

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA**

Rezumatul tezei de doctorat

**RISCU DEZVOLTĂRII SINDROMULUI METABOLIC LA
COPILUL OBEZ**

Doctorand: Adriana Pop

Conducător științific: Prof. Dr. Paula Grigorescu-Sido

2011

Cuprins

Introducere.....	3
Partea I: Sinteză bibliografică	
Capitolul I: Istoric, definiție.....	7
Capitolul II: Epidemiologie.....	10
Capitolul III: Etiopatogeneză.....	12
Capitolul IV: Diagnostic pozitiv.....	34
Capitolul V: Tratament.....	39
Partea a II-a: Cercetări personale	
Capitolul I: Dislipidemia la copiii obezi.....	44
I.1 Introducere.....	44
I.2 Obiective.....	44
I.3 Material și metode.....	44
I.4 Rezultate.....	46
I.5 Discuții.....	49
I.6 Concluzii.....	52
Capitolul II: Tulburări de glicoreglare la copiii obezi.....	53
II.1 Introducere.....	53
II.2 Obiective.....	53
II.3 Material și metode.....	53
II.4 Rezultate.....	56
II.5 Discuții.....	65
II.6 Concluzii.....	69
Capitolul III: HTA la copiii obezi.....	70
III.1 Introducere.....	70
III.2 Obiective.....	70
III.3 Material și metode.....	70
III.4 Rezultate.....	71
III.5 Discuții.....	73
III.6 Concluzii.....	74

Capitol IV: Alte elemente ale sindromului metabolic la copiii obezi.....	75
IV.1 Steatoza hepatică în sindromul metabolic.....	75
IV.1.1 Introducere.....	75
IV.1.2 Obiective.....	76
IV.1.3 Material și metode.....	76
IV.1.4 Rezultate.....	77
IV.1.5 Discuții.....	82
IV.1.6 Concluzii.....	85
IV.2 Acidul uric în sindromul metabolic	86
IV.2.1 Introducere.....	86
IV.2.2 Obiective.....	86
IV.2.3 Material și metode.....	86
IV.2.4 Rezultate.....	87
IV.2.5 Discuții.....	90
IV.2.6 Concluzii.....	91
IV.3 Modificări endocrine în sindromul metabolic.....	92
IV.3.1 Glanda corticosuprarenală: secreția de cortizol.....	92
IV.3.1.1 Introducere.....	92
IV.3.1.2 Obiective.....	92
IV.3.1.3 Material și metode.....	92
IV.3.1.4 Rezultate.....	94
IV.3.1.5 Discuții.....	97
IV.3.1.6 Concluzii.....	97
IV.3.2 Axa endocrină a creșterii.....	98
IV.3.2.1 Introducere.....	98
IV.3.2.2 Obiective.....	98
IV.3.2.3 Material și metode.....	98
IV.3.2.4 Rezultate.....	100
IV.3.2.5 Discuții.....	101
IV.3.2.6 Concluzii.....	102
Capitolul V: Polimorfismul Pro12Ala a genei PPAR γ 2 la copiii obezi.....	103
V.1 Introducere.....	103
V.2 Obiective.....	103
V.3 Material și metode.....	104
V.4 Rezultate.....	106
V.5 Discuții.....	108
V.6 Concluzii.....	110
Capitolul VI: Sindromul metabolic la copiii obezi	111
VI.1 Introducere.....	111
VI.2 Obiective.....	111
VI.3 Material și metode.....	111
VI.4 Rezultate.....	113
VI.5 Discuții.....	116
VI.6 Concluzii.....	118
Capitolul VI: Concluzii generale.....	120
Bibliografie.....	123

Lucrări din tematica tezei de doctorat publicate in extenso.....143
Cuvinte cheie: sindrom metabolic, obezitate, disglicemie, dislipidemie, HTA, copil

Partea I: Sinteză bibliografică

Sindromul metabolic (SM) la copil a fost recunoscut ca entitate clinică distinctă în 2001 – “sindrom dismetabolic”. Ultima definiție (recomandată la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani) conform recomandărilor Federației Internaționale de Diabet (IDF), din 2007 necesită ca și criteriu obligatoriu prezența obezității centrale (apreciată prin circumferința taliei > percentila 90 pentru vârstă, sex, rasă) și a două dintre următoarele: glicemie bazală ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) sau diagnostic anterior de diabet zaharat tip 2; hipertrigliceridemie ≥ 150 mg/dl; fracțiunea HDL – colesterol < 40 mg/dl; TA sistolică ≥ 130 mmHg sau TA diastolică ≥ 85 mmHg (1). La copiii cu vârsta de peste 16 ani se vor utiliza criteriile de definiție folosite la adult. Nu se recomandă folosirea termenului de SM sub vârsta de 10 ani; se recomandă explorări vizând metabolismul hidraților de carbon, metabolismul lipidic, măsurarea TA la copiii obezi cu antecedente heredocolaterale de sindrom metabolic, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, suferință cardiovasculară, HTA sau obezitate.

Rezultatele din literatura de specialitate, în ceea ce privește SM la copilul și adolescentul obez, variază în limite largi în funcție de zona geografică și de criteriile utilizate de autor pentru definiție: între 11,5% în Franța, 23,3% în Italia, 36% în Bolivia și 49,7% în SUA.

După cum s-a menționat, **obezitatea** este obligatorie pentru diagnosticul de sindrom metabolic la copil. **Tulburările de glicoreglare** sunt frecvente în obezitate. Creșterea depozitelor viscerale de grăsime determină un flux crescut de acizi grași liberi spre ficat, putând determina modificări ale dinamicii insulinei. Insulinorezistența este caracteristica principală a tulburărilor de glicoreglare din obezitate. Evoluția ulterioară este: a) hiperinsulinism sau b) toleranța modificată la glucoză și diabet zaharat tip 2.

Dislipidemiile se definesc prin ansamblul tulburărilor cantitative și calitative ale lipidelor plasmatică. În SM, clasic se descrie triada: trigliceride, LDL cu valori crescute și HDL cu valori reduse.

Din tabloul clinic al SM face parte și **hipertensiunea arterială (HTA)**. Aceasta se corelează strâns cu obezitatea viscerală și insulinorezistența

În tabloul clinic al SM, fără a reprezenta criterii de diagnostic, mai pot apare: **suferința hepatică non alcoolică (NAFLD); markeri ai inflamatiei; status protrombotic; hiperuricemie; hipercorticism; afectarea axei endocrine a creșterii.**

Partea a II-a: Cercetări personale

Lotul de studiu a fost reprezentat de un număr de 50 de copii și adolescenți obezi cu vârsta cuprinsă între 3 și 19 ani, 19 fete, 31 băieți: lotul I – 15 copii, < 10 ani și lotul II – 35 copii, 10-19 ani. S-au efectuat măsurători auxologice: greutate, talie, indice de masă corporală (IMC) utilizând un taliometru Secca 702 Hamburg. S-a măsurat circumferința taliei. Criteriul includerii în lotul de studiat a fost IMC și circumferința taliei peste percentila 95 pentru vârstă și sex. În **lotul martor** au fost incluși un număr egal de subiecți cu vârstă și sex corespunzătoare lotului studiat, IMC calculat fiind între percentila 25-75 pentru vârstă și sex.

Statistică: S-a utilizat pachetul statistic Epiinfo 2000 și SPSS.

În **capitolul I** este analizată dislipidemia la copiii și adolescenții obezi din zona noastră geografică versus subiecții din lotul martor.

S-au efectuat următoarele determinări serice: colesterol total (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), trigliceride (mg/dl), utilizând o metodă colorimetrică, kituri comerciale, aparat Vitros (SUA). Interpretarea rezultatelor s-a făcut: prin raportare la valorile normale pentru vârstă și sex (percentila 5-90). S-au calculat: LDL colesterol folosind formula Friedewald; trigliceride/HDL; LDL/HDL colesterol; IMC scor Z. Pentru calculul IMC scor Z, s-a folosit pachetul statistic Epi Info™ Versiunea 3.5, May 5, 2008, programul NutStat.

Comparativ cu lotul martor, la copiii obezi se remarcă valori statistic semnificativ crescute pentru colesterol total ($p=0,016$), LDL colesterol ($p=0,001$), trigliceride ($p=0,001$) și pentru raportul trigliceride/HDL colesterol ($p<0,001$) și LDL/HDL colesterol ($p<0,001$) și scăzute pentru HDL colesterol ($p=0,02$).

Raportarea valorilor individuale la valorile normale pentru vârstă și sex (percentila 5-90), a arătat următoarea prevalență în ordine descrescândă la obezi (separat pe cele doua loturi și global): hipertrigliceridemie la 33,3%, 22,8% și respectiv 26%, creșterea LDL colesterolului la 13,3%, 22,85% și respectiv 20% și scăderea HDL-colesterolului la 6,6%, 2,85% și respectiv 4%. Întrucât la anumiți pacienți se asociau două sau chiar toate trei tipurile de modificări menționate, 44% dintre pacienți au prezentat dislipidemie.

La copiii normoponderali a fost înregistrată exclusiv hipertrigliceridemie la 13,3% respectiv 2,85% în cele doua loturi structurate în funcție de vârstă.

Diferențele sunt statistic semnificative între pacienți și martori pentru prevalența hipertrigliceridemiei și a hiper LDL colesterolemiei pentru tot lotul și la copiii peste 10 ani, atestând profilul aterogen la această vârstă.

Raportarea valorilor individuale la valorile utilizate în criteriile IDF de definire a SM a condus astfel la prevalențe fals crescute pentru hipo HDL colesterol și fals scăzute pentru hipertrigliceridemie motiv pentru care considerăm că o evaluare pertinentă nu este posibilă decât prin raportare la percentilele valorilor normale pentru vârsta și sexul pacienților.

Capitol II evaluează tulburările de glicoreglare la copiii obezi comparativ cu un lot martor. S-a efectuat testul de încărcare cu glucoză per os administrând glucoză 1,75 g/kgc (maxim 75 grame). S-au prelevat apoi alte patru probe de sânge venos, la intervale de 30 minute până la 2 ore. Din fiecare probă s-a determinat: glicemia (mg/dl) și insulinemia ($\mu\text{U/ml}$). Din proba bazală, s-au determinat și peptidul C bazal, colesterol total și fracțiunea HDL a acestuia, trigliceridele.

Insulinorezistența a fost evaluată prin calculul următorilor indici: HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance), QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) și IRI (insulin resistance index) pentru componenta bazală și ISI (insulin sensitivity index) pentru răspunsul la încărcarea cu glucoză. **Secreția de insulină** a fost evaluată bazal prin indicele HOMA-B (homeostasis model assessment – insulin secretion β cell) și după încărcarea cu glucoză prin indicii: IGI(index insulinogenic), I/GI(insulin/glucose index). Pentru diagnosticul diferitelor forme de disglicemie s-au utilizat criteriile ADA. S-a considerat insulinorezistență la valori ale HOMA-IR $>3,15$.

Glicemia, insulinemia serică, I/GI (insulin/glucose index) și toți parametrii care evaluează insulinorezistența prezintă valori semnificativ statistic mai mari la pacienți față de lotul martor ($p < 0,05$).

Analiza individuală a parametrilor evaluați a permis încadrarea pacienților și a martorilor în următoarele tulburări de glicoreglare: insulinorezistența 46% versus 18% ($p = 0,009$); glicemie bazală crescută 26% versus 9% ($p = 0,087$); toleranță scăzută la glucoză 22% exclusiv la pacienți ($p = 0,003$). Un singur pacient, de sex masculin, în vârstă de 8 ani și 7 luni, a prezentat diabet zaharat încadrat însă ca tip 1.

La copiii și adolescenții obezi, trigliceridele și raportul trigliceridele/HDL colesterol se corelează cu insulinemia bazală și parametrii care evaluează insulinorezistența bazală: HOMA-IR, QUICKI.

În **capitolul III**, este evaluată HTA la lotul de subiecți la care s-a măsurat tensiunea arterială folosind metoda auscultatorie Korotkow. Tensiunea arterială s-a determinat în clinostatism la brațul drept, 3 determinări (s-a luat în considerare valoarea cea mai mică) și s-a apreciat valoarea acesteia prin raportare la percentila 95 pentru vârstă și sex. S-a considerat HTA dacă pacienții aveau cel puțin una dintre valori (TA sistolică sau diastolică peste percentila 95 pentru vârstă și sex).

La copiii din lotul II, pentru a căror vârstă (10-19 ani) există criteriile de evaluare a HTA recomandate de către IDF, au fost utilizate în paralel și aceste criterii, rezultatele fiind comparate și cu cele reieșite din evaluarea prin raportare la valorile normale pentru vârstă și sex.

Prevalența HTA (prin raportare la percentila 95) a fost de 33% la lotul I, 42,8% la lotul II și 40% global comparabilă cu datele din literatura de specialitate: 23% în Spania, 24% în Bolivia (2), și 49% în USA (3).

În lotul studiat, analizând prevalența HTA s-au obținut următoarele rezultate: HTA sistolică izolată 24%; HTA diastolică izolată 0%; HTA sistolică și diastolică 16%.

Copii cu hipertensiune arterială sistolică (izolată sau combinată cu HTA diastolică) - 40% sunt în număr semnificativ mai mare comparativ cu cei cu hipertensiune arterială diastolică (izolată sau combinată cu HTA diastolică) - 16%, $p = 0,007$.

Utilizarea criteriilor IDF pentru definirea HTA sistolice (izolate sau asociate cu HTA diastolică) sau HTA apreciată global, la copiii din lotul II, duce la subdiagnosticarea acesteia comparativ cu definirea HTA în funcție de valorile normale pentru vârstă și sex, dar fără a se înregistra diferențe statistic semnificative între prevalențele obținute prin utilizarea celor două metode.

HTA sistolică și diastolică se corelează cu circumferința taliei. Între HTA și IMC scor Z nu există corelație statistic semnificativă.

În **capitolul IV**, au fost evaluate alte elemente ale SM la copiii obezi: steatoza hepatică (IV.1); acidul uric (IV.2); modificări endocrine în sindromul metabolic: secreția de cortizol (IV.3.1) și axa endocrină a creșterii (IV.3.2)

S-a recoltat sânge venos a jeune (după post prealabil de 12-14 ore). S-au determinat: alaninaminotransferaza (ALAT, TGP) – aspartaminotransferaza (ASAT, TGO); gama-glutamil transpeptidaza (γ GT); acidul uric (mg/dl) care s-au raportat la valorile normale recomandate de către laborator.

Tuturor subiecților evaluați, li s-a efectuat ultrasonografie hepatică și s-a formulat, (dacă s-au constatat modificări specifice) diagnosticul de steatoză hepatică; s-a utilizat

ultrasonografia și nu examenul histopatologic prin puncție hepatică („standardul de aur”), având în vedere caracterul neinvaziv al primei metode.

Pentru evaluarea axului hipotalamo-cortico-suprarenalian s-au determinat din sângele venos: cortizolemia și ACTH la ora 8 am (matinal) și cortizolemia și ACTH ora 20 (vesperal) iar pentru evaluarea axei endocrine a creșterii s-au determinat: hormonul de creștere (STH) și somatomedina C (IGF1). A fost utilizat un analizor automat Immulite 2000 (SUA), printr-o metodă de chemiluminiscentă. Valorile obținute s-au raportat la valorile prag recomandate de laborator.

S-au obținut următoarele prevalențe: a)steatoză hepatică - 26% (comparativ cu datele din literatură: Taiwan între 16% și 63,5% (4); Italia – între 2,5 și 58,5% (5); b)citoliză hepatică 12% (la limita inferioară a intervalului raportat în alte studii: între 11,7% în Franța (6) și 35,5% în Italia (7); c)colestază 16%.

Transaminazele ASAT, ALAT, γ GT, HOMA-IR, TA sistolică și diastolică sunt semnificativ statistic mai mari la pacienții cu steatoză hepatică versus subiecți obezi fără steatoză hepatică.

Valorile transaminazelor se corelează pozitiv, semnificativ statistic, cu markerii de severitate ai obezității (IMC scor Z și circumferința taliei); ALAT se corelează, în plus, cu trigliceride, insulinemie bazală, HOMA-IR, HOMA-B, putând afirma că severitatea citolizei se corelează cu gradul de severitate al obezității, ALAT fiind un marker mai sensibil în acest sens.

Prevalența hiperuricemiei a fost de: 36,8% la fete, 25,8% la băieți și, apreciată global, 30%, rezultate comparabile cu cele raportate în literatura de specialitate (8,9).

Acidul uric seric se corelează cu: circumferința taliei; HTA sistolică și diastolică; HDL colesterol; insulinemia la 60 minute, peptid C, ISI; ALAT.

22% dintre subiecți prezintă valori crescute exclusiv pentru cortizolemia matinală respectiv 8% pentru cortizolemia recoltată vesperal iar 8% prezintă valori mari atât pentru cortizolul recoltat matinal cât și vesperal; așadar 38% dintre subiecți au valori ale cortizolemiei serice peste limita superioară a normalului. Cortizolul seric se corelează direct cu glicemia (bazală și după TTGO) și cu insulinemia (TTGO) indicând hipercortizolismul ca și element asociat sindromului metabolic la copiii obezi.

Dintre hormonii axului hipofizo cortico suprarenalian la subiecții cu și fără SM numai cortizolul matinal prezintă valori semnificativ statistic mai mari la primul grup.

24% dintre subiecți au valori reduse ale hormonului de creștere iar 10% valori mai mari comparativ cu valorile de referință recomandate de către laborator. IGF1 are valori în limitele normale recomandate de către laborator. Acesta se corelează pozitiv cu: circumferința taliei, tensiunea arterială sistolică, trigliceride și negativ cu colesterolul HDL.

În **capitolul V** a fost evaluat polimorfismul Pro12Ala a genei PPAR γ 2 în asociere cu elemente ale sindromului metabolic la copiii și adolescenții obezi din zona noastră geografică.

Pentru determinarea polimorfismului Pro12Ala la nivelul genei activatorului transcripțional PPAR- γ , în prima etapă s-a extras ADN-ul genomic din 300 μ l de sânge periferic, utilizând kit-ul Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, USA). Genotiparea pentru polimorfismul PPAR γ Pro12Ala a fost efectuată prin două tehnici diferite: PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragments Length

Polymorphism) și ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System - Polymerase Chain Reaction).

Analizând un lot de 24 subiecți obezi s-au obținut următoarele prevalențe: 66% genotip Pro/Pro, 29,16% genotip Pro/Ala, 4,16% genotip Ala/Ala. Acestea s-au încadrat în limitele largi publicate în literatură în funcție de *zona geografică*, de *etnie* și de *patologia subiecților*: frecvența alelei Ala la caucazieni este între 5,9 și 21,6% iar la asiatici între 1,7 și 9,3% (10); Sokar raportează în Egipt, la subiecții obezi, prevalențe de 53,33% genotip Pro/Pro, 20% Pro/Ala, 26,67% Ala/Ala.

Trigliceridele și glicemiile (bazală, la 30, 90, 120 minute) sunt semnificativ statistic mai mari la subiecții care prezintă alela Ala comparativ la lotul de subiecți fără alela Ala. În lotul de subiecți obezi nu s-a evidențiat creșterea insulinosensitivității la subiecții cu alela Ala, ci creșterea glicemiei discordant față de datele publicate în alte studii.

Capitolul VI prezintă o evaluare globală a sindromului metabolic. Prevalența SM a fost de 6,66% la lotul I, 25,7% la lotul II și respectiv 20% -global – rezultate comparabile cu cele din literatură (11).

La lotul nostru s-au găsit valori statistic semnificative mai mari la copiii diagnosticați cu SM versus subiecți obezi fără SM pentru circumferința taliei, TA sistolică, trigliceride, glicemie bazală, steatoza hepatică, ALAT și acid uric.

Analizând frecvența diferitelor elemente componente ale SM la copiii obezi cu și fără sindrom metabolic se remarcă prevalența statistic semnificativ crescută a HTA ($p < 0,001$), glicemiei bazale crescute ($p = 0,01$), HDL colesterolului scăzut ($p = 0,01$), steatozei hepatice ($p = 0,01$), hiperuricemiei ($p = 0,05$), la subiecții obezi cu sindrom metabolic. Deși fără diferență statistic semnificativă se remarcă o prevalență crescută și pentru hipertrigliceridemie (20% versus 10%), hipercortizolism (60% versus 32,5%) ca și pentru un alt element al disglucemiei, toleranța scăzută la glucoză (40% versus 17,5%) și pentru insulinorezistență, factor patogenetic al disglucemiei (70% versus 40%).

În **capitol VII** sunt prezentate concluzii generale.

1. Dislipidemia a fost diagnosticată la 44% dintre copiii și adolescenții obezi – prin raportarea rezultatelor obținute la percentila 5 și respectiv 90 ale valorilor normale pentru vârstă și sex. Au fost decelate următoarele modificări dislipidemice: hipertrigliceridemie (26%), creșterea valorii LDL colesterolului (20%) și scăderea valorii HDL colesterolului (4%) – profil lipidic cu potențial aterogen. Evaluarea rezultatelor individuale prin raportare la criteriile IDF conduce la o subdiagnosticare a dislipidemiei

2. Copiii și adolescenții obezi au prezentat insulinorezistență într-un procent de 46%. Concomitent s-a înregistrat creșterea secreției de insulină. Au fost prezente două dintre cele trei forme de disglucemie, cu următoarele prevalențe: glicemie bazală crescută (26%) și toleranță scăzută la glucoză (22%).

Insulinemia bazală și indicii de insulinorezistență bazali s-au corelat direct cu trigliceridele și raportul trigliceride/HDL colesterol subliniind din nou legătura stânsă dintre aceste elemente ale sindromului metabolic.

3. La copiii și adolescenții obezi, indicii somatometrici (circumferința taliei și IMC scor Z) se corelează indirect cu HDL colesterolul și cu indicii de insulinorezistență bazală (QUICKI, IRI) argumentând pentru corelația dintre dislipidemia și tulburările de glicoreglare cu severitatea obezității.

4. 40% dintre copiii și adolescenții obezi prezintă valori crescute ale tensiunii arteriale (peste percentila 95 pentru vârstă și sex). Prevalențele înregistrate la lotul de pacienți au fost de: 24% pentru HTA sistolică izolată, 16% pentru HTA sistolică și diastolică, diferența între cele două prevalențe (HTA sistolică izolată și în asociere cu HTA distolică versus HTA diastolică) fiind statistic semnificativă.

Corelația dintre TA sistolică și diastolică și circumferința taliei la lotul de subiecți obezi argumentează pentru rolul obezității ca factor de risc pentru HTA.

5. În lotul de copii obezi prevalența sindromului de hepatocitoliză, coleastă și a steatozei hepatice este de 12%, 16% și respectiv 26%.

Severitatea hepatocitolizei a depins de severitatea obezității; dintre cele două transaminaze ALAT s-a dovedit un marker mai sensibil în acest sens.

Pacienții cu steatoză hepatică prezintă valori semnificativ mai mari pentru transaminaze, γ GT, HOMA-IR, TA sistolică și diastolică comparativ cu pacienții obezi fără steatoză.

6. Prevalența hiperuricemiei în lotul de subiecți obezi a fost de 30%. Corelarea directă dintre nivelul acidului uric seric cu severitatea obezității abdominale (cuantificată prin circumferința taliei) subliniază rolul de factor de risc al obezității în creșterea acidului uric seric.

Corelarea directă a valorilor acidului uric seric cu valorile TA sistolică și diastolică și indirectă cu valoarea HDL colesterolului și cu indicele de insulinorezistență (ISI) susține încadrarea hiperuricemiei ca element al SM la copiii obezi.

7. 38% dintre subiecții obezi prezintă valori crescute ale cortizolului seric; corelarea directă a acestuia cu disglucemia (bazală sau la TTGO) și insulinemia (TTGO) indică hipercortizolismul ca și element asociat SM la copiii obezi.

Subiecții cu SM prezintă valori mai mari pentru cortizolul seric comparativ cu subiecții obezi fără sindrom metabolic.

8. Profilul hormonal bazal al axei endocrine a creșterii, în lotul de subiecți obezi, furnizează următoarele rezultate: IGF 1 normal la toți subiecții și STH cu valori variabile: normale, scăzute sau crescute la 66%, la 24% și respectiv la 10% dintre subiecți, impunându-se reevaluare endocrină după efectuarea unor teste de stimulare.

9. Prevalența alelei Ala în rândul copiilor obezi este de 33,33% și se asociază, la copiii obezi, cu hipertrigliceridemie și cu hiperglicemie susținând rolul posibil al acestui polimorfism în apariția dislipidemiei și a diabetului zaharat.

10. 50%, 14% și respectiv 6% dintre copii obezi au prezentat un criteriu, două și respectiv trei dintre cele patru criterii „clasice” (HDL colesterol scăzut, hipertrigliceridemie, HTA, glicemie bazală crescută) de definire a SM, conform IDF. Prevalența sindromului metabolic a fost de 20%.

11. Elementele „clasice” de definire a SM (incluse în definirea acestuia la copil), au fost prezente la copiii obezi cu sindrom metabolic în ordine descrescândă a prevalenței după cum urmează: HTA, glicemie bazală crescută, HDL colesterol scăzut, hipertrigliceridemie la 100%, 60%, 50% și respectiv 20% dintre pacienți.

Insulinorezistența și componentele disglucemiei pe care le generează (glicemie bazală crescută, toleranță scăzută la glucoză) au fost prezente la 70%, 60%, 40% la copiii obezi cu sindrom metabolic versus 40%, 17,5%, 17,5% la cei fără SM (cu diferență statistic semnificativă pentru prima componentă menționată) subliniind, din nou, rolul patogenetic central al insulinorezistenței în SM.

Steatoza hepatică, hiperuricemia, hipercortizolismul, considerate criterii suplimentare de definire a SM au fost prezente la 60% dintre copiii obezi cu SM (cu diferență statistic semnificativă față de cei fără SM pentru primele două criterii), argumentând pentru evaluarea sistematică a acestora.

12. Obezitatea copilului este asociată frecvent cu tulburări ale metabolismului lipidic, gucidic, steatoza hepatică, HTA etc, în cadrul sindromului metabolic, cu consecințe importante în special cardiovasculare și în apariția diabetului zaharat de tip 2, impunând o abordare terapeutică adecvată și măsuri eficiente de profilaxie a obezității la copil.

Bibliografie selectivă

1. Zimmet P, Alberti G, Kaufmann F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. The IDF consensus report. *Diabetes Voices*. 2007 Dec; 52.
2. Caceres M, Teran CG, Rodrigues S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2008 Aug;12:8-31.
3. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K et al. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag Vas*. 2008;4(5):1089-1094.
4. Fu CC, Chen MC, Li IM, Liu TT, Wang LY. The risk factors for ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease among adolescents. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:15-21.
5. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):293-303
6. Dubern B, Girardet JP, Tounian P. Insulin resistance and ferritin as major determinants of abnormal serum aminotransferase in severely obese children. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2006;1(2) :77-82.
7. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P et al. Nonalcoholic Liver disease and Carotid Atherosclerosis in Children. *Pediatr Res*. 2008;63:423-427.
8. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatric Reports*: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/pr/article/view/pr.2010.e12/2122>.
9. Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Cardiometabolic Risk Factors Among Japanese Junior High School Students. *Circ J* . 2010; 74:1570 – 1577.
10. Gouda HN, Sahoo GS, Harding AH et al. The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g2(PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171:645–655.
11. Bokor S, Frelut ML, Vania A et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes*. 2008 Oct 1;3(2):3-8.

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE BIOGRAFICE

Nume: POP

Prenume: ADRIANA

Data și locul nașterii: 17.12.1974, Brăila

Starea civilă: căsătorită

E-mail: adriana_pop_1974@yahoo.com

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ

Iulie 2009 – până în prezent: medic specialist pediatrie în cadrul Complexului de Servicii pentru Copilul cu Handicap, DGASPC Cluj Napoca

2008 – până în prezent: medic specialist pediatrie cu practică privată în cadrul Centrului Medical Interservisan, Cluj Napoca

2005-iulie 2009 doctorand cu frecvență în Clinica Pediatrie I, Cluj Napoca

2000-2006 medic rezident pediatrie în Clinica Pediatrie I, Cluj Napoca

1999-2000 medic stagiar în Clinica Medicală IV și în Clinica Chirurgie IV, Cluj Napoca

1993-1999 Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

1989-1993 Liceul Teoretic G.M. Murgoci-secția informatică, Braila

CURSURI DE PERFECTIONARE POSTUNIVERSITARA:

- Actualități în diabetul zaharat la copil, Cluj, 2004
- Bazele teoretice și practice ale electrocardiografiei pediatrice, Cluj, 2004
- Diagnosticul și tratamentul infecțiilor nespecifice pleuropulmonare, Cluj, 2004
- Diagnosticul și tratamentul retardului de creștere la copil, Cluj, 2005
- Bolile lizozomale: diagnostic, tratament și profilaxie, Cluj, 2005
- Actualități în diagnosticul și tratamentul cardiopatiilor congenitale. Aspecte EKG și ecocardiografice caracteristice, Cluj, 2005
- Program de reanimare neonatală, Cluj, 2005
- Strategii de diagnostic și tratament în tulburările anxioase, Cluj, 2005
- Impactul geneticii în patologia umană, Cluj Napoca, 2006
- Ultrasonografie generală modul I, II, III – cu obținerea competenței în ultrasonografie generală, 2009
- Astmul copilului mic, Iași, 2009
- Boala de reflux gastro-esofagian la copil, Iași, 2009

PARTICIPARI LA CONGRESE SI SIMPOZIOANE:

- Al III-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie Pediatrică cu simpozionul satelit: Patogeneza și strategii terapeutice în bolile gastro-duodenale, Cluj, 2002

- Reuniunea româno-britanică: “Actualități în tratamentul durerii acute și cronice”, Cluj, 2002
- A 25-a Conferință Națională de Neurologie și Psihiatrie Pediatrică cu simpozionul satelit: Chimioterapia Modernă în Psihiatria copilului și adolescentului, Sibiu, 2002
- Al III-lea Congres Național de Nefrologie, Cluj, 2003
- Prima Conferință Națională “Astmul bronșic la copil”, Cluj, 2003
- Conferința Națională: Relația părinte-copil-educator din perspectiva psihiatrică și psihosocială, Cluj, 2003
- Al III-lea Simpozion Național de Boli genetice, endocrine și de metabolism la copil, Cluj, 2004
- Simpozion: “Noi tendințe terapeutice în bolile bronhoobstructive la copil”, Cluj, 2004
- Al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 2005
- Conferința Națională de Pediatrie, București, 2008
- Simpozion: “Sindromul metabolic – prevenție și tratament”, Cluj, 2008
- Al V-lea simpozion româno-german “Genetica medicală astăzi”, Oradea, 2008
- Conferința Națională de Genetica Medicală, Sibiu, 2009
- Al IX-lea Congres Național de Pediatrie, cu participare internațională, Iași, România, Iași, 2009

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE ELABORATE:

I. Lucrări științifice elaborate in extenso:

1. **Adriana Pop**, Camelia Al-Khzouz, Anca Zimmermann, Paula Grigorescu-Sido. Dislipidemia la copiii și adolescenții obezi. Clujul Medical. 2010;83(1):166-169.
2. **Adriana Pop**, Camelia Al-Khzouz, Anca Zimmermann, Alexandra Crăciun, Paula Grigorescu-Sido. Tulburări de glicoreglare la copiii și adolescenții obezi. Clujul Medical. 2009;82(4):557-561.

II. Lucrări științifice comunicate sau publicate în rezumat:

1. Mirela Crisan, Camelia Al-Khzouz, Cecilia Lazea, **Adriana Pop**, Paula Grigorescu-Sido. Obezitatea – marker fenotipic în unele sindroame genetice, Al III – lea Simpozion Național de Boli Genetice Endocrine și de Metabolism la Copil, Cluj Napoca, 10-12 iunie 2004.
2. Rodica Manasia, Paula Grigorescu-Sido, **Adriana Pop**, C. Lazar. Etiologia artritei la copil. Zilele U.M.F, Cluj Napoca, 6-10 decembrie 2004.
3. St. Mirestean, P. Florescu, D. Gheban, **Adriana Pop**. Sindromul Ivemark – considerații anatomo-clinice, Zilele U.M.F, Cluj Napoca, 6-10 decembrie 2004.
4. **Adriana Pop**, Simona Bucerzan, Carmencita Lucia Denes, Paula Grigorescu-Sido. Criterii diagnostice în glicogenoza tip I și III la copil. Al 7-lea Congres Național de Pediatrie, Galați, 28 sept – 1 oct. 2005.
5. Rodica Manasia, Paula Grigorescu-Sido, Mirela Filip, **Adriana Pop**, Cristina Rusu. Tahicardie paroxistică supraventriculară cu edem pulmonar acut în sindromul Wolf-Parkinson-White la copil de 15 ani. Zilele U.M.F, Cluj Napoca, 5-9 decembrie 2005.

6. **Adriana Pop**, Paula Grigorescu-Sido. Sindromul metabolic la copilul obez – prezentare orala, simpozion: Sindromul metabolic la copilul si adolescentul obez, Cluj Napoca, 2008.

7. **Adriana Pop**, Anca Zimmermann, Alexandra Crăciun, Paula Grigorescu-Sido. Riscul dezvoltării sindromului metabolic la copilul și adolescentul obez. Al IX-lea Congres Național de Pediatrie cu participare internațională, Iași, 21-24 octombrie 2009.

AFILIERI PROFESIONALE

Membru al Societății Europene de Genetică Medicală – din 2007

REALIZĂRI:

Organizarea de manifestări științifice naționale: membru al comitetului de organizare la Al III-lea simpozion National de Bolie genetice, endocrine si de metabolism la copil, Cluj, 2004.

LIMBI STRĂINE CUNOSCUTE: engleza- nivel mediu, franceza- nivel începător

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
“IULIU HAȚIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

Summary of doctorate thesis

THE RISK OF METABOLIC SYNDROME IN OBESE CHILDREN

PhD student: Adriana Pop

Scientific Coordinator: Prof. Dr. Paula Grigorescu-Sido

2011

Table of Contents

Introduction.....	3
Part I: The status of research and knowledge	
Chapter I: History, definition.....	7
Chapter II: Epidemiology.....	10
Chapter III: Etiopathogenesis.....	12
Chapter IV: Confirmed diagnosis.....	34
Chapter V: Treatment.....	39
Part II: Personal Research	
Chapter I: Dyslipidemia in obese children.....	44
I.1 Introduction.....	44
I.2 Objectives.....	44
I.3 Materials and method.....	44
I.4 Results.....	46
I.5 Discussion.....	49
I.6 Conclusions.....	52
Chapter II: Dysglycemia in obese children.....	53
II.1 Introduction.....	53
II.2 Objectives.....	53
II.3 Materials and method.....	53
II.4 Results.....	56
II.5 Discussion.....	65
II.6 Conclusions.....	69
Chapter III: Hypertension in obese children	70
III.1 Introduction.....	70
III.2 Objectives.....	70
III.3 Materials and method.....	70
III.4 Results.....	71
III.5 Discussion.....	73
III.6 Conclusions.....	74
Chapter IV: Other elements of metabolic syndrome in obese children	75
IV.1 Hepatic steatosis in metabolic syndrome	75
IV.1.1 Introduction.....	75
IV.1.2 Objectives.....	76

IV.1.3 Materials and method.....	76
IV.1.4 Results.....	77
IV.1.5 Discussion.....	82
IV.1.6 Conclusions.....	85
IV.2 Uric acid in metabolic syndrome.....	86
IV.2.1 Introduction.....	86
IV.2.2 Objectives.....	86
IV.2.3 Materials and method.....	86
IV.2.4 Results.....	87
IV.2.5 Discussion.....	90
IV.2.6 Conclusions.....	91
IV.3 Endocrine modifications in metabolic syndrome	92
IV.3.1 Adrenal: cortisol secretion.....	92
IV.3.1.1 Introduction.....	92
IV.3.1.2 Objectives.....	92
IV.3.1.3 Materials and method.....	92
IV.3.1.4 Results.....	94
IV.3.1.5 Discussion.....	97
IV.3.1.6 Conclusions.....	97
IV.3.2 Endocrine growth axis.....	98
IV.3.2.1 Introduction.....	98
IV.3.2.2 Objectives.....	98
IV.3.2.3 Materials and method.....	98
IV.3.2.4 Results.....	100
IV.3.2.5 Discussion.....	101
IV.3.2.6 Conclusions.....	102
Chapter V: Pro12Ala Polymorphism of PPAR γ 2 gene in obese children.....	103
V.1 Introduction.....	103
V.2 Objectives.....	103
V.3 Materials and method.....	104
V.4 Results.....	106
V.5 Discussion.....	108
V.6 Conclusions.....	110
Chapter VI: Metabolic syndrome in obese children.....	111
VI.1 Introduction.....	111
VI.2 Objectives.....	111
VI.3 Materials and method.....	111
VI.4 Results.....	113
VI.5 Discussion.....	116
VI.6 Conclusions.....	118
Chapter VI: General Conclusions.....	120
References.....	123
Works published in extenso.....	143

Key words: metabolic syndrome, obesity, hypertension, child, dysglycemia, dyslipidemia

Part I: The status of research and knowledge

Metabolic syndrome in children has been recognized as a distinct clinical entity in 2001 – “dismetabolic syndrome”. The latest definition (recommended for children between 10 and 16 years of age) according to the recommendations of the International Diabetes Federation in 2007 the presence of central obesity (judged by waist circumference > 90 percentile for age, sex, race) is a required criterion as well as fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) or prior diagnosis of type 2 diabetes; hypertriglyceridemia ≥ 150 mg/dl; HDL – cholesterol < 40 mg/dl; systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg (1). For children over 16 years of age, the same criteria as for adults must be applied. It is not recommended to use the term metabolic syndrome under the age of 10; tests of carbohydrate metabolism, lipid metabolism, blood pressure for children with family history of metabolic syndrome, type 2 diabetes, dyslipidemia, cardiovascular disorders, hypertension or obesity are recommended.

In literature, the figures on the prevalence of metabolic syndrome in obese children or adolescents vary depending on the geographic area and the criteria utilized by the author for definition of the clinical entity: between 11,5% in France, 23,3% in Italy, 36% in Bolivia and 49,7% in the USA.

Obesity is mandatory for the diagnosis of metabolic syndrome in children. **Dysglycemia** is frequent in obesity. Increased visceral fat deposits cause an elevated amount of free fatty acids to be metabolized in the liver, this in turn may cause a modification of insulin dynamic. Insulin resistance is the hallmark of blood sugar regulation disorders associated with obesity. The subsequent evolution is a) insulin hypersecretion b) modified glucose tolerance and type 2 diabetes.

Dyslipidemia is defined by the sum of cantitative and qualitative disorders of blood lipids. In classic metabolic syndrome we have the triad of high triglycerides, high LDL and low HDL.

Another clinical manifestation of metabolic syndrome is **hypertension**. It is strongly correlated with visceral obesity and insulin resistance.

Other manifestations are **nonalcoholic liver distress (NAFLD); inflammation markers; prothrombotic status; hyperuricemia; hipercorticism; endocrine growth axis affliction.**

Part II: Personal research

The lot under study contained a number of 50 obese children and adolescents, 3 to 19 years of age, of which 19 girls and 31 boys. Lot I: 15 children <10 years old and lot II: 35 children between 10 and 19 years old. Auxologic tests were conducted to determine the children’s weight, height, body mass index (BMI) using the Secca 702 Hamburg taliometer. Waist circumference was measured. The inclusion criteria were BMI and waist circumference over the 95th percentile for age and sex. The **control group** consisted of an equal number of subjects with identical age and sex to the first group, but a calculated BMI between the 25th and the 75th percentile for their age and sex.

Statistics: The statistics software packages Epiinfo 2000 and SPSS were used.

Chapter I analysis of dyslipidemia in obese children from our geographic area versus the control group subjects.

The following serum determinations were made: total cholesterol (mg/dl), HDL cholesterol (mg/dl), triglycerides (mg/dl), using a colorimetric method, commercial kits, Vitros apparatus (USA). The interpretation of results was made by comparison to normal levels for relevant sex and age (5-90 percentile). We've calculated LDL cholesterol utilizing the Friedewald formula; triglycerides/HDL; LDL/HDL cholesterol; BMI score Z. In order to compute BMI score Z we have used statistical software Epi Info™ 3.5, May 5, 2008, and the NutStat program.

In comparison with the control group, the obese children presented statistically relevant elevated levels of total cholesterol ($p=0,016$), LDL cholesterol ($p=0,001$), triglycerides ($p=0,001$) and for triglycerides/HDL cholesterol ratio ($p<0,001$) and LDL/HDL cholesterol ratio ($p<0,001$) and low levels of HDL cholesterol ($p=0,02$).

Comparing individual levels to normal levels for age and sex (5-90 percentile) revealed the following prevalence in descending order for obese (separated for the two lots and globally): hipertriglyceridemia in 33,3%, 22,8% and respectively 26%, high LDL cholesterol for 13,3%, 22,85% and respectively 20% and low HDL-cholesterol for 6,6%, 2,85% and respectively 4%. Some patients exhibited two or even all three disorders, 44% of patients exhibited dyslipidemia.

In the control group the only disorder registered was hypertriglyceridemia for 13.3% respectively 2.85% between the two lots that were structured by age.

The differences between the patients and control group are statistically relevant for the prevalence of hypertriglyceridemia and hyper LDL cholesterolemia for the whole lot and the children over 10 years of age, demonstrating atherogenic predisposition.

Using IDF criteria has lead to a false increase prevalence for low HDL cholesterol and false decrease for hypertriglyceridemia, thus we consider a pertinent evaluation impossible without comparison with the normal value percentiles for relevant age and sex.

Chapter II evaluates dysglycemia in obese children compared to a control group. The oral glucose tolerance test (OGTT) was done, administering 1.75 g/kg (maximum of 75 grams) glucose orally. Venous blood samples were collected every 30 minutes for 2 hours. The glycemia (mg/dl) and insulinemia ($\mu\text{U/ml}$) were determined. From the basal sample we also determined C peptide, total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides.

Insulin resistance was evaluated by calculating the following: HOMA-IR (homeostasis model assessment-insulin resistance), QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) și IRI (insulin resistance index) for the basal component and ISI (insulin sensitivity index) for glucose tolerance test response. Basal **insulin secretion** was evaluated with the HOMA-B index (homeostasis model assessment – insulin secretion β cell) and after testing with: IGI (insulinogenic index), I/GI (insulin/glucose index). To diagnose different forms of dysglycemia we used ADA criteria. We considered insulin resistance for levels of $\text{HOMA-IR}>3,15$.

Glycemia, insulinemia, I/GI (insulin/glucose index) and all other parameters that evaluate insulin resistance presented statistically relevant higher levels for the patients as opposed to the control group. ($p<0,05$).

Analysis of individual parameters has permitted the classification of patients and control group in the following gluoregulation disorders: insulin resistance 46% versus 18% ($p=0,009$); impaired fasting glucose 26% versus 9% ($p=0,087$); impaired glucose tolerance 22% exclusively for patients, not control group ($p=0,003$). A single male patient, 8 years and 7 months of age presented with diabetes mellitus, which was however type 1.

In obese children and adolescents triglycerides and triglycerides/HDL cholesterol are correlated with basal insulinemia and the parameters that evaluate basal insulin resistance: HOMA-IR, QUICKI.

In **chapter III** hypertension is evaluated on the patients, by means of the auscultatory Korotkow method. Blood pressure was determined on the right arm while lying down after 3 determinations (the smallest of which was taken into account) and the value obtained was compared to the 95th percentile for the relevant age and sex. Hypertension was considered for patients that had at least on of the levels (systolic or diastolic blood pressure above the 95th percentile for relevant age and sex).

For the children in lot II, who were 10-19 years old, there were IDF recommended blood pressure evaluation criteria, which were used in parallel with these criteria, the results obtained with this method were compared with the ones obtained through comparison with normal levels for relevant age and sex.

High blood pressure prevalence (by comparison to the 95th percentile) was 33% for lot I, 42, 8% for lot II and 40% globally, comparable to data from relevant literature: between 23% in Spain, 24% in Bolivia (2), and 49% in the USA (3).

For the patients the high blood pressure prevalence was: isolated high systolic blood pressure 24% isolated high diastolic blood pressure 0%, and 16% for high systolic and diastolic blood pressure.

The children with high systolic blood pressure (isolated, or combined with diastolic high blood pressure) – 40% was significantly higher than those with high diastolic blood pressure) – 16%, $p=0,007$.

Utilizing IDF criteria for defining systolic hypertension (isolated or associated with high diastolic hypertension) or overall hypertension for children in lot II leads to an underdiagnosis of hypertension compared to definition by comparison with normal levels for age and sex but without statistical difference between the two.

High systolic and diastolic blood pressure is correlated with waist circumference; between hypertension and BMI score Z there is no statistically relevant correlation.

In **chapter IV** we have evaluated other elements of metabolic syndrome in obese children: hepatic steatosis (IV.1); uric acid (IV.2); endocrine modifications in metabolic syndrome: cortisol secretion (IV.3.1) and endocrine growth axis (IV.3.2)

Venous blood was taken after 12 hours of fasting. We have determined: alanine amino-transferase (ALT) – aspartate amino-transferase (AST); gamma glutamyl transferase (γ gamma-GT); uric acid (mg/dl) which were compared to normal levels for the laboratory in question.

All subjects under evaluation were tested for hepatic steatosis by an ultrasound of the liver, and the diagnosis was formulated (if the presence of specific modifications was detected). The hepatic steatosis diagnosis was formulated through ultrasound rather than biopsy followed by histopathological examination (the gold standard) because the later represents an invasive maneuver with potential risks compared to an ultrasound.

To evaluate the hipotalamo-cortico-suprarenalian axis we determined the cortisolemia and ACTH in venous blood at 8 a.m. (morning) and then again at 8 p.m. (evening) and for evaluation of the endocrine groth axis we have determined growth hormone (STH) and somatomedine C (IGF1). We utilized an automated analyzer Immulite 2000 (USA), the principle of which is chemiluminescence. The levels obtained were compared to normal levels for the laboratory conducting the tests.

The following prevalence was reported: a) hepatic steatosis – 26% (comparable to other data found in the literature Taiwan between 16% and 63.5% (4), Italy – between 2.5 and 58.5% (5))b) cytolysis: 12% (at the lower limit of levels reported in other studies: between 11.7% in France (6) and 35.5% in Italy (7)) c) cholestasis: 16%.

AST, ALT, γ GT, HOMA-IR systolic and diastolic blood pressure were statistically significantly greater for patients with liver steatosis as opposed to patients without steatosis.

Transaminases levels are statistically significantly correlated with obesity severity markers (BMI score Z and waist circumference); ALT also correlates to triglycerides, basal insulinemia, HOMA-IR, HOMA-B, thus leading to the conclusion that cytolysis severity correlates with the degree of obesity and ALT is a more accurate marker of this.

Prevalence of hyperuricemia was 36.8% for girls, 25.8% for boys and 30% globally, results that are comparable to the existing literature. (8,9)

Uric acid correlates with: waist circumference; systolic and diastolic blood hypertension; HDL cholesterol; insulinemia at 60 minutes, C peptide, ISI; ALT.

22% of the subjects show elevated levels for blood cortisol only in the morning, 8% show elevated levels only in the evening, and 8% show elevated levels both in the morning and evening; so 38% of subjects have elevated levels of blood cortisol. Blood cortisol is directly correlated with glycemia (fasting and after glucose tolerance test) and with insulinemia (during glucose tolerance test) indicating high serum cortisol as being associated with metabolic syndrome in obese children.

Of the hipofizo-cortico-suprarenalian hormone axis only morning cortisol shows statistically relevant difference between the two groups, subjects and control group.

24% of the subjects showed reduced levels of growth hormone and 10% have showed increased levels according to the references recommended by the laboratory. IGF1 levels were normal according to references recommended by the laboratory. It correlates positively with: waist circumference, systolic blood pressure, triglycerides and negatively with HDL cholesterol.

In **chapter V** we evaluated the Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 gene in association with elements of metabolic syndrome in obese children and adolescents in our geographic area.

In order to determine the Pro12Ala polymorphism of the transcriptional activator of PPAR- γ gene, we first extracted the genomic DNA in 300 μ l of peripheral blood using the Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, USA). Genotyping for the Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 gene was carried out in two ways: PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragments Length Polymorphism) and ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System - Polymerase Chain Reaction).

The following prevalence was obtained when analyzing a group of 24 obese subjects: 66% Pro/Pro genotype, 29, 16% Pro/Ala genotype, 4,16% Ala/Ala genotype. These figures are coherent with the data found in relevant literature for this geographic

area., the patients' ethnicity and pathology: Ala allele frequency in Caucasians was between 5,9 and 21,6% and for Asians between 1,7 and 9,3% (10); in Egipt Sokar reports a 53,33% prevalence for Pro/Pro genotype, a 20% Pro/Ala genotype and a 26,67% Ala/Ala genotype.

Triglycerides and glyceimic levels (basal, at 30, 90 and 120 minutes) are statistically significantly higher in subjects that carry the Ala allele in comparison with the lot without Ala allele. The subjects didn't show increased insulin sensitivity in subjects with Ala allele, but an increase in blood sugar that contradicted data from other studies.

Chapter VI represents a global evaluation of metabolic syndrome. Metabolic syndrome prevalence was 6.66% in lot I, 25.7% in lot II and 20% globally, results comparable to those found in relevant literature (11).

There is statistically significant higher levels for children with metabolic syndrome compared with children without metabolic syndrome for waist circumference, hypertension, systolic hypertension, triglycerides, fasting glucose, hepatic steatosis, ALT and serum uric acid.

Analyzing the frequency of metabolic syndrome components in obese children with and without metabolic syndrome we could see that the prevalence of hypertension was statistically significantly higher ($p < 0,001$), impaired fasting glucose ($p = 0,01$) low HDL cholesterol ($p = 0,01$), hepatic steatosis ($p = 0,01$), hyperuricemia ($p = 0,05$), in obese subjects with metabolic syndrome. Although without statistically relevant difference we could see an increased prevalence for hipertriglyceridemia (20% versus 10%), high blood cortisol levels (60% versus 32,5%) as well as another element of disglycemia, low tolerance to glucose (40% versus 17,5%) and for insulin resistance, a pathogenetic factor for glucose regulation disorders (70% versus 40%).

In **chapter VII** we have presented general conclusions.

1. 44% of the obese children and adolescents were diagnosed with dyslipidemia by comparison of their results to the 5th and 90th percentile of normal levels for age and sex. The following dyslipidemic troubles were detected:: hipertriglyceridemia (26%), high levels of LDL cholesterol (20%) and low levels of HDL cholesterol (4%) – potentially atherogenic lipid profile. Evaluation of individual results in respect to IDF criteria leads to an underdiagnosis of dyslipidemia.

2. 46% of obese children and adolescents have demonstrated insulin resistance. A simultaneous increase in insulin secretion was registered. Two of the three forms of disglycemia were present with the following prevalence: impaired fasting glucose (26%) and impaired glucose tolerance (22%).

Basal insulinemia and basal insulin resistance indices were directly correlated with triglycerides and the triglyceride/HDL cholesterol ratio, demonstrating once again the connection between these elements of metabolic syndrome.

3. Somatometric indices for obese children and adolescents (waist circumference and BMI score Z) correlate indirectly with HDL cholesterol and basal insulin resistance indices (QUICKI, IRI), pleading for correlation between dyslipidemia and glyceimic disorders and severity of obesity.

4. 40% of the obese children and adolescents have showed hypertension (above the 95th percentile for age and sex). The prevalence for the subjects was: 24% for isolated systolic hypertension, 16% for systolic and diastolic hypertension, the difference between

the two (isolated systolic hypertension alone, or associated with diastolic hypertension vs. diastolic hypertension) being statistically significant.

The correlation between systolic, diastolic blood pressure and waist circumference in the obese subject group pleads for obesity being a risk factor for hypertension.

5. The prevalence for hepatic cytolysis, cholestasis and hepatic steatosis was 12%, 16%, and 26%.

The degree of severity of hepatic cytolysis depended on the degree of obesity, of the studied enzymes ALT proved to be a better maker of this. Patients with hepatic steatosis present significantly higher levels of AST, ALT, γ GT, HOMA-IR, systolic and diastolic blood pressure compared to obese patients without steatosis.

6. The prevalence of hyperuricemia in the studied lot of obese subjects was 30%. The direct correlation between the levels of uric acid in the blood and the degree of abdominal obesity (quantified by waist circumference) demonstrates the role of obesity as a risk factor for increased levels of blood uric acid.

The direct correlation of uric acid levels with systolic and diastolic blood pressure levels and the indirect correlation with HDL cholesterol levels and the insulin resistance index (ISI) supports hyperuricemia as being an element of metabolic syndrome in obese children.

7. 38% of the obese subjects have showed elevated levels of serum cortisol; the direct correlation between this cortisol and the dysglycemia (both basal and during the glucose tolerance test) and insulinemia (during the glucose tolerance test) indicate that high cortisol levels are also an element associated with metabolic syndrome in obese children.

Subjects with metabolic syndrome showed higher levels of serum cortisol compared to obese subjects without metabolic syndrome.

8. The basal hormone profile of the endocrine growth axis for the obese subjects yielded the following data: IGF 1 normal for all subjects and STH with varied levels: normal, low or high in 66%, 24% and 10% of subjects respectively, endocrine reevaluation may be necessary after some stimulation tests

9. The prevalence of Ala allele among obese children is 33,33% and is associated, in this case with high levels of triglycerides and high levels of fasting glucose supporting the possible role of this polymorphism in the appearance of dysglycemia and diabetes mellitus

10. 50%, 14% and 6% of the obese children exhibited one, two and three of the four 'classic' criteria (low HDL cholesterol, high triglyceride levels, hypertension, high fasting glucose) necessary for the clinical definition of metabolic syndrome, according to IDF. Metabolic syndrome prevalence was 20%

11. The „classical” elements of defining the metabolic syndrome (included in its definition in children) were seen in obese children with metabolic syndrome in decreasing order of prevalence as it follows: HTA, increased fasting glucose, low HDL, hypertriglyceridemia at 100%, 60%, 50% and 20% of the patients.

Insulin resistance and the components of disglycemia generated (increased fasting glucose, impaired glucose tolerance) were seen at 70%, 60%, 40% of the obese children with metabolic syndrom in comparison with the children without the syndrome whose

values were significantly lower: 40%, 17,5%, 17,5%. This underlines once again the central, pathogenetic role of the insulin resistance in metabolic syndrome.

Hepatic steatosis, hyperuricemia, hypercortisolism, also considered to be criteria of defining the metabolic syndrome were seen at 60% of the obese children with metabolic syndrome (presenting a big statistical difference in comparison with the first two criteria seen at those without the syndrome), pleading for the systematic evaluation of the obese ones.

12. As part of the metabolic syndrome obesity in children is often associated with disorders of lipid and glucidic metabolism, hepatic steatosis, HTA etc, with important consequences like: cardiovascular problems and the appearance of type 2 diabetes, requiring an adequate therapeutical approach and efficient measures for the prophylaxy of obesity in children.

References

1. Zimmet P, Alberti G, Kaufmann F et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. The IDF consensus report. *Diabetes Voices*. 2007 Dec; 52.
2. Caceres M, Teran CG, Rodrigues S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2008 Aug;12:8-31.
3. Korsten-Reck U, Kromeyer-Hauschild K, Korsten K et al. Frequency of secondary dyslipidemia in obese children. *Vasc Health Risk Manag Vas*. 2008;4(5):1089-1094.
4. Fu CC, Chen MC, Li IM, Liu TT, Wang LY. The risk factors for ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease among adolescents. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:15-21.
5. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):293-303
6. Dubern B, Girardet JP, Tounian P. Insulin resistance and ferritin as major determinants of abnormal serum aminotransferase in severely obese children. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2006;1(2) :77-82.
7. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P et al. Nonalcoholic Liver disease and Carotid Atherosclerosis in Children. *Pediatr Res*. 2008;63:423-427.
8. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatric Reports*: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/pr/article/view/pr.2010.e12/2122>.
9. Hongo M, Hidaka H, Sakaguchi S et al. Association Between Serum Uric Acid Levels and Cardiometabolic Risk Factors Among Japanese Junior High School Students. *Circ J* . 2010; 74:1570 – 1577.
10. Gouda HN, Sagoo GS, Harding AH et al. The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g2(PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2010;171:645–655.
11. Bokor S, Frelut ML, Vania A et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes*. 2008 Oct 1;3(2):3-8.

CURRICULUM VITAE

summary

BIOGRAPHICAL DATA

Surname: POP
First name: ADRIANA
Place and date of birth: Braila, 17 December 1974
Marital status: married
E-mail address: adriana_pop_1974@yahoo.com

PROFESSIONAL ACTIVITY

July 2009-present: specialized doctor in pediatrics for an agency working in Services for Disabled Children, DGASPC Cluj Napoca
2008-present: specialized doctor in pediatrics with private practice at Interservisan Medical Centre, Cluj Napoca
2005-July 2009: PhD student at Pediatrics Clinic I of Cluj Napoca
2000-2006: pediatrics resident doctor at Pediatrics Clinic I of Cluj Napoca
1999-2000: trainee doctor at Medical Clinic IV and Surgical Clinic IV, Cluj Napoca
1993-1999: The University of Medicine and Pharmacy Targu-Mures
1989-1993: G.M. Murgoci High School, Braila, informatics department.

POSTGRADUATE IMPROVEMENT COURSES

The latest news in diabetes amongst children, Cluj, 2004
Theoretical and practical basics of electrocardiography in pediatrics, Cluj, 2004
The diagnosis and treatment of pleuropulmonary unspecific infections, Cluj, 2004
The diagnosis and treatment of retard growth in children, Cluj, 2005
Lysosomal diseases: diagnosis, treatment and profilaxy, Cluj, 2005
The latest news in diagnosing and treating congenital cardiopathies. Aspects of EKG and echocardiographic characteristics, Cluj, 2005
Neonatal reanimation program, Cluj, 2005
Diagnosis and treatment strategies in anxiety disorders, Cluj, 2005
The impact of genetics in human pathology, Cluj Napoca, 2006
General ultrasonography module I, II, III – with receiving a certificate of competency in general ultrasonography, 2009
Baby's asthma, Iasi, 2009
Gastroesophageal reflux disease in children, Iasi, 2009

PARTICIPATION IN CONGRESSES AND SYMPOSIA

The 3rd National Congress of Gastroenterology and Pathology in Pediatrics with the symposium: Pathogenesis and therapeutical strategies in gastroduodenal diseases, Cluj, 2002

Romanian - British reunion: "Latest news in the treatment of chronic and acute pain", Cluj, 2002

The 25th National Conference on Neurology and Psychiatry in Pediatrics with the symposium: Modern Chemotherapy in Children and Teenagers Psychiatry, Sibiu, 2002

The 3rd National Congress on Nephrology, Cluj, 2003

The 1st National Conference "Bronchial asthma in children", Cluj, 2003

National Conference: The parent-child-tutor relationship seen from the psychosocial and psychiatric perspective, Cluj, 2003

The 3rd National Symposium on Genetic, Endocrine and Metabolic Diseases in children, Cluj, 2004

Symposium: "New therapeutical tendencies in broncho-obstructive disease in children", Cluj, 2004

The 7th National Congress on Pediatrics, Galati, 2005

National Conference on Pediatrics, Bucuresti, 2008

Symposium: "Metabolic Syndrome: prevention and treatment", Cluj, 2008

The 5th Romanian-German Symposium "Medical Genetics today", Oradea, 2008

National Conference on Medical Genetics, Sibiu, 2009

The 9th National Congress on Pediatrics, with international participation, Iasi, Romania, 2009

PUBLICATIONS

I. Scientific papers in extenso:

1. "Dislipidemy in obese children and teenagers", **Adriana Pop**, Camelia Al-Khzouz, Anca Zimmermann, Paula Grigorescu-Sido, Clujul Medical. 2010;83(1):166-169
2. " Glycoregulation Disorders in obese children and teenagers", **Adriana Pop**, Camelia Al-Khzouz, Anca Zimmermann, Alexandra Crăciun, Paula Grigorescu-Sido, Clujul Medical, 2009;82(4):557-561

II. Scientific papers published in summary or presented

1. "Obesity- phenotypical marker in some genetic syndromes", Mirela Crisan, Camelia Al-Khzouz, Cecilia Lazea, **Adriana Pop**, Paula Grigorescu-Sido; the 3rd National Symposium on Endocrine and Genetic Diseases and Metabolism in Children, June 10-12, 2004, Cluj Napoca.
2. "The Etiology of Arthritis in Children", .Rodica Manasia, Paula Grigorescu-Sido, **Adriana Pop**, C. Lazar, Days of U.M.F., December 6-10, 2004, Cluj Napoca
3. "Ivemark Syndrome- anatomo-clinical aspects", St. Mirestean, P. Florescu, D. Gheban, **Adriana Pop**, Days of U.M.F., 6-10 December, 2004, Cluj-Napoca

4. “Diagnostic Criteria for Glycogenesis type I and II in Children”, **Adriana Pop**, Simona Bucerzan, Carmencita Lucia Denes, Paula Grigorescu-Sido; The 7th National Congress on Pediatrics, 28th September - 1st October, 2005, Galati
5. “Paroxysmal Supraventricular Tachycardia with Acute Pulmonary Edema in Wolf-Parkinson-White Syndrome in a 15-year-old child”, Rodica Manasia, Paula Grigorescu-Sido, Mirela Filip, **Adriana Pop**, Cristina Rusu, Days of U.M.F., December 5-9, 2005, Cluj Napoca
6. “Metabolic Syndrome in obese children” - oral presentation, **Adriana Pop**, Paula Grigorescu-Sido, Symposium: Metabolic Syndrome in obese children and teenagers, 2008, Cluj Napoca
7. “The risk of Metabolic Syndrome development in obese children and teenagers”, **Adriana Pop**, Anca Zimmermann, Alexandra Crăciun, Paula Grigorescu-Sido, The 9th National Congress on Pediatrics with international participation, October 21-24, 2009, Iasi

PROFESSIONAL AFFILIATIONS

Membership of European Society of Medical Genetics – since 2007

ACCOMPLISHMENTS

Organization of National Scientific Manifestations: member of the Organizing Committee at the 3rd National Symposium on Metabolic, Endocrine and Genetic Diseases in Children, 2004, Cluj Napoca

FOREIGN LANGUAGES

English – intermediate level

French – beginner level