

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**

Modificări cardiovasculare în excesul ponderal la copil
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. PLEȘCA DOINA ANCA**

**Student-doctorand:
RĂDULESCU CRISTINA-RAMONA**

ANUL 2020

Cuprins

Introducere	4
I. Partea generală	6
1. Prevalența și impactul excesului ponderal pediatric	6
2. Excesul ponderal și hipertensiunea arterială la copil.....	10
3. Afectarea cardiacă și vasculară a copilului cu exces ponderal	12
II. Contribuții personale	14
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	14
5. Metodologia generală a cercetării.....	15
5.1 Designul studiului	15
5.2 Protocol de evaluare	16
5.3 Înregistrarea, stocarea și analiza statistică a datelor	17
6. Caracterizarea loturilor	18
7. Tensiunea arterială la copiii cu exces ponderal.....	21
7.1 Introducere.....	21
7.2 Material și metodă.....	21
7.3 Rezultate	22
7.4 Discuții	24
7.5 Concluzii.....	25
8. Evaluarea ecografică cardiacă și vasculară a copilului cu exces ponderal.....	26
8.1 Introducere.....	26
8.2 Material și metodă.....	26
8.3 Rezultate	27
8.4 Discuții	30
8.5 Concluzii.....	32
9. Limitări	34
10. Concluzii și contribuții personale	35
Bibliografie selectivă	41

Lista cu abrevieri și simboluri

2D: bidimensional

3D: tridimensional

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association

AD: atriu drept

Ao: aorta

AP: artera pulmonară

AS: atriu stâng

CA: circumferința abdominală

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

cIMT: grosimea intimă-medie la nivelul arterei carotide

DS: deviație standard

ECG: electrocardiogramă

ESC/ESH: European Society of Cardiology/European Society of Hypertension

FE: fracție de ejeție

FRCV: factori de risc cardiovascular

FS: fracție de scurtare

GRP: grosimea relativă a pereților

HDL: colesterol high-density lipoprotein

HTA: hipertensiune arterială

HVS: hipertrofie ventriculară stângă

IDEFICS: Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants

IDF: International Diabetes Federation

IMC: indicele de masă corporală

IOTF: International Obesity Task Force

IVT: integrala viteză-timp

M: medie

MATA: monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale

MVSi: masa ventriculului stâng, indexată
NHANES: National Health and Nutrition Survey
PPVS: perete posterior al ventriculului stâng
RMN: rezonanță magnetică nucleară
SIV: sept interventricular
TA: tensiune arterială
TdE: timpul de decelerare al undei E
TDI: Tissue Doppler Imaging (Doppler tisular)
VD: ventricul drept
VS: ventricul stâng
VSTD: ventricul stâng telediastolic
VSTS: ventricul stâng telesistolic
WHO: World Health Organization

Introducere

Excesul ponderal constituie o problemă majoră de sănătate la toate grupele de vârstă. Rata excesului ponderal în populația generală (inclusiv la copii și adolescenți) a crescut în mod susținut în ultimii 30 de ani¹, aparent cu o tendință la plafonare în ultimii ani, în țările dezvoltate² – posibil datorită implementării unor programe eficiente de sănătate publică. Unul dintre cele mai importante aspecte care decurg de aici este legat de asocierea dintre excesul ponderal și afectarea cardiovasculară – cea mai importanta cauză de morbiditate și mortalitate la nivel global la acest moment, conform Organizației Mondiale a Sănătății. Se bănuiește că ar exista o legătură între existența excesului ponderal (supraponderalitate și obezitate) în copilărie și dezvoltarea precoce și, posibil, cu un grad mai mare de severitate a afectării cardiovasculare la adult, lucru greu însă de demonstrat în studii clinice din cauza intervalului mare de timp de urmărire necesar. Cu toate acestea, având în vedere legătura strânsă dintre excesul ponderal și boala cardiovasculară la adult, s-au efectuat un număr de studii³⁻⁷ care au demonstrat afectarea cardiovasculară subclinică (în principal prin tehnici ecocardiografice) la copii și adolescenți sănătoși, supraponderali sau obezi. Excesul ponderal ar putea determina atât modificări cardiace, cât și vasculare⁸. Cel puțin o parte dintre modificările observate ar putea avea legătură cu un grad de rezistență la insulină indus de excesul ponderal⁹. Se presupune că aceste modificări ar putea fi reversibile după scăderea în greutate¹⁰. Studiile existente sunt însă puține, efectuate în general pe loturi mici de pacienți și neomogene ca și tehnici de evaluare a afectării cardiovasculare.

În acest context, lucrarea de față își propune ca principal scop evaluarea prevalenței modificărilor cardiovasculare subclinice la copiii supraponderali și obezi din populația pediatrică română pe un lot reprezentativ, care să permită o analiză statistică corespunzătoare.

Dintre metodele de evaluare existente, ecografia cardiacă se distinge ca tehnică larg răspândită și ușor disponibilă, neinvazivă (aspect esențial în evaluarea copilului), cu o curbă de învățare relativ scurtă și cu utilitate dovedită în patologia cardiacă per ansamblu. Plecând de la aceste premise, evaluarea efectuată în studiul de față este în principal una ecografică, utilizând majoritatea tehnicilor disponibile în prezent (ecografie mod M, 2D, Doppler spectral și color, Doppler tisular, Velocity Vector Imaging - Siemens, precum și parametri combinați), atât pentru a obiectiva eventualele modificări, cât și pentru a ierarhiza testele diagnostice disponibile. În completare au fost analizate și potențialele

legături dintre excesul ponderal și antecedentele heredo-colaterale sau personale, nivelul tensiunii arteriale măsurat prin diferite metode și eventualele modificări ale probelor biologice.

Per total, este evident faptul că excesul ponderal pediatric este o problemă reală de sănătate publică, cu multiple implicații atât imediate, cât și pe termen lung. Detectarea precoce a modificărilor induse de excesul ponderal la copil și adolescent poate impulsiona adoptarea unor strategii de prevenție încă de la această vârstă, cu potențialul de a reduce incidența, a crește vârsta de debut și, posibil, a scădea severitatea bolii cardiovasculare la adult.

I. Partea generală

1. Prevalența și impactul excesului ponderal pediatric

În termeni simpli, obezitatea se definește ca fiind “o acumulare anormală sau excesivă de țesut gras care prezintă un risc pentru sănătate”¹¹. Metode de evaluare a greutateii corporale însă sunt mai multe, incluzând (dar fără a se limita la) măsurarea circumferinței abdominale, calcularea indicelui de masă corporală (IMC) sau determinarea procentului de țesut gras din organism prin diferite metode. Dintre diferitele metode de diagnostic disponibile cel mai utilizat rămânând indicele de masă corporală.

Dacă pentru adulți valorile normale sunt bine stabilite, pentru copii IMC-ul normal variază în funcție de vârstă și sex și ca atare se raportează fie în centile (conform Centers for Disease Control and Prevention, CDC¹² (**Tabel 1.1**), fie în deviații standard (conform World Health Organization, WHO¹³), fie cu ajutorul unor valori prag internaționale pentru IMC (conform International Obesity Task Force, IOTF^{14,15}).

<i>Categoria de greutate</i>	<i>Percentila</i>
<i>Subponderal</i>	Sub percentila 5
<i>Greutate normală</i>	Între percentila 5 și sub percentila 85
<i>Supraponderal</i>	Între percentila 85 și sub percentila 95
<i>Obez</i>	Egal sau peste percentila 95

Tabelul 1.1 Categoriile de greutate și centilele corespunzătoare IMC pentru vârstă și sex conform CDC

Prevalența globală a obezității pediatrice este un subiect care se actualizează cu regularitate, având în vedere atât modificările importante aparute în stilul de viață în ultimii 40 de ani, precum și actualizarea periodică a definiției. Cu toate că prevalența excesului ponderal pare că a stagnat în ultimii ani (cel puțin în țările cu venit mare), nivelul la care se menține este unul foarte ridicat: conform datelor Global Health Observatory din 2016, circa 18% dintre copii și adolescenți erau supraponderali sau obezi la nivel global.

Cu referire la situația locală, un review recent¹⁶ care a inclus studii românești efectuate între 2006 și 2015, precum și date nepublicate, menționează o prevalență a excesului ponderal de 28.3% după criteriile WHO și 23.2% după CDC.

Efectele excesului ponderal

Excesul ponderal (și în special obezitatea) este un factor de risc clasic pentru afecțiunile cardiovasculare. S-a notat deasemenea o relație cu hipertensiunea arterială (HTA), dislipidemia, tulburările metabolismului glucidic și diabetul zaharat de tip 2, alterarea per total a profilului metabolic, apneea de somn, afectarea hepatică non-alcoolică, probleme psihologice, chiar și anumite neoplazii^{17,18}.

▪ **Afectarea cardiovasculară**

Impactul obezității asupra tensiunii arteriale, cordului și funcției vasculare va fi discutat pe larg în capitolele următoare.

▪ **Dislipidemia**

Nivele anormale (crescute) ale lipidelor plasmaticice nu sunt neobișnuite la copilul cu exces ponderal. În plus, determinarea nivelelor de lipide plasmaticice oferă oportunitatea de a diagnostica formele familiale de dislipidemie, mai ales în contextul în care există istoric familial de hipercolesterolemie sau de boală cardiovasculară prematură. Din acest motiv, încă din 2011 un ghid american¹⁹ recomanda testarea profilului lipidic la grupa de vârstă 9-11 ani și, ulterior, între 17 și 21 de ani.

▪ **Impactul asupra metabolismului glucidic**

Obezitatea se asociază cu hiperinsulinemie, rezistență la insulină, toleranță alterată la glucoză și, în final, diabet zaharat de tip 2, comorbiditate extrem de semnificativă, în special când are un debut atât de timpuriu.

Ghidurile recente¹⁸ pun accent pe identificarea istoricului semnificativ și a semnelor clinice de afectare a metabolismului glucidic. Recomandarea este de a efectua glicemia a jeun și, în cazuri considerate a avea risc înalt în baza anamnezei atente și/sau a semnelor clinice specifice, de a efectua testul de toleranță la glucoză.

▪ **Sindromul metabolic**

Sindromul metabolic, bine-cunoscut ca entitate la adult și având o asociere clară cu o incidență crescută a diabetului zaharat și a bolilor cardiovasculare, este mai dificil de definit la copil. Au existat în ultimii ani o varietate de definiții²⁰⁻²⁴, oarecum similare, însă diferind prin vârsta la care se pot aplica și, mai ales, prin populațiile din care au fost derivate valorile acceptate ca și normale.

Unul dintre cele mai utilizate standarde pentru definirea sindromului metabolic pediatric, cel publicat în 2007 de către IDF (International Diabetes Federation)²³, nu recomandă stabilirea unui diagnostic de sindrom metabolic la copiii mai mici de 10 ani și, deasemenea, nu face recomandări cu privire la copiii sub 6 ani, în privința cărora s-a considerat că, în acel moment, nu existau suficiente date. Una dintre cele mai recente definiții, bazată pe rezultatele studiului IDEFICS (Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants), propune o definiție bazată în totalitate pe încadrarea în centile derivate din populația de studiu. Un avantaj al acestei definiții pentru utilizarea ei în România este faptul că populația studiată provine din 8 țări din Europa. Dezavantajul este faptul că studiul include numai copii cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani.

- **Excesul ponderal și apneea de somn**

Obezitatea produce multiple efecte asupra aparatului respirator, fiind descrise ineficiența mușchilor respiratori, creșterea efortului respirator, scăderea rezervei funcționale¹⁷. Apneea obstructivă în somn este descrisă frecvent la copilul obez, putând apărea în până la 60% din cazuri conform unor date din literatură²⁵.

- **Afectarea gastrointestinală**

Excesul ponderal se poate asocia cu fenomene gastrointestinale funcționale de tipul constipației, bolii de reflux gastro-esofagian, sindromului de intestin iritabil și encoprezisului²⁶. Una dintre cele mai frecvente probleme menționate însă în literatură²⁷ este boala hepatică non-alcoolică, fie în forma cu steatoză (care în principiu nu este progresivă), fie în forma de steato-hepatită non-alcoolică, formă care poate avansa mergând până la ciroză hepatică.

- **Impactul psihocomportamental, cognitiv și asupra calității vieții**

Excesul ponderal în timpul copilăriei și în special în adolescență se asociază cu un impact semnificativ asupra stării emoționale. S-a arătat că pot fi prezente anxietatea, depresia, scăderea stimei de sine, tulburările de comportament²⁸. Un studiu²⁹ a arătat o reducere a calității vieții legată de starea de sănătate a acestor copii, scădere similară cu cea notată la copiii diagnosticați cu neoplazie. Un alt studiu recent³⁰ ridică un semnal de alarmă privind impactul excesului ponderal prezent de la vârstă foarte mică (sub 2 ani),

care ar putea fi asociat cu o scădere a parametrilor privind memoria sau chiar cu un coeficient de inteligență mai scăzut.

Efectele excesului ponderal pediatric la vârsta adultă

Una dintre cele mai mari îngrijorări legate de prevalența mare a obezității la populația pediatrică este faptul că excesul de greutate se poate menține până la vârsta de adult, atrăgând după sine o expunere timpurie și prelungită la un factor de risc clar demonstrat. S-a arătat recent că prevalența excesului ponderal crește cu vârsta și că excesul ponderal notat la vârste mici (5-7 ani) tinde să se mențină în adolescență³¹. Persistența și la vârsta adultă a fost demonstrat în studii longitudinale^{32,33}, unde s-a arătat că nivelul factorilor de risc persistă în timp, iar riscul este cu atât mai mare cu cât greutatea inițială era mai deoparte de normal.

Conform multor autori³⁴ copiii și adolescenții obezi au un risc mai mare de a prezenta nivele crescute ale tensiunii arteriale, ale lipidelor plasmatice, ale probelor funcționale hepatice, risc mai mare de a prezenta rezistență la insulină și/sau sindrom metabolic și risc mai mare de a dezvolta diabet zaharat de tip 2. O metaanaliză recentă³⁵ descrie o asociere pozitivă între obezitatea pediatrică și valorile tensiunii arteriale (sistolice și diastolice) și nivelul trigliceridelor și o corelație inversă cu nivelul HDL colesterolului. Asocierile însă dispar sau își pierd semnificația statistică dacă se ajustează pentru IMC-ul de la vârsta de adult, sugerând că multe dintre aceste modificări pot fi explicate de persistența excesului ponderal și la această vârstă.

2. Excesul ponderal și hipertensiunea arterială la copil

Există o legătură certă între starea de nutriție și valoarea tensiunii (presiunii) arteriale, relație care a fost abordată de multiple studii³⁶⁻³⁸. S-a demonstrat deasemenea în mod repetat că o scădere în greutate ameliorează profilul tensional și îmbunătățește răspunsul la tratament la acești pacienți³⁹. Legătura observată între greutatea corporală și apariția hipertensiunii se menține și în populația pediatrică⁴⁰ și a fost confirmată și în câteva studii românești, care au identificat o prevalență a HTA între 12 și 24% la copiii supraponderali sau obezi⁴¹⁻⁴⁴.

Metode de măsurare a tensiunii arteriale la copil

Clasic tensiunea arterială (TA) se măsoară în cabinet, utilizând fie metoda auscultatorie, fie metoda oscilometrică. Este esențială utilizarea unei manșete adecvate (în special la copil), deoarece o manșetă supradimensionată va subestima valoarea tensiunii arteriale (respectiv o va supraestima dacă este subdimensionată), regulă care se menține valabilă și în cazul copiilor cu exces ponderal⁴⁵.

În afară de măsurătoarea la cabinetul medicului, se folosește cu frecvență din ce în ce mai mare măsurarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale. Cel mai recent ghid american⁴⁶ recomandă utilizarea măsurării automate ambulatorii de rutină ori de câte ori este posibil pentru a confirma diagnosticul de HTA la copiii cu vârsta de peste un an și valori crescute ale tensiunii arteriale la 3 evaluări clinice distincte, precum și, deasemenea, pentru copii cu afecțiuni considerate a conferi risc înalt (incluzând aici obezitatea).

Valorile normale ale tensiunii arteriale la copil

Există două ghiduri recente (european și american) în care se regăsesc tabele care furnizează percentilele în funcție de sex, vârstă și înălțime. Valorile considerate normale, precum și stadializarea hipertensiunii arteriale la copil și adolescent sunt redată în **Tabelele 2.1 și 2.2**. Ambele ghiduri recomandă valori normale specifice pentru monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale, publicate anterior^{47,48}.

<i>Clasificare</i>	<i>0 - 15 ani Percentila pentru TAs și/sau TAd</i>	<i>16 ani și peste Valoarea TAs și/sau TAd (mmHg)</i>
<i>Normal</i>	< 90	<130/85
<i>Normal-înalt</i>	Între ≥ 90 și < 95	130-139/85-89
<i>Hipertensiune</i>	≥ 95	$\geq 140/90$
<i>HTA stadiul 1</i>	Între percentilele 95 și 99 și 5mmHg	140-159/90-99
<i>HTA stadiul 2</i>	> 99 plus 5mmHg	160-179/100-109
<i>HTA sistolică izolată</i>	TAs > 95 și TAd < 90	$\geq 140/<90$

Tabelul 2.1. Clasificarea hipertensiunii arteriale la copil și adolescent conform ghidului european⁴⁹ (2016)

<i>Clasificare</i>	<i>0 - 12 ani Percentila pentru TAs și/sau TAd</i>	<i>13 ani și peste Valoarea TAs și/sau TAd (mmHg)</i>
<i>Normal</i>	<90	<120/<80
<i>TA crescută</i>	Între ≥ 90 și <95 sau 120/80mmHg și <95 (oricare este mai scăzută)	Între 120/<80 și 129/<80
<i>HTA stadiul 1</i>	Între ≥ 95 și < 95 +12mmHg sau 130/80 și 139/89mmHg (oricare este mai scăzută)	Între 130/80 și 139/89
<i>HTA stadiul 2</i>	$\geq 95 +12\text{mmHg}$ sau $\geq 140/90\text{mmHg}$ (oricare este mai scăzută)	$\geq 140/90$

Tabelul 2.2. Clasificarea hipertensiunii arteriale la copil și adolescent conform ghidului american⁴⁶ (2017)

Relația exces ponderal – tensiune arterială

Legătura între starea de nutriție și valoarea tensiunii arteriale a fost demonstrată în urmă cu mult timp în populația generală, excesul ponderal fiind asociat cu o creștere a acesteia și reprezentând unul dintre factorii de risc clasici pentru hipertensiunea arterială.

Relația a fost notată și pentru pacienții de vârstă pediatrică, un număr mare de studii^{40,50-54} și review-uri⁵⁵ confirmând acest lucru în populații extrem de diverse. S-a notat deasemenea la o proporție însemnată dintre acești copii absența variabilității circadiene a tensiunii arteriale⁵⁶⁻⁵⁹.

3. Afectarea cardiacă și vasculară a copilului cu exces ponderal

Excesul ponderal (și în special obezitatea) reprezintă un factor de risc clasic și independent pentru afecțiunile cardiovasculare. În afara relației bine-cunoscute între obezitate și boala cardiacă ischemică (la adult), s-au mai demonstrat o suită de efecte cardio-vasculare: dilatare și/sau hipertrofie cardiacă, disfuncție cardiacă subclinică mergând până la fenomene de insuficiență cardiacă, disfuncție endotelială, rigiditate arterială, modificarea grosimii intimă-medie la nivelul arterelor carotide. Se crede în prezent că aceste efecte pot fi secundare alterării profilului metabolic, statusului proinflamator și protrombotic, hipertensiunii arteriale, apneei de somn etc., dar pot apărea și în lipsa altor comorbidități, fiind astfel postulate ca fiind produse de excesul ponderal în sine.

S-au efectuat numeroase studii și analize^{34,60,61} în încercarea de a caracteriza impactul obezității asupra formei și dimensiunilor cordului, majoritatea prin evaluare ecografică, dar și prin rezonanță magnetică cardiacă. În general s-a constatat o creștere a dimensiunilor cavităților cardiace și a grosimii pereților, efect cu atât mai pronunțat cu cât obezitatea este mai severă și prezentă de mai mult timp. S-a observat creșterea masei ventriculului stâng, fie cu geometrie normală, fie cu hipertrofie excentrică sau concentrică.

În ceea ce privește funcția cardiacă, majoritatea publicațiilor au identificat un grad de disfuncție diastolică⁶²⁻⁶⁷, mai sensibili parând a fi parametri combinați obținuți prin tehnica de Tissue Doppler Imaging (TDI): E/e' , E'/A' .

Pentru funcția sistolică dovezile sunt mai puțin convingătoare. Astfel, deși există și lucrări care, pe loturi mici, identifică modificări subclinice ale câtorva parametri de funcție sistolică (indice de performanță miocardică, debit bătăie)^{68,69}, multe alte studii nu relevă diferențe semnificative⁶⁵⁻⁶⁷. Frația de ejeție în special pare să se mențină normală.

Mai sensibili în detectarea unor modificări minore s-au dovedit parametri obținuți prin 2D speckle tracking (strain și strain rate).

Principalele mecanisme ale afectării structurii și funcției cardiace sunt reprezentate schematic (și simplificat) în **Figura 3.1** (modificată după^{60,61}).

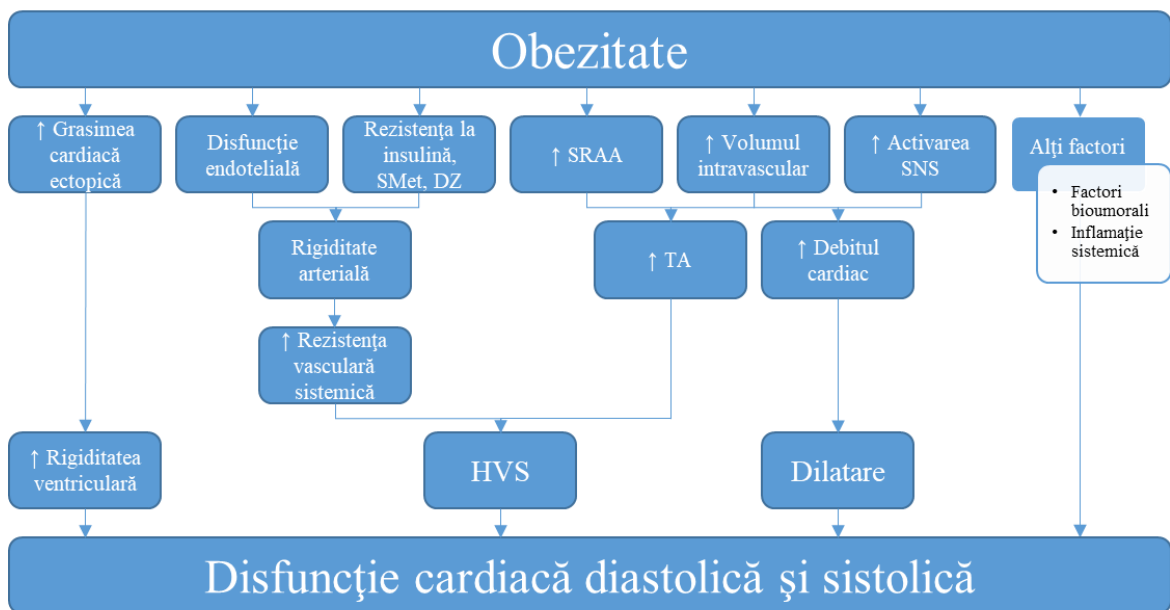


Figura 3.1. Reprezentare schematică simplificată a mecanismelor implicate în modificările cardiovasculare din obezitate (modificată după ^{60,61}).

Unul dintre cei mai accesibili și utilizați parametri de afectare vasculară la adult este grosimea intimă-medie la nivelul arterelor carotide (carotid intima-media thickness, cIMT). Dacă pentru populația adultă s-a stabilit o corelație între nivelul cIMT și probabilitatea de apariția a unor evenimente vasculare⁷⁰, la copil lucrurile sunt mai puțin clare, existând studii cu rezultate contradictorii. În unele cazuri nu s-a înregistrat nicio diferență a cIMT în funcție de sex sau IMC la vârste mai mici de 10 ani⁷¹, iar o analiză recentă nu a reușit să demonstreze o asociere între adipozitate și cIMT decât la adolescenți⁷². S-a arătat însă cum vârsta vasculară (tradusă prin cIMT pentru vârstă) este similară cu cea a unui de adult de 45 de ani la aproximativ 75% dintre copiii obezi examinați într-un studiu⁷³, iar cIMT a avansat mai rapid la adolescenții obezi urmăriți până în perioada de adult tânăr (fenomen denumit “îmbătrânire vasculară”)⁷⁴.

II. Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

În contextul procentului mare de copii cu exces ponderal din țara noastră, lucrarea de față își propune ca principal scop evaluarea prevalenței modificărilor cardiovasculare subclinice la copiii supraponderali și obezi din populația pediatrică română pe un lot reprezentativ, care să permită o analiză statistică corespunzătoare. Detectarea precoce a modificărilor induse de excesul ponderal la copil și adolescent poate impulsiona adoptarea unor strategii de prevenție încă de la această vârstă, cu potențialul de a reduce incidența, a crește vârsta de debut și, posibil, a scădea severitatea bolii cardiovasculare la adult.

Principalele obiective sunt:

- Determinarea prevalenței hipertensiunii arteriale (HTA) la copiii și adolescenții supraponderali sau obezi;
- Determinarea prevalenței afectării cardiace subclinice la copiii și adolescenții supraponderali sau obezi în populația română comparativ cu populația generală similară ca vârstă și sex, ceea ce va permite o înțelegere mai bună a mecanismelor de apariție a bolii cardiovasculare a adultului;
- Determinarea existenței unei posibile afectări vasculare subclinice la acești copii;
- Ierarhizarea testelor diagnostice disponibile pentru identificarea afectării cardiovasculare subclinice la copiii și adolescenții supraponderali sau obezi;
- Determinarea gradului de complianță al pacienților pediatrici supraponderali sau obezi la regimul igienico-dietetic și, unde este cazul, la tratamentul medicamentos;
- Evaluarea efectului scăderii ponderale și/sau a tratamentului HTA asupra modificărilor cardiace subclinice și a parametrilor de funcție și structură arterială.

5. Metodologia generală a cercetării

5.1 Designul studiului

S-a efectuat un studiu clinic observațional de tip caz-control în care s-au înrolat pacienți cu vârsta între 0-18 ani supraponderali sau obezi, fără boală cardiacă sau cerebrovasculară cunoscută, care au fost comparați cu subiecți sănătoși, similari ca vârstă și sex.

S-au evaluat prezența factorilor de risc cardiovascular clasici, profilul biologic, profilul tensiunii arteriale (monitorizare ambulatorie a TA pe 24h), disfuncția cardiacă subclinică (prin ecocardiografie), afectarea vasculară (prin determinarea grosimii intima-medie la nivelul arterelor carotide). S-au determinat prevalența hipertensiunii arteriale și a disfuncției cardiovasculare subclinice.

Protocolul de evaluare a primit avizul Consiliului de Etică al Spitalului Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu” (nr. 8733/07.09.2016).

Populația studiată

- Pacienți supraponderali sau obezi (IMC > percentila 85 pentru vârstă și sex după criteriile CDC¹²), fără altă patologie semnificativă cunoscută.
- Subiecți cu greutate normală, similari ca și vârstă și sex, utilizați ca lot martor.

Criterii de includere

1. Vârsta sub 18 ani.
2. Semnarea consimțământului informat de către părinte sau tutore.
3. IMC peste percentila 85 pentru vârstă și sex după criteriile CDC (pentru lotul de studiu) și între percentilele 5 și 85 (pentru lotul martor).

Criterii de excludere

1. Boală cardiovasculară semnificativă – malformații congenitale de cord, valvulopatii semnificative, cardiomiopatii primare sau dobândite, hipertensiune pulmonară, aritmii.
2. Boli neurologice active.
3. Tratament cardiovascular activ la momentul evaluării inițiale.

4. Diabet zaharat tip 1 cunoscut sau diagnosticat ulterior.
5. HTA secundară.
6. Alte patologii semnificative (boală renală, hepatică, hematologică, neoplasme).

5.2 Protocol de evaluare

Copiii au fost evaluați la momentul includerii în studiu (V0), ulterior la 6 (V6) și la 12 luni de la includere (V12). S-a efectuat câte o vizită telefonică la 3 și la 9 luni (V3, V9). Pentru copiii incluși în lotul martor s-a efectuat o singură evaluare, notată ca V0.

Evaluarea a cuprins:

▪ **Verificarea** criteriilor de includere și de excludere menționate (aceasta s-a efectuat la fiecare vizită, inclusiv la cele telefonice, pentru a depista apariția unor date noi care să reprezinte criterii de excludere, excepție făcând tratamentul antihipertensiv introdus după începerea studiului ca urmare a documentării hipertensiunii arteriale).

▪ Caracteristici generale

S-au notat vârsta, sexul, domiciliul, date de contact.

▪ Istoricul medical și chirurgical (la V0)

S-au notat antecedentele heredo-colaterale (cu accent pe prezența sau absența factorilor de risc cardiovascular), istoricul de boală cardiovasculară sau diabet zaharat, istoricul de HTA sau dislipidemie, medicația (acolo unde a fost cazul), alte antecedente semnificative.

▪ Examinare clinică (la V0, V6, V12)

S-au notat tensiunea arterială bilateral, frecvența ventriculară, înălțimea, greutatea, circumferința abdominală, indicele de masă corporală (IMC). S-au efectuat examenul aparatului cardiovascular, respirator, digestiv, urinar.

▪ Electrocardiogramă (la V0, V6, V12)

S-au consemnat alura ventriculară, intervalul PR, axa și durata QRS, prezența tulburărilor de conducere, intervalul QT și QTc, prezența modificărilor de fază terminală (segment ST-T).

- **Recoltare de probe biologice (la V0, V12)**
- **Monitorizare automată ambulatorie a TA pe 24h (la V0, V6, V12)**
- **Ecografie cardiacă (la V0, V6, V12)**

S-a efectuat ecografie cardiacă de repaus cu verificarea potențialelor criterii de excludere. S-a notat grosimea intimă-medie la nivelul arterei carotide.

În cadrul **vizitelor telefonice (V3, V9)** s-au notat înălțimea și greutatea (măsurate individual, la domiciliu), respectarea sau nu a recomandărilor igieno-dietetice, complianța la tratament (dacă acesta fusese recomandat în urma evaluării precedente), precum și alte date clinice relevante, dacă au existat.

5.3 Înregistrarea, stocarea și analiza statistică a datelor

Toți participanții la studiu au primit în momentul înrolării un număr de înregistrare. Toate datele (clinice, ECG, monitorizare ambulatorie a TA, ecografie cardiacă) au fost notate inițial într-o fișă tipărită, unică pentru fiecare participant, ulterior acestea fiind introduse într-o bază de date electronică. Analiza statistică s-a efectuat folosind programul IBM SPSS Statistics versiunea 17.0 și Microsoft Excel 2013. Semnificația statistică a fost acceptată la o valoare a $P < 0.05$.

6. Caracterizarea loturilor

În total au fost înrolați 46 de copii în lotul de studiu (având vârste cuprinse între 2 și 16 ani) și 28 de copii în lotul martor (cu vârste cuprinse între 4 și 17 ani).

Caracteristicile generale ale participanților la studiu incluși în cele două loturi sunt prezentate în **Tabelul 6.1**.

<i>Caracteristică</i>	<i>Lot studiu</i>	<i>Lot martor</i>	<i>P</i>	<i>Total</i>
<i>Vârstă (ani)</i>				
<i>Medie (±DS)</i>	10.31 ± 3.1	13.06 ± 3.58		11.35 ± 3.53
<i>Mediană (interval)</i>	9.95 (2.45-16.42)	13.83 (4.58-17.75)	0.001	11.62 (2.45-17.75)
<i>IMC (percentilă ±DS)</i>	96.76 ± 2.4	51.96 ± 23.5	<0.001	79.81 ± 26.2
<i>Sex masculin (%)</i>	20 (43.3)	11 (39.3)	0.723	31 (41.9)
<i>Mediu urban (%)</i>	35 (76.1)	20 (71.4)	0.656	55 (74.32)
<i>Fumător (%)</i>	0 (0)	3 (10.7)	0.23	3 (4.1)
<i>Expus fumat pasiv (%)</i>	28 (62.2)	12 (44.44)	0.142	40 (55.6)

Tabelul 6.1. Caracteristici generale. Valorile P trecute cu **Bold** sunt semnificative statistic.

Nu au existat diferențe semnificative din punctul de vedere al caracteristicilor la naștere. S-a constatat o prevalență mai mare a factorilor de risc cardiovascular la rudele de gradul I în rândul copiilor din grupul de studiu.

Toți copiii au fost incluși în grupul de studiu având exces ponderal, definit ca IMC peste percentila 85 după criteriile CDC¹². În mod previzibil, obezitatea abdominală este prezentă într-o proporție mult mai mare în lotul de studiu (în jur de 90%) comparativ cu lotul control. Aproximativ 21% dintre copiii din lotul de studiu s-au încadrat în criteriile de sindrom metabolic după criteriile IDF, rezultat semnificativ statistic

Datele privind probele biologice sunt redată în **Tabelul 6.2**. Se poate observa că valoarea medie a transaminazelor a fost mai mare în lotul cu exces ponderal, diferența atingând semnificație statistică pentru ALT (P=0.01). 64.9% dintre participanții din grupul de studiu au avut colesterolul total modificat (borderline sau crescut) față de 26.9% dintre copiii din grupul control (P=0.001). Deasemenea, 50% au avut trigliceridele modificate față de numai 20% în lotul martor (P=0.018).

	<i>Studiu</i>			<i>Control</i>		
	Medie ± SD	Mediană	N valide (lipsă)	Medie ± SD	Mediană	N valide (lipsă)
<i>Hb (g/dl)</i>	13.27 ± 1.1	13.01	43 (3)	13.5 ± 1.16	13.42	27 (1)
<i>HCT (%)</i>	40 ± 3.26	39.58	43 (3)	40.16 ± 3.41	39.53	27 (1)
<i>PLT</i> (x10 ³ /μL)	309.34 ± 55.32	311.5	44 (2)	275 ± 59.13	273	27 (1)
<i>Fe (mg/dl)</i>	83.42 ± 31.92	73	43 (3)	89.85 ± 35.81	91	27 (1)
<i>Glic(mg/dl)</i>	93.02 ± 8.75	93	43 (3)	90.61 ± 8.11	92	23 (5)
<i>Crea (mg/dl)</i>	0.62 ± 0.11	0.6	44 (2)	0.7 ± 0.17	0.72	27 (1)
<i>Ac. uric</i> (mg/dl)	4.88 ± 1.4	4.4	35 (11)	4.67 ± 1.1	4.6	22 (6)
<i>Ca total</i> (mg/dl)	9.53 ± 0.51	9.5	42 (4)	9.44 ± 0.46	9.45	26 (2)
<i>Ca</i> <i>ionic(mg/dl)</i>	4.08 ± 0.22	4.1	42 (4)	4.06 ± 0.46	4.1	26 (2)
<i>AST (U/I)</i>	28.33 ± 7.46	27	45 (1)	25.72 ± 7.79	26.08	26 (2)
<i>ALT (U/I)</i>	24.02 ± 13.71	20	45 (1)	16.24 ± 6.68	15	25 (3)

Tabelul 6.2. Valorile medii ale parametrilor biologici în lotul de studiu la momentul inițial (V0) comparativ cu lotul control. N, numărul de probe. Hb, hemoglobină. HCT, hematocrit. PLT, numărul de trombocite. Fe, sideremie. Glic, glicemie. Crea, creatinină. Ca, calciu.

Conform protocolului, copiilor cu exces ponderal li s-a recomandat un regim alimentar, precum și măsuri generale privind stilul de viață. La sfârșitul perioadei de monitorizare însă, la numai 27.3% dintre participanții rămași în studiu (13% din totalul inițial) s-a notat o scădere a percentilei și numai 9.1% (2 copii, 4.3% din total) au ajuns la o greutate normală pentru vârstă.

Discuții

S-a constatat o agregare a factorilor de risc cardiovascular în cazul copiilor din lotul de studiu față de cei din lotul martor (prevalență mai mare a factorilor de risc cardiovascular la rudele de gradul I, exces ponderal, obezitate abdominală, transaminaze – în special ALT – mai mari chiar dacă nu întotdeauna anormale, profil lipidic modificat, prezența sindromului metabolic după criteriile IDF).

Probele biologice nu au fost modificate în mod constant și nici nu au fost sever anormale, sugerând mai degrabă alterări în contextul stilului de viață nesănătos și nu o patologie separată (hipercolesterolemie familială, patologie hepatică) care să le explice. De

notat deasemenea că și în cazul copiilor din lotul martor s-au constatat modificări ale nivelelor lipidelor plasmaticice, sugerând faptul că o greutate normală pentru vârstă nu semnifică neapărat și o alimentație foarte sănătoasă.

7. Tensiunea arterială la copiii cu exces ponderal

7.1 Introducere

Faptul că există hipertensiune arterială și la copil și că, excluzând situațiile în care se obiectivează o hipertensiune arterială secundară, cu cât indicele de masă corporală raportat la vârstă și sex este mai mare, cu atât valorile tensiunii arteriale tind să fie mai mari s-a arătat în partea generală a acestei lucrări.

Din aceste motive, protocolul de studiu a inclus măsurarea tensiunii arteriale bilaterale în cadrul fiecărei vizite clinice de studiu, cu scopul de a confirma această tendință în lotul inclus. În plus, în concordanță cu recomandările celor mai recente ghiduri în domeniu, s-a efectuat și măsurarea ambulatorie automată a TA pe 24h cu manșetă adecvată pentru copil, deasemenea la fiecare vizită clinică, pentru confirmarea valorilor obținute în cabinet și completarea datelor cu informații specifice.

7.2 Material și metodă

Măsurarea tensiunii arteriale cu un tensiometru manual prin metoda auscultatorie, precum și monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale pe 24h a fost prevăzută pentru toți copiii, atât cei din lotul de studiu, cât și cei din lotul control, la fiecare vizită clinică.

Măsurătoarea manuală a fost bilaterală. S-a considerat semnificativă o diferență a valorii tensiunii arteriale (sistolice sau diastolice) de peste 10mmHg între brațe. Pentru încadrare în grupe s-a luat în considerare valoarea mai mare dintre cele două. Pentru stadializare s-au utilizat clasificările din cele mai recente ghiduri, europene⁴⁹ și americane⁴⁶.

Pentru monitorizarea ambulatorie automată a TA monitorul a fost aplicat la membrul superior non-dominant. Frecvența de măsurare a fost stabilită la 30 minute între orele 08:00-22:00 și la interval de 60 de minute între orele 22:00-08:00. S-au înregistrat: perioada de măsurare, procentul (sau numărul) de măsurători valide, TA medie pe 24h, TA medie diurnă și nocturnă, diferența zi-noapte, alura ventriculară medie pe 24h, valorile tensionale minime și maxime. S-au considerat valide acele înregistrări care au conținut minim 70% rezultate înregistrate⁷⁵. Valorile acceptate ca normale pentru vârstă și sex au fost cele pediatrie recomandate în 2014⁴⁷.

7.3 Rezultate

Tensiunea arterială măsurată manual

În funcție de rezultatele de la măsurarea manuală a TA la momentul V0 am clasificat toți participanții ca având tensiune normală, normal-înalță/crescută sau hipertensiune arterială (gradul 1 sau 2) pe baza recomandărilor din ghidurile în vigoare menționate (Figura 7.3.1).

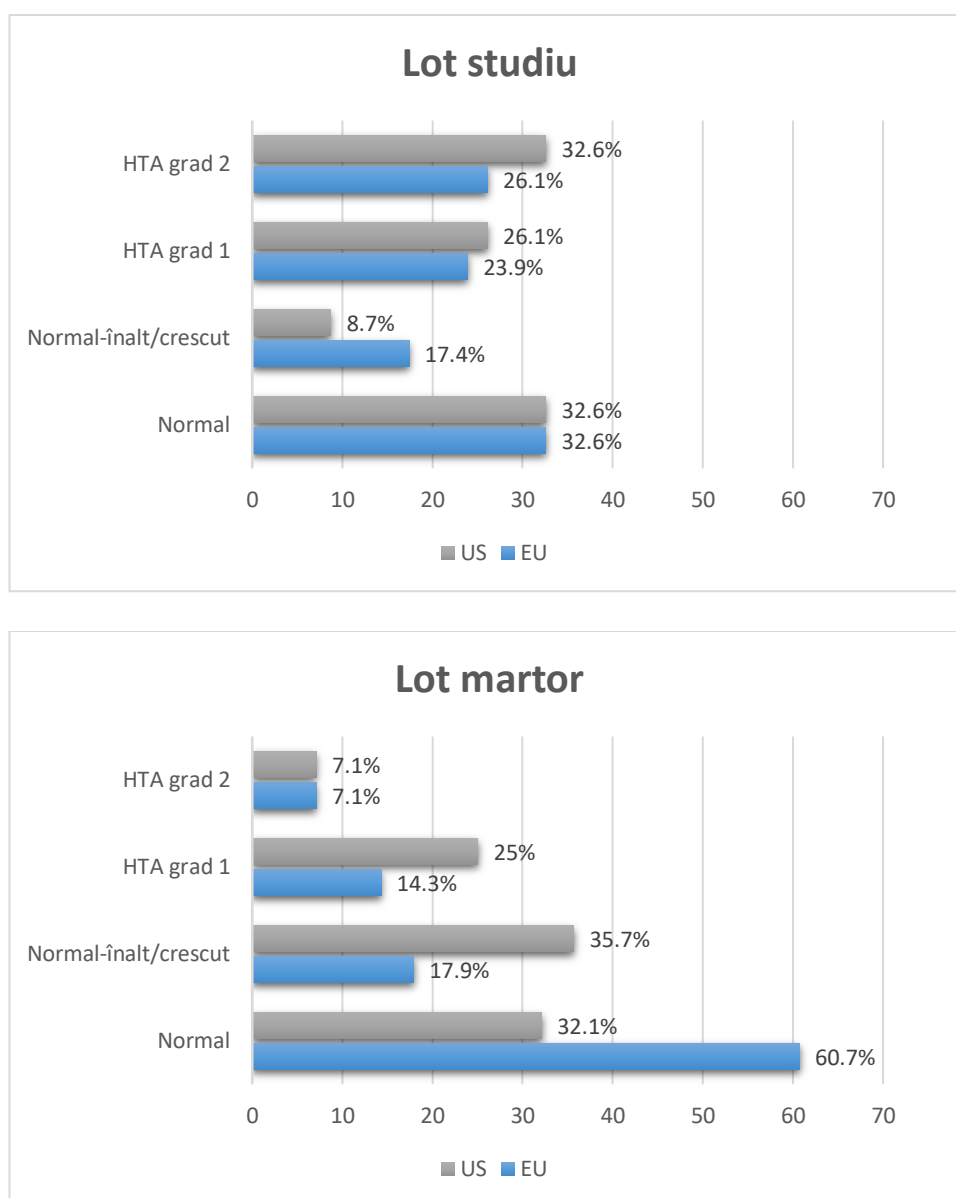


Figura 7.3.1. Încadrarea în grupe de tensiune arterială în cele două loturi în funcție de recomandările europene (EU) și americane (US)

Analizând valorile tensiunii arteriale sistolice în comparație cu cea diastolică după standardul american (unde am putut calcula percentila exactă), am constatat că, în cazul copiilor cu TA modificată (crescută sau hipertensiune arterială), tensiunea arterială sistolică a corespuns cu o percentilă semnificativ statistic mai mare ($M=92.9$, $DS=9.5$) decât valoarea diastolică ($M=86.46$, $DS=15$), $t(49)=2.85$, $P=0.006$, 95% C.I. [1.9,11].

Tensiunea arterială ambulatorie monitorizată automat (MATA)

Ulterior am comparat rezultatele măsurării manuale a TA cu valorile obținute prin monitorizarea ambulatorie automată a TA. Durata medie de monitorizare a fost de aproximativ 21-22 ore, iar procentul mediu de măsurători valide per monitorizare a fost de 83.7%.

Pentru foarte puțini dintre copii diagnosticul de hipertensiune arterială stabilit în urma măsurării manuale a TA la V0 a fost confirmat de MATA (14.3% în lotul de studiu și numai 4% în lotul martor). Faptul că nivelul tensiunii arteriale a fost reclasificat ca normal în mod justificat a fost confirmat și de faptul că măsurători ulterioare aleatorii efectuate de părinți (sau aparținători) la domiciliu pentru copiii din lotul de studiu au fost deasemenea normale.

În ceea ce privește statusul dipper, s-au notat procente ridicate de non-dipper, atât în lotul de studiu, cât și în cel martor (în jur de jumătate dintre participanți). Un procent de 64% dintre participanții cu minim două măsurători MATA valide au prezentat variabilitate a statusului dipper.

Pentru analiza evoluției valorilor tensiunii arteriale pe parcursul celor 3 vizite de studii la copiii cu exces ponderal s-a utilizat numai standardul european de definire a HTA. Nu a existat o diferență semnificativă între procentele de participanți cu exces ponderal cu TA modificată sau cu HTA pe parcursul celor trei vizite de studiu. Deasemenea, nu s-a constatat o diferență semnificativă între valorile tensiunii arteriale de la prima și ultima vizită de studiu. Ca și la momentul V0, prevalența HTA confirmate prin MATA a fost cu mult mai mică (15.4% față de 42.9% prin măsurare manuală la V12).

Ulterior am introdus un parametru nou, diferența între percentila IMC finală (de la V12) și cea inițială (de la V0), care însă nu s-a corelat cu TA modificată sau HTA la momentul V12.

7.4 Discuții

În urma analizei bazei de date s-au constatat diferențe semnificative în compoziția loturilor din punctul de vedere al tensiunii arteriale în funcție de criteriile folosite (european sau american). Explicațiile acestui fenomen ar putea fi multiple:

- Ambele ghiduri recomandă trecerea la valorile acceptate ca normale pentru adult de la o anumită vârstă, pentru a facilita tranziția de la clinicile cu profil pediatric. Dacă în ghidul european aceste limite se recomandă de la 16 ani împliniți, în ghidul american noile limite se aplică de la vârsta de 13 ani;
- Media de vârstă în lotul martor a fost mai mare decât în grupul de studiu, ceea ce ar putea explica procentul mai mare de copii cu TA modificată după criteriile americane;
- În ambele cazuri s-a efectuat armonizarea valorilor recomandate ca normale cu cele recomandate în ghidurile în vigoare pentru adult. În ultimul ghid american de hipertensiune arterială a adultului (ACC/AHA⁷⁶) însă s-au scăzut limitele de la care tensiunea arterială este considerată anormală (“elevated”): de la 120/80mmHg (față de 130/85mmHg în ghidul european, ESC/ESH⁷⁷). Deasemenea, conform ACC/AHA hipertensiunea arterială se diagnostichează la valori ale TA peste 130/80mmHg, față de 140/90mmHg în ghidul ESC/ESH;
- Nu se pot exclude diferențe intrinseci ale cohortelor pe baza cărora s-au elaborat tabelele cu percentile în cele două studii.

Dacă diferențele notate în stadializarea în funcție de valorile normale utilizate nu sunt deci neașteptate, nu același lucru se poate spune despre prevalența totală a tensiunii arteriale modificate (TA crescută plus HTA) și, respectiv, a hipertensiunii arteriale, care a fost surprinzător de mare indiferent de ghidul luat ca referință: în jur de 67% dintre copiii din lotul de studiu au avut TA modificată și peste jumătate au avut HTA. Chiar și în lotul martor prevalența HTA a variat între 22 și 32%. S-a arătat că în mare parte valoarea crescută a TA a fost determinată de componenta sistolică, ceea ce ar putea indica o influență semnificativă a anxietății asociate unei examinări în mediu spitalicesc.

Valorile sunt cu mult mai mari decât cele citate în literatură și nu este exclus să reprezinte o particularitate a loturilor, care au fost relativ mici.

Prevalența HTA după monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale (MATA) a fost mult mai mică (14.3% în lotul de studiu și numai 4% în lotul control) și este mai apropiată de valorile general acceptate.

Indiferent de metoda de măsurare a TA (manuală sau prin MATA) și de procentul în sine, a existat o diferență între prevalența HTA în lotul de studiu față de lotul control; aceasta a atins însă semnificația statistică numai pentru măsurătorile manuale, posibil și din cauza procentului foarte mic de pacienți hipertensivi conform MATA.

O altă constatare surprinzătoare a fost procentul mare de participanți cu status non-dipper, atât în lotul de studiu, cât și în cel control. Date privind semnificația acestui parametru la copilul normotensiv sunt puține. În cazul de față doi factori ar putea explica, cel puțin în parte, proporția mare de participanți cu profil de tip non-dipper:

- Din dorința de a crește complianța pentru monitorizarea ambulatorie automată, aparatele au fost programate să măsoare TA la intervale de o oră în timpul nopții, ceea ce a dus la un număr relativ mic de măsurători nocturne;
- O mare parte dintre participanți au semnalat faptul că umflarea manșetei pe timpul nopții i-a trezit, astfel încât calitatea somnului pe perioada monitorizării a fost cel mai probabil afectată semnificativ.

7.5 Concluzii

Prevalența tensiunii arteriale modificate și a hipertensiunii arteriale utilizând standardele pediatrie în vigoare poate fi surprinzător de mare, posibil din cauza influenței mari a factorului emoțional la copil. Având în vedere rezultatele prezentate mai sus, probabil că standardul european este mai potrivit pentru diagnosticul și încadrarea prin măsurare manuală a tensiunii arteriale în România. O metodă de a îmbunătăți acuratețea diagnostică este efectuarea unei monitorizări ambulatorii automate a tensiunii arteriale, recomandată de altfel ori de câte ori este disponibilă.

Indiferent de metoda de evaluare, prevalența tensiunii arteriale ridicate și a hipertensiunii arteriale este mai mare la copiii cu exces ponderal comparativ cu cei cu greutate normală pentru vârstă, existând o corelație pozitivă între percentila IMC pentru vârstă și sex și nivelul tensiunii arteriale.

8. Evaluarea ecografică cardiacă și vasculară a copilului cu exces ponderal

8.1 Introducere

Evaluarea ecocardiografică la includerea în studiu, ulterior și la vizitele de monitorizare a avut ca scop determinarea impactului excesului ponderal asupra dimensiunilor, geometriei și funcției cardiace, a parametrilor de afectare vasculară, precum și efectul scăderii ponderale asupra parametrilor mășurați, respectiv al menținerii excesului ponderal în caz de non-complianță la regimul igienico-dietetic propus.

8.2 Material și metodă

Ecocardiografia transtoracică standard (2D, mod M, Doppler spectral și color)

Am măsurat dimensiunile aortei și ale arterei pulmonare, dimensiunile celor două atri, dimensiunile ventriculului stâng (VS) și drept (VD) (diametre și volume), fracția de scurtare și fracția de ejeție a ventriculului stâng prin metoda Teichholz și fracția de ejeție a VS prin metoda Simpson biplan, masa și indexul de masă al VS. Am evaluat funcția longitudinală utilizând MAPSE și TAPSE. Am calculat volumele bătaie și debitele cardiace stâng și drept folosind diametrele și integralele viteză-timp la nivelul tractului de ejeție al VS și VD.

Am evaluat funcția diastolică prin documentarea fluxului transmitral (utilizând Doppler-ul pulsant) și a viteză de propagare a fluxului transmitral (V_p , prin mod M color).

Am examinat morfologia valvulară, prezența valvulopatiilor și a eventualului impact hemodinamic.

Tissue Doppler Imaging (TDI)

S-au măsurat viteză parietale bazale sistolice (S) (la nivelul septului interventricular și peretelui lateral VS) și diastolice (e' , a') la nivelul inelului mitral, medial și lateral. S-a calculat raportul E/e' .

Syngo Vector Velocity Imaging

S-au calculat strain-ul longitudinal, radial, circumferențial și strain-ul global VS. S-a documentat funcția de torsiune a VS.

Funcția și structura arterială

Am măsurat grosimea intimă-medie la 1 cm sub bulbul arterei carotide comune drepte.

Normalizarea parametrilor ecografici

Nu s-au normalizat / indexat (fiind rapoarte) fracțiile de ejeție și scurtare și rapoartele E/A, E/Vp, E/e'.

Dimensiunile rădăcinii aortei, măsurate în sistolă, au fost normalizate utilizând referințele Detroit⁷⁸ pentru inel, bulb și joncțiunea sino-tubulară și Halifax⁷⁹ pentru aorta ascendentă.

Masa ventriculului stâng a fost indexată la suprafața corporală, înălțime^{2.7} ⁸⁰ și la înălțime^{2.6} + 0.09⁸¹. Pentru diagnosticul ecografic de hipertrofie ventriculară stângă (HVS)^{46,81} s-au utilizat valorile prag de 51g/m^{2.7}, respectiv 45g/m^{2.6}. Volumul VS a fost indexat la suprafața corporală. Volumul bătaie și debitul cardiac stâng au fost indexate în funcție de suprafața corporală și de suprafața corporală ridicată la puterea alometrică recomandată pentru vârstă de sub 18 ani⁸².

Toți ceilalți parametri au fost normalizați prin indexare la suprafața corporală folosind calculatorul online și sistemul de scoruri Z pus la dispoziție de Boston Children's Hospital⁸³, accesibil gratuit online.

8.3 Rezultate

Dimensiunile și geometria cardiacă

În ceea ce privește grosimea pereților VS, pentru majoritatea participanților s-au înregistrat valori normale la V0 după încadrarea în deviații standard. Nu s-au notat diferențe semnificative statistic între valorile măsurate în cele două loturi.

S-a notat o masă a VS semnificativ mai mare în cazul copiilor din lotul de studiu comparativ cu lotul martor prin indexare la înălțime la puterea 2.7 și deasemenea prin indexare la înălțime la puterea 2.6 +0.09. Prevalența hipertrofiei ventriculare stângi (HVS) a fost foarte mică: un singur participant a îndeplinit criteriul prin indexare la înălțime^{2.7} (2.17%) și acesta și încă un participant l-au îndeplinit pe cel prin indexare la înălțime^{2.6} (4.34%), ambii fiind înrolați în lotul de studiu.

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale masei VS indexate (MVS_i) în grupul de studiu în funcție de prezența sau absența HTA. S-a notat în schimb că MVS_i este semnificativ mai mare la participanții supraponderali cu hipercolesterolemie, însă nu diferă și în funcție de prezența hipertrigliceridemieii sau a sindromului metabolic. MVS_i a fost semnificativ mai mică la copiii supraponderali fără AHC cardiovasculare la rudele de gradul I.

Indicele de grosime relativă a pereților (GRP) a fost semnificativ mai mare în lotul de studiu. Diferența între prevalența remodelării concentrice între cele două grupuri nu a atins însă semnificația statistică ($p=0.058$). Un singur participant (înrolat în lotul de studiu) a prezentat hipertrofie concentrică de VS. Am explorat deasemenea o posibilă legătură între prezența HTA și un GRP mai crescut însă, cu toate că GRP a fost mai mare la copiii hipertensivi (diagnostic stabilit prin MATA), diferența nu a atins semnificația statistică.

Funcția cardiacă sistolică

Valorile medii ale FEVS și FS au fost similare în cele două grupuri. Comparând însă prevalența FE sub 55% (măsurată cu Simpson biplan) în cele două grupuri am constatat o diferență semnificativă statistic (17.5% dintre copiii exces ponderal au prezentat FE discret scăzută față de niciunul în lotul martor, $p=0.037$). Toți participanții au avut fracție de scurtare a VS (FS) după metoda Teicholz peste 25%.

Valorile medii ale volumului bătaie și debitului cardiac indexate la suprafața corporală sau la suprafața corporală ridicată la puterea alometrică corespunzătoare⁸² au fost mai mari pentru copiii normoponderali față de supraponderali.

Niciunul dintre participanți nu a prezentat disfuncție sistolică identificată printr-un S lateral sau septal corespunzător unui scor Z de sub -2 pentru vârstă la V0. Un procent semnificativ mai mare dintre copiii normoponderali (38.5%) au prezentat S lateral supranormal în comparație cu cei supraponderali (13.6%), $p=0.037$. În cazul S septal

procentul de participanți cu valori supranormale a fost similar în cele două grupuri, aproximativ 23%.

În ceea ce privește evaluarea cu Syngo Vector Velocity Imaging, am întâmpinat dificultăți semnificative privind fereastra de examinare la copiii cu obezitate. Din cauza calității reduse a imaginii, am considerat că acuratețea și reproductibilitatea parametrilor specifici este cel puțin discutabilă, astfel încât am exclus aceste rezultate din analiza finală.

Funcția cardiacă diastolică

Toți participanții au avut un raport E/A în limite normale (peste 1) la momentul V0. Toți copiii au avut timpul de decelerare al undei E (TdE) normal la momentul V0 după transformare în scoruri Z. Nu am notat diferențe semnificative statistic între cele două loturi de studiu pentru acești parametri. Per total valorile absolute ale TRIV (timpul de relaxare izovolumică) au fost ușor mai mari la copiii normoponderali. În ceea ce privește viteza de propagare a fluxului (Vp), 18 participanți din ambele loturi (26.86% din totalul valorilor înregistrate) au prezentat VP scăzut (sub 55cm/s^{84,85}). Numai unul dintre aceștia (înrolat în lotul de studiu) a prezentat însă și raport E/Vp anormal (>2.5⁸⁴), acesta fiind de altfel singurul participant cu E/Vp anormal la momentul V0.

Nu am notat diferențe semnificative statistic între cele două loturi cu privire la scorurile Z corespunzătoare rapoartelor E/e' septal și E/e' lateral. Numai 2 participanți, ambii cu exces ponderal, au prezentat un scor Z corespunzător raportului E/e' septal peste 2, unul dintre ei având și scor Z corespunzător raportului E/e' lateral crescut.

Funcția și structura arterială

În general dimensiunile aortei și arterei pulmonare au corespuns unui scor Z negativ (de multe ori sub două deviații standard față de medie). Dimensiunile aortei au fost constante și semnificativ mai mici în lotul de studiu comparativ cu lotul control.

Un număr mare de participanți (în jur de jumătate din ambele loturi) au prezentat cIMT crescut conform tabelelor cu percentile pentru copii cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani⁸⁶. Excluzând copii cu vârstă mai mică de 10 ani, prevalența a fost ușor mai mare la copiii cu exces ponderal (62.5% față de 47.1%), însă diferența a fost nesemnificativă statistic (p=0.491). cIMT nu s-a corelat cu percentila IMC după CDC sau deviația standard după WHO, cu circumferința abdominală, prezența sau absența dislipidemieii sau cu diagnosticul de sindrom metabolic.

Evoluția parametrilor ecografici în lotul de studiu

Am remarcat MVS_i mai mic în cazul participanților care au demonstrat scădere ponderală (definită ca o ameliorare a percentilei CDC pentru vârstă și sex de cel puțin o unitate) pentru toate tipurile de indexări. În ceea ce privește geometria VS, un procent similar dintre copiii rămași în studiu la V12 au prezentat grosime relativă a pereților crescută (8 participanți, reprezentând 44.44% din total).

Nu am notat o diferență semnificativă între valorile fracției de ejeție sau de scurtare între momentele V0 și V12. Ca și în cazul V0, nici la V12 nu au existat participanți cu disfuncție sistolică identificată printr-o valoare a S (lateral sau septal) sub două deviații standard pentru vârstă, iar scorurile Z corespunzătoare S lateral și septal nu s-au corelat cu scăderea ponderală notată la o parte dintre copii.

Funcția diastolică evaluată prin raportul E/A și TdE exprimat în scoruri Z s-a menținut normală pentru toți copiii la momentul V12. Deasemenea, niciunul dintre copiii rămași în studiu nu au demonstrat un scor Z corespunzător raportului E/e' (septal sau lateral) anormal.

În ceea ce privește grosimea intimă-medie, proporția de participanți care au prezentat cIMT crescută s-a menținut similară cu momentul V0 (46.66% la V12 față de 51.5% la V0). Nu am notat prezența unei corelații între o scădere ponderală și faptul că cIMT a fost sau nu normal la V12 (coeficient de corelație -0.33, p=0.234).

8.4 Discuții

Dimensiunile și geometria cardiacă

În contradicție cu unele studii efectuate anterior, nu am obiectivat diferențe semnificative în ceea ce privește grosimea pereților VS între grupul de studiu și cel martor. Posibil ca acest lucru să se datoreze și mediei de vârstă din lotul de studiu, de numai 10 ani (cel mai mic participant având sub 3 ani la momentul înrolării), astfel încât durata de expunere la factorul de risc exces ponderal a fost relativ redusă. Am constatat în schimb o grosime relativă a pereților mai mare la copiii cu exces ponderal.

Masa VS indexată la suprafața corporală nu a fost semnificativ diferită între cele două loturi. În schimb, indexând la înălțime^{2.7} sau la înălțime^{2.6} + 0.09 (conform^{80,81}), am constatat o masă VS semnificativ mai mare la copiii cu exces ponderal. În sprijinul acestei

constatări vine și faptul că MVS_i a fost mai mic la momentul V12 la copiii care au slăbit față de cei la care parametrii privind greutatea au rămas constanți sau s-au înrăutățit.

Valorile mai crescute ale MVS_i nu s-au tradus și printr-o prevalență semnificativ mai crescută a HVS în lotul de studiu, ceea ce ar putea indica faptul că timpul necesar pentru atingerea valorilor prag pentru HVS în context de exces ponderal este relativ lung. Deasemenea, nu am demonstrat o masă VS mai crescută la copiii care au avut valori tensionale mai mari. Câteva din posibilele explicații pentru acest fenomen ar fi prevalența relativ mică a HTA confirmată prin MATA, valorile (chiar dacă peste limita admisă ca normală) nu extrem de crescute și, probabil, intervalul de timp relativ scurt de evoluție al hipertensiunii. Această constatare oferă o fereastră pentru diagnostic și în care se pot lua măsurile necesare astfel încât să se evite apariția modificărilor cardiace maladaptative la vârste mai mari. De notat că, deși nu a atins semnificația statistică, GRP a fost totuși ușor mai mare la copiii supraponderali și hipertensivi, posibil ca modificare incipientă.

Funcția cardiacă

Examinând funcția sistolică a VS prin diferite metode am notat că aceasta este în principiu prezervată. Cu toate că un număr semnificativ mai mare de copii cu exces ponderal au prezentat o fracție de ejeție măsurată cu Simpson biplan sub 55%, ceilalți parametri de funcție sistolică au fost normali sau chiar supranormali. De notat că procentul de participanți cu vitezi sistolice apreciate ca supranormale a fost ușor mai ridicat în grupul martor (deși nesemnificativ). Se poate deci ridica suspiciunea unui anumit grad de afectare sistolică incipientă, care însă ar trebui obiectivat prin metode mai sensibile.

Funcția diastolică a fost deasemenea normală evaluată fiind prin parametri standard (E/A, TdE). Utilizând parametrii combinați cu Doppler-ul tisular am notat valori E/e' anormale pentru numai 2 participanți, ambii supraponderali. Datele privind V_p, E/V_p și TRIV au fost variabile. Având în vedere aceste rezultate este dificil de tras concluzia că vorbim despre o disfuncție diastolică autentică.

Nu am obiectivat o evoluție în timp (nici în sensul înrăutățirii, nici în sensul ameliorării) a parametrilor de funcție cardiacă sistolică și diastolică.

Funcția și structura arterială

Dimensiunile vaselor mari au fost constant mai mici în ambele loturi, ceea ce reflectă cel mai probabil o nepotrivire între cohorta din care au fost derivate deviațiile standard și

metoda de măsurare utilizată în studiu. Am constatat deasemenea că scorurile Z corespunzătoare aortei sunt semnificativ mai mici în lotul de studiu, ceea ce reflectă probabil și o aplicabilitate limitată a metodei de normalizare la copiii cu exces ponderal.

cIMT crescută nu s-a corelat cu prezența factorilor de risc specifici (parametri ai greutateii corporale inadecvate, dislipidemie, prezența sindromului metabolic), un posibil argument în favoarea ipotezei că modificările subtile ale cIMT la populația tânără ar putea fi adaptative și fiziologice, nereflectând neapărat un proces aterosclerotic. Astfel, cIMT ar putea să nu fie parametrul cel mai potrivit pentru evaluarea afectării vasculare la copil⁸⁷.

O propunere de protocol ecocardiografic pentru evaluarea copilului cu exces ponderal se regăsește în **Figura 8.4.1**. Dacă la examinare se obiectivează modificări, ecografia poate fi repetată la interval de un an. Altfel se va repeta numai dacă este cazul (aparitia simptomatologiei, noi date clinice sau paraclinice, alte motive). De notat că protocolul pornește de la premiza că structura cordului este normală. Dacă se bănuiesc sau se obiectivează modificări structurale, protocolul va fi adaptat situației.

8.5 Concluzii

Având în vedere numărul mare de copii cu exces ponderal, devine evidentă necesitatea efectuării unei evaluări adaptate pentru acest tip de pacient.

În funcție de severitatea excesului ponderal, dar și de durata expunerii, ecografia cardiacă poate identifica modificări subtile de tipul grosimii relative a pereților crescută, creșterii indexului de masă al ventriculului stâng sau, în cazuri cu afectare mai avansată, a remodelării (în general concentrice) sau chiar a hipertrofiei de ventricul stâng.

În general funcția contractilă a cordului este normală (sau cel puțin prezervată) la acești copii, deși nu am putut exclude un anumit grad de disfuncție incipientă care ar putea fi obiectivat prin alte metode mai sensibile (de tipul parametrilor de deformare sau al RMN-ului cardiac). Funcția diastolică este deasemenea în general normală, afectarea acesteia (descrisă de altfel în alte studii) apărând probabil după o evoluție mai îndelungată.

Se impune aici a atrage atenția asupra selectării adecvate a metodei de normalizare.

O propunere de protocol de examinare a fost prezentată în **Figura 8.4.1**. Identificarea unor modificări, chiar subtile, la examenul ecografic, atrage atenția asupra unui copil cu un risc mai mare, care va trebui urmărit mai îndeaproape și la care măsurile de modificare a stilului de viață trebuie să fie mai stricte.

Date generale			
Data examinării		Înălțime (cm)	
Vârsta (ani)		Greutate (kg)	
Sexul		TA (mmHg)	
AV în timpul examinării		Ritm	
Măsuratori parasternal ax lung			
SIV (mm)		Ao inel (mm)	
PPVS (mm)		Ao bulb (mm)	
VSTD (mm)		Ao jonțiune (mm)	
VSTS (mm)		Ao ascendentă (mm)	
FE (Teicholtz) %		AS transvers (mm)	
FS (Teicholtz) %		Masa VS	
TEVS (cm)		Index de masă VS	
Măsuratori parasternal ax scurt mari vase			
AP inel (mm)		AP ram stang (mm)	
AP trunchi (mm)		V max AP (m/s)	
AP ram drept (mm)		IVT AP (cm)	
Măsuratori apical 4 și 5 camere			
AD (mm)		S sept (cm/s)	
VD (mm)		V max Ao asc (m/s)	
Volum AD (ml)		IVT Ao (cm)	
Tapse (mm)		E (m/s) / (cm/s)	/
Volum AS (ml)		A (m/s)	
Mapse		TdE (msec)	
Volum VSTD (ml)		E/A	
Volum VSTS (ml)		e' lateral (cm/s)	
FE (Simpson) %		e' septal (cm/s)	
S lateral (cm/s)		E/e'	
Caracterizare cinetică VS și VD			
Caracterizare valvulopatii			
Mitrală	(se va caracteriza morfologia și gradul de regurgitare)		
Tricuspidiană	(se va caracteriza morfologia și gradul de regurgitare, se va estima presiunea în artera pulmonară pe baza anvelopei de regurgitare)		
Aortică	(se va caracteriza morfologia, gradul de regurgitare, prezența stenozei valvulare, sub sau supravalvulare)		
Pulmonară	(se va caracteriza morfologia și gradul de regurgitare, prezența obstrucției în TEVD, se va estima presiunea în artera pulmonară pe baza anvelopei de regurgitare)		

Figura 8.4.1. Propunere de protocol de examinare ecocardiografică a copilului cu exces ponderal. Abrevierile se regăsesc în lista de abrevieri și simboluri.

9. Limitări

O limitare importantă în condițiile în care modificările induse de excesul ponderal la această vârstă sunt discrete o reprezintă dimensiunea redusă a loturilor de studiu. Am constatat o reticență a părinților în ceea ce privește o evaluare completă oferită gratuit și deasemenea un grad mare de neîncredere la menționarea noțiunii de studiu clinic. O proporție semnificativă din participanții înrolați în lotul de studiu nu au efectuat toate vizitele prevăzute în protocol. Din acest motiv a fost dificil să se tragă concluzii pertinente privind evolutivitatea parametrilor mășurați în timp. Deasemenea, foarte puțini dintre copiii înrolați în lotul de studiu au reușit o scădere ponderală semnificativă.

În ceea ce privește protocolul de studiu în sine, am întâmpinat dificultăți cu acceptarea și purtarea pe durata necesară a aparatelor pentru monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale, în special la vârste mici și în cazul copiilor emotivi. Referitor la evaluarea ecografică, examinarea s-a dovedit a fi dificilă în cazul copiilor cu obezitate semnificativă. În final s-a renunțat la interpretarea parametrilor de tip Velocity Vector Imaging.

Cu privire la interpretarea datelor, identificarea valorilor normale s-a dovedit a fi laborioasă în unele cazuri. Pentru o parte dintre parametri nu există în acest moment valori recunoscute ca normale la vârstele mici. Deși am încercat normalizarea prin mai multe modalități acolo unde au existat dovezi suficiente pentru fiecare dintre ele, aceasta nu a putut acoperi toate variantele existente. Toate aceste neajunsuri, specifice de altfel cercetării efectuate la copil, fac dificilă compararea rezultatelor cu alte studii din domeniu, având în vedere că și metodele pot diferi foarte mult.

10. Concluzii și contribuții personale

După cunoștințele noastre acesta este primul studiu ecocardiografic autohton care să caracterizeze funcția cardiacă a copilului supraponderal sau obez utilizând inclusiv parametri de Doppler tisular și combinați. Deasemenea, este primul studiu autohton care utilizează la scară largă monitorizarea ambulatorie automată a tensiunii arteriale pentru confirmarea diagnosticului și pentru urmărire într-o cohortă pediatrică.

Un punct forte al lucrării de față este utilizarea și compararea mai multor seturi de criterii existente pentru stabilirea diagnosticelor și încadrarea corespunzătoare în grupe de risc, deasemenea utilizarea (acolo unde a fost posibil) a mai multor metode de indexare / normalizare ale diferiților parametri.

În ceea ce privește caracteristicile bazale ale copiilor cu exces ponderal, am arătat că o proporție semnificativă (aproximativ 90% dintre ei) prezintă obezitate abdominală și 21% îndeplinesc criteriile pentru sindrom metabolic. Probele hepatice sunt modificate comparativ cu copiii cu greutate normală, valorile transaminazelor fiind în general mai crescute (chiar dacă nu întotdeauna sunt anormale), și o proporție semnificativ mai mare prezintă profil lipidic anormal comparativ cu copiii cu greutate normală.

În ceea ce privește valorile tensiunii arteriale, am arătat că simpla măsurare a acesteia la vizita clinică poate supraestima, uneori cu mult, procentul de copii hipertensivi. În mod ideal la pacientul obez (care se consideră pacient cu risc) diagnosticul ar trebui confirmat de rutină prin monitorizare ambulatorie automată a tensiunii arteriale, dacă aceasta este disponibilă și dacă copilul o acceptă. Trebuie precizat că măsurarea manuală a tensiunii arteriale ar trebui efectuată în mod repetat, atât în cadrul aceleiași vizite, cât și la vizite repetate.

În ceea ce privește evaluarea ecocardiografică, am arătat că aceasta poate obiectiva anumite modificări subtile de tipul creșterii masei și modificării geometriei ventriculare stângi la copilul cu exces ponderal (chiar în condițiile unei funcții sistolice și diastolice în mare parte normale), contribuind astfel la stratificarea riscului. Protocolul de evaluare trebuie adaptat pentru această categorie de pacienți, fiind ușor diferit față de examinarea pediatrică standard (care este mai degrabă structurală). Astfel, el ar trebui să includă ca elemente obligatorii notarea înălțimii și a greutateii din momentul evaluării, măsurarea cu acuratețe a pereților și diametrelor cavității ventriculului stâng, calcularea fracției de ejeție printr-o metodă volumetrică, vitezele sistolice bazale prin Doppler tisular, evaluarea

funcției diastolice prin Doppler pulsat la nivelul valvei mitrale și prin parametri combinați cu Doppler tisular (protocolul este detaliat în capitolul 8.4).

Lucrarea și-a atins scopul de a ierarhiza metodele de diagnostic disponibile (detaliate în capitolele 6, 7 și 8), conturându-se astfel un algoritm de evaluare pentru copiii cu exces ponderal, prezentat mai jos (**Figura 10.1**). Simpla indicare a măsurilor de schimbare a stilului de viață nu a fost însă suficientă pentru a asigura o ameliorare semnificativă a indicilor specifici de dezvoltare staturo-ponderală, astfel încât ar fi probabil necesară o abordare împreună cu o echipă formată din medic specialist în nutriție și un psiholog.

Pentru a oferi un cadru organizat care să faciliteze aplicarea protocoalelor de evaluare, precum și pentru ușurința de a accesa specialiștii care trebuie implicați în strategia de evaluare, urmărire și tratament ar fi utilă o strategie națională cu prevederi clare și ușor de pus în practică.

Pasul 1: Evaluare inițială

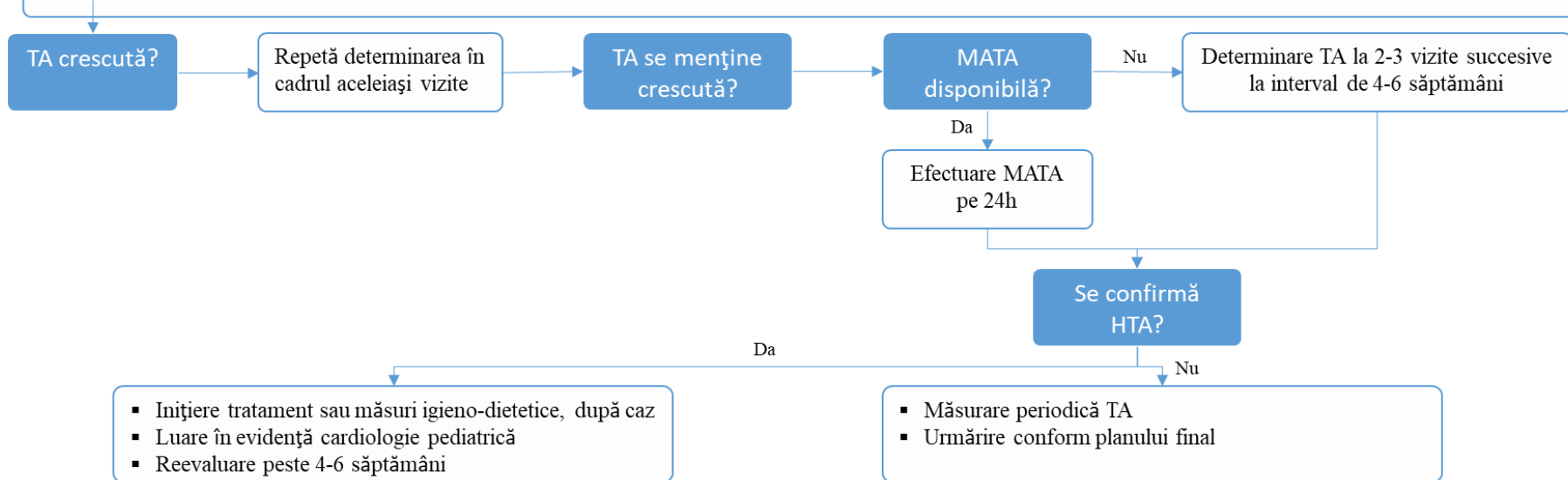
- Cântărire și măsurare utilizând același instrument, standardizat și verificat periodic
- Încadrare în percentile / deviații standard, conform protocolului clinicii. Dacă se notează exces ponderal se va trece la pasul 2
- Îndrumare către endocrinolog dacă, în asociere cu obezitatea, statura sau rata de creștere în înalțime sunt atenuate, pentru excluderea unor patologii endocrinologice sau sindromice
- Îndrumare către endocrinolog/genetician dacă se notează obezitate severă cu debut precoce (sub 5 ani) și/sau există semne clinice de forme (sindroame) genetice de obezitate
- Îndrumare către endocrinolog dacă se notează tulburări ale ciclului menstrual
- Evaluare specifică dacă există argumente pentru apnee de somn

Pasul 2: Antecedente personale și heredo-colaterale

- Evaluare prezență factori de risc cardiovascular: obezitate, HTA, dislipidemie, toleranță alterată la glucoză sau DZ, fumat^a, boală cardiovasculară precoce^b

Pasul 3: Evaluare tensiune arterială

- Se va măsura TA bilateral utilizând același instrument (manual sau automat) și o manșetă adecvată



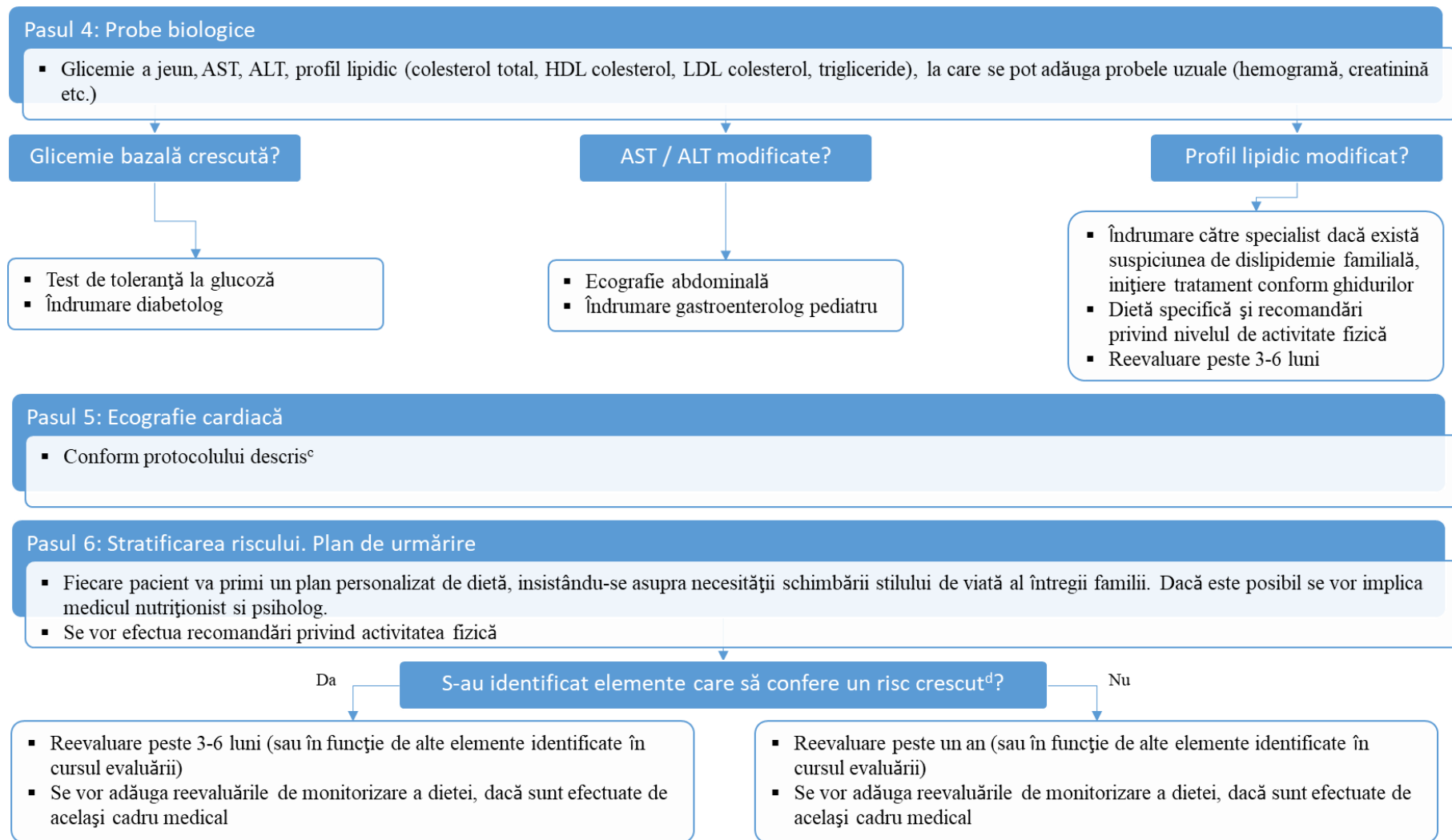


Figura 10.1. Algoritm propus pentru evaluarea copilului cu exces ponderal. ^a în cazul adolescenților. ^b în antecedentele heredocolaterale. ^c capitolul 8.4. ^d oricare dintre: factori de risc cardiovascular prezenți, TA modificată, probe biologice modificate, modificări ecocardiografice conform protocolului

Contribuții personale

- Am expus caracteristicile clinice și paraclinice ale unei cohorte de pacienți cu vârsta sub 18 ani și exces ponderal comparativ cu un lot martor reprezentativ;
- Am arătat că anumite probe biologice pot fi modificate chiar și la copilul complet asimptomatic, pentru obiectivarea lor fiind necesară o căutare activă;
- Am notat supraevaluarea prevalenței hipertensiunii arteriale în urma încadrării bazate pe o singură vizită clinică, motivul fiind cu mare probabilitate factorul emoțional, extrem de important la copil;
- Am demonstrat utilitatea evaluării suplimentare prin monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale de la prima vizită (acolo unde aceasta este disponibilă), copilul cu obezitate fiind considerat din start o categorie cu risc mai crescut;
- Am utilizat și testat o varietate de parametri ecografici și am elaborat un protocol simplu de examinare ecocardiografică adaptată pentru copilul cu exces ponderal;
- Am subliniat importanța adoptării unui protocol propriu de testare și al alegerii metodelor de normalizare adecvate populației care se are în vedere, precum și potrivite cu metodele de măsurare incluse în protocol;
- Am elaborat un protocol general de evaluare al copilului cu obezitate, împărțit în etape clare, cu sublinierea caracterului interdisciplinar al evaluării (medic de familie și medic pediatru, cardiolog pediatru, endocrinolog, specialist în diabet și boli de nutriție, gastroenterolog etc.) și al importanței lucrului în echipă.

Perspective de cercetare

Lucrarea de față ar putea fi extinsă prin creșterea numărului de participanți, astfel încât să poată fi observate și diferențe mai fine între grupuri. Ar fi deasemenea util de efectuat și analiza de deformare miocardică, posibil utilizând alt echipament. O metodă netestată prin protocolul utilizat este ecografia cardiacă 3D, care ar putea ușura și îmbunătăți evaluarea ecocardiografică.

Un aspect care nu a fost testat în studiul de față este capacitatea de efort (fitness-ul cardiorespirator) și modul în care aceasta influențează parametrii menționați, atât la copiii cu exces ponderal, cât și la cei cu greutate normală. Analiza acestei relații necesită un

protocol dedicat, care să testeze capacitatea de efort în mod obiectiv – spre exemplu prin test de efort cardio-pulmonar.

Un obiectiv care din păcate nu a fost atins, dar care ar merita studiat mai îndeaproape, este impactul scăderii ponderale (obiectivată prin normalizarea percentilei pentru vârstă și sex, respectiv a deviației standard în funcție de criteriile folosite) asupra parametrilor mășurați (în special asupra probelor hepatice și al profilului lipidic, valorilor tensionale și masei și geometriei ventriculului stâng caracterizate ecografic).

În sfârșit, ar fi util de retestat aceeași cohortă la vârsta adultă, pentru a analiza evoluția greutateii corporale și impactul acesteia asupra probelor biologice, a valorilor tensionale și a cordului.

Excesul ponderal în perioada copilăriei reprezintă o oportunitate de a testa efectele acestuia în absența altor factori de risc cardiovascular cu care se asociază în mod frecvent la adult. În afară de acest aspect cu valoare științifică însă, este important de subliniat că excesul ponderal produce modificări cuantificabile încă de la vârste fragede, necesitând o atenție sporită și un protocol dedicat de evaluare și tratament, astfel încât să se poată diminua efectele nefaste care se pot cumula și potența în timp, dată fiind durata lungă de expunere.

Bibliografie selectivă

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of Childhood and Adult Obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806. doi:10.1001/jama.2014.732
2. Wabitsch M, Moss A, Kromeyer-Hauschild K, et al. Unexpected plateauing of childhood obesity rates in developed countries. *BMC Med*. 2014;12(1):17. doi:10.1186/1741-7015-12-17
3. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice EM, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2006;27(22):2689-2695. doi:10.1093/eurheartj/ehl163
4. Lorch SM, Sharkey A. Myocardial Velocity, Strain, and Strain Rate Abnormalities in Healthy Obese Children. *J Cardiometab Syndr*. 2007;2(1):30-34. doi:10.1111/j.1559-4564.2007.06001.x
5. Kulkarni A, Lorenzo JMMD, Gulesserian T, Kaskel F, Mahgerefteh J. Adverse Cardiac Remodeling in Obese Children. *Circulation*. 2015;132(Suppl 3):A15755-A15755. http://circ.ahajournals.org/content/132/Suppl_3/A15755.short. Accessed July 22, 2016.
6. Barbosa JAA, Mota CCC, Simões E Silva AC, Nunes MDCP, Barbosa MM. Assessing pre-clinical ventricular dysfunction in obese children and adolescents: The value of speckle tracking imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):882-889. doi:10.1093/ehjci/jes294
7. Kibar AE, Pac FA, Ece İ, et al. Effect of obesity on left ventricular longitudinal myocardial strain by speckle tracking echocardiography in children and adolescents. *Balkan Med J*. 2015;32(1):56-63. doi:10.5152/balkanmedj.2015.15136
8. Koopman LP, McCrindle BW, Slorach C, et al. Interaction between Myocardial and Vascular Changes in Obese Children: A Pilot Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(4):401-410.e1. doi:10.1016/j.echo.2011.12.018
9. Marcovecchio ML, Gravina M, Gallina S, et al. Increased left atrial size in obese children and its association with insulin resistance: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):121-130. doi:10.1007/s00431-015-2608-3
10. Ghanem S, Mostafa M, Ayad S. Early echocardiography abnormalities in obese children and adolescent and reversibility of these abnormalities after significant weight reduction. *J Saudi Hear Assoc*. 2010;22(1):13-18. doi:10.1016/j.jsha.2010.03.003
11. World Health Organization. WHO | Obesity. WHO. <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. Published 2019. Accessed December 30, 2019.
12. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, et al. 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. *Vital Heal Stat Ser 11 Data from Natl Heal Surv Natl Heal Nutr Exam Surv Hisp Heal Nutr Exam Surv*. 2002;11(246):1-190.
13. De Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age.

- Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2006;95(SUPPL. 450):76-85. doi:10.1080/08035320500495548
14. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *Br Med J.* 2000;320(7244):1240-1243. doi:10.1136/bmj.320.7244.1240
 15. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes.* 2012;7(4):284-294. doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x
 16. Chiriță-Emandi A, Barbu CG, Cintează EE, et al. Overweight and Underweight Prevalence Trends in Children from Romania - Pooled Analysis of Cross-Sectional Studies between 2006 and 2015. *Obes Facts.* 2016;9(3):206-220. doi:10.1159/000444173
 17. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical. *Circulation.* 2006;113(6):898-918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016
 18. 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. doi:10.1210/jc.2016-2573
 19. De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics.* 2011;128(SUPP.5):S213. doi:10.1542/peds.2009-2107C
 20. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-827. doi:10.1001/archpedi.157.8.821
 21. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494-2497. doi:10.1161/01.CIR.0000145117.40114.C7
 22. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):10-14. doi:10.1136/ad.2003.036467
 23. Zimmet P, Alberti GKMM, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - An IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299-306. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x
 24. Ahrens W, Moreno L, Mårild S, et al. Metabolic syndrome in young children: Definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes.* 2014;38(2):S4-S14. doi:10.1038/ijo.2014.130
 25. Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev.* 2008;12(5):339-346. doi:10.1016/j.smrv.2007.11.002
 26. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics.*

- 2005;115(5). doi:10.1542/peds.2004-1832
27. Huang JS, Barlow SE, Quiros-Tejeira RE, et al. Childhood obesity for pediatric gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(1):99-109. doi:10.1097/MPG.0b013e31826d3c62
 28. Rankin J, Matthews L, Cobley S, et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;Volume 7:125-146. doi:10.2147/ahmt.s101631
 29. Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-Related Quality of Life of Severely Obese Children and Adolescents. *J Am Med Assoc.* 2003;289(14):1813-1819. doi:10.1001/jama.289.14.1813
 30. Li N, Yolton K, Lanphear BP, Chen A, Kalkwarf HJ, Braun JM. Impact of Early-Life Weight Status on Cognitive Abilities in Children. *Obesity.* 2018;26(6):1088-1095. doi:10.1002/oby.22192
 31. Evensen E, Wilsgaard T, Furberg AS, Skeie G. Tracking of overweight and obesity from early childhood to adolescence in a population-based cohort - the Tromsø Study, Fit Futures. *BMC Pediatr.* 2016;16(1):64. doi:10.1186/s12887-016-0599-5
 32. Freedman DS, Shear CL, Burke GL, et al. Persistence of juvenile-onset obesity over eight years: The Bogalusa Heart Study. *Am J Public Health.* 1987;77(5):588-592. doi:10.2105/AJPH.77.5.588
 33. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of childhood BMI to adult adiposity: The Bogalusa heart study. *Pediatrics.* 2005;115(1):22-27. doi:10.1542/peds.2004-0220
 34. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, et al. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(15):1689-1712. doi:10.1161/CIR.0b013e3182a5cfb3
 35. Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P, Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: A systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12889-017-4691-z
 36. McCarron DA, Reusser ME. Body weight and blood pressure regulation. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(3 Suppl):423S-425S. doi:10.1093/ajcn/63.3.423
 37. Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res.* 2000;8(3):270-278. doi:10.1038/oby.2000.32
 38. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of Weight Reduction on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2003;42(5):878-884. doi:10.1161/01.HYP.0000094221.86888.AE
 39. Sabaka P, Dukat A, Gajdosik J, Bendzala M, Caprnda M, Simko F. The effects of body weight loss and gain on arterial hypertension control: An observational prospective study. *Eur J Med Res.* 2017;22(1). doi:10.1186/s40001-017-0286-5
 40. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, et al. Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics.* 2016;137(3):e20151662. doi:10.1542/peds.2015-1662
 41. Novac O, Mătășaru S, Tătaru S, Felea D, Cosmescu A, Chiosac AA. Assessment of complications of excess weight in school-age children and adolescents. *Rev Med*

- Chir Soc Med Nat Iasi.* 2009;113(3):740-744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191825>. Accessed November 12, 2019.
42. Cintează E, Balgradean M. Hypertension in romanian children and adolescents: a cross-sectional survey. *Maedica (Buchar).* 2013;8(1):5-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023591>. Accessed November 12, 2019.
 43. Chirita-Emandi A, Puiu M, Gafencu M, Pienar C. Arterial hypertension in school-aged children in western Romania. *Cardiol Young.* 2013;23(2):189-196. doi:10.1017/S104795111200087X
 44. Luca AC, Iordache C. Obesity - a risk factor for cardiovascular diseases. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013;117(1):65-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505894>. Accessed November 12, 2019.
 45. Muhamed PK, Olsen MH, Holm JC, Ibsen H, Hvidt KN. Cuff size influences blood pressure measurement in obese children and adolescents. *Dan Med J.* 2016;63(1):1-6.
 46. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. doi:10.1542/peds.2017-1904
 47. Flynn JT, Daniels SR, Hayman LL, et al. Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2014;63(5):1116-1135. doi:10.1161/HYP.0000000000000007
 48. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens.* 2002;20(10):1995-2007. doi:10.1097/00004872-200210000-00019
 49. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887-1920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039
 50. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, Ethnicity, and the Prevalence of Hypertension in School-Aged Children. *Pediatrics.* 2004;113(3 I):475-482. doi:10.1542/peds.113.3.475
 51. Falkner B, Gidding SS, Ramirez-Garnica G, Wiltrout SA, West D, Rappaport EB. The relationship of body mass index and blood pressure in primary care pediatric patients. *J Pediatr.* 2006;148(2):195-200. doi:10.1016/j.jpeds.2005.10.030
 52. Koebnick C, Black MH, Wu J, et al. High blood pressure in overweight and obese youth: Implications for screening. *J Clin Hypertens.* 2013;15(11):793-805. doi:10.1111/jch.12199
 53. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: The NHANES experience 1988-2008. *Hypertension.* 2013;62(2):247-254. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00831
 54. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1307-1317. doi:10.1056/NEJMoa1502821

55. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(7876). doi:10.1136/bmj.e4759
56. Framme J, Dangardt F, Mårild S, Osika W, Währborg P, Friberg P. 24-h systolic blood pressure and heart rate recordings in lean and obese adolescents. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2006;26(4):235-239. doi:10.1111/j.1475-097X.2006.00679.x
57. Török K, Pálfi A, Szelényi Z, Molnár D. Circadian variability of blood pressure in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(6):429-435. doi:10.1016/j.numecd.2007.02.012
58. Westerståhl M, Hedvall Kallerman P, Hagman E, Ek AE, Rössner SM, Marcus C. Nocturnal blood pressure non-dipping is prevalent in severely obese, prepubertal and early pubertal children. *Acta Paediatr*. 2014;103(2):225-230. doi:10.1111/apa.12479
59. Macumber IR, Weiss NS, Halbach SM, Hanevold CD, Flynn JT. The Association of Pediatric Obesity With Nocturnal Non-Dipping on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens*. 2016;29(5):647-652. doi:10.1093/ajh/hpv147
60. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GGS, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1309-1319. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.042
61. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling: From cardiac structure to myocardial mechanics. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(8):538-546. doi:10.2459/JCM.0000000000000261
62. Harada K, Orino T, Takada G. Body mass index can predict left ventricular diastolic filling in asymptomatic obese children. *Pediatr Cardiol*. 2001;22(4):273-278. doi:10.1007/s002460010228
63. Sharpe JA, Naylor LH, Jones TW, et al. Impact of Obesity on Diastolic Function in Subjects ≤ 16 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2006;98(5):691-693. doi:10.1016/j.amjcard.2006.03.052
64. Mehta SK, Richards N, Lorber R, Rosenthal GL. Abdominal obesity, waist circumference, body mass index, and echocardiographic measures in children and adolescents. *Congenit Heart Dis*. 2009;4(5):338-347. doi:10.1111/j.1747-0803.2009.00330.x
65. Dhuper S, Abdullah RA, Weichbrod L, Mahdi E, Cohen HW. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity*. 2011;19(1):128-133. doi:10.1038/oby.2010.134
66. Harris KC, Al Saloos HA, De Souza AM, et al. Biophysical properties of the aorta and left ventricle and exercise capacity in obese children. *Am J Cardiol*. 2012;110(6):897-901. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.019
67. Mangner N, Scheuermann K, Winzer E, et al. Childhood obesity: Impact on cardiac geometry and function. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1198-1205. doi:10.1016/j.jcmg.2014.08.006
68. Ingul CB, Tjonna AE, Stolen TO, Stoylen A, Wisloff U. Impaired cardiac function among obese adolescents: Effect of aerobic interval training. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(9):852-859. doi:10.1001/archpediatrics.2010.158

69. Mahfouz RA, Dewedar A, Abdelmoneim A, Hossien EM. Aortic and pulmonary artery stiffness and cardiac function in children at risk for obesity. *Echocardiography*. 2012;29(8):984-990. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01736.x
70. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875
71. Baroncini LAV, Sylvestre L de C, Pecoits Filho R. Assessment of intima-media thickness in healthy children aged 1 to 15 years. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):327-332. doi:10.5935/abc.20160030
72. Park MH, Skow Á, De Matteis S, et al. Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2015;15(1):161. doi:10.1186/s12887-015-0478-5
73. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvver G. Vascular age is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):8-14. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.880070
74. Ryder JR, Northrop E, Rudser KD, et al. Accelerated Early Vascular Aging Among Adolescents With Obesity and/or Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(10). doi:10.1161/JAHA.119.014891
75. O'Brien E, Parati G, Stergiou G. Ambulatory blood pressure measurement what is the international consensus? *Hypertension*. 2013;62(6):988-994. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02148
76. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American Heart Association task. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
77. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
78. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):922-934. doi:10.1016/j.echo.2008.02.006
79. Warren A, Boyd ML, O'Connell C, Dodds L. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: Frequency, rate of progression and risk factors. *Heart*. 2006;92(10):1496-1500. doi:10.1136/hrt.2005.081539
80. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: Assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1251-1260. doi:10.1016/0735-1097(92)90385-Z
81. Chinali M, Emma F, Esposito C, et al. Left Ventricular Mass Indexing in Infants,

- Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice. *J Pediatr.* 2016;170:193-198. doi:10.1016/j.jpeds.2015.10.085
82. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, et al. Stroke volume and cardiac output in normotensive children and adults: Assessment of relations with body size and impact of overweight. *Circulation.* 1997;95(7):1837-1843. doi:10.1161/01.CIR.95.7.1837
 83. Boston Children's Hospital. BCH Z-Score Calculator. <http://zscore.chboston.org/>. Accessed May 26, 2020.
 84. Lancellotti P, Cosyns B. *The EACVI Echo Handbook*. Oxford University Press; 2016. doi:10.1093/med/9780198713623.001.0001
 85. Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: From Fetus to Adult*. Wiley-Blackwell; 2009. doi:10.1002/9781444306309
 86. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: Reference values and role of body dimensions. *Hypertension.* 2013;62(3):550-556. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01297
 87. Chiesa ST, Charakida M, Georgiopoulos G, et al. Determinants of Intima-Media Thickness in the Young: The ALSPAC Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* December 2019. doi:10.1016/j.jcmg.2019.08.026

Lucrări științifice publicate

1. **Rădulescu CR**, Ghiorghiu IA, Pleșca DA. Prevalence and possible complications of pediatric obesity in Romania: A review of recent literature. *Rom J Pediatr.* 2020;69(1):5-12. doi:10.37897/rjp.2020.1.1

<https://rjp.com.ro/rjp-vol-lxix-nr-1-an-2020/>

2. **Rădulescu CR**, Ghiorghiu IA, Berchimiș A-M, Dăscălașu M, Vlad G, Pleșca DA. Ambulatory blood pressure monitoring greatly improves diagnostic accuracy in excess and normal weight children. *Rom J Pediatr.* 2020;69(2):103-107. doi:10.37897/RJP.2020.2.5

<https://rjp.com.ro/rjp-vol-lxix-nr-2-an-2020/>