

CZU: 616-056.52-08-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.11>

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

Nelea MĂTRĂGUNĂ, doctor habilitat în științe medicale

Svetlana COJOCARI, doctor în științe medicale

Lilia BICHI-THOREAC, doctor în științe medicale

IMSP Institutul de Cardiologie

IMSP SCMC „Valentin Ignatenco„

e-mail: cojocarismetlana@gmail.com

Rezumat.

Introducere. În paralel cu tendințele crescânde ale ratelor de obezitate se atestă creșterea prevalenței sindromului metabolic (SM) la copii, acest fapt dictează ca fiecare componentă a SM să fie identificată cât mai precoce, iar scopul tratamentului constă în reducerea obezității, gestionarea complicațiilor metabolice, a rezistenței la insulină și, de asemenea, managementul hipertensiunii arteriale (HTA).

Scopul studiului: Determinarea factoriilor de risc, a rolului unor markeri proinflamatori (*TNF α* , *PCR-hs*) și adipokine (*leptina*, *adiponectina*) în instalarea SM la copii și a evoluției acestora sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale (ILG)

Material și metode. Rezultatele prezentate sunt obținute ca urmare a realizării unui proiect din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu titlul „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, cifrul proiectului 20.80009.8007.33. Studiul a inclus 57 de copii cu SM (IDF, 2007). În funcție de terapia medicamentoasă aferentă tratamentului non-farmacologic, copiii din cercetare s-au divizat în 3 loturi: lotul I – 23 copii, care au primit orlip (orlistat) – ILG, lotul II – 15 copii, care au urmat Inhibitorii Enzimei de Conversie a Angiotensinei (IECA) și lotul III – 19 copii, care au administrat atât ILG, cât și IECA. Lotul martor la constituit 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară (raportul de gen: 1:1). S-au analizat factorii de risc, indicele masei corporale (IMC), circumferința abdomenului (CA), valorile tensionale, colesterolul total (CT), LDL – C, HDL – C, trigliceride (TG), glicemia bazală (GB), insulina serică, *TNF α* , *PCR-hs*, *leptina*, *adiponectina* inițial și la intervalul de 3 luni.

Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova (proces verbal nr.2 din 20 februarie 2020).

Rezultate: Majoritatea copiilor din cercetare au avut o anamneză heredo-colaterală agravată prin HTA și obezitate, au fost sedentari sau moderat sedentari și au avut o cultură alimentară precară. Dintre componentele SM (IDF, 2007), asociate obezității abdominale, a predominat: HTA la 38 (66,7%) copii, hipertrigliceridemie – 32 (56,1%) copii, majorarea GB – 17(29,8%) copii și hipo-HDL-C – 11 (19,3%) copii. IMC la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important a scăzut în lotul I (-4,025±1,267 kg/m²), urmat de lotul II (-3,33±0,972 kg/m²) și III (-3,046±0,840 kg/m²). CA cel mai important a scăzut în lotul III (-10,63±3,732 cm) vs lotul II (-9,167±1,783 cm) vs lotul I (- 4,700±2,352 cm). Tendințe similare s-au obținut și pentru valorile tensionale: lotul III (-18.75±1,897 mm Hg) vs lotul II (-12,167±1,359 mm Hg) vs lotul I (-3,900±4,613 mm Hg). LDL-C a scăzut mai important în lotul II al cercetării (-0,46±0,211 mmol/l), iar TG - în lotul III (-0,77±0,325 mmol/l) și II (-0,53±0,112 mmol/l). HDL-C a crescut cu +0,60±0,274 mmol/l în lotul I, cu +0,15±0,066 mmol/l în lotul II și cu +0,12±0,031 mmol/l în lotul III. Insulina serică s-a micșorat mai important în lotul III al cercetării (-9,36±4,53 μ U/mL). Tendințe similare s-au constatat și pentru GB (lotul III -1,24±0,322 mmol/l). *TNF α* s-a micșorat mai important în lotul III (-2,65±0,911 pg/ml) vs lotul I (-1,24±0,508 pg/ml) și lotul II (-1,61±1,018 pg/ml). *PCR hs* a diminuat mai important în lotul I (-0,69±0,785 mg/l) și lotul II (-0,74±0,593 mg/l) vs lotul III (-0,42±0,617 mg/l). Valorile leptinei s-au micșorat important în toate loturile de cercetare la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației (lotul I cu - 8,80±3,64 ng/ml, lotul II cu -10,92±4,084 ng/ml, lotul III cu -9,75±6,172 ng/ml). Valorile adiponectinei au crescut cu +1,83±1,087 μ g/L în lotul III al cercetării.

Concluzie: În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu ILG și IECA la copiii cu SM din cercetare a contribuit la scăderea gradului de obezitate, valorilor tensionale, și respectiv, normalizarea profilului lipidic și glucidic și, totodată, a scos în evidență atât importanța prevenirii, depistării și gestionării precoce a obezității, precum și legătura de cauzalitate dintre obezitate, HTA și inflamația cronică.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, copii, obezitate, hipertensiune arterială.

Summary. Developmental aspects of metabolic syndrome in children under treatment with gastrointestinal lipase inhibitors.

Introduction. Alongside the increasing trends in obesity rates, there is a documented rise in the prevalence of metabolic syndrome (MetS) in children, dictating that each component of MetS should be identified as early as possible;

and the treatment goal consists of reducing obesity, managing metabolic complications, insulin resistance, and also addressing hypertension (HTN).

Aim of the study. To determine risk factors, the role of certain proinflammatory markers (TNF α , hs-CRP), and adipokines (leptin, adiponectin) in the onset of MetS in children and their evolution under treatment with gastrointestinal lipase inhibitors (GLI).

Material and methods. The presented results were obtained as part of a project within the State Program 2020-2023 titled "Evolutionary Aspects of Metabolic Syndrome in Children Under Treatment with Gastrointestinal Lipase Inhibitors", project number 20.80009.8007.33. The study included 57 children with MS (IDF, 2007). Depending on the pharmacological therapy associated with non-pharmacological treatment, the children in the research were divided into 3 groups: Group I – 23 children who received orlistat (orlip) – GLI, Group II – 15 children who received Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), and Group III - 19 children who received both GLI and ACEIs. The control group consisted of 50 normotensive and normal-weight children of similar age (gender ratio: 1:1). Risk factors, body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure values, total cholesterol (TC), LDL-C, HDL-C, triglycerides (TG), basal glycemia (BG), serum insulin, TNF α , hs-CRP, leptin, and adiponectin were analyzed initially and at the 3-month interval.

The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee of the Institute of Cardiology, Republic of Moldova (minutes no.2 dated February 20, 2020).

Results: The majority of children in the study had a history of hereditary aggravated HTN and obesity, were sedentary or moderately sedentary, and had poor dietary habits. Among the components of MetS (IDF, 2007) associated with abdominal obesity, the following predominated: hypertension in 38 (66.7%) children, hypertriglyceridemia - 32 (56.1%) children, increased basal blood glucose (BG) - 17(29.8%) children and hypo-HDL-C - 11 (19.3%) children. BMI at the 3-month interval from the initiation of medication decreased most significantly in group I (-4.025 ± 1.267 kg/m²), followed by group II (-3.33 ± 0.972 kg/m²), and III (-3.046 ± 0.840 kg/m²). WC decreased most notably in group III (-10.63 ± 3.732 cm) compared to group II (-9.167 ± 1.783 cm) and group I (-4.700 ± 2.352 cm). Similar trends were observed for blood pressure values: group III (-18.75 ± 1.897 mm Hg) vs group II (-12.167 ± 1.359 mm Hg) vs group I (-3.900 ± 4.613 mm Hg). LDL-C decreased essentially in group II (-0.46 ± 0.211 mmol/l), while TG decreased in group III (-0.77 ± 0.325 mmol/l) and II (-0.53 ± 0.112 mmol/l). HDL-C increased by $+0.60 \pm 0.274$ mmol/l in group I, by $+0.15 \pm 0.066$ mmol/l in group II, and by $+0.12 \pm 0.031$ mmol/l in group III. Serum insulin decreased predominantly in group III (-9.36 ± 4.53 μ U/mL). Similar trends were observed for BG (group III -1.24 ± 0.322 mmol/l). TNF α decreased most significantly in group III (-2.65 ± 0.911 pg/ml) compared to group I (-1.24 ± 0.508 pg/ml) and group II (-1.61 ± 1.018 pg/ml). hs-CRP decreased mainly in group I (-0.69 ± 0.785 mg/l) and group II (-0.74 ± 0.593 mg/l) compared to group III (-0.42 ± 0.617 mg/l). Leptin values decreased significantly in all study groups at the 3-month interval from the initiation of medication (group I by -8.80 ± 3.64 ng/ml, group II by -10.92 ± 4.084 ng/ml, group III by -9.75 ± 6.172 ng/ml). Adiponectin values increased by $+1.83 \pm 1.087$ μ g/L in group III of the study.

Conclusion: In combination with a calorie-restricted diet, regular physical exercise, and behavioral modifications, treatment with ILG and ACEIs in children with MetS in the study contributed to a decrease in the degree of obesity, blood pressure values, and normalization of the lipid and glucose profile, respectively. Additionally, it highlighted both the importance of prevention, early detection, and management of obesity, as well as the causal link between obesity, hypertension, and chronic inflammation.

Keywords: metabolic syndrome, children, obesity, hypertension.

Резюме. Аспекты развития метаболического синдрома у детей, на фоне лечения желудочно–кишечными ингибиторами липазы.

Введение. Наряду с распространенностью ожирения, регистрируется рост число случаев метаболического синдрома (МС) среди детей, что указывает на необходимость раннего выявления компонентов МС, цель которых является снижение ожирения, коррекция метаболических нарушений, инсулинорезистентности, а также контроль артериальной гипертензии (АГ).

Цель исследования: Определить факторы риска, роль провоспалительных маркеров (ФНО α , ЦРБ-hs) и адипокинов (лептин, адипонектин) в возникновении МС у детей и их динамику при лечении желудочно-кишечными ингибиторами липазы (ЖКИЛ).

Материал и методы. Представленные результаты были получены в рамках научно-исследовательского проекта "Эволюционные аспекты метаболического синдрома у детей, при лечении желудочно-кишечными ингибиторами липазы", с шифром 20.80009.8007.33. В исследовании были включены 57 детей, диагностированных с метаболическим синдромом по критериям IDF, 2007. В зависимости от вида проводимой терапии пациенты были разделены на три группы. В I группу вошли 23 пациента, принимавших ЖКИЛ орлистат «Орлип», во II группу – 15 пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Пациенты из III группы (19 пациентов) получали комбинированную терапию ЖКИЛ+ИАПФ. Контрольная группа составила 50 здоровых нормотензивных, нормостенических детей в аналогичной возрастной категории и соотношении полов: 1:1. Исследование детей включило: идентификацию факторов риска, определение индекса массы тела (ИМТ), окружности живота (ОЖ), показателей артериального давления, исходных показателей общего холестерина (ОХ),

ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов (ТГ), базального уровня глюкозы (БГ), сывороточного инсулина, ФНО α , ЦРБ-hs, лептина, адипонектина а также с интервалом в 3 месеца от начала лекарственной терапии.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по медицинской этике НИИ Кардиологии, Республики Молдова (протокол № 2 от 20 февраля 2020 г.).

Результаты: Большинство исследованных детей имели отягощенный наследственный анамнез по артериальной гипертензии и ожирению, вели малоподвижный или умеренно подвижный образ жизни, также поддерживали неправильную культуру питания. Среди преобладающих компонентов МС (IDF, 2007), ассоциированных с абдоминальным ожирением было выявлено: артериальная гипертензия у 38 (66,7%) детей, гипертриглицеридемия в 32 (56,1%) случаев, повышенный базальный уровень сывороточной глюкозы (БГ) у 17 (29,8%) детей и пониженный уровень ЛПВП у 11 (19,3%) детей. Индекс массы тела, через 3 месеца от начала лекарственной терапии, наиболее значимо снизился в I группе ($-4,025 \pm 1,267$ кг/м²), за ней следовали II группа ($-3,33 \pm 0,972$ кг/м²) и III группа ($-3,046 \pm 0,840$ кг/м²). Объем талии наиболее существенно уменьшилась в III группе ($-10,63 \pm 3,732$ см) по сравнению со II ($-9,167 \pm 1,783$ см) и I группой ($-4,700 \pm 2,352$ см). Аналогичные тенденции были зарегистрированы и для показателей артериального давления: III группа ($-18,75 \pm 1,897$ мм/рт. ст.); II группа ($-12,167 \pm 1,359$ мм/рт. ст.); I группа ($-3,900 \pm 4,613$ мм/рт. ст.). Липопротеиды низкой плотности, более значительно снизились во II группе ($-0,46 \pm 0,211$ ммоль/л), тогда как триглицериды - в III группе ($-0,77 \pm 0,325$ ммоль/л) и во II группе ($-0,53 \pm 0,112$ ммоль/л). Уровень ЛПВП увеличился на $+0,60 \pm 0,274$ ммоль/л в I группе, на $+0,15 \pm 0,066$ ммоль/л во II группе и на $+0,12 \pm 0,031$ ммоль/л в III группе исследования. Сывороточный инсулин снизился более значимо в III группе ($-9,36 \pm 4,53$ мкЕд/мл). Такие же тенденции были зарегистрированы в отношении базального уровня глюкозы (III группа $-1,24 \pm 0,322$ ммоль/л). Сравнивая уровень ФНО- α мы установили, что более значительно данный параметр снизился в III группе на $-2,65 \pm 0,911$ пг/мл по сравнению с I ($-1,24 \pm 0,508$ пг/мл) и II ($-1,61 \pm 1,018$ пг/мл) группами. Определяя динамику сывороточного уровня ЦРБ- hs, было выявлено, что данный маркер был значимо ниже в I ($-0,69 \pm 0,785$ мг/л) и II ($-0,74 \pm 0,593$ мг/л) группах по сравнению с III ($-0,42 \pm 0,617$ мг/л) группой исследования. Уровень лептина достоверно снизился во всех группах через 3 месеца от начала лекарственной терапии (I группа $-8,80 \pm 3,64$ нг/мл, II группа $-10,92 \pm 4,084$ нг/мл, III группа $-9,75 \pm 6,172$ нг/мл), тогда как показатели адипонектина увеличились на $1,83 \pm 1,087$ мкг/л в группе III.

Выводы: В сочетании с низкокалорийной диетой, регулярными физическими упражнениями и поведенческими изменениями, лечение желудочно-кишечными ингибиторами липазы и ингибиторами АПФ у детей с метаболическим синдромом способствовало снижению степени ожирения, показателей артериального давления, привело к нормализации липидного и углеводного обменов, в то же время было подчеркнута важность профилактики, раннего выявления и лечения ожирения, а также причинно-следственную связь между ожирением, артериальной гипертензией и хроническим воспалением.

Ключевые слова: метаболический синдром, дети, ожирение, артериальная гипертензия.

Introducere.

Prevalența excesului de greutate și a obezității este în continuă creștere, atât la populația adultă, cât și la cea pediatrică, reprezentând o povară substanțială pentru sănătatea publică [1]. Se estimează că cca 39% din populația globală se confruntă cu provocări legate de excesul de greutate [2]. Ascensiunea pandemică a obezității la nivel global, s-a reflectat asupra prevalenței în creștere a SM atât la copii, cât și la adolescenți, iar studiile epidemiologice de resort indică asupra faptului că, prevalența SM variază de la 3,4% la cei cu greutatea normală la 29% în grupul celor obezi [3]. Cumularea de țesut adipos visceral, independent de gradul de obezitate, este puternic asociată atât cu SM, cât și cu complicațiile cardiovasculare ulterioare [4]. O metaanaliză, cu includerea a 76 de articole științifice și peste 142 mii de copii a stabilit o prevalență a SM (IDF) în țările în curs de dezvoltare de până la 3,98%, iar cele mai frecvente componente ale SM au fost obezitatea abdominală și HDL-C diminuat [5].

Absența unei definiții clare a SM la copii face dificilă stabilirea diagnosticului și înțelegerea exactă

a implicației sale clinice la copii [6]. În anul 2007, Federația Internațională de Diabet (IDF) a punctat criterii clare pentru diagnosticul SM la copii (tabelul 1) [7].

Se consideră că SM este rezultatul interacțiunii dintre predispoziția genetică, factorii de mediu și cei comportamentali. De asemenea, factorii de risc pre și postnatali, inclusiv comportamentul mamei în timpul sarcinii, precum și stilul de viață al copiilor, pot contribui la dezvoltarea timpurie a acestui sindrom [8,9,10]. Sedentarismul participă la dezvoltarea obezității, în timp ce obezitatea și dislipidemia sunt consecințele unor obiceiuri alimentare nesănătoase [11].

Originile patofiziologice ale SM începe de la insulinorezistența asociată cu obezitatea, acțiunea insulinei, determinând eliberarea în circulație a acizilor grași liberi și a trigliceridelor, drept rezultat fiind dislipidemia și depunerile adipoase ectopice [12]. Distribuția ectopică a țesutului adipos contribuie la eliberarea de citokine proinflamatorii (TNF, IL-6), reactanților de fază acută (PCR-hs, fibrinogen) provocând o stare de inflamație subclinică [13,14,15].

Tabelul 1.

Consensul IDF, 2007 pentru diagnosticul SM la copil

Vârsta (ani)	CA	Trigliceride	HDL-C	TA	Glicemia
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	≥1,7 mmol/l	<1,03 mmol/l	- sistolică ≥ 130 - diastolică ≥85 mmHg	≥5,6 mmol/l *la cei cu istoric familial de DZ tip II se recomandă TTGO
>16 ani	Se utilizează criteriile IDF pentru adulți: Circumferința abdominală (caucazieni) >94 cm băieți, >80 cm la fete + oricare două din următoarele: Trigliceride ≥1,7 mmol/l HDL C <1,03 mmol/l la bărbați și <1,29 mmol/l la femei TAS ≥ 130 mmHg, TAD ≥85 mmHg Alterarea glicemiei á jeun				

În patogenia SM se implică un șir de adipokine dintre care leptina, care contribuie la menținerea inflamației subclinice, precum și la activarea sistemului nervos simpatic cu impact asupra dezvoltării HTA [16,17]. O altă adipokină legată de patogeneza SM este adiponectina. Adiponectina este crucială pentru reglarea metabolismului glucidic și lipidic, inhibă dezvoltarea moleculelor de adeziune și atragerea macrofagelor, iar studiile la copiii obezi indică că, nivelele de adiponectină sunt invers asociate cu gradul de obezitate, rezistența la insulină și adipozitatea viscerală [18,19,20].

Deși, SM la copii este un subiect frecvent discutat în literatură, păreri uniforme privind tratamentul acestuia încă lipsesc. Rezistența la insulină, obezitatea centrală, dislipidemia și HTA sunt considerate în mod obișnuit principalele componente ale SM. Prima abordare recomandată a tuturor acestor afecțiuni patologice la copii este intervenția în stilul de viață (dietă și exerciții fizice), totuși, în unele cazuri selecte, un tratament farmacologic s-ar putea dovedi util pentru prevenirea complicațiilor metabolice și cardiovasculare [21]. Indicația farmacoterapiei pentru tratarea obezității pediatrice include: o vârstă ≥10 ani și un IMC în percentila ≥95 cu comorbidități legate de greutate, sau un IMC care este ≥120% din percentila 95, indiferent de comorbidități [22]. Orlistatul a fost permis de către FDA pentru tratamentul obezității la copii. Mecanismul de acțiune a acestuia este inhibarea lipazei gastrointestinale. Studiile efectuate au constatat că tratamentul cu orlistat are ca rezultat o reducere cu 30% a absorbției grăsimilor din alimentație [23]. O metaanaliză finisată în anul 2023, care a inclus peste 800 de cercetări, scopul căreia a fost determinarea efectului orlistatului asupra

parametrilor antropometrici și biochimici la copii, a indicat efectul semnificativ al orlistatului asupra circumferinței taliei (SMD: -0,27, 95% CI: -0,47, -0,07) și a nivelului seric de insulină (SMD: -0,89, 95% CI: -1,52, 0,26) [24].

Pornind de la aceste evidențe, am realizat un proiect din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu denumirea „Aspecte evolutive ale sindromului metabolic la copii sub tratament cu inhibitorii lipazei gastrointestinale”, în obiectivele trasate ne-am propus determinarea factorilor de risc pentru SM la copii, a rolului unor markeri proinflamatori (*TNF α*, *PCR-hs*) și adipokine (*leptina*, *adiponectina*) în SM la copii și a evoluției acestora sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale (ILG).

Material și metode.

Cercetarea a inclus 57 de copii cu SM, stabilit în conformitate cu criteriile IDF, anul 2007, care au fost selectați dintre copiii cu vârsta de 10-18 ani, care prezentau obezitate abdominală. Din copiii incluși în cercetare 39 (68,4%) au avut vârsta 10 -<16 ani, iar 18 (31,6%) – vârsta de 16-18 ani. Raportul de gen a fost următorul: 33 (57,9%) copii de gen masculin și 24 (42,1%) copii de genul feminin (tabelul 2).

Tabelul 2.

Caracteristica în funcție de vârstă și gen

Variabile	N	%
Vârsta (ani)	10<16	39 68,4
	16-18	18 31,6
Genul	masculin	33 57,9
	feminin	24 42,1

În funcție de terapia medicamentoasă aferentă tratamentului non-farmacologic, copiii din cercetare

s-au divizat în 3 loturi: lotul I – 23 copii, care au primit ILG, lotul II – 15 copii, care au urmat IECA și lotul III – 19 copii, care au administrat atât ILG, cât și IECA. Lotul martor la constituit 50 de copii normotensivi și normoponderali de vârstă similară (raportul de gen: 1:1).

S-au apreciat factorii de risc conform unei anchete special elaborate, care a inclus: factorii de risc prenatali și ai primului an de viață, factorii de risc comportamentali, nocivitățile familiale și ale copilului, ancheta alimentară și ancheta activităților fizice *etc.* S-a determinat indicele IMC, CA și valorile tensionale inițial și la intervalul de 1 și 3 luni de la inițierea terapiei. Profilul lipidic (CT, LDL – C, HDL – C, TG), glucidic (GB, insulina serică), markerii proinflamatori (TNF α , PCR-hs) și adipokinele serice (leptina, adiponectina) au fost apreciate inițial și la intervalul de 3 luni. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comisia de Etică Medicală din cadrul IMSP Institutul de Cardiologie, Republica Moldova (proces verbal nr.2 din 20 februarie 2020).

Rezultate.

Factorii de risc la copiii cu SM

a) Factorii de risc prenatali

La analiza antecedentelor morbide heredocolaterale familiale am constatat că doar 17 copii (29,8%) nu prezintă un anamneptic heredocolateral agravat prin HTA și doar 12 copii (21,1%) nu prezintă un anamneptic agravat prin obezitate. Majoritatea copiilor au anamnepticul agravat prin HTA sau obezitate fie că în generația I, generația II sau ambele generații de rudenie (tabelul 3).

Tabelul 3.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de antecedentele morbide heredo-familiale

		N	%
IMA	absent	42	73,7
	rude gr. I	4	7,0
	rude gr. II	11	19,3
HTA	absentă	17	29,8
	rude de gr. I	14	24,6
	rude de gr. II	16	28,1
	rude de gr. I și II	10	17,5
AVC	absent	48	84,2
	rude de gr. I	1	1,8
	rude de gr. II	8	14,0
DZ tip II	absent	42	73,7
	rude de gr. I	5	8,8
	rude de gr. II	10	17,5

Obezitate	absentă	12	21,1
	rude de gr. I	26	45,6
	rude de gr. II	6	10,5
	rude de gr. I și II	13	22,8
Cardiopatie ischemică	absentă	44	77,2
	rude de gr. I	1	1,8
	rude de gr. II	10	17,5
	rude de gr. I și II	2	3,5

Cât privește evoluția sarcinii am constatat următoarele: la circa 31 (54,4%) din mame sarcina a evoluat cu toxicoză și anemie. Diverse erori de alimentație pe perioada gravidității au prezentat 49 (86,0%) persoane. Deși, rezultatele cu referire la consumul de alcool și fumat sunt subiective, totuși o mamă (1,8%) a recunoscut că a consumat alcool pe perioada gravidității, însă conform afirmațiilor în cantități foarte mici, 2 (3,5%) mame au continuat să fumeze pe perioada sarcinii, iar 10 (17,5%) mame au fost expuse fumatului pasiv la domiciliu. Iminență de avort pe perioada sarcinii au avut 23 (40,4%) din mame, la o mamă (1,8%) în timpul sarcinii s-a acutizat pielonefrita cronică. HTA cu debut până la sarcină au prezentat 7 (12,3%) mame, iar la o mamă (1,8%) – HTA a debutat în timpul sarcinii. Diabet zaharat cu debut până la sarcină au avut 3 (5,3%) mame, iar diabet gestațional – 4 (7,0%) (tabelul 4).

Cât privește evoluția nașterii am constatat următoarele: diverse probleme în travaliu cum ar fi naștere accelerată au prezentat 17 (29,8%) din mame, insuficiența forțelor de contracție – 15 (26,3%) mame, traumă natală au suportat 13 (22,8%) copii, iar circulara cordonului ombilical în jurul gâtului au avut 28 copii (49,1%) (tabelul 5).

Majoritatea copiilor au fost normotrofi în primul an de viață (n=33; 57,9%), hipotrofi gr.I au avut 4 (7,0%) din copii, iar paratrofi în primul an au fost 20 (35,1%) din copii. Cu referire la alimentația primului an de viață am constatat că 41 (72%) din copii au avut o alimentație naturală cu o durată < de 6 luni, dintre care 25 (43,9%) copii au fost alimentați natural <3 luni, iar 16 (28,1%) copii – 3-6 luni și doar 12 (21,1%) din copii au primit o alimentație naturală cu durata de 6-12 luni, iar 3 (5,3%) din copii cu durata > 12 luni (tabelul 6).

b) Caracteristica nocivităților familiare

Analizând nocivitățile familiale am constatat următoarele: 20 (35,1%) de copii sunt expuși stresului cronic familiar, deoarece în aceste familii s-a constatat un climat psihologic nefavorabil, condiționat de divorțul părinților, copiii locuiesc cu bunei sau cu un alt membru al familiei *etc.* Totodată, în familiile

Tabelul 4.

Evoluția sarcinii

Evoluția sarcinii		N	%
Toxicoză	nu	26	45,6
	da	31	54,4
Anemie	nu	26	45,6
	da	31	54,4
Hipertensiune arterială	nu	49	86,0
	cu debut până la sarcină	7	12,3
	cu debut în sarcină	1	1,8
Iminență de avort	nu	34	59,6
	da	23	40,4
Acutizarea unei maladii cronice	nu	56	98,2
	da	1	1,8
Fumatul în timpul gravidității	nu	45	78,9
	da, activ	2	3,5
	da, pasiv	10	17,5
Consumul de alcool pe perioada gravidității	nu	56	98,2
	rar (ocazional)	1	1,8
	frecvent	-	-
Erori în alimentația gravidei	nu	8	14,0
	da	49	86,0
Diabet zaharat	nu	50	87,7
	cu debut până la sarcină	3	5,3
	diabet gestațional	4	7,0

Tabelul 5.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de evoluția nașterii

Evoluția nașterii		N	%
Diverse probleme în travaliu	absente	25	43,9
	naștere accelerată	17	29,8
	insuficiența forțelor de contracție	15	26,3
Circulara cordonului ombilical în jurul gâtului	nu	29	50,9
	da	28	49,1
Trauma natală	nu	44	77,2
	da	13	22,8

Tabelul 6.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de dezvoltarea fizică și alimentația primului an de viață

Variabile estimate		N	%
Dezvoltarea fizică	normotrof	33	57,9
	hipotrofie gr. I	4	7,0
	paratrof	20	35,1
Durata alimentației naturale	<3 luni	25	43,9
	3-6 luni	16	28,1
	6-12 luni	12	21,1
	>12 luni	3	5,3

Tabelul 7.

Caracteristica lotului general al cercetării în funcție de factori de risc comportamentali

Stresul cronic		N	%
Climatul psihologic în familie	favorabil	37	64,9
	nefavorabil (<i>părinți divorțați, copilul locuiește cu alt membru al familiei</i>)	20	35,1
Abuz de alcool	nu	45	78,9
	da (<i>un părinte</i>)	11	19,3
	da (<i>alt membru al familiei, care locuiește cu copilul</i>)	1	1,8
Climatul psihologic în școală	favorabil	30	52,6
	nefavorabil (<i>conflicte cu pedagogii, colegi etc</i>)	27	47,4
Fumatul			
Fumat pasiv (fumatul în familie)	nimeni	25	43,9
	mama	5	8,8
	tata	17	29,8
	mama și tata	10	17,5
Fumat activ	nu	49	86,0
	a încercat	8	14,0
De la ce vârstă a încercat copilul a fuma ?	13 ani	1	1,8
	14 ani	1	1,8
	15 ani	4	7,0
	16 ani	2	3,5

Tabelul 8.

Prezentarea lotului general de cercetare în funcție de gradul de sedentarism

Ancheta activității fizice	Răspuns	Numărul absolut	Ponderea (%)
Activități fizice desfășurate			
Gimnastica matinală	nu	34	59,6
	da	23	40,4
Activității fizice în timpul liber	activ*	-	-
	moderat activ**	18	31,6
	moderat sedentar***	16	28,1
	sedentar****	23	40,4

Notă: Activ* – frecvențează secții sportive, în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore
 Moderat activ** - sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore
 Moderat sedentar***- mers activ > de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore
 Sedentar**** - mers active < de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore

a 11 (19,3%) copii consumă alcool un părinte, iar în familia unui copil (1,8%) consumă alcool un alt membru al familiei, care locuiește cu copilul. Un climat psihologic nefavorabil în școală, determinat de conflicte cu pedagogii, profesorii *etc.* s-a determinat la 27 (47,4%) copii.

Un al factor de risc – fumatul pasiv a fost înregistrat în familiile a 32 (21,1%) de copii, deoarece în mediul familial a 5 (8,8%) copii – fumează mama, în familiile a 17 (29,8%) copii – fumează tatăl copiilor, iar în familiile a 10 (17,5%) copii – fumează ambii

părinți. Cât privește fumatul activ – 8 (14%) copii au recunoscut că au încercat să fumeze, vârsta acestor copiii a fost cuprinsă între 13-18 ani (tabelul 7).

Evaluând gradul de sedentarism am constatat următoarele: practică cu regularitate gimnastica matinală doar 23 (40,4%) de copii, practică timpul liber moderat activ (*sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore*), doar 18 (31,6%) copii, majoritatea copiilor sunt moderat sedentari (*mers activ > de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2*

Tabelul 9.

Cultura alimentară a familiei

		N	%
Micul dejun	niciodată	5	8,8
	uneori	44	77,2
	cu regularitate	8	14,0
Produse consumate cel mai des la micul dejun	nimic	4	7,0
	terci	8	14,0
	tartine	26	45,6
	chifle	12	21,1
	meniu complex	7	12,3
Se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator	nu	-	-
	rar	28	49,1
	cu regularitate	29	50,9
Se consumă produse cu < 2 ore înainte de somn	niciodată	-	-
	rar	1	1,8
	ca regulă	56	98,2
Consumul de sare	puțin sărat	1	1,8
	moderat sărat	29	50,9
	sărat	27	47,4
Consumul de grăsime	se preferă grăsimi vegetale	34	59,6
	se preferă grăsimi animaliere	23	40,4

ore, în fața televizorului > 2 ore) – 16 (28,1%) copii sau sedentari (*mers active < de 30 min zilnic, în fața calculatorului > 2 ore, în fața televizorului > 2 ore*) – 23 copii (40,4%) (tabelul 8).

Analizând cultura alimentară familiară am constatat diverse încălcări a regimului alimentar la 55 (96,5%) copii. Niciodată nu consumă micul dejun la domiciliu 5 (8,8%) copii, iar 44 (77,2%) de copii – consumă doar ocazional și doar 8 (14,0%) copii – servesc cu regularitate micul dejun la domiciliu. Produsele cel mai des consumate la micul dejun sunt tartine (n=26; 45,6%) sau chifle (n=12; 21,1%) și doar 8 copii (14,0%) – consumă de preferință terci. Se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator rar de către 28(49,1%) copii, cu regularitate de către 29 (50,9%) copii. Se întrebuințează alimente cu < 2 ore înainte de somn ca regulă de către 56 (98,2%) copii. Se consumă produsele moderat sărate (n=29; 50,9%) și sărate (n=27; 47,4%) de către majoritatea copiilor. Cât privește consumul de grăsime, în familiile a 34 (59,6%) copii se preferă grăsimi vegetale, iar în familiile a 23 (40,4%) copii – de origine animalieră (tabelul 9).

Analizând alimentele consumate în funcție de piramida alimentară am constatat următoarele: 29 (50,9%) copii consumă dulciuri de 3-4 ori pe săptămână, iar 5(8,8%) copii le întrebuințează zilnic. Mezelurile se consumă de majoritatea copiilor de 3-4 ori pe săptămână – 34 (59,6%) copii. Și cartofii prăjiți

sunt preferința copiilor din cercetare, deoarece se consumă de 1-2 ori pe săptămână de către 43(75,4%) de copiii, de 3-4 ori pe săptămână – de către 11 (19,3%) copii. Produsele de patiserie, de asemenea, sunt consumate frecvent: 17 (29,8%) copii le consumă de 1-2 ori pe săptămână, iar 38 (66,7%) din copii le consumă și mai frecvent (de 3-4 ori pe săptămână). Se consumă frecvent și produse de tip fast-food – 14 (24,6%) copii le consumă de 1-2 ori pe săptămână, iar 40 (70,2%) copii de 3-4 ori pe săptămână. Unele alimentele sănătoase precum laptele și derivatele de lapte (n=35; 61,4%), nuci, alune, semințe (n=29; 50,9%) se consumă de majoritatea copiilor doar ocazional (tabelul 10).

Evaluarea în dinamică a parametrilor antropometrici, valorilor tensionale, a parametrilor metabolismului lipidic și glucidic sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale

Valorile inițiale ale IMC în funcție de loturile de cercetare au fost următoarele: lotul I – 31,46±0,932 kg/m², lotul II – 31,68±0,746 kg/m², lotul III – 36,54±1,723 kg/m². IMC la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important a scăzut în lotul I (-4,03±1,267 kg/m²), urmat de lotul II (-3,33±0,972 kg/m²) și III (-3,05±0,840 kg/m²) (Figura 1).

Valorile inițiale ale CA au fost următoarele: lotul I – 95,0±1,906 cm, lotul II –102,40±2,225 cm, lotul III –107,63±3,207 cm. La intervalul de 1 lună de la inițierea medicației CA cel mai important a scăzut în lotul III

Tabelul 10.

Piramida alimentatiei

Tipurile de alimente	Frecvența consumului	N	(%)
Dulciuri	ocazional	7	12,3
	1-2 ori pe săptămână	16	28,1
	3-4 ori pe săptămână	29	50,9
	consum zilnic	5	8,8
Mezeluri	ocazional	3	5,3
	1-2 ori pe săptămână	18	31,6
	3-4 ori pe săptămână	34	59,6
	consum zilnic	2	3,5
Cartofi prăjiți	ocazional	3	5,3
	1-2 ori pe săptămână	43	75,4
	3-4 ori pe săptămână	11	19,3
Produse de patiserie	ocazional	1	1,8
	1-2 ori pe săptămână	17	29,8
	3-4 ori pe săptămână	38	66,7
	consum zilnic	1	1,8
Lapte și derivate din lapte	ocazional	35	61,4
	1-2 ori pe săptămână	20	35,1
	3-4 ori pe săptămână	2	3,5
Carne slabă	ocazional	6	10,5
	1-2 ori pe săptămână	50	87,7
	3-4 ori pe săptămână	1	1,8
Pește	ocazional	13	22,8
	1-2 ori pe săptămână	44	77,2
Ouă	ocazional	13	22,8
	1-2 ori pe săptămână	40	70,2
	3-4 ori pe săptămână	4	7,0
Nuci, alune, semințe	ocazional	29	50,9
	1-2 ori pe săptămână	28	49,1
Legume, fructe	ocazional	16	28,1
	1-2 ori pe săptămână	28	49,1
	3-4 ori pe săptămână	3	5,3
Cereale	ocazional	14	24,6
	1-2 ori pe săptămână	34	59,6
	3-4 ori pe săptămână	9	15,8
Băuturi carbogazificate	ocazional	5	8,8
	1-2 ori pe săptămână	22	38,6
	3-4 ori pe săptămână	30	52,6
Fast-food	ocazional	1	1,8
	1-2 ori pe săptămână	14	24,6
	3-4 ori pe săptămână	40	70,2
	consum zilnic	2	3,5

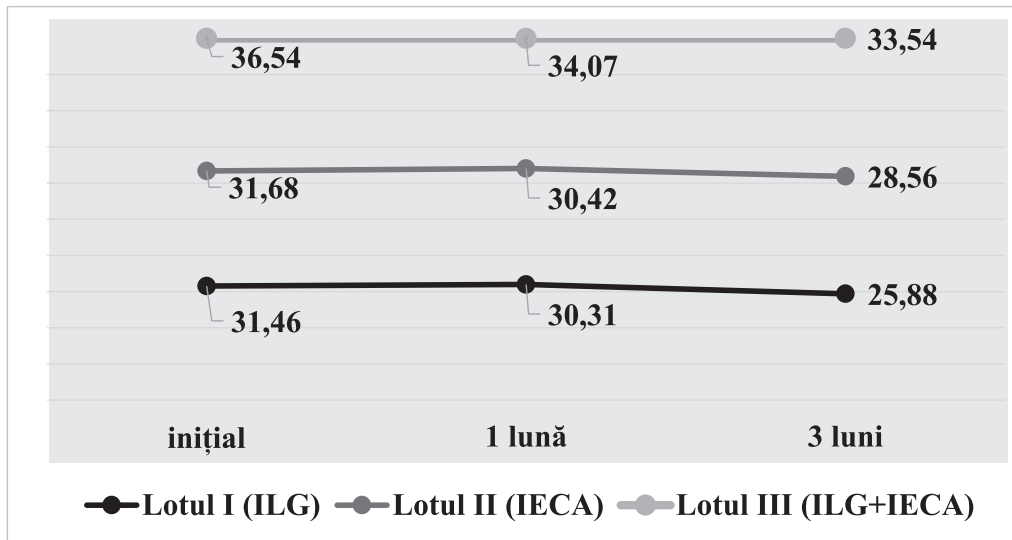


Figura 1. Evaluarea în dinamică a IMC (kg/m²) în funcție de terapia medicamentoasă primită
 Notă: ILG – inhibitorul lipazei gastrointestinale (orlip), IECA – inhibitorii enzimei de conversie a agiotensinei

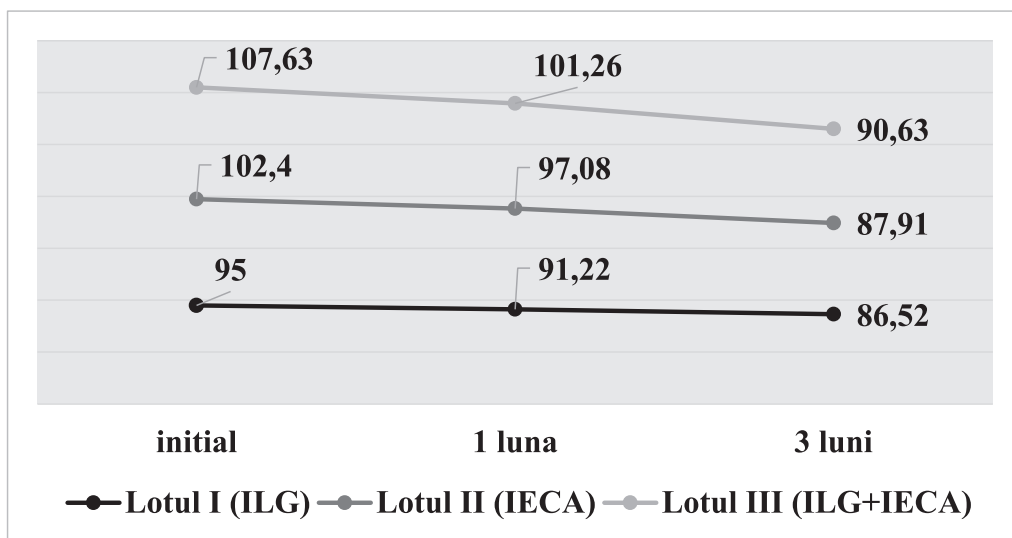


Figura 2. Dinamica valorilor CA (-cm) în funcție de medicația urmată
 Notă: ILG – inhibitorul lipazei gastrointestinale (orlip), IECA – inhibitorii enzimei de conversie a agiotensinei

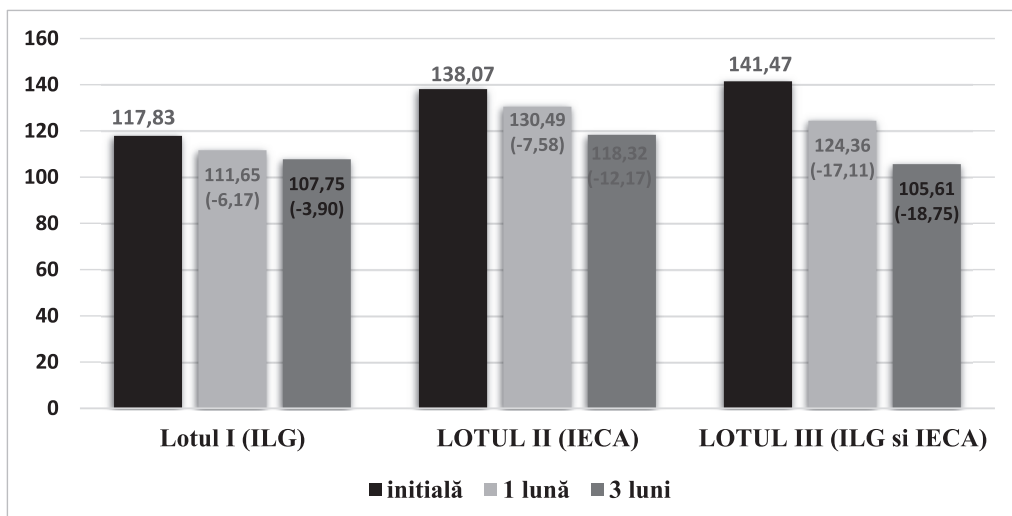


Figura 3. Evaluarea dinamică a valorilor TAS (mm Hg) în dinamică în funcție de terapia medicamentoasă primită
 Notă: ILG – inhibitorul lipazei gastrointestinale (orlip), IECA – inhibitorii enzimei de conversie a agiotensinei

(-6,37±1,30 cm) vs lotul II (-4,92±1,00 cm) și lotul I (-3,78±0,846). Aceleași tendințe s-au menținut și peste 3 luni: lotul III (-10,63±3,732 cm) vs lotul II (-9,17±1,783 cm) vs lotul I (- 4,70±2,352 cm) (Figura 2).

Valorile tensiunii arteriale sistolice (TAS), de asemenea, la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important au scăzut în lotul III al cercetării (-18,75±1,897 mm Hg), urmat de lotul II (-12,17±1,359 mm Hg), însă în lotul I valorile TAS au scăzut mai puțin (-3,90±4,613 mm Hg) (Figura 3).

Valorile inițiale ale HDL-C la copiii cu SM au fost net inferioare față de cele înregistrate la lotul martor (0,911±0,30 vs 1,73±0,043 mmol/l; p<0,001). În schimb valorile LDL-C s-au constatat mai înalte la copii cu SM vs lotul martor (2,91±0,109 vs 1,82±0,021 mmol/l; p<0,001). Tendințe similare s-au obținut și pentru TG (1,80±0,102 vs 0,97±0,039 mmol/l; p<0,001) (Tabelul 10 și 11). Deși, valorile GB nu au depășit valorile de referință în conformitate cu recomandările IDF, 2007, totuși copiii cu SM au avut valoarea acesteia mai înaltă, față de lotul martor (4,93±0,996 vs 3,90±0,040 mmol/l; p<0,001). Insulina serică, de asemenea, s-a înregistrat mai înaltă la copiii cu SM față de lotul martor (19,60±1,242 vs 10,54±0,590 μU/ml; p<0,001) (Tabelul 11, 12). Valorile insulinei serice s-au corelat pozitiv cu IMC (r=+0,41; p<0,001).

La intervalul de 3 luni de medicație valorile HDL-C au crescut cu +0,60±0,274 mmol/l în lotul I, cu +0,15±0,066 mmol/l în lotul II și cu +0,12±0,031 mmol/l în lotul III. Nivelul LDL-C a scăzut mai important în lotul II al cercetării (-0,46±0,211 mmol/l), iar al TG – în lotul III (-0,77±0,325 mmol/l) și II (-0,53±0,112 mmol/l) (tabelul 12).

La analiza parametrilor metabolismului glucidic în dinamică la intervalul de 3 luni de la inițierea terapiei medicamentoase am obținut scăderi neînsemnate ale GB în lotul III (-1,24±0,322 mmol/l). Valorile insulinei serice, de asemenea, s-au micșorat mai important în lotul III al cercetării (-9,36±4,53 μU/mL), în lotul I și II - s-a micșorat cu cca o unitate (tabelul 13).

Aprecierea valorilor TNF α, PCR-hs, leptinei, adiponectinei la copiii cu SM și a evoluției acestora sub tratamentul cu inhibitorii lipazei gastrointestinale.

Copiii cu SM au avut valori mai înalte ale leptinei (35,79±2,135 vs 7,93±0,230 ng/ml, p<0,001), dar mai mici ale adiponectinei față de lotul martor (6,75 ± 0,693 vs 10,95±0,330 μg/L p<0,001). Cu referire la markerii proinflamatorii, atât valorile TNF α (8,66±0,434 vs 3,12 ± 0,980 pg/ml; p<0,001), cât și cele ale PCR hs (2,64 ± 0,282 vs 0,23±0,013 mg/l; p<0,001) au fost mai înalte la copiii cu SM, față de lotul martor (tabelul 14, 15).

Tabelul 11.

Parametrii metabolismului lipidic și glucidic la copiii cu SM în comparație cu lotul martor

	Lotul de cercetare sindrom metabolic N=57		Lotul martor normotensivi, normoponderali N=50		p
	M	m	M	m	
C-T (mmol/l)	4,50	0,121	4,48	0,048	>0.05
LDL- C (mmol/l)	2,91	0,109	1,82	0,021	<0.001
HDL-C (mmol/l)	0,91	0,030	1,73	0,043	<0.001
TG (mmol/l)	1,80	0,101	0,97	0,390	<0.001
GB (mmol/l)	4,92	0,099	4,48	0,048	<0.001
Insulina (μU/ml)	19,60	1,241	10,54	0,590	<0.001

Tabelul 12.

Parametrii inițiali ai metabolismului lipidic și glucidic în funcție de loturile cercetare

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
C-T	4,17	0,143	4,35	0,118	4,61	0,303	4,48	0,048	<0.05	>0.05	>0.05
HDL-C	0,84	0,052	0,93	0,055	0,97	0,040	1,73	0,043	<0.001	<0.001	<0.001
LDL-C	2,72	0,122	2,82	0,130	3,21	0,266	1,82	0,021	<0.001	<0.001	<0.001
TG	1,73	0,140	1,68	0,140	1,98	0,228	0,97	0,039	<0.001	<0.001	<0.001
GB	4,88	0,158	4,84	0,174	5,04	0,189	3,90	0,040	<0.001	<0.001	<0.001
Insulina	18,52	1,325	15,39	2,317	24,22	2,541	10,54	0,590	<0.001	<0.05	<0.001

Tabelul 13.

Parametrii metabolismului lipidic la intervalul de 3 luni de la inițierea terapiei medicamentoase în funcție de loturile cercetare

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
C-T	4,34	0,186	3,89	0,213	4,07	0,220	4,48	0,048	>0.05	<0.01	>0.05
HDL-C	1,45	0,272	1,03	0,075	1,05	0,073	1,73	0,043	>0.05	<0.001	<0.001
LDL-C	2,63	0,2165	2,36	0,165	2,58	0,210	1,82	0,021	<0.001	<0.001	<0.001
TG	1,51	0,146	1,27	0,117	1,45	0,148	0,97	0,039	<0.001	<0.001	<0.001
GB	5,45	0,604	4,79	0,084	5,00	0,229	3,90	0,040	<0,05	<0,001	<0,001
Insulina	16,52	1,987	16,11	1,696	19,22	4,246	10,54	0,590	<0,01	<0,01	<0,05

Tabelul 14.

Valorile serice ale leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR hs la copiii cu sindrom metabolic în funcție de lotul martor

	SM (IDF, 2007) N=57		Lotul martor N=50		p
	M	m	M	m	
Leptina	35,79	2,135	7,93	0,230	<0.001
Adiponectina	6,75	0,692	10,95	0,330	<0.001
TNF α	8,66	0,433	3,12	0,098	<0.001
PCR hs	2,64	0,282	0,23	0,013	<0.001

Tabelul 15.

Valorile inițiale ale leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR-hs în funcție de valorile tensionale și lotul martor

	SM (IDF, 2007) N=57				Normotensivi și normoponderali		p ¹	p ²
	TAS < 130 mm Hg N=26		TAS > 130 mm Hg N=31		Lotul martor N=50			
	M	m	M	m	M	m		
Leptina	33,35	2,456	37,84	3,335	7,93	0,230	<0.001	<0.001
Adiponectina	7,09	1,206	6,47	0,789	10,95	0,330	<0.01	<0.001
TNF α	9,03	0,542	8,35	0,658	3,12	0,098	<0.001	<0.001
PCR-hs	2,38	0,399	2,86	0,397	0,23	0,013	<0.001	<0.001

Tabelul 16.

Valorile inițiale ale leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR hs în funcție de loturile de cercetare

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
Leptina	32,9	2,76	34,6	3,70	40,2	4,6	7,9	0,23	<0.001	<0.001	<0.001
Adiponectina	7,2	1,35	8,8	1,30	4,6	0,52	11,0	0,33	<0.01	>0.05	<0.001
TNF α	9,3	0,58	7,9	1,07	8,5	0,70	3,1	0,09	<0.001	<0.001	<0.001
PCR-hs	2,4	0,43	2,6	0,5	3,0	0,55	0,2	0,01	<0.001	<0.001	<0.001

Tabelul 17.

Valorile leptinei, adiponectinei, TNF α , PCR-hs la intervalul de 3 luni de la inițierea terapiei în funcție de loturile cercetate

	SM (IDF, 2007) N=57						Lotul martor N=50		p ¹	p ²	p ³
	Lotul I Trat. ILG N=23		Lotul II Trat. IECA N=15		Lotul III Trat. ILG+IECA N=19						
	M	m	M	m	M	m	M	m			
Leptina	20,1	2,06	22,3	1,81	23,4	2,55	7,9	0,23	<0.001	<0.001	<0.001
Adiponectina	9,3	1,05	5,5	0,71	6,3	1,17	11,0	0,33	>0.05	<0.001	<0.001
TNFα	7,2	0,61	6,8	0,69	6,6	0,91	3,1	0,09	<0.001	<0.001	<0.001
PCR-hs	1,2	0,39	1,6	0,65	1,8	0,97	0,2	0,01	<0.05	<0.05	>0.05

De asemenea, valorile leptinei au fost înalte, atât la copiii hipertensivi ($37,84 \pm 3,335$ vs $7,93 \pm 0,230$ ng/ml; $p < 0,001$), cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor ($33,35 \pm 2,456$ vs $7,93 \pm 0,23$ ng/ml; $p < 0,001$), însă cele mai înalte valori au fost înregistrate la copiii hipertensivi față de cei normotensivi. Valorile markerilor proinflamatorii s-au obținut mai înalte, atât la copiii hipertensivi, cât și la copiii normotensivi în raport cu lotul martor (tabelul 16).

Valorile leptinei s-au micșorat important în toate loturile de cercetare la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației (lotul I cu $-8,80 \pm 3,64$ ng/ml, lotul II cu $-10,92 \pm 4,084$ ng/ml, lotul III cu $-9,75 \pm 6,172$ ng/ml). Valorile adiponectinei au crescut cu $1,83 \pm 1,087$ μ g/L în lotul III al cercetării.

TNF α s-a micșorat mai important în lotul III al cercetării ($-2,65 \pm 0,911$ pg/ml), iar în lotul I și lotul II s-au micșorat cu o unitate. PCRhs a diminuat mai important în lotul I ($-0,69 \pm 0,785$ mg/l) și lotul II ($-0,74 \pm 0,593$ mg/l) (tabelul 17).

Discuții.

SM este o constelație de factori de risc interconectați de origine metabolică, care conduc la boli cardiovasculare aterosclerotice [25]. Prevalența SM la copii diferă în funcție de criteriile aplicate pentru identificarea lui. O analiză sistemică anterioară a constatat că prevalența SM a variat de la 0,2 la 38,9%, cu o medie de 3,3% (interval, 0-19,2) în populația generală, fiind relativ mai mare la copiii supraponderali (11,9%) și obezi (29,2%) [26,27]. Cauzele SM la copii sunt multiple și implică interacțiuni între factorii genetici, prenatali, de mediu (sedentarism, alimentație hipercalorică), hormonal și metabolici care duc, în final, la apariția condițiilor ce caracterizează acest sindrom [28]. SM al copilului este atribuit relației cu diabetul zaharat gestațional și greutatea mare la naștere (*ipoteza lui Barker*). Ipoteza „fenotipului econom și originile

fetale ale bolilor adulte” sunt alte ipoteze, care descriu factorii antenatali și perinatali, precum și impactul greutății la naștere asupra caracteristicilor SM la sugari [29]. Într-o cercetare care a inclus 175 de copii obezi, cu vârste cuprinse între 7 și 18 ani s-a constatat că greutatea la naștere, stilul de viață sedentar și antecedentele materne de diabet zaharat gestațional sunt asociate cu SM [30]. Rezultatele altor cercetări sugerează că istoricul familial de obezitate are un impact semnificativ asupra dereglărilor cardiovasculare și metabolice la descendenți. Într-un studiu prospectiv realizat în Țările de Jos s-a constatat că obezitatea maternă în timpul sarcinii s-a corelat cu un IMC mai mare în copilărie, hipertensiune arterială sistolică, hiperinsulinemie și un nivel mai scăzut de HDL-C [31]. Zhaogeng Yang și colaboratorii, în studiul efectuat pe un eșantion de peste 11.000 de copii au constatat că, prezența excesului de greutate la ambii părinți a fost puternic asociată cu un risc crescut de SM la descendenții lor, iar obezitatea maternă a avut o corelație mai puternică cu SM decât obezitatea paternă [32]. În cercetarea noastră doar 17 copii (29,8%) nu au avut un anamnezic heredocolateral agravat prin HTA și doar 12 copii (21,1%) nu au prezentat un anamnezic agravat prin obezitate. HTA cu debut până la sarcină au manifestat 7 (12,3%) mame, iar la o mamă (1,8%) – HTA a debutat în timpul sarcinii. Diabet zaharat până la sarcină au avut 3 (5,3%) mame, iar diabet gestațional – 4 (7,0%). Alte studii au sugerat o asociere între greutatea mică la naștere și realizarea SM la vârsta adultă prin modificări epigenetice, care au avut ca rezultat dislipidemie, obezitate și rezistență la insulină [33,34], iar altele au scos în evidență beneficiile alimentației naturale asupra prevenirii bolilor cardiovasculare inclusiv SM [35]. În cercetarea noastră majoritatea copiilor ($n=41$; 72%) au avut o alimentație naturală cu o durată < de 6 luni.

Factorii stilului de viață precum lipsa activității fizice, consumul de alimente grase, preferința pentru carbohidrații simpli și mai puține legume sunt factori la fel de importanți ca și factorii ereditari și prenatali în dezvoltarea SM la copii. Totodată, orele prelungite de vizionare a televizorului/calculatorului scad timpul alocat activităților fizice, favorizând în același timp consumul pasiv de alimente nesănătoase și băuturi îndulcite [36]. În cercetare noastră practică cu regularitate gimnastica matinală doar 23 (40,4%) de copii și doar 18 (31,6%) copii practică timpul liber moderat activ (*sport ne profesional sau alte activități dinamice (ex. dansuri), în fața calculatorului < 2 ore, în fața televizorului < 2 ore*). De asemenea, cu regularitate se consumă alimente în timpul vizionării TV, lucrului/jocului la calculator (n=29; 50,9%) și se întrebuințează alimente cu < 2 ore înainte de somn (n=56; 98,2%). Rezultatele unei cercetări la care au participat 367 de copii, cu vârsta medie de 14,7 ani, au dovedit o asociere dintre refuzul de la micul dejun și consumul produselor de fast-food cu SM, obezitatea, majorarea LDL-C, TG, GB, hiperinsulinemie și HOMA-IR [37]. Studiul cercetătorilor mexicani, la care au participat 654 de copii a constatat asocierea frecvenței sporite (mai mult de 3 ori pe săptămână) a consumului alimentelor nesănătoase (fast-food, dulciuri, băuturi recoroitoare, sucuri îndulcite, consum scăzut de fibre) cu componentele SM, hipertrigliceridemie și insulinorezistență [38]. În cercetarea noastră doar 8 (14,0%) copii – servesc cu regularitate micul dejun la domiciliu, însă produsele cel mai des consumate la micul dejun sunt tartine (n=26; 45,6%) sau chifle (n=12; 21,1%) și doar 8 copii (14,0%) – consumă de preferință terci. Se consumă produse nesănătoase destul de des (3-4 ori pe săptămână): 29 (50,9%) copii consumă dulciuri, 34 (59,6%) copii mezeluri, 38 (66,7%) din copii produse de patiserie, 40 (70,2%) copii produse de tip fast-food. Și cartofii prăjiți au fost preferința copiilor din cercetarea noastră, deoarece s-au consumat de 1-2 ori pe săptămână de către 43(75,4%) de copiii, de 3-4 ori pe săptămână – de către 11 (19,3%) copii.

Copiii sunt deosebit de vulnerabili și la efectele stresului cronic [39]. Stresul activează axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, sistemul nervos simpatic și sistemul simpatoadrenal, rezultând eliberarea de cortizol și catecolamine și activarea altor sisteme endocrine. Efectele directe ale eliberării cronice de cortizol și catecolamine conduce la stocarea energiei sub formă de grăsimi, dereglarea metabolismul de carbohidrați și dislipidemie [40]. În cercetarea noastră am constatat că 20 (35,1%) din copii sunt expuși stresului cronic familial, iar 27 copii

(47,4%) – stresului social, condiționat de conflicte cu profesorii, colegii *etc.*

Obezitatea abdominală este asociată cu dislipidemia, rezistența la insulină și inflamația sistemică, crescând riscul de boli cardiovasculare și SM. Conform unei analize a studiilor publicate începând cu anul 2015 până în anul 2022, de către Jorge Luis Díaz-Ortega și colegii săi, din factorii de risc cu cea mai mare prevalență la copiii cu SM a fost identificată majorarea CA (94,94% ± 2,86) și a IMC (61,43% ± 32,07), urmat de TG majorate (54,34% ± 38,87), scăderea HDL-C (49,43% ± 38,01), HTA (47,33% ± 35,09) și creșterea GB (19,60% ± 17,79) [41]. Într-o altă metaanaliză s-a constatat că, dintre componentele SM la copii, obezitatea abdominală și HDL-C diminuat au fost cel mai frecvent înregistrate [42]. În studiul nostru, care a inclus 57 de copii cu SM (IDF, 2007), selectați din copiii, care prezentau obezitate abdominală, din componentele SM, asociate obezitității abdominale, a predominat la 38 (66,7%) copii HTA, 32 (56,1%) copii – TG majorate, 17(29,8%) copii au avut majorată GB, iar 11 (19,3%) copii au prezentat un nivel scăzut de HDL-C.

Alte studii au subliniat relevanța dislipidemiei și a HTA ca factori de risc pentru SM. Pelin și colab. în cercetarea efectuată, la care au participat 67 de copii români (vârsta 7-18 ani) cu SM, a obținut nivele diminuate de HDL-C, TG majorate și TA ridicată în 100%, 48% și, respectiv, 50% din eșantion [43]. Jankowska și colab. au înregistrat nivele reduse de HDL-C la toți copiii polonezi obezi din cercetare, care sufereau de SM (n=76, 100%) și nivele crescute de TG la mai mult de jumătate din copii (55,3%). Tensiunea arterială crescută a fost detectată la 73% din copiii cu SM [44]. Smetanina et al. analizând la 73 de copii supraponderali/obezi cu SM componentele acestuia, a constatat că unul din șase copii obezi sau supraponderali lituanieni cu vârsta 10-17 ani prezentau anomalii ale metabolismului lipidic: 45,7% (n=33) au avut nivele crescute de TG, iar 65,7% (n=48) nivel diminuat de HDL-C. Totodată, s-a observat creșterea tensiunii arteriale sistolice sau diastolice la 60,0% și, respectiv, 41,4% dintre acești subiecți [45]. González-Jiménez et al. au înregistrat valori crescute ale obezitității abdominale, tensiunii arteriale și GB la ambele sexe într-un grup de 43 de copii cu SM. În ceea ce privește creșterea TG (n=8, 34,8%) și nivelurile scăzute de HDL-C (n=2; 8,7%), o prevalență mai mare a fost găsită la băieți [46]. Szabelska-Zakrzewska et al. au observat tendințe similare într-un grup de 14 copii cu SM – la care s-a identificat scăderea serică de HDL-C (92,8%, n=13) și o creștere a concentrațiilor de TG (71,4%, n=10), pe lângă obezitatea abdominală diagnosticată în

100% din cazuri. Totodată, HTA a fost găsită la 71,4% (n=10) dintre copiii cu SM, în timp ce GB majorată a fost detectată doar la un copil (7,1%) [47]. Într-un alt studiu italian realizat de către Martino și colab., 38 (13%) de copii au avut tulburări metabolice, tensiune arterială sistolică crescută au prezentat 82,09%, hiperglicemie – 56,72%, niveluri majorate de TG – 55,22%, obezitate abdominală – 37,31% și HDL-C scăzut – 23,88% [48].

Depozitele de grăsime viscerală în obezitatea abdominală sunt asociate și cu disfuncționalitatea acestora. Țesutul adipos disfuncțional secretă biomarkeri proinflamatori, inclusiv prostaglandine, proteina C reactivă (PCR) și citokine, cum ar fi interleukinele (de exemplu, interleukina-6), factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și leptină [49]. Într-un studiu retrospectiv din România, care a inclus 286 de copii (61,8% obezi și 38,2% supraponderali) s-a constatat prezența unui statut proinflamator subclinic manifestat prin valori majorate ale PCR-hs, care au avut o corelație directă cu IMC [50]. Într-un studiu al cercetătorilor eleni, care au evaluat valorile serice ale PCR –hs, în postura de factor de risc pentru boli cardiovasculare la 89 de copii cu SM, s-au obținut valori semnificativ majorate ale acestuia la copiii cu SM [51]. Într-o cercetare coreiană efectuată pe un eșantion de 1723 de copii cu vârsta 10-18 ani, s-a constatat că hs-PCR elevată este asociată cu majorarea IMC și HbA1c, precum și cu un nivel al HDL-C diminuat [52]. În cercetarea noastră, atât valorile TNF α (8,66 \pm 0,434 vs 3,12 \pm 0,980 pg/ml; p<0,001), cât și cele ale PCR hs (2,64 \pm 0,282 vs 0,23 \pm 0,013 mg/l; p<0,001) au fost mai înalte la copiii cu SM, față de lotul martor. Totodată, valorile acestor marcheri proinflamatorii au fost mai înalte, atât la copiii hipertensivi, cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor.

Țesutul adipos secretă și alte substanțe biologice active, care în mod colectiv se numesc adipocitokine. Adipocitokinele secretate de țesutul adipos joacă un rol critic în depozitare, aportul alimentar, consumul de energie, metabolismul lipidelor și glucozei. Aceste proteine pot acționa local, prin mecanisme autocrine/paracrine, sau sistemic, prin efecte endocrine [53]. Leptina secretată de țesutul adipos este implicată în primul rând în reglarea aportului alimentar, a greutății corporale și a homeostaziei energetice prin funcții neuroendocrine. Cercetările contemporane sugerează că leptina influențează, de asemenea, sensibilitatea la insulină și metabolismul lipidic. Concentrațiile mari de leptină sunt direct asociate cu obezitatea, dezvoltarea ulterioară a sechelelor bolilor metabolice, cum ar fi rezistența la insulină, diabetul de tip 2 și bolile cardiovasculare [54]. Într-o cercetare, care

a inclus 200 de copii supraponderali și obezi s-a constatat un nivel al leptinei de peste 13,4 ng/dL asociat semnificativ cu SM, iar la fiecare creștere cu 1 ng/dL a nivelului de leptină, șansele de realizare ale SM au crescut cu cca 3% (p=0,002; OR 1,03; IC 95% 1.01-1.05) [55]. Totodată, în Studiul IDEFICS, la care au participat 1253 de copii cu exces ponderal, concentrația mai mare de leptină a fost asociată cu SM, chiar și după ajustarea pentru IMC [56]. Copiii cu SM din cercetarea noastră, au avut valori mai înalte ale leptinei (35,79 \pm 2,135 vs 7,93 \pm 0,230 ng/ml, p<0,001), față de lotul martor. De asemenea, valorile leptinei au fost înalte atât la copiii hipertensivi (37,84 \pm 3,335 vs 7,93 \pm 0,230 ng/ml; p<0,001), cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor (33,35 \pm 2,456 vs 7,93 \pm 0,23 ng/ml; p<0,001).

Adiponectina constituie o altă adipocitokină, secretată exclusiv de către țesutul adipos, aceasta este implicată în metabolismul lipidelor și glucozei, totodată, are și proprietăți imunologice. Scăderea nivelului de adiponectină duce la reducerea activității lipoprotein lipazei, care poate crește nivelul TG, agrava catabolismul VLDL, promova catabolismul lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL-C), ceea ce contribuie în cele din urmă la creșterea secreției de FFA de către adipocite [57,58]. Într-un studiu mexican, realizat pe un eșantion de 195 de copii obezi și 190 cu greutate normală s-a constatat că, copiii obezi cu valori scăzute ale adiponectinei au prezentat o frecvență mai mare a componentelor SM: obezitate abdominală – 49%, TAS majorată – 3%, TAD majorată – 2%; alterarea GB – 17%, hipertrigliceridemie – 31% și valori scăzute ale HDL-C – 42% [59]. Într-o altă cercetare, care a inclus 216 copii obezi, dintre care 37,96% diagnosticați cu SM, hipoadiponectinemia a corelat pozitiv cu CA, scăderea HDL-C și TG majorate [60]. Noi am obținut valori mai mici ale adiponectinei la copiii cu SM, față de lotul martor (6,75 \pm 0,693 vs 10,95 \pm 0,330 μ g/L p<0,001). De asemenea, valorile adiponectinei au fost înalte atât la copiii hipertensivi, cât și la cei normotensivi în raport cu lotul martor.

Cel mai bun mijloc de a reduce prevalența SM constituie prevenirea obezității în rândul copiilor, prin încurajarea unui stil de viață activ de la o vârstă fragedă [61]. OMS recomandă ca activitatea fizică moderată în rândul copiilor să dureze cel puțin 60 de minute pe zi [62]. Activitatea fizică crește metabolismul mitocondrial hepatic, reducând disponibilitatea substratului pentru lipogeneză și atenuează rezistența la insulină. Există dovezi conform cărora exercițiile fizice promovează reducerea nivelului de insulină a jeun și scade insulinorezistența la copii, totodată, îmbunătățește profilul lipidic prin creșterea HDL-C

și diminarea atât a concentrațiilor LDL-C, cât și a TG [63,64,65]. De asemenea, exercițiile fizice pot duce la îmbunătățirea funcției endoteliale, cu reducerea atât a tensiunii arteriale sistolice, cât și a celei diastolice, independent de tipul de antrenament (aerobic, de rezistență sau combinat) [66]. Pe măsură ce nivelul de activitate fizică crește, citokinele pro-inflamatorii și markerii stresului oxidativ scad, producând efecte antiinflamatorii [67]. Totodată, un mare rol pro-sănătate este atribuit consumului crescut de pește, cereale integrale, legume, leguminoase și produse lactate, dar și a unor astfel de nutrienți precum: antioxidanți, calciu și vitamine B. Multe studii subliniază importanța reducerii consumului de carne roșie, carbohidrați simpli și produse cu indice glicemic ridicat și a încărcăturii glicemice [68]. AAP recomandă adoptarea de abordări dietetice pentru reducerea valorilor tensionale (DASH), inclusiv o dietă bogată în fructe, legume, produse lactate cu conținut scăzut de grăsimi, cereale integrale, pește, carne de pasăre, nuci și carne roșie slabă și săracă în zahăr, dulciuri, și sodiu, pentru copiii hipertensivi [69].

Farmacoterapia obezității la copii este limitată, iar opțiunea farmacologică v-a fi luată în considerare după eșecul unui program de modificare a stilului de viață. Medicamentul aprobat pentru tratamentul obezității pe termen lung la copii, dovedit clinic, care duce la o pierdere mai mare în greutate și o probabilitate crescută de a obține o scădere ponderală semnificativă clinic, este orlistatul, inhibitor al lipazei gastrointestinale [70]. Orlistatul este primul agent anti-obezitate 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. 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 calorii consumate. 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 [71]. Cele mai numeroase studii clinice regăsite pe rețele de PubMed, care vizează folosirea preparatului orlistat ca tratament a SM la copii s-au desfășurat în SUA. Primul studiu clinic a vizat 20 de copii obezi (vârsta medie 14,6±2,0 ani; IMC inițial mediu, 44,1 ± 12,6 kg/m²). Toți copiii din cercetare în anamneză au asociat una dintre următoarele comorbidități: HTA, diabet zaharat de tip 2 sau intoleranță alterată la glucoză, steatoză hepatică. Ca rezultat au fost relatate pierderi semnificative

ale greutății corporale (4,4±4,6 kg; p<0,001) și scăderea IMC (1,9 ± 2,5 kg/m²; p<0,002) după 3 luni de tratament cu orlistat [72]. Chanoine și colab. au efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, pe durata de 54 de săptămâni, care a inclus 539 de copii obezi (vârsta 12-16 ani), din 32 de centre din Statele Unite și Canada. Autorii au constatat o scădere a IMC în grupa de tratament cu orlistat, care a survenit până la 12 săptămâni de la inițierea tratamentului, 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=0.001) [73]. Au urmat apoi și alte cercetări. O metaanaliză a 133 de studii randomizate controlate eligibile, care au evaluat intervențiile farmacologice ale orlistatului asupra obezității la copii, a constatat o micșorare a IMC și CA după cca 6 luni de tratament [74]. O altă metaanaliză, care a încadrat 21 de studii din baza de date CENTRAL, MEDLINE, Embase, PubMed, care a avut același scop a obținut rezultate similare [75]. Pe lângă pierderea în greutate, tratamentul obezității cu orlistat îmbunătățește factorii de risc cardiovasculari și metabolici. Astfel, s-a demonstrat că orlistatul contribuie la reducerea colesterolului total, LDL-C și a nivelului de insulină a jeun. În studiul relizat de către Chanoine J.P. *etc* copiilor cărora li sa administrat orlistat li s-a îmbunătățit semnificativ valorile tensionale în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo [73]. Într-o altă cercetare, utilizarea combinată a orlistatului și a măsurilor dietetice a dus la îmbunătățirea funcției endoteliale, precum și la reducerea IMC, a colesterolului total și LDL-C în rândul copiilor care suferă de obezitate [76]. În cercetarea noastră IMC la intervalul de 3 luni de la inițierea medicației cel mai important a scăzut la copiii, care au asociat la tratamentul non-farmacologic ILG (-4,025 ± 1,267 kg/m²), iar CA cel mai important a scăzut la copiii, care au asociat la tratamentul non-farmacologic atât ILG cât și IECA (-10,63±3,732 cm). Tendințe similare s-au obținut și pentru valorile tensionale: copiii care au asociat la tratamentul non-farmacologic atât ILG cât și IECA au avut scăderi mai importante ale valorilor TAS (-18.75 ± 1,897). Nivelul TG a scăzut mai important la copiii, care au primit ILG în asociere cu IECA (-0,77±0,325) și la copiii care au primit IECA (-0,53±0,112), iar valorile HDL-C au crescut mai important la copiii care au primit ILG (+0,60 ± 0,274). Valorile insulinei serice s-au micșorat mai important la copiii care au primit ILG în asociere cu IECA (-9,36±4,53 μU/mL).

Concluzii:

1. Majoritatea copiilor, din cercetarea realizată, au avut o anamneză heredo-colaterală agravată prin HTA

și obezitate, au fost sedentari sau moderat sedentari și au avut o cultură alimentară precară. Dintre componentele SM (IDF, 2007), asociate obezității abdominale, a predominat: 38 (66,7%) copii – HTA, 32 (56,1%) copii – majorarea TG, 17(29,8%) copii – alterarea GB, 11 (19,3%) copii – scăderea HDL-C.

2. Hipoadiponectinemia, hiperleptinemia, precum și creșterea valorilor serice ale PCRhs și TNF α , la copiii cu SM din cercetarea realizată, sugerea că aceștea pot contribui la realizarea unei inflamații subclinice la copiii cu SM și, totodată, pot servi drept biomarkeri de diagnostic

3. În combinație cu o dietă redusă în calorii, exerciții fizice regulate și modificări comportamentale, tratamentul cu ILG și IECA la copiii cu SM din cercetare a contribuit la scăderea gradului de obezitate, valorilor tensionale, și respectiv, normalizarea profilului lipidic și glucidic și, totodată, a scos în evidență atât importanța prevenirii, depistării și gestionării precoce a obezității, precum și legătura de cauzalitate dintre obezitate, HTA și inflamația cronică.

Bibliografie.

- Orsini F., D'Ambrosio Floriana A. S., Ricciardi R., Calabrò G. E. *Epidemiological Impact of Metabolic Syndrome in Overweight and Obese European Children and Adolescents: A Systematic Literature Review*. Nutr., 2023; 15(18), 3895.
- World Health Organization. *Obesity and Overweight*. 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Reisinger, C., Nkeh-Chungag, B.N., Fredriksen, P.M. et al. *The prevalence of pediatric metabolic syndrome—a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance*. Int J Obes., 2021; 45; 12–24.
- Al-Hamad D, Raman V. *Metabolic Syndrome in children and adolescents*. Transl. Pediatr., 2017; 6 (4): 397-407.
- Bitew, Z.W., Alemu, A., Ayele, E.G. et al. *Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis*. Diabetol Metab Syndr., 2020;12, 93.
- Gregory J.W. *Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children*. Front. Endocrinol., 2019; 10:669.
- Zimmer P., Alberti KG., Kaufman F, et al. *IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. Pediatr Diab., 2007; 8(5): 299-306.
- Peri H. Fk. et al. *Lifestyle genomics and the metabolic syndrome: A review of genetic variants that influence response to diet and exercise interventions*. F. Sci. and Nut., 2019, vol 59, 2028-2039.
- Koskinen 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*. J. Am. Heart Assoc., 2017; 6(8), e005632.
- Agirbasli, M. Tanrikulu A.M., Berenson G.S. *Metabolic Syndrome: Bridging the gap from childhood to adulthood*. Cardiovasc. Ther., 2016; 34(1), 30–36.
- Zhou M, Shao J, Wu CY, et al. *Targeting BCAA Catabolism to Treat Obesity-Associated Insulin Resistance*. Diabetes., 2019; 68(9):1730-1746.
- Codazzi V., Frontino G., Galimberti L., Giustina A., Petrelli A. *Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents*. Endocr., 2024; 84(1):16-28.
- Magge Sh. N., Goodman E., et al. *The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering*. Pediatr., 2017; 140 (2): e20171603. 10.1542/peds.2017-1603
- Torres S. et al. *Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics*. Eur. J. Nutr., 2019; 58(1), 27–43.
- Vassilopoulou E. et al. *Adipokines and C-reactive protein as indicators of MetS presence in obese Greek children: The Healthy Growth Study*. Toxicol. Rep., 2021 (8), 1645–1650.
- Cura-Esquivel et al. *Metabolic, inflammatory and adipokine differences on overweight/obese children with and without metabolic syndrome: A cross-sectional study*. PLoS One, 2023; 18(3), e0281381.
- Fahed G., et al. *Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021*. Int. J. Mol. Sci., 2022; 23(2), 786.
- Yoojin L. Chu., Young-Jun R. *Metabolic Syndrome in children and adolescents*. Ewha Med J., 2022; 45(4):e13.
- Nigro, E., et al. *Adiponectin profile and Irisin expression in Italian obese children: Association with insulin-resistance*. Cytokine., 2017; 94: 8-13.
- Orlando, A.; Nava, E.; Giussani, M.; Genovesi, S. *Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents*. Int. J. Mol. Sci., 2019; (20): 3228.
- Clemente-Suárez VJ., Martín-Rodríguez A., Redondo-Flórez L., López-Mora C., Yáñez-Sepúlveda R., Tornero-Aguilera JF. *New Insights and Potential Therapeutic Interventions in Metabolic Diseases*. Int. J. of Mol. Sci., 2023; 24(13):10672.
- Styne DM., Arslanian SA., Connor EL., Farooqi IS., Hassan Murad M., Silverstein JH., et al. *Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin. Endoc. Metab., 2017;102(3):709-75.
- Maahs D., de Serna DG., Kolotkin RL., Ralston S., Sandate J., Qualls C., et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents*. Endocr. Pract., 2006; 12(1):18.
- Nikniaz Z., Nikniaz L., Farhangi M. A., Mehralizadeh H., & Salekzamani, S. *Effect of Orlistat on*

- anthropometrics and metabolic indices in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.* BMC endocrine disorders, 2023; 23(1):142.
25. Madhurantakam Sa., et al. *Metabolic Syndrome—An Emerging Constellation of Risk Factors: Electrochemical Detection Strategies.* Sensors (Basel), 2020; 20(1): 103.
 26. Friend A., Craig L., Turner S. *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature.* Metab. Syndr. Related Disord., 2013; 11(2):71–80.
 27. Wan Mahmud Sabri, W. M. N., Mohamed, R. Z., Yaacob, N. M., Hussain, S. *Prevalence of Metabolic Syndrome and its Associated Risk Factors in Pediatric Obesity.* J. of the ASEAN Fed. of End. Soc., 2022; 37(1): 24–30.
 28. Cojocari S., Mătrăgună N., Bichir-Thoreac L. *Sindromul metabolic la copii: factori de risc, particularități de diagnostic și tratament.* Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2023; 1(75):73-86.
 29. Prateek K. P. *Metabolic syndrome in children: definition, risk factors, prevention and management-a brief overview.* Ped. Oncall J. 2019; 16(3): 67-72.
 30. Tagi V. M., Samvelyan S., Chiarelli F. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children.* Horm. Res. Paediatr., 2020; 93 (4): 215–225.
 31. Gaillard R., Steegers EAP., Duijts L., et al. *Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the generation R study.* Hypert., 2014; 63: 683–91.
 32. Yang Z., Li Y., Dong B., Gao D., Wen B., Ma J. *Relationship between parental overweight and obesity and childhood metabolic syndrome in their offspring: result from a cross-sectional analysis of parent-offspring trios in China.* BMJ Open. 2020; 10(12): e036332.
 33. Kopec G., Shekhawat P.S., Mhanna M.J. *Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction.* Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2017; 10:285-295.
 34. Heidemann LA., Procianoy RS., Silveira RC. *Prevalence of metabolic syndrome-like at 2 years of corrected age in very low birth weight preterm infants and associated factors.* J. Pediatr. (Rio J), 2019; 95:291–297.
 35. Cheshmeh S., Nachvak SM., Hojati N., Elahi N., Heidarzadeh-Esfahani N., Saber A. *The effects of breastfeeding and formula feeding on the metabolic factors and the expression level of obesity and diabetes-predisposing genes in healthy infants.* Physiol. Rep., 2022;10(19):e15469.
 36. De Carvalh R. B. N., De Sousa R. N., Guimaraes M. R. et al. *Risk factors associated with the development of metabolic syndrome in children and adolescents.* Acta Paul Enferm., 2016; 29(4):439-45.
 37. Kara L. Marlatt et al. *Breakfast and fast food consumption are associated with selected biomarkers in adolescents.* Prev. Med. Reports., 2016; 3: 49-52.
 38. Ramírez-López G., Flores-Aldana M., Salmerón J. *Associations between dietary patterns and metabolic syndrome in adolescents.* Sal. Púb. de México, 2019; 61(5): 619-628.
 39. Pervanidou P., Chrousos G. P. *Stress and obesity/metabolic syndrome in childhood and adolescence.* IJPO, 2011; (6): 21-28.
 40. Hoveling, L.A., Liefbroer, A.C., Bültmann, U. et al. *Socioeconomic differences in metabolic syndrome development: examining the mediating role of chronic stress using the Lifelines Cohort Study.* BMC Public Health., 2022; (22): 261.
 41. Díaz-Ortega J. L., Yupari-Azabache I. L., Caballero Vidal J., A., et al. Nelson. *Criteria in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Children: A Scoping Review.* Diab. Metab. Syndr. Obes., 2023; 16: 3489–3500.
 42. Zebenay W.B., Ayinalem A., Ermias G. A., Zelalem T., Anmut A., Teshager W. *Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis.* Diabetol. Metab. Syndr., 2020; 12:93.
 43. Pelin, A.M.; Mătășaru, S. *Metabolic syndrome in obese children and adolescents.* Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi., 2012; 116: 957–961.
 44. Jankowska A., Brzeziński M., Romanowicz-Sołtyszewska A., Szlagatys Sidorkiewicz A. *Metabolic Syndrome in Obese Children-Clinical Prevalence and Risk Factors.* Int. J. Environ. Res. Public Health., 2021; 18; 1060.
 45. Smetanina N., Valickas R., Vitkauskiene A., Albertsson-Wikland K., Verkauskienė R. *Prevalence of Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Metabolism among 10- to 17-Year-Old Overweight and Obese Lithuanian Children and Adolescents.* Obes. Facts., 2021; (14): 271–282.
 46. González-Jiménez E., Montero-Alonso M.A., Schmidt-RioValle J, García-García C.J., Padez C. *Metabolic syndrome in Spanish adolescents and its association with birth weight, breastfeeding duration, maternal smoking, and maternal obesity: A cross-sectional study.* Eur. J. Nutr., 2015; (54): 589–597.
 47. Szabelska-Zakrzewska K., Durko A., Socha-Banasiak A., Majewsk, M., Kolejwa M., Kazanek-Zasada J., Czkwianianc E. *Metabolic syndrome in overweight or obese children and adolescents based on own material Abstract Key words.* Dev. Period Med., 2018; 22: 351–357.
 48. Martino F., Pannarale G., Puddu P.E., Colantoni C., Zanoni C., Martino E., Torromeo C., Paravati, V., Perla F.M., Barillà F. *Is it possible a new definition of metabolic syndrome in childhood?* Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2015; 19: 4324–4331.
 49. Paley CA., Johnson MI. *Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine?* BMC Sports Sci Med Rehabil., 2018;10:7.
 50. Pascu BM., Miron VD., Matei ER., Craiu M. *Laboratory Findings in Children with Excess Body Weight in Romania.* Medicina (Kaunas). 2023; 59(2):319.

51. Tragomalou A., Paltoglou G., Manou M., Kostopoulos IV., Loukopoulou S., Binou M., Tsitsilonis OE., Bacopoulou F., Kassari P., Papadopoulou M., et al. *Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors in Adolescents with Obesity and Metabolic Syndrome May Predict Future Cardiovascular Disease*. *Nutr.*, 2023; 15(20):4342.
52. Shin SH., Lee YJ., Lee YA., Kim JH., Lee SY., Shin CH. *High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Associated with Prediabetes and Adiposity in Korean Youth*. *Metab Syndr Relat Disord.*, 2020;18(1):47-55.
53. Gunturiz Albarracín M. L., Forero Torres A. Y. *Adiponectin and Leptin Adipocytokines in Metabolic Syndrome: What Is Its Importance?* *Dubai Diab. End. J.* 2020; 26 (3): 93–102.
54. Ghadge A.A., Khaire A.A. *Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome*. *Cyt.*, 2019;121:154735.
55. Madeira Let al. *Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children*. *Arch. End. Metab.*, 2017; 61 (1).
56. Nappo A., González-Gil EM., Ahrens W., Bammann K., Michels N., Moreno LA., Kourides Y. *Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2017; 27(6):543-551.
57. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. *Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ*. *Arch Med Sci.*, 2013; 9(2):191-200.
58. Tkachenko O., Polishchuk I., Gorchakova N., et al. *Metabolic Syndrome and Lipid Metabolism Disorders: Molecular and Biochemical Aspects*. *Acta Facult. Med. Naiss.* 2020; 37(1):5-22
59. Klünder-Klünder M., Flores-Huerta S., García-Macedo, R. et al. *Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components*. *BMC Pub. Health.*, 2013; (13):88.
60. Nur Aisyah W. *Metabolic syndrome, HOMA-IR and adiponectin in obese adolescents*. *Med. J.*, 2023; 1(1).
61. DeBoer MD. *Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents*. *Nutrients*. 2019; 11(8):1788.
62. World Health Organization. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee*. In *WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020.
63. Moghetti P., Bacchi E., Brangani C., Donà S., Negri C. *Metabolic effects of exercise*. *Front Horm Res.*, 2016; 47:44–57.
64. Fornari E., Maffei C. *Treatment of metabolic syndrome in children*. *Front. in End.*, 2019;10:702.
65. Escalante Y., Saavedra JM., García-Hermoso A., Domínguez AM. *Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review*. *Prev Med.*, 2012;54:293–301.
66. Farpour-Lambert NJ., Aggoun Y., Marchand LM., Martin XE., Herrmann FR., Beghetti M. *Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children*. *J Am Coll Cardiol.*, 2009;54:2396–406.
67. Stoner L., Rowlands D., Morrison A., Credeur D., Hamlin M., Gaffney K., et al. *Efficacy of exercise intervention for weight loss in overweight and obese adolescents: meta-analysis and implications*. *Sports Med.*, 2016;46:1737–51.
68. Castro-Barquero S., Ruiz-León A.M., Sierra-Pérez M., Estruch R., Casas R. *Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review*. *Nut.*, 2020; 12, 2983.
69. Flynn JT., Kaelber DC., Baker-Smith CM., Blowey D., Carroll AE., Daniels SR, et al. *Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents*. *Pediatrics.*, 2017;140(3):e20171904.
70. Fornari E., Maffei C. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children*. *Front End.*, (Lausanne). 2019; 15 (10): 702.
71. Tian-Tian L., Xiao-Tian L., Qing-Xi Ch.Y. Shi: *Lipase Inhibitors for Obesity: A Review*. *Biomed Pharmacother.*, 2020;128:110314.
72. Kelly L.M., Renee M. F. *Treatment of Obesity in Children and Adolescents*. *J. Pediatr. Pharmacol Ther.*, 2012; 17 (1): 45–57.
73. Chanoine J.P., Hampl S., Jensen C., Boldrin M., Hauptman J. *Effect of Orlistat on Weight and Body, Composition in Obese Adolescents. A Randomized Controlled Trial*. *JAMA*, 2005; 293:232.
74. Rajjo T., Mohammed K., Alsawas M., Ahmed AT., Farah W., Asi N., Almasri J, Prokop LJ, Murad MH. *Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2017;102(3):763-775.
75. Mead E., Atkinson G., Richter B., Metzendorf MI., Baur L., Finer N., Corpeleijn E., O'Malley C., Eells LJ. *Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents*. *Cochr. Database Syst Rev.*, 2016; 29;11(11).
76. Yu C.C., Li A.M., Chan C.O., Chook P., Kam J.T., et al. *Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: A randomized trial*. *J. Paediatr. Child. Health Drug.*, 2013; 49, 969–975.