

Universitatea de Medicină și Farmacie
„Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

Teză doctorat

EPIDEMIOLOGIA SUPRAPONDERII ȘI OBEZITĂȚII, COMPLICAȚIILE ACESTORA ÎN SPECIAL CELE CARDIOVASCULARE ȘI METABOLICE LA POPULAȚIA ADULTĂ ȘI ACTIVĂ A JUDEȚULUI GORJ

Rezumat

Conducător științific

Profesor Doctor Nicolae Hâncu

Doctorand

Lucreția Pîrcălăboiu

CUPRINS

Lista de abrevieri

iii

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIUL TEMEI ABORDATE	3
I.1. Definiția și clasificarea obezității	3
I.1.1. Definiția obezității	3
I.1.2. Clasificarea obezității	4
I.2. Epidemiologia obezității	5
I.3. Etiopatogeneza obezității	6
I.3.1. Factorii genetici	8

I.3.2. Factorii epigenetici	10
I.3.3. Factorii de mediu	11
I.3.3.1. Alimentația ca factor obezogen	11
I.3.3.2. Sedentarismul	12
I.3.3.3. Stresul	13
I.3.3.4. Deprivarea de somn	13
I.3.3.5. Abandonarea fumatului	13
I.3.3.6. Toxine și virusuri	14
I.3.4. Factorii neuroendocrini	14
I.3.5. Medicamente	15
I.4. Adipocitul	15
I.5. Riscurile obezității. Complicațiile obezității. Comorbidități	17
I.5.1. Obezitatea și excesul de mortalitate	18
I.5.2. Obezitatea și bolile cardiovasculare	19
I.5.3. Riscuri și complicații metabolice - Insulinorezistența, diabetul zaharat tip 2, dislipidemia	21
I.5.4. Sindromul de apnee în somn	23
I.5.5. Obezitatea și cancerul	24
I.6. Diagnosticul obezității	25
I.7. Abordarea în practică a persoanei cu obezitate	25
I.7.1. Evaluarea inițială și stabilirea obiectivelor îngrijirii	26
I.7.2. Principiile managementul clinic al persoanelor cu obezitate/suprapondere	27
I.7.3. Stabilirea obiectivelor terapeutice	28
I.7.4. Terapia obezității	29
CERCETAREA PERSONALĂ	32
II.1. Premisele cercetării	32
Ipoteză	32
Obiective generale	32
Metode: descriere generală	33
II.2. Studiul transversal: evaluarea prevalenței obezității și a comorbidităților acesteia într-un grup neselectat de persoane adulte din județul Gorj	34
II.2.1. Ipoteză, obiective	34
II.2.2. Metoda și analiza populației studiate	34
II.2.3. Rezultate	38
II.2.4. Interpretarea rezultatelor și discuții	58
II.2.5. Concluzii	66
II.3. Studiul longitudinal: evaluarea incidenței diabetului zaharat tip 2 într-un grup de persoane adulte din județul Gorj	68
II.3.1. Ipoteză, obiective	68
II.3.2. Metoda și analiza populației studiate	68
II.3.3. Rezultate	71
II.3.4. Interpretarea rezultatelor și discuții	96
II.3.5. Concluzii	101

II.4. Discuții generale	103
II.5. Importanța cercetării	108
II.6. Concluzii	110
REFERINȚE	112
ANEXA – articolele publicate	121

CUVINTE CHEIE: obezitate, diabet zaharat, prevalență, incidență

INTRODUCERE

Obezitatea a atins cote pandemice, fiind considerată în prezent o problemă majoră de sănătate publică, datorită agresivității și costului. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), supraponderea și obezitatea reprezintă a cincea cauză de mortalitate la nivel mondial, anual 2,8 milioane de decese datorându-se obezității. Adicional, se consideră că 44% din cazurile de diabet, 23% din bolile cardiovasculare și 7-41% dintre cancere pot fi atribuite epidemiei de suprapondere și obezitate. Tot OMS estima că în anul 2008 la nivel global existau 1,5 miliarde de adulți supraponderali sau obezi, iar dintre aceștia 200 milioane bărbați și 300 milioane femei erau obezi. Per ansamblu se poate spune că o persoană din 10 era obeză. Situația este cu atât mai alarmantă, cu cât această epidemie afectează și copii. În anul 2010, OMS estima că 43 milioane copii cu vârsta sub 5 ani erau cu supragreutate, iar aproximativ 10% din din copii de vârstă școlară erau supraponderali sau obezi (120 milioane copii).

Ambientul obezogen a devenit și el epidemic, explicând parțial ”valul” de obezitate. Astfel, consumul alimentar prin restaurantele tip fast-food a crescut de 18 ori față de 1970, porțiile au devenit mai voluminoase (un hamburger tipic a devenit de șase ori mai voluminos în 2003 față de 1957, conținutul său caloric crescând de la 210 la 680 kcal), iar dintre vegetalele consumate de americani, 25% sunt cartofii pai (french fries).

Astfel primate lucrurile și considerând faptul că în România prevalența obezității este doar estimată, prin această teză de doctorat am dorit să clarific o problemă mai puțin abordată legată de prevalența obezității și a patologiei asociate.

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIUL TEMEI ABORDATE

Este structurat în șapte capitole în care sunt detaliate aspectele majore ale epidemiei de obezitate: epidemiologia, etiopatogeneza, riscurile asociate obezității, diagnosticul și abordarea practică a persoanelor cu obezitate.

În mod tradițional, **obezitatea** este definită ca o ”boală caracterizată prin acumulare excesivă de grăsime în corp, într-o proporție care este periculoasă pentru sănătate”. Această definiție aparține unui grup de Experți ai Organizației Mondiale a Sănătății. Comitetul de Experți OMS recomandă pentru cuantificarea creșterii ponderale doi parametrii antropometrici: indicele de masă corporală (IMC) și circumferința abdominală (CA).

Epidemiologia obezității. OMS estimează că până în anul 2015, în țările în curs de dezvoltare vor exista aproximativ 2,3 miliarde de adulți cu supragreutate, dintre care

700 milioane vor și obezi. Date epidemiologice loco-regionale disponibile în România estimează prevalența supragreutății la 30–36 % din populația adultă și a obezității la 20–25 %.

Etiopatogeneza obezității. Obezitatea și suprapondera rezultă din dezechilibrul balanței energetice, cantitatea de energie ingerată fiind mai mare decât cea consumată. Consecința este acumularea țesutului adipos în diferite regiuni ale corpului și alterarea structurii și funcției secretorii a țesutului adipos (hipetrofia și hiperplazia adipocitelor, alterarea secreției de adipokine). În prezent, este unanim acceptat că obezitatea este rezultatul interacțiunii complexe a factorilor genetici, factorilor epigenetici și a factorilor de mediu. Interacțiunea acestor factori, doar parțial cunoscută, determină dezechilibrul balanței energetice, și apariția supraponderii și obezității.

Riscurile obezității. Complicațiile obezității. Comorbidități. Deși mecanismele moleculare care stau la baza apariției acestei boli nu sunt pe deplin clarificate, este o certitudine faptul că excesul ponderal este un factor de risc independent pentru bolile coronariene, accidente vasculare ischemice și diabetul zaharat tip 2 (se vorbește chiar despre o epidemie combinată diabet-obezitate). Acest risc este explicat în mare parte de modificările clinico-biologice care apar în obezitate: creșterea tensiunii arteriale, modificare în sens aterogen a profilului lipidic, insulinorezistență, alterarea sistemului renină-angiotensină RAS, activitate crescută a sistemului nervos simpatic, creșteri ale nivelurilor serice ale markerilor inflamatori (proteina C reactivă, fibrinogen).

Diagnosticul obezității este simplu și se bazează pe examenul clinic. Se va măsura greutatea, înălțimea, circumferința abdominală, și se va calcula IMC. Acești parametrii se pot măsura cu ocazia controalelor medicale periodice, la fiecare consult medical în toate specialitățile, precum și la solicitarea persoanelor interesate în statusul lor ponderal.

Abordarea în practică a persoanei cu obezitate se face conform „triadei îngrijirii” (Hâncu și colaboratorii): screeningul, diagnosticul, evaluarea și stabilirea obiectivelor îngrijirii, managementul clinic al obezității/supraponderii, complicațiilor și comorbidităților (metodele TEME) și optimizarea psihologică și ambientală.

II. CERCETAREA PERSONALĂ

II.1. Premisele cercetării

Ipoteza de lucru

În România obezitatea reprezintă o problemă adeseori neglijată în practica clinică, iar datele epidemiologice referitoare la aceasta sunt puține. Dat fiind faptul că la apariția obezității contribuie numeroși factori (genetici, obiceiurile alimentare, nivelul activității fizice), este de presupus că prevalența obezității variază de la un grup populațional la altul. De asemenea, informațiile referitoare la complicațiile și comorbiditățile asociate obezității în România sunt absente în acest moment.

Obiectivele principale ale acestei cercetări au fost:

- Evaluarea prevalenței obezității la un grup de persoane adulte din județul Gorj

- Evaluarea prevalenței hipertensiunii arteriale, a bolilor cardiovasculare și a diabetului zaharat tip 1 la persoanele cu obezitate comparativ cu cele normoponderale
- Evaluarea incidenței diabetului zaharat tip 2 într-un grup de persoane adulte din județul Gorj

Metode: descriere generală

Pentru realizarea obiectivelor am ales efectuarea a două cercetări independente. Protocoalele acestor cercetări au fost realizate în conformitate cu declarația de la Helsinki și au fost aprobate de Comisia de Etică a Direcției de Sănătate Publică Gorj.

II.2. Studiul transversal: evaluarea prevalenței obezității și a comorbidităților acesteia într-un grup neselectat de persoane adulte din județul Gorj

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost:

- Evaluarea prevalenței obezității la un grup de persoane adulte din județul Gorj
- Evaluarea prevalenței hipertensiunii arteriale, a bolilor cardiovasculare și a diabetului zaharat tip 2 la persoanele cu obezitate comparativ cu cele normoponderale

Metoda și analiza populației studiate

Realizarea obiectivelor s-a făcut printr-un studiu observațional, analitic, transversal. În total, 2200 persoane cu vârsta peste 25 ani, aflate în evidența a 20 medici de familie din județul Gorj și care au fost de acord să participe au fost incluse în acest studiu în perioada noiembrie 2007 – decembrie 2008.

Rezultate

Valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de $25,9 \pm 4,5$ kg/m², iar valoarea medie a circumferinței abdominale $90,1 \pm 12,7$ cm. Ambii parametri au prezentat valori semnificativ mai mari în cazul persoanelor de sex masculin comparativ cu cele de sex feminin. **Prevalența obezității**, definită prin prezența unei IMC ≥ 30 kg/m², la nivelul populației analizate a fost de 19,5% (429 persoane). Un procent semnificativ statistic mai mare de bărbați au prezentat obezitate: 21,2% vs. 18,2%, $p=0,04$. Adicional, 34% dintre persoane au prezentat supraponderie. Prevalența supraponderiei și obezității a fost mai redusă în cazul persoanelor cu vârsta <40 ani (18% dintre pacienți aveau supraponderie, iar 8,1% obezitate) și a crescut cu vârsta: prevalența supraponderiei a fost de 35,6% în cazul persoanelor cu vârsta ≥ 60 ani, iar cea a obezității a fost 21,8% în cazul persoanelor cu vârsta ≥ 60 ani. Prevalența obezității abdominale a fost de 58,6% (1290 pacienți), cu o prevalență semnificativ mai mare la femei comparativ cu bărbații (67,2% vs. 47,8%, $p < 0,001$). Am analizat caracteristicile clinico-metabolice și antecedentele personale în raport cu categoria de IMC. Persoanele cu supraponderie și obezitate erau mai vârstnice comparativ cu cele normoponderale (52 ani vs. 46,4 ani, $p < 0,001$) Din analiza antecedentelor personale declarate reiese că:

- Prevalența diabetului zaharat a fost semnificativ mai mare la persoanele cu obezitate (20%) comparativ cu cele cu suprapondere (6,6%) și normoponderale (1,7%) ($p < 0,001$)
- Prevalența HTA la a crescut în paralel cu valoarea IMC, de la 26,7% la persoanele normoponderale, la 49,7% în cazul persoanelor supraponderale și 57,6% în cazul persoanelor obeze ($p < 0,001$).
- 31,2% din persoanele obeze aveau o boală cardiovasculară, definită ca infarct miocardic, angină pectorală sau accident vascular cerebral în antecedente. Prevalența bolilor cardiovasculare a prezentat o tendință de scădere o dată cu reducerea IMC: 19,5% dintre persoanele cu suprapondere și 12,3% dintre persoanele normoponderale au prezentat un istoric pozitiv de boli cardiovasculare ($p < 0,001$). Aceeași tendință s-a păstrat și în cazul analizei pe sexe.
- Similar hipertensiunii arteriale și diabetului zaharat, prevalența hipercolesterolemiei a crescut de la 25,9% în cazul persoanelor normoponderale la 42,4% în cazul persoanelor obeze ($p < 0,001$). De asemenea, prevalența hipertrigliceridemiei a înregistrat o tendință similară: 23,4% în cazul persoanelor normoponderale, 34,7% în cazul persoanelor obeze ($p < 0,001$).
- Valorile medii sau mediane ale glicemiei, profilului lipidic, tensiunii arteriale sistolice și diastolice, precum și riscul cardiovascular au fost semnificativ statistica mai mari în cazul persoanelor obeze comparativ cu cele normoponderale.

Regresia logistică a fost utilizată pentru evaluarea asocierii între valoarea indicelui de masă corporală (sau circumferința abdominală), și prezența HTA, a bolilor cardiovasculare și a diabetului zaharat tip 2 pe de altă parte. Valoarea Odds Ratio este redată în tabelul de mai jos.

Valorile odds ratio (95% IC) cu IMC ca variabilă independentă

Caracteristici (variabile dependente)	OR	95% IC
DZ tip 2	1,27	1,21 – 1,34
HTA	1,15	1,12 – 1,17
BCV	1,11	1,08 – 1,14

OR - odds ratio; IC – interval de confidență; BCV – boli cardiovasculare; HTA – hipertensiune arterială

Valorile odds ratio (95% IC) cu CA ca variabilă independentă

Caracteristici	OR	95% IC
DZ tip 2	1,06	1,04 – 1,07
HTA	1,07	1,06 – 1,08
BCV	1,04	1,03 – 1,05

OR - odds ratio; IC – interval de confidență; BCV – boli cardiovasculare; HTA – hipertensiune arterială; CA – circumferință abdominală

Concluzii

La nivelul lotului studiat am înregistrat o prevalență crescută a obezității definite prin prezența unui $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (19,5%). S-a observat o tendință de creștere a prevalenței obezității în paralel cu vârsta participanților. Prevalența co-morbidităților a crescut în paralel cu indicii de masă corporală, fiind semnificativ mai mare la persoanele cu obezitate comparativ cu cele normoponderale. Un comportament similar am înregistrat și în cazul factorilor de risc cardiovascular convenționali (glicemie, colesterol total, LDL colesterol, trigliceride, tensiunea arterială sistolică și diastolică).

În urma regresiei logistice am demonstrat că riscul prezenței comorbidităților variază în raport cu valoarea IMC și a circumferinței abdominale. Astfel, creșterea valorii IMC cu 1 kg/m^2 s-a asociat cu o creștere : cu 27% a riscului de diabet zaharat, cu 11% a riscului de BCV și cu 15% a riscului de HTA. Creșterea circumferinței abdominale cu 1 cm s-a asociat cu o creștere a riscului de diabet zaharat cu 6%, a riscului de BCV cu 4% și a riscului de HTA cu 7%.

II.3. Studiul longitudinal: evaluarea incidenței diabetului zaharat tip 2 într-un grup de persoane adulte din județul Gorj

Obiectivul principal al acestui de al doilea studiu au fost evaluarea incidenței diabetului zaharat tip 2. De asemenea a fost evaluat riscul de apariție a diabetului zaharat în raport cu valoarea IMC la includerea în studiu.

Metoda și analiza populației studiate

Realizarea obiectivelor s-a făcut printr-un studiu observațional, analitic, prospectiv cu o durată de urmărire de 5 ani, pe un grup de persoane cu supraponderă și obezitate. Studiul a cuprins un număr de 332 de persoane, cu supraponderă și obezitate fără diabet zaharat. Acești pacienți au fost incluși în studiu între 1998 și 1999. După 5 ani, între 2003-2004, pacienții au fost reevaluați în ceea ce privește incidența diabetului.

Rezultate

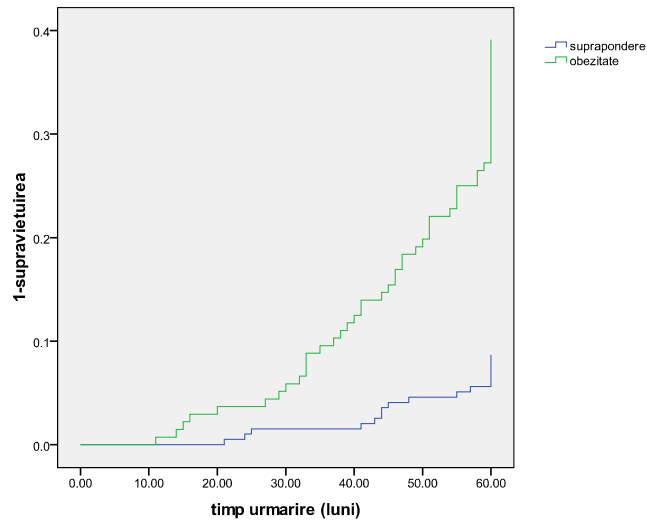
Vârsta medie la includerea în studiu a fost de $46,8 \pm 8,9$ ani, cu un minim de 25 ani și un maxim de 60 ani. Au fost incluși în analiză 140 bărbați (42,2%) și 192 femei (57,8%). Glicemia bazală a persoanelor a fost de $99,8 \pm 9,1 \text{ mg/dl}$, iar valoarea medie a indicelui de masă corporală $30,2 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$.

Prevalența obezității abdominale la includerea în studiu a fost de 79,2% (263 persoane). Nu s-au observat diferențe semnificative statistic între persoanele cu și fără obezitate abdominală în ceea ce privește glicemia bazală la includerea în studiu ($p > 0,05$). Prevalența obezității definite prin valoarea IMC ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) la includerea în studiu a fost de 41%.

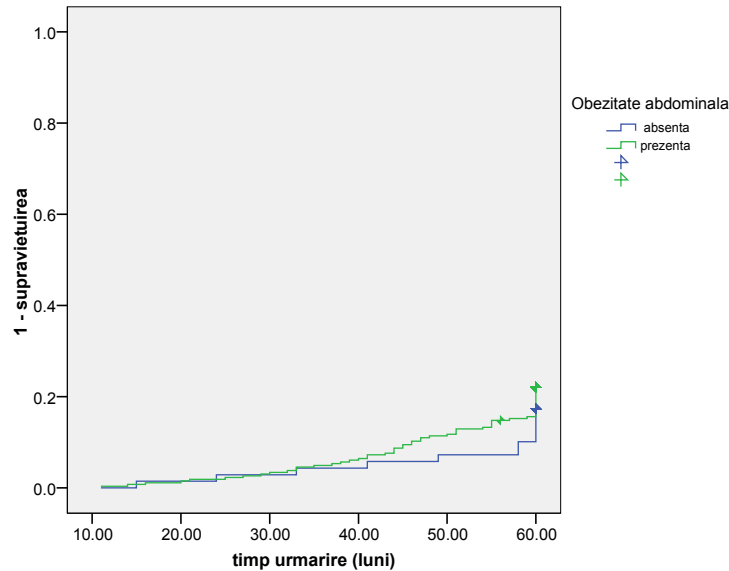
Intervalul de timp mediu scurs de la includerea în cercetare și până la diagnosticul diabetului zaharat tip 2 a fost de $46,5 \pm 14,1$ luni, cu un minim de 11 luni și un maxim de 60 luni. Intervalul scurs de la includerea în cercetare și până la diagnosticul diabetului zaharat tip 2 în cazul celor cu supraponderă a fost de $47,5 \pm 13,6$ luni, iar în cazul celor cu obezitate a fost de $46,1 \pm 14,4$ luni. Diferența între cele două intervale medii nu a fost semnificativă statistic ($p=0,74$). Cu ajutorul regresiei Cox și a curbelor de supraviețuire a

fost evaluat riscul de apariție al diabetului în raport cu prezența/absența obezității la evaluarea inițială. În cele două figuri și tabelul de mai jos sunt redate rezultatele acestei regresii.

Riscul de apariție a diabetului zaharat tip 2 comparativ la persoanele cu suprapondere și cu obezitate definită prin IMC la evaluarea inițială



Riscul de apariție a diabetului zaharat tip 2 comparativ la persoanele cu și fără obezitate abdominală la evaluarea inițială



Rata hazardului de apariție a diabetului zaharat tip 2 în raport cu IMC-ul inițial, circumferința abdominală, cu prezența obezității la includerea în cercetare și cu vârsta persoanelor

Parametrii	HR	p	95%IC
IMC inițial (kg/m ²)	1,21	<0,001	1,14-1,27
IMC inițial ≥ 30 kg/m ²	4,61	<0,001	2,58-8,19
CA inițială (cm)	1,00	0,77	0,98-1,03
Obezitatea abdominală	1,54	0,24	0,75-3,13

HR – rata hazardului; IC – interval de confidență; IMC – indice de masă corporală; CA – circumferința abdominală

Concluzii

Incidența cumulativă a diabetului zaharat tip 2 în cursul celor 5 ani de urmărire a fost de 21,1%, cu o incidență medie anuală de 3,61%. De asemenea, am demonstrat că independent de vârstă, sex, prezența la includerea în studiu a glicemiei bazale modificate, scăderii toleranței la glucoză sau a ambelor, riscul de apariție a diabetului zaharat tip 2 a fost de 4,6 ori mai mare la persoanele cu un IMC ≥ 30 kg/m² la includerea în studiu comparativ cu cele cu supraponderie la includerea în analiză și că riscul de apariție a diabetului zaharat tip 2 a crescut cu 21% pentru fiecare creștere a IMC-ului cu 1 kg/m². Deși în mod tradițional obezitatea abdominală cuantificată prin circumferința abdominală este considerată factor de risc pentru apariția diabetului zaharat, în studiul realizat în cadrul tezei de doctorat nu am evidențiat prezența unei asocieri semnificative statistic între circumferința abdominală sau obezitatea abdominală la includerea în studiu și riscul de diabet zaharat tip 2.

Concluzii generale și importanța cercetării

Cele două studii efectuate în cadrul cercetării personale aduc câteva date noi referitoare la epidemiologia bolilor metabolice populaționale (obezitate, hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom metabolic), și la caracteristicile factorilor de risc cardiometabolic în cadrul populației generale a județului Gorj, date care până în prezent lipseau. Probabil că cel mai îngrijorător aspect din punct de vedere al impactului epidemiologic este reprezentat de prevalența extrem de crescută a obezității abdominale, care în studiul nostru efectuat pe populația generală a fost prezentă la 67,2% din femei și 47,8% din bărbați. Un semnal de alarmă este tras și de faptul că un sfert dintre persoanele incluse prezintă obezitate definită ca IMC ≥ 30 kg/m², și că în cazul acestor persoane prevalența co-morbidităților (HTA, BCV, DZ) precum și nivelul de exprimare al factorilor de risc cardiovascular este superioară celei înregistrate în rândul persoanelor normoponderale.

CURRICULUM VITAE

Date personale

Nume: **PIRCALABOIU**
Prenume: **LUCRETIA**
Data nașterii: **10 Noiembrie 1953**
Cetățenie: **Română**

Studii:

Din Nov 2007 Doctorand, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
2006 Master in managementul sistemului de sanatate Universitatea din București
2003- 2005 Rezidențiat diabet, Centrul de Diabet Cluj, Spitalul Județean De Urgență Cluj
1987 – 1990 Rezidențiat Endocrinologie, Institutul de Endocrinologie C. I. Parhon București
1982 – 1985 Rezidențiat Medicină Internă, Spital Județean Timișoara
1972 – 1978 Institutul de Medicină și Farmacie din Cluj-Napoca, Facultatea de Medicină Generală
1968 –1969 Liceul “Ecaterina Teodoroiu” Târgu-Jiu, județul Gorj

Activitatea profesională:

Din 2005 Medic primar Endocrinologie, medic specialist Diabet zaharat, Nutriție, Boli Metabolice, compartimentul de diabet zaharat din cadrul secției de Endocrinologie a Spitalului Județean De Urgență Târgu Jiu, județul Gorj; Coordonator judetean al Programului National de Diabet Zaharat
1990 – 2005 Medic primar Endocrinologie, medic specialist Medicină Internă Spitalul Județean De Urgență Târgu Jiu, județul Gorj
1991 – 1996 Medic specialist Endocrinologie, medic specialist Medicină Internă, Spitalul Județean De Urgență Târgu Jiu, județul Gorj
1987 – 1990 Medic rezident Endocrinologie, Institutul de Endocrinologie C. I. Parhon București
1985 – 1987 Medic specialist Medicină Internă, Spitalul Județean De Urgență Târgu Jiu, județul Gorj
1982 – 1985 Medic rezident Internă, Spital Județean Timișoara
1978 – 1982 Medic stagiar Spitalul Judetean Tg-Jiu

Membru al asociațiilor profesionale:

Asociația Europeană pentru studiul Diabetului (EASD)
Societatea Română de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice

Federația Română de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice
Asociația Română pentru Studiul Obezității

Limbi străine cunoscute: Franceza

Activitatea științifică

Articole publicate in extenso în reviste indexate în baze de date internaționale:

1. **Pîrcălăboiu L.** Prevalence of Obesity and its Relationship with the Presence of Type 2 Diabetes. Applied Medical Informatics 2011;28(2):47-51
2. **Pîrcălăboiu L.** Prevalence of Metabolic Syndrome in an Adult Population from Târgu Jiu. Applied Medical Informatics 2010;27(3):23-28
3. **Pîrcălăboiu L,** Popa S, Puiu I, Dinu RI, Dinu F, Moța M. The metabolic syndrome--new and old data. Rom J Intern Med 2010;48(2):193-203

Cursuri postuniversitare urmate

Curs internațional postuniversitar ‘‘Endocrinologie clinică’’, 03-06 Oct 2001, București
Diabet Zaharat tip 2 – abordare practică, 2000, Craiova
Rolul medicilor de familie în îngrijirea diabetului, 19 Mai 1999, Cluj-Napoca
Actualități în Profilaxia și Tratamentul Diabetului Zaharat, 1989, București

Participări la manifestări științifice

Peste 20 congrese naționale și internaționale

**„Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy
Cluj Napoca**

PhD THESIS

**EPIDEMIOLOGY OF OVERWEIGHT AND OBESITY, AND
THEIR COMPLICATIONS, ESPECIALLY CARDIOVASCULAR
AND METABOLIC COMPLICATIONS IN ADULT AND ACTIVE
POPULATION FROM GORJ COUNTY**

Abstract

**Scientific Coordinator
Professor Doctor Nicolae Hâncu**

**PhD student
Lucreția Pîrcălăboiu**

TABLE OF CONTENTS

List of abbreviations iii

INTRODUCTION	1
CURRENT KNOWLEDGE STATUS	3
I.1. Definition and Classification of Obesity	3
I.1.1. Definition of Obesity	3
I.1.2. Classification of Obesity	4
I.2. Epidemiology of Obesity	5
I.3. Etiopathogenesis of Obesity	6

I.3.1. Genetic Factors	8
I.3.2. Epigenetic Factors	10
I.3.3. Environmental Factors	11
I.3.3.1. Nutrition as Obezogenic Factor	11
I.3.3.2. Sedentarysm	12
I.3.3.3. Stress	13
I.3.3.4. Sleep Deprivation	13
I.3.3.5. Smoke Cessation	13
I.3.3.6. Toxins and Viruses	14
I.3.4. Neuroendocrine Factors	14
I.3.5. Drugs	15
I.4. Adipocyte	15
I.5. Risks Associated with Obesity. Obesity’s Complications. Comorbidities	17
I.5.1. Obesity and Excess of Mortality	18
I.5.2. Obesity and Cardiovascular Diseases	19
I.5.3. Metabolic Complications – Insulin Resistence, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia	21
I.5.4. Sleep Apnea Syndrome	23
I.5.5. Obesity and Cancer	24
I.6. Diagnose of Obesity	25
I.7. Practical Approach of Obese Personne	25
I.7.1. Initial Evaluation and Goals of Therapy	26
I.7.2. Bases of Clinical Management of Personnes with Overweight/Obesity	27
I.7.3. Establishing Goals of Therapy	28
I.7.4. Treatment of Obesity	29
PERSONAL RESEARCHES	32
II.1. Background	32
Hypothesis	32
General Objectives	32
General Description of the Research Methods	33
II.2. Cross sectional study: assessing the prevalence of obesity and its comorbidities in an unselected group of adults in Gorj county	34
II.2.1. Hypothesis, Objectives	34
II.2.2. Patients and Methods	34
II.2.3. Results	38
II.2.4. Discussions	58
II.2.5. Conclusions	66
II.3. Longitudinal study: assessing the incidence of type 2 diabetes mellitus in a group of adults in Gorj county	68
II.3.1. Hypothesis, Objectives	68
II.3.2. Patients and Methods	68
II.3.3. Results	71
II.3.4. Discussions	96

II.3.5. Conclusions	101
II.4. Discussion	103
II.5. The importance of the research	108
II.6. Conclusions	110
REFERENCES	112
ANNEX – Articles Published	121

KEY WORDS: *obesity, diabetes, prevalence, incidence*

INTRODUCTION

Obesity is considered nowadays a major public health issue, having reached the dimensions of a pandemic, of high aggressiveness and cost. According to the data provided by the World Health Organization (WHO), overweight and obesity are the fifth cause of mortality worldwide, with 2.8 million deaths due to obesity recorded every year. In addition, it is considered that 44% of the cases of diabetes mellitus, 23% of the cardiovascular conditions and 7-41% of cancers may well be attributed to the overweight and obesity epidemics. Another WHO estimation stated that in 2008 there were around the globe 1.5 billion overweight or obese, of whom 200 million men and 300 million women were already obese. On the whole, it may be safely said that one person in ten was obese. The situation is even more alarming since it affects children as well. In 2010, WHO estimated that 43 million children under the age of 5 were overweight, while around 10% of school-aged children were either overweight or obese (120 million children).

The obesogenic environment has also reached epidemic proportions, partially explaining this obesity “wave”. For instance, the food consumption in fast-food restaurants has increased 18-fold since 1970, the servings have become larger (a typical hamburger is six times larger in 2003 than it was in 1957, with a calory intake increased from 210 to 680 kcal), while French fries are the favourite vegetable product in the American diet in up to 25% of cases.

In this setting and considering that the Romanian prevalence of obesity is only estimated, I have designed this doctoral thesis in order to shed some light on a less clear problem on the prevalence of obesity and associated conditions.

I. CURRENT KNOWLEDGE STATUS

This part is structured into seven chapters describing the main aspects of the obesity epidemics: epidemiology, etiopathogenesis, obesity-related risks, diagnosis and practical approach of obese patients.

Traditionally, **obesity** is defined as „a condition characterized by excessive accumulation of fat in the body, in a harmful proportion for human health”. This definition was issued by a group of experts of the World Health Organization (WHO); the WHO expert committee recommends two parameters for the quantification of weight gain: the body mass index (BMI) and abdominal circumference (AC).

Obesity epidemiology. WHO estimated that until the year 2015, the developing countries would hold approximately 2.3 billion overweight adults, 700 million of whom

will actually be obese. The situation is even more alarming since it affects children as well. The regional data available in Romania estimate the prevalence of overweight and obesity to 30–36 % and 20–25 % of the general population, respectively.

Obesity etiopathogenesis. Obesity and overweight result from an altered energy balance, with a higher energy intake than expenditure. The natural consequence is accumulation in various regions of the body of fat tissue with altered structure and secretory function (hypertrophy and hyperplasia of adipocytes, altered adipokine secretion). At present, obesity is generally considered to be the result of complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors. This only partially understood interaction leads to energetic imbalance and consequently overweight and obesity.

Obesity risks. Complications of obesity. Comorbidities. Although the molecular mechanisms initiating this condition are not completely elucidated, it is a fact that weight excess is an independent risk factor for coronary disease, ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus (the term “combined epidemics of diabetes and obesity” has almost been coined). This risk is largely explained by the clinical and biological alterations occurring in obesity: increased blood pressure, atherogenic changes of the lipid profile, insulin-resistance, alterations of the renin-angiotensin system (RAS), increased levels of inflammatory markers (C reactive protein, fibrinogen).

The diagnosis of obesity is easily reached, based on physical examination. Weight, height, abdominal circumference should be measured and the BMI calculated. These parameters can be assessed upon each regular visit to any medical specialist, as well as upon demand of patients interested in their weight status.

The practical approach of an obese person involves the “care triad” (Hâncu and colab): screening – diagnosis - assessment and requires also to establish the objectives for care, clinical management of obesity/overweight, of complications and comorbidities (the TEME methods) and the psychological and environmental optimization.

II. PERSONAL RESEARCH

II.1. Background

Work hypothesis

In Romania, obesity is a problem frequently neglected in clinical practice and the epidemiology data concerning it are scarce. Considering the numerous factors involved in the establishment of obesity (genetic, dietary habits, physical activity), it follows that the prevalence of obesity varies between population groups. In addition, there is no information concerning obesity-related complications and comorbidities in Romania, at the moment.

The main objectives of research were:

- Assessing the prevalence of obesity in a group of adults in Gorj county;
- Assessing the prevalence of arterial hypertension, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese persons as compared with normal weight persons;
- Assessing the incidence of type 2 diabetes mellitus in a group of adults in Gorj county.

Methods: general description

In order to achieve the above objective, we chose to perform two independent studies. The research protocols have been designed to observe the Helsinki declaration and were approved by the Ethics committee of the Gorj county Public Health Authority.

II.2. Cross sectional study: assessing the prevalence of obesity and its comorbidities in an unselected group of adults in Gorj county

The main objectives of this study were:

- Assessing the prevalence of obesity in a group of adults in Gorj county;
- Assessing the prevalence of arterial hypertension, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus in obese as compared with normal weight persons.

Methods and population analysis

In order to reach our objectives, we performed an observational analytic cross-sectional study. A total of 2,200 persons over the age of 25, registered with 20 family physicians in Gorj county, agreed to participate and were included in this study between November 2007 – December 2008.

Results

The mean value of the body mass index was 25.9 ± 4.5 kg/m² and the mean value of the abdominal circumference was 90.1 ± 12.7 cm. Both parameters had significantly higher values in males than in females. **The prevalence of obesity**, defined by a BMI ≥ 30 kg/m², was 19.5% (429 persons) in the study population. A statistically significant proportion of men were obese: 21.2% vs. 18.2% women, $p=0.04$. In addition, 34% of cases were overweight. The prevalence of overweight and obesity was lower in persons under the age of 40 (18% of cases were overweight and 8.1% obese) and increased with age: 35.6% overweight prevalence and 21.8% obesity prevalence in subjects ≥ 60 years old. We analyzed the clinical and metabolic characteristics and personal history for each BMI category. Overweight and obese persons were older than those with normal weight (52 years vs. 46.4 years, $p<0.001$)

The personal history analysis yielded the following results:

- The prevalence of diabetes mellitus was significantly higher in obese (20%) as compared with overweight (6.6%) and normal weight persons (1.7%) ($p<0.001$);
- The prevalence of high blood pressure increased alongside the BMI values, from 26.7% in normal weight cases to 49.7% in overweight and 57.6% in obese subjects ($p<0.001$);
- 31.2% of the obese cases had at least one cardiovascular condition, namely past history of myocardial infarction, pectoral angina or vascular stroke. The prevalence of cardiovascular diseases decreased alongside the decrease in BMI: 19.5% of overweight and 12.3% of normal weight persons had positive history of cardiovascular disease ($p<0.001$). The same tendency for increase was observed when analyzing according to gender.
- Similar to high blood pressure and diabetes mellitus, the prevalence of hypercholesterolemia increased from 25.9% in normal weight cases to 42.4% in obese subjects ($p<0.001$). Moreover, the prevalence of hypertriglyceridemia had

a similar tendency: from 23.4% in normal weight to 34.7% in obese persons ($p < 0.001$).

- The mean and median values of glycemia, lipid profile, systolic and diastolic pressure, as well as the cardiovascular risk were significantly higher in obese as compared to normal weight persons.

Logistic regression was used for the assessment of **correlation between the body mass index (or abdominal circumference) and the presence of high blood pressure, cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus**. The Odds Ratio values are displayed in the table below.

The odds ratio values (95% CI) with BMI as independent variable

Characteristics (dependent variables)	OR	95% CI
Type 2 DM	1.27	1.21 – 1.34
HBP	1.15	1.12 – 1,17
CVD	1.11	1.08 – 1.14

OR - odds ratio; CI – confidence interval; CVD – cardiovascular disease; HBP – high blood pressure.

Non-adjusted OR values (95% CI) with AC as independent variable

Characteristics	OR	95% CI
Type 2 DM	1.06	1.04 – 1.07
HBP	1.07	1.06 – 1.08
CVD	1.04	1.03 – 1.05

OR - odds ratio; CI – confidence interval; CVD – cardiovascular disease; HBP – high blood pressure; AC – abdominal circumference.

Conclusions

We recorded a high prevalence of obesity (defined as $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) in our study group (19.5%). The prevalence of obesity tended to increase alongside the increase in age. The prevalence of comorbidities increased alongside the body mass index, being significantly higher in obese as compared to normal weight subjects. The conventional cardiovascular risk factors had a similar behaviour (glycemia, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, systolic and diastolic arterial pressure).

We proved using logistic regression that the risk of comorbidities varies according to BMI and AC values. Namely, the 1 kg/m^2 increase in BMI associated with: a 27% increase in diabetes risk, a 11% increase in CVD risk and a 15% increase in HBP risk. A 1 cm increase in AC was associated with a 6% increase in DM risk, a 4% increase in CVD risk and a 7% increase in HBP risk.

II.3. Longitudinal study: assessing the incidence of type 2 diabetes mellitus in a group of adults in Gorj county

The main objective of this study was assessing the incidence of type 2 diabetes mellitus. In addition, we assessed the risk of occurrence of diabetes according to BMI values at inclusion.

Methods and population analysis

In order to reach our objectives, we performed an observational analytic prospective study on a group of subjects with overweight and obesity over a period of 5 years. The study group included 332 subjects with either overweight or obesity but without diabetes mellitus. The subjects were included in the study between 1998 and 1999. They were reassessed for diabetes occurrence after 5 years, between 2003-2004.

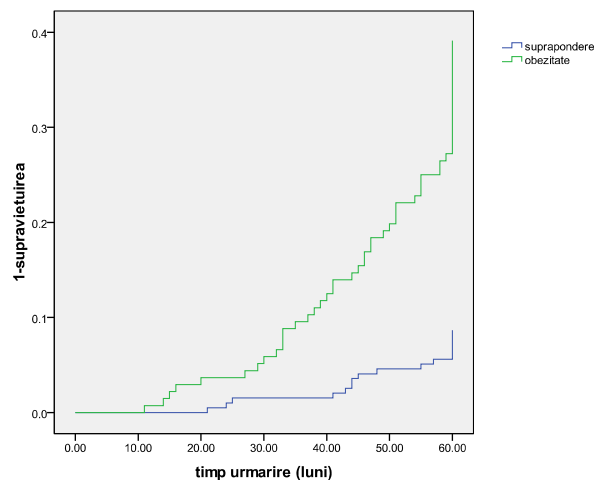
Results

The mean age on inclusion was 46.8 ± 8.9 years, ranging between 25 and 60 years. We included 140 men (42.2%) and 192 women (57.8%) in the study. Baseline glycemia was 99.8 ± 9.1 mg/dl and the mean BMI value was 30.2 ± 3.9 kg/m².

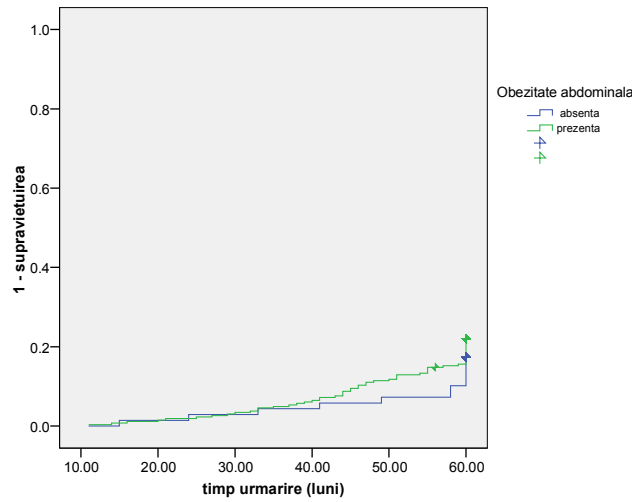
The prevalence of abdominal obesity on inclusion was 79.2% (263 persons). There were no statistically significant differences between subjects with or without abdominal obesity in what concerns baseline glycemia on inclusion ($p > 0.05$). The prevalence of obesity defined as $BMI \geq 30$ kg/m² on inclusion was 41%.

The interval of time elapsed between inclusion and the moment of diabetes diagnosis was 46.5 ± 14.1 months, ranging between 11 and 60 months. In the overweight group we recorded a 47.5 ± 13.6 month interval between inclusion and diabetes diagnosis, while in the obesity group, the interval reached 46.1 ± 14.4 months. The difference between the two mean intervals was not statistically significant ($p = 0.74$). Using Cox regression and survival curves we assessed the risk for diabetes occurrence in relation to the presence/absence of obesity at the initial evaluation. The two following figures and tables display the results of this regression.

Risk of occurrence of type 2 diabetes in overweight as compared with obese persons



Risk of occurrence of type 2 diabetes mellitus in subjects with abdominal obesity as compared with those without it at the initial evaluation.



The hazard ratio of occurrence of type 2 diabetes mellitus function of initial BMI, abdominal circumference, obesity at inclusion and age, risk-adjusted model.

Parameters	HR	p	95% CI
Initial BMI (kg/m ²)	1.21	<0.001	1.14-1.27
Initial BMI ≥ 30 kg/m ²	4.61	<0.001	2.58-8.19
Initial AC (cm)	1.00	0.77	0.98–1.03
Abdominal obesity	1.54	0.24	0.75-3.13

HR – hazard ratio; CI – confidence interval; BMI – body mass index; AC – abdominal circumference.

Conclusions

The cumulative incidence of type 2 diabetes mellitus during the 5 years of study was 21.1%, with a mean annual incidence of 3.61%. We also proved that regardless of age, sex, altered glycaemia upon inclusion, decreased glucose tolerance or both, the risk of diabetes occurrence was 4.6-fold higher in patients with BMI ≥ 30 kg/m² upon inclusion as compared with overweight patients; furthermore, the type 2 diabetes occurrence risk increased with 21% for each 1 kg/m² increase in BMI. Although traditionally, abdominal obesity quantified using the abdominal circumference is considered a risk factor for the occurrence of diabetes mellitus, in our study we did not find a significant association between the abdominal circumference or abdominal obesity on inclusion and the type 2 diabetes occurrence risk.

General conclusions and research relevance

The two studies performed during our personal research offer some novel data on the epidemiology of population metabolic diseases (obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome) and on the characteristics of cardiometabolic risk factors in the general population of Gorj county, data unavailable until now. Undoubtedly, the most alarming aspect from the epidemiologic point of view is the extremely high

prevalence of abdominal obesity, found in our study in 67.2% of women and in 47.8% of men. Furthermore, more concern should be raised since a quarter of the subjects included in the study had obesity (defined as BMI \geq 30 kg/m²) and also a higher incidence of cardiovascular risk factors than normal weight individuals.

CURRICULUM VITAE

Personal Informations:

Last Name: **PIRCALABOIU**
Name: **LUCRETIA**
Date of Birth: **10 November 1953**
Citizenship: **Romanian**

Education

Since Nov 2007 PhD student, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy
Cluj-Napoca
2006 Master degree in Management of Health System, University of
Bucharest
2003- 2005 Resident in Diabetes, Nutrition, Metabolic diseases, Diabetes
Center, Cluj-Napoca
1987 – 1990 Resident in Endocrinology, C. I. Parhon Institute of Endocrinology
Bucharest
1982 – 1985 Resident in Internal Medicine, County Hospital Timișoara
1972 – 1978 Institute of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Faculty of General
Medicine
1968 –1969 “Ecaterina Teodoroiu” Highschool Târgu-Jiu, Gorj County

Professional Experience and Current Positions:

Since 2005 Senior physician Endocrinology, specialist physician Diabetes,
Nutrition, Metabolic diseases, Diabetes Department, Emergency
County Hospital Târgu Jiu, Gorj County; County Coordinator of
Diabetes National Program
1990 – 2005 Senior physician Endocrinology, specialist physician Internal
Medicine, Emergency County Hospital Târgu Jiu, Gorj County
1991 – 1996 Specialist physician Endocrinology, specialist physician Internal
Medicine, Emergency County Hospital Târgu Jiu, Gorj County
1987 – 1990 Resident physician Endocrinology C. I. Parhon Institute of
Endocrinology Bucharest
1985 – 1987 Specialist physician Internal Medicine, Emergency County Hospital
Târgu Jiu, Gorj County

1982 – 1985 Resident physician Internal Medicine, Emergency County Hospital
Timișoara
1978 – 1982 Intern County Hospital Târgu Jiu, Gorj County

Membru al asociațiilor profesionale:

European Association for the study of Diabetes (EASD)
Romanian Society of Diabetes, Nutrition, Metabolic Diseases
Romanian Federation of Diabetes, Nutrition, Metabolic Diseases
Romanian Association for the Study of Obesity

Foreign Languages: French

Scientific Activity

Scientific papers published in journals indexed in international databases

1. **Pîrcălăboiu L.** Prevalence of Obesity and its Relationship with the Presence of Type 2 Diabetes. Applied Medical Informatics 2011;28(2):47-51
2. **Pîrcălăboiu L.** Prevalence of Metabolic Syndrome in an Adult Population from Târgu Jiu. Applied Medical Informatics 2010;27(3):23-28
3. **Pîrcălăboiu L,** Popa S, Puiu I, Dinu RI, Dinu F, Moța M. The metabolic syndrome--new and old data. Rom J Intern Med 2010;48(2):193-203

Postgraduate Training:

International Postgraduate Course ‘Clinical Endocrinology’, 03-06 Oct 2001, Bucharest
Diabet Zaharat tip 2 – abordare practică, 2000, Craiova
Rolul medicilor de familie în îngrijirea diabetului, 19 Mai 1999, Cluj-Napoca
Actualități în Profilaxia și Tratamentul Diabetului Zaharat, 1989, București

Participation at Scientific Meetings:

Over 20 **National and International** Congresses, Symposia and Round Tables