

FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI METABOLIC LA COPIII SUPRAPONDERALI/OBEZI

Svetlana Cojocari – doctor în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

cojocarismetlana@gmail.com, svetlanacojocari@rambler.ru

Rezumat

Obezitatea, factor de risc pentru diverse tulburări metabolice și cardiovasculare, a atins dimensiuni epidemice la nivel mondial, fiind responsabilă și de întinerirea sindromului metabolic (SM). Acest fapt suscită diagnosticul precoce al factorilor de risc, precum și identificarea SM la etape preclinice prin noi biomarkeri noninvazivi. **Scopul studiului a fost:** estimarea factorilor de risc și a particularităților sindromului metabolic la copiii supraponderali și obezi. **Material și metode.** Studiul a inclus 218 copii supraponderali/obezi cu vârsta 10-18 ani. Criteriile SM s-au estimat în conformitate cu recomandările Federației Internaționale de Diabet (IDF, 2007). La toți copiii din cercetare s-a apreciat nivelul seric al insulinei, acidului uric, leptinei, adiponectinei, TNF- α și hs-PCR. La 120 de copii și părinții acestora s-a determinat polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală. **Rezultate.** SM s-a atestat la 46 (21,1%) copii. Cei mai prevalenți factori de risc asociați obezității abdominale au fost – hipertensiunea arterială (84,78%) și hipo HDL-C (80,43%). Copiii cu SM s-au remarcat printr-un portaj prioritar al genotipului DD al ECA (70,97%) și CC al AGTR 1 (51,61%). Rezistența la insulină a fost observată atât la copiii cu SM, cât și la cei fără SM, dar care au avut unul din următorii factori de risc: obezitate abdominală, dereglări metabolice sau hipertensiune arterială (HTA). Valorile serice ale adiponectinei s-au atestat mai mici, iar cele ale acidului uric, leptinei și markerilor proinflamatorii mai mari la copiii cu SM, față de cei fără SM. **Concluzie.** Cea mai eficientă metodă în prevenirea SM este prevenirea sau tratamentul obezității, iar cele mai valoroase instrumente pentru diagnosticul SM la etape preclinice sunt markerii proinflamatorii, adipokinele, insulina serică și acidul uric.

Cuvinte-cheie: sindrom metabolic, copii, markeri proinflamatorii, adipokine, insulina, acidul uric

Summary. Risk factors and particularities of the metabolic syndrome at children with overweight/obesity

Obesity, the risk factor of different metabolic and cardio-vascular disorders, reached the epidemic dimension at the world level being responsible for the rejuvenation of the metabolic syndrome (MC) as well. **The goal** of the investigation: estimation of the risk factors and particularities of the metabolic syndrome at children with overweight and obesity. **Material and method.** The investigation included 218 children with overweight /obesity at the age of 10-18. Criteria of the MS were estimated in accordance with the recommendations of the International Diabetes Federation (IDF, 2007). At all children were determined the level of serum insulin, uric acid, leptin, adiponectin, TNF- α and hs-CRP. At 120 children and their parents was determined the polymorphism of the genes ACE, AGTR1 and NOS₃ through the analyses of the restriction fragment length polymorphism (RELP). The protocol of the investigation was approved by the Medical Ethics Committee. **Results.** MS was found at 46 (21,1%) children. The prevalence risk factors associated with abdominal obesity were – arterial hypertension (84,78%) and hipo HDL-C (80,43). At children with MS - DD ACE (70,975) and CC AGTR1 (51,61%) were prevailing. Insulin resistance was determined both at children with MS and without it, but having one of the following risk factors: abdominal obesity, metabolic changes and arterial hypertension. Serum level of adiponectin was lower, but the level of the uric acid, leptin and proinflammatory markers was higher at children with MS in comparison with the children without it. **Conclusion.** Effective method of prevention of the development of the MS is preventative and treatment of the obesity, but the most important methods of early diagnostics are determination of proinflammatory markers, adipokines, serum insulin and uric acid.

Key words: metabolic syndrome, children, proinflammatory markers, adipokines, insulin, uric acid

Резюме. Факторы риска и особенности метаболического синдрома у детей с избыточным весом и ожирением

Проблема ожирения и тесно - ассоциированный с ним метаболический синдром (МС) в последние годы приобретает всё более угрожающие масштабы и прочно входит в педиатрическую практику. Этот факт, требует своевременного выявления факторов риска и диагностики метаболического синдрома на доклинических стадиях, применяя новые неинвазивных биомаркеров. **Цель исследования.** Оценка факторов риска и особенностей метаболического синдрома у детей с избыточным весом и ожирением. **Материал и методы.** В исследование были включены 218 детей с избыточным весом и ожирением в возрасте от 10 до 18 лет. Критерии МС были оценены в соответствии с рекомендациями Международной Федерации Диабета (IDF, 2007). У всех детей был определен уровень сывороточного инсулина, мочевой кислоты, лептина, адипонектина, фактор некроза опухоли (TNF- α), и **С-реактивный белок высокой чувствительности** (hs-PCR). У 120 детей и их родителей был определен полиморфизм генов ACE, AGTR1 и NOS3 методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Протокол исследования был одобрен комитетом по медицинской этике. **Результаты.** МС был подтвержден у 46 детей (21,1%). Наиболее распространенными факторами риска в ассоциации с абдоминальным ожирением были артериальная гипертензия (84,78%) и пониженный уровень ЛПВП (80,43%). У детей с МС превалировал генотип DD ECA (70,97%) и CC AGTR 1 (51,61%). Инсулинорезистентность была выявлена у детей с МС, а также у детей без МС, но имеющих один из следующих факторов риска: абдоминальное ожирение, метаболические изменения или артериальную гипертензию. Сывороточный уровень адипонектина был ниже, а уровень мочевой кислоты, лептина и провоспалительных маркеров выше у детей с МС, в сравнении с детьми без МС. **Вывод.** Эффективным методом предотвращения развития МС является профилактика или лечение ожирения, а наиболее ценными инструментами ранней диагностики служат определение провоспалительных маркеров, адипокинов, сывороточного уровня инсулина и мочевой кислоты.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, провоспалительные маркеры адипокины, инсулин, мочевая кислота

Introducere. În consonanță cu tendințele epidemiologice actuale ale principalelor factori constituenți ai SM, se atestă și o creștere a prevalenței acestuia la copii. O evaluare sistemică a literaturii de specialitate ($n=378$ studii, anii 2003-2013) a consemnat o prevalență generală a SM la copii de 3,3% (intervalul 0-19,2%), în special relevantă fiind la copiii supraponderali - 11,9% (intervalul 2,8-29,3%) și obezi - 29,2% (intervalul 10-66%) [1]. Este evident că prevalența SM variază și depinde de criteriile utilizate în diferite definiții, precum și de componența populației studiate (gen, vârstă, rasă, origine etnică etc.), dar indiferent de ce criterii sunt utilizate, prevalența acestuia este mai mare și în creștere la copiii supraponderali și obezi. Acest fapt poate fi explicat și prin descoperirile recente din biologia țesutului adipos, care au arătat că acesta nu este doar un organ de stocare energetică ci și un organ endocrin activ, al căror produși secretați joacă un rol important în reglarea valorilor tensionale, insulinorezistenței, sațietății, inflamației, funcției endoteliale etc. De fapt, descoperirea acestora a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenetice între componentele SM, iar biomarkerii, care integrează semnale metabolice și inflamatorii ar putea fi considerați candidați atractivi pentru evaluarea modernă a SM [2,3,4].

Deși de la prima descriere a SM de către Reaven et al în 1998 s-au efectuat un șir de cercetări, continuă să persiste numeroase controverse legate de definirea SM la copii, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară, componentele acestuia

fiind influențate de creștere, pubertate și nu doar de gen și etnie ca la adult [5]. Prin urmare, în societatea actuală, în care asistăm la o continuă creștere a numărului copiilor cu exces de greutate, conceptul de SM, deși controversat, continuă să câștige în acceptare, el constituind o problemă majoră de sănătate pe plan mondial.

În studiul efectuat am evaluat 218 copii supraponderali și obezi, cu vârsta 10-16 ani pentru prezența SM, având ca **scop** estimarea factorilor de risc și a particularităților SM la copiii supraponderali și obezi.

Material și metode. SM, în conformitate cu recomandările IDF, 2007, s-a diagnosticat la 46 (21,1%) copii. În funcție de prezența SM s-au conturat două loturi: lot de cercetare - 46 de copii cu SM și 172 de copii fără SM – lot martor. Copiii cu SM au avut vârsta medie de $15,52 \pm 0,26$ ani, 15 (32,61%) copii au fost băieți și 31 (67,3%) - fete, iar copiii fără SM au avut vârsta medie de $13,97 \pm 0,20$ ani, 100 (58,14%) copii au fost băieți și 72 (41,86%) fete ($p < 0,01$). Din copiii cu SM - 17 (36,96%) s-au încadrat în categoria de vârstă 10- <16 ani și 29 (63,04%) - în categoria de vârstă 16-18 ani. Printre copiii fără SM - 93 (54,07%) au fost de vârstă 10- <16 ani și 79 (45,93%) de vârstă 16-18 ani ($p < 0,05$).

TNF- α , leptina și adiponectina serică s-au determinat prin metoda imunoenzimatică ELISA; hs-PCR - metoda latex-imunoturbidimetrie; fibrinogenul - metoda de coagulare optică (după Крауцка); insulina serică – metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență (ECLIA). HOMA IR s-a calculat

lat după formula: insulina á jeun ($\mu\text{U/ml}$) x glicemia á jeun (mmol/l)/22,5. Polimorfismul genelor ECA, AGTR1 și NOS₃ s-a apreciat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală.

Rezultatele studiului

Estimarea impactului factorului ereditar

Pe punctul de povară ereditară a pacienților din loturile de cercetare am analizat antecedentele familiale de maladii cardiovasculare, DZ tip II și obezitate la rudele de gradul I și II. Nu au existat diferențe importante din punct de vedere statistic între loturile comparate cu referire la anamnesticul heredo-familial pentru DZ tip II și obezitate ($p > 0,05$), exceptând istoricul familial de HTA ($\chi^2 = 9,856$; $p < 0,05$).

Cât privește polimorfismul genelor de interes, am obținut pentru frecvențele genotipurilor genei ECA cu inserție (I) sau deleție (D) a elementului Alu de 287-pb în intronul 16 al genei, o acumulare preferențială ($\chi^2 = 26,421$; $p < 0,001$) a genotipului DD la copiii cu SM (DD-70,97% vs ID-29,03%), iar a genotipul ID la cei fără SM (ID-61,80% vs DD-21,35%, II-16,85%). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile DD (41,94%) și ID (48,39%), față de genotipul II (9,68%). Iar la mamele copiilor fără SM mai frecvent s-a atestat genotipul ID (60,67%), față de genotipurile DD (14,6%) și II (24,72%). Aceste diferențe au avut semnificație statistică ($\chi^2 = 11,026$; $p < 0,01$). Însă, repartiția genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D la tați s-a atestat fără veridicitate statistică ($p > 0,05$).

Frecvențele genotipurilor genei AGTR1 cu variantele de citozină sau adenină în poziția 1166 s-au distribuit astfel: AA-3,23%, CC-51,61%, AC-45,16% - la copiii cu SM și AA-19,10%, CC-21,35%, AC-59,55% - la copiii fără SM, fiind atestată o acumulare preferențială a genotipului CC la copiii cu SM, iar a genotipului AC - la copiii fără SM ($\chi^2 = 11,936$; $p < 0,01$). La mamele copiilor cu SM a predominat genotipurile AC (64,52%) și CC (29,03%) vs AA (6,45%), de vreme ce, la mamele copiilor fără SM - genotipurile AC (55,06%) și AA (32,58%) vs CC (12,36%) ($\chi^2 = 10,271$; $p < 0,01$). Diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic ($p > 0,05$).

Repartiția frecvențelor genotipurilor genei NOS₃ Asp298Glu, în loturile cercetate, s-a constatat fără discrepante statistice ($p > 0,05$). Tendințe similare s-au consemnat și în raport cu polimorfismul genei de interes detectat la tați ($p > 0,05$). Mamele copiilor cu SM au deținut mai frecvent genotipurile AG (61,29%) și GG (35,48%) vs AA (3,23%), iar mamele copiilor fără SM - genotipul AG (68,54%) vs AA-19,10% și GG-12,36% ($\chi^2 = 10,750$; $p < 0,05$).

Analiza factorilor de risc prenatali și comportamentali

Distribuția copiilor, în funcție de termenul de gestație, a arătat că 36,61% din copiii cu SM versus 8,82% din copiii fără SM s-au născut prematur, iar 6,52% din copiii cu SM, față de 13,95% din cei fără SM s-au născut postmatur. La termen s-au născut 60,87% din copiii cu SM și 77,33% din copiii fără SM ($\chi^2 = 17,999$; $p < 0,001$). Extremele de greutate la naștere - reprezintă, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a SM. În cercetarea efectuată majoritatea copiilor, din ambele loturi, s-au încadrat în intervalul greutății normale la naștere (fără SM - $3109,53 \pm 38,06$ g vs cu SM - $2886,52 \pm 81,26$ g; $p < 0,05$). De remarcat faptul că 32,61% din copiii cu SM și doar 8,72% din copiii fără SM au avut o masă < de 2500 g la naștere. Ponderele copiilor cu masa > de 4000 g a fost de 2,17% printre cei cu SM și de 6,89% printre cei fără SM ($\chi^2 = 19,658$; $p < 0,01$). Cât privește tipul de alimentație și dezvoltarea fizică în primul an de viață, nu s-au constatat diferențe importante între loturile comparate ($p > 0,05$).

La analiza factorilor de risc comportamentali am obținut o pondere mai mare a copiilor cu SM care nu practică gimnastica matinală (95,65 vs 76,16%; $p < 0,01$). De asemenea, mai mulți copii cu SM nu participă nici la orele de cultură fizică și sport (52,17 vs 20,35%; $p < 0,001$). Iar ponderea copiilor, care preferă să posteze la calculator/televizor în timpul liber este mare în ambele loturi de cercetare ($p > 0,05$). Astfel, dedică mai puțin de 2 ore în zi calculatorului/TV numai 4,35% din copiii cu SM și 6,98% din cei fără SM, 2-4 ore - 56,52% din copiii cu SM, față de 61,05% din cei fără SM, iar mai mult de 4 ore în zi - 39,13% din copiii cu SM, față de 31,98% din cei fără SM. Se implică în diverse activități dinamice (frecventează secții sportive, practică sport neprofesional, dansuri etc.) numai 4,35% din copiii cu SM și 12,79% din cei fără SM.

Rezultatele obținute în urma anchetei nutriționale se înscriu în tendința constatată la nivel mondial. Copiii din ambele loturi de cercetare au avut o alimentație nesănătoasă, caracterizată prin aport caloric crescut, reducerea marcantă a aportului de legume și fructe, cereale, carne, pește, produse lactate și creșterea consumului de produse tip „fast food”, dulciuri și băuturi carbogazificate ($p > 0,05$). Orarul meselor a fost nesistematizat, majoritatea copiilor, fără diferențe semnificative între loturi, au raportat 1-2 prize alimentare în zi. Estimarea preferințelor alimentare a scos în evidență diferențe semnificative între loturile comparate numai pentru consumul de grăsimi saturate ($\chi^2 = 5,441$; $p < 0,05$) și excesului salin (sărarea bu-

catelor înainte de a le gusta), care s-a consemnat cu predilecție la copiii cu SM ($\chi^2=26,22$; $p<0,001$). De asemenea, copiii fumători s-au regăsit mai frecvent printre copiii cu SM (32,61 vs 11,63%; $\chi^2=11,854$, $p<0,001$). Este alarmantă și constatarea, că 15,22% din copii cu SM sunt fumători sistematici. Fumează ocazional 17,39% din copiii cu SM și 11,63% din cei fără SM ($\chi^2=29,016$; $p<0,001$). Consumă băuturi energizante ocazional 10,87% din copiii cu SM și 4,07% din cei fără SM ($p>0,05$). Consumă rar alcool 13,04% din copiii cu SM și 4,65% din cei fără SM ($\chi^2=4,254$; $p<0,05$).

Fiind analizate nocivitățile familiale, am constatat prezența stresului cronic mai frecvent în familiile copiilor cu SM (43,48 vs 22,67%; $\chi^2=7,958$, $p<0,01$). Un climat psihologic nefavorabil la școală, condiționat de conflicte cu profesorii, colegii, de asemenea, s-a regăsit mai frecvent la copiii cu SM (47,83 vs 16,28%; $\chi^2=20,435$, $p<0,001$). Pentru consumul de alcool în familie, nu s-au constatat diferențe importante din punct de vedere statistic între loturile comparate. În schimb, un număr mare de copii (43,48% cu SM vs 26,74% fără SM) au fost victima fumatului pasiv în mediul familial, deoarece au fumat în preajma copilului un părinte, ambii părinți, sau un alt membru al familiei ($\chi^2=4,815$ $p<0,05$). De remarcat și faptul că 28,26% dintre mamele copiilor cu SM, față de 9,30% dintre mamele copiilor fără SM - au fost expuse fumatului pasiv și în timpul gravidității ($\chi^2=11,311$; $p<0,01$).

Caracteristica componentelor SM

Vârsta medie de debut a excesului de greutate la copiii cu SM a fost de $8,89\pm0,57$ ani, față de $9,05\pm0,26$ ani - la copiii fără SM. Copiii cu SM s-au deosebit statistic printr-un grad mai avansat de obezitate (indicele masei corporale (IMC) - $33,43\pm0,819$; CA (circumferința abdomenului) - $104,28\pm1,623$ cm), față de copiii fără SM (IMC - $27,98\pm0,151$, CA - $87,06\pm0,728$ cm). Hipertensiunea arterială (HTA) s-a diagnosticat la 84,78% din copiii cu SM și la 40,12% din cei fără SM ($\chi^2=28,966$; $p<0,001$). Ponderea dislipidemiilor înregistrate, de asemenea, s-a postat mai mare la copiii diagnosticați cu SM, față de cei fără SM și a fost reprezentată de: hipercolesterolemie ($60,87$ vs $31,40\%$; $p<0,01$); majorarea valorilor de LDL-C ($26,09$ vs $13,37\%$; $p<0,001$); trigliceride serice ($60,87$ vs $16,86\%$; $p<0,001$) și diminuarea valorilor de HDL-C ($80,43\%$ vs $17,44\%$; $\chi^2=67,651$, $p<0,001$).

Analiza corelativă a stabilit o relație de ordin negativ, semnificativă statistic, între IMC cu valorile HDL-C ($r=-0,55$; $p<0,001$) și una pozitivă cu cele ale colesterolului total ($r=+0,33$; $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,51$; $p<0,001$), trigliceride ($r=+0,46$; $p<0,001$) și glicemia bazală ($r=+0,41$; $p<0,001$). Prezintă inte-

res și corelația pozitivă între IMC cu valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=+0,38$; $p<0,001$) și diastolice ($r=+0,25$; $p<0,001$), ambele semnificative statistic. Analiza corelativă a pus în evidență și o interrelație pozitivă, semnificativă statistică, între CA cu valorile colesterolului total ($r=+0,45$; $p<0,001$), LDL-C ($r=+0,51$; $p<0,001$), trigliceride ($r=+0,46$; $p<0,001$), glicemia bazală ($r=+0,25$, $p<0,001$), valorile tensiunii arteriale sistolice ($r=+0,51$; $p<0,001$), diastolice ($r=+0,51$; $p<0,001$), paralel cu o legătură de sens invers cu nivelul HDL-C ($r=-0,55$; $p<0,001$).

La adult, pentru evaluarea tulburărilor de metabolism glucidic, a insulinorezistenței și a intoleranței la glucoză, sunt acceptate atât glicemia á jeun, TTGO, insulinemia á jeun, cât și alte metode de evidențiere a insulinorezistenței, în funcție de definiție. Studiile existente la copii au demonstrat, că hipersulinemia á jeun precede modificările glicemiei, glicemia fiind un indicator tardiv al modificărilor de metabolism glucidic, de aceea la copil este recomandabil de utilizat insulinemia á jeun, ca indicator timpuriu al posibilei apariții a factorilor de risc pe termen lung [6-8].

În cercetarea efectuată, valoarea medie a glucozei á jeun s-a obținut, în ambele loturi de cercetare, în limitele normativelor de vârstă, însă copiii cu SM au avut o valoare mai elevată, față de cei fără SM ($4,99\pm0,11$ vs $4,61\pm0,05$ mmol/l; $p<0,01$). Considerând drept normale valorile glicemiei á jeun < de 5,60 mmol/l am constatat, că 23,91% din copiii cu SM, față de 7,56% din cei fără SM au prezentat o glicemie bazală modificată ($\chi^2=9,909$; $p<0,01$). TTGO s-a obținut în limitele normativelor de vârstă. Cât privește valoarea medie a insulinei serice, ea a fost mai înaltă la copiii diagnosticați cu SM, față de cei fără SM ($31,26\pm2,22$ vs $16,71\pm0,65$ μ U/ml; $p<0,001$). Indicele HOMA IR, care reprezintă modelul homeostatic de evaluare indirectă a rezistenței la insulină, de asemenea, s-a înregistrat mai înalt la copiii cu SM, față de cei fără SM ($6,91\pm0,52$ vs $3,43\pm0,14$; $p<0,001$) (fig. 1).

Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC ($r=+0,58$, CA ($r=+0,65$), colesterolul total ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,42$), trigliceride ($r=+0,42$), glicemia bazală ($r=+0,23$), tensiunea arterială sistolică ($r=+0,48$; $p<0,001$) și o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,48$; $p<0,001$). Aceiași tendință s-a depistat și pentru indicele HOMA IR - o corelație negativă cu valorile HDL-C ($r=-0,49$) și una pozitivă cu IMC ($r=+0,63$), CA ($r=+0,65$), tensiunea arterială sistolică ($r=+0,45$; $p<0,001$), valorile colesterolului total ($r=+0,37$), LDL-C ($r=+0,45$), trigliceride ($r=+0,45$), glicemia bazală ($r=+0,46$).

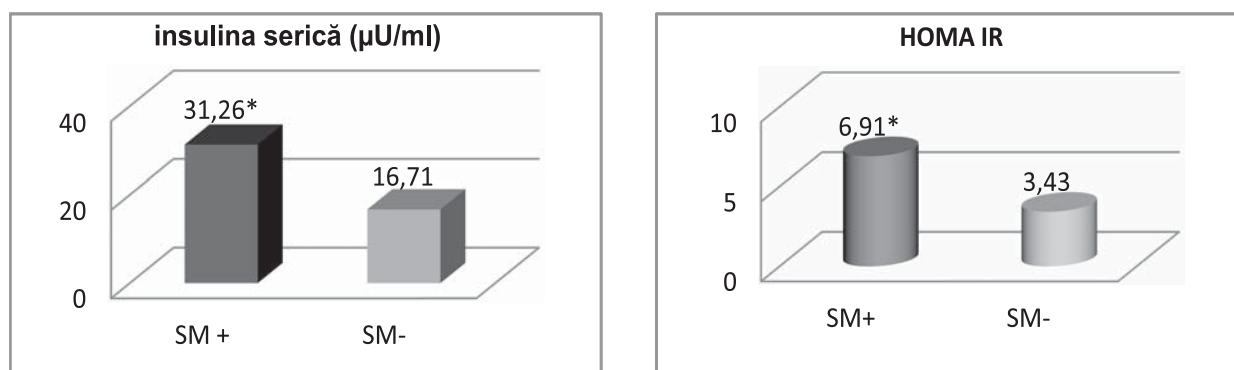


Fig. 1. Valorile medii ale insulinei serice (μU/ml) și indicelui HOMA IR în funcție de loturile cercetate

Notă: *p<0,001

Deși valorile insulinei serice și indicelui HOMA IR s-au postat veridic mai înalte la copiii cu SM, unele persoane fără SM pot avea valori mai elevate ale acestor parametri și, invers, unele persoanele cu SM pot avea valori mai mici. Apare întrebarea: care din acești copii prezintă un risc metabolic mai mare? Pentru a da răspuns la această întrebare am analizat separat în, interiorul fiecărui lot, asocierea dintre diferite nivele ale insulinei serice și indicelui HOMA IR cu parametrii antropometrici (IMC, CA), metabolici și valorile tensionale.

Lotul copiilor fără SM. Cu creșterea gradului de obezitate a crescut ponderea copiilor cu valori majorate ale insulinei serice. Un nivel seric normal al insulinei (<15 μU/mL) au avut 4,00% din copiii obezi și 46,26% din cei supraponderali. Valori majorate ale insulinei serice (>20 μU/mL) au fost înregistrate la 20,41% din copiii supraponderali și la 60,0% din cei obezi ($\chi^2=22,358$; $p<0,001$). Tipul de obezitate, de asemenea, a influențat veridic nivelul seric al insulinei, deoarece 40,0% din copiii diagnosticați cu obezitate abdominală au avut un nivel *borderline* al acesteia (15-20 μU/mL), iar 60,0% - valori majorate ($\chi^2=24,878$; $p<0,001$). Printre copii hipertensivi la 23,19% s-au obținut valori normale ale insulinei serice, la 43,48% - *borderline*, iar la 33,33% - valori majorate ($\chi^2=13,748$; $p<0,01$). De asemenea, cu creșterea nivelului seric al insulinei a crescut ponderea diferitor forme de dislipidemii. Printre copii cu valori majorate ale colesterolului total - 9,26% au avut un nivel normal al insulinei serice, 40,74% - un nivel *borderline*, iar 50,0% - un nivel majorat al acesteia ($\chi^2=36,927$; $p<0,001$). Cu majorarea nivelului seric al insulinei a crescut și ponderea copiilor diagnosticați cu valorile HDL-C diminuate: 13,33% dintre aceștia au avut valori normale ale insulinei serice, 46,67% - un nivel *borderline*, iar 40,00% - valori majorate ($\chi^2=10,963$; $p<0,01$). Un nivel seric superior al insulinei a fost atins și de către 52,17% din copiii cu valori majorate ale LDL-C ($\chi^2=13,630$; $p<0,01$) și de

către 51,72% din copiii diagnosticați cu hipertrigliceridemie ($\chi^2=21,678$, $p<0,001$). Tendințe similare s-au consemnat și pentru valorile indicelui HOMA IR. Cu creșterea acestui indice, a crescut ponderea copiilor, care au prezentat obezitate abdominală, HTA și dislipidemii. Astfel, un indice HOMA IR mai mic de 2,5 s-a observat doar la 4% din copiii cu obezitate abdominală, pe când la 80,00% dintre aceștia s-a înregistrat o valoare a acestui indice mai mare de 3,5 ($\chi^2=17,297$; $p<0,001$). Printre copiii hipertensivi - 23,19% au avut indicii HOMA IR cuprinși între 2,5-3,5, iar la 57,97% - a depășit valoarea 3,5 ($\chi^2=14,106$; $p<0,001$). Un indice HOMA IR mai mare de 3,5 a fost diagnosticat și la 76,92% din copiii cu glicemia bazală modificată, la 72,22% din copiii cu colesterolul total majorat, la 78,26% din copii cu LDL-C majorat, la 72,41% din copiii cu trigliceride majorate și la 76,67% din copiii cu valorile HDL-C diminuate.

Lotul copiilor cu SM. Mai mulți copii obezi, în special cu obezitate abdominală, au avut un nivel majorat al insulinei serice (94,87%), față de copii supraponderali (42,86%) ($\chi^2=18,290$; $p<0,001$). Printre copii hipertensivi, 7,69% au avut un nivel *borderline* al insulinei serice și 92,31% - valori majorate. Iar printre copii normotensivi - 14,29% s-au prezentat cu valori normale; 28,57% - *borderline* și 57,14% - majorate ($\chi^2=8,796$; $p<0,05$). Toți copiii hipertensivi (100,0%) și 85,71% din cei normotensivi au avut un indice HOMA IR superior ($p<0,05$). Când privește relația dintre nivelul insulinei serice și indicelui HOMA IR cu variabilele metabolismului lipidic - nu s-au obiectivat diferențe semnificativ statistice, la majoritatea copiilor, atât cu valori normale, cât și majorate ale parametrilor analizați, s-au diagnosticat valori supranormative ale insulinei și indicelui HOMA IR ($p>0,05$).

Aprecierea valorilor serice ale acidului uric și al corelațiilor cu alți indicatori

Când privește valorilor serice ale acidului uric (AU), am obținut un nivel seric mai înalt la copiii di-

agnosticăți cu SM, față de cei fără SM ($413,11 \pm 9,385$ vs $323,88 \pm 5,375$ $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,001$). În încercarea de a stabili relația dintre nivelul seric al AU cu indicii obezității, parametrii metabolici și valorile tensionale, loturile de cercetare (separat) le-am stratificat în tertile, în funcție de nivelul seric al acestuia.

Lotul copiilor fără SM. Cu creșterea gradului de obezitate a crescut ponderea copiilor de la tertila I a AU spre tertila III. Astfel, numai 34,69% din copiii supraponderali au avut un nivel superior al AU (tertila III), iar printre persoanele obeze - 4,00% copii s-au încadrat în tertila I după nivelul AU, 16,00% - tertila II, iar 80,00% - tertila III ($\chi^2=18,414$; $p < 0,001$). Ponderea copiilor cu obezitate abdominală a fost, de asemenea, în creștere de la tertila I a AU (4,00%) spre tertila III (76,00%) ($\chi^2=15,179$; $p < 0,01$). Tendințe similare s-au constatat și la copiii hipertensivi: 8,70% dintre aceștia au avut valorile AU încadrabile în tertila I, 24,64% - tertila II, iar 66,67% - tertila III ($\chi^2=32,303$; $p < 0,001$). Urmărind relația dintre tertilele AU și diverse forme de dislipidemii, am constatat creșterea frecvenței acestora cu creșterea tertilei AU. Astfel, printre copiii cu colesterolul total majorat 9,26% au avut un nivel inferior al AU (tertila I) și 62,96% - un nivel superior (tertila III) ($\chi^2=16,908$; $p < 0,001$). Tendințe similare s-au conturat și pentru copiii cu valori majorate ale LDL-C (8,70% - tertila I vs 65,22% - tertila III; $\chi^2=6,764$; $p < 0,05$). În consonanță cu creșterea tertilei AU a crescut veridic și ponderea copiilor diagnosticați cu hiperinsulinemie/insulinorezistență ($p < 0,001$). Cu referire la valorile glicemiei bazale, trigliceridelor și HDL-C, raportate la tertilele pentru AU - nu au existat diferențe importante din punct de vedere statistic.

Lotul copiilor cu SM. La analiza relației dintre tertilele AU cu indicii obezității, valorile tensionale și variabilele metabolismului glucidic și lipidic ana-

lizate - nu s-au dedus diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$), excepție fiind nivelul trigliceridelor serice ($p > 0,05$). Un nivel superior al AU (tertila III) au prezentat 39,29% din copiii cu hipertrigliceridemii, față de 5,56% din copiii cu trigliceride normale ($p < 0,05$).

Folosind metoda corelațională de analiză statistică, am obținut o relație de ordin pozitiv, semnificativă statistic, între nivelul AU cu vârsta ($r=+0,22$; $p < 0,001$), IMC ($r=+0,65$; $p < 0,001$), CA ($r=+0,66$; $p < 0,001$), valorile colesterolului total ($r=+0,42$; $p < 0,001$), LDL-C ($r=+0,52$; $p < 0,001$), trigliceride ($r=+0,45$; $p < 0,001$), glicemia bazală ($r=+0,36$; $p < 0,001$), TAS ($r=+0,58$; $p < 0,001$), TAD ($r=+0,39$; $p < 0,001$), insulina serică ($r=+0,61$; $p < 0,001$), leptina ($r=+0,65$; $p < 0,001$), TNF- α ($r=+0,71$; $p < 0,001$), hs-PCR ($r=+0,74$; $p < 0,001$), precum și o relație negativă, de asemenea, semnificativă statistic, cu valorile HDL-C ($r=-0,54$; $p < 0,001$) și adiponectina serică ($r=-0,64$; $p < 0,001$) (fig. 2).

Estimarea nivelului seric al leptinei, adiponectinei, markerilor proinflamatorii și al corelațiilor cu alți indicatori

Descoperirea adipokinelor a constituit un moment de cotitură în abordarea legăturilor patogenice între bolile creditate a face parte din SM, respectiv - obezitate, HTA, DZ tip II și dislipidemii. Totodată, cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia acestor boli, existând chiar lucrări contradictorii. Analizând, în cercetarea efectuată, nivelul seric al adiponectinei și leptinei în funcție de prezența SM - am obținut cele mai mici valori ale adiponectinei ($5,18 \pm 0,157$ vs $6,80 \pm 0,134$ ng/ml; $p < 0,001$) și cele mai mari ale leptinei ($20,47 \pm 0,948$ vs $11,74 \pm 0,390$ ng/ml; $p < 0,001$) la copiii diagnosticați cu SM. Nivelul seric al markerilor proinflamatorii cercetați, de asemenea, s-a postat mai elevat la copiii cu SM, față de cei fără SM: hs-PCR

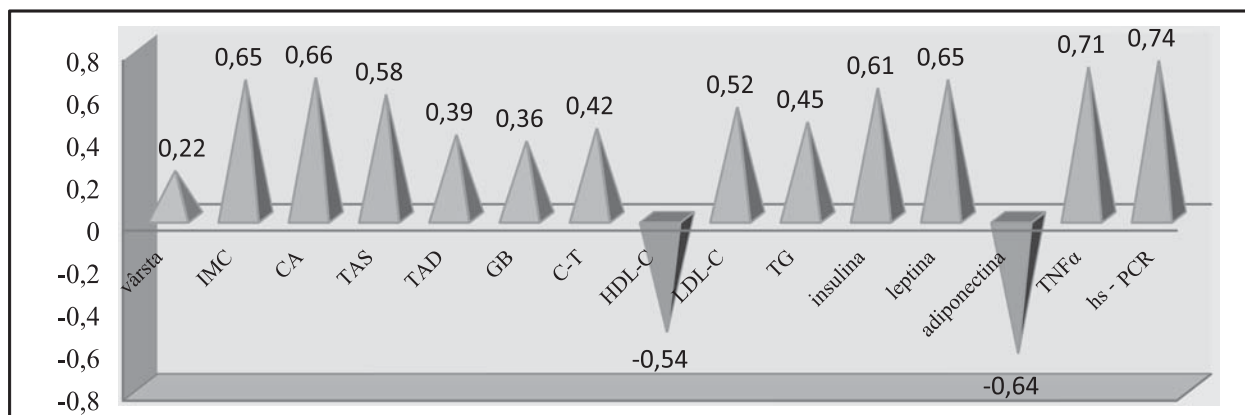


Fig. 2. Corelația acidului uric cu vârsta, parametrii antropometrici, valorile tensionale și unii indicatori biochimici

Notă: IMC - indicele masei corporale, CA - circumferința abdomenului, TAS - tensiunea arterială sistolică, TAD - tensiunea arterială diastolică, GB glicemia bazală, C-T - colesterol total, HDL-C - lipoproteine cu densitate înaltă, LDL-C lipoproteine cu densitate joasă, TG - trigliceride, TNF- α - factorul de necroză tumorală alfa; hs PCR - proteina C reactivă înalt sensibilă

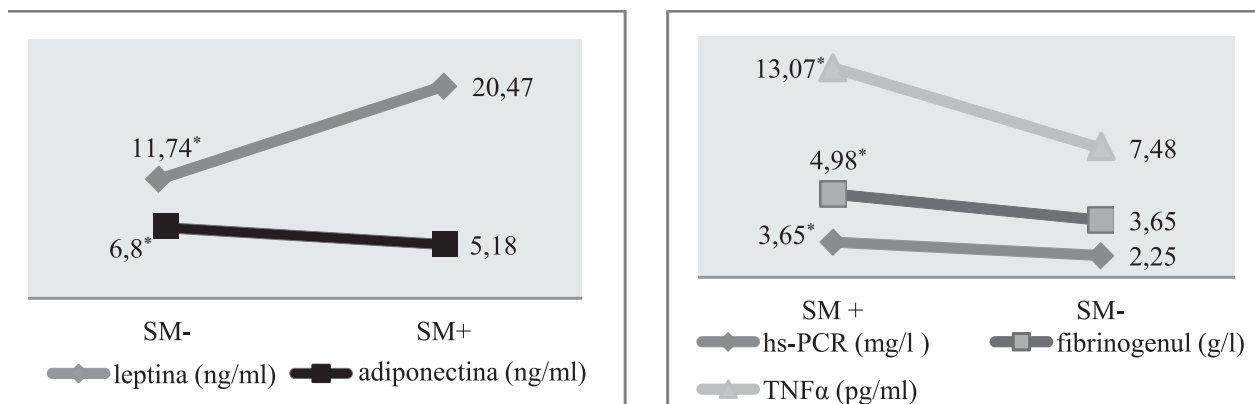


Fig. 3. Valorile adipokinelor și markerilor proinflamatorii în funcție de loturile cercetate

Notă: *p<0,001

(3,65±0,142 vs 2,25±0,084 mg/l; p<0,001), TNF-α (13,07±0,683 vs 7,48±0,206 pg/ml; p<0,001) și fibrinogen (4,98±0,150 vs 3,65±0,770; p<0,001) (fig. 3).

Deși valoarea serică a adipokinelor cercetate a avut putere statistică pentru a discrimina convingător copiii cu SM, față de cei fără SM, unele persoane fără SM pot avea o valoare a leptinei mai mare, iar a adiponectinei mai mică și invers - persoanele cu SM pot avea o valoare a leptinei mai mică, iar a adiponectinei mai mare. Apare firesc întrebarea: care din acești copii prezintă un risc cardiometabolic mai mare? Pentru a găsi un răspuns mai plauzibil, am analizat separat la copiii cu și fără SM parametrii antropometrici, valorile tensionale și profilul metabolic în funcție de tertila leptinei și adiponectinei.

Lotul copiilor fără SM. Am constatat, că 96,0% din copiii obezi și 33,33% din cei supraponderali s-au încadrat în tertila III, după nivelul seric al leptinei ($\chi^2=34,424$; p<0,001). Valori superioare ale leptinei s-au obținut și la 92,0% din copiii diagnosticați cu obezitate abdominală ($\chi^2=29,715$; p<0,001), iar 88,0% dintre aceștia au avut valori serice inferioare ale adiponectinei ($\chi^2=24,435$; p<0,001). De asemenea, un nivel diminuat al adiponectinei serice s-a înregistrat la 92,0% din copiii obezi și la 34,69% din cei supraponderali ($\chi^2=28,755$; p<0,001). Aceste constatări indică asupra faptului că nivelul seric al leptinei crește, iar cel al adiponectinei descrește cu majorarea IMC, obezității abdominale atribuindu-se un rol important.

Frecvența dislipidemiilor, de asemenea, a fost în creștere cu creșterea tertilelor pentru leptină și descreșterea celor pentru adiponectină. Astfel, din copiii cu valori majorate ale colesterolului total 70,37% au avut un nivel seric superior al leptinei, iar 5,56% - un nivel inferior ($\chi^2=29,382$; p<0,001). Dintre copiii cu hipertrigliceridemie 75,86% s-au încadrat în tertila III după nivelul seric al leptinei, iar 3,45% - tertila I ($\chi^2=17,601$; p<0,01). Valori serice superioare ale leptinei, de asemenea, s-au constatat la 80,00% din copii

cu un nivel diminuat al HDL-C ($\chi^2=22,007$; p<0,001) și la 69,57% din copiii cu valori majorate ale LDL-C ($\chi^2=12,017$; p<0,01). În consonanță cu creșterea valorilor serice ale insulinei și indicelui HOMA IR, a crescut și ponderea copiilor de la tertila I spre tertila III, în funcție de nivelul seric al leptinei (p<0,001). Astfel, 75,56% din copiii cu valorile insulinei serice mai mari de 20 μU/mL și 66,67% din copiii cu indicele HOMA IR mai mare de 3,5 s-au încadrat în tertila III, după nivelul seric al leptinei. Valori superioare ale leptinei serice s-au regăsit mai frecvent și la copiii hipertensivi, față de cei normotensivi (52,17 vs 35,92%; $\chi^2=12,716$, p<0,01).

Cât privește relația dintre parametrii metabolici și valorile adiponectinei serice am constatat, că cu descreșterea nivelului adiponectinei a crescut frecvența dislipidemiilor. Astfel, la 70,0% din copiii cu nivelul diminuat al HDL-C s-a diagnosticat un nivel inferior al adiponectinei serice și numai la 6,67% - valori superioare ($\chi^2=10,901$; p<0,01). De asemenea, un nivel seric mai mic, relevant statistic, al adiponectinei s-a regăsit și la 70,0% din copii cu colesterol total majorat, la 73,91% din copiii cu LDL-C elevat și la 62,07% din copiii cu trigliceride serice mărite. De asemenea, la 77,78% din copiii cu hiperinsulinemie, față de 17,39% din copiii cu valori normale ale insulinei serice, s-au diagnosticat valori diminuate ale adiponectinei serice ($\chi^2=61,255$; p<0,001). Tendințe similare s-au consemnat și pentru indicii HOMA IR, 66,67% din copiii cu valoarea acestui indice mai mare de 3,5 - au avut un nivel al adiponectinei serice încadrat în tertila I ($\chi^2=57,080$; p<0,001). De asemenea, mai mulți copii hipertensivi, față de cei normotensivi au prezentat un nivel seric diminuat al adiponectinei (56,52 vs 33,98%; $\chi^2=17,553$, p<0,001).

Lotul copiilor cu SM. Analizând relația dintre nivelele acestor adipokine cu indicii obezității am constatat, că 38,46% dintre copiii obezi au avut un nivel al leptinei încadrat în tertila III, de vreme ce, copiii supraponderali s-au încadrat numai în tertila I

(71,43%) și II (28,57%) ($\chi^2=5,921$; $p<0,05$). Un nivel inferior al adiponectinei (tertila I) s-a diagnosticat la 41,03% din copii obezi, de vreme ce, copiii supraponderali s-au încadrat numai în tertila II (14,29%) și III (85,71%) ($\chi^2=15,427$; $p<0,001$). Obezitatea abdominală, de asemenea, a influențat veridic statistic valorile adipokinelor serice. Ponderea copiilor, care au avut un nivel seric superior al leptinei și inferior al adiponectinei, a fost mai mare printre copiii diagnosticați cu obezitate abdominală. Cât privește tertilele leptinei și adiponectinei relaționate cu valorile tensiionale, variabilele metabolismului lipidic și glucidic - nu s-au obiectivat diferențe semnificative statistic, exceptând valorile insulinei serice ($p<0,05$).

Discuții. SM la copii rămâne un subiect de actualitate și maxim interes, datorită prevalenței în ascensiune, complexității asocierilor pe care le presupune, dar și datorită patologieilor ce apar ca urmare a acestuia [1]. În pofida progreselor înregistrate în delimitarea factorilor de risc, care predispon spre realizarea SM, există multe aspecte esențiale, care rămân neclare, ca exemplu, rolul factorului genetic, precum și interacțiunea dintre factorii genetici cu cei de mediu. În cercetarea realizată copiii cu SM mai frecvent au avut genotipul DD al ECA (70,97%) și GG al AGTR1 (51,61%), ceea ce demonstrează că deținători acestor genotipuri sunt mai susceptibili de a realiza SM. La mamele copiilor cu SM s-au înregistrat preferențial genotipurile DD și ID al ECA, iar la mamele copiilor fără SM - genotipul ID ($\chi^2=11,026$; $p<0,01$). Cât privește repartitia frecvențelor genotipurilor genei AGTR1, am constatat o acumulare preferențială a genotipurilor AC și CC la mamele copiilor cu SM, iar a genotipurilor AC și AA - la mamele copiilor fără SM ($\chi^2=10,271$; $p<0,01$). Repartitia genotipurilor polimorfe ale genei ECA I/D și AGTR1 A1166C la tați - s-a prezentat fără semnificație statistică ($p>0,05$). Într-o meta-analiză, efectuată în baza a 10 studii (1939 cazuri/2845 control), cele mai multe efectuate la albi, s-a obținut asocierea polimorfismului genei ECA I/D cu un risc crescut de realizare a SM în cadrul unui model DD+ID vs II (OR=1.39, 95% CI, 1.22-1.60, $p<0,001$). Folosind acest model, rezultate similare s-au găsit și în studiile, care au inclus diferite etnii, definiții ale SM și în studiile, care au avut peste 100 de cazuri [9].

Patogenia SM continuă să trezească și ea multe discuții în literatura de specialitate rămânând un subiect deschis pentru viitoare cercetări în domeniu. Se invocă importanța insulinorezistenței și obezității abdominale, asociate cu inflamația de grad mic, care este mediată de adipokine (leptina, adiponectina etc.), inclusiv citokinele proinflamatorii, produse de adipocite, ce interferează cu semnalul insulenic [10,11].

Cercetările recente nu au reușit să dea un verdict în ceea ce privește participarea adipokinelor în patogenia SM, existând chiar lucrări contradictorii [4]. Noi am obținut valorile adiponectinei serice ($5,18\pm0,157$ ng/ml), semnificativ statistic mai mici, iar cele ale leptinei mai mari ($20,47\pm0,948$ ng/ml) la copiii cu SM, față de valorile adiponectinei ($6,80\pm0,134$ ng/ml) și leptinei ($11,74\pm0,390$ ng/ml) înregistrare la copiii fără SM (toate $p<0,001$). Aceste constatări se acordă cu datele raportate de o serie de studii, printre care și cele obținute de către Miguel și colegii săi, care au constatat pentru adiponectină o valoare de $12,0\pm4,8$ ng/ml la copiii obezi, dar fără SM și de $9,4\pm2,8$ ng/ml la copiii obezi cu SM ($p<0,001$) [12]. Utilitatea adiponectinei ca marker pentru SM a fost demonstrată și de un studiu prospectiv cu durata de 3 ani, în care nivelele adiponectinei la copiii coreeni au prezis dezvoltarea SM [13].

Mediatorii inflamației sunt, de asemenea, implicați în procesele fiziopatologice prin care obezitatea, în special cea abdominală, determină apariția SM. Într-o analiză sistemică recentă (102 publicații pediatrice) cele mai multe studii revizuite au sugerat o relație consecventă între hs-PCR și SM. Altele, însă au raportat că nivelele majorate ale hs-PCR nu corespund cu debutul modificărilor metabolice, cu excepția, celor cu un grad mai mare de obezitate [14]. În cercetarea noastră markerii proinflamatorii analizați au fost mai elevați la copiii cu SM, față de copiii fără SM: hs-PCR ($3,65\pm0,142$ vs $2,25\pm0,084$ mg/l; $p<0,001$); TNF- α ($13,07\pm0,683$ vs $7,48\pm0,206$ pg/ml; $p<0,001$) și fibrinogenul - ($4,98\pm0,150$ vs $3,65\pm0,770$; $p<0,001$).

Rezistența la insulină este o altă tulburare metabolică asociată cu obezitatea și este definită ca o capacitate diminuată a insulinei de a stimula absorbția glucozei de către mușchii scheletici și țesutul adipos precum și reducerea capacității insulinei de a suprima producția hepatică de glucoză. În studiul realizat de Lee și colegii săi ($n=4902$ copii, cu vârsta 12-19 ani) s-a constatat, că obezitatea la adolescenții din SUA reprezintă cel mai important factor de risc pentru rezistența la insulină, independent de gen, vârstă sau rasă/etnie. Copiii obezi (IMC>95th percentilă) au avut un nivel semnificativ mai mare al HOMA IR - 4,93 (95% CI 4,56-5,35), comparativ cu copiii cu greutatea normală (IMC < 85th percentilă) - 2,30 (95% CI 2,21-2,39). După autori, excesul de greutate a fost cel mai important factor determinant al rezistenței la insulină, reprezentând 29,1% din variația HOMA IR [15]. Însă, într-un alt studiu indivizi cu un IMC similar au avut diferite grade de insulinorezistență. Astfel, 57% din copiii obezi cu un IMC apropiat ca valoare au avut grad moderat de insulinorezistență, iar 34% - un grad

sever, totodată, insulinoresistența s-a corelat mai bine cu țesutul adipos visceral, raportul talie/șold (ca și măsurători antropometrice), decât cu țesutul adipos total sau subcutanat (exprimat de IMC) [16]. În cercetarea noastră, valoarea medie a insulinei serice s-a obținut mai înaltă la copiii cu SM, decât la cei fără SM ($31,26 \pm 2,22$ vs $16,71 \pm 0,65$ μ U/ml; $p < 0,001$). Indicele HOMA IR, de asemenea, s-a constatat mai înalt la copiii diagnosticați cu SM, decât la copiii fără SM ($6,91 \pm 0,52$ vs $3,43 \pm 0,14$; $p < 0,001$). Insulina serică a înregistrat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, cu IMC, valorile colesterolului total, LDL-C, trigliceride, glicemia bazală, TAS și o corelație negativă cu valorile HDL-C. Aceiași tendință s-a depistat și pentru indicii HOMA IR.

În ultimul deceniu s-au acumulat dovezi plauzibile pentru rolul acidului uric în SM la adult, iar unii cercetători l-au considerat ca și component al acestuia. Cât privește populația pediatrică, implicarea acidului uric în SM este insuficient cercetată, ceea ce constituie un subiect de perspectivă investigațională. În cercetarea noastră valorile acidului uric au fost mai elevate la copiii cu SM ($413,11 \pm 9,385$ vs $323,88 \pm 5,375$ μ mol/l; $p < 0,001$) și s-au corelat consecvent cu vârsta, componentele SM, markerii proinflamatorii și adipokinele cercetate.

Rezumând asupra celor prezentate pe punctul de esență a studiului realizat putem conchide, că obezitatea consemnată în creștere, atât la nivel mondial, cât și în populația de copii din Republica Moldova, se implică în constituirea morbidității prin SM la vârsta de copil. Riscurile acesteia se multiplică atunci când la factorul genetic se asociază factorii de risc prenatali și comportamentali cum ar fi: vârsta gestațională mare/mică, extremele de greutate la naștere, alimentația nesănătoasă, sedentarismul, stresul cronic, fumatul activ și pasiv etc. De altfel, evidențele atestate sub acest aspect ne-au sugerat, că determinarea factorilor de risc, biomarkerilor metabolici, rezistenței la insulină, de comun cu aprecierea valorilor serice ale acidului uric, vor facilita la etape preclinice diagnosticul SM, inițierea precoce a măsurilor de profilaxie și tratament, reducând astfel din morbiditatea acestei patologii.

Concluzii

1. SM s-a diagnosticat în 21,10% din cazuri, dintre care 67,4% au fost de genul feminin. Cei mai prevalenți factori de risc asociați obezității abdominale au fost – HTA (84,78%) și hipo-HDL colesterolemia (80,43%).

2. Copiii cu SM mai frecvent s-au născut prematur și/sau cu o masă mică la naștere. Acești copii s-au evidențiat veridic și printr-un consum sporit al sării și grăsimilor saturate, mai frecvent au fost

fumători activi și pasivi, precum și expuși stresului cronic.

3. Dintre variantele polimorfe ale genelor de interes s-a remarcat la copiii cu SM portajul prioritar al genotipului DD al ECA (70,97%) și CC al AGTR 1 (51,61%), astfel deținătorii acestor genotipuri fiind mai susceptibili de a realiza SM. Mamele copiilor cu SM au fost preponderent homo/heterozigote după alela D al ECA și alela C al AGTR 1, iar repartiția variantelor polimorfe ale genei de interes la tați, s-a consemnat fără diferențe statistic semnificative.

4. Repartiția frecvențelor genotipurilor NOS₃ Asp298Glu s-a prezentat fără discrepante statistic semnificative, deși mai mulți copii cu SM au deținut genotipul GG (29,03%) vs AA (6,45%). Mamele copiilor cu SM s-au remarcat veridic printr-un portaj preferențial al genotipurilor AG (61,29%) și GG (35,48%), iar diferențele înregistrate la tați au fost neconcludente statistic, deși portajul genotipului GG a fost mai mare la tații copiilor cu SM (19,35 vs 5,62%; $p > 0,05$).

5. Rezistența la insulină a fost diagnosticată atât la copiii cu SM, cât și la cei fără SM, dar care au avut unul din următorii factori de risc: obezitate abdominală, dereglări metabolice sau HTA.

6. Cele mai înalte valori serice ale acidului uric s-au consemnat la copiii cu SM, acesta a corelat consecvent cu vârsta, componentele SM, markerii proinflamatorii și adipokinele cercetate.

7. Hipoadiponectinemia și hiperleptinemia, în cercetarea efectuată, au avut o relație consecventă cu SM în ansamblu, cât și cu componentele acestuia, ceea ce sugerează că aceste adipokine joacă un rol important în dezvoltarea SM și pot servi drept biomarkeri ai acestuia.

Bibliografie

1. Friend A., Craig L., Turner S. *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature*. Metab Syndr Relat Disord, 2013, vol.11, p.71-80.
2. Zimmet P. et. al. *The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus*. Diabetes Voice, 2007, vol.52, p.29-32.
3. Patel P., Abate N. *Body fat distribution and insulin resistance*. Nutrients, 2013, vol.5, 2019-2027.
4. Jung U., Myung-Sook C. *Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease*. J. Mol. Sci, 2014, vol.15, p.6184-6223.
5. de Faria A. et. al. *Adipokines: novel players in resistant hypertension*. J Clin Hypertens, 2014, vol.16, p.754-759.
6. Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. *A study of IR by HOMA-IR and its cut-off value to identify me-*

tabolic syndrome in Urban Indian Adolescents. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5(4);245–51.

7. Tandon N, Garg MK, Singh Y, Marwaha RK. *Prevalence of metabolic syndrome in urban Indian adolescents and its relation with insulin resistance (HOMA-IR).* J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;1–8.

8. Kyung Hee Yi, Jin Soon Hwang, Eun Young Kim, Sun Hee Lee, Dong Ho Kim, Jung Sub Lim. *Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: A population-based study.* Diabetes Research and Clinical Practice. 2014, vol.103, p.106-113.

9. Xi B. et. al. *The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome.* Metabolism, 2012, vol.61, p.891-897.

10. D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. *Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed.* Pediatr Clin North Am, 2011, vol.58, p.1241-1255.

11. Patel P., Abate N. *Body Fat Distribution and Insulin Resistance.* Nutrients, 2013, vol.5, p.2019-2027.

12. Klünder-Klünder M. et. al. *Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components.* BMC Public Health 2013,13:88.

13. Choi K. et al. *Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study.* Am J Clin Nutr., 2011, vol.93, p.19-26.

14. Cardoso A. et al. *C-reactive protein, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a systematic review.* J Nurs UFPE, 2012, vol.6 (9), p.2234-2242.

15. Lee J. et al. *Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents.* Diabetes Care, 2006, vol.29, p.2427–2432.

16. Bacha F. et al. *Are obesity related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents?* Diabetes Care, 2006, vol. 29, nr.7, p.1559-160.