

SINDROMUL METABOLIC LA COPIL ȘI ADOLESCENT – FACTOR DE RISC CARDIOVASCULAR LA ADULT

The metabolic syndrom in children and adolescents – risk factor for adult cardiovascular diseases

Dr. Mirela Poiac, Dr. Daniela Brega, Prof. Univ. Dr. Ioan Popa

Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie

„Victor Babeș”, Timișoara

REZUMAT

Ateroscleroza – ucigașul tăcut – este, la adult, prima cauză de mortalitate în lume. În tot mai multe cazuri, leziunile aterosclerotice încep să se constituie la vârste foarte mici, din cauza creșterii de tip epidemic a prevalenței obezității copilului și în paralel, a complicațiilor și comorbidităților sale aterogene. Sindromul metabolic (SM) – noțiune admisă recent în pediatrie – constituie un cumul de stări morbide, datorate sau asociate obezității, ce reprezintă un factor de risc cardiovascular prin aterogenitatea lor dovedită. Identificarea cât mai precoce a pacienților cu SM permite monitorizarea și sancționarea eficientă a factorilor de risc cardiovascular, cu șansa reducerii morbidității și a mortalității la vârste tinere.

Cuvinte cheie: sindrom metabolic, ateroscleroză, boli cardiovasculare, copil

ABSTRACT

Atherosclerosis – the silent killer – is the first cause of death for adults worldwide. In more and more cases the atherosclerotic lesions begin to appear at very early ages, due to the epidemic increase of child obesity, its complications and atherogenic comorbidities. The metabolic syndrome (MS) – a concept recently accepted in pediatrics – is an accumulation of morbid states, due to or associated with obesity, which represent cardiovascular risk factors through their proven atherogenicity. The earliest possible identification of patients with MS allows an efficient monitoring and sanctioning of cardiovascular risk factors, with a chance to reduce morbidity and mortality at young ages.

Key words: metabolic syndrome, atherosclerosis, cardiovascular disease, child

IMPORTANȚA PROBLEMEI

Prezența factorilor de risc cardiovascular în copilărie și adolescență începe să suscite un interes tot mai larg în lumea medicală și în cercetare. Girul acceptării unanime a importanței acestui aspect a fost dat în momentul recunoașterii existenței sindromului metabolic (SM) la copil și adolescent.

SM apărut la o vârstă fragedă va avea cu siguranță repercusiuni în viața adultă. Promptitudinea identificării acestuia și a complicației sale majore – ateroscleroza precoce – ar permite ca intervențiile profilactice care au ca scop o reală îmbunătățire a

sănătății cardiovasculare, să fie cât mai eficiente și cât mai ținute.

DEFINIȚIE

Sindromul metabolic este o noțiune admisă recent în pediatrie. Reprezintă un cumul de stări morbide datorate sau asociate obezității.

SM se definește prin asocierea obezității de tip central (acumularea țesutului adipos făcându-se la nivel visceral și retroperitoneal) cu alți doi sau mai mulți factori de risc cardiovascular: perturbarea toleranței la glucoză (hiperglicemie à

Adresă de corespondență:

Dr. Mirela Poiac, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Piața Eftimie Murgu Nr. 2, Timișoara

jeun, STG sau DZ 2), creșterea trigliceridelor plasmatice, scăderea fracțiunii HDL a colesterolului, hipertensiune arterială sistemică.

În afară de aceste stări morbide definitorii, la pacienții cu SM s-au semnalat și alte modificări: microralbuminurie, anomalii în procesul de fibrinoliză și o stare proinflamatorie. Toate componentele și asocierile SM dețin un rol important în inițierea și amplificarea procesului aterosclerotic ce stă la baza dramei cardiovasculare precoce din viața adultă.

PREVALENȚA SINDROMULUI METABOLIC LA COPIL

Sindromul metabolic este o boală multifactorială, care devine tot mai frecventă în paralel cu tendințele epidemiologice actuale ale principalilor factori constituenți, obezitatea și diabetul zaharat tip 2 (DZ 2).

În absența unei definiții universal acceptate a sindromului metabolic, estimările prevalenței sale variază în funcție de criteriile de evaluare folosite precum și de definiția luată în considerație. În studiul Botnia, SM (definit conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății – OMS) a fost evidențiat la aproximativ 10% dintre subiecții normali, la 50% dintre cei care prezentau scăderea toleranței la glucoză și la aproximativ 80% dintre pacienții cu DZ 2 (1).

Se estimează că în SUA, SM afectează 12% dintre copii, 20% dintre adulții tineri sau cu vârstă medie și 50% dintre persoanele de vârstă a III-a.

Prevalența SM se situează la nivel mondial între 10% și 50% și este dependentă în mare măsură de vârstă.

În SUA, în mai puțin de 10 ani, totalul cazurilor de SM pediatric s-a dublat, crescând de la 910.000 la 2 milioane de cazuri (2). În Europa, în 2005 numărul copiilor cu SM a fost estimat la 550.000, dar datele recente sugerează că evoluția sa epidemiologică va urma același ritm de creștere (sau chiar mai accelerat) ca și în SUA (3).

Cifrele estimative pentru numărul copiilor cu SM pornesc de la realitatea că un număr foarte mare de copii obezi prezintă complicații/comorbidități; astfel, în Europa s-au raportat:

- 520.000 de cazuri cu hipertensiune arterială sistemică (HTA);
- 830.000 de cazuri cu hipertrigliceridemie (HTG);
- 900.000 cu hipercolesterolemie;
- 900.000 cu creșterea fracțiunii LDL a colesterolului;

- 710.000 cu valori scăzute ale HDL colesterolului;
- 90.000 cu scăderea toleranței la glucoză (STG);
- 10.000 cu DZ 2 (2).

O trăsătură importantă a SM este reprezentată de asocierea sa cu boala cardiovasculară aterosclerotică. Datele conferite de studii prospective au arătat faptul că persoanele care întrunesc condițiile de definiție a SM sunt de trei ori mai predispușe să facă infarct miocardic și de două ori mai susceptibile să moară de această boală decât cele care nu satisfac aceste criterii. Cei afectați prezintă de asemenea un risc de 4-5 ori mai mare de a dezvolta DZ 2, care reprezintă de asemenea un factor redutabil de risc cardiovascular (4).

Ateroscleroza – sau „ucigașul tăcut“ – este, la adult, prima cauză de mortalitate în lume.

SINDROMUL METABOLIC – ATEROSCLEROZA – RISCUL CARDIOVASCULAR

Obezitatea, insulinoresistența, hiperglicemia (*à jeun*, din cadrul TTGO sau DZ 2) și dislipidemia sunt responsabile de dezvoltarea *aterosclerozei*.

Ateroscleroza

Este o boală progresivă, caracterizată prin acumularea de lipide și elemente fibroase în intima arterelor.

Complicațiile aterosclerozei (cum ar fi boala coronariană, accidentul vascular cerebral – „stroke“, și boala arterială periferică ocluzivă) reprezintă cauza a aproximativ 50% a deceselor din țările industrializate, fiind considerate ca „ucigașul numărul 1“ în lume. Deși aceste boli se manifestă de obicei în plină maturitate, ateroscleroza debutează la vârste foarte tinere. Numeroase studii prospective au demonstrat importanța factorilor de risc prezenți încă din copilărie. Mai mult, s-a constatat necroptic existența unor leziuni coronariene la sugari, care își aveau originea în viața fetală (5).

Dezvoltarea leziunilor aterosclerotice

Conform ipotezei lui Ross (6) ateroscleroza este o boală inflamatorie, leziunile aterosclerotice apărând ca urmare a unei injurii la nivel arterial. Primul eveniment în dezvoltarea bolii îl reprezintă disfuncția endotelială, iar fiecare leziune aterosclerotică ce se constituie reprezintă stadii diferite ale procesului inflamator cronic de la nivel arterial.

Cauzele posibile ale disfuncției endoteliale includ creșterea nivelelor de LDL, radicalii liberi

de oxigen, hipertensiunea arterială, unele modificări genetice, asocierea acestora precum și alți factori. Disfuncția endotelială este rezultatul unor injurii diverse, ce apare ca răspuns compensator la nivel vascular. Endoteliul prezintă alterări care duc la creșterea adezivității, permeabilității, crearea unor condiții locale procoagulante și formarea de molecule vasoactive, citokine și factori de creștere endotelială. Răspunsul inflamator care apare stimulează migrarea și proliferarea celulelor musculare netede, care încep să se interpună în zona de inflamație care tapetează peretele arterial. Dacă răspunsul inflamator progresează, la nivelul leziunilor vor migra macrofage și limfocite care eliberează enzime hidrolitice, citokine, chemokine și factori de creștere care vor induce alte distrucții locale. În cele din urmă, ciclurile de acumulare de mononucleare, proliferarea celulelor musculare netede și formarea de țesut fibros determină leziuni aterosclerotice avansate, care vor perturba sever fluxul sanguin arterial.

Pe scurt, evoluția leziunilor aterosclerotice este următoarea:

- a. *apariția celulelor încărcate cu grăsimi – foam cells* – pe intima arterei; procesul aterogen se inițiază încă din copilărie;
- b. al doilea stadiu în dezvoltarea aterosclerozei este reprezentat de *constituirea striurilor lipidice – fatty streak* – care se văd pe peretele arterei ca niște striții gălbui – alcătuite prin aglomerarea celulelor care conțin lipide; aceste striuri apar tot în copilărie și preced apariția plăcii de aterom;
- c. *formarea plăcii de aterom*, care posedă în plus un nucleu de grăsimi depuse în afara celulei; acest nucleu reprezintă locul unde se acumulează colesterolul;
- d. *formarea plăcii fibrotice (fibroateromul)* prin apariția straturilor fibrotice și a mai multor nuclee lipidice; această leziune are tendința de a se complica (rupere, trombozare) sub acțiunea unor factori precipitanți;
- e. *progresia rapidă a ateromului sau fibroateromului* – sub influența factorilor de risc aterogen, de obicei prin efectul lor cumulat – spre o leziune complicată, exprimată constant prin *manifestări clinice: cardiopatie ischemică, infarct miocardic, accident vascular cerebral, afectarea vaselor periferice.*

Factorii de risc aterosclerotic la copil și adultul tânăr

a. Factorii lipidici

Deoarece se consideră că elementul fiziopatologic cel mai important în apariția aterosclerozei

constă în tulburarea metabolismului lipidic, începem prezentarea factorilor de risc aterogeni cu expunerea factorilor lipidici.

LDL

Evenimentul inițiator al aterosclerozei îl reprezintă acumularea de LDL în matricea subendotelială. Particulele de LDL care pot fi modificate prin oxidare, glicare, agregare, asociere cu proteoglicanii sau încorporare în complexe imune, reprezintă cauza majoră de injurie a endoteliului și a fibrelor musculare netede din peretele arterial. Acumularea parietală de LDL are loc în situația creșterii nivelului său seric. Unele studii la copii și adulți tineri au arătat că nivelele serice crescute de LDL induc aterogeneza. LDL a fost asociat cu scăderea distensibilității arteriale și cu scăderea dilatării dependente de flux a peretelui arterei brahiale, încă din prima decadă de viață.

HDL

Reprezintă un factor protector important împotriva aterosclerozei și, ca urmare, scăderea nivelului său seric este asociată cu creșterea riscului pentru boala coronariană. Unul dintre mecanismele prin care își exercită efectul protector este intervenția sa în eliminarea colesterolului din țesuturile periferice. De asemenea, este antiaterogen prin inhibarea oxidării lipoproteinelor și inhibarea expresării moleculei de adeziune din celula endotelială. În plus, modulează funcția endotelială prin stimularea producției de oxid nitric.

La copil și la adultul tânăr, concentrațiile serice de HDL se corelează negativ cu formarea benzilor lipidice, cu leziunile inflamatorii arteriale, calcificările coronariene și cu îngroșarea intimei la nivel carotidian.

Trigliceridele

Nivelurile serice ale trigliceridelor au valoare prognostică în evaluarea riscului pentru boala coronariană. Hipertrigliceridemia contribuie la dezvoltarea aterosclerozei prin efectul aterogen al trigliceridelor bogate în lipoproteine (în special în LDL). De asemenea, hipertrigliceridemia poate fi asociată cu alte stări dislipidice, cum ar fi scăderea HDL, hiper-LDL, sau cu prezența particulelor mici și dense de LDL. În plus, poate perturba atât mecanismul de coagulare, cât și pe cel fibrinolitic. Se discută de asemenea aportul hipertrigliceridemic postprandial în inducerea disfuncției endoteliale.

La adulții tineri, nivelurile serice de trigliceride au fost asociate (după studii pe cadavre) cu leziunile aortice și coronariene, cât și cu scăderea elasticității arteriale (6).

LDL mici și dense

Alături de creșterea concentrației de LDL, modificarea caracteristicilor LDL – incluzând scăderea dimensiunii și creșterea densității lor – au fost asociate cu riscul pentru ateroscleroză. Aterogenicitatea LDL mici și dense se datorează probabil creșterii susceptibilității oxidative, scăderii afinității receptorilor LDL, scăderii *clearance*-ului hepatic și creșterii legării la suprafața peretelui arteriale a proteoglicanilor.

b. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială induce aterogeneza prin mecanisme variate. Se estimează că riscul pentru boala coronariană este prezent la o valoare tensională de 115/75 mmHG, acest risc dublându-se pentru fiecare creștere a valorilor cu 20/10 mmHg. Alterările endoteliale apar precoce la hipertensivi prin creșterea aderenței leucocitare la suprafața endoteliului și prin scăderea permeabilității endoteliale.

Hipertensiunea arterială este responsabilă de acumularea de macrofage, stimularea proliferării celulelor musculare netede, creșterea expresării citokinelor și a factorilor de creștere în intima arterială. În plus, hipertensiunea poate exacerba răspunsul inflamator arterial prin creșterea stresului oxidativ, producția de radicali liberi de oxigen și acumularea de mononucleare.

Studii prospective la copiii hipertensivi decedați au arătat o creștere a striatiilor lipidice și leziuni fibroase, calcificări coronariene și scăderea elasticității arteriale.

c. Obezitatea

Asocierea obezității cu creșterea morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare este bine documentată. Mecanismele prin care obezitatea determină apariția acestor boli sunt multiple.

Excesul ponderal reprezintă un factor de risc pentru hipertensiunea arterială, dislipidemie și insulinorezistență – factori aterogeni demonstrați. De asemenea, obezitatea are un rol crucial în patogenia sindromului metabolic și a DZ 2, ambele cu valoare predictivă importantă pentru mortalitatea prin boală coronariană. Obezitatea se asociază, așa cum arată date recente, cu creșterea nivelului PCR – marker specific pentru procesul inflamator. Nivelurile crescute ale PCR la copilul obez au fost corelate cu creșterea grosimii intimei carotidiene și scăderea gradului de dilatare dependentă de flux.

Studii longitudinale au arătat că obezitatea din timpul copilăriei are un risc crescut de mortalitate

prin boli cardiovasculare. Aspectul a fost dovedit necroptic, prin decelarea calcificărilor la nivelul carotidei și a unor leziuni ale intimei. În urma studiilor cross-sectionale efectuate la copiii obezi s-a raportat scăderea elasticității arteriale (7, 8).

Cu toate aceste dovezi, încă există controverse în ceea ce privește asocierea obezității cu disfuncția endotelială.

d. Diabetul zaharat tip 2

DZ 2 cu o durată medie de 8 ani crește de 2-4 ori riscul de deces prin boli cardiovasculare, comparativ cu persoanele nediatectice. Aterogenicitatea DZ 2 poate fi explicată prin stresul oxidativ, scăderea biodisponibilității de oxid nitric, anomalii endoteliale, ale celulelor musculare netede arteriale și perturbarea funcției plachetare. Mai mult, DZ 2 prezintă modificări metabolice glucidice și lipidice care contribuie la progresiunea leziunilor aterosclerotice. (5)

Ateroscleroza implică inflamația în toate stadiile de dezvoltare, de la inițierea formării plăcii de aterom, până la cele din urmă complicații clinice. În primul stadiu de aterogeneză, lipidele par să joace un rol important declanșator (*trigger*). Lipoproteinele invadează intima arterială, unde se transformă în forme oxidate, care inițiază inflamația (9).

În inițierea inflamației din DZ 2 un rol important îl au, alături de LDL oxidate, cantitățile excesive de produși finali glicozilați. Chemoattractanții determină monocitele să pătrundă în intima arterială, unde se vor diferenția în macrofage. După expunerea la factorul stimulator al coloniilor de monocite (M-CSF), macrofagele exprimă niveluri înalte de receptori scavenger, ceea ce facilitează fagocitoza intensă a lipidelor și formarea celulelor spumoase. Interleukina-1 (IL-1) și factorul de necroză tumorală α (TNF- α) cresc producția de factori de creștere, determinând proliferarea celulelor musculare netede vasculare. Leziunile de ateroscleroză conțin un număr considerabil de limfocite T și interferonul γ (INGg) – produsul tipic al limfocitelor T activate. INGg întrerupe sinteza formelor fibrilare de collagen și destabilizează placa fibrolipidică, iar eliberarea de metaloproteinaze matriciale duce la ruperea acesteia.

Modificarea lipoproteinelor în DZ 2 rezultă din condensarea chimică a reziduurilor glucozei și din cauza reacțiilor chimice care generează în exces produși finali glicolizați (10). Acest mecanism este caracteristic în condițiile de hiperglicemie cronică, care accelerează dezvoltarea aterosclerozei. Astfel, lipidele modificate și proteinele glicate pot crește expresia citokinelor proinflamatorii la nivelul

endoteliului și celulelor musculare netede vasculare. Citokinele proinflamatorii vor crește, pe suprafața endotelială, expresia moleculelor de adeziune – cum este VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), specializate în recrutarea monoculelor. VCAM-1 leagă clasa monocit/macrofag și limfocitele T în ateroscleroza inițială.

Devenit aderent, monocitul intră în peretele arterial ca răspuns la stimulii chemotactici. Chemoatractantii, ca MCP-1 (*macrophage chemoattractant protein-1*), determină leucocitele să intre în intima arterială. Odată rezidente în patul intimal, monocitele suferă diferențierea în macrofage. În contextul aterogenezei, macrofagul ia un fenotip special de fagocit al lipidelor și devine o celulă spumoasă încărcată cu lipide. În aterogeneză, macrofagele pierd autoreglarea fagocitării lipidelor oxidate și exprimă o varietate de receptori *scavenger*, care scapă mecanismului de autocontrol, continuând să fie exprimați (chiar în condițiile acumulării lipidice excesive), fapt care conduce la formarea de celule spumoase. În timp ce monocitele în repaus exprimă numai un număr redus de receptori *scavenger*, după expunerea lor la unii mediatori ai inflamației aflați în ateroscleroză, ca M-CSF (*factorul stimulator al coloniilor de monocite*), macrofagele exprimă niveluri mai crescute de receptori, ceea ce facilitează formarea celulelor spumoase. Astfel, aderarea leucocitelor, chemoatractantii și activarea sunt fenomene inflamatorii care apar la debutul formării aterosclerozei într-un mod asemănător răspunsului tipic inflamator (9).

Studii efectuate la copiii și tinerii cu DZ 2 au relevat leziuni la nivelul intimei aortice și scăderea elasticității arteriale.

e. Insulinorezistența

La un număr semnificativ de obezi s-a demonstrat coexistența insulinorezistenței și a disfuncției endoteliale. Vasodilatația indusă de insulină, parțial mediată de oxidul nitric, este afectată la obezii cu IR chiar și în absența DZ 2. Mai mult, obezitatea – modul de IR – asociază nivele plasmatiche crescute de endotelină. Există dovezi care atestă că disfuncția endotelială apare concomitent cu insulinorezistența și precede hiperglicemia manifestă a pacienților cu DZ 2.

Recent, Steinberg și colab. (11) au demonstrat că nivelele serice crescute de AGL induc disfuncția endotelială. Valorile AGL sunt crescute în sângele obezilor, al pacienților cu DZ 2 și în general la toți cei care dezvoltă stările morbide definitorii ale sindromului metabolic.

Caballero și colab. (12) au decelat modificările timpurii în reactivitatea vasculară și activarea markerilor biochimici ai celulelor endoteliale la persoanele cu risc pentru DZ 2. Acești cercetători au studiat creșterea fluxului sanguin în microcirculație (prin *flow-metrie Doppler cu laser*) și în macrocirculație (prin ultrasonografie) la patru loturi distincte:

1. subiecți sănătoși normoglicemici, fără istoric de DZ 2 la rudele de gradul I (lot martor);
2. subiecți sănătoși normoglicemici cu istoric de DZ 2 la unul sau ambii părinți;
3. subiecți cu STG;
4. pacienți cu DZ 2 fără complicații vasculare.

La toți cei luați în studiu s-au măsurat nivelurile plasmatiche ale indicatorilor activării celulelor endoteliale: endotelin-1, factorul von Willebrand, sICAM (*soluble intercellular adhesion molecule*) și sVCAM (*soluble vascular cellular adhesion molecule*). Comparativ cu martorii, răspunsul vasodilatator la acetilcolină la loturile 2, 3 și 4 a fost scăzut. Nivelul plasmatic al endotelin-1 a fost semnificativ crescut la aceste loturi. Analiza datelor a arătat că vârsta, sexul, glicemia și IMC au fost cei mai importanți factori care au contribuit la variațiile reactivității vasculare. Aceste rezultate sugerează că anomaliile de reactivitate vasculară și activarea markerilor biochimici ai celulei endoteliale sunt prezente de timpuriu la persoanele cu risc pentru DZ 2 – chiar și în stadiul de toleranță normală la glucoză. Factorii de risc pentru DZ 2, în asociere cu IR, pot fi cauza disfuncției endoteliale la cei predispuși la DZ 2 (13).

Decesul prematur

Din cauza agravării leziunilor aterosclerotice – care așa cum s-a văzut își au originea în copilărie și adolescență – pacienții cu sindrom metabolic prezintă un risc crescut pentru deces prematur. Conform unor date recente, sindromul metabolic crește de 6 ori rata de decese premature față de populația generală (14). Prezența DZ 2 reprezintă un factor de prognostic vital important. Astfel, riscul pentru boli cardiovasculare este de 6,5 ori mai mare la pacienții cu sindrom metabolic care au DZ 2, comparativ cu cei care nu asociază boala (15).

Această constatare – coroborată cu prevalența în continuă creștere a obezității, DZ 2 și a sindromului metabolic la copil și adolescent – a dus la concluzia că acei copii născuți începând cu anul 2000 – contrar tendinței seculare de creștere a duratei de viață – vor deceda la vârste mai mici comparativ cu părinții lor (16, 17).

În țările dezvoltate, infarctul miocardic și boala cerebrovasculară sunt responsabile de un număr de decese care depășesc anual suma celor datorate cancerului, suferinței pulmonare cronice, accidentelor, diabetului zaharat, gripei și pneumoniilor. În 2001, bolile cardiovasculare au constituit cauza a 38,9% din totalul deceselor înregistrate în SUA. Din acestea, 32% au survenit la vârste tinere și medii. Costurile directe și indirecte alocate pentru bolile cardiovasculare în 2004 au fost, numai în SUA, de 595,1 milioane de dolari (18).

Boala coronariană reprezintă în numeroase țări cauza cea mai frecventă de deces prematur. Adipocitokinele și markerii inflamatori adipocitari pot explica parțial asocierea dintre sindromul metabolic și mortalitatea prin boli cardiovasculare. Din rândul acestora, importantă este IL-6, ale cărei niveluri serice reprezintă un predictor al decesului prin aceste boli, independente de PCR (19).

Obezitatea – pivot central al sindromului metabolic – reprezintă un factor independent de risc pentru decesul pulmonar. NAO (*National Audit Office*) estimează că pe parcursul unui singur an

(1998), în Anglia s-au semnalat 28.000 de decese produse prin infarct miocardic datorat obezității.

Un studiu prospectiv efectuat în SUA la 102.400 femei timp de 12 ani, a cercetat relația dintre valoarea IMC la vârsta de 18 ani și decesul prematur. S-a constatat o rată crescută de mortalitate la vârstă tânără și medie la femeile care în perioada adolescenței au fost obeze. Rata deceselor premature a fost de 3 ori mai mare comparativ cu cea a normoponderalelor (20).

Atenția care trebuie acordată pacienților cu SM derivă însă și din realitatea că decesul prematur se poate produce și prin insuficiență cardiacă, cancer, apnee în timpul somnului, ciroză hepatică, suicid – datorate obezității, cetoacidoză, insuficiență renală – consecințe ale DZ 2, pancreatită – secundară dislipidemiei, ictus cerebral – complicație a hipertensiunii arteriale ș.a.

În concluzie, identificarea cât mai precoce a pacienților cu risc aterosclerotic crescut prin SM permite monitorizarea și sancționarea terapeutică eficientă a factorilor de risc cardiovascular, cu șansa reducerii morbidității și mortalității la vârste tinere.

BIBLIOGRAFIE

1. **World Health Organization Expert Committee** – European forum on young people's health focuses on healthz eating habits and physical activity. *Note for the press*. Copenhagen, Florence, 9 March 2006.
2. **Zeitler Philip** – Type 2 diabetes is increasing among children all over the world. *The Journal of Pediatrics, Journal of Pediatrics*, 2005, 146 (5), 693-700.
3. **Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH** – Childhood Obesity Report, IOTF International Obesity Task Force. March 2005.
4. **Dunger DB** – Obesity and the insulin resistance syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 2005, 90, 1.
5. **Juonala M** – Cardiovascular risk factors and their associations with markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in young Finns Study, *MD Thesis*, Turku, 2005.
6. **Ross R** – Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340, 115-124.
7. **Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al** – Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*, 2003, 290, 2271-2276.
8. **Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM** – Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age: The Muscatine Study. *Circulation*, 2001 104, 2815-2819.
9. **Libby P** – Inflammation: a common pathway in cardiovascular disease. *Inflammation & Coronary Artery Disease. Dialogues in Cardiovascular Medicine*, 2003, 8(2), 59-73.
10. **Ionescu Tîrgoviște C** – Diabetul zaharat, Glicozilarea proteinelor. În: *Medicină Internă – Bolile cardiovasculare și metabolice*, Editura Medicală, 1999, vol 2, 1206-1207.
11. **Baron AD, Steinberg HO** – Endothelial function, insulin sensitivity and hypertension. *J Clin Invest*, 1997, 100, 1230-1239.
12. **Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al** – Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999, 48, 1850-1855.
13. **Calles-Escandon J, Cipolla M** – Diabetes and Endothelial Dysfunction – A Clinical Perspective. *Endocrine Reviews*, 2001, 22:36-52.
14. **Trevisan M, Liu J, Bahsas FB, Menotti A** – Syndrome X and mortality: a population-based study. Risk Factor and Life Expectancy Research Group. *Am J Epidemiol*, 1998, 148 (10), 958-966.
15. **Hunt KK, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP** – National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*, 2004; 110:1251-1257.
16. **Olshansky SJ, Passaro D, Hershov R et al** – A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*, 2005, 352, 1138-1145.
17. **Deadweight PSH** – The Influence of Obesity on Longevity. *N Engl J Med*, 2005, 352, 1135-1137.
18. **Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL** – Actual Causes of Death in the United States. *JAMA*, 2004, 291, 1238-1245.
19. **Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E** – Cardiovascular Death and the Metabolic Syndrome. Role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care*, 2006, 29, 1363-1369.
20. **Van Dam RM, Willett WC, Manson JAE, Hu FB** – The Relationship between Overweight in Adolescence and Premature Death in Women. *Annals Int Med*, 2006, 145 (2), 91-97.