

CZU: [616-008.9-056.52+616.12-008.331.1+616.379-008.64]-08-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.24>

INHIBITORII LIPAZEI INTESTINALE ÎN TRATAMENTUL SINDROMULUI METABOLIC LA COPII

^{1,2} MĂTRĂGUNĂ Nelea, dr. hab. în șt. med., conf. cercetător³ TUREA Tatiana, rezidentă¹ IMSP Institutul de Cardiologie² IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*e-mail: nellymatraguna@gmail.com*

Rezumat

Obezitatea și excesul ponderal în rândul copiilor și adolescenților sunt acceptate la nivelul mondial ca o tulburare cronică multifactorială, cu o creștere semnificativă a prevalenței anuale. Obezitatea abdominală în asociere cu alți factori de risc metabolici cum sunt hipertensiune arterială, nivelul crescut al colesterolului și trigliceridelor, precum și scăderea nivelului de colesterol HDL se grupează în sindrom definit „sindromul Reaven” ori „sindromul metabolic”. Sindromul metabolic (SM) frecvent se asociază cu apariția riscului cardiovascular și diabetogen la copii și totodată cu afectarea hepatică. Strategiile actuale abordate pentru tratamentul obezității și sindromului metabolic la copii includ nutriție adecvată, combaterea sedentarismului, terapia medicamentoasă, care sunt utilizate singure, sau în asociere. Aceste măsuri sunt întreprinse cu scopul de reducere a greutății excesive, dislipidemie, hipertensiunii arteriale și insulinoresistenței la copii și adolescenți. Acest articol face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.33.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, orlistat, obezitate, tratament, copii, adolescenți

Summary. Intestinal lipase inhibitors in the treatment of metabolic syndrome in children.

Obesity and overweight among children and adolescents are accepted worldwide as a chronic multifactorial disorder, with a significant increase in annual prevalence. Abdominal obesity in association with other metabolic risk factors such as hypertension, high cholesterol and triglycerides, as well as low HDL cholesterol are grouped into a syndrome defined as „Reaven syndrome” or „metabolic syndrome”. MetS is often associated with cardiovascular and diabetic risk in children and also with liver damage. Current strategies addressed for the treatment of obesity and metabolic syndrome in children include adequate nutrition, combating sedentary lifestyle, drug therapy, which are used alone, or in combination. These measures are taken to reduce overweight, dyslipidemia, high blood pressure and insulin resistance in children and adolescents.

Key words: metabolic syndrome, orlistat, obesity, treatment, children, adolescents.

Резюме. Ингибитор кишечной липазы в лечении метаболического синдрома у детей.

Ожирение и избыточный вес среди детей и подростков признаны во всем мире как хроническое многофакторное заболевание со значительным увеличением ежегодной распространенности. Абдоминальное ожирение в сочетании с другими факторами метаболического риска, такими как повышенное артериальное давление, высокий уровень холестерина и триглицеридов в крови и низкий уровень холестерина ЛПВП, сгруппированы в синдром, определяемый как «синдром Ривена» или «метаболический синдром». MetS часто ассоциируется с сердечно-сосудистым и диабетическим риском у детей, а также с повреждением печени. Современные стратегии, направленные на лечение абдоминального ожирения и метаболического синдрома у детей, включают адекватное питание, борьбу с малоподвижным образом жизни, лекарственную терапию, которая применяются отдельно или в комбинации. Эти меры предпринимаются для снижения избыточного веса, дислипидемии, высокого артериального давления и инсулинорезистентности у детей и подростков.

Ключевые слова: метаболический синдром, орлистат, ожирение, лечение, дети.

Introducere.

Conform ultimilor date din literatura de specialitate excesul de greutate și obezitatea în rândul copiilor și adolescenților au devenit probleme majore de sănătate publică, deoarece incidențele au crescut substanțial în Europa și în întreaga lume în ultimele decenii. Obezitatea abdominală este adesea asociată cu alte anomalii metabolice, inclusiv insulinoresistență, hipertensiune arterială, nivelul crescut al colesterolu-

lui și trigliceridelor, precum și scăderea nivelului de colesterol HDL. Grupul acestor elemente este definit de către Reaven în anul 1988 ca „sindromul Reaven” ori „sindromul metabolic” (SM) [3].

Sindromul metabolic își ea originea în anul 1920, când medicul suedez Kylin a demonstrat asocierea valorilor crescute a tensiunii arteriale, hiperglicemiei și a gutei. Mai târziu, în anul 1947, Vague a descoperit că obezitatea viscerală a fost în mod obișnuit aso-

ciată cu anomaliile metabolice care sunt prezente în boli cardiovasculare și diabet zaharat de tip 2 [14]. Cu aproape 20 de ani mai târziu Avogaro și Crepaldi au descris din nou un sindrom care cuprinde hipertensiune, hiperglicemie și obezitate. Această lucrare a fost prezentată la reuniunea anuală a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului în anul 1965. Mai târziu în anul 1988 la Conferința Banting Reaven a descris „un grup de factori de risc pentru diabet și boli cardiovasculare” și l-a numit „sindromul X”.

Formularea a sindromului X ori „sindromului metabolic” de către Reaven a descris mecanismele fiziopatologice care stau la baza dezvoltării rezistenței la insulină și efectele hiperinsulinemiei asupra metabolismului glucozei și lipidelor, a tensiunii arteriale și a riscului de boală cardiovasculară [2]. Luând în considerație absența unui consens comun cu privire la definiția sindromului metabolic, lipsa de claritate cu privire la valoarea predictivă a SM în populațiile pediatrice, intervenție timpurie și tratamentul acestui sindrom la copii sunt pe primul plan [23].

Tratamentul sindromului metabolic la copii și adolescenți include intervenții comportamentale timpurii, nutriție adecvată și activitate fizică, consilierea psihologică și, dacă este necesar, tratamente farmacologice care au ca scop de a reduce greutatea excesivă și apariția riscului cardiometabolic [1]. Academia Americană de Pediatrie (AAP) evidențiază importanța tratamentului personalizat al fiecărui factor de risc, independent de definiția SM, cu scopul final de a reduce riscul cardiometabolic [2]. La momentul actual farmacoterapia obezității și excesului ponderal la copii este limitată. Mai mult ca atât, medicamentele utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul sindromului metabolic includ inhibitori periferici ai lipazei și supresoare ale apetitului central [5].

Unele studii clinice au demonstrat ca există dovezi slabe cu privire la siguranța și eficacitatea agenților farmacologici care contribuie la reducerea greutății la copii și adolescenți, în special pe termen lung. În prezent, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) propune doar preparatul Orlistat pentru scăderea în greutate la adolescenții cu vârsta peste 12 ani [1]. Dar în paralel există și alte medicamente utilizate la populația adultă pentru tratamentul obezității și elementelor esențiale ale sindromului metabolic și care au fost studiate și la populația pediatrică. Studiile au inclus analiza efectelor terapeutice ale următoarelor medicamente: sibutramină, orlistat, metformină, octreotid și altele.

Agentul farmacologic metformin a fost studiat pentru tratamentul obezității abdominale pediatrice, dar la momentul actual are doar aprobarea FDA pentru conduita diabetului zaharat de tip 2 la persoanele

bolnave mai mult de 10 ani [17]. Astfel, acest preparat este stabilit ca o terapie de primă linie pentru tratamentul DZ, deoarece vizează rezistența la insulină și hiperinsulinemia și realizează obiectivele tratamentului: un control glicemic bun și o descreștere semnificativă a riscului cardiometabolic [16].

Un studiu clinic pilot dublu-orb, controlat cu placebo, realizat de J. Bassols și colab. publicat în anul 2019 a fost efectuat pe 18 copii prepubertali și pubertali timpurii (stadiul Tanner I-II) cu obezitate abdominală și markeri de risc cardiometabolic, care au întrunit criteriile ale sindromului metabolic. Rezultatele obținute de autori au remarcat reducerea indicelui de masă corporală (IMC) și a indicelui de rezistență la insulină la acești copii și demonstrează eficacitatea metforminei ca preparat posibil utilizat la copii și adolescenți cu sindromul metabolic [16].

Beneficiile inhibitorilor de lipază intestinală față de alți agenți farmacologici cu acțiunea periferică, în crearea noilor medicamente, se bazează pe faptul că nu pătrund în vasele sangvine sau în sistemul nervos și nu exercită niciun efect asupra echilibrului și circulației mineralelor în organismul uman. Prin urmare, inhibitorii lipazei intestinale s-au dovedit a fi relativ siguri și eficace în tratamentul sindromului metabolic la copii [5].

Orlistat este primul și unicul agent anti-obeziitate aprobat în Statele Unite și pe întreg teritoriul UE care își exercită efectele farmacoterapeutice complete în tractul gastro-intestinal și nu alterează în primul rând funcțiile neurotransmițătorilor sistemului nervos central [13]. Prin acțiunea sa de inhibare a lipazelor gastrice și pancreatice din lumenul tractului gastro-intestinal, preparatul previne absorbția aproximativ 1/3 a grăsimilor provenite din caloriiile consumate [13]. În cazul în care acesta este combinat cu dieta hipocalorică și modificarea comportamentului psiho-emoțional, are ca rezultat o pierdere semnificativ mai valoroasă în greutate decât placebo și induce ameliorări modeste ale profilului lipidic, al valorilor glucozei și tensiunii arteriale [13, 24].

Inhibitorul periferic a lipazei pancreatice a fost descoperit și izolat primar în anul 1981 din bulionul fermentat al bacteriei *Streptomyces toxytricini* și este intitulat lipstatin [4]. Reprezintă în structura sa un element selectiv și puternic inhibitor cu acțiunea ireversibilă asupra lipazelor gastrice și pancreatice umane. În anul 1983 Hoffmann-La Roche a dezvoltat un compus semisintetic mai simplu și stabil decât lipstatinul - tetrahidrolipstatin, recunoscut sub denumirea de orlistat, care este un saturat derivat produs prin metoda de hidrogenare. [7].

Lipstatin, primul inhibitor al lipazei, care rezultă dintr-o sursă naturală. Conține în structura sa

chimică un inel β -propiolactonă, care are un liniar 2,3-trans-disubstituit alchil, lanțuri situate la situsul α - (C6) și β (C13) al compusului. Include aminoacizi N-formil-L-leucinici conectați la lanțul β -alchil prin legătură ester (Fig. 1) [7].

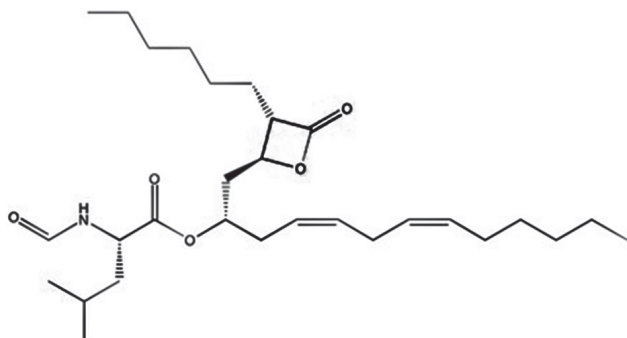


Figura 1. Structura lipstatinei cu B-lactonă marcată cu roșu pentru a arăta structura comună în diferite compuși; BioChemDraw; 29-09-2016; ASNI.

Orlistat (tetrahidrolipstatin) este un element semisintetic, cu structura chimică similară cu lipstatinul, diferența constituie doar prin saturația lanțului β -alchilic, unde tetrahidrolipstatin este saturat în timp ce lipstatinul are două legături duble în lanțul lateral (Fig 2).

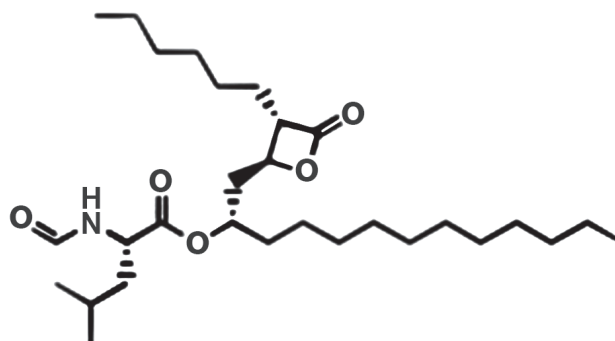


Figura 2. Structura orlistatului cu B-lactonă marcată cu roșu pentru a arăta structura comună a diferitelor compuși; BioChemDraw; 29-09-2016; ASNI.

Lipaza se cunoaște ca o enzimă care descompune trigliceridele (TG) în acizii grași liberi și glicerol. Natural ele sunt prezente în secrețiile pancreatice umane și răspund de digestia grăsimilor [6]. În mod obișnuit există tipuri diferite de lipaze: lipazele hepatice - ficat, lipazele sensibile hormonal sensibile - în adipocite, lipoproteinele lipazice se regăsesc pe suprafața endotelială vasculară, iar lipaza pancreatică se află în lumenul intestinului subțire, toate realizând funcții individuale [6].

Pe parcursul digestiei grăsimilor, lipaze secretate de pancreas în tractul gastrointestinal hidrolizează

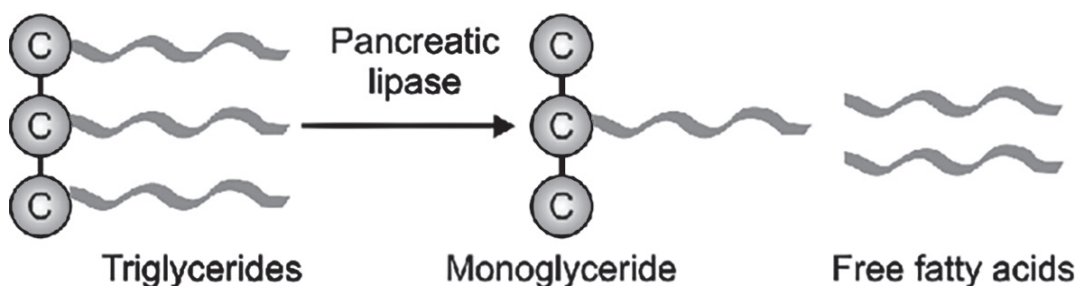


Figura 3. Reprezentare schematică a acțiunii lipazei pancreatice [26].

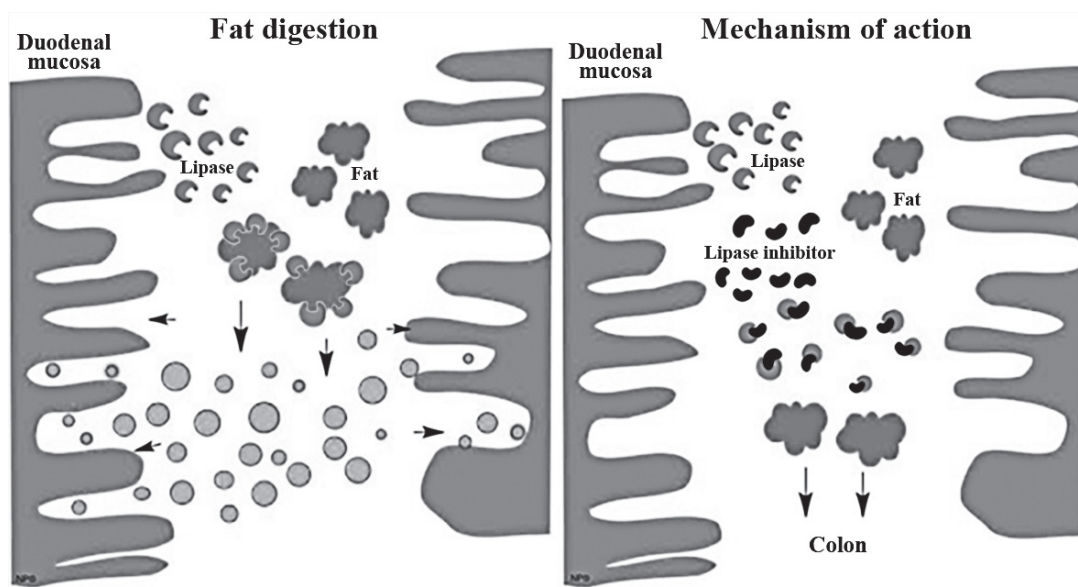


Figura 4. Mecanismul de acțiune al lipazei și inhibitorului de lipază în digestia grăsimilor; Cu BioChemDraw; ASNI; 29-09-2016.

grăsimile (trigliceride) în molecule mai mici (acizi grași liberi și monogliceride) care se reabsoarb la nivelul mucoasei duodenale (Fig 3). În cadrul acestui proces inhibitorii lipazei intestinale se leagă de lipaze și ca rezultat se dezactivează enzima. Ca rezultat survine excreția grăsimii nedigerate cu masele fecale [8].

Inhibitorii lipazei intestinale lipstatin și orlistat acționează local în lumenul tactului intestinal (Fig 4). Aceste două substanțe acționează prin formarea unei legături covalente cu locul serin hidroxil în locul activ pe lipazele pancreatice și gastrice după ce se formează un complex chimic stabil. În rezultat se produce o schimbare conformațională a enzimei care condiționează expunerea sitului activ catalitic [22]. În momentul în care locul activ a enzimei este expus, gruparea hidroxil de pe reziduu de serină este acilată. Ca urmare se produce inactivarea ireversibilă a enzimei. Lipaza inactivă este incapabilă să hidrolizeze grăsimile consumate în acizi grași absorbabili și monogliceride [18].

Inhibarea lipazei indusă de orlistat reduce absorbția sistemică a grăsimilor din dietă, contribuind astfel la deficitul caloric. Agentul farmacologic dat nu pare să acționeze asupra altor enzime pancreatice, cum ar fi fosfolipaza A₂, amilaza sau tripsină [5].

Cele mai recente cercetări arată că inhibitorii lipazei intestinale nu afectează apetitul și secreția incretinei, dar scade absorbția de către organism a anumitor nutrienți lipidici, ceea ce afectează absorbția vitaminelor liposolubile, cum ar fi A, D și E. Orlistat prin acțiunea sa, de asemenea, afectează metabolismul acizilor grași esențiali, cum ar fi acidul arahidonic (ARA), acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA) [5].

Alqahtani și colab. au constatat că orlistat este capabil să reducă absorbția colesterolului prin inhibarea proteinei de transport Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) ca un alt mecanism de acțiune a preparatului. În publicațiile recente, s-a constatat că orlistat inhibă acidul gras sintază (FAS) care joacă un rol central în metabolismul lipidic ca enzimă cheie în formarea acizilor grași cu lanț lung și care este specific dereglat în celule tumorale [10, 22]. Conform structurii cristaline a complexului FAS (Fig. 5), orlistat poate fi un substrat al domeniului tioesterazei alcătuit din două subdomenii. Mai mult, ca aceasta inhibarea FAS de către preparatul orlistat poate induce declanșarea stresului reticulului endoplasmatic și inhibarea creșterii masei tumorale celulare, faptul care contribuie la folosirea acestui preparat în viitor ca preparat anticancerogen. Realizând mai multe acțiuni terapeutice benefice inhibitorii lipazei intestinale s-au dovedit a fi agenți farmacologici siguri, dar în același timp efectele secundare survenite pot fi clasificate ca cele grave și minore.

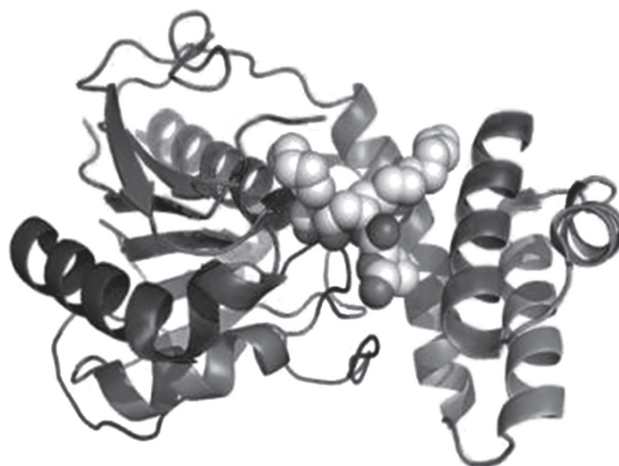


Figura 5. Structura cristalină a sintetazei acizilor grași umani (culoarea curbulei, N-terminal = albastru, C-terminal = roșu) inhibată de orlistat (model de umplere a spațiului; carbon = gri, oxigen = roșu, azot = albastru [10]).

Între anul 1999 - 2008, s-au raportat la FDA Adverse Event Reporting System 32 de cazuri de leziuni hepatice grave, inclusiv 6 cazuri de insuficiență hepatică, la pacienții maturi care au utilizat orlistat în tratamentul sindromului metabolic. 30 din cele 32 de cazuri au avut loc în afara Statelor Unite. Cele mai frecvent raportate efectele adverse descrise în cele 32 de cazuri de leziuni hepatice grave au fost icterul tegumentar, slăbiciunea generală și durerea abdominală. Spitalizarea a fost raportată în 27 din cele 32 de cazuri [11, 21].

Principalele efecte secundare adverse apar în tractul gastro-intestinal, care survin adesea la începutul tratamentului, iar intensitatea reacțiilor adverse tinde să scadă odată cu continuarea tratamentului [5].

De asemenea, s-a dovedit că orlistat nu afectează absorbția și farmacocinetica altor medicamente utilizate de către pacienți cu sindromul metabolic. Tot odată, markerii esențiali ai metabolismului calciului, hormonul paratiroidian nu vor suferi o schimbare în timpul tratamentului cu orlistat [10].

Efecte secundare gastrointestinale: efectele adverse asociate cu mecanismul de acțiune a orlistatului sunt datorate creșterii cantității de grăsimii nedigerate din masele fecale; includ scaun gras (14% dintre pacienți) și incontinență fecală (4% dintre pacienți) [12]. Scaune uleioase și flatulența pot fi, de asemenea, reduse prin reducerea conținutului de grăsimi din dietă consumată la aproximativ 15 grame pe masa corporală [10].

Absorbția nutrienților și a medicamentelor: orlistat în cursul tratamentului poate interfera cu absorbția unor medicamente, în special warfarină, tiroxină și anticonvulsivante. Afectează, de asemenea, absorbția de către organism a anumitor vitamine liposolubile (A, D și E). Efectul este cel mai remarcat cu vitaminele D și E și β-caroten. Nici absorbția vitaminei A, sau concentra-

Tabelul 1

Studii incluse în revizuirea sistematică pentru farmacoterapia pe termen lung a obezității la adulți folosind preparatul Orlistat [15].

Sursă (locație)	Participanți Caracteristici clinice	Randomizat		Dozaj/mg		Mod de viață, Intervenție, Program
		Preparat	Placebo	Preparat	Placebo	
Hollander et al, 1995 (United States)	49% femei, IMC 28-40	163	159	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 500 kcal / zi
Sjostrom et al, 1998 (Europe)	83% femei, IMC 28-47	345	343	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi
Davidson et al, 1999 (United States)	84% femei, IMC 30-43	668	224	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 500-900 kcal / zi, modificarea comportamentului cu exerciții fizice, consiliere psihologica
Finer et al, 2000 (United Kingdom)	88% femei, IMC 30-43	114	114	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi
Hauptman et al, 2000 (United States)	78% femei, IMC 30-44	60 mg, 213 120 mg, 210	212	60 mg, 3× 120 mg, 3×	3×	Menținerea 1200-1500 kcal / zi, exerciții fizice, jurnal alimentar, videoclip educativ
Lindgarde, 2000 (Sweden)	64% femei, IMC 28-38	190	186	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi, exerciții
Rossner et al, 2000 (Europe)	82% femei, IMC 28-43	60 mg, 242 120 mg, 244	243	60 mg, 3× 120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, alimentația, jurnal dietetic, consiliere de dietetician
Broom et al, 2002 (United Kingdom)	78% femei, IMC ≥28,	265	266	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600-900 kcal / zi, jurnal alimentar
Hanefeld and Sachse, 2002 (Germany)	51% femei, IMC ≥28	195	188	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, alimentatia, jurnal dietetic
Miles et al, 2002 (Canada; United States)	48% femei, IMC 28-43	255	261	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, exerciții, consiliere psihologica
Krempf et al, 2003 (France)	86% femei, IMC ≥28	346	350	120 mg, 3×	3×	20% reducere de aport caloric, jurnal dietetic
Torgerson et al, 2004 (Sweden)	55% femei, în vârstă 30-60 ani, IMC ≥30,	1650	1655	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 800 kcal / zi, stil de viață sănătos, intervenție psihologica
Berne, 2005 (Sweden)	45% femei, în vârstă 30-75 ani, IMC 28-40	111	109	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi, dietă, consiliere psihologica, educație
Swinburn et al, 2005 (Australia and New Zealand)	57% femei, în vârstă 40-70 ani, IMC 30-50	170	169	120 mg, 3×	3×	Dieta cu conținut redus de grăsimi și consiliere exercițială
Derosa et al, 2012 (Italy)	49% femei, IMC ≥30	126	128	120 mg, 3×	3×	Reducerea calorică 600 kcal / zi,

Tabelul 2

Studii clinice a preparatului orlistat la copii și adolescenți [19].

Denumirea	Studiu	Participanți
McDuffie et al	Deschis, pilot	20 de adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, 50% fete, IMC -95 percentilă plus prezența >1 comorbiditate
Norgren et al	Deschis, pilot	11 copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 8-12 ani, 64% fete, IMC >4 norme
Ozkan et al	Randomizat, deschis, controlat	42 de adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani, 67% fete
Chanoine et al	Randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo	539 adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani, 66% fete
Maahs et al	Randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo	40 de adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 14-18 ani, 67% fete

țiile serice de retinol nu par a fi afectate în mod semnificativ după tratamentul pe termen lung. Tot odată, deși valorile vitaminei K1 nu au fost cercetate în timpul studiilor clinice, modificări semnificative ale timpului de protrombină la subiecții tratați cu orlistat nu au fost observate [13].

Afectarea ficatului: în literatura de specialitate în anul 2001 au fost raportate cazuri sporadice de potențială toxicitate hepatică a orlistatului. În 2012, o recentă revizuire a Agenției Europene pentru Medicamente a raportat 21 de cazuri la populația matură de leziuni hepatice severe la nivel mondial care au fost asociate cu utilizarea orlistatului între anii 2007 și 2011 [13, 21].

Începând cu anul descoperirii Orlistatului și până în prezent s-au desfășurat numeroase studii clinice care vizează cât populația adultă atât și populația pediatrică. În August 2015 Susan Z. Yanovski, Jack A. Yanovski în lucrarea sa au revizuit în mod sistematic literatura contemporană despre utilizarea pe termen lung a medicamentelor aprobate în prezent de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Uniunii Europene pentru tratamentul obezității la adulți. Studiile redescoperite și analizate de către autorii au fost grupate în tabelul 1 [15].

Analizând studiile clinice relatate în Tabelul 1 autorii au ajuns la concluzie că procentul de participanți din grupul de tratament care au obținut o scădere în greutate semnificativă clinic (5%) la 1 an a variat de la 35% la 73%, iar proporția celor care au pierdut 10% a variat de la 14% la 41%, cu o scădere în greutatea corporală de cel puțin 5% și la cel puțin 10% la 1 an semnificativ mai mare în grupul de tratament decât în grupul care a primit placebo [15].

Cele mai numeroase studii clinice regăsite pe rețele de PubMed care vizează folosirea preparatului orlistat ca tratament sindromului metabolic la copii s-au desfășurat în SUA. Primul studiu clinic a vizat 20 de adolescenți obezi (vârsta medie, $14,6 \pm 2,0$ ani;

IMC inițial mediu, $44,1 \pm 12,6$ kg / m²). Folosirea orlistatului a fost zilnică timp de 3 și 6 luni. Toți pacienții în anamnezic au asociat una dintre următoarele comorbidități: tensiunea arterială ridicată, diabet de tip 2 sau intoleranță la glucoză, steatoză hepatică [19]. În rezultat au fost relatate pierderi semnificative ale greutateii corporale ($4,4 \pm 4,6$ kg; p, 0,001) și IMC ($1,9 \pm 2,5$ kg / m²; p, 0,002) după 3 luni de tratament cu orlistat [19].

O serie de studii au evaluat eficacitatea utilizării și efectele benefice ale orlistatului la copii și adolescenți (Tabelul 2).

Chanoine și colab. au efectuat studiu randomizat, dublu-orb, pe durata de 54 de săptămâni (august 2000-octombrie 2002), care a inclus 539 de adolescenți cu obezitate cu vârsta cuprinsă între 12 și 16 ani; pe teritoriu de 32 centre din Statele Unite și Canada [20]. În concluzii autorii au constatat o scădere a IMC în grupa de tratament care a survenit până la 12 săptămâni după inițierea tratamentului cu orlistat, în comparație cu grupa placebo. La sfârșitul studiului, IMC a scăzut cu 0,55 în grupa de tratament, dar a crescut cu 0,31 în grupa placebo (P = .001) [20].

Reieșind din datele obținute din studiile efectuate pe populația pediatrică se sugerează că preparatul orlistat este un adjuvant medicamentos sigur și eficient la nutriție sănătoasă și modificări comportamentale în tratamentul obezității și sindromului metabolic pacienților >8 ani [19].

Concluzii

În urma analizării literaturii contemporane care vizează istoricul descoperirii, structura chimică, mecanismul de acțiune, efectele terapeutice și secundare ale inhibitorilor lipazei intestinale s-au constatat beneficiile acestor substanțe în tratamentul obezității abdominale și altor elemente ale sindromului metabolic la copii în asociere cu nutriție adecvată, schimbarea comportamentală și consilierea psihologică. Numeroase studii clinice mai mult acoperă populația

adultă, cea pediatrică fiind cercetată mai puțin, dar totodată studiile clinice efectuate pe copii și adolescenți vin cu rezultatele pozitive semnificative ceea ce îndeamnă pe cercetătorii clinici să continue studiile în domeniul dat.

Bibliografia

- Elena Fornari, Claudio Maffei. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children*. Front. Endocrinol., 2019;10:702
- Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Nutrition Committee Endocrinology Section Obesity Section. *Metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to the group of cardiometabolic risk factors*. Pediatrics., 2017;140: e20171603. doi: 10.1542 / peds.2017-1603
- Francesco Chiarelli, Angelika Mohn: *Early diagnosis of metabolic syndrome in children*, Published Online August 24, 2017, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30043-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30043-3)
- Anne Ballinger. *Orlistat in the treatment of obesity*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2000,1(4): 841-847
- Tian-TianLiu, Xiao-TianLiu, Qing-XiChenYanShi: *Lipase Inhibitors for Obesity: A Review*. Biomed Pharmacother. 2020;128:110314
- Yasaman Pirahanchi, Sandeep Sharma. *Biochemistry, lipase*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537040/>
- Bai T. et al., *Operon for lipstatin biosynthesis, beta-lactone inhibitor of human pancreatic lipase*. Applied and Environmental Microbiology, 2014; 80 (24): 7473-7483.
- Summary of product characteristics. Xenical*. European Medicines Agency. October 2016. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xenical>
- CS Elangbam. *Current strategies in the development of anti-obesity drugs and their safety issues*. <https://doi.org/10.1354/vp.46-1-10; 2009>.
- Xiguang Qi, Sun Yat-sen. *Review of the Clinical Effect of Orlistat*. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 301 (2018) 012063.
- Early communication on an ongoing safety review of Orlistat (marketed as Alli and Xenical)* <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213038.htm>
- Wilding J. *Orlistat: should we worry about liver inflammation?* BMJ, 2013;346:f2777
- Amy M. Heck, Jack A. Yanovski, Karim Anton Callis. *Orlistat, a New Lipase Inhibitor for the Management of Obesity*. Pharmacotherapy, 2000;20(3):270-9
- Jaspinder Kaur. *A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome*. Cardiology Research and Practice. Cardiol Res Pract . 2014;2014:943162.
- Susan Z. Yanovski, Jack A. Yanovski. *Long-term Drug Treatment for Obesity A Systematic and Clinical Review*. JAMA The Journal of the American Medical Association, 2014;1;311(1):74-86
- Davies MJ., D'Alessio DA., Fradkin J. et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Diabetes care. 2018; 41 (12): 2669-2701.
- Sneha Baxi Srivastava. *Is there a prescription to treat pediatric obesity?* 2019. American Lifestyle of Medicine, 2019; 14(1):36-39
- A.K. Al-Suwailem, A.S. Al-Tamimi, M.A. Al-Omar and M.S. Al-Suhibani. *Safety and Mechanism of Action of Orlistat (Tetrahydrolipstatin) as the First Local Antiobesity Drug*. Journal of Applied Sciences Research, 2006; 2(4): 205-208
- Kelly L. Matson, PharmD1 and Renee M. Fallon. *Treatment of Obesity in Children and Adolescents*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2012; 17 (1): 45-57.
- Jean-Pierre Chanoine, Sarah Hampl, Craig Jensen, Mark Boldrin, Jonathan Hauptman. *Effect of Orlistat on Weight and Body Composition in Obese Adolescents. A Randomized Controlled Trial*. JAMA,2005; 293:232.
- Khera R., Murad MH., Chandar AK., Dulai PS., Wang Z., Prokop LJ. et al. *Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis*. Jama. 2016;315(22):2424-34.
- Gadde KM., Pritham Raj Y. *Pharmacotherapy of Obesity: Clinical Trials to Clinical Practice*. Current diabetes reports. 2017;17(5):34.
- Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F. et al; Grupul de consens IDF. *Sindromul metabolic la copii și adolescenți - un raport de consens IDF*. Diabet Pediatr. 2007; 8(5):299-306
- Wittcopp C., Conroy R. *Metabolic syndrome in children and adolescents*. Pediatr Rev. 2016;37(5):193-202.
- Al-Hamad D, Raman V. *Metabolic syndrome in children and adolescents*. Transl Pediatr. 2017;6(4):397-407.
- Mhatre SV., Bhagit AA., Yadav RP. *Pancreatic Lipase Inhibitor from Food Plant: Potential Molecule for Development of Safe Anti-obesity Drug*. MGM J Med Sci 2016;3(1):34-41.