

CZU: [616-008.9-056.52+616.12-008.331.1+616.379-008.64]-07-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.1-72.25>

## PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI METABOLIC LA COPII

COJOCARI Svetlana, dr. în șt. med., cercet. șt., coordonator

MĂTRĂGUNĂ Nelea, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Cardiologie

e-mail: [cojocarismetlana@gmail.com](mailto:cojocarismetlana@gmail.com)

### Rezumat

Prevalența sindromului metabolic la copii este în creștere, în paralel cu tendințele în creștere ale ratelor de obezitate. Diferitele definiții ale acestui sindrom au împiedicat dezvoltarea unui consens pentru criteriile de diagnostic la populația pediatrică, în timp ce patogeniza sindromului metabolic nu este complet înțeleasă. Totodată, screeningul precoce și tratamentul componentelor unice, care contribuie la dezvoltarea sindromului metabolic, au un rol pivot în reducerea riscului cardiometabolic. În această revizuire, sintetizăm progresele recente în definirea, patofiziologia, intervențiile de prevenire și tratamentul sindromului metabolic la copil.

**Cuvinte cheie:** sindrom metabolic, copii, adipokine, insulinorezistență.

### Summary. Particularities of metabolic syndrome in children.

The prevalence of metabolic syndrome in children is increasing, in parallel with the growing trends in obesity rates. The different definitions of this syndrome have prevented the development of a consensus for diagnostic criteria in the pediatric population, while the pathogenesis of metabolic syndrome is not fully understood. At the same time, early screening and treatment of unique components, which contribute to the development of metabolic syndrome, have a pivotal role in reducing cardiometabolic risk. In this review, we summarize recent advances in the definition, pathophysiology, interventions for the prevention and treatment of metabolic syndrome in children.

**Key words:** metabolic syndrome, children, adipokines, insulin resistance.

### Резюме. Особенности метаболического синдрома у детей.

Распространенность метаболического синдрома у детей увеличивается параллельно с тенденцией роста ожирения у детей. Разнообразные определения этого синдрома помешали выработке единого консенсуса в отношении диагностических критериев в педиатрической популяции, в то время как патогенез метаболического синдрома до конца не изучен. Ранний скрининг и лечение компонентов данного синдрома, которые способствуют его развитию, играют ключевую роль в снижении кардиометаболического риска. В данной статье обобщаются последние достижения в определении, патофизиологии, профилактике и лечении метаболического синдрома у детей.

**Ключивые слова:** метаболический синдром, дети, адипокины, инсулинорезистентность.

### Introducere

Creșterea pandemiei de obezitate pediatrică, în ultimii ani, a potențat necesitatea gestionării obezității, hipertensiunii arteriale și a anomaliilor lipidice la copii [1-10]. Cercetarile efectuate demonstrează că acești factori de risc traversează de la copilărie la vârsta adultă și predispun la boli cardiovasculare aterosclerotice premature [17-19]. Copilăria oferă o oportunitatea unică de a preveni bolile cardiovasculare aterosclerotice prin modificarea stilului de viață și apoi inițierea terapierii farmacologice sau chirurgicale, după caz [24,43]. În acest articol rezumăm noile perspective în definirea, patogeniza și managementul sindromului metabolic la copii. Articolul face parte din revista literaturii proiectului din cadrul Programului de Stat 2020-2023 cu cifrul 20.80009.8007.33.

### Definiție și diagnostic clinic

Termenul de „sindromul metabolic” a fost utilizat pe scară largă încă din anii 90. În 1923, Kylin a

raportat pentru prima dată o relație între hipertensiunea arterială, hiperglicemie și gută la pacienții adulți. În 1978, Phillips a constatat o coexistență a alterării metabolismului glucozei cu hiperinsulinemia, hiperlipidemia și hipertensiunea arterială, crescând astfel riscul de a dezvolta boli cardiovasculare. În 1980, Albrink a raportat o relație între obezitate, hipertrigliceridemie și hipertensiune arterială. În 1988, Reaven a folosit termenul de „sindromul X”, pentru a descrie relația potențială dintre rezistența la insulină, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2 și bolile cardiovasculare. După Reaven rezistența la insulină este trăsătura fiziopatologică centrală. Timp de câteva decenii și alți termeni, cum ar fi „cvarțetul mortal” și „sindromul de rezistență la insulină”, au fost utilizate în mare parte în literatura de specialitate pentru a descrie gruparea factorilor de risc cardiovasculari și metabolici, însă termenul de „sindromul metabolic” este cel mai utilizat [1].

Tabelul 1

## Definiții ale sindromului metabolic pediatric

Definiții	Adipozitate în exces	Tensiunea arterială	Lipidele din sânge	Glicemia / insulina
Cook și colab.	CA $\geq$ 90 <sup>th</sup>	TAS sau TAD $\geq$ 90 <sup>th</sup>	Trigliceride $\geq$ 1,24 mmol/l (110 mg dl) sau HDL colesterol $\geq$ 1,03 mmol/l <sup>-1</sup> (40 mg dl <sup>-1</sup> )	Glicemia bazală $\geq$ 6,11 mmol/l (110 mg dl)
Viner și colab.	IMC $\geq$ 95 <sup>th</sup>	TAS $\geq$ 95 <sup>th</sup>	Trigliceride $\geq$ 1,69 mmol/l (150 mg dl) sau HDL colesterol $<$ 0,91 mmol/l (35 mg dl) sau colesterol total ridicat $\geq$ 95 <sup>th</sup>	Hiperinsulinemie $\geq$ 104,2 pmol/l (15 mU/l) sau glicemia bazală $\geq$ 6,11 mmol/l (110 mg dl)
IDF	CA $\geq$ 90 <sup>th</sup>	TAS $\geq$ 17,3 kPa (130 mm Hg) sau TAD $\geq$ 11,3 kPa (85 mm Hg)	Trigliceride $\geq$ 1,69 mmol/l (150 mg dl) sau HDL colesterol $<$ 1,03 mmol/l (40 mg dl)	Glicemia bazală $\geq$ 5,55 mmol/l (100 mg dl)
IDEFICS	CA $\geq$ 90 <sup>th</sup>	TAS $\geq$ 90 <sup>th</sup> sau TAD $\geq$ 90 <sup>th</sup>	Trigliceride $\geq$ 90 <sup>th</sup> sau HDL colesterol $\leq$ 10 <sup>th</sup>	HOMA-rezistență la insulină $\geq$ 90 sau glicemia bazala $\geq$ 90 <sup>th</sup> <sup>a</sup>

Notă: IMC - indicele de masă corporală; TAD - tensiunea arterială diastolică; HDL-C - lipoproteine de înaltă densitate; IDEFIC - identificarea și prevenirea efectelor asupra sănătății induse de dietă și stilul de viață la copii și sugari; IDF - Federația Internațională a Diabetului; TAS - tensiune arterială sistolică; CA - circumferința taliei.

<sup>a</sup> Cel puțin una dintre ambele variabile trebuia să fie disponibilă [2].

Tabelul 2

## Consensul Federației Internaționale de Diabet pentru diagnosticul SM la copii (2007)

Grupa de vârstă (ani)	Circumferința abdominală (CA)	Trigliceride	HDL-C	Tensiunea arterială	Glicemia
6-<10	$\geq$ 90 <sup>th</sup> percentila	Nu se stabilește diagnosticul de SM, dar toți acești parametri vor fi determinați și urmăriți, în special dacă există un istoric familial de sindrom metabolic, diabet zaharat de tip 2, dislipidemie, boli cardiovasculare, hipertensiune arterială și / sau obezitate			
10-<16	$\geq$ 90 <sup>th</sup> percentila	$\geq$ 1,7 mmol / L ( $\geq$ 150 mg / dL)	$<$ 1,03 ml / L ( $<$ 40 mg / dL)	TAS $\geq$ 130 sau TAD $\geq$ 85 mmHg	Glicemia a jeun $\geq$ 5,6 mmol / L (100 mg / dL)** sau DZ cunoscut
16+(criterii pentru adulți)	CA $\geq$ 94 cm pentru băieții europeni și $\geq$ 80 cm pentru fetele europene, cu valori specifice etniei pentru alte grupuri*)	$\geq$ 1,7 mmol / L ( $\geq$ 150 mg / dL) sau tratament specific pentru trigliceride ridicate	$<$ 1,03 mmol/L ( $<$ 40 mg/dL) la băieți și $<$ 1,29 mmol/L ( $<$ 50 mg / dL) la fete sau tratament specific pentru HDL scăzut	TAS $\geq$ 130 sau TAD $\geq$ 85 mmHg sau tratamentul hipertensiunii arteriale diagnosticate anterior	Glicemia a jeun $\geq$ 5,6 mmol / L (100 mg / dL)** sau DZ tip 2 cunoscut

Notă: IDF- Federația Internațională de Diabet, CA-circumferința taliei, HDL-C - lipoproteine cu densitate ridicată, TA-tensiunea arterială; DZ tip 2 - diabet zaharat tip 2.

\* Pentru cei de origine sud-estică și asiatică, japoneză și etnie Sud și Americană Centrală, reducerile trebuie să fie  $\geq$ 90 cm pentru bărbați și  $\geq$ 80 cm pentru femei. Grupul de consens al IDF recunoaște că există diferențe etnice, de sex și de vârstă, dar sunt necesare cercetări suplimentare privind rezultatele pentru a stabili riscul.

\*\*În scopuri clinice, dar nu pentru diagnosticarea sindromului metabolic, dacă glucoza în plasmă a jeun este de 5,6–6,9 mml / L (100–125 mg / dL) și nu se știe că are diabet zaharat, trebuie efectuat un test de toleranță orală la glucoză.

Diagnosticarea sindromului metabolic necesită prezența obezității abdominale plus oricare doi dintre ceilalți patru factori [3].

Cu referire la diagnosticul sindromului metabolic la copii, până în prezent nu există criterii bine stabilite, au fost propuse mai multe definiții, marea majoritate elaborate pe baza criteriilor folosite la adulți (Tabelul 1) [2].

În anul 2007 grupul de lucru al Federației Internaționale de Diabet (IDF) a stabilit criterii practice pentru diagnosticul sindromului metabolic la copii în baza unei modificări a standardelor anterioare pentru adulți [3].

În anul 2014, au fost propuse criterii noi pentru definirea sindromului metabolic la copii prin identificarea și prevenirea efectelor asupra sănătății induse de dietă și de stilul de viață (IDEFICS), care a abordat limitările definițiilor anterioare. Folosind valorile de referință din studiul a 18.745 de copii din 8 țări europene, studiul IDEFICS a creat percentilele specifice vârstei și sexului (și specifice înălțimii în cazul tensiunii arteriale), pentru a identifica pragurile „*cutoffs*” pentru componentele sindromului metabolic la copiii cu vârsta de 2-11 ani [2]. Cu toate acestea, pragurile „*cutoffs*” propuse s-au bazat pe o statistică și acest lucru nu a permis cuantificarea riscului de boli ulterioare, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2 și bolile cardiovasculare [2].

Evident că, standardele de diagnostic pentru adulți nu pot fi utilizate la copii, în special la copii mici, din cauza creșterii și dezvoltării continue cu vârsta a copilului. Mai mult, pubertatea are un efect drastic asupra redistribuirii grăsimilor din organism, ceea ce duce la o sensibilitate sporită la insulină în ficat, țesuturile adipoase și mușchi, precum și o secreție crescută de insulină de către celulele  $\beta$  pancreatice. Cu alte cuvinte, în comparație cu adulții, sensibilitatea la insulină este mai mică cu 25 până la 50% în timpul copilăriei și revine la normal după dezvoltarea pubertății. Creșterea și dezvoltarea copilului odată cu vârsta sunt, de asemenea, asociate cu ajustări fiziologice ale tensiunii arteriale, a nivelului lipidelor plasmatiche și a metabolismului energetic, precum și a metabolismului glucozei și a lipidelor la nivelul ficatului și a țesuturilor adipoase [4].

Prin urmare, unicitatea tiparelor de creștere pubertală, efectele modificărilor hormonale ale pubertății asupra sensibilității la insulină și a profilului lipidic, redistribuirea țesutului adipos în organism și impactul fondului etnic asupra componentelor sindromului metabolic fac astfel de criterii pentru copii dificil de stabilit [5].

Având în vedere lipsa consensului asupra criteriilor optime de diagnostic pentru sindromul metabolic pediatric, eforturile s-au mutat de la definirea sindromului metabolic la identificarea tinerilor cu gruparea factorilor de risc cardiometabolic, care sunt la un risc

cardiometabolic cumulat crescut. Într-o cercetare recentă, care a inclus 771 de copii - lipsa oricărei componente a sindromului metabolic a fost demonstrată numai la 14,78% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între 10-12 ani, precum și în 17,38% dintre copiii cu vârste cuprinse între 13-18 ani. Printre componentele SM, cele mai frecvente s-au enumerat: hipertensiunea arterială, obezitatea abdominală și concentrația crescută în ser de trigliceride [5].

### Epidemiologie și prevalență

Există o diferență semnificativă în ratele de prevalență ale sindromului metabolic, în funcție de definiția folosită, precum și în funcție de analiza structurii populației pe vârstă, sex, rasă/etnie *etc.* În plus, după cum au constatat unele studii epidemiologice, obiceiurile de stil de viață și starea socioeconomică au un impact semnificativ asupra ratelor de prevalență a sindromului metabolic [6,7].

Datorită prevalenței crescânde a obezității la copii, precum și a relației convingătoare dintre obezitate și sindromul metabolic, firește că ratele de prevalență ale sindromului metabolic au crescut la copiii cu obezitate. Într-un studiu la care au participat 1.930 de copii, dintre care 545 (28,2%) erau supraponderali sau obezi, prevalența generală a sindromului metabolic (după IDF) a fost de 21,8% (11% la vârsta  $6 \leq 10$  ani și 30,6% la vârsta 11-16 ani). Un istoric de boli cardiovasculare, diabet zaharat, obezitate și hipertensiune arterială în familie a fost prezent la 42,7% [8]. Într-o revizuire sistematică a 85 de studii, prevalența SM la copii a variat între 0,2 și 38,9%, cu o medie de 3,3% (interval, 0-19,2) la populația generală, la copiii supraponderali a fost de 11,9% (interval 2,8-29,3%), iar la cei obezi a fost de 29,2 % (interval 10-66%). Pentru copiii normoponderali, intervalul a fost de 0-1% [9]. O altă meta-analiză recentă, care a vizat estimarea prevalenței sindromului metabolic și a componentelor sale în țările cu venituri mici și medii în baza la 76 de articole eligibile (142.142 de copii) - sindromul metabolic a fost găsit la 3,98% (IDF), 6,71% (ATP III) și 8,91% (de Ferranti) din subiecții studiați. Sindromul metabolic în rândul populației supraponderale și obeze a fost calculat din 20 de articole, cu o prevalență cumulativă de 24,09%, 36,5% și 56,32% în baza criteriilor IDF, ATP III și, respectiv, Ferranti. În ceea ce privește componentele sindromului metabolic - obezitatea abdominală în studiul realizat a fost componenta majoră la populația supraponderală și obeză, iar HDL-C scăzut a fost cea mai frecventă componentă în populația generală, totodată, băieții au fost mai afectați de sindromul metabolic decât fetele [10]. Aceste studii ilustrează faptul că sindromul metabolic în rândul copiilor este o provocare emergentă

de sănătate publică în țările, unde prevalența obezității este în creștere.

### Fiziopatologia sindromului metabolic

Există trei mecanisme patogenetice plauzibile interconectate din spatele dezvoltării sindromului metabolic: 1) obezitatea, 2) rezistența la insulină și 3) alți factori independenți, inclusiv, molecule bioactive de origine hepatică, vasculară și imunologică, care mediază componente specifice ale sindromului metabolic [11].

Rezistența la insulină rămâne mecanismul patogenetic de bază pentru diferite caracteristici clinice ale sindromului metabolic. La copiii obezi, țesutul adipos este mai rezistent la insulină în comparație cu populația normală, iar în absența acțiunii insulinei, lipoliza duce la eliberarea acizilor grași în sânge, crescând nivelul acestora, ulterior provoacă acumularea anormală de lipide în mușchi și ficat, acesta este unul dintre mecanismele postulate pentru boala hepatică grasă non-alcoolică (NAFLD) observată la acești copii. Rezistența la insulină provoacă, de asemenea, anomalii în biodisponibilitatea oxidului nitric (NO) și reducerea semnificării PI3K / AKT în peretele vascular. Aceste două căi bioactive au un rol crucial în mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale din măduva osoasă, iar reducerea oxidului nitric provoacă vasoconstricție [11].

Una dintre consecințele clinice majore ale rezistenței la insulină este și disfuncția țesutului adipos sau „adiposopatia”. Pe măsură ce țesutul adipos se extinde, celulele adipoase se hipertrofiază și aceste celule adipoase hipertrofice sunt mai rezistente la acțiunea insulinei de a suprima lipoliza. De asemenea, țesutul adipos secretă peptide cu greutate moleculară mică, numite adipocitokine, care au numeroase funcții, inclusiv în reglarea aportului alimentar, a metabolismului glucozei, lipidelor și a inflamației. Unele studii au arătat că adipocitokinele mediază tulburări metabolice asociate obezității, independent de alți factori de risc. Leptina, prima adipocitokină identificată, este un produs al genei obezității și este cunoscută sub numele de „hormonul de sațietate”, deoarece scade aportul alimentar și crește cheltuielile de energie. Concentrația de leptină s-a dovedit a reflecta masa de grăsime corporală și, prin urmare, poate fi considerată un marker fiabil al masei de țesut adipos și al homeostazei energetice la persoanele care nu prezintă rezistență la insulină [12]. Persoanele obeze nu numai că tind să aibă concentrații plasmatice crescute de leptină, dar sunt și rezistente la leptină, negând efectele benefice ale leptinei. Mai multe studii au arătat, de asemenea, această asociere pozitivă între masa de grăsime și concentrația de leptină la populația pediatrică. Mai

mult, leptina este asociată pozitiv cu rezistența la insulină la copiii pre-pubertari după ajustarea pentru sex, vârstă și IMC, iar pentru fiecare creștere de 1 ng/dL a nivelului de leptină, șansele de SM cresc cu 3%, ceea ce sugerează un rol important pentru leptină ca marker al riscului de boli cardiovasculare [13].

O altă adipocitokină, adiponectina, este de fapt scăzută în plasmă după o creștere a masei de țesut adipos. Adiponectina are mai multe funcții, inclusiv, efecte antiinflamatorii și anti-aterogenă, precum și în sensibilizarea la insulină și reglarea lipidelor [11]. Studiile la copii au arătat că concentrația de adiponectină în plasmă este invers corelată cu IMC, circumferința taliei, concentrația de insulină a jeun și rezistența la insulină și este cu 25% mai mare la tinerele supraponderale sănătoase, comparativ cu cele cu SM [14]. Un alt studiu realizat, care a inclus 5.088 de adolescenți a constatat că scăderea concentrației de adiponectină a fost asociată cu un risc crescut de SM, independent de vârstă, IMC, CA și colesterolul total [15].

Prin urmare, biomarkerii care integrează semnale metabolice și inflamatorii (leptina, adipocitokina) – constituie instrumente valoroase în identificarea copiilor cu sindrom metabolic [16].

### Screeningul pentru riscul cardiometabolic

Studiile care leagă obezitatea pediatrică cu riscul cardiometabolic sporit au subliniat importanța prevenirii primare a bolilor cardiovasculare și a DZ tip 2 în copilărie, prin promovarea identificării precoce și a tratamentului obezității. Depistarea factorilor de risc cardiometabolici (hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat) trebuie efectuată la toți copiii cu obezitate. Grupul de experți al Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI) recomandă screeningul profilului lipidic pentru toți copiii  $\geq 2$  ani cu  $IMC \geq$  la 85<sup>th</sup> [17].

Asociația Americană de Diabet (*American Diabetes Association*) recomandă screeningul pentru diabetul zaharat de tip 2 la tineri cu exces de greutate / obezitate și care au cel puțin 2 factori de risc suplimentari (Tabelul 3) [18].

Tabelul 3

#### Screening pentru diabet și pre-diabet la tinerii asimptomatici $\leq 18$ ani

<p><b>Supraponderal / obez definit ca:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>IMC \geq 85^{\text{th}}</math> percentilă pentru vârstă și sex sau</li> <li>• Greutatea pentru înălțime <math>\geq 85^{\text{th}}</math> percentilă sau</li> <li>• Greutatea <math>\geq 120\%</math> din idealul pentru înălțime</li> </ul>
<p><b>Plus oricare din următorii factori de risc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istoric familial de diabet de tip 2 la rudă de gradul I sau II</li> <li>• Rasă / etnie (nativ americană, afro-americană, latină, asiatic americană, locuitorii insulelor pacifice)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istoricul matern al diabetului sau diabetului gestațional în timpul gestației copilului</li> <li>• Semne de rezistență la insulină sau condiții asociate cu rezistența la insulină <ul style="list-style-type: none"> <li>Acantoza nigricans</li> <li>Hipertensiune arterială</li> <li>Dislipidemie</li> <li>Sindromul ovarului polichistic</li> <li>Greutate la naștere mică pentru vârsta de gestație</li> </ul> </li> </ul>
---

Notă: Screeningul trebuie inițiat la 10 ani sau la începutul pubertății, dacă pubertatea apare la o vârstă mai mică. Frecvența screeningului: la fiecare 3 ani [18].

Scorurile de risc coronarian specifice, cum ar fi scorul de risc Framingham, sunt bine stabilite pentru stratificarea riscului clinic la adulți, cu toate acestea nu există instrumente similare de stratificare a riscurilor la copii. Un scor de risc derivat din studiul PDAY (*the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study*) a utilizat cIMT (*grosimea intima-medie la nivelul arterei carotide*) în unele cercetări pediatrie pentru a prezice probabilitatea leziunilor aterosclerotice, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma utilitatea acestui scor de risc în mediul clinic [19].

#### Tratamentul sindromului metabolic

Intervențiile terapeutice sunt împărțite în (i) modificarea stilului de viață, (ii) terapia farmacologică și (iii) chirurgia bariatrică. Schimbările de stil de viață sunt principalele opțiuni pentru prevenirea sindromului metabolic în copilărie cu un accent special pe menținerea greutății în intervalul normal [20].

Modificarea stilului de viață include consumul unei diete sănătoase, creșterea activității fizice și menținerea greutății corporale. Consumul unei diete sănătoase are un impact semnificativ asupra tuturor componentelor sindromului metabolic. Demn de remarcat faptul că, chiar dacă amploarea pierderii în greutate nu este drastică, unele anomalii metabolice ar putea fi îmbunătățite.

Efectul pozitiv al pierderii în greutate asupra îmbunătățirii factorilor de risc cardiometabolici a fost demonstrat în mai multe studii randomizate controlate. În concordanță cu rezultatele studiului reper la adulți, a Programului de prevenire a diabetului (*The Diabetes Prevention Program*), o metaanaliză a 133 de studii randomizate controlate la tineri, a evidențiat că pierderea în greutate modestă (5-7% din greutatea corporală inițială) a fost suficientă pentru a îmbunătăți profilul lipidic și tensiunea arterială sistolică și pot ajuta la prevenirea sau întârzierea apariției viitoarelor boli cardiovasculare adulte [21,22]. Mecanismele care explică corelația dintre modificarea comportamentului alimentar și efectele asupra componente-

lor SM nu sunt pe deplin clare. Scăderea aportului de glucide poate reduce stimulul pancreatic pentru producția de insulină [4]. Restricția calorică reduce disponibilitatea substratului mitocondrial, în timp ce aportul crescut de fibre alimentare scade sarcina glicemică [20].

Exercițiul fizic este o componentă importantă în completarea dietei pentru scăderea riscului cardiovascular, scăderea riscului metabolic și de diabet zaharat tip 2 sau pentru obezitate, sindrom metabolic și alte afecțiuni care au ca factor de risc ori favorizant excesul ponderal. Activitatea fizică crește metabolismul substratului mitocondrial hepatic, reducând disponibilitatea substratului pentru lipogeneză și atenuează rezistența la insulină, provoacă biogeneză mitocondrială în ficat și mușchi [23]. Există dovezi conform cărora exercițiile fizice promovează reducerea nivelului de insulină a jeun și scăderea rezistenței la insulină la copii [24]. Exercițiile fizice sunt utile în îmbunătățirea profilului lipidic prin creșterea concentrației HDL – C și scăderea atât a concentrațiilor de LDL-C, cât și a trigliceridelor, pot contribui 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) [25,26]. Pe măsură ce nivelurile de activitate cresc, citokinele pro-inflamatorii și markerii stresului oxidativ scad, producând efecte antiinflamatorii [24,27,28]. Academia Americană de Pediatrie (AAP) recomandă cel puțin 60 min de activitate moderată până la vigoasă în fiecare zi pentru copii mai mari de 5 ani, inclusiv activitate vigoasă timp de 3 zile pe săptămână [17]. Societatea Europeană de Endocrinologie a sugerat o abordare mai conservatoare atât pentru prevenirea cât și pentru tratarea obezității și a factorilor de risc asociați - reducerea inactivității și minimum 20 de minute de activitate fizică moderată până la vigoasă zilnic, cu un obiectiv de 60 de minute, totul în contextul unei diete controlate de calorii [20]. Ghidul american privind activitatea fizică confirmă recomandările AAP și ale Societății Europene de Endocrinologie pentru copii și adolescenți (Tabelul 4) [29].

Tabelul 4

#### Ghidul american a activităților fizice pentru copiii de vârstă preșcolară și școlară

<p><b>Copii de vârstă preșcolară</b> (între 3 și 5 ani)</p>	<p>Copiii de vârstă preșcolară ar trebui să fie activi fizic pe parcursul zilei pentru a spori creșterea și dezvoltarea.</p> <p>Adulții îngrijitorii ar trebui să încurajeze jocul activ, care include o varietate de tipuri de activități</p>
---	--

<p><b>Copii și adolescenți de vârstă școlară (între 6 și 17 ani)</b></p>	<p>Oferiți oportunități și încurajare pentru a participa la activități fizice plăcute și adecvate vârstei. Copiii și adolescenții ar trebui să efectueze zilnic 60 min (1 h) sau mai mult de activitate fizică moderată până la viguroasă</p> <p><b>Aerobic:</b> cea mai mare parte a celor 60 de minute sau mai mult pe zi trebuie să fie activitate fizică aerobă cu intensitate moderată sau puternică și ar trebui să includă activitate fizică cu intensitate puternică pe cel puțin 3 zile pe săptămână</p> <p><b>Consolidarea musculaturii:</b> ca parte a celor 60 de minute sau mai mult din activitatea lor fizică zilnică, copiii și adolescenții ar trebui să includă activități fizice de consolidare musculară cel puțin 3 zile pe săptămână</p> <p><b>Consolidarea oaselor:</b> ca parte a celor 60 de minute sau mai mult din activitatea lor fizică zilnică, copiii și adolescenții ar trebui să includă activitate fizică de consolidare a oaselor pe cel puțin 3 zile pe săptămână</p>
--	---

Sursa: [29].

La subiecții severi obezi trebuie evitate exerciții care provoacă o greutate constantă sau un impact repetat asupra picioarelor, picioarelor și șoldurilor copilului [30].

În afară de adoptarea obiceiurilor alimentare sănătoase și creșterea activității fizice, obiectivul principal în prevenirea și tratamentul obezității și SM la populația pediatrică include modificări ale stilului de viață, cum ar fi limitarea timpului de expunere video și adoptarea obiceiurilor sănătoase de somn [31]. AAP recomandă limitarea timpului expunerii la ecranul TV sau calculator la <2 h / zi [17]. Fundația Națională pentru Somn recomandă 8-11 ore de somn pentru copiii de vârstă școlară [32]. Durata și calitatea tulburărilor de somn afectează pofta de mâncare și scad sensibilitatea la insulină [33]. Chiar și independent de gravitatea obezității, aceste modificări comportamentale suplimentare reduc probabilitatea de a dezvolta SM [20]. Programele care implică întreaga familie în modificările stilului de viață au efecte mai pozitive și mai durabile în comparație cu cele direcționate doar la copil [17].

Există relativ puține alternative terapeutice la dietă și stilul de viață, care au fost investigate sau utilizate în mod extensiv de copii [34,35]. Ghidul Societății Europene de Endocrinologie\_ (*European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline*) din 2017 recomandă farmacoterapia pentru copii, după ce un

program formal de modificare intensă a stilului de viață nu a reușit să limiteze creșterea în greutate sau să amelioreze comorbiditățile [20]. Orlistat, un inhibitor al lipazei, este singurul medicament aprobat de către FDA (*US Food and Drug Administration*) pentru pierderea în greutate la copiii cu vârsta peste 12 ani care sunt supraponderali/obezi. Orlistat este asociat cu pierderea în greutate de 1-2 kg la copii, dar utilizarea sa este limitată de efectele secundare neplăcute (balonare și scaune grase) [36]. Orlistat a fost asociat cu o îmbunătățire modestă a tensiunii arteriale diastolice și un marker al funcției endoteliale (dilatarea mediată de flux), dar efectul său cumulativ asupra reducerii bolii cardiometabolice rămâne de elucidat [37,38]. Alături de orlistat, metformina este cel mai frecvent agent evaluat pentru tratamentul obezității la copii. Metformina, este un agent anti-diabetic utilizat pe scară largă, care este aprobat de FDA pentru a trata diabetul de tip 2 la adulți și copii. Studiile randomizate ale metforminei au demonstrat o pierdere în greutate modestă (2-4 kg) la tineret, cu o îmbunătățire accentuată a markerilor de rezistență la insulină [35]. Totuși, similar studiilor efectuate pentru orlistat, majoritatea studiilor cu metformin au o durată de 1 an și efectul durabil al acestor agenți farmacologici asupra pierderii în greutate sau a reducerii riscului cardiometabolic necesită investigații suplimentare [20].

La tinerii pubertali sau post-pubertali care nu au răspuns la modificarea stilului de viață și /sau farmacoterapie, intervenția chirurgicală de pierdere în greutate poate fi o opțiune viabilă. Candidații eligibili sunt cei cu IMC > de 40 kg/m<sup>2</sup> sau IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, cu comorbidități semnificative, extreme, cum ar fi apneea de somn obstructivă moderată până la severă, diabet de tip 2, hipertensiune arterială benignă sau non-steatohepatită alcoolică [39]. Pierderea în greutate post-chirurgicală este adesea variabilă, dar de obicei este cuprinsă între 20-50% din greutatea inițială a corpului. Chirurgia bariatrică îmbunătățește semnificativ factorii de risc cardiometabolici pe termen scurt și mediu, cum ar fi colesterolul non-HDL și glicemia la 3 și 8 ani post-chirurgie [40]. Pierderea în greutate durabilă la 5-12 ani postoperator este asociată cu îmbunătățiri persistente ale controlului metabolic (scăderea prevalenței hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 și dislipidemie) [41,42]. În cele din urmă, efectele pe termen lung asupra riscului cardiometabolic și mortalității cardiovasculare sunt încă în curs de investigare. Totodată, pe lângă datele limitate despre opțiunile farmacologice și chirurgicale la copii, aceste intervenții nu sunt disponibile pe scară largă în multe țări cu venituri medii și mici [41].

Așa dar, strategiile terapeutice disponibile în prezent se concentrează în principal pe tratarea compo-

nentelor individuale ale sindromului metabolic, cu obiectivele generale de reducere a riscului de boli cardiovasculare și diabet de tip 2 sau prevenirea acestora. Mai mult decât atât, unele opțiuni terapeutice pot avea un impact semnificativ asupra a două sau mai mult de două componente ale sindromului metabolic (Tabelul 5) [4,24].

ții. De obicei, reducerea greutateii corporale promovează o îmbunătățire generală a tuturor componentelor sindromului metabolic. Cu toate acestea, fiecare componentă a sindromului metabolic trebuie tratată prin utilizarea celor mai bune practici actuale. Medicamentele pot fi necesare pentru tratarea hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 și dislipidemiei.

Tabelul 5

#### Lista componentelor SM și abordarea corespunzătoare a tratamentului de primă linie

Componentele SM	Abordare de primă linie	Tratament
Obezitatea	Intervenții privind stilul de viață: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta (restricție calorică)</li> <li>• Activitate fizică (60 min de activitate fizică moderată / viguroasă în fiecare zi, inclusiv activitate viguroasă 3 zile pe săptămână)</li> </ul>	Tratament farmacologic: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orlistat, atunci când este indicat</li> <li>• Tratament chirurgical: chirurgie bariatrică, atunci când este indicat</li> </ul>
Hipertensiune arterială	Intervenții privind stilul de viață: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta (reducerea sodiului, creșterea polifenolilor din ulei de măsline, creșterea aportului de fructe și legume)</li> <li>• Activitate fizică (30–60 min de activitate fizică moderată / viguroasă cel puțin 3-5 zile pe săptămână)</li> </ul>	Tratamentul farmacologic Începeți cu un singur medicament la intervalul scăzut de dozare. Titrați la fiecare 2-4 săptămâni. Primele opțiuni sunt inhibitorul ACE, blocanții receptorului de angiotenzina, blocanții canalelor de calciu cu acțiune de lungă durată sau diuretice tiazidice
Dislipidemie	Intervenții privind stilul de viață: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta (reducerea grăsimilor totale între 25 și 30% din calorile zilnice și aportul de colesterol &lt;300 mg/zi, reducerea aportului simplu de carbohidrați, utilizarea posibilă a sterolilor vegetali sau a esterilor stanolului)</li> <li>• Activitate fizică</li> </ul>	Tratament farmacologic Statine, atunci când este indicat
Alterarea toleranței la glucoză sau diabet zaharat	Intervenții privind stilul de viață: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cura de slăbire</li> <li>• Activitate fizică</li> </ul>	Tratament farmacologic: Alterarea toleranței la glucoză: utilizarea metforminei este mai puțin frecventă Diabet zaharat: metformină și / sau insulină
NAFLD, boli hepatice grase nealcoolice	1. Intervenții privind stilul de viață și pierderea în greutate. 2. Probioticele și acizii grași omega3 pot ameliora evoluția bolii. 3. Vitamina E poate îmbunătăți afectarea hepatocelulară	

Sursa: [17,24,43].

#### Concluzii

1. Există numeroase controverse legate de definierea SM la copil, de valorile de referință, care ar avea relevanță în evoluția ulterioară. Acest fapt impune diagnosticul precoce al factorilor de risc asociați cu acest sindrom și identificarea la etape preclinice a SM prin noi biomarkeri non-invazivi.

2. În patogenia SM se notează importanța insulinoresistenței și a obezității abdominale, asociate cu o inflamație subclinică, care este mediata de adipokine (leptina, adiponectina *etc.*), inclusiv citokinele proinflamatorii, produse de adipocite, ce interferează cu semnalul insulenic.

3. Intervențiile privind stilul de viață sunt adesea considerate a fi prima opțiune în tratamentul obezită-

În cazuri selectate de obezitate brută rezistentă la tratament, poate fi efectuată și terapie chirurgicală.

4. În ciuda unui număr substanțial de medicamente utilizate pentru tratamentul obezității la adulți, orlistatul este singurul medicament indicat de către FDA pentru tratamentul copiilor supraponderali în vârstă de 12 ani și mai mari. În ciuda beneficiilor medicației, modificarea stilului de viață trebuie susținută pe parcursul tratamentului.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a optimiza abordările clinice pentru prevenirea, screeningul și tratamentul farmacologic al problemelor de obezitate la copii.

## Bibliografie

1. Helen H. Wang, Dong Ki Lee, Min Liu, Piero Portincasa, David Q.H. Wang. *Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome*. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.*, 2020; 23(3):189-230
2. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, Molnár D, Siani A, De Henauw S, et al. *Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study*. *Int J Obes (Lond)*, 2014;38 Suppl 2:S4-14.
3. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. *The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report*. *Pediatr Diabetes*, 2007;8:299-306.
4. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Committee On N, Section On E, Section On O. *The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor Clustering*. *Pediatrics*, 2017;140(2):e20171603.
5. Mihalopoulos NL, Yap JT, Beardmore B, Holubkov R, Nanjee MN, Hoffman JM. *Cold-activated brown adipose tissue is associated with less cardiometabolic dysfunction in young adults with obesity*. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(5):916-923.
6. Lovre D, Mauvais-Jarvis F. *Trends in prevalence of the metabolic syndrome*. *JAMA* 2015;314:950.
7. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. *Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012*. *JAMA* 2015;313:1973-4.
8. Rashmi Ranjan Das, Manaswini Mangaraj, Sandeep Kumar Panigrahi, Amit Kumar Satapathy, Samarendra Mahapatro, Partha Sarathi Ray. *Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Schoolchildren From a Developing Country*. *Front Nutr*. 2020; 7: 31.
9. Friend A, Craig L, Turner S. *The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature*. *Metab Syndr Relat Disord.*, 2013;11:71-80.
10. Zebenay Workneh Bitew1, Ayinalem Alemu, Ermias Getaneh Ayele, Zelalem Tenaw, Anmut Alebe, Teshager Worku. *Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis*. Bitew et al. *Diabetol Metab Syndr*, 2020;12:93
11. Prateek Kumar Panda. *Metabolic syndrome in children: definition, risk factors, prevention and management-a brief overview*. *Pediatric oncology journal*, 2019,16(3):67-72.
12. Victoria Higgins, Khosrow Adeli. *Pediatric Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment*. *EJIFCC*, 2017,8;28(1):25-42
13. Madeira I, Bordallo MA, Rodrigues NC, Carvalho C, Gazolla F, Collett-Solberg P, et al. *Leptin as a predictor of metabolic syndrome in prepubertal children*. *Arch Endocrinol Metab.*, 2017;61(1):7-13
14. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Nanri H, Ohtsu T, Hoshino H, et al. *Abdominal obesity and serum adiponectin complexes among population-based elementary school children in Japan: a cross-sectional study*. *BMC Pediatr.*, 2014;14:81.
15. Shafiee G, Ahadi Z, Qorbani M, Kelishadi R, Ziauddin H, Larijani B, et al. *Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study*. *J Diabetes Metab Disord.*, 2015;14:89.
16. Cojocari Svetlana. *Biomarkerii sindromului metabolic la copiii obezi*. *Practica Medicală*, 2014, vol. IX, nr. 2(34), 88-94
17. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–256.
18. American Diabetes Association. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes*. *Diabetes care*, 2017;40(Suppl 1):S11–S24.
19. McMahan CA., Gidding SS., Viikari JS. et al. *Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study)*. *The American journal of cardiology*. 2007;100(7):1124–1129.
20. Styne DM., Arslanian SA., Connor EL. et al. *Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(3):709–757.
21. Rajjo T., Mohammed K., Alsawas M. et al. *Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):763–775.
22. Franz MJ., Boucher JL., Rutten-Ramos S., Van-Wormer JJ. *Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
23. Moghetti P, Bacchi E, Brangani C, Donà S, Negri C. *Metabolic effects of exercise*. *Front Horm Res.*, 2016, 47:44–57.
24. Elena Fornari and Claudio Maffei. *Treatment of Metabolic Syndrome in Children*. *Frontiers in Endocrinology*, 2019:10;702
25. 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.
26. 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.
27. Rubin DA., Hackney AC. *Inflammatory cytokines and metabolic risk factors during growth and maturation: influence of physical activity*. *Med Sport Sci*. 2010; 55:43–55.
28. 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.
29. Piercy KL., Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. *The physical activity guidelines for Americans*. *JAMA*, 2018; 320:2020–8.
30. Valerio G., Maffei C., Saggese G., Ambruzzi MA., Balsamo A., Bellone S. et al. *Diagnosis, treatment*



and prevention of pediatric obesity: consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.*, 2018;44:88.

31. French SA., Sherwood NE., JaKa MM., Haapala JL., Ebbeling CB., Ludwig DS. *Physical changes in the home environment to reduce television viewing and sugar-sweetened beverage consumption among 5- to 12-year-old children: a randomized pilot study.* *Pediatr Obes.*, 2016; 11:e12–5.

32. National Sleep Foundation. National Sleep Foundation Recommends New Sleep Durations (2016). Available online at: <https://sleepfoundation.org/pressrelease/national-sleep-foundation-recommends-new-sleep-times> (accessed October 4, 2019).

33. Weng SF., Redsell SA., Swift JA., Yang M., Glazebrook CP. *Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy.* *Arch Dis Child.*, 2012; 97:1019–26.

34. Sherafat-Kazemzadeh R., Yanovski SZ., Yanovski JA. *Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects.* *Int J Obes (Lond)*, 2013;37(1):1–15.

35. Mead E, Atkinson G, Richter B, et al. *Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents.* *The Cochrane database of systematic reviews.* Published online 2016 Nov 29. doi: 10.1002/14651858.CD012436

36. Ozkan B., Bereket A., Turan S., Keskin S. *Addition of orlistat to conventional treatment in adolescents with severe obesity.* *Eur J Pediatr.*, 2004; 163(12):738–741.

37. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. *Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial.* *JAMA: the journal of the American Medical Association.* 2005; 293(23):2873–2883.

38. Yu CC, Li AM., Chan KO. et al. *Orlistat improves endothelial function in obese adolescents: a randomised trial.* *Journal of paediatrics and child health.* 2013; 49(11):969–975.

39. Mechanick JL., Youdim A., Jones DB., et al. *Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery.* *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21(Suppl 1):S1–27.

40. Shah AS., Jenkins T., Gao Z. et al. *Lipid changes 8 years post gastric bypass in adolescents with severe obesity (FABS-5+ study).* *Int J Obes (Lond).* 2017; 41(10):1579–1584.

41. Inge TH., Jenkins TM., Xanthakos SA. et al. *Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis.* *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2017;5(3):165–173.

42. Inge TH., Courcoulas AP., Jenkins TM. et al. *Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents.* *N Engl J Med.* 2016;374(2):113–123.

43. Barlow SE. Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*, 2007;120:S164–92.