metabolic syndrome: Results from an Italian multicenter study. *Journal of cardiovascular echography*. 2013; 23(4): 96 - 101. Disponibil la: <https://doi.org/10.4103/2211 - 4122.127410> [accesat la 28.02.2020].
 148. Laaban JP, Pascal - Sebaoun S, Bloch E, Orvoen - Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122:1133-1138. Disponibil la: <https://doi.org/10.1378/chest.122.4.1133> [accesat la 28.02.2020].
 149. Lai YH, Hou CJY, Yun CH, Sung KT, Su CH, Wu TH, et al. The association among MDCT - derived three - dimensional visceral adiposities on cardiac diastology and dyssynchrony in asymptomatic population. *BMC cardiovascular disorders*, 2015, 15.1: 142. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12872 - 015 - 0136 - 8> [accesat la 28.02.2020].
 150. Lai YH, Yun CH, Su CH, Yang FS, Yeh HI, Hou CJ, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Research and Practice*. 2016;3(1):5 - 15. Disponibil la: <https://doi.org/10.1530/ERP - 15 - 0031> [accesat la 28.02.2020].
 151. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et. al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle - aged men. *Jama*. 2002 Dec 4;288(21):2709 - 16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709 [accesat la 27.02.2020].
 152. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2011; 13: 18 - 28. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq121> [accesat la 05.03.2020].
 153. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvver G. “Vascular age” is advanced in children with atherosclerosis - promoting risk factors. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3:8-14. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.880070> [accesat la 28.02.2020].
 154. Lee JA, Park HS. Relation between sleep duration, overweight, and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(1):65-71. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.06.004> [accesat la 28.02.2020].
 155. Lee M, Lee H, Kim J. Dairy food consumption is associated with a lower risk of the metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta - analysis. *British Journal of Nutrition*. 2018 Aug;120(4):373 - 84. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S0007114518001460> [accesat la 28.02.2020].
 156. Leite N, Radominski RB, Lopes WA, Milano GE, Petry ML, Oliveira TF, et al. LEITE, N., et al. Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2009, 13.1: 73 - 81. Disponibil la: <https://doi.org/10.1590/S1413 - 35552009005000009> [accesat la 28.02.2020].
 157. Li NY, Zhang ZW, Wang SX, Chang P, Ding Q, Ma RX, et al. Features of left ventricular hypertrophy in patients with metabolic syndrome with or without comparable blood pressure: a meta - analysis. *Endocrine*. 2013; 43:548-563. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s12020 - 013 - 9883 - 4> [accesat la 28.02.2020].
 158. Li Y, Shah AJ, Soliman EZ. Effect of electrocardiographic P - wave axis on mortality. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(2):372-6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.050> [accesat la 28.02.2020].
 159. Liao Z, Peng MC, Yun CH, Lai YH, Po HL, Hou CJ, et. al. Relation of carotid artery diameter with cardiac geometry and mechanics in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal*

- of the American Heart Association. 2012;1(6), e003053. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003053> [accesat la 05.03.2020].
160. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circulation journal*. 2010, 74.2: 213 - 220. Disponibil la: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ - 09 - 0706> [accesat la 05.03.2020].
 161. Lin HF, Boden - Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia*. 2005;48:2006–12. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00125 - 005 - 1892 - 2> [accesat la 28.02.2020].
 162. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP., et al. Carotid intima - media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG - IMT collaborative project): a meta - analysis of individual participant data. *The Lancet*, 2012, 379(9831), 2053 - 2062. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140 - 6736\(12\)60441 - 3](https://doi.org/10.1016/S0140 - 6736(12)60441 - 3) [accesat la 28.02.2020].
 163. Luna - Luna M, Medina - Urrutia A, Vargas - Alarcon G, Coss - Roviroso F, Vargas - Barron J, Perez - Mendez O. Adipose tissue in metabolic syndrome: onset and progression of atherosclerosis. *Archives of medical research*. 2015 Jul 1;46(5):392 - 407. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.007> [accesat la 28.02.2020].
 164. LV Mass Z - Scores. <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/lv - mass - z - scores.html>
 165. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to Cardiometabolic risk factor clustering. *Pediatrics*. 2017 Aug 1;140(2):e20171603. Disponibil la: <https://doi.org/10.1542/peds.2017 - 1603> [accesat la 28.02.2020].
 166. Magnani JW, Lopez FL, Soliman EZ, Maclehose RF, Crow RS, Alonso A. P wave indices, obesity, and the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Obesity*. 2012;20(3):666–72. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2011.53/nature06264> [accesat la 28.02.2020].
 167. Magnussen CG, Cheriyan S, Sabin MA, Juonala M, Koskinen J, Thomson R, et al. Continuous and dichotomous metabolic syndrome definitions in youth predict adult type 2 diabetes and carotid artery intima media thickness: the cardiovascular risk in young finns study. *The Journal of Pediatrics*. 2016;171:97–103. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.093> [accesat la 28.02.2020].
 168. Magnussen CG, Koskinen J, Juonala M, Chen W, Srinivasan SR, Sabin MA et al. A diagnosis of the metabolic syndrome in youth that resolves by adult life is associated with a normalization of high carotid intima - media thickness and type 2 diabetes mellitus risk. The Bogalusa heart and cardiovascular risk in young finns studies. *Journal of the American College of Cardiology*; 2012;60:1631–9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.05.056> [accesat la 28.02.2020].
 169. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *European Heart Journal*. 2009;30(7):850 - 6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn573> [accesat la 28.02.2020].
 170. Mahmood D. A case report of the management of residual cardiovascular risk in a dyslipidaemic patient with metabolic syndrome. *Heart Research Open Journal*. 2015; 2(1): 35 - 38. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.17140/HROJ - 2 - 106> [accesat la 28.02.2020].
 171. Mancio J, Azevedo D, Fragao - Marques M, Falcao - Pires I, Leite - Moreira A, Lunet N, et al. Meta - Analysis of Relation of Epicardial Adipose Tissue Volume to Left Atrial Dilation and to Left Ventricular Hypertrophy and Functions. *The American journal of cardiology*; 2019, 123.3: 523 - 531. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.10.020> [accesat la 28.02.2020].
 172. Mancio J, Azevedo D, Saraiva F, Azevedo AI, Pires - Morais G, Leite - Moreira A, et al. Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery

- disease: a systematic review and meta - analysis. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(5):490 - 497). Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex314> [accesat la 28.02.2020].
173. Matute CM, Mora MC, Blanco DG, Menzo EL, Szomstein S, Rosenthal RJ. Metabolic Syndrome Remission after Bariatric Surgery: A Single Institution Experience. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018 Nov 1;14(11):S108. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.09.222> [accesat la 28.02.2020].
 174. McCrory C, Layte R. Breastfeeding and risk of overweight and obesity at nine - years of age. *Social science & medicine*, 2012, 75.2: 323 - 330. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.02.048> [accesat la 28.02.2020].
 175. McNaughton SA, Ball K, Mishra GD, Crawford DA. Dietary patterns of adolescents and risk of obesity and hypertension. *The Journal of Nutrition*. 2008;138(2):364–70. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/jn/138.2.364> [accesat la 28.02.2020].
 176. Melo X, Santa - Clara H, Santos DA, Pimenta NM, Pinto R, et al. Single and combined effects of body composition phenotypes on carotid intima - media thickness. *Pediatric Obesity* 2016;11:272–278. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12056> [accesat la 28.02.2020].
 177. Mihai A, Licăroiu D, Zetu C, Guja C, Culman M, Carniciu S, et al. Analiza factorială a sindromului metabolic la pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou diagnosticat. *Romanian Journal of Medical Practice*. 2014 Sep 1;9(3). Disponibil la: https://rjmp.com.ro/articles/2014.3/PM_Nr - 3_2014_Art - 10.pdf [accesat la 28.02.2020].
 178. Miñambres I, Sánchez - Hernández J, Sánchez - Quesada JL, Rodríguez J, de Leiva A, Pérez A. The association of hypovitaminosis d with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN endocrinology*. 2012, 691803. Disponibil la: <https://doi.org/10.5402/2012/691803> [accesat la 03.03.2020].
 179. Miri R, Sajjadih A, Parsamahjoob M, Hajibaratali B, Shekarchizadeh M, Kolahi AA, et al. Relationship between metabolic syndrome and angiographic severity of coronary artery disease. *ARYA atherosclerosis*. 2016 Sep;12(5):220.
 180. Mitsnefes MM. Understanding carotid artery intima - media thickness in childhood: Lessons from studies in children with renal transplants. *Pediatric Transplant*. 2008;12:377–380. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1399 - 3046.2007.00892.x> [accesat la 28.02.2020].
 181. Monteiro C, Cannon G, Levy RB, Claro R, Moubarac J, Martins P, et al. The Food System. The big issue. *World Nutrition*. 2012;3(12):527–69.
 182. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Qureshi MM, Buendia JR, Daniels SR. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating pattern and risk of elevated blood pressure in adolescent girls. *British Journal of Nutrition*. 2012;108:1678 - 85. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S000711451100715X> [accesat la 28.02.2020].
 183. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Daniels SR. Adolescent dietary intakes predict cardiometabolic risk clustering. *European Journal of Nutrition*. 2016;55(2):461–8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00394 - 015 - 0863 - 8> [accesat la 28.02.2020].
 184. Mutu C, Pereanu M. Ateroscleroza subclinică: concepte generale și metode de evaluare. *Acta Medica Transilvanica*. 2011 Sep 1;16(3). Disponibil la: <http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2011/Nr3 - ro/Mutu.pdf> [accesat la 28.02.2020].
 185. Nagy E, Jermendy AL, Merkely B, Maurovich - Horvat P. Clinical importance of epicardial adipose tissue. *Archives of medical science: AMS*. 2017 Jun;13(4):864. Disponibil la: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63259> [accesat la 28.02.2020].
 186. Narain A, Kwok CS, Mamas MA. Soft drink intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta - analysis. *The International Journal of Clinical Practice*. 2017, 71.2, e12927. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12927> [accesat la 28.02.2020].
 187. Nasreddine L, Tamim H, Itani L, Nasrallah MP, Isma'el H, Nakhoul NF, et al. A minimally processed dietary pattern is associated with lower odds of metabolic syndrome among Lebanese adults. *Public health nutrition*. 2018 Jan;21(1):160 - 71. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S1368980017002130> [accesat la 28.02.2020].

188. Ng ACT, Goo SY, Roche N, van der Geest RJ, Wang WYS. Epicardial Adipose Tissue Volume and Left Ventricular Myocardial Function Using 3 - Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32(12):1485 - 1492. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.06.009> [accesat la 28.02.2020].
189. Ngo A, Hassager C, Thyregod HGH, Sondergaard L, Olsen PS, Steinbruchel D, et al. Differences in left ventricular remodelling in patients with aortic stenosis treated with transcatheter aortic valve replacement with corevalve prostheses compared to surgery with porcine or bovine biological prostheses. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 2018, 19.1: 39 - 46. Disponibil la: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew321> [accesat la 28.02.2020].
190. Nicolini E, Martegani G, Maresca AM, Marchesi C, Dentali F, Lazzarini A, et al. Left ventricular remodeling in patients with metabolic syndrome : Influence of gender. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2013 Aug 1;23(8):771 - 5. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2012.04.009> [accesat la 28.02.2020].
191. Nyström PK, Carlsson AC, Leander K, de Faire U, Hellenius M - L, Gigante B. Obesity, Metabolic Syndrome and Risk of Atrial Fibrillation: A Swedish, Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0127111. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127111> [accesat la 28.02.2020].
192. Okosun IS, Lyn R, Davis - Smith M, Eriksen M, Seale P. Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. *Annals of Epidemiology*. 2010;20:843–51. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.08.001> [accesat la 28.02.2020].
193. Okyay K, Balcioglu A, Tavit Y, Tacoy G, Turkoglu S, Abacı A. A relationship between echocardiographic subepicardial adipose tissue and metabolic syndrome. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2008;24(6):577 - 83. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s10554 - 008 - 9295 - 3> [accesat la 28.02.2020].
194. Önal ZE, Soydan L, Öztürk HE, Sağ Ç, Gürbüz T, Nuhoglu Ç, et al. Carotid intima media thickness in obese children: is there an association with hyperlipidemia? *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016; 29:157–162. Disponibil la: <https://doi.org/10.1515/jpem - 2015 - 0221> [accesat la 28.02.2020].
195. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school - aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007 Sep;85(9):660 - 667. DOI: 10.2471/BLT.07.043497 [accesat la 28.02.2020].
196. Ortiz MS, Sapunar J. Estrés psicológico y síndrome metabólico. *Revista médica de Chile*. 2018 Nov;146(11):1278 - 85. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034 - 98872018001101278> [accesat la 28.02.2020].
197. Paliu I., Revenco N., Eșanu V., Eșanu V. Sindromul metabolic: criterii de diagnostic la copii și adolescenți. Conferința Națională cu participare Internațională “Actualități în pediatrie” consacrată celei de - a 70 - a aniversări a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. În: *Volum de prezentări, postere și rezumate*. Chișinău, 2015, p. 61 - 62.
198. Paliu I., Eșanu V. Sindromul metabolic la copii – încadrare diagnostică conform criteriilor IDF (International Diabetes Federation). Zilele anuale ale Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu –Rusescu”. În: *Volum de rezumate*. București, 2016, p. 18. ISBN: 978 - 973 - 0 - 23105 - 2.
199. Palombo CNT. Aconselhamento nutricional na atenção básica: conhecimentos e práticas de profissionais, estado nutricional e alimentação da criança antes e após capacitação. *Tese (Doutorado em Cuidado em Saúde) - Escola de Enfermagem, University of São Paulo, São Paulo*, 2016. Disponibil la: <https://doi.org/10.11606/T.7.2017.tde - 15092017 - 174209> [accesat la 28.02.2020].

200. Pandit D, Chiplonkar S, Khadilkar A, Kinare A, Khadilkar V. Efficacy of a continuous metabolic syndrome score in Indian children for detecting subclinical atherosclerotic risk. *International Journal of Obesity*. 2011;35:1318–24. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.138> [accesat la 28.02.2020].
201. Pandit D, Kinare A, Chiplonkar S, Khadilkar A, Khadilkar V. Carotid arterial stiffness in overweight and obese Indian children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011; 24: 97–102. Disponibil la: <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.086> [accesat la 06.03.2020].
202. Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World journal of diabetes*. 2016 Nov 15;7(19):483. Disponibil la: <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i19.483> <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.138> [accesat la 28.02.2020].
203. Park HE, Choi SY, Kim M. Association of epicardial fat with left ventricular diastolic function in subjects with metabolic syndrome: assessment using 2 - dimensional echocardiography. *BMC cardiovascular disorders*. 2014 Dec;14(1):3. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-3> [accesat la 28.02.2020].
204. Patel VB, Shah S, Verma S, Oudit GY. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart failure reviews*. 2017 Nov 1;22(6):889 - 902. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9644-1> [accesat la 28.02.2020].
205. Pearce KL, Clifton PM, Noakes M. Egg consumption as part of an energy - restricted high - protein diet improves blood lipid and blood glucose profiles in individuals with type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*. 2011, 105, 584–592. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S0007114510003983> [accesat la 28.02.2020].
206. Pediatric Echo LV Mass Calculator. <http://1-dot-lvmass-parameterz-hrd.appspot.com/> [accesat la 27.02.2020].
207. Peña MB, Swett K, Schneiderman N, Spevack DM, Ponce SG, Talavera GA, et al. Cardiac structure and function with and without metabolic syndrome: the Echocardiographic Study of Latinos (Echo - SOL). *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2018 Aug 1;6(1):e000484. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000484> [accesat la 28.02.2020].
208. Pereira MA. Sugar - Sweetened and Artificially - Sweetened Beverages in Relation to Obesity Risk. *Advances in Nutrition*. 2014, 5, 797–808. Disponibil la: <https://doi.org/10.3945/an.114.007062> [accesat la 28.02.2020].
209. Perrone - Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The role of metabolic syndrome in heart failure. *European heart journal*. 2015 Aug 4;36(39):2630 - 4. Disponibil la: <https://doi.org/10.2174/1570161115666170621075619> [accesat la 28.02.2020].
210. Pervanidou P, Chrousos GP. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism*. 2012 May 1;61(5):611 - 9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.005> [accesat la 28.02.2020].
211. Pibarot P, Borger MA. The left ventricular mass regression paradox following surgical valve replacement: A real phenomenon or a mathematical glitch? *Structural Heart*. 2017,1:1 - 2, 62 - 64. Disponibil la: <https://doi.org/10.1080/24748706.2017.1331482> [accesat la 28.02.2020].
212. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Cucurullo F, Iacobellis G. Meta - analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *The American journal of cardiology*. 2013 Jan 1;111(1):73 - 8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.08.044> [accesat la 28.02.2020].
213. Pollex R, Hanley A, Zinman B, Harris S, Khan H, Hegele R. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis*. 2006;184(1):121 - 129. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.024> [accesat la 28.02.2020].
214. Popa E, Traian MG, Bacusca A, Diaa A, Petrovanu R, Coman AE. Disfuncția endotelială - de la mecanisme moleculare la cuantificare și tratament în practica medicală. *Romanian Journal of Medical Practice*. 2014 Sep 1;9(3). Disponibil la: https://rjmp.com.ro/articles/2014.3/PM_Nr-3_2014_Art-1.pdf [accesat la 28.02.2020].

215. Popescu DV, Voinea L, Negrea MT. Nutritional imbalance—dominant consumption behaviour of young people from Romania. *Amfiteatru Economic Journal*. 2015;17(Special No. 9):1228 - 43. Disponibil la: https://www.amfiteatruconomic.ro/temp/Article_2470.pdf [accesat la 28.02.2020].
216. Predescu E; Şipoş R; Iftene F. Factori de risc pre, peri și postnatali asociați cu tulburările pervazive de dezvoltare. *Acta Medica Transilvanica*, 2011, 16.3. Disponibil la: <http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2011/Nr3 - ro/Predescu.pdf> [accesat la 03.03.2020].
217. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Reilly MP. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Jul;52(3):231 - 236. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.016. [accesat la 28.02.2020].
218. Rabkin SW. Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obesity Reviews*. 2007;8:253–261. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1467 - 789X.2006.00293.x> [accesat la 06.03.2020].
219. Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta - analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014 Feb 1;12(1):31 - 42. Disponibil la: <https://doi.org/10.1089/met.2013.0107> [accesat la 28.02.2020].
220. Raghuvveer G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91:1514S–1519S. Disponibil la: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28701D> [accesat la 28.02.2020].
221. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta - analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *Journal of human hypertension*. 2012 Jan;26(1):3. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.3> [accesat la 28.02.2020].
222. Ratto E, Viazzi F, Verzola D, , Bonibo B, Gonnella A, Parodi EL et al. Metabolic syndrome is associated with left ventricular dilatation in primary hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2015;6:1–6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.67> [accesat la 28.02.2020].
223. Rautaharju PM, Nelson JC, Kronmal RA, Zhang ZM, Robbins J, Gottdiener JS, et al. Usefulness of T - axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease (the Cardiovascular Health Study). *The American Journal of Cardiology*. 2001;88(2):118–23. 26. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0002 - 9149\(01\)01604 - 6](https://doi.org/10.1016/S0002 - 9149(01)01604 - 6) [accesat la 28.02.2020].
224. Revenco V, Grib L, Ochişor V, Dascal G, Mrocek A, Mrocek A, et al. Aspecte clinico - hemodinamice și modificări ale spectrului glucidic la pacienții cu sindrom metabolic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2008; 2(16), 120 - 126. ISSN 1857 - 0011. Categoria B.
225. Richelsen B, Richelsen B. Sugar - sweetened beverages and cardio - metabolic disease risks. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2013 Jul;16(4):478 - 484. DOI: 10.1097/mco.0b013e328361c53e. [accesat la 28.02.2020].
226. Richter A, Rabenberg M, Truthmann J, Heidemann C, Roosen J, Thiele S, et al. Associations between dietary patterns and biomarkers of nutrient status and cardiovascular risk factors among adolescents in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents in Germany (KiGGS). *BMC Nutrition*. 2017;3(1):4. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s40795 - 016 - 0123 - 1> [accesat la 28.02.2020].
227. Rinaldi AE, Gabriel GF, Moreto F, Corrente JE, McLellan KC, Burini RC. Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: a cross - sectional study. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2016 Dec;8(1):58. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s13098 - 016 - 0178 - 9> [accesat la 28.02.2020].

228. Rocha NP, Milagres LC, Longo GZ, Ribeiro AQ, de Novaes JF. Association between dietary pattern and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *Jornal de Pediatria*. 2017;93:214–22. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2017.02.015> [accesat la 28.02.2020].
229. Rodriguez - Colon SM, He F, Bixler EO, Fernandez - Mendoza J, Vgontzas AN, Calhoun S, et al. Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents is adversely associated with cardiac autonomic modulation—Penn State Children Cohort. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2015;64(5):626–32. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.01.018> [accesat la 28.02.2020].
230. Rodriguez - Hernandez H, Simental - Mendia LE, Rodriguez - Ramirez G, Reyes - Romero RA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors and markers of inflammation. *International Journal of Endocrinology*. 2013; 13: 150 - 159. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2013/678159> [accesat la 28.02.2020].
231. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Clinical perspective. *Circulation*. 2008;117(5), 605 - 613. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743062> [accesat la 06.03.2020].
232. Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaiya EV, Kolesova EP, Erina AM, Solntsev VN, et al. Subclinical target organ damage in subjects with different components of metabolic syndrome. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2018 Jul 4;40(5):421 - 6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1384488> [accesat la 28.02.2020].
233. Rubenfire M, Brook RD. HDL Cholesterol and Cardiovascular Outcomes: what is the evidence? *Current Cardiology Reports*. 2013;15(4):349. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s11886-013-0349-3> [accesat la 28.02.2020].
234. Rumińska M, Witkowska - Sędek E, Majcher A, et al. Carotid Intima - Media Thickness and Metabolic Syndrome Components in Obese Children and Adolescents. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1021:63 - 72. DOI: 10.1007/5584_2017_29. [accesat la 28.02.2020].
235. Russu G, Frasinariu OE, Trandafir L. Răsunetul cardiovascular al obezității la copil. *Romanian Journal of Pediatrics*. 2017, 66.1. Disponibil la http://view.publitas.com/amph/rjp_2017_1_ro_art-03/page/1. [accesat la 27.02.2020].
236. Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR Jr, Sinaiko AR, Kelly AS, Steinberger J. Relations among adiposity and insulin resistance with flow - mediated dilation, carotid intima - media thickness, and arterial stiffness in children. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 168:205–211. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.034> [accesat la 28.02.2020].
237. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*. 2018 Feb 1;20(2):12. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z> [accesat la 28.02.2020].
238. Samadi M, Zeinaly F, Mohammadi SG, Alipour M, Samani HA. The relationship between obesity and dietary patterns: review on evidence. *Journal of Clinical Excellence*. 2014;4:72–89.
239. Saneei P, Hashemipour M, Kelishadi R, Rajaei S, Esmailzadeh A. Effects of recommendations to follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet v. usual dietary advice on childhood metabolic syndrome: a randomised cross - over clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 2013;110:2250 - 9. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S0007114513001724> [accesat la 28.02.2020].
240. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist - to - height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *International Journal of Obesity*. 2000;24:1453–1458. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801401> [accesat la 28.02.2020].
241. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Health in Brazil 4 Chronic non - communicable diseases in Brazil : burden and current challenges.

- The Lancet*. 2011;6736(11):1–13. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9) [accesat la 28.02.2020].
242. Schusterova I, Leenen FH, Jurko A, Sabol F, Takacova J. Epicardial adipose tissue and cardiometabolic risk factors in overweight and obese children and adolescents. *Pediatric obesity*. 2014 Feb 1;9(1):63 - 70. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00134.x> [accesat la 28.02.2020].
 243. Scuteri A, Franco OH, Majiid A, Jolita B, Sergey B, Cheng HM, et al. The relationship between the metabolic syndrome and arterial wall thickness: A mosaic still to be interpreted. *Atherosclerosis*. 2016 Dec 1;255:11 - 6. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.032> [accesat la 28.02.2020].
 244. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *European journal of preventive cardiology*. 2015 Apr;22(4):486 - 91. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/2047487314525529> [accesat la 28.02.2020].
 245. Scuteri A, Morrell CH, Orrù M, Strait JB, Tarasov KB, Ferreli LA, et al. Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. *Hypertension*. 2014; 64: 1219 - 27. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04127> [accesat la 06.03.2020].
 246. Sedaia E. Sindromul metabolic: abordare contemporană a problemei. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017; 2(54): 109 - 113. ISSN 1857 - 0011. Categorie B.
 247. Shang X, Li Y, Liu A, Zhang Q, Hu X, Du S, et al. Dietary pattern and its association with the prevalence of obesity and related cardiometabolic risk factors among Chinese children. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43183. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043183> [accesat la 28.02.2020].
 248. Shi P, Goodson JM, Hartman M - L, Hasturk H, Yaskell T, Vargas J, et al. Continuous metabolic syndrome scores for children using salivary biomarkers. *PLoS One*. 2015;10:e0138979. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138979> [accesat la 28.02.2020].
 249. Shin S, Lee HW, Kim C, Lim J, Lee JK, Lee SA, Kang D. Egg consumption and risk of metabolic syndrome in Korean adults: results from the Health Examinees Study. *Nutrients*. 2017;9(7):687. Disponibil la: <https://doi.org/10.3390/nu9070687> [accesat la 28.02.2020].
 250. Shmilovich H, Dey D, Cheng VY, Rajani R, Nakazato R, Otaki Y, et al. Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome - based study. *The American Journal of Cardiology*. 2011;108(11):1680 - 5. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.07.031> [accesat la 28.02.2020].
 251. Silva LR, Cavaglieri C, Lopes WA, Pizzi J, Coelho - e - Silva MJ, Leite N. Endothelial wall thickness, cardiorespiratory fitness and inflammatory markers in obese and non - obese adolescents. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2014; 18:47–55. Disponibil la: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552012005000133> [accesat la 28.02.2020].
 252. Silveira LS, Buonani C, Monteiro PA, Mello Antunes BM, Freitas Júnior IF. Metabolic syndrome: criteria for diagnosing in children and adolescents. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*. 2013; 2(118), 2161 - 1017. DOI: 10.4172/2161 - 1017.1000118 [accesat la 28.02.2020].
 253. Sipila K, Koivisto T, Moilanen L, Nieminen T, Reunanen A, Jula A, et al. Metabolic syndrome and arterial stiffness: the Health 2000 Survey. *Metabolism* 2007; 56: 320–326. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.10.008> [accesat la 07.03.2020].
 254. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajic M, Dimitrijevic - Sreckovic V. siMS score: simple method for quantifying metabolic syndrome. *PloS one*. 2016 Jan 8;11(1):e0146143. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146143> [accesat la 28.02.2020].

255. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Despres JP, Ndumele CE, et al. The cardiometabolic health alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Sep 1;66(9):1050 - 67. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1328> [accesat la 28.02.2020].
256. Spinei L, Lozan O, Badan V. Biostatistica. Chișinău, 2009, 186 p. ISBN 978 - 9975 - 78 - 743 - 7. Disponibil la: http://public-health.md/uploads/docs/bibl_virtuala/Biostatistica_Spinei.pdf [accesat la 07.03.2020].
257. Spruyt K, Gozal D. The underlying interactome of childhood obesity: the potential role of sleep. *Child Obes*. 2012;8(1):38–42. Disponibil la: <https://doi.org/10.1089/chi.2011.0105> [accesat la 28.02.2020].
258. Stana BA, Bran G, Moraru D, Azoică A. Intervenții nutriționale precoce în dislipidemia la vârsta pediatrică și riscul pentru sindrom metabolic. *Pediatru. ro*. 2018 Jan 9. DOI: 10.26416/Pedi.48.4.2017.1370 [accesat la 07.03.2020].
259. Sun GZ, Li Y, Zhou XH, Guo XF, Zhang XG, Zheng LQ, et al. Association between obesity and ECG variables in children and adolescents: a cross - sectional study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;6(6):1455–62. Disponibil la: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1337> [accesat la 28.02.2020].
260. Tadic M, Ivanovic B, Celic V, Koca bay G. The impact of metabolic syndrome, recently diagnosed diabetes and hypertension on right ventricular remodeling. Is there difference between risk factors?. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014 Aug 1;36(5):295 - 301. Disponibil la: <https://doi.org/10.3109/10641963.2013.810235> [accesat la 28.02.2020].
261. Tadic MV, Ivanovic BA, Petrovic M, Celic V, Neskovic A. Gender influence on left ventricular structure and function in metabolic syndrome. Are women at greater risk?. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2013 Nov;41(9):538 - 45. Disponibil la: <https://doi.org/10.1002/jcu.22016> [accesat la 28.02.2020].
262. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, DallaTomba M, Mhagna Z, Troise G, et al. Impact of valve prosthesis - patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *The Annals Thoracic Surgery* 2005;79:505 - 510. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.04.042> [accesat la 28.02.2020].
263. Tavares LF, Fonseca SC, Rosa ML, Yokoo EM. Relationship between ultra - processed foods and metabolic syndrome in adolescents from a Brazilian Family Doctor Program. *Public health nutrition*. 2012 Jan;15(1):82 - 7. Disponibil la: <https://doi.org/10.1017/S1368980011001571> [accesat la 28.02.2020].
264. Taveras EM, Gillman MW, Peña MM, Redline S, Rifas - Shiman SL. Chronic sleep curtailment and adiposity. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):1013 - 1022. DOI: 10.1542/peds.2013 - 3065 [accesat la 28.02.2020].
265. Tekola - Ayele F, Doumatey AP, Shriner D, Bentley AR, Chen G, Zhou J, et al. Genome - wide association study identifies African - ancestry specific variants for metabolic syndrome. *Molecular genetics and metabolism*. 2015 Dec 1;116(4):305 - 13. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.10.008> [accesat la 28.02.2020].
266. Thaman RG, Arora GP. Metabolic Syndrome: Definition and Pathophysiology – the discussion goes on!. *Journal of Physiology and Pharmacology Advances*. 2013; 3(3): 48 - 56. DOI: 10.5455/jppa.20130317071355 [accesat la 28.02.2020].
267. Ticărau A. Evaluarea disfuncției endoteliale în comorbiditățile sindromului metabolic. Disponibil la: https://umfcd.ro/wp-content/uploads/2017/01/Scoala_Doctorala/Sustinere_Teza/in_curs_de_sustinere/ticarau_adriana/rezumat_teza.pdf. [accesat la 27.02.2020].
268. Ticărau A., Matei D. Rolul medicului de familie în disfuncția endotelială și comorbiditățile sindromului metabolic. *Romanian Journal of Medical Practice* . 2016, Vol. 11 Issue 1, p41 - 44. 4p. Disponibil pe https://rjmp.com.ro/articles/2016.1/PM_Nr - 1_2016_Art - 8.pdf. [accesat la 28.02.2020].

269. Timar R., Timar B., Degeratu D., Serafinceanu C., Oancea C. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of International Medical Research*. 2014;42(5):1131–1138. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/0300060514541829> [accesat la 28.02.2020].
270. Touboul PJ, Grobbee DE, Ruijter HD. Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues. *European journal of preventive cardiology*. 2012 Aug;19(2_suppl):18 - 24. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/2047487312448990> [accesat la 28.02.2020].
271. Turner KM, Keogh JB, Clifton PM. Dairy consumption and insulin sensitivity: a systematic review of short - and long - term intervention studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015 Jan 1;25(1):3 - 8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.07.013> [accesat la 28.02.2020].
272. Urbina EM, Kimball TR, McCoy CE, Khoury PR, Daniels SR Dolan LM. Youth with obesity and obesity - related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009;119:2913–2919. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830380> [accesat la 28.02.2020].
273. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Bogalusa Heart Study. Impact of multiple coronary risk factors on the intima - media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). *The American Journal of Cardiology*. 2002; 90: 953–958. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0002 - 9149\(02\)02660 - 7](https://doi.org/10.1016/S0002 - 9149(02)02660 - 7) [accesat la 07.03.2020].
274. Van der Berg JD, Stehouwer CD, Bosma H, van der Velde JH, Willems PJ, Savelberg HH, et al. Associations of total amount and patterns of sedentary behaviour with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: The Maastricht Study. *Diabetologia*, 2016, 59(4), 709 - 718. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00125 - 015 - 3861 - 8> [accesat la 28.02.2020].
275. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas - Sanchez C, Breidenassel C, González - Gross M, et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *European journal of pediatrics*. 2017 Feb 1;176(2):241 - 52. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s00431 - 016 - 2831 - 6> [accesat la 28.02.2020].
276. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Rooman RP, Van Gaal L, De Backer WA, et al. Sleep duration and metabolic dysregulation in overweight children and adolescents. *Archives of disease in childhood*. 2008, 93(1), 89 - 90. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.124768> [accesat la 07.03.2020].
277. Vijayakumar P, Wheelock KM, Kobes S, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC, et al. Secular changes in physical growth and obesity among southwestern American Indian children over four decades. *Pediatric Obesity*, 2018; 13:94–102. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/ijpo.12199> [accesat la 28.02.2020].
278. Vijayasarathi A, Goldberg SJ. Comparison of carotid intima - media thickness in pediatric patients with metabolic syndrome, heterozygous familial hyperlipidemia and normals. *Journal of Lipids*. 2014 ;2014:546863. DOI: 10.1155/2014/546863 [accesat la 28.02.2020].
279. Vukovic R, Milenkovic T, Stojan G, Vukovic A, Mitrovic K, Todorovic S, et al. Pediatric siMS score: A new, simple and accurate continuous metabolic syndrome score for everyday use in pediatrics. *PloS one*. 2017 Dec 6;12(12):e0189232. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189232> [accesat la 28.02.2020].
280. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clinical endocrinology*. 2009 Jun;70(6):876 - 82. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1365 - 2265.2008.03411.x> [accesat la 28.02.2020].
281. Wang S, Song K, Guo X, Xue H, Wang N, Chen J, et al. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community - based hypertensive patients among Han Chinese. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan*

- University of Medical Sciences*. 2015 Oct;20(10):963. Disponibil la: <https://doi.org/10.4103/1735-1995.172785> [accesat la 28.02.2020].
282. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it?. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013 Apr;1281(1):123 - 40. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/nyas.12030> [accesat la 28.02.2020].
 283. White DA, Oh Y, Willis EA. The Effect of Physical Activity Bout Patterns on Metabolic Syndrome Risk Factors in Youth: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *Journal of Physical Activity and Health*. 2019 Jan 1;16(1):12 - 21. Disponibil la: <https://doi.org/10.1123/jpah.2017-0693> [accesat la 29.02.2020].
 284. Whooten R, Kerem L, Stanley T. Physical activity in adolescents and children and relationship to metabolic health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2019 Feb 1;26(1):25 - 31. DOI: 10.1097/MED.0000000000000455 [accesat la 29.02.2020].
 285. Willis EA, Ptomey LT, Szabo - Reed AN, Honas JJ, Lee J, Washburn RA, et al. Length of moderate - to - vigorous physical activity bouts and cardio - metabolic risk factors in elementary school children. *Preventive medicine*. 2015 Apr 1;73:76 - 80. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.01.022> [accesat la 29.02.2020].
 286. Wisnieski L, Kerver J, Holzman C, Todem D, Margerison - Zilko C. Breastfeeding and risk of metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review. *Journal of Human Lactation*. 2018 Aug 1:0890334417737038. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/0890334417737038> [accesat la 29.02.2020].
 287. Wong CY, O'Moore - Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3081 - 7. Disponibil la: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F> [accesat la 29.02.2020].
 288. Woo HD, Shin A, Kim J. Dietary patterns of Korean adults and the prevalence of metabolic syndrome: a cross - sectional study. *PLoS One*. 2014 Nov 3;9(11):e111593. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111593> [accesat la 29.02.2020].
 289. Xia Y, Gu Y, Yu F, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. Association between dietary patterns and metabolic syndrome in Chinese adults: a propensity score - matched case - control study. *Scientific Reports*. 2016;6:347–8. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/srep34748> [accesat la 29.02.2020].
 290. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang G, Wang PP. The association between breastfeeding and childhood obesity: A meta - analysis. *BioMed Central Public Health*. 2014: 14, 1267. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1267> [accesat la 29.02.2020].
 291. Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal*. 2008;7:10. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-10> [accesat la 29.02.2020].
 292. Yi - Jing Sheen and Wayne Huey - Heng Sheu, “Metabolic Syndrome and Renal Injury,” *Cardiology Research and Practice*, vol. 2011, Article ID 567389, 13 pages, 2011. Disponibil la: <https://doi.org/10.4061/2011/567389> [accesat la 29.02.2020].
 293. Yin J, Quinn S, Dwyer T, Ponsonby A - L, Jones G. Maternal diet, breastfeeding and adolescent body composition: A 16 - year prospective study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012; 66, 1329 - 1334. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.122> [accesat la 29.02.2020].
 294. Yorgun H, Canpolat U, Aytemir K, Hazirolan T, Şahiner L, Kaya EB, et al. Association of epicardial and peri - atrial adiposity with the presence and severity of non - valvular atrial fibrillation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* . 2015;31(3):649 - 657. Disponibil la: <https://doi.org/10.1007/s10554-014-0579-5> [accesat la 29.02.2020].
 295. Yorgun H, Canpolat U, Hazirolan T, Ateş AH, Sunman H, Dural M, et al. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. *International journal of cardiology*, 2013, 165.2: 308 - 313. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.067> [accesat la 29.02.2020].

296. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007 Oct;8(5):299 - 306. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x> [accesat la 29.02.2020].
297. **Ешану В. Г.**, Палий И. И., Вуду Л. Ф., Ешану В. Ф., Гаврилюк Н. В., Пырцу Л. Я. Оценка тяжести метаболического синдрома и сердечное ремоделирование у детей с метаболическим синдромом. В: *Актуальные проблемы педиатрии, Сборник материалов конгресса (XX Конгресс XX Конгресс педиатров России педиатров России с международным участие)*. Москва, 16–18 февраля, 2018 г, с. 104.
298. **Ешану В.**, Палий И., Ешану В., Пырцу Л. Пищевое поведение и физическая активность у детей с метаболическим синдромом. В: *Международный научный медицинский журнал „MEDICUS”*. Волгоград, Россия, 2017, 3 (15), с. 68 - 71. ISSN 2409 - 563X.

ANEXE

Anexa 1. Chestionar statistic structurat de colectare a materialului primar

NR. DOSAR/PACIENT (cifră)

DIAGNOSTICUL CLINIC STABILIT _____

DATE GENERALE/EPIDEMIOLOGICE (IDENTIFICARE)

Numele Prenumele _____

Nr. fișei de observație (cifră)

Adresa, telefon _____

Data aflării în staționar (cifră)

1. **Vârsta** (ani, cifră)
2. **Sexul:** 1. Masculin, 2. Feminin
3. **Domiciliul:** 1. Urban, 2. Rural.
4. **Originea geografică:** 1.Nord, 2. Centru, 3. Sud.

SPECTRUL MANIFESTĂRILOR CLINICE LA INTERNARE

5. Dureri precordiale: 0. Nu, 1. Da.
6. Palpitații cardiace: 0. Nu, 1. Da.
7. Dispnee: 0. Nu, 1. Da.
8. Epistaxis în anamneză: 0. Nu, 1. Da.
9. Lipotemie: 0. Nu, 1. Da.
10. Cefalee: 0. Nu, 1. Da.
11. Vertij: 0. Nu, 1. Da.
12. Bufeuri de căldură: 0. Nu, 1. Da.
13. Oboseală: 0. Nu, 1. Da.
14. Adaos ponderal: 0. Nu, 1. Da.

EVOLUȚIA RETROSPECTIVĂ SARCINII:

15. Diabet zaharat pregestațional: 0. Nu, 1. Da.
16. Diabet zaharat gestațional: 0. Nu, 1. Da.
17. HTA: 0.Nu, 1. Până la sarcină, 2. Indusă de sarcină.
18. Infecții bacteriene: 0. Nu, 1. Da.
19. Infecții virale (episoade de IRA, gripei, alte viroze în primele 8 săptămâni): 0. Nu, 1. Da.
20. Utilizarea medicamentelor cu efect teratogen: 0. Nu, 1. Da.
21. Lucrul cu substanțe toxice: 0. Nu, 1. Da.
22. Consum de alcool: 0. Nu, 1. Da.
23. Fumat (pasiv/activ): 0. Nu, 1. Da.
24. Stres psihoemoțional: 0. Nu, 1. Da.
25. Carențe în regimul alimentar: 0. Nu, 1. Da.
26. Modalitatea de naștere: 1. Naturală, 2. Cezariană.
27. Vârsta gestațională (săptămâni) (cifră):
28. Greutatea la naștere (grame, cifră):
29. Alimentația în primele 6 luni: 1. Naturală, 2. Artificială, 3. Mixtă.
30. Vârsta inițierii diversificării: 1.< 6 luni, 2.6 luni, 3.> 6 luni.
31. Durata alimentației la sân (luni, cifră):
32. Vaccinoprofilaxia: 0.Nu, 1.Da, 2.Parțial.
33. Anamneza alergologică: 0.Nu, 1. Alimente, 2.Medicamente, 3. Altceva

ISTORIC FAMILIAL DE:

34. **Diabet zaharat:** 0. Nu, 1. Rude de gradul I, 2. Rude de gradul II, 3. Rude de gradul III, 4. Rude de gradul I+ rude de gradul II, 5. Rude de gradul II+ rude de gradul III, 6. Rude de gradul I+ rude de gradul III, 7. Rude de gradul I+ rude de gradul II+ rude de gradul III.

35. **Obezitate:** 0. Nu, 1. Rude de gradul I, 2. Rude de gradul II, 3. Rude de gradul III, 4. Rude de gradul I+ rude de gradul II, 5. Rude de gradul II+ rude de gradul III, 6. Rude de gradul I+ rude de gradul III, 7. Rude de gradul I+ rude de gradul II+ rude de gradul III.
36. **Patologia glandei tiroide:** 0. Nu, 1. Rude de gradul I, 2. Rude de gradul II, 3. Rude de gradul III, 4. Rude de gradul I+ rude de gradul II, 5. Rude de gradul II+ rude de gradul III, 6. Rude de gradul I+ rude de gradul III, 7. Rude de gradul I+ rude de gradul II+ rude de gradul III.
37. **Dislipidemii:** 0. Nu, 1. Rude de gradul I, 2. Rude de gradul II, 3. Rude de gradul III, 4. Rude de gradul I+ rude de gradul II, 5. Rude de gradul II+ rude de gradul III, 6. Rude de gradul I+ rude de gradul III, 7. Rude de gradul I+ rude de gradul II+ rude de gradul III.
38. **Patologie cerebro - vasculară:** 0. Nu, 1. Rude de gradul I, 2. Rude de gradul II, 3. Rude de gradul III, 4. Rude de gradul I+ rude de gradul II, 5. Rude de gradul II+ rude de gradul III, 6. Rude de gradul I+ rude de gradul III, 7. Rude de gradul I+ rude de gradul II+ rude de gradul III.
39. **HTA:** 0. Nu, 1. Rude de gradul I, 2. Rude de gradul II, 3. Rude de gradul III, 4. Rude de gradul I+ rude de gradul II, 5. Rude de gradul II+ rude de gradul III, 6. Rude de gradul I+ rude de gradul III, 7. Rude de gradul I+ rude de gradul II+ rude de gradul III.
40. **Infarct miocardic:** 0. Nu, 1. Rude de gradul I, 2. Rude de gradul II, 3. Rude de gradul III, 4. Rude de gradul I+ rude de gradul II, 5. Rude de gradul II+ rude de gradul III, 6. Rude de gradul I+ rude de gradul III, 7. Rude de gradul I+ rude de gradul II+ rude de gradul III.

ANCHETĂ ALIMENTARĂ:

41. **Numărul de mese pe zi (cifră):**
42. **Servire dejun:** 0. Nu, 1. Da.
43. **Servire prânz:** 0. Nu, 1. Da.
44. **Servire cină:** 0. Nu, 1. Da.
45. **În ce parte a zilei consumați o cantitate mai mare de produse alimentare:** 1. I parte, 2. II parte.
46. **Luați un guteu în prima jumătate a zilei:** 0. Nu, 1. Da.
47. **Luați un guteu în a doua jumătate a zilei:** 0. Nu, 1. Da.
48. **Vă alimentați la cantina din incinta școlii/liceului:** 0. Nu, 1. Da.
49. **Obișnuiți să mai mâncați după cină:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/săptămână 4. Zilnic.
50. **Consumați fructe și legume:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/săptămână 4. Zilnic.
51. **Consumați dulciuri:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/ săptămână 4. Zilnic.
52. **Consumați băuturi carbogazoase și sucuri:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/ săptămână 4. Zilnic.
53. **Consumați produse de tip fast food:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/săptămână 4. Zilnic.
54. **Consumați carne și produse din carne:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/ săptămână 4. Zilnic.
55. **Consumați lapte și produse lactate:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/săptămână 4. Zilnic.
56. **Consumați pește:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/ săptămână 4. Zilnic.
57. **Consumați cereale și derivate:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/săptămână 4. Zilnic.

ANCHETA ACTIVITĂȚII FIZICE:

58. **Practicați gimnastica de dimineață:** 0. Nu, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/săptămână, 3. 3 - 4 ori/săptămână 4. Zilnic.
59. **Frecvențați orele de educație fizică în cadrul școlii/liceului:** 0. Nu, 1. Da.

60. **Practicați activitate sportivă în afara orelor de educație fizică:** 0. Nu, 1. Da
61. **Practicați activitate sportivă regulată, în afară orelor de educație fizică:** 0. Nu, 1. Da.
62. **Când ați făcut ultima dată sport, în afara orelor de educație fizică:** 0. Niciodată, 1. Ieri/azi, 2. În urmă cu câteva zile, 3. În urmă cu aproximativ o lună, 4. Cu maximum 3 luni în urmă, 5. Cu câteva luni în urmă (>3 luni), 6. Acum câțiva ani.
63. **Câte ore pe zi petreceți în fața televizorului/ jocuri pe calculator (tabletă, mobil) (cifră)**
64. **Cât de des jucați jocuri pe calculator (tabletă, mobil):** 0. Niciodată, 1. Ocazional, 2. 1 - 2 ori/lună, 3. 1 - 2 ori/săptămână, 4. De 3 - 5 ori pe săptămână, 5. Zilnic.

STATUS ANTROPOMETRIC:

65. Talia (cm, cifră):
66. Greutatea (kg, cifră):
67. Valoarea indicelui masei corporale (kg/m^2 , cifră):
68. IMC (percentile, cifră):
69. IMC (scor Z, cifră):
70. Circumferința abdominală (cm, cifră):
71. Circumferința abdominală (percentile, cifră):
72. Circumferința fesieră (cm, cifră):
73. Indice abdominal (cifră):
74. Indice abdomino - fesier (cifră):
75. Aria suprafeței corporale (m^2 , cifră):
76. Durata instalării supraponderii/obezității (luni, cifră):

STATUS HEMODINAMIC:

77. TA sistolică la momentul curăției (mmHg, cifră):
78. TA diastolică la momentul curăției (mmHg, cifră):

DATE DE LABORATOR ȘI INSTRUMENTALE

HEMOLEUCOGRAMA (parametri de interes):

79. Hemoglobină (g/l, cifră):
80. Eritrocite ($10^{12}/\text{l}$, cifră):

ANALIZA BIOCHIMICĂ A SÂNGELUI (parametri de interes):

81. Glicemia a jeun (mmol/l, cifră):
82. Glicemia postprandială peste 1h (mmol/l, cifră):
83. Glicemia postprandială peste 2 h (mmol/l, cifră):
84. HDLcolesterol (mmol/l, cifră):
85. LDL - colesterol (formulă, cifră):
86. Colesterol total (mmol/l, cifră):
87. Trigliceride (mmol/l, cifră):
88. Raport colesterol total/ trigliceride (cifră):
89. Raport LDLc/HDLc (cifră):
90. Acid uric (mmol/l, cifră):
91. β lipoproteide (mmol/l, cifră):
92. Scor pediatric SM (cifră):

ELECTROCARDIOGRAMA ÎN 12 DERIVAȚII

93. AV (b/min, cifră):
94. QTc (ms, cifră):
95. PR (ms, cifră):
96. QRS (ms, cifră):
97. P (axa^o, cifră):

98. QRS (axa°, cifră):
99. T (axa°, cifră):
100. Bradiaritmie sinusală: 0.Nu, 1. Da.
101. Tahiaritmie sinusală: 0.Nu, 1. Da.
102. Tahicardie paroxistică supraventriculară: 0. Nu, 1. Da.
103. Tahicardie paroxitică ventriculară: 0. Nu, 1. Da.
104. Extrasistole: 0. Nu, 1. Atriale, 2. Ventriculare, 3. Atrioventriculare.
105. Fibrilație atrială: 0. Nu, 1. Da.
106. Bloc sinoatrial: 0. Nu, 1. Da.
107. Bloc intraatrial: 0. Nu, 1. Da.
108. Bloc atrio - ventricular: 0. Nu, 1. gradul I, 2. gradul II, 3. gradul III
109. Bloc de ramură dreaptă a fasciculului Hiss: 0. Nu, 1. Incomplet, 2. Complet.
110. Bloc de ramură stângă a fasciculului Hiss: 0. Nu, 1. Incomplet, 2. Complet.
111. Bloc complet bifascicular: 0. Nu, 1. Da.
112. Bloc complet trifascicular: 0. Nu, 1. Da.
113. Disociație atrio - ventriculară: 0. Nu, 1. Da.
114. Dereglarea proceselor de repolarizare: 0. Nu, 1. Da.

Semne de :

115. Hipertrofia atriului drept: 0. Nu, 1. Da.
116. Hipertrofia atriului stâng: 0. Nu, 1. Da.
117. Indice Sokolow - Lyon (mm, cifră):
118. R (mm, cifră):
119. Hipertrofia ventriculului drept: 0. Nu, 1. Da.
120. Hipertrofia ventriculului stâng: 0. Nu, 1. Da

EXAMEN ECOCARDIOGRAFIC:

121. AS (mm, cifră):
122. Scor Z AS (cifră):
123. AD s - i (mm, cifră):
124. AD m - l (mm, cifră):
125. VD (mm, cifră):
126. SIV(mm, cifră):
127. Scor Z SIV(cifră):
128. PPVS (mm, cifră):
129. Scor Z PPVS (cifră):
130. GrPPVS (cifră):
131. DtD VS (mm, cifră):
132. Scor Z DtD VS (cifră):
133. DtS VS (mm, cifră):
134. Scor Z DtS VS (cifră):
135. VtD SV (ml, cifră):
136. VtS VS(ml, cifră):
137. FE VS (%, cifră):
138. FS VS (%,cifră):
139. MMVS (g, cifră):
140. MMVS (percentilă, cifră):
141. Scor Z MMVS (cifră):
142. IMMVS (g/m², cifră):
143. IMMVS (percentilă, cifră):
144. Malformație cardiacă congenitală: 0.Nu, 1.Da.

GROSIME ȚESUT ADIPOS EPICARDIC, ECOCG:

Axul lung ¹

145. I măsurare (mm, cifră):

146. II măsurare (mm, cifră):

147. III măsurare (mm, cifră):

Axul scurt ¹

148. I măsurare (mm, cifră):

149. II măsurare (mm, cifră):

150. III măsurare (mm, cifră):

Axul lung ²

151. I măsurare (mm, cifră):

152. II măsurare (mm, cifră):

153. III măsurare (mm, cifră):

Axul scurt ²

154. I măsurare (mm, cifră):

155. II măsurare (mm, cifră):

156. III măsurare (mm, cifră):

Axul lung³

157. I măsurare (mm, cifră):

158. II măsurare (mm, cifră):

159. III măsurare (mm, cifră):

Axul scurt ³

160. I măsurare (mm, cifră):

161. II măsurare (mm, cifră):

162. III măsurare (mm, cifră):

163. Media (ax lung + ax scurt) (mm, cifră):

COMPLEXUL INTIMĂ - MEDIE, LA NIVEL DE ARTERE CAROTIDE COMUNE, ECOGRAFIE:

Artera carotidă comună dreaptă (ACCD):

164. I măsurare (mm, cifră):

165. II măsurare (mm, cifră):

166. III măsurare (mm, cifră):

167. Media (mm, cifră):

Artera carotidă comună stângă (ACCS):

168. I măsurare (mm, cifră):

169. II măsurare (mm, cifră):

170. III măsurare (mm, cifră):

171. Media (mm, cifră)

172. Media ACCD+ACCS (mm, cifră):

173. Media ACCD+ACCS (percentile, cifră):

Anexa 2. Tabele statistice

Tabelul A.2.1. Repartiția participanților în cercetare în raport cu prezența unor factori de risc peri- și postnatali

Variabile	Total (nr., %)	SM - (nr., %)	SM+ (nr., %)
Modalitatea nașterii ($\chi^2 = 0,83$; NS)			
Naturală	131 (90,3 %)	84 (91,3 %)	47 (88,7 %)
Cezariană	14 (9,7 %)	8 (8,7 %)	6 (11,3 %)
Rangul nașterii ($\chi^2 = 1,95$; NS)			
1	67 (46,2 %)	39 (42,4 %)	28 (52,8 %)
2	58 (40,0 %)	40 (43,5 %)	18 (34,0 %)
3	14 (9,7 %)	9 (9,8 %)	5 (9,4 %)
4	4 (2,8 %)	3 (3,3 %)	1 (1,9 %)
5	2 (1,4 %)	1 (1,1 %)	1 (1,9 %)
Vârsta gestațională, săptămâni ($\chi^2 = 0,43$; NS)			
< 37	14 (9,7 %)	10 (10,9 %)	4 (7,5 %)
37 - 42	131 (90,3 %)	82 (89,1 %)	49 (92,5 %)
>42	-	-	-
Greutatea la naștere, gr ($\chi^2 = 5,39$; NS)			
<2500	6 (4,1 %)	4 (4,3 %)	2 (3,8 %)
2500 - 3500	88 (60,7 %)	62 (67,4 %)	26 (49,1 %)
3500 - 4000	40 (27,6 %)	20 (21,7 %)	20 (37,7 %)
>4000	11 (7,6 %)	6 (6,5 %)	5 (9,4 %)
Talia la naștere, cm ($\chi^2 = 1,23$; NS)			
< 48	5 (3,4 %)	2 (2,2 %)	3 (5,7 %)
48 - 56	140 (96,6 %)	90 (97,8 %)	50 (94,3 %)
>56	-	-	-
Vârsta diversificării alimentației, luni ($\chi^2 = 0,40$; NS)			
< 6	23 (16,0 %)	16 (17,4 %)	7 (13,5 %)
= 6	116 (80,6 %)	73 (79,3 %)	43 (82,7 %)
> 6	5 (3,5 %)	3 (3,3 %)	2 (3,8 %)
Durata alimentației naturale ($\chi^2 = 4,13$; NS)			
< 6	41 (28,3 %)	31 (33,7 %)	10 (18,9 %)
= 6	15 (10,3 %)	10 (10,9 %)	5 (9,4 %)
> 6	89 (61,4 %)	51 (55,4 %)	38 (71,7 %)
Vaccinoprofilaxie ($\chi^2 = 0,73$; NS)			
Nu	2 (1,4 %)	1 (1,1 %)	1 (1,9 %)
Da	142 (97,9 %)	90 (97,8 %)	52 (98,1 %)
Parțială	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	-

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – ne semnificativ statistic ($p > 0,05$); SM+ – sindrom metabolic confirmat; SM - – sindrom metabolic neconfirmat

Tabelul A.2.2. Aspecte ale antecedentelor eredocolaterale la copiii incluși în studiu

Entitate clinică/Rs	SM +(nr., %)	SM - (nr., %)
Diabet zaharat ($\chi^2=6,84$;NS)		
Absente	26 (49,1 %)	34 (37,0 %)
Rude de grad I	17 (32,1 %)	40 (43,5 %)
Rude gradul II	3 (5,7 %)	9 (9,8 %)
Rude gradul III	3 (5,7 %)	2 (2,2 %)
Rude de grad I + rude de grad II	2 (3,8 %)	5 (5,4 %)
Rude de grad II + rude de grad III	-	1 (1,1 %)
Rude de grad I + rude de grad III	1 (1,9 %)	1 (1,1 %)
Rude de grad I + rude de grad II + rude de grad III	1 (1,9)	-
Obezitate ($\chi^2=1,89$;NS)		
Absente	41 (77,4 %)	70 (76,1 %)
Rude de grad I	7 (13,2 %)	16 (17,4 %)
Rude gradul II	4 (7,5 %)	3 (3,3 %)
Rude gradul III	1 (1,9 %)	3 (3,3 %)
Patologia glandei tiroide ($\chi^2=1,89$; NS)		
Absente	46 (86,8 %)	83 (90,2 %)
Rude de grad I	4 (7,5 %)	2 (2,2 %)
Rude gradul II	-	3 (3,3 %)
Rude gradul III	2 (3,8 %)	2 (2,2 %)
Rude de grad I + rude de grad II	-	1 (1,1 %)
Rude de grad I + rude de grad III	1 (1,9 %)	1 (1,1 %)
Alte patologii endocrine ($\chi^2=8,49$; NS)		
Absente	38 (71,7 %)	77 (83,7 %)
Rude de grad I	6 (11,3 %)	3 (3,3 %)
Rude gradul II	4 (7,5 %)	3 (3,3 %)
Rude gradul III	4 (7,5 %)	4 (4,3 %)
Rude de grad I + rude de grad II	-	4 (4,3 %)
Rude de grad I + rude de grad III	1 (1,9 %)	1 (1,1 %)
Dislipidemie ($\chi^2=3,53$; NS)		
Absente	50 (94,3 %)	90 (97,8 %)
Rude de grad I	-	1 (1,1 %)
Rude gradul II	2 (3,8 %)	1 (1,1 %)
Rude de grad I + rude de grad II	1 (1,9 %)	-
Patologie cerebrovasculară ($\chi^2=5,07$; NS)		
Absente	19 (35,8 %)	42 (45,7 %)
Rude de grad I	21 (39,6 %)	28 (30,4 %)
Rude gradul II	7 (13,2 %)	16 (17,4 %)
Rude gradul III	-	1 (1,1 %)
Rude de grad I + rude de grad II	5 (9,4 %)	5 (5,4 %)
Rude de grad II + rude de grad III	1 (1,9 %)	-

Hipertensiune arterială ($\chi^2=1,25$; NS)		
Absente	49 (92,5 %)	82 (89,1 %)
Rude de grad I	4 (7,5 %)	8 (8,7 %)
Rude gradul II	-	2 (2,2 %)
Infarct miocardic ($\chi^2=2,77$; NS)		
Absente	43 (81,1 %)	75 (81,5 %)
Rude de grad I	2 (3,8 %)	6 (6,5 %)
Rude gradul II	5 (9,4 %)	6 (6,5 %)
Rude gradul I+ rude de grad II	2 (3,8 %)	5 (5,4 %)
Rude de grad II + rude de grad III	1 (1,9 %)	-
Alte patologii cardiovasculare ($\chi^2=3,85$;NS)		
Rude de grad II	1 (1,9 %)	2 (2,2 %)
Rude gradul III	7 (13,2)	12 (13,0 %)
Rude de grad I + rude de grad II	22 (41,5 %)	50 (54,3 %)
Rude de grad II + rude de grad III	22 (41,5 %)	25 (27,2 %)
Rude de grad I + rude de grad III	1 (1,1 %)	2 (2,2 %)
Rude de grad I + rude de grad II + rude de grad III	-	1 (1,1 %)

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – ne semnificativ statistic ($p > 0,05$); SM+ – sindrom metabolic confirmat ; SM - – sindrom metabolic neconfirmat

Tabelul A.2.3. Analiza rezultatelor anchetei alimentare la copiii din studiu

Variabile/Rs	SM+ (nr., %)	SM - (nr., %)
Numărul de mese pe zi ($\chi^2=3,85$; NS)		
< 4 mese	8 (15,1 %)	14 (15,2 %)
4-5 mese	44 (83 %)	75 (81,5 %)
>5 mese	1 (1,9 %)	3 (3,3 %)
Servirea dejunului ($\chi^2=3,53$; NS)		
Pozitiv	46 (86,8 %)	79 (85,9 %)
Negativ	7 (13,2 %)	13 (14,1 %)
Servirea prânzului ($\chi^2=3,7$; NS)		
Pozitiv	51 (96,2 %)	92 (100 %)
Negativ	2 (3,8 %)	-
Servirea cinei ($\chi^2=2,02$; NS)		
Pozitiv	92 (100 %)	53(100 %)
Negativ	-	-
În ce parte a zilei consumați o cantitate mai mare de alimente ($\chi^2=2,02$; NS)		
I parte a zilei	12 (22,7 %)	23 (25,0 %)
II parte a zilei	41 (77,4 %)	69 (75 %)
Gustarea I ($\chi^2=8,35$; NS)		
Pozitiv	38 (71,7 %)	83(90,2 %)
Negativ	15 (28,3 %)	9 (9,8 %)
Gustarea II ($\chi^2=0,57$; NS)		
Pozitiv	43 (81,1 %)	79 (85,9 %)
Negativ	10 (18,9 %)	13 (14,1 %)
Alimentație la cantină ($\chi^2=3,85$; NS)		
Pozitiv	24 (45,3 %)	55 (59,8 %)
Negativ	29 (54,7 %)	37 (40,2 %)
Consum de alimente după cină ($\chi^2= 7,47$; NS)		
Nu	-	1 (1,1 %)
Ocazional	19 (35,8 %)	41 (44,6 %)
1 - 2 ori/săptămână	14 (26,4 %)	23 (25,0 %)
3 - 4 ori/săptămână	9 (17,0 %)	4 (4,3 %)
Zilnic	11 (20,8 %)	23 (25 %)

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – nesemnificativ statistic ($p > 0,05$); SM+ – sindrom metabolic confirmat; SM - – sindrom metabolic neconfirmat

Tabelul A.2.4. Analiza consumului de alimente (conform piramidei alimentare) în rândul copiilor admiși în cercetare

Variabile/Rs	Total (nr., %)	SM - (nr., %)	SM+(nr., %)
Fructe și legume ($\chi^2=0,76$; NS)			
Ocazional	15 (10,3 %)	10 (10,9 %)	5 (9,4 %)
1 - 2 ori/săptămână	7 (4,8)	5 (5,4 %)	2 (3,8 %)
3 - 4 ori/săptămână	61 (42,1 %)	40 (53,5 %)	21 (39,6 %)
Zilnic	62 (42,8 %)	37 (40,2 %)	25 (47,2 %)
Dulciuri ($\chi^2= 2,01$; NS)			
Absent	2 (1,4 %)	2(2,2 %)	-
Ocazional	4 (2,8 %)	2 (2,2 %)	2 (3,8 %)
1 - 2 ori/săptămână	36 (24,8 %)	21 (22,8 %)	15 (28,3 %)
3 - 4 ori/săptămână	81 (55,9 %)	53 (57,6 %)	28 (52,8 %)
Zilnic	22 (15,2 %)	14 (15,2 %)	8 (15,1 %)
Băuturi carbogazoase și sucuri ($\chi^2= 3,93$; NS)			
Absent	13 (9,0 %)	6 (6,5 %)	7 (13,2 %)
Ocazional	57 (39,3 %)	35 (38,5)	22 (41,4 %)
1 - 2 ori/săptămână	54 (37,2 %)	39 (42,4 %)	15 (28,3 %)
3 - 4 ori/săptămână	21 (14,5 %)	12 (13,0 %)	9 (17 %)
Mâncare de tip fast - food ($\chi^2= 3,32$; NS)			
Absent	28 (19,3 %)	19 (20,7 %)	9 (17,0 %)
Ocazional	94 (64,8 %)	62 (67,4 %)	32 (60,4 %)
1 - 2 ori/săptămână	12 (8,3 %)	5 (5,4 %)	7 (13,2 %)
3 - 4 ori/săptămână	11 (7,6 %)	6 (6,5 %)	5 (9,4 %)
Carne și produse din carne ($\chi^2= 5,07$; NS)			
Absent	13 (9,0 %)	6 (6,5 %)	7 (13,2 %)
Ocazional	95 (65,5 %)	66 (71,7 %)	29 (54,7 %)
1 - 2 ori/săptămână	26 (17,9 %)	15 (16,3 %)	11 (20,8 %)
3 - 4 ori/săptămână	11 (7,6 %)	5 (5,4 %)	6 (11,3 %)
Lapte și produse din lapte ($\chi^2= 4,57$; NS)			
Absent	36 (24,8 %)	25 (27,2 %)	11 (20,8 %)
Ocazional	41 (28,3 %)	24 (26,1 %)	17 (32,1 %)
1 - 2 ori/săptămână	22 (15,2 %)	14 (15,2 %)	8 (15,1 %)
3 - 4 ori/săptămână	44 (30,3 %)	29 (31,5 %)	15 (28,3 %)
Zilnic	2 (1,4 %)	-	2 (3,8 %)
Pește ($\chi^2= 1,87$; NS)			
Ocazional	100 (69,0 %)	65 (70,7 %)	35 (66,0 %)
1 - 2 ori/săptămână	36 (24,8 %)	20 (21,7 %)	16 (30,2 %)
3 - 4 ori/săptămână	9 (6,2 %)	7 (7,6 %)	2 (3,8 %)
Consumul de cereale și produse din cereale ($\chi^2= 2,80$; NS)			
Ocazional	27 (18,6 %)	18 (19,6 %)	9 (17,0 %)
1 - 2 ori/săptămână	44 (30,3 %)	24 (26,1 %)	20 (37,7 %)
3 - 4 ori/săptămână	65 (44,8 %)	45 (48,9 %)	20 (37,7 %)

Zilnic	9 (6,2 %)	5 (5,4 %)	4 (7,5 %)
--------	-----------	-----------	-----------

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – ne semnificativ statistic ($p > 0,05$); SM+ – sindrom metabolic confirmat; SM - – sindrom metabolic neconfirmat.

Tabelul A.2.5. Comportamentul de activitate fizică al copiilor din studiu

Variabile/Rs	Total (nr., %)	SM - (nr., %)	SM+ (nr., %)
Gimnastica matinală ($\chi^2= 0,84$; NS)			
Nu	16 (11,0 %)	11 (12,0 %)	5 (9,4 %)
Ocazional	109 (75,2 %)	70 (76,1 %)	39 (73,6 %)
1 - 2 ori/săptămână	20 (13,8 %)	11 (12,0 %)	9 (17,0 %)
Frecventarea orelor de educație fizică și sport ($\chi^2= 0,58$; NS)			
Nu	38 (26,2 %)	23 (12,0 %)	15 (28,3 %)
Da	107 (73,8 %)	69 (75,0 %)	38 (71,7 %)
Activitate fizică în afara orelor de educație fizică și sport ($\chi^2= 3,93$; NS)			
Nu	99 (68,3 %)	62 (67,4 %)	37 (69,8 %)
Da	46 (31,7 %)	30 (32,6 %)	16 (30,2 %)
Activitate fizică în timpul liber, ultima dată ($\chi^2= 9,01$; NS)			
Niciodată	88 (60,7 %)	58 (63,0 %)	30 (56,6 %)
Ieri/azi,	1 (0,7 %)	29 (31,5 %)	-
În urmă cu câteva zile	41 (28,3 %)	27 (29,3 %)	14 (26,4 %)
În urmă cu aproximativ o lună	2 (1,4 %)	2 (2,2 %)	-
Cu câteva luni în urmă (>3 luni)	2 (1,4 %)	-	2 (3,8 %)
Acum câțiva ani	11 (7,6 %)	4 (4,3 %)	7 (13,2 %)
Timpul petrecut la TV/calculator/telefon/tabletă (ore) ($\chi^2= 2,96$; NS)			
<2	12 (8,3 %)	5 (5,4 %)	7 (13,2 %)
2 - 4	12 (8,3 %)	7 (7,6 %)	5 (9,4 %)
>4	121 (83,4 %)	80 (87,0 %)	41 (77,4 %)
Jocuri pe calculator/tabletă/mobil ($\chi^2= 6,02$; NS)			
Ocazional	2 (1,4 %)	-	2 (3,8 %)
1 - 2 ori/lună	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	-
1 - 2 ori/săptămână	60 (41,4 %)	42 (45,7 %)	18 (34,0 %)
3 - 5 ori pe săptămână	15 (10,3 %)	10 (10,9 %)	5 (9,4 %)
Zilnic	67 (46,2)	39 (42,4 %)	28 (52,8 %)

Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); NS – ne semnificativ statistic ($p > 0,05$); SM+ – sindrom metabolic confirmat; SM - – sindrom metabolic neconfirmat

Anexa 3. Tabele percentilice

Tablelul A.3.1. Valorile percentilice ale CA (cm) la copii, în funcție de vârstă și sex (excluzând obezitatea, supraponderea și subponderea)

Vârsta (ani)	Băieți											
	mu	sigma	nu	tau	P50	P75	P80	P85	P90	P95	P97	P99
6	53,875	0,069	0,106	1,561	53,9	56,2	56,9	57,7	58,7	60,4	61,5	63,8
7	55,349	0,073	- 0,155	1,613	55,3	58,0	58,7	59,6	60,7	62,6	63,8	66,5
8	56,992	0,078	- 0,376	1,684	57,0	59,9	60,7	61,7	62,9	65,0	66,4	69,3
9	58,797	0,081	- 0,499	1,743	58,8	62,0	62,9	63,9	65,3	67,6	69,1	72,3
10	60,730	0,085	- 0,526	1,769	60,7	64,2	65,2	66,3	67,8	70,3	71,9	75,3
11	62,787	0,087	- 0,530	1,755	62,8	66,5	67,5	68,7	70,4	73,0	74,8	78,4
12	64,909	0,088	- 0,520	1,707	64,9	68,7	69,8	71,1	72,8	75,5	77,5	81,4
13	67,005	0,088	- 0,495	1,643	67,0	70,9	71,9	73,3	75,0	77,9	79,9	84,0
14	69,013	0,086	- 0,429	1,574	69,0	72,8	73,9	75,3	77,0	79,9	82,0	86,3
15	70,836	0,085	- 0,251	1,507	70,8	74,6	75,7	77,0	78,8	81,7	83,8	88,1
16	72,415	0,084	- 0,019	1,481	72,4	76,2	77,2	78,6	80,3	83,2	85,2	89,4
17	73,795	0,084	- 0,239	1,521	73,8	77,6	78,7	80,0	81,8	84,6	86,5	90,5
18	75,038	0,084	- 0,343	1,625	75,0	79,1	80,2	81,5	83,2	86,0	87,8	91,6
Vârsta (ani)	Fete											
	mu	sigma	nu	tau	P50	P75	P80	P85	P90	P95	P97	P99
6	52,921	0,073	0,182	1,565	52,9	55,4	56,0	56,9	57,9	59,7	60,9	63,3
7	54,419	0,078	0,096	1,648	54,4	57,2	57,9	58,8	60,0	61,9	63,2	65,8
8	56,162	0,083	- 0,085	1,709	56,2	59,2	60,0	61,0	62,3	64,4	65,8	68,7
9	58,102	0,086	- 0,321	1,735	58,1	61,4	62,3	63,4	64,9	67,2	68,8	72,0
10	60,131	0,088	- 0,573	1,727	60,1	63,7	64,7	65,9	67,5	70,0	71,8	75,5
11	62,176	0,089	- 0,883	1,718	62,2	65,9	67,0	68,3	70,0	72,8	74,8	78,9
12	64,098	0,088	-	1,712	64,1	68,0	69,1	70,4	72,2	75,2	77,4	82,0

			1,174									
13	65,762	0,087	- 1,378	1,719	65,8	69,7	70,8	72,2	74,1	77,2	79,4	84,2
14	67,150	0,085	- 1,533	1,745	67,1	71,1	72,2	73,6	75,5	78,6	80,9	85,8
15	68,237	0,083	- 1,568	1,761	68,2	72,2	73,3	74,7	76,5	79,6	81,9	86,7
16	69,052	0,081	- 1,465	1,759	69,1	72,9	74,0	75,4	77,2	80,2	82,4	86,9
17	69,708	0,081	- 1,309	1,760	69,7	73,6	74,7	76,0	77,8	80,7	82,8	87,2
18	70,281	0,081	- 1,147	1,778	70,3	74,2	75,3	76,6	78,4	81,2	83,2	87,4

Tabelul A.3.2. Valori ale CIMc – percentilele 25, 50 (mediană) și 75, pentru diferite vârste, după sexe (Societatea Europeană de Cardiologie, 2015)

Artera carotidă dreaptă

Vârstă (ani)	P25	P50	P75
Sex masculin			
<30	0.39	0.43	0.48
31 - 40	0.42	0.46	0.50
41 - 50	0.46	0.50	0.57
>50	0.46	0.52	0.62
Sex feminin			
<30	0.39	0.40	0.43
31 - 40	0.42	0.45	0.49
41 - 50	0.44	0.48	0.53
>50	0.50	0.54	0.59

Artera carotidă stângă

Vârstă (ani)	P25	P50	P75
Sex masculin			
<30	0.42	0.44	0.49
31 - 40	0.44	0.47	0.57
41 - 50	0.50	0.55	0.61
>50	0.53	0.61	0.70
Sex feminin			
<30	0.30	0.44	0.47
31 - 40	0.44	0.47	0.51
41 - 50	0.46	0.51	0.57
>50	0.52	0.59	0.64

Anexa 4. Criteriile Federației Internaționale de Diabet pentru diagnosticul sindromului metabolic la copii

Vârsta (ani)	Circumferința abdominală	Tensiune arterială	Glicemie	Trigliceride	HDLcolesterol
6 - <10	≥ percentila 90	Nu se stabilește diagnosticul de SM, dar toți acești parametri vor fi determinați și urmăriți, în special la cei cu istoric familial de SM, DZ tip II, dislipidemie, boli cardiovasculare, HTA și/sau obezitate.			
10 - <16	≥ percentila 90	Sistolică ≥ 130 mmHg Diastolică ≥ 85 mmHg	≥5,6 mmol/l *la cei cu istoric familial de DZ tip II se recomandă TTGO	≥1,7 mmol/l	<1,03 mmol/l
>16	Se utilizează criteriile FID pentru adulți: Circumferința abdominală (caucazieni) > 94 cm băieți, > 80 cm la fete + oricare două din următoarele: <ul style="list-style-type: none"> • Trigliceride ≥ 1,7 mmol/l; • HDLcolesterol < 1,03 mmol/l la bărbați și <1,29 mmol/l la femei; • Tensiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg, • Tensiunea arterială diastolică ≥ 85 mmHg; • Modificarea glicemiei á jeun. 				

Anexa 5. Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA
DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
«NICOLAE TESTEMIȚANU»
DIN REPUBLICA MOLDOVA

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
PUBLIC INSTITUTION
NICOLAE TESTEMIȚANU
STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165; tel. (+37322) 20-57-01; fax: (+37322) 24-23-44; rector@usmf.md; www.usmf.md

nr. 59
la nr. 59 din 03.06.2016

*Aviz favorabil al
Comitetului de Etică a Cercetării*

La Proiectul științific de doctorat „*Manifestările cardiovasculare în sindromul metabolic la copii*”, realizat de Eșanu Veronica, conducător științific: Paliu Ina – doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar; membrii grupului de îndrumare: Revenco Ninel – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; Tagadiuc Olga – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; Vudu Lorina – doctor în științe medicale, conferențiar universitar.

Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 30 mai 2016 următoarele documente:

1. Forma de solicitare pentru evaluare etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participantului.
5. Adnotarea la teza de doctor în științe medicale.
6. Chestionarul studiului.
7. CV-urile conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Manifestările cardiovasculare în sindromul metabolic la copii*”, corespunde exigențelor etice.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți în ședință: Nacu Viorel, Spinei Larisa, Diug Eugen, Caproș Natalia, Uncuța Diana, Groppa Liliana, Soroceanu Ala, Vovc Victor, Guțu Luminița, Parii Sergiu.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării

Nacu Viorel

Nacu Viorel

Anexa 6. Acte de implementare.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93MD-2062, mun. Chișinău
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ИМСУ ИМнР)
ул. Буребиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу
Tel.+ 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB
Director IMSP IMȘIC
Șt. med. conf. univ.
Sergiu GLADUN
" " 2020

ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** „EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ A COMPLEXULUI INTIMA-MEDIE LA NIVELUL ARTEREI CAROTIDE COMUNE LA COPIII CU SINDROM METABOLIC, INTERVALUL DE VÂRSTĂ 10-18 ANI”.
- De cine a fost propusă:** PALII I., dr. hab. șt. med., conf. univ., REVENCO N. dr. hab. șt. med., prof. univ., TAGADIUC O. dr. hab. șt. med., conf. univ., VUDU L. dr. șt. med., conf. univ., EȘANU V. studentă doctorandă.
- Unde a fost implementată:** Clinica Cardiologie IMSP IMȘIC.
- Anul implementării:** 2016-2020 aa.
- Rezultatul implementării:** metoda este utilizată pentru evaluarea modificărilor vasculare într-un stadiu foarte timpuriu la copiii cu sindrom metabolic. Metoda este adresată medicilor cardiologi, endocrinologi, imagiști și este utilizată în practica clinică în cadrul IMSP IMȘIC.
- Eficacitatea implementării:** la copiii cu sindrom metabolic, complexul intima-medie la nivelul arterei carotide comune reprezintă un marker imagistic surogat de screening valabil pentru modificările vasculare într-un stadiu foarte timpuriu, iar din punct de vedere clinic indicator al aterosclerozei subclinice și predictor al evenimentelor cardiovasculare instalate la etapa de adult. Iar evaluarea ecografică a acestuia poate fi aplicată cu ușurință, datorită accesibilității, aplicabilității și reproductibilității bune.

Vice director de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf.univ., dr. șt.med.

Ala BURLACU

**Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.456**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93MD-2062, mun. Chișinău

Tel.+ 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМнР)

ул. Буребиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу

Tel.+ 373 22 52-36-61;

www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** „IMPLIMENTAREA SCORUL PEDIATRIC AL SINDROMULUI METABOLIC CA INDICATOR PENTRU MODELARE LA COPIII CU INTERVALUL DE VÂRSTĂ 10-18 ANI”.
- 2. De cine a fost propusă:** PALII I., dr. hab. șt. med., conf. univ., REVENCO N. dr. hab. șt. med., prof. univ., TAGADIUC O. dr. hab. șt. med., conf. univ., VUDU L. dr. șt. med., conf. univ., EȘANU V. studentă doctorandă.
- 3. Unde a fost implementată:** Clinica Cardiologie IMSP IMȘIC.
- 4. Anul implementării:** 2016-2020 aa.
- 5. Rezultatul implementării:** Metoda este utilizată pentru evaluarea și urmărirea unui subiect pediatric cu SM, facilitând elaborarea deciziilor în ceea ce privește managementul acestuia. Metoda este adresată medicilor cardiologi, endocrinologi, pediatri și este utilizată în practica clinică în cadrul IMSP IMȘIC.
- 6. Eficacitatea implementării:** Calculul scorului pediatric al SM, nu necesită utilizarea unui software avansat, prin urmare, este adecvat pentru a fi utilizat în practica clinică de zi cu zi și de cercetare, prezintă o precizie demonstrată, simplitate superioară de calcul și oferă posibilitatea de evaluare și monitorizare individuală a subiectului pediatric cu SM.

Vice director de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf.univ., dr. șt.med.

Ala BURLACU

**Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.457**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)

str. Burebista, 93MD-2062, mun. Chișinău

Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМИР)

ул. Бурбиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу

Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMȘIC

Dr. șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

2020



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „EVALUAREA ECOCARDIOGRAFICĂ A GROSIMEI ȚESUTULUI ADIPOS EPICARDIAL LA COPIII CU SINDROM METABOLIC, INTERVALUL DE VÂRSTĂ 10-18 ANI”.

2. **De cine a fost propusă:** PALII I., dr. hab. șt. med., conf. univ. REVENCO N. dr. hab. șt. med., prof. univ., TAGADIUC O. dr. hab. șt. med., conf. univ., VUDU L. dr. șt. med., conf. univ., EȘANU V. studentă doctorandă.

3. **Unde a fost implementată:** Clinica Cardiologie IMSP IMȘIC.

4. **Anul implementării:** 2016-2020.


5. **Rezultatul implementării:** metoda este utilizată pentru evaluarea adipozității viscerale – epicardia (țesutul adipos epicardial) un tip particular de țesut adipos visceral, care acoperă inima și arterele coronare, la copiii cu sindrom metabolic. Metoda este adresată medicilor cardiologi, endocrinologi, imagiști și este utilizată în practica clinică în cadrul IMSP IMȘIC.

6. **Eficacitatea implementării:** cuantificarea ecocardiografică a grosimei țesutului adipos epicardial servește ca indicator valid al adipozității viscerale, predictor al riscului cardiovascular asociat și marker de diagnostic, datorită relației sale cu sindromul metabolic, ateroscleroza subclinică, etc., cât și datorită accesibilității, aplicabilității și reproductibilității bune.

Vice director de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. șt. med.


Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf. univ., dr. șt. med.


Ala BURLACU

**Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație,
certificată cu nr.458**

Anexa 7. Certificate de inovator





Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5747

Pentru inovația cu titlul
**„IMPLIMENTAREA SCORUL PEDIATRIC AL
SINDROMULUI METABOLIC CA INDICATOR
PENTRU MODELARE LA COPIII CU INTERVALUL
DE VÂRSTĂ 10-18 ANI”**

Inovația a fost înregistrată pe data de **03 martie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PALII Ina, REVENCO Ninel, TAGADIUC Olga,
VUDU Lorina, EȘANU Veronica**

Data eliberării

03 martie 2020

L.Ș.

(Semnătura autorizată)



LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor

la teza de doctor în științe medicale, cu tema:

„Sindromul metabolic la copii: impactul asupra funcției și morfologiei cardiace”
realizată în cadrul Departamentului Pediatrie
a dnei Eșanu Veronica, IMSP Institutul Mamei și Copilului

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Eșanu Veronika**, Палий И., Ешану Валериу, Пырцу Л. Пищевое поведение и физическая активность у детей с метаболическим синдромом. *Международный научный медицинский журнал „Medicus”*. Волгоград, Россия, 2017, 3 (15), с. 68 - 71. ISSN 2409 - 563X.

- ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

2. **Eșanu V.**, Palii I., Gavriliuc N. Association of metabolic syndrome with congenital aortopathy in the child. Case report. *Romanian Journal of Pediatric Cardiology*. Iași, România, 2018, 1(1), p.15 - 17. ISSN 2601 - 579X.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Eșanu V.** Relația dintre grosimea țesutului adipos epicardic și parametrii antropometrici, metabolici, morfofuncționali cardiaci și indicatorii timpurii ai aterosclerozei la copiii cu sindrom metabolic. *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, nr.2 (83), 2019, p. 32 - 37. ISSN 1810 - 5289.

4. **Eșanu V.**, Palii I., Gavriliuc N. Sindromul metabolic și aortopatiile congenitale la copil: contribuția la riscul cardiometabolic global – prezentare de caz. *Buletin de perinatologie*. 2018, 4(80), p. 17 - 20. ISSN 1810 - 5289.

5. **Eșanu V.**, Revenco N., Palii I., Comportamentul alimentar și activitatea fizică la copiii cu sindrom metabolic. *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, nr.1 (73), 2017, p. 81 - 84. ISSN 1810 - 5289.

6. **Eșanu V.**, Palii I. Sindromul metabolic la copii: impactul asupra funcției și morfologiei cardiace. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, nr. 2 (54), p. 304 - 310. ISSN 1857 - 0011.

7. Palii I., **Eșanu V.**, Vudu L. De la pre sindrom metabolic la sindrom metabolic în 90 de zile – caz clinic. *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, nr.3 (75), 2017 , p. 57 - 59. ISSN 1810 - 5289.

8. Palii I., **Eșanu V.** Sindromul metabolic la copii. *Buletin de Perinatologie*. Chișinău, nr.3 (71), 2016 , p. 50 - 53. ISSN 1810 - 5289.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

9. **Eșanu Veronica**, Palii I., Eșanu Valeriu, Gavriiliuc N. ș.a. Scorul de severitate al sindromului metabolic la copiii cu sindrom metabolic negativ, intermitent, persistent. *Volum de rezumate. Revista română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie „Ghiduri și protocoale în Pediatrie”*. București, România, 3 - 6 aprilie, 2019, vol. LXVIII (suppl.), p. 103. ISSN 1454 - 0398.
10. Eșanu Veronica, Eșanu Valeriu, Gavriiliuc N., Pîrțu L. Scorul de severitate al sindromului metabolic la copiii cu sindrom metabolic versus metabolic nesănătoși versus obezi, dar metabolic sănătoși. *Volum de rezumate. Supplement la Revista Română de Cardiologie. Al 57 - lea Congres Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 19 - 22 septembrie 2018, vol. 28, p. 6. ISSN 2392 - 6910.
11. **Eșanu Veronica**, Eșanu Valeriu, Gavriiliuc N., Pîrțu., ș.a. Association of metabolic syndrome and hypertension with left ventricular geometry in children. *Abstract Book. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor. MedEspera*. Chisinau, Republica Moldova, 3 - 5 mai 2018, p.47 - 48. Disponibil la: <https://medespera.asr.md/wp-content/uploads/Abastract-Book-2018.pdf>.
12. **Esanu Veronica**, Palii I., Caraman A., Esanu Valeriu, ș.a. Cardiac remodeling and correlation between anthropometric parameters and epicardial adipose tissue in children with metabolic syndrome. *The Moldovan Medical Journal*. Chisinau, 2018; 61:68. ISSN 2537 - 6373.
13. **Ешану В. Г.**, Палий И. И., Вуду Л. Ф., Ешану В. Ф., Гаврилюк Н. В., Пырцу Л. Я. Оценка тяжести метаболического синдрома и сердечное ремоделирование у детей с метаболическим синдромом. В: *Актуальные проблемы педиатрии, Сборник материалов конгресса (XX Конгресс XX Конгресс педиатров России педиатров России с международным участие)*. Москва, 16–18 февраля, 2018 г, с. 104. Disponibil la https://www.pediatrussia.ru/sites/default/files/file/XX_kongress_sbornik_materialov.pdf
14. **Esanu V.**, Palii I., Revenco N., Romanciuc L., ș.a. The association of metabolic syndrome with cardiac remodeling in the hypertensive pediatric population. *Abstracts. 1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (ICHCA)*. Valencia, Spain, 9 - 11 february 2018, p. 7.
15. **Eșanu V.** Palii I., Revenco N., Vudu L., ș. a., Țesutul adipos epicardic la copiii obezi cu sindrom metabolic, presindrom metabolic, obezi metabolic sănătoși. *Volum de rezumate. Buletin de perinatologie*. Chișinău, Republica Moldova, 2018, 4(80), p. 85. ISSN 1810 - 5289.
16. **Eșanu Veronica**, Palii I., Vudu L., Eșanu Valeriu. Indicele trigliceride/glucoză – marker al rezistenței la insulină la copii cu sindrom metabolic. *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie ”Progrese în Pediatrie”*. București, România, 21 - 24 martie 2018, vol. LXVII (suppl.), p. 120. ISSN 1454 - 0398.
17. **Eșanu V.**, Palii I., Gavriiliuc N., Pîrțu L., ș.a. Interferența dintre aortopatiile congenitale și sindromul metabolic la copil. *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie. Conferința*

Națională de Pediatrie "Progrese în Pediatrie". București, România, 21 - 24 martie 2018, vol. LXVII (suppl.), p. 120. ISSN 1454 - 0398.

18. **Eșanu V.**, Eșanu V., Gavriiliuc N., Pîrțu L., ș.a. Scorul de severitate al sindromului metabolic la copiii cu sindrom metabolic versus metabolic nesănătoși versus metabolic sănătoși. *Romanian Journal of Cardiology. Suppiment. The 57th National Congress of Cardiology.* Sinaia, România, September 19th - 22th, 2018, p.6.
19. **Eșanu Veronica**, Palii I., Eșanu Valeriu, Gavriiliuc N. Comportamente legate de factorii de risc perinatali, sociodemografici și parentali asociate cu sindromul metabolic la copii cu vârsta 10 - 18 ani. *Volum de rezumate. Congresul de cardiologie pediatrică.* Iași, România, 17 - 19 mai 2018, p. 40. ISSN 2601 - 6796.
20. **Eșanu V.**, Palii I., Revenco N., Caraman A., ș.a. Grosimea țesutului adipos epicardic și relația cu parametrii antropometrici, metabolici, de remodelare cardiacă la copii cu sindrom metabolic. *Conferința Internațională de Pediatrie, organizată în contextul Anului Nicolae Testemițanu. Volum de prezentări și rezumate.* Chișinău, 2017, p. 60 - 61. ISBN 978 - 9975 - 4464 - 6 - 4.
21. **Eșanu V.**, Palii I., Revenco N., Caraman A., ș.a. Sindromul metabolic și remodelarea cardiacă la copii. *Conferința Internațională de Pediatrie, organizată în contextul Anului Nicolae Testemițanu. Volum de prezentări și rezumate.* Chișinău, 2017, p. 62 - 63. ISBN 978 - 9975 - 4464 - 6 - 4.
22. **Eșanu Veronica**, Palii I., Eșanu Valeriu, Rodoman I. Indexul aterogenic, indexul de risc Castelli și coeficientul aterogenic - parametri de evaluare a riscului aterogen la copii cu sindrom metabolic. *Volum de rezumate. Conferința Națională cu participare internațională Zilele Pediatriei Ieșene "N. N. Trifan", ediția XXX.* Iași, România, 5 - 7 octombrie 2017, p. 49. ISSN 2537 - 1401.
23. **Eșanu Veronica**, Eșanu Valeriu. Sindrom metabolic la copii – impactul asupra morfologiei cardiace. *Conferința Națională cu participare internațională Zilele Pediatriei Ieșene "N.N. Trifan", ediția XXX. Volum de rezumate.* Iași, 2017, p. 50. ISSN 2537 - 1401.
24. Palii I., Revenco N., **Eșanu Veronica**, Eșanu Valeriu. Sindromul metabolic: criterii de diagnostic la copii și adolescenți. În: *Conferința Națională cu participare Internațională "Actualități în Pediatrie" consacrată celei de - a 70 - a aniversări a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” "MoldMedizin & MoldDent". Volum de prezentări, postere și rezumate.* Chișinău, 2015, pp. 61 - 62. ISBN 978 - 9975 - 4464 - 1 - 9.
25. Palii I., **Eșanu V.** Sindromul metabolic la copii – încadrare diagnostică conform criteriilor IDF (International Diabetes Federation). *Zilele anuale ale Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu –Rusescu". Volum de rezumate.* București, 2016, p. 18. ISBN: 978 - 973 - 0 - 23105 - 2.
26. **Eșanu V.**, Palii I., Revenco N., Tagadiuc O., ș.a. Sindromul metabolic la copii. *Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie. Volum de prezentări, postere, rezumate.* București, 2016, p. 101. ISBN 978 - 973 - 162 - 159 - 3.
27. **Eșanu Veronica**, Palii I., Revenco N., Eșanu Valeriu, ș.a. Corelația grosimii țesutului adipos epicardic cu disfuncțiile tiroidiene la copiii cu sindrom metabolic. *Conferința Națională cu Participare Internațională "Netincare – Standarde Europene și bune practici în ocrotirea*

sănătății mamei și copilului". Volum de abstracte. Chișinău, 2016, p. 26 - 28. ISBN 978 - 9975 - 4464 - 4 - 0.

28. **Eșanu V.**, Palii I., Revenco N., Pîrțu L., ș. a. Aterogeneza subclinică la copii cu sindrom metabolic. *Conferința Națională de Pediatrie cu participare internațională "Probleme și căi de soluționare în asistența medicală copiilor". Volum de prezentări și rezumate. Chișinău, 2016, p. 23 - 24. ISBN 978 - 9975 - 4464 - 5 - 7.*

• **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

✓ **Internaționale**

29. **Eșanu Veronica.** Particularitățile sindromului metabolic la copii. *Conferința Națională. Zilele Pediatriei Iașene "N.N. Trifan", ediția XXXII. Iași, 31 octombrie – 2 noiembrie, 2019.*
30. **Eșanu Veronica**, Palii I., Eșanu Valeriu. Scorul de severitate al sindromului metabolic și remodelarea cardiacă la copiii cu sindrom metabolic. *Al XXVI – lea Congres Național de Endocrinologie. Sibiu, România, 27 - 30 iunie, 2018.*
31. **Eșanu V.** Parametrii antropometrici, metabolici, ecocardiografici la copii cu sindrom metabolic versus pre - sindrom metabolic. *Congresul de Cardiologie pediatrică. Iași, România, 17 - 19 mai, 2018.*
32. **Eșanu V.**, Palii I. Sindromul metabolic și remodelarea cardiacă la copii. *Conferința Internațională de Pediatrie, organizată în contextul Anului Nicolae Testemițanu. Chișinău, 2017.*
33. **Eșanu V.** Sindromul metabolic în practica pediatrică: diagnostic și management terapeutic. *Conferința Națională de Pediatrie cu participare Internațională. "Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor". Chișinău, 2016.*
34. Palii I., Revenco N., **Eșanu Veronica**, Eșanu Valeriu. Particularitățile sindromului metabolic la copii. *Conferința Națională cu participare Internațională "Actualități în Pediatrie" Consacrată celei de - a 70 - a aniversări a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău 2015.*

✓ **Naționale**

35. **Eșanu V.** Sindromul metabolic și aortopatiile congenitale la copii: ce au în comun? *Conferința Națională de Pediatrie, organizată de către Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Societatea Română de Pediatrie. Chișinău, 2019.*
36. **Eșanu Veronica**, Eșanu Valeriu. Palii I. Sindromul metabolic în pediatrie: boală vs sindrom vs entitate clinică. *Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu. Chișinău, 2016 (diplomă gradul II).*
37. **Eșanu V.** Sindromul metabolic în practica pediatrică: diagnostic și management terapeutic. *Conferința Națională de Pediatrie cu participare Internațională. "Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor". Chișinău, 2016.*

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

38. **Eșanu Veronica**, Gavriliuc N., Pîrțu L., Rodoman I., ș.a. Sindromul metabolic și aortopatiile congenitale la copil: contribuția la riscul cardiometabolic global în sindromul Holt - Oram. *Al 58 - a Congresul Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 18 - 21 septembrie, 2019.
39. Eșanu Valeriu, **Eșanu Veronica**, Palii I., Vudu L. Diferite grupuri de factori de risc la copiii cu sindrom metabolic. *Al 45 - lea Congres Național al Societății Române de Diabet, Nutriție și Boli metabolice - cu participare internațională*. Sibiu, România, 22 - 25 mai 2019.
40. **Eșanu Veronica**, Palii I., Eșanu Valeriu, Gavriliuc N. Sindromul metabolic și malformațiile cardiace congenitale la copii: contribuția la riscul cardiometabolic global. *A 21 - a Conferință Europeană IAAH 2018 și a III - a Conferință Națională în domeniul sănătății adolescenților, "Șanse egale în dezvoltarea sănătății pentru toți adolescenții"*. Chișinău, 3 - 5 octombrie, 2018.
41. **Eșanu Veronica**, Eșanu Valeriu, Gavriliuc N., Pîrțu., ș.a. Association of metabolic syndrome and hypertension with left ventricular geometry in children. *MedEspera 2018. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, Republica Moldova, 3 - 5 mai 2018.
42. **Eșanu V.**, Palii I. Scorul de severitate al sindromului metabolic la copii: interval și asociații cu factori de risc cardiovascular. *Conferința națională Zilele USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, Republica Moldova, 15 - 19 octombrie, 2018.
43. **Eșanu Veronica**, Palii I., Eșanu Valeriu, Gavriliuc N., ș.a. Comportamente legate de factorii de risc perinatali, sociodemografici și parentali asociate cu sindromul metabolic la copii cu vârsta 10 - 18 ani. *Congresul de Cardiologie pediatrică*. Iași, România, 17 - 19 mai, 2018 (premiu I).
44. **Eșanu V.** The Association of Metabolic Syndrome with Cardiac Remodeling in the Hypertensive Pediatric Population. *1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (ICHCA)*. Valencia, Spain, February 9 - 11, 2018.
45. **Eșanu Veronica**, Eșanu Valeriu, Gavriliuc N., Pîrțu L., ș.a. Scorul de severitate al sindromului metabolic la copiii cu sindrom metabolic versus metabolic nesănătoși versus metabolic sănătoși. *Al 57 - a Congresul Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 19 - 22 septembrie, 2018 (lucrări rapid comentate).
46. **Eșanu V.**, Palii I. Sindromul metabolic și aortopatiile congenitale la copil: contribuția la riscul cardiometabolic global. *Al VII - lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională „Urgențele pediatrice și managementul actului medical"*. Chișinău, Republica Moldova, 14 - 15 septembrie 2018.
47. **Eșanu Veronica**, Palii I., Vudu L., Eșanu Valeriu. Indicele trigliceride glucoză - marker al rezistenței la insulină la copii cu sindrom metabolic. *Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie*. România, București, 2018.

48. **Eșanu Veronica**, Palii I., Gavriiliuc N., Pîrțu L., ș.a. Interferența dintre aortopatiile congenitale și sindromul metabolic la copil. *Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie*. România, București, 21 - 24 martie, 2018.
49. **Esanu V.** Metabolic Syndrome Severity Score and Cardiac Remodulation in Children with Metabolic Syndrome. *The '3rd World Congress on Nutrition and Obesity Prevention Source*. Frankfurt, Germany, November 08 - 10, 2018.
50. Golovin P., **Esanu Veronica**, Esanu Valeriu. Extremes of LV mass index and of relative thickness of the left ventricle posterior wall in children with MS. *IDF 2017 Congress*. Abu Dhabi, UAE, December 4 - 8, 2017.
51. **Eșanu V.**, Palii I., Revenco N., Tagadiuc O., ș.a. Sindromul metabolic la copii. *Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie*. București, 2016 (locul II).
52. **Eșanu Veronica**, Palii I., Eșanu Valeriu, Gavriiliuc N. Extreme ale indicelui masei miocardului ventriculului stâng și ale grosimii relative a peretelui posterior al ventriculului stâng la copiii cu sindrom metabolic. *Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie*. București, 2017.

✓ **Naționale**

53. **Eșanu V.** Relația dintre grosimea țesutului adipos epicardic și parametrii antropometrici, metabolici, morfofuncționali cardiaci și indicatorii timpurii ai aterosclerozei la copiii cu sindrom metabolic. *Conferința națională Bienala Chișinău - Sibiu, ediția a III - a „Interdisciplinaritate în bolile infecțioase pediatrice”*. Chișinău, Republica Moldova, 16 - 18 mai, 2019.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Declarația privind asumarea răspunderii

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

Eșanu Veronica

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Esanu Veronica

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Esanu Veronica