



**Școala doctorală de Medicină**  
**Domeniul de doctorat: Medicină**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**CONTRIBUȚII PRIVIND EVALUAREA  
IMPACTULUI OBEZITĂȚII ASUPRA RISCULUI  
CARDIOMETABOLIC LA COPII ȘI ADULȚI: O  
ABORDARE MULTIDISCIPLINARĂ BAZATĂ  
PE STUDII CLINICE, DE MEDIU ȘI  
ANALIZE PREDICTIVE**

## **REZUMAT**

**Doctorand**  
**Mihai Octavian NEGREA**

**Conducător de doctorat**  
**Prof. univ. dr. Carmen Daniela DOMNARIU**

**Sibiu, 2023**

---

## **Cuvinte cheie**

Obezitate pediatrică

Obezitate centrală

Factori de risc cardiometabolici

Mediul școlar

Activitate fizică

Alimentație sănătoasă

Insulinorezistență

Segmentare de țesut adipos

Inteligență artificială

# *Cuprinsul tezei de doctorat*

<b>PREFATĂ</b>	<b>1</b>
<b>PARTEA I. STADIUL ACTUAL AL CUNOASTERII</b>	<b>5</b>
<b>CAP. 1. OBEZITATEA. ASPECTE GENERALE, ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ</b>	<b>6</b>
1.1 ASPECTE GENERALE – DEFINIȚIE ȘI EPIDEMIOLOGIE	6
1.2 ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ	7
1.2.1 REGLAREA NEUROHORMONALĂ A APETITULUI	7
1.2.2 ELEMENTE DE GENETICA OBEZITĂȚII	9
1.2.3 PERIOADE VULNERABILE	11
1.3 DEZECHILIBRUL ÎNTRE APORT ȘI CONSUM	14
1.3.1 APORTUL CALORIC	14
1.3.2 CONSUMUL ENERGETIC	17
1.3.3 ALTE ASPECTE	18
1.4 FENOTIPURILE ȘI DISTRIBUȚIA ANATOMICĂ A OBEZITĂȚII	19
1.4.1 DISTRIBUȚIA LA SUPRAFAȚĂ A ȚESUTULUI ADIPOS	19
1.4.2 DISTRIBUȚIA ÎN PROFUNZIME A ȚESUTULUI ADIPOS	19
1.4.3 EFECTE LOCALE ALE SURPLUSULUI ADIPOS	21
1.4.4 ASPECTE HISTOLOGICE	22
1.5 AFECTAREA CARDIOMETABOLICĂ ÎN CADRUL OBEZITĂȚII	23
1.5.1 STUDII OBSERVAȚIONALE	23
1.5.2 REMODELAREA CARDIOVASCULARĂ	24
1.5.3 ATEROSCLEROZA	25
1.5.4 ALTERĂRI ALE METABOLISMULUI GLUCIDIC ȘI LIPIDIC	26
<b>CAP. 2. DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE A RISCULUI</b>	<b>27</b>
2.1 ANAMNEZA ȘI EXAMENUL OBIECTIV	27
2.2 INVESTIGAȚII PARACLINICE, METODE DE CUANTIFICARE A OBEZITĂȚII	29
2.2.1 METODE INFERENȚIALE	30
2.2.2 INDICI ANTROPOMETRICI	30
2.2.3 MĂSURĂTORI ALE PLIURILOR CUTANATE	30
2.2.4 METODE DE DETERMINARE A COMPOZIȚIEI CORPORALE	30
2.2.5 METODE IMAGISTICE	31
2.3 EVALUAREA AFECTĂRII CARDIOMETABOLICE ÎN CADRUL OBEZITĂȚII	33
2.3.1 PARAMETRI CLINICI	33
2.3.2 PARAMETRI BIOLOGICI	34
2.3.3 PARAMETRI DETERMINAȚI IMAGISTIC	35
<b>CAP. 3. GESTIONAREA DATELOR – ROLUL TEHNICILOR STATISTICE AVANSATE ȘI AL ALGORITMILOR DE ÎNVĂȚARE ARTIFICIALĂ</b>	<b>37</b>
3.1 REGRESIA LOGISTICĂ BINARĂ	37
3.2 ALGORITMI DE ANALIZĂ CLUSTER ÎN DOUĂ ETAPE	39
3.3 ALGORITMUL CART	40
<b>PARTEA A II-A. CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	<b>43</b>
<b>CAP. 4. INTRODUCERE</b>	<b>44</b>
4.1 METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	45
4.2 CONSIDERENTE ETICE	46
<b>CAP. 5. REVIEW DE LITERATURĂ PRIVIND POSIBILELE CAUZE ALE OBEZITĂȚII ÎN COPILĂRIE ȘI ADOLESCENȚĂ ȘI MECANISME CARE POT CONDUCE LA BOLI CARDIOMETABOLICE LA ADULȚI</b>	<b>47</b>
5.1 INTRODUCERE	47
5.2 MATERIAL ȘI METODĂ	47
5.3 REZULTATE	47
5.4 DISCUȚII/CONCLUZII	52

---

<b>CAP. 6. EVALUAREA EXPUNERILOR OBEZOGENE DIN MEDIILE ȘCOLARE DIN JUDEȚUL SIBIU, ROMÂNIA: ADAPTAREA ȘI APLICAREA CHESTIONARULUI ISCOLE PRIVIND MEDIUL ȘCOLAR</b>	<b>53</b>
<b>6.1 INTRODUCERE</b>	<b>53</b>
<b>6.2 MATERIAL ȘI METODĂ</b>	<b>55</b>
6.2.1 ADAPTAREA CHESTIONARULUI	55
6.2.2 EȘANTION PILOT	56
6.2.3 ANALIZA STATISTICĂ	56
6.2.4 VALIDAREA CHESTIONARULUI	57
<b>6.3 REZULTATE</b>	<b>57</b>
6.3.1 CARACTERISTICILE ȘCOLILOR PARTICIPANTE	57
6.3.2 POLITICILE ȘI PRACTICILE ȘCOLARE PRIVIND ALIMENTAȚIA SĂNĂTOASĂ ȘI ACTIVITATEA FIZICĂ	58
6.3.3 ACTIVITATEA FIZICĂ ÎN ȘCOALĂ	59
6.3.4 FACILITĂȚILE ȘCOLII	61
6.3.5 ALIMENTAȚIE SĂNĂTOASĂ	62
6.3.6 ÎMPREJURIMILE ȘCOLII	63
6.3.7 ANALIZĂ DE TIP CLUSTER	63
6.3.8 VALIDAREA CHESTIONARULUI	64
<b>6.4 DISCUȚII</b>	<b>65</b>
<b>6.5 CONCLUZII</b>	<b>67</b>
<b>CAP. 7. EVALUAREA STILULUI DE VIAȚĂ AL ELEVILOR DINTR-UN LICEU DIN SIBIU: ADAPTAREA ȘI APLICAREA CHESTIONARELOR ISCOLE SPECIFICE</b>	<b>68</b>
<b>7.1 INTRODUCERE</b>	<b>68</b>
<b>7.2 MATERIAL ȘI METODĂ</b>	<b>69</b>
7.2.1 ADAPTAREA CHESTIONARULUI	69
7.2.2 STRUCTURA ȘI COLECTAREA DATELOR	70
7.2.3 REZULTATE	72
7.2.4 DISCUȚII	74
7.2.5 CONCLUZII	75
<b>CAP. 8. EXPLORAREA LEGĂTURII ÎNTRE IGF-1 ȘI OBEZITATE</b>	<b>76</b>
<b>8.1 INTRODUCERE</b>	<b>76</b>
<b>8.2 MATERIAL ȘI METODĂ</b>	<b>76</b>
8.2.1 ORGANIZAREA STUDIULUI	76
8.2.2 COLECTAREA DATELOR	77
8.2.3 ANALIZA STATISTICĂ	77
<b>8.3 REZULTATE</b>	<b>77</b>
8.3.1 ANALIZĂ BIVARIATĂ	77
8.3.2 CORELAȚIE PARȚIALĂ	78
<b>8.4 DISCUȚII</b>	<b>78</b>
<b>8.5 CONCLUZII</b>	<b>79</b>
<b>CAP. 9. ANALIZA EFICIENȚEI SEGMENTĂRII DE ȚESUT ADIPOS ABDOMINAL PE SECȚIUNI IRM FOLOSIND METODELE OTSU, K-MEANS ȘI FUZZY C-MEANS</b>	<b>80</b>
<b>9.1 INTRODUCERE</b>	<b>80</b>
<b>9.2 MATERIAL ȘI METODĂ</b>	<b>82</b>
9.2.1 ORGANIZAREA STUDIULUI ȘI COLECTAREA DATELOR	82
9.2.2 PROCESAREA IMAGINILOR – METODA AUTOMATĂ	83
9.2.3 PROCESAREA IMAGINILOR – METODA MANUALĂ DE REFERINȚĂ	84
9.2.4 ANALIZĂ STATISTICĂ	85
<b>9.3 REZULTATE</b>	<b>86</b>
9.3.1 CARACTERISTICILE LOTULUI STUDIAT	86
9.3.2 ACURATEȚEA METODELOR	90
9.3.3 ANALIZĂ DE TIP CLUSTER	91
9.3.4 REGRESIE LINIARĂ PENTRU PREDICTORII ACURATEȚEI	92
9.3.5 ACORD ÎNTRE METODE ȘI CORECTAREA ERORILOR	93
9.3.6 CORELAȚII CLINICE	95

---

---

<b>9.4 DISCUȚII</b>	<b>98</b>
9.4.1 LIMITĂRILE STUDIULUI	99
<b>9.5 CONCLUZII</b>	<b>100</b>
<b><u>CAP. 10. PROFILUL DE RISC ÎN BOALA CORONARIANĂ ISCHEMICĂ – ASPECTE LEGATE DE GEN ȘI PREZENTARE CLINICĂ</u></b>	<b><u>101</u></b>
<b>10.1 INTRODUCERE</b>	<b>101</b>
<b>10.2 MATERIAL ȘI METODĂ</b>	<b>102</b>
10.2.1 ORGANIZAREA STUDIULUI ȘI COLECTAREA DATELOR	102
10.2.2 ORGANIZAREA BAZEI DE DATE ȘI ANALIZA STATISTICĂ	103
10.2.3 MĂRIMEA EȘANTIONULUI	103
<b>10.3 REZULTATE</b>	<b>103</b>
10.3.1 DATE DEMOGRAFICE	103
10.3.2 PREZENTARE CLINICĂ	104
10.3.3 FACTORI DE RISC	104
10.3.4 AFECTAREA CORONARIANĂ	104
10.3.5 STRATEGII TERAPEUTICE	105
<b>10.4 DISCUȚII</b>	<b>105</b>
10.4.1 LIMITĂRI ALE STUDIULUI	107
10.4.2 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	107
<b>10.5 CONCLUZII</b>	<b>107</b>
<b><u>CAP. 11. PREDICTORI AI CONTROLULUI GLICEMIC LA COPII CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1 – ANALIZĂ BAZATĂ PE TEHNICI DE STATISTICĂ AVANSATĂ ȘI ALGORITMI DE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ</u></b>	<b><u>108</u></b>
<b>11.1 INTRODUCERE</b>	<b>108</b>
<b>11.2 MATERIAL ȘI METODĂ</b>	<b>108</b>
11.2.1 ORGANIZAREA STUDIULUI ȘI COLECTAREA DATELOR	108
11.2.2 CRITERII DE INCLUDERE	109
11.2.3 COLECTAREA ȘI STRUCTURAREA DATELOR	109
11.2.4 ANALIZA DATELOR	110
<b>11.3 REZULTATE</b>	<b>111</b>
11.3.1 ANALIZA BIVARIATĂ	111
11.3.2 REGRESIA LOGISTICĂ	113
11.3.3 ANALIZA CLUSTER	114
11.3.4 ARBORE DE DECIZIE CART	115
11.3.5 COMPARAȚII ȘI CONCORDANȚE ÎNTRE METODE	117
11.3.6 GESTIONAREA VALORILOR EXTREME (OUTLIERS)	118
<b>11.4 DISCUȚII</b>	<b>118</b>
11.4.1 ANALIZA BIVARIATĂ	118
11.4.2 APORTUL METODELOR STATISTICE AVANSATE ȘI A ALGORITMILOR DE ÎNVĂȚARE ARTIFICIALĂ	121
<b>11.5 CONCLUZII</b>	<b>123</b>
<b><u>CONCLUZII GENERALE</u></b>	<b><u>124</u></b>
<b><u>ELEMENTE DE ORIGINALITATE</u></b>	<b><u>125</u></b>
<b><u>POSBILE DEZVOLTĂRI ULTERIOARE</u></b>	<b><u>126</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAFIE</u></b>	<b><u>128</u></b>
<b><u>LISTA ELEMENTELOR GRAFICE</u></b>	<b><u>157</u></b>
<b><u>ANEXE</u></b>	<b><u>160</u></b>

---

## MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Există nenumărate avantaje ale uimitoarelor progrese recente care au transformat lumea și în ceea ce cunoaștem astăzi. Odată cu această dezvoltare însă, s-a produs o adâncire profundă a schismei dintre acele populații care au putut fi o parte integrată a acestui succes tehnologic și cele care nu au avut aceleași oportunități.

Medicina, ca știință, a avut în mod natural o evoluție similară. Dacă în zonele care au fost odată leagănul civilizației noastre, bolile infecțioase sunt în continuare cauze principale de mortalitate, zonele dezvoltate ale lumii se confruntă cu altă epidemie: cea a mortalității cardiovasculare. Schimbarea profilului de morbiditate/mortalitate la nivel mondial a determinat îndreptarea de mari eforturi înspre noile entități patologice care au devenit prioritare ca incidență. În al doilea rând, există un interes crescut spre a preveni aceste boli, și nu doar de a le trata. Conceptele care stau la baza acestei atitudini se referă la o bună cunoaștere a factorilor de risc implicați în patogeneză și de a îi controla înainte ca boala să devină manifestă.

În acest sens, poate că unul dintre cei mai impresionanți factori de risc ca evoluție a incidenței este obezitatea, un factor de risc aflat în strânsă legătură cu o serie largă de afecțiuni cardiovasculare. În ultimii ani, prevalența obezității a ajuns la nivele alarmante. Din păcate, acest aspect este valabil și la copii – ceea ce ne oferă deja o perspectivă asupra viitorului încărcăturii acestei suferințe la nivel mondial.

Adresarea acestei situații are caracter imperativ și este esențial a fi una din prioritățile medicinei preventive. Răspunderea pentru atitudini și acțiuni preventive nu revine însă doar indivizilor. Sunt necesare intervenții publice susținute, capabile să influențeze semnificativ multitudinea de factori obiectivi care pot agrava riscurile timpurii, începând de la condițiile socio-economice la nivelul familiei, continuând cu educația, expunerea la tentații, condițiile din școli etc. După cum afirma Gro Harlem Brundtland, fost prim-ministru al Norvegiei: „*Obezitatea este o problemă de sănătate publică globală, care necesită soluții globale*”.

Acestea sunt, în sinteză, cele mai importante argumente care au stat la baza cercetărilor cuprinse în prezenta teză de doctorat. Complexitatea foarte ridicată a problemei și multitudinea de factori și aspecte implicate, au condus la diversitatea relativ largă a studiilor prezentate. Am pornit de la un review extins de literatură privind posibilele cauze ale obezității în copilărie și adolescență și mecanisme care pot conduce la boli cardiometabolice la adulți. Am abordat apoi aspecte de tip socio-economic și educațional prin adaptarea și aplicarea chestionarelor ISCOLE în Sibiu, cu rezultate semnificative în privința posibilelor acțiuni preventive la nivel individual și de sistem. Am continuat cu studii de nivel clinic, utilizând tehnici statistice avansate și algoritmi de inteligență artificială, incluzând analiza profilului de risc în boala coronariană ischemică, explorarea legăturii între IGF-1 și obezitate, analiza eficienței segmentării de țesut adipos abdominal pe secțiuni IRM și o evaluare a predictorilor controlului glicemic la copii cu diabet zaharat de tip 1.

Includerea acestor studii răspunde, în opinia autorului, scopului principal al prezentei cercetări doctorale: de a demonstra în mod obiectiv, susținut de tehnici statistice avansate, existența și, mai ales, complexitatea problemei obezității și a riscurilor măsurabile și, de multe ori, adresabile prin acțiuni individuale și nivel de societate, asociate acestei probleme.

## PARTEA I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

### Cap. 1. Obezitatea. Aspecte generale, etiologie și patogeneză

#### 1.1 Aspecte generale – Definiție și epidemiologie

Organizația Mondială a Sănătății definește obezitatea ca fiind o „acumulare anormală sau excesivă de grăsime care prezintă un risc pentru sănătate”(1). Cuantificarea statusului ponderal la adulți se realizează folosind Indicele de Masă Corporală (IMC):  $IMC = \frac{\text{Greutate}}{\text{Înălțime}^2}$  (2).

Cuantificarea obezității la copii poate fi problematică din mai multe motive. Copilăria și adolescența, aceasta din urmă fiind definită de OMS ca fiind „faza vieții dintre copilărie și vârsta adultă, de la vârsta de 10 până la 19 ani” (3), sunt marcate de o serie de schimbări somatice fiziologice semnificative în perioade relativ scurte de timp. Dacă la adulți stabilirea valorilor normale folosind analiza statistică a parametrilor antropometrici poate oferi aproximații satisfăcătoare, populațiile pediatrice tind să fie caracterizate printr-o inomogenitate mai mare în raport cu mai mulți factori perturbatori precum vârsta, sexul, stadiul pubertar și chiar etnia (4,5).

Metoda acceptată în mod curent pentru a determina starea ponderală a unui copil este prin utilizarea curbelor ponderale recomandate de CDC și OMS care iau în considerare influența vârstei și a sexului. Pentru copiii sub vârsta de 2 ani, nu se recomandă utilizarea IMC. În această categorie de vârstă, evaluarea greutateii corporale se realizează folosind curbe specifice de greutate-pentru-înălțime, în funcție de sex. O valoare mai mare decât două deviații standard peste mediana acestui parametru corespunzător vârstei definește suprapondera, în timp ce o valoare mai mare de trei deviații standard peste mediană definește obezitatea. De la vârsta de 2 ani în sus însă se recomandă utilizarea curbelor specifice de IMC pentru vârstă în funcție de sex pentru determinarea stării ponderale. CDC recomandă percentila 85 și percentila 95 ca limite pentru supraponderabilitate și respectiv obezitate. Pentru copiii peste vârsta de 5 ani, Organizația Mondială a Sănătății definește supraponderabilitatea printr-un IMC-pentru-vârstă mai mare cu o deviație standard peste mediana IMC corespunzător vârstei și obezitatea printr-un IMC-pentru-vârstă mai mare cu două deviații standard față de mediană (6,7).

Prevalența obezității infantile este în creștere la nivel global, în special în zonele urbane (2). În 2019, s-a estimat că 38,2 milioane de copii sub vârsta de 5 ani erau supraponderali sau obezi. Prevalența supraponderabilității și a obezității în rândul copiilor și adolescenților cu vârste între 5 și 19 ani a cunoscut o creștere alarmantă, de la 4% în 1975 la aproximativ 18% în 2016. Ambele sexe au fost afectate în mod similar de această creștere (2,8).

#### 1.2 Etiologie și patogeneză

Alterarea echilibrului între aport și consum energetic este principalul factor incriminat în mod uzual în etiologia obezității. Atunci când aportul caloric depășește consumul, excesul este stocat sub formă de lipide în țesut adipos, iar expunerea cronică la acest dezechilibru duce la creșterea masei adipoase (2). În viziunea curentă însă, etiologia excesului de greutate corporală depășește această abordare simplificată.

### 1.2.1 Reglarea neurohormonală a apetitului

Senzația de foame este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre sistemul nervos central, care joacă un rol cheie datorită unor nuclee hipotalamice, și un mare număr de hormoni, mulți dintre care sunt secretați de tractul gastrointestinal (9,10).

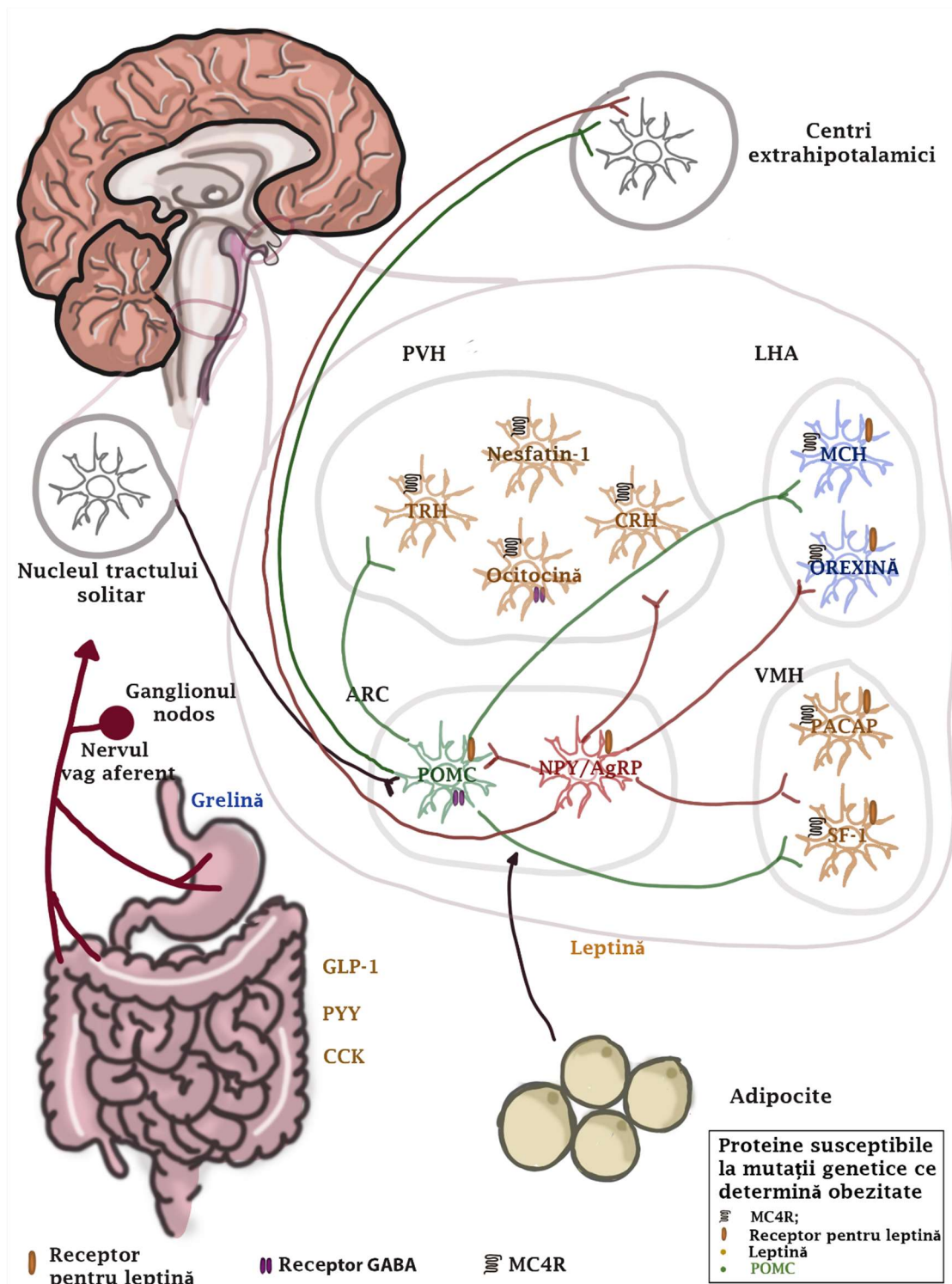


Figura 1 – Reglarea neuro-umorală a apetitului. Reglarea neuro-umorală a apetitului. POMC – proopiomelanocortină, ARC – nucleu arcuat,  $\alpha$ -MSH – hormon melanocitostimulator, MC4R – receptori melanocortinici, PVH – nucleu paraventricular, VMH – nucleu ventromedial, LHA – aria hipotalamică laterală. NPY – neuropeptidul Y, GLP-1 – peptidul asemănător glucagonului, PYY – peptidul YY, CCK – colecistokinină, GABA – acid gamma-aminobutiric. Liniile roșii reprezintă căi inhibitorii, iar cele verzi reprezintă căi stimulatorii. Hormonii și peptidurile cu text albastru au un efect global de stimulare a apetitului, iar cele cu text portocaliu au un efect inhibitoriu în această privință.



### **1.2.2 Elementele de genetica obezității**

Mai mult de 500 de locusuri genetice au fost asociați cu trăsături legate de obezitate într-un studiu de asociere la nivel de genom efectuat pe aproape 700.000 de indivizi (11,12). Exemple notabile includ genele asociate cu masa de grăsime și obezitatea (FTO), care sunt foarte exprimate în nucleul arcuat. Genotipul FTO se corelează cu statusul ponderal la copii (13), cu obiceiurile alimentare (14–16), și ar putea juca un rol și în distribuția țesutului adipos somatic și visceral, cu riscul cardiometabolic asociat (17). Alte exemple includ OLFM4 și HOXB5. Aceste gene au impact asupra dezvoltării tractului gastrointestinal și, prin urmare, pot influența semnalizarea apetitului reglat de intestin (18,19). Gena PCSK1 codifică PCI (prohormon convertaza 1) și este implicată în sinteza aMSH din POMC. Defectele la acest nivel pot determina o formă de obezitate cu debut timpuriu (20,21). Acesta a fost, de asemenea, găsit a fi slab exprimat în sindromul Prader–Willi (20). Genele implicate în dezvoltarea altor forme sindromice de obezitate cu debut timpuriu sunt, de asemenea, relevante în înțelegerea atât a căilor normale de reglare a greutateii, cât și a diverselor componente ale obezității non-sindromice multifactoriale. Mutațiile ALMS1 asociate cu sindromul Alström, de exemplu, au arătat o legătură între creșterea țesutului adipos și rezistența la insulină (22,23). În sindromul Bardet-Biedl, defectele genetice duc la o ciliopatie care poate fi implicată în semnalizarea deficitară a leptinei. Acest lucru ar putea explica rezistența severă la leptină la acești pacienți. Mecanismul principal care duce la obezitate la pacienții Bardet–Biedl este legat de alterarea apetitului (24).

Împreună cu descoperirea bolilor genetice cu implicații asupra excesului ponderal există o serie de aspecte suplimentare care subliniază importanța predispoziției genetice în obezitate. Faptul că majoritatea pacienților pediatrici obezi provin din familii unde unul sau ambii părinți au exces de greutate este o expresie a interacțiunii complexe dintre factorii genetici și cei de mediu (25). Pe lângă influența ereditară a obezității, caracterul familial adesea întâlnit al obezității se datorează expunerii la factori de risc asociați cu mediul creat de conviețuirea cu membrii familiei. Sedentarismul, gestionarea ineficientă a timpului și obiceiurile alimentare nesănătoase sunt toate responsabile de alterarea stilului de viață al celor mai tineri membri ai unei familii și sunt influențate de o mare varietate de factori socio-economici și culturali (26). Există, totuși, mai multe argumente care subliniază importanța determinismului genetic în obezitate. Un astfel de argument este în legătură cu studiile pe gemeni care sugerează că simultaneitatea obezității la gemenii monoziгоți pare să nu țină cont de mediu (27). Un alt argument este adus de studiile pe copii adoptați care prezintă un model de greutate mai asemănător cu părinții lor biologici decât cu cei adoptivi (28).

În sfârșit, o altă ipoteză care merită luată în considerare este teoria genelor „strângătoare”. Fundamentul din spatele acesteia afirmă că, de-a lungul evoluției, un arsenal genetic adaptat pentru a crea depozite energetice într-o perioadă în care sursele de nutriție erau rare, constituia un avantaj pentru supraviețuire. Aceeași configurație genetică a devenit un dezavantaj major în timpurile moderne (29).

### **1.2.3 Perioade vulnerabile**

Expunerea la diverși factori în anumite perioade vulnerabile. Acestea sunt pe parcursul sarcinii, a perioadei de nou născut și sugar, în copilăria timpurie precum și la vârstele de preșcolar, școlar și adolescent. Fiecare astfel de perioadă are o serie de particularități aparte privind susceptibilitatea crescută în fața anumitor factori de mediu – de la expunerile intrauterine la noxe până la influențele anturajului în adolescență (30).

### **1.3 Dezechilibrul între aport și consum**

Adoptarea unui model socio-ecologic al etiologiei obezității nu exclude fundamentul bine-cunoscut al acestei patologii legat de dezechilibrul între un aport caloric crescut și un consum energetic deficitar. Acesta joacă în continuare un rol central în dezvoltarea obezității.

Un mod de a sistematiza optimizarea aportului caloric ar putea fi structurat în trei mari direcții: una a cantității de alimente consumate, a doua a calității acestora, mai precis a conținutului caloric a fiecărui aliment și a proporției de macro și micronutrienți din dietă, și a treia a ritmului aportului caloric.

Consumul adecvat al energiei reprezintă un element cheie în menținerea unei greutate normale. Proporția dintre intervalele active și cele sedentare este esențială din acest punct de vedere, indiferent de vârstă. În acest sens, timpul petrecut în fața ecranului pentru activități non-academice reprezintă un factor de risc important pentru obezitate (31–33). Odihna este la fel de importantă pentru a obține o dezvoltare echilibrată. La adulți, lipsa somnului a fost asociată cu obezitatea prin reducerea leptinei circulante și creșterea sintezei de grelină, crescând astfel apetitul și inducând rezistența la insulină (34,35). Asocierea dintre obezitate și lipsa de somn este valabilă și pentru copii (36–43). Nivelele de cortizol și dezechilibrele hormonului de creștere asociate cu somnul insuficient contribuie la generarea excesului de greutate (44).

În esență, consumul energetic poate fi sistematizat în mod similar cu aportul caloric, luând în considerare cantitatea, calitatea și ritmul acestuia. Acest lucru se referă la cantitatea de timp petrecut angajat în activitate fizică sau odihnă, la calitatea ambelor activități, unde este de preferat activitatea intensitate moderată până la intensă pentru efort fizic și prioritizarea somnului față de timpul petrecut în fața ecranelor pentru perioadele de odihnă. Integrarea tuturor acestor elemente într-un ritm circadian sănătos poate fi esențială echilibrului ponderal.

Alte aspecte cu rol important din prisma efectului asupra capacității de reglare a echilibrului între aport și consum caloric sunt tulburările endocrinologice, intervențiile și terapiile iatrogene cu potențial obezogen și o serie de aspecte psiho-comportamentale și socio-culturale care pot determina apariția obezității.

### **1.4 Fenotipurile și distribuția anatomică a obezității**

Distribuția grăsimii corporale joacă un rol important în determinismului efectului dăunător al excesului adipos asupra organismului. Anumite particularități legate de localizarea anatomică a surplusului adipos merită descrise în acest sens. Unul dintre primele aspecte care devine evident atunci la examinarea unui pacient supraponderal este distribuția superficială a grăsimii corporale, cu o predispoziție particulară către anumite zone anatomice. Cea mai simplă formă de categorizare a distribuției grăsimilor superficiale este de a face distincția între modelele de obezitate androidă și cea ginoidă. Diferența dintre cele două devine evidentă sub influența hormonilor sexuali, în mod tipic în timpul adolescenței. Obezitatea androidă este caracteristică bărbaților și implică distribuția grăsimii în jurul zonelor centrale ale corpului, în special la nivelul abdomenului, în timp ce în distribuția adipoasă ginoidă, șoldurile și coapsele sunt zonele cel mai evident interesate (45). Obezitatea androidă este în mod caracteristic asociată cu o acumulare mai mare de țesut adipos visceral, fiind pusă în legătură cu o creștere mai mare a riscului cardiovascular comparativ cu obezitatea ginoidă (46). Mai mult, excesul de țesut adipos prezintă diferite profiluri de risc cardiovascular în funcție de adâncimea anatomică a surplusului. Acest aspect se referă la distincția dintre grăsimea somatică și cea viscerală. Cea din urmă este responsabilă pentru o corelație mai

accentuată cu efectele dismetabolice și cu creșterea riscului cardiovascular din obezitate (47). Țesutul adipos visceral pare să joace un rol în creșterea rezistenței la leptină precum și în creșterea tonusului simpatic, a stresului oxidativ și calcificării vasculare, toate influențând dezvoltarea bolilor cardiovasculare (48). Obezitatea centrală s-a dovedit a fi un factor de risc puternic pentru boala cardiometabolică, nu numai la adulți, dar și la copii și adolescenți (49–55). În plus, pare să prezinte o corelație mai puternică cu riscul cardiovascular la copii, comparativ cu obezitatea definită prin IMC (56,57). Mai mult, dezvoltarea obezității centrale în timpul copilăriei pare să persiste și în adolescență și la maturitate (58–60).

Efectele nocive ale surplusului de țesut adipos se manifestă atât într-o manieră sistemică, cât și local (61). Prin urmare, în plus față de afirmația generală privind riscul cardiometabolic asociat predominanței grăsimii viscerale la indivizii obezi, a devenit evident că o anumită predilecție a dispoziției adipoase care implică unele zone sau viscere în mod specific poate crește riscul de a dezvolta anumite boli. Un exemplu se referă la efectul mecanic al excesului adipos predominant intraabdominal care poate precipita dezvoltarea unei serii de boli gastro-intestinale, cum ar fi refluxul gastro-esofagian sau hernia hiatală. Aceleași condiții pot promova insuficiența venoasă cronică din cauza compresiei sistemului venos (62). Pe lângă efectele pur mecanice locale ale surplusului adipos, efectele funcționale locale pot fi, de asemenea implicate în mecanismele care conduc la o serie de patologii. Acestea sunt legate de secreția de adipokine proinflamatorii și protrombotice (63,64), de inducerea locală a hipoxiei (65), de fibroză (66) și de alterarea funcției mitocondriale (67). Mai multe localizări particulare ale excesului de țesut adipos sunt cunoscute a avea efecte nocive sporite. Excesul de țesut adipos perihepatic este asociat și cu acumularea intracelulară de depozite lipidice la nivelul hepatocitelor, cu efecte dăunătoare la acest nivel. Entitatea patologică rezultată era definită până recent ca boală hepatică grasă non-alcoolică, care a fost frecvent pusă în legătură cu sindromul metabolic și excesul de greutate (68,69). Un alt exemplu privind efectele locale relevante ale surplusului adipos se referă la țesutul adipos epicardic, a cărui surplus este cunoscut a se corela cu boala coronariană ischemică, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară stângă, dislipidemia și rezistența la insulină (70–75). Încă o localizare ce merită menționată se referă la țesutul adipos perivascular, a cărui abundență la nivelul vaselor periferice este corelată cu o rezistență crescută la insulină (76). O altă localizare relevantă a surplusului de țesut adipos este în jurul rinichilor. Excesul de țesut adipos perirenal, poate provoca o creștere a presiunii intrarenale, cu potențialul de a induce sau agrava funcția de filtrare a glomerulilor, ducând inclusiv până la microalbuminurie. Acest țesut adipos este implicat în diverse procese legate de riscurile cardiometabolice, inclusiv reglarea tonusului vascular renal și secreția de markeri inflamatori (77).

#### **1.4.1 Aspecte histologice**

Adipocitul reprezintă unitatea celulară fundamentală a țesutului adipos. Dincolo de rolul său de depozitare, adipocitele funcționează ca parte a unui sistem asemănător cu un organ endocrin independent, secretând o varietate mare de peptide și metaboliți implicați în reglarea greutății. Pe lângă funcțiile metabolice realizate prin intermediul căilor enzimatic implicate în beta-oxidare și metabolismul acizilor grași liberi, multe dintre adipokinele secretate de aceste celule au o influență proinflamatoare și procoagulantă. Alte peptide sunt implicate în rezistența la insulină și reglarea sațietății, având un efect semnificativ asupra greutății corporale și riscului cardiovascular asociat cu obezitatea. Multe dintre substanțele secretate de adipocite au un rol încă necunoscut și reprezintă un interes cheie pentru cercetarea medicală (78).

Țesutul adipos este de natură preponderent celulară. Adipocitele care se conglomerază pentru a forma acest țesut pot răspunde la stimuli externi care induc acumularea depozitelor lipidice fie prin creșterea dimensiunilor lor individuale, fie prin amplificarea numărului fizic de celule. Creșterea dimensiunii adipocitelor definește hipertrofia acestora. Acest tip de răspuns se regăsește în mod tipic în obezitatea androgenică definită prin proporțiile mari de grăsime viscerală. Obezitatea hipercelulară, pe de altă parte, are un caracter mai variabil, fiind frecvent identificată la indivizii care devin supraponderali în copilărie. Cu toate acestea, este prezentă aproape întotdeauna la pacienții grav obezi, indiferent de vârstă. Obezitatea hipertrofică se dezvoltă de obicei în perioada adultă și are o legătură strânsă cu riscul cardiovascular. Acest tip de obezitate răspunde de obicei bine la intervențiile asupra greutății corporale, care sunt în general ineficiente în adipozitatea hipercelulară. Această rezistență particulară la tratament este unul dintre principalele aspecte care subliniază necesitatea unei acțiuni preventive ferme încă din copilărie (79).

### **1.5 Afectarea cardiometabolică în cadrul obezității**

La adulți, există o legătură bine documentată între obezitate și o serie largă de boli cardiovasculare, inclusiv boala coronariană ischemică, hipertensiunea arterială, boala cerebrovasculară, fibrilația atrială, aritmiile ventriculare și moartea cardiacă subită (61,80). Mai mult, obezitatea duce la dezvoltarea unei serii de afecțiuni care sunt în sine factori de risc individuali pentru boli cardiovasculare, cum ar fi diabetul de tip 2, dislipidemia și apneea obstructivă de somn. Din acest punct de vedere, obezitatea este mai mult decât o afecțiune izolată și poate fi descrisă mai bine ca un întreg ansamblu dismetabolic și viciat mecanic (81–83).

Căile fiziopatologice care duc de la obezitate la afectare cardiovasculară implică mecanisme atât directe, cât și indirecte, cu acțiuni locale și sistemice (80). Din punct de vedere hemodinamic, schimbările adaptative ale sistemului cardiovascular sunt sinonime modificărilor structurale și funcționale impuse de creșterea volumului circulant și de suprasarcina metabolică atribuibilă excesului de țesut adipos. Rezultatul este un sistem cardiovascular hiperdinamic constrâns să adapteze debitul cardiac prin creșterea volumului de ejeecție și a frecvenței cardiace. Rezistența vasculară periferică la rândul ei crește datorită hiperreactivității simpatice și a statusului proinflamator sistemic asociat cu obezitatea. Toate aceste modificări duc la remodelare cardiovasculară ce determină o predispoziție spre dezvoltarea unui întreg colorit de afecțiuni cardiovasculare, inclusiv hipertensiunea arterială (84), hipertrofia ventriculară stângă, insuficiența cardiacă (85–87) și chiar fibrilația atrială (88). Inițierea remodelării cardiace este un proces relativ timpuriu, așa cum s-a demonstrat în studii care au identificat manifestări de acest tip la copiii obezi (89) și poate apărea cu mult înainte de debutul clinic al bolilor cardiovasculare.

Dintre efectele nocive ale obezității asupra sistemului vascular, ateroscleroza este unul dintre mecanismele cheie implicate. Acest proces începe în timpul copilăriei timpurii, așa cum au demonstrat studiile post-mortem prin prezența de striuri lipidice la nivelul coronarelor chiar și în prima decadă de viață (90,91). Deteriorarea vasculară subclinică inițială poate progresa în timp către bolile caracteristice aterosclerozei avansate: boala coronariană ischemică, boala arterelor periferice și boala cerebrovasculară (92,93). Obezitatea accelerează procesul de ateroscleroză (94) și prezența ei în copilărie crește riscul dezvoltării bolilor legate de ateroscleroză în perioada adultă (95,96). Riscul poate fi totuși redus la pacienții obezi care reușesc să obțină o pierdere adecvată în greutate, fapt care ar trebui să încurajeze dezvoltarea programelor preventive eficiente și timpurii (97,98).

Din punct de vedere metabolic, există mai multe modificări relevante pentru interrelația dintre obezitate și riscul cardiovascular. Creșterea rezistenței la insulină la copii se produce prin mecanisme similare celor de la adulți și este o fază fundamentală în patogeneza diabetului de tip 2. Rezistența la insulină este mai frecventă la indivizii obezi, cu atât mai mult cu cât debutul excesului ponderal este mai devreme (99,100).

Dislipidemia este o altă tulburare metabolică frecvent asociată cu obezitatea. Pacienții obezi manifestă adesea un model tipic de hipertrigliceridemie, hiper-LDL-colesterolemie și hipot-HDL-colesterolemie. Copiii obezi prezintă un model similar deși hiper-LDL-colesterolemia nu este la fel de frecventă în această populație. La copii, hipertrigliceridemia răspunde în general bine la reducerea aportului de zaharuri rafinate (100,101).

## **Cap. 2. Diagnostic și evaluare a riscului**

### **2.1 Anamneza și examenul obiectiv**

Ca în orice patologie, o anamneză detaliată are un rol important în identificarea factorilor care au condus la apariția obezității, a stărilor comorbide existente, a eventualelor cauze secundare pentru obezitate și pentru caracterizarea exhaustivă a profilului de risc al fiecărui pacient. Tot prin anamneză trebuie identificat un eventual determinism iatrogen al obezității.

Simptomatologia asociată obezității poate fi legată de cauza principală a acestei patologii sau de complicațiile determinate de excesul de greutate. Antecedentele heredocolaterale semnificative denotă, pe de o parte, o viziune aproximativă asupra încărcăturii genetice a unui individ, cât și date legate de factorii de mediu la care acesta a fost expus prin dezvoltarea într-un anumit colectiv. Tot prin anamneză se pot obține date legate de obiceiurile de alimentație, ciclul somn-veghe, sedentarism sau activitate fizică regulată și perioade petrecute în fața ecranelor. Toți acești factori pot aduce informații asupra riscului de a dezvolta diversele patologii legate de obezitate. Mai mult, pot fi identificate potențiale ținte pentru reducerea acestui risc, prin prisma factorilor de risc modificabili (102). În plus, se poate contura o imagine mai precisă a expunerilor obezogene prezente în viața de zi cu zi, inclusiv în mediul școlar sau social de desfășurare a activității. O metodă eficientă pentru a standardiza procesul de prelevare a datelor anamnestice se bazează pe formularea de chestionare sau a unor bareme care să ghideze anamneza (103,104).

Identificarea completă a factorilor de risc pentru dezvoltarea obezității cuprinde, la pacienții pediatrici, și evaluarea expunerilor pe perioada sarcinii, a circumstanțelor nașterii și a nutriției în perioada de alăptare (105–110).

Examenul obiectiv joacă de asemenea un rol important în identificarea unor cauze secundare de obezitate sau a complicațiilor apărute în urma acesteia (102). Evaluarea statusului pubertar poate aduce informații importante pentru diagnostic, cu identificarea elementelor de sexualizare frecvent intricate cu statusul obez al pacienților. Examenul obiectiv pe sisteme și aparate efectuat sistematizat trebuie să identifice semnele caracteristice comorbidităților și complicațiilor asociate obezității (111,112).

### **2.2 Investigații paraclinice, metode de cuantificare a obezității**

Suspiciunile etiologice ridicate în cursul anamnezei și a examenului obiectiv au un rol important în stabilirea determinărilor genetice necesare evidențierii unei cauze de această natură sau a efectuării unor examinări specifice în cazul unui tablou clinic sugestiv pentru o

endocrinopatie. Identificarea unei cauze secundare a obezității impune atitudini terapeutice caracteristice. În cazul obezității endogene sau prin determinism multifactorial, cu implicarea semnificativă a dezechilibrului energetic-metabolic între aport și consum este necesară o abordare multidisciplinară. Stabilirea unui diagnostic complet include și identificarea complicațiilor sau a comorbidităților prezente datorită sau asociate obezității.

Utilizarea indicelui de masă corporală în practica de zi cu zi prezintă avantajul accesibilității, determinarea acestuia fiind una foarte facilă. Acesta oferă o imagine de ansamblu acceptabilă a statusului ponderal din perspectiva riscului asociat obezității. Relația IMC-ului cu riscul cardiovascular a fost validată în studii repetate, evidențiind un profil de tip curbă în U, cu existența unui interval optim pentru valorile acestui parametru care este delimitat, pe de o parte, de subpondere, asociată cu propriul colorit de comorbidități și, pe de altă parte, de suprapondere și obezitate(113,114). Acest parametru nu oferă însă informații legate de compoziția corporală, ignorând contribuția masei musculare și a gradului de mineralizare osoasă în determinismul ponderal al pacienților, aspecte de mare semnificație, în special la populația pediatrică la care variabilele menționate sunt în continuă schimbare pe parcursul procesului de creștere. În plus, curbele standardizate pentru IMC pun în evidență percentilele pentru valorile sale doar în relație cu vârsta și sexul, fără a lua în considerare variabilitatea importantă și intervalul larg considerat normal al înălțimii pentru o anumită vârstă, la rândul ei reprezentând un important indicator al statusului de dezvoltare și implicit al compoziției corporale variabile. Același aspect al compoziției corporale variabile a fost identificat și în cazul diferitelor rase (115).

În acest sens, s-au depus eforturi semnificative în cercetarea metodelor care evaluează mai bine obezitatea la copii, cu dorința de a identifica parametrii care se corelează mai bine cu riscul asociat obezității, așa cum este prezentat în continuare, adaptat după Horan et al (116).

### 2.2.1 Metode inferențiale

Aceste metode se bazează pe măsurători realizate cu instrumente relativ simple și pe baza cărora se poate deduce cu o precizie acceptabilă statusul ponderal al unui pacient. Acest tip de metode cuprind măsurătorile de pliuri cutanate și o serie de indici antropometrici. Din această ultimă categorie fac parte măsurători precum IMC-ul, circumferința abdominală, raportul talie-șold, raportul talie-înălțime, indicele ABSI (A Body Shape Index(117)), circumferința gâtului etc. Fiecare dintre aceste măsurători prezintă anumite avantaje și dezavantaje sau legături mai puternice cu anumite patologii. Măsurătoarea pliurilor cutanate în anumite zone prestabilite ale corpului este o tehnică ce poate fi folosită la adulți pentru estimarea procentajului de țesut adipos la nivelul corpului. Inomogenitatea populației pediatrică ridică însă probleme importante legate de aplicabilitatea unor ecuații standardizate. Metoda necesită o rigurozitate deosebită în efectuarea măsurătorilor și prezintă, din acest motiv, o curbă de învățare relativ abruptă (118–127).

### 2.2.2 Metode de determinare a compoziției corporale

Aceste metode sunt utile pentru determinarea procentajului de grăsime corporală, fără a oferi însă date legate de distribuția țesutului adipos. Tehnicile utilizate în acest sens sunt redate succint în Tabelul 1.

Metoda	Principiu	Avantaje	Limite	Referințe
Densitometria prin raze X	Absorbția diferită a razelor X în funcție de țesut	Acuratețe demonstrată pe studii animale	Utilizare de algoritmi care nu se individualizează la populația pediatrică Reproductibilitate dificilă Expunere la raze X	(128–130)

Metoda	Principiu	Avantaje	Limite	Referințe
Bioimpedanța electrică	Impedanța electrică diferită a țesuturilor	Non-invazivă	Utilizare de formule bazate pe aproximarea conținutului hidric al fiecărui țesut, cu susceptibilitate la erori Utilizare de algoritmi care nu se individualizează la populația pediatrică Protocol laborios Precizie mai redusă la valori extreme ale parametrului determinat	(131–135)
Cântărirea hidrostatică	Densitatea diferită a țesuturilor în raport cu densitatea apei	Non-invazivă	Aproximarea densității fiecărui tip de țesut, care poate fi eronată la pacienții pediatrici Complianță problematică la pacienții pediatrici	(136–139)
Pletismografia prin dislocarea aerului	Determinarea densității corpului Se bazează pe măsurarea anumitor parametri implicați într-o serie de procese termodinamice	Non-invazivă Complianță crescută, utilizabilă și la sugari	Necesități materiale importante Aproximarea densității fiecărui tip de țesut, care poate fi eronată la pacienții pediatrici Aproximări legate de procesele termodinamice utilizate care pot predispuce la erori	(140–148)
Metode de diluție	Determinarea cantității totale de apă a corpului pe baza ingestiei de izotopi stabili cu distribuție uniformă în organism Conținutul de apă diferit al țesuturilor	Non-invazivă Necesită puține resurse Fără efecte adverse documentate până în prezent	Aproximarea conținutului de apă a diferitelor tipuri de țesuturi	(149,150)

Tabel 1 – Metode de determinare a compoziției corporale

## 2.2.3 Metode imagistice

### 2.2.3.1 Privire de ansamblu

Dacă metodele enumerate până acum oferă o imagine de ansamblu a conținutului de țesut adipos de la nivelul organismului, tehnicile imagistice utilizate în definirea statusului ponderal au ca scop principal diferențierea între țesutul gras visceral și cel somatic. Din acest considerent, informațiile oferite prin cele două tipuri de metode au caracter complementar. Tehnicile imagistice utile în acest sens sunt sintetizate în Tabelul 2.

Metoda	Principiu	Avantaje	Limite	Referințe
Ecografie	Determinarea grosimii țesutului adipos subcutanat și aproximarea conținutului adipos visceral pe baza grosimii țesutului adipos preperitoneal	Non-invazivă Tehnică accesibilă	Operator-dependentă Absența unui protocol standardizat de măsurători Insuficiente studii pentru populația pediatrică	(151–155)
Tomografia Computerizată	Absorbția diferită a razelor X în funcție de țesut, imagini secționale și reconstrucții tridimensionale	Acuratețe mare	Expunere importantă la raze X Contraindicată la pacienții pediatrici datorită expunerii la radiații	(156,157)
Rezonanța magnetică	Tehnică de imagistică secțională bazată pe comportamentul protonilor sub influența unui câmp electromagnetic de intensitate mare	Acuratețe mare Non-invazivă	Costuri importante	(17,158–167)

Tabel 2 – Metode imagistice utilizate în definirea statusului ponderal

### 2.2.3.2 Imagistica prin rezonanță magnetică pentru cuantificarea țesutului adipos visceral

Dintre tehnicile utilizate pentru a cuantifica țesutul adipos visceral, tomografia computerizată este recunoscută ca fiind standardul de aur (157,168–170). Totuși, utilizarea sa este limitată din cauza expunerii la radiații, în special la pacienții pediatrici. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a apărut ca o alternativă viabilă, demonstrând rezultate comparabile (171–174). Au fost descrise mai multe metode de cuantificare a țesutului adipos visceral abdominal folosind IRM (17,158,160–162,166,167,174–187). Manipularea imaginilor implică în general o etapă de pre-procesare, urmată de o metodă de discriminare între țesutul adipos, cel non-adipos și fundal (167,178). Exemple în acest sens includ tehnica „thresholding” și algoritmi Fuzzy C-means sau K-means de analiză cluster.

## 2.3 Evaluarea afectării cardiometabolice în cadrul obezității

Identificarea și evaluarea parametrilor clinici, biologici și imagistici care pot oferi informații asupra riscului cardiovascular sunt esențiale pentru o intervenție precoce și o abordare terapeutică adaptată în cazul copiilor cu obezitate. Următoarele subcapitole detaliază acești parametri, oferind o perspectivă integrată asupra complexității și relevanței lor în managementul pacientului pediatric obez.

### 2.3.1 Parametri clinici

Determinarea alurii ventriculare și a tensiunii arteriale sunt elemente clinice care pot să denote statusul hiperdinamic al pacientului pediatric obez (111). Acest lucru se poate observa încă din stadiul preclinic, când, deși valorile se situează încă în norme, acestea sunt în medie mai crescute față de populația normoponderală de aceeași vârstă (112). În plus, examenul clinic poate releva aspecte legate de afectarea hepatică în cadrul obezității, care poate fi manifestă clinic sub forma fatigabilității și a senzației de disconfort în zona hipocondriului drept, uneori însoțită de hepatomegalie (188).

### 2.3.2 Parametri biologici

Există o serie de determinări serologice cu relevanță cunoscută pentru dezvoltarea patologiilor cardiovasculare. Profilul lipidic aterogen, identificabil prin determinarea colesterolemiei totale, a LDL-colesterolemiei, HDL-colesterolemiei și a trigliceridemie este utilizat pe scară largă în clinică pentru a prezice riscul cardiovascular al pacienților examinați (98,189,190). Un parametru care nu a intrat însă în practica curentă este indicele aterogenic al plasmei (definit ca logaritmul în baza 10 a raportului dintre trigliceridemie și HDL-colesterolul seric). Acesta pare a avea o corelație mai strânsă cu riscul cardiovascular față de componentele sale luate individual (191). Glicemia a jeun și hemoglobina glicată sunt determinările utilizate pentru diagnosticul diabetului zaharat, dar au utilitate și în definirea stării de prediabet sau de glicemie bazală modificată – entități care prevestesc asupra dezvoltării acestei patologii cu răsunet cardiovascular important și bine-cunoscut (192,193). Un parametru care poate oferi informații asupra stadiilor preclinice ale diabetului zaharat, în special la pacienți obezi, este indicele de rezistență insulinică (HOMA-IR – Homeostatic Model Assessment for Insulin resistance), definit ca fiind produsul dintre glicemie și insulinemie prelevate în condiții bazale (112,194).

Tot în cadrul afectării metabolice premergătoare patologiilor cardiovasculare, acidul uric s-a demonstrat în anumite studii a avea un rol care a fost subestimat până în prezent (195). Statusul proinflamator joacă de asemenea un rol important în dezvoltarea patologiilor cardiovasculare. Valoarea proteinei C-reactive este frecvent utilizată pentru a oferi informații asupra statusului



inflamator, care se corelează cu prezența afecțiunilor cardiovasculare (196,197). Această determinare (în special în varianta ei de înaltă sensibilitate – hsCRP) prezintă însă anumite dezavantaje legate de costuri pentru a fi utilizată în aplicații de screening (198). Din acest motiv, au existat încercări de a defini parametri mai accesibili pentru a cuantifica inflamația cronică. Un exemplu pertinent în acest sens este raportul neutrofilo-limfocitar. Acest raport se corelează cu o serie largă de afecțiuni cardiovasculare, cât și cu rezultatele intervențiilor terapeutice în cadrul acestora, în special în ceea ce privește boala coronariană. O posibilă explicație rezidă în faptul că neutrofilele joacă un rol important în răspunsul inflamator nespecific, iar creșterea acestora (chiar și înainte de a depăși pragurile valorilor normale) oglindește creșterea stresului oxidativ la nivelul organismului, în timp ce scăderea numărului limfocitelor se corelează cu un status general mai precar al imunității (199–203). Alți factori înrudiți cu statusul proinflamator (și implicit protrombotic) sunt raportul trombocito-limfocitar și lărgimea distribuției trombocitare (204).

În ceea ce privește demascarea afectării hepatice, aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT) pot să prezinte creșteri între două și cinci ori peste limita normală maximă, însă valorile din spectrul normal nu înlătură potențiala prezență a MASLD, chiar și cu afectare importantă (205,206). Raportul dintre AST și ALT este de obicei sub 1 (207) în MASLD. Fosfataza alcalină poate indica valori până la dublu sau triplu față de nivelul normal superior. Diferite combinații între parametri clinici și paraclinici sunt utilizați pentru a prezice afectarea hepatică steatotică.

### **2.3.3 Parametri determinați imagistic**

Tehnicile ultrasonografice au devenit în ultimele decenii unele dintre cele mai accesibile resurse în practică. Parametrii determinați prin ecografie carotidiană (indice intimă-medie) și examinare doppler carotidiană (indici de rigiditate arterială) și-au arătat în repetate rânduri conexiunea cu procesul aterogenetic (208–210). Rigiditatea arterială poate fi măsurată prin viteza undei de puls la nivelul aortei (PWV – pulse wave velocity). Acest parametru este un bun surogat pentru predicția evenimentelor cardiovasculare (211,212) și este considerat de elecție pentru estimarea rigidității arteriale, conform ghidului pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii arteriale al societății europene de cardiologie (213). Există metode oscillometrice non-invazive care pot fi implementate pentru estimarea PWV (214).

Ecografia cardiacă joacă un rol crucial în diagnosticul patologiilor cardiovasculare în practica de zi cu zi, iar cele mai moderne inovații precum doppler-ul tisular și tehnologia speckle-tracking au extins domeniul de aplicabilitate dincolo de determinările uzuale, cu oportunități tot mai promițătoare în direcția stratificării riscului încă din faza subclincă a afectării cardiace (215,216). O altă metodă de imagistică utilizată în investigarea cordului este prin IRM cardiac. Acesta are un domeniu de aplicabilitate mult mai restrâns față de metodele ultrasonografice (în special datorită accesibilității mai reduse).

Ecografia abdominală poate fi utilizată pentru a estima distribuția țesutului adipos între cel somatic și cel visceral prin măsurarea grosimii stratului de țesut adipos subcutanat și a fasciei preperitoneale. Aceasta din urmă poate fi considerată ca surogat al repartiției viscerale a adipozității (151–153). În plus, ecografia abdominală poate demasca afectarea hepatică în forma sa caracteristică asociată obezității prin prezența hiperecogenității. Asocierea unor tehnici mai avansate poate rafina diagnosticul steatozei hepatice. Elastografia (Fibroscan) este un exemplu pertinent în acest sens (217).

### **Cap. 3. Gestionarea datelor – rolul tehnicilor statistice avansate și al algoritmilor de învățare artificială**

Studiile retrospective implementează cel mai frecvent analiza bivariată pentru explorarea legăturilor dintre datele prelevate. Această abordare prezintă avantajul de a fi ușor de implementat și are o interpretare relativ intuitivă. Cu toate acestea, prezintă anumite dezavantaje importante, mai ales atunci când se referă la dimensiuni reduse ale eșantionului sau când este expusă la multicolaritate sau la influența perturbatoare între variabile. Deși este esențială pentru identificarea potențialilor factori de risc, analiza bivariată nu reușește să exploreze interacțiunile complexe dintre variabilele studiate.

Anumite tehnici avansate merită menționate pentru rolul pe care îl prezintă în potențarea valorificării datelor obținute în studii. Regresia binară spre exemplu poate oferi informații relevante în legătură cu ierarhizarea importanței predictorilor identificați în analiza bivariată. Aceasta este utilizată pentru a prezice valoarea unei variabile dependente dihotomiale pe baza unor variabile predictor.

Anumiți algoritmi de inteligență artificială de asemenea au potențial rol în nuanțarea rezultatelor. Analiza de tip cluster spre exemplu poate identifica grupuri de pacienți la care se conglomerază factori de risc ce pot impune conduite terapeutice specializate. Principiul de funcționare din spatele algoritmilor de clusterizare în două etape se bazează pe aplicarea în secvență întâi a unei etape de preclusterizare folosind algoritmul k-means și apoi a unei etape de clusterizare aglomerativă ierarhică pentru a clasifica cazurile pe baza caracteristicilor similare, atât în ceea ce privește variabilele categorice, cât și cele continue. În primul pas, algoritmul parcurge setul de date pentru a crea mai multe subgrupuri mici. Acest lucru se realizează măsurând distanța dintre observații (218). Etapa de clusterizare ierarhică unește apoi punctele individuale cele mai apropiate pentru a produce clustere din ce în ce mai mari. Numărul final de clustere și modelul cel mai precis pot fi selectate prin calculul criteriului de informare Akaike (AIC) sau a criteriului de informare Bayesian (BIC).

Alt exemplu sunt arborii decizionali de tip CART (Classification and regression trees – arbori de clasificare sau regresie) pot oferi reprezentări vizuale ale interacțiunilor complexe între variabile pentru a defini subpopulații cu caracteristici particulare. Arborii de decizie precum CART sunt algoritmi supervizați de învățare automată care clasifică datele și dezvăluie modele de asociere ale rezultatelor definite de utilizator, oferind și o reprezentare vizuală a modelului. Construcția acestui model începe de la rădăcina principală și avansează prin ramificare până când nu mai sunt posibile alte diviziuni, corelând toate variabilele predictor cu rezultatul testat. Aceste bifurcații apar din condiții (noduri interne) stabilite pe variabilele predictor. Nodurile terminale, așa-numitele „noduri-copil” sau „frunzele” situate la capătul unei ramuri reprezintă rezoluțiile finale date de algoritm (219).

## PARTEA A II-A. CONTRIBUȚII PERSONALE

### Cap. 4. Introducere

Din sursele bibliografice analizate reiese că obezitatea joacă un rol important în determinismul a multiple manifestări cardiometabolice. Efectele par a fi mai pronunțate în cazul obezității centrale, în mod particular în contextul creșterii de acizi grași liberi circulanți ca factor determinant al repercusiunilor cardiometabolice. Acest aspect este schematizat în Figura 2.

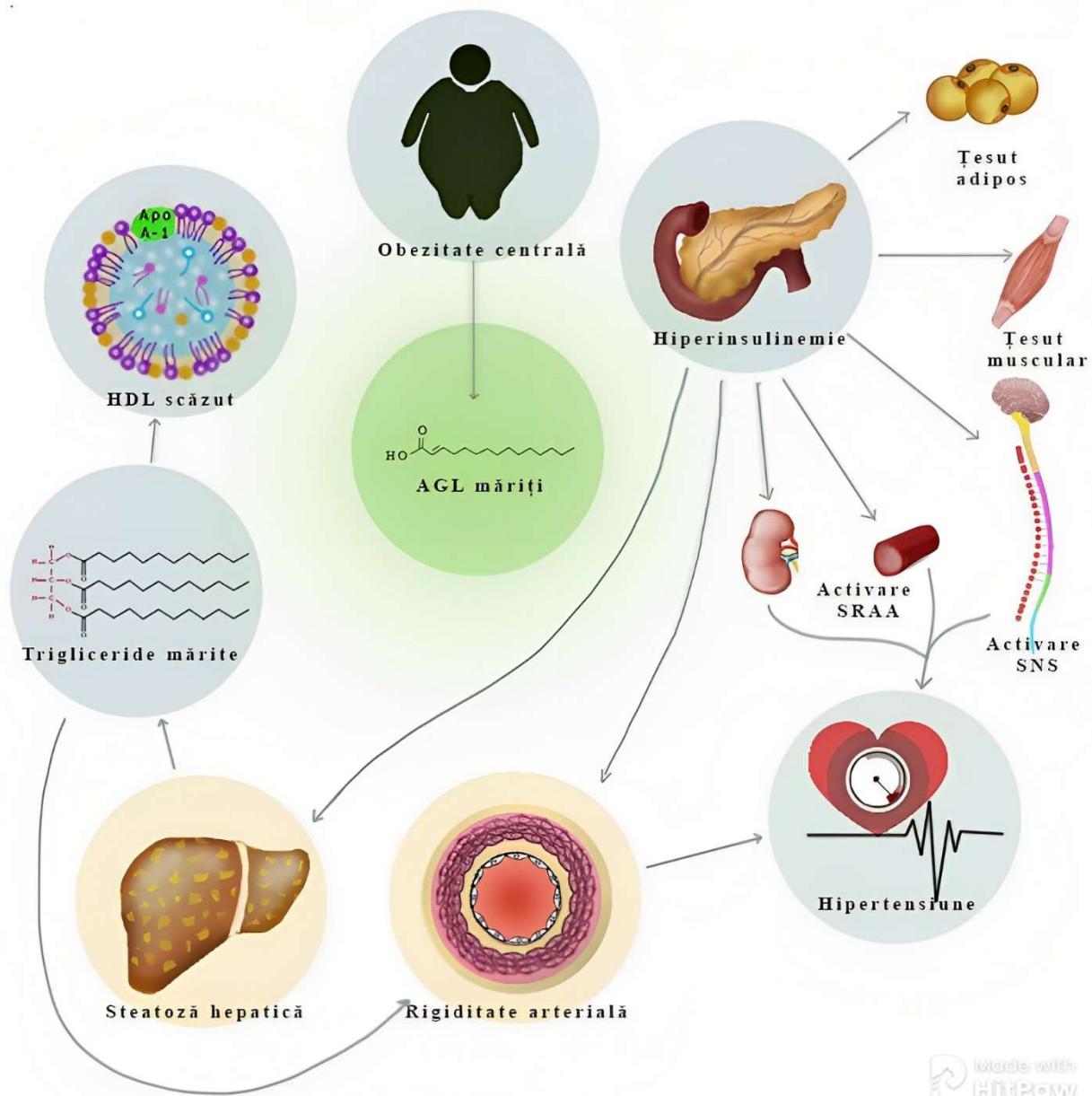


Figura 2 – Obezitatea centrală și efectele cardiometabolice mediate prin AGL măriți (AGL – acizi grași liberi, SRAA – sistem renină-angiotensină-aldosteron, SNS – sistem nervos simpatic)

Obiectivul cercetării a fost de a explora impactul obezității în cadrul spectrului de riscuri cardiometabolice cu accent pe implementarea de tehnici de statistică avansată și a algoritmilor de inteligență artificială acolo unde a fost fezabil pentru a nuanța interpretarea datelor. Totodată s-a urmărit explorarea de metode ce pot îmbunătăți evaluarea parametrilor definatorii ai obezității pentru o mai bună înțelegere a acestui factor de risc în cadrul modelului său socio-ecologic de

etiopatogenie. Am explorat în acest sens parametri legați de mediul la care sunt expuși copiii și adolescenții ce ar putea influența echilibrul ponderal în aceste perioade de dezvoltare, cu efectele potențiale pe termen lung bine cunoscute, pentru a oferi o perspectivă orientată spre sănătate publică a descrierii factorilor obezogeni susceptibili la a fi modificați. Am urmărit apoi să cuantificăm rolul obezității în cadrul spectrului de risc cardiometabolic la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare și metabolice precum și dezvoltarea de noi perspective ale evaluării paraclinice la copii și adulți cu obezitate.

#### **4.1 Metodologia generală a cercetării**

Primul pas în atingerea obiectivelor a fost cel de schematizare a literaturii privind cunoștințele actuale legate de excesul ponderal la copii și adolescenți ca factor de risc cardiometabolic cu efecte pe parcursul întregii vieți. Din acest demers au reieșit câteva aspecte cheie, anume:

- 1) Necesitatea unor analize comprehensive ale factorilor de mediu care determină apariția obezității, dincolo de concepția clasică a dezechilibrului dintre aport și consum ca fiind principalul factor etiologic și interpretarea datelor în contextul modelului socio-ecologic al etiologiei obezității. Am ales să abordăm această problemă prin adaptarea unor chestionare validate pentru a studia efectul expunerilor din cadrul mediului școlar ce pot avea efect asupra echilibrului ponderal la elevi. Am aplicat într-un studiu transversal chestionarele adaptate de evaluarea a stilului de viață elevilor dintr-un liceu din Sibiu. Am efectuat un al doilea studiu utilizând chestionarele adaptate de evaluare a mediului școlar la nivelul școlilor din județul Sibiu.
- 2) Necesitatea de a identifica potențialul rol al anumitor parametri serologici care ar putea fi de interes în cuantificarea riscului cardiometabolic asociat obezității. Am explorat în acest sens legătura dintre IGF-1 și statusul ponderal la copii și adolescenți într-un studiu observațional retrospectiv. Acest parametru are potențialul de a fi utilizat în evaluarea insulinorezistenței la copii. Scopul nostru a fost de a cuantifica relația dintre IGF-1 și statusul ponderal ca potențial factor perturbator la copii și adolescenți aflați în diferite etape de dezvoltare.
- 3) Necesitatea de a îmbunătăți și a crește accesibilitatea metodelor de evaluare a dispoziției țesutului adipos ca factor modulator al riscului cardiometabolic. În acest sens am comparat diferitele tehnici utilizate în segmentarea țesutului adipos abdominal pe bază de imagistică prin rezonanță magnetică într-un studiu retrospectiv. Am urmărit eficiența acestor parametri privind cuantificarea precisă a expresiei fenotipice a obezității sub forma localizării viscerale sau somatice în funcție de parametri demografici și antropometrici ai pacienților examinați.
- 4) Importanța stratificării riscului în patologia cardiovasculară, indiferent de vârstă. Am ales în acest sens efectuarea unui studiu observațional retrospectiv ce a vizat explorarea pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST, în care am evaluat diferitele profiluri de risc în funcție de sex și de prezentarea clinică
- 5) Necesitatea de a cuantifica impactul obezității în cadrul spectrului de expuneri asociate riscului cardiometabolic prin tehnici avansate de procesare a datelor. Această abordare vizează furnizarea unei perspective nuanțate asupra interpretării clinice a interacțiunii dintre variabilele care cuantifică riscul cardiometabolic, printre care statusul ponderal. Am studiat această abordare într-un studiu retrospectiv menit a evalua rolul predictorilor pentru control glicemic al pacienților pediatrici cu diabet zaharat de tip 1, printre care și statusul ponderal.

Elementele particulare legate de metodologia cercetării, de organizare a datelor și de analizele statistice utilizate sunt descrise la fiecare studiu efectuat în secțiunea „Material și metodă”.

## 4.2 Considerente etice

Studiile derulate în cadrul cercetării au fost în conformitate cu cerințele naționale și internaționale în domeniul cercetării medicale pe subiecți umani, cu respectarea principiilor stipulate în Declarația de la Helsinki. Protocoalele studiilor au fost aprobate de către comisia de etică a Spitalului Clinic de Pediatrie Sibiu (nr. ref. 6731/05.10.2021). Pacienții incluși în studii transversale au semnat consimțăminte informate specifice studiului. Pacienții incluși în studii retrospective aveau semnate consimțăminte la internare privind uzul datelor personale în scopul învățământului medical și al cercetării. Toate datele cu caracter personal la care am avut acces în timpul cercetărilor au fost tratate cu respectarea întocmai a prevederilor legale în vigoare privind protecția acestora.

## 4.3 Analiza statistică

Am realizat analiza și vizualizarea datelor folosind Microsoft Excel® și IBM® SPSS® Statistics. Variabilele categoriale au fost reprezentate prin frecvențe și procentaje, în timp ce variabilele continue au fost descrise folosind medii, deviații standard și în anumite studii valori minime și maxime, intervale intercvartilice și intervale de confidență de 95% pentru medii. Normalitatea variabilelor continue a fost evaluată folosind testele Kolmogorov-Smirnov sau Shapiro-Wilk și inspecția vizuală a diagramelor box-plot, graficelor Q-Q și histogramelor. Pentru a compara grupurile, testele chi-pătrat sau Fischer exact au fost utilizate pentru variabilele categoriale, iar testul t independent a fost aplicat variabilelor continue cu o distribuție normală atunci când se comparau mediile dintre două grupuri independente. Pentru variabilele continue fără o distribuție normală, a fost utilizat testul Mann-Whitney U. Gradul de asociere între două variabile continue a fost investigat folosind coeficientul de corelație Pearson (variabile distribuite normal) sau Spearman's rho (variabile fără distribuție normală). Corelația parțială a fost utilizată pentru a izola relația dintre două variabile de interes, ținând cont de influența potențială a altor variabile. Când mediile au fost comparate în trei sau mai multe categorii, testul ANOVA a fost folosit pentru variabilele cu distribuție normală și testul Kruskal-Wallis pentru variabile care nu au fost distribuite normal. Variabilele din eşantioane pereche au fost comparate folosind testul t pentru eşantioane pereche în cazul variabilelor cu distribuție normală și testul Wilcoxon signed-rank pentru cele care nu au urmat o distribuție normală. Testul ANOVA cu măsurători repetate sau testul Friedman au fost aplicate pentru a investiga diferențele semnificative între mediile variabilelor din eşantioane pereche. Pragul de semnificație a fost stabilit la un nivel  $\alpha$  de 0,05. Regresia liniară a fost realizată pentru a ierarhiza asocierile dintre variabile. Acolo unde a fost folosită regresia liniară, s-a efectuat Bootstrapping cu 10.000 de eşantioane pentru a ajusta modelul în fața eterogenității eşantionului. Pentru calculul intervalului de confidență de 95% pentru coeficienții de regresie s-a folosit metoda BCa. Pentru a găsi modele optime de regresie liniară a fost încercată adăugarea și eliminarea succesivă și exhaustivă a variabilelor predictor. Variabilele multinomiale au fost recodificate în variabile dihotomiale înainte de a fi introduse în modelele de regresie. Pentru a verifica prezența multicoliniarității s-a calculat factorul de inflație a varianței (VIF). Valori sub 5 ale acestui parametru au fost considerate ca indicând absența multicoliniarității semnificative. Pentru analizele de tip cluster am utilizat criteriul de informare Akaike pentru selecția numărului optim de clustere. Adăugarea sau înlăturarea succesivă și exhaustivă a variabilelor a fost utilizată până când s-a obținut o siluetă medie bună de coeziune separare ( $>0,5$ ).

Variabilele cu o importanță predictivă de cel puțin 0,5 (+/- 0,01) au fost păstrate în model. Algoritmul CART, acolo unde a fost utilizat, a fost implementat folosind metoda „pruning” pentru a evita „overfitting”-ul, care utilizează intern validarea încrucișată pentru a selecta cel mai bun arbore. Am înlăturat variabilele care nu au contribuit la predicție pentru a obține modelul optim. Am permis selecția automată a nivelurilor maxime de creștere (adică 5), având 5 ca număr minim de cazuri pentru nodurile părinte și 3 pentru nodurile copil. În ceea ce privește măsura impurității Gini, s-a stabilit o schimbare minimă de 0,0001 cu diferența maximă acceptată în riscul de erori standard setată la 0.

## **Cap. 5. Review de literatură privind posibilele cauze ale obezității în copilărie și adolescență și mecanisme care pot conduce la boli cardiometabolice la adulți**

### **5.1 Introducere**

Ultimele decenii au fost marcate de o creștere îngrijorătoare a prevalenței obezității și a bolilor asociate acesteia (220). Acest fenomen are un impact notabil asupra mortalității și morbidității globale și asociază de asemenea implicații economice semnificative (221,222). Aceeași tendință se poate remarca și în ceea ce privește obezitatea pediatrică (223), aspect deosebit de îngrijorător având în vedere legătura bine stabilită între bolile cardiovasculare și obezitate (224,225) cât și faptul că statusul hiperponderal în copilărie se păstrează frecvent și la maturitate (226). Mai mult, majoritatea adulților obezi au un istoric al excesului de greutate care începe încă din copilărie (227). În plus, având în vedere caracterul cumulativ între timpului și severitatea expunerii la obezitate ca factor de risc pentru bolile asociate, repercusiunile obezității și morbidității asociate ar putea avea caracter exponențial în timp (228).

Luând în considerare aceste aspecte, devine evident faptul că intervenția timpurie pentru prevenirea obezității și a bolilor asociate este crucială. Cunoașterea precisă a mecanismelor subiacente care duc de la starea de sănătate la obezitate și de la obezitate la boală asociată poate fi esențială atunci când se determină o strategie de acțiune.

Scopul acestei recenzii de literatură este de a sublinia aspectele cheie referitoare la cunoștințele actuale despre obezitatea la copii și adolescenți ca factor de risc cardiometabolic, precum și cele mai comune căi etiologice implicate în dezvoltarea excesului de greutate și bolilor cardiovasculare și metabolice asociate.

### **5.2 Material și metodă**

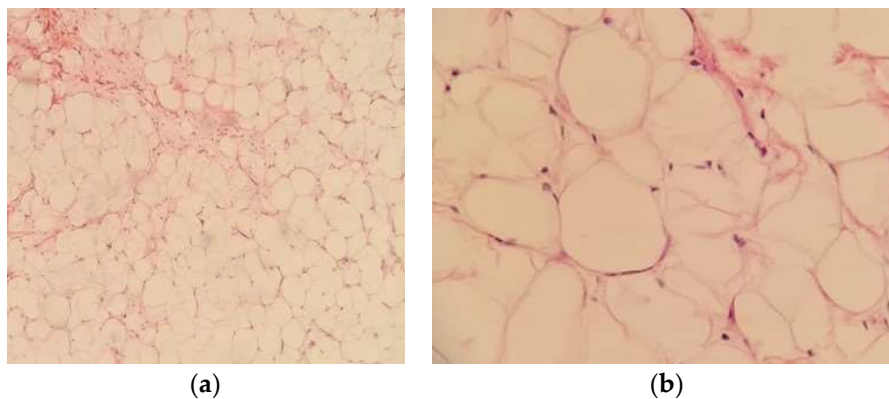
Am efectuat căutări în literatură folosind bazele de date Medline/PubMed și am făcut referințe către ghidurile internaționale unde a fost adecvat.

### **5.3 Rezultate**

Căutarea noastră a generat peste 300 de elemente bibliografice de referință care au contribuit semnificativ în a structura informațiile legate de mecanismele care induc excesul ponderal încă din copilărie, cu dinamica acestuia pe parcursul etapelor de dezvoltare până la vârsta adultă, și modul în care excesul ponderal determină apariția patologiei cardiovasculare, indiferent de vârstă. Rezultatele obținute s-au concretizat sub forma unui articol (10) și au constituit un punct

important de plecare pentru Partea I a prezentei teze. În continuare, se face referință la secțiunile articolului menționat, prezentând succint rezultatele obținute.

Abordarea noastră începe prin a enunța definițiile acceptate în mod curent pentru obezitate în copilărie și adolescență și care sunt limitările care grevează aceste definiții (Secțiunea 2, Definierea obezității). Urmează o secțiune care acoperă prevalența obezității pediatrice care are rolul de a sublinia gravitatea acestei probleme globale în creștere (Secțiunea 3, Epidemiologia obezității). Secțiunea 4 (Anatomia obezității) acoperă particularitățile distribuției țesutului adipos în corp, începând cu o perspectivă macroscopică și concentrându-se progresiv spre aspectele secționale, spre depozitele de grăsime periorganice și, în cele din urmă, spre caracteristicile microscopice și metabolice ale celulelor constituente ale țesuturilor adipoase. Mecanismele care duc de la excesul de greutate la patologie sunt discutate în cadrul fiecărui nivel al acestei abordări. Referitor la distribuția generală a grăsimii la suprafață sunt descrise mecanismele din spatele dimorfismului sexual ce caracterizează distribuția adipoasă de tip android și cea de ginoid, precum și legătura lor cu boala asociată obezității. În această primă perspectivă se pune în discuție și corelația cu un factor de risc cardiometabolic, anume obezitatea centrală. Căile fiziopatologice care explică legătura dintre obezitatea centrală și riscul cardiometabolic sunt discutate din perspectiva posibilului rol al creșterii activității lipolitice a țesutului adipos visceral care duce la modificarea metabolismului hepatic și general. Mai departe, se prezintă rolul particular al excesului de grăsime localizat în apropierea unor organe specifice. În acest sens se pune în discuție excesul de grăsime perihepatică și depozitarea intracelulară defectuoasă a trigliceridelor în hepatocite ca factor principal în boala hepatică non-alcoolică. Ulterior plus se acoperă și subiectul dispoziției excesive a țesutului adipos cu localizare epicardică, perivasculară și perirenală și efectul lor dăunător asupra hemodinamicii și metabolismului. Secțiunea 4.4, Obezitatea centrală și obezitatea metabolic sănătoasă, ridică problema aparentei obezități metabolice sănătoase, care se dovedește în realitate a fi doar o stare precursor al obezității dismetabolice. Subsecțiunea finală oferă o perspectivă asupra mecanismelor din spatele bolii legate de obezitate și urmărește descrierea legăturii dintre diferitele aspecte histologice ale țesutului adipos și bolile cardiometabolice. Subiectul principal se referă la diferențele dintre țesutul adipos hiperplazic și hipertrofic privind modul în care se dezvoltă în copilărie față de maturitate, precum și prognosticul cardiometabolic diferit pe care îl implică fiecare entitate. Figura 3 este o secțiune de țesut adipos colorat în hematoxilină eozină prelevată din colecția Spitalului de Pediatrie Sibiu, cu permisiunea acestuia. Informațiile din Secțiunea 4 subliniază necesitatea metodelor mai rafinate de evaluare a obezității, care să țină cont de dispoziția acesteia.



*Figura 3 – Țesut adipos colorat cu hematoxilină și eozină (H&E); (a) mărire  $\times 10$ , țesut adipos hiperplazic cu septuri fibroase îngroșate și rețea vasculară crescută. (b) mărire  $\times 40$ , țesut adipos ce prezintă adipocite hipertrofice.*

Secțiunea 5 (Evaluarea obezității) oferă un rezumat al eforturilor curente privind tehnicile și parametri care descriu mai bine excesul de greutate în corelație cu riscul bolilor legate de obezitate. Diagnosticul prin imagistică joacă un rol central în acest sens, în mod particular pentru a studia caracteristicile distribuției obezității, cu relevanță deosebită pentru mecanismele care duc de la obezitate la afectarea funcției cardiovasculare.

Figurile 4-13 reprezintă rezultate ale diferitelor tehnici imagistice enumerate în secțiunea 5, prelevate din colecția Spitalului Clinic de Pediatrie Sibiu cu permisiunea acestuia.



*Figura 4 – Imagine ecografică ce arată grosimea țesutului adipos inter-spleno-renal corespunzător polului renal inferior = 6,94 mm.*



*Figura 5 – Imagine ecografică ce arată grosimea țesutului adipos subcutanat al peretelui abdominal = 45,12 mm, la aproximativ 2 cm sub ombilic.*



*Figura 6 – RMN T2 HASTE, secțiune transversală T5 demonstrând tehnica de măsurare a grosimii țesutului adipos subcutanat al peretelui abdominal (46,85 mm).*



*Figura 7 – RMN T2 HASTE, secțiune sagitală la nivel T5 demonstrând tehnica de măsurare a grosimii țesutului adipos subcutanat al peretelui abdominal (49,85 mm).*



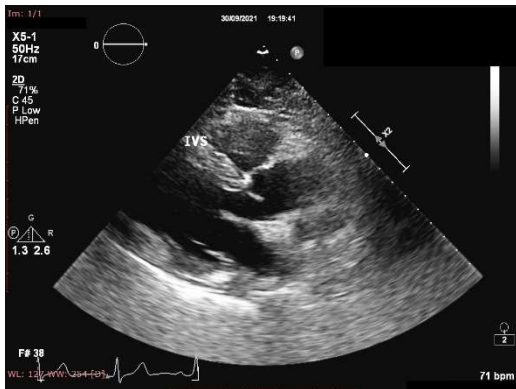


Figura 8 – Ecocardiografie 2D, vedere parasternală ax lung demonstrând aspectul hipertrofie concentrică a ventriculului stâng.

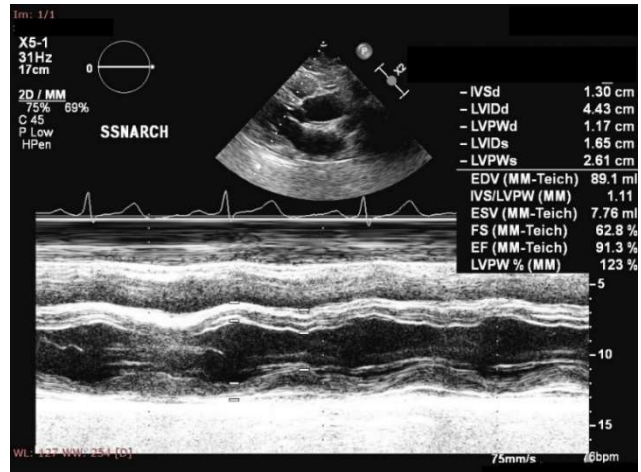


Figura 9 – Ecocardiografie în Modul M a aceluiași pacient arătând dimensiunile camerelor și pereților cardiaci.

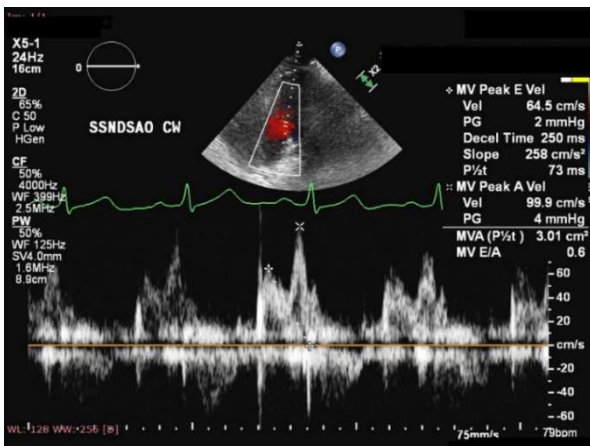


Figura 10 – Ecocardiografie Doppler pulsat a aceluiași pacient arătând disfuncție diastolică de gradul I (relaxare alterată).

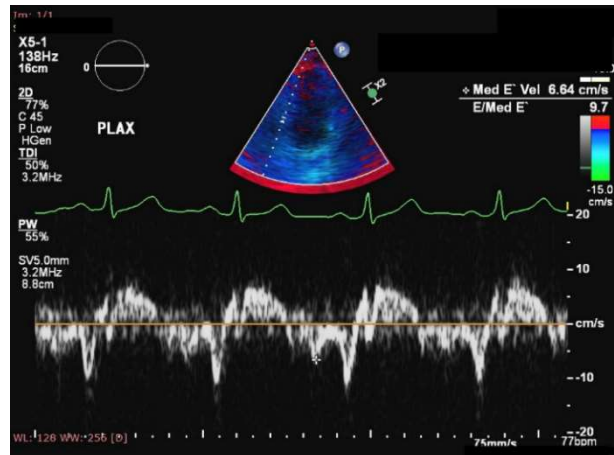


Figura 11 – Ecocardiografie Doppler de țesut, secțiune în patru camere, tissue doppler, estimarea presiunilor de umplere LV măsurând E/E'.

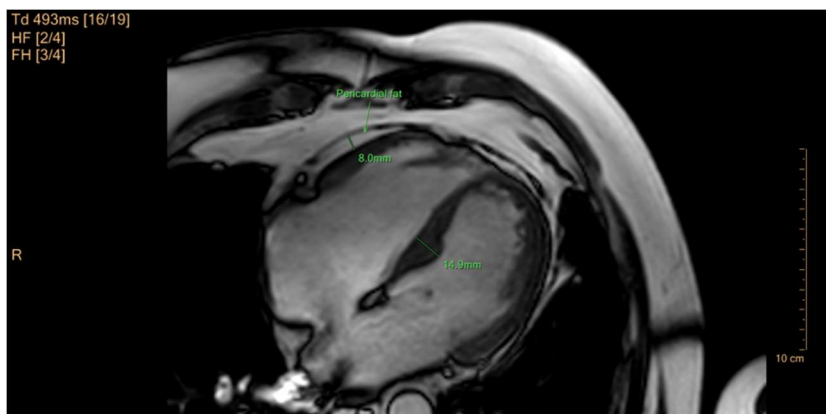


Figura 12 – RMN cardiac, secvență BTFFE, cine în patru camere, 8 mm, măsurarea telediastolică a septului interventricular demonstrând hipertrofie (14,9 mm), grosimea grăsimii epicardiace de 8 mm lateral al ventriculului drept.

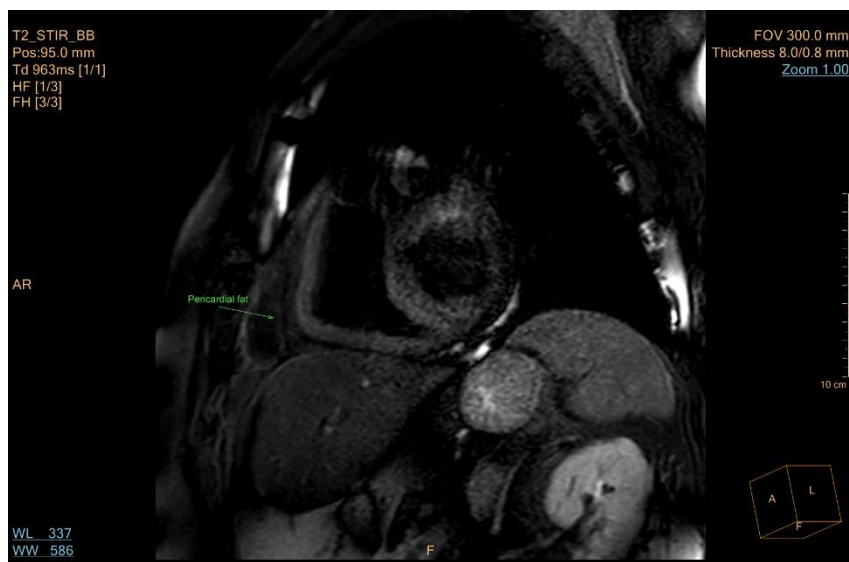


Figura 13 – RMN cardiac Philips Ingenia 3T, secvență T2-STIR, vedere în ax scurt, 8 mm, arătând hipo-semnal lateral de ventriculul drept cu semnificația de țesut adipos.

Secțiunea 6 (Factorii determinant ai obezității) începe cu o prezentare scurtă a aspectelor fiziologice ale reglării apetitului. Subsecțiunile următoare descriu factorii care interferă cu această reprezentare schematică și pot fi incriminați în trecerea dintre fiziologic și patologic. Raționamentul acestei secțiuni urmează interacțiunea dintre cauzalitatea genetică și factorii de mediu, concentrându-se asupra populațiilor pediatrice de la concepție la pubertate și adolescență.

Secțiunea 7 (Obezitatea în copilărie ca factor de risc la vârsta maturității) oferă o scurtă descriere a dovezilor de natură observațională care arată legătura dintre obezitatea dezvoltată în copilărie și apariția de patologii asociate la vârsta adultă.

Secțiunea 8 (Mecanismele bolilor cardiometabolice asociate cu obezitatea) are ca scop descrierea mecanismelor din spatele acestor asocieri. Aceste două secțiuni se referă în principal la bolile cardiovasculare și metabolice și la mecanismele incriminate în dezvoltarea lor la pacienții obezi, respectiv hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară, insuficiența cardiacă, bolile vasculare aterosclerotice (boala ischemică cardiacă, boala cerebrovasculară și boala arterelor periferice), diabetul de tip 2 și dislipidemia.

Secțiunea 9 (Biomarkeri ai obezității și evaluarea riscului cardiovascular asociat obezității) își propune să abordeze teme care se referă la markeri cunoscuți și noi asociați cu obezitatea și bolile sale conexe, cu accent pe populațiile pediatrice. Secțiunea 10 încheie această recenzie, subliniind principalul său obiectiv, de a furniza date relevante privind fiziopatologia bolilor asociate cu obezitatea ce au originea în copilărie.

## 5.4 Discuții/Concluzii

Mecanismele complexe care stabilesc legătura dintre obezitate și riscul cardiovascular se dezvoltă din primii ani ai copilăriei și contribuie la formarea unui conglomerat de caracteristici dăunătoare care includ inactivitatea fizică, obiceiuri alimentare nesănătoase, și un metabolism alterat, definit prin rezistența crescută la insulină și dislipidemie. Este rezonabil să presupunem că există o șansă mare copiii obezi de astăzi să devină pacienții cardiovasculari de mâine. Interacțiunile complexe dintre mediu și genotip pot dezvălui o serie de puncte cruciale în care acțiunile de natură preventivă ar putea avea un impact semnificativ asupra reducerii poverii obezității.

## Cap. 6. Evaluarea expunerilor obezogene din mediile școlare din Județul Sibiu, România: adaptarea și aplicarea chestionarului ISCOLE privind mediul școlar

### 6.1 Introducere

Impactul obezogenic al mediilor școlare a captat o atenție semnificativă în ultimii ani. Pentru a înțelege această influență în școlile românești, am adaptat și validat chestionarul ISCOLE privind Școala și Mediul înconjurător (229,230).

### 6.2 Material și metodă

O comisie multidisciplinară format din experți în predare, administrare școlară, cercetare clinică, adaptare lingvistică și sănătate publică a fost constituită pentru a superviza traducerile progresive și regresive ale chestionarului, asigurându-se astfel acuratețea conținutului. Ulterior, am analizat răspunsurile din școlile din județul Sibiu, diferențiind între mediile urbane și rurale, și am efectuat o analiză cluster în două etape pentru a identifica posibilele ținte de intervenție. Pentru a evalua validitatea instrumentului nostru adaptat, am analizat validitatea constructului chestionarului și consistența internă.

### 6.3 Rezultate

Am obținut un procent de răspuns de 71,19% din școlile abordate în județul Sibiu. Din cei 84 de respondenți din eșantionul nostru, 37 (44%) proveneau din mediul rural.

Figurile 14-16 și Tabelul 3 sintetizează o parte din rezultatele obținute, prezentate în detaliu în conținutul tezei de doctorat.

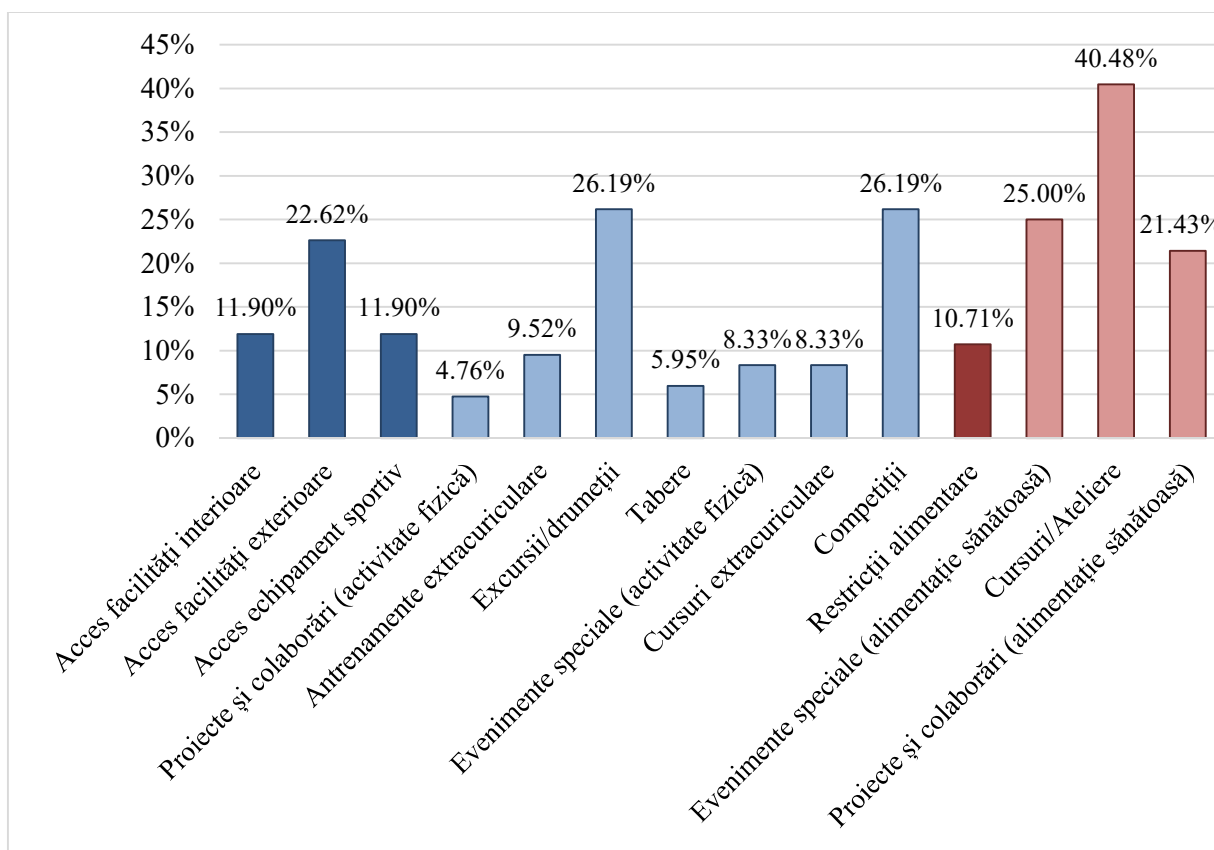


Figura 14 – Politici sau practici specifice în școlile participante la studiu

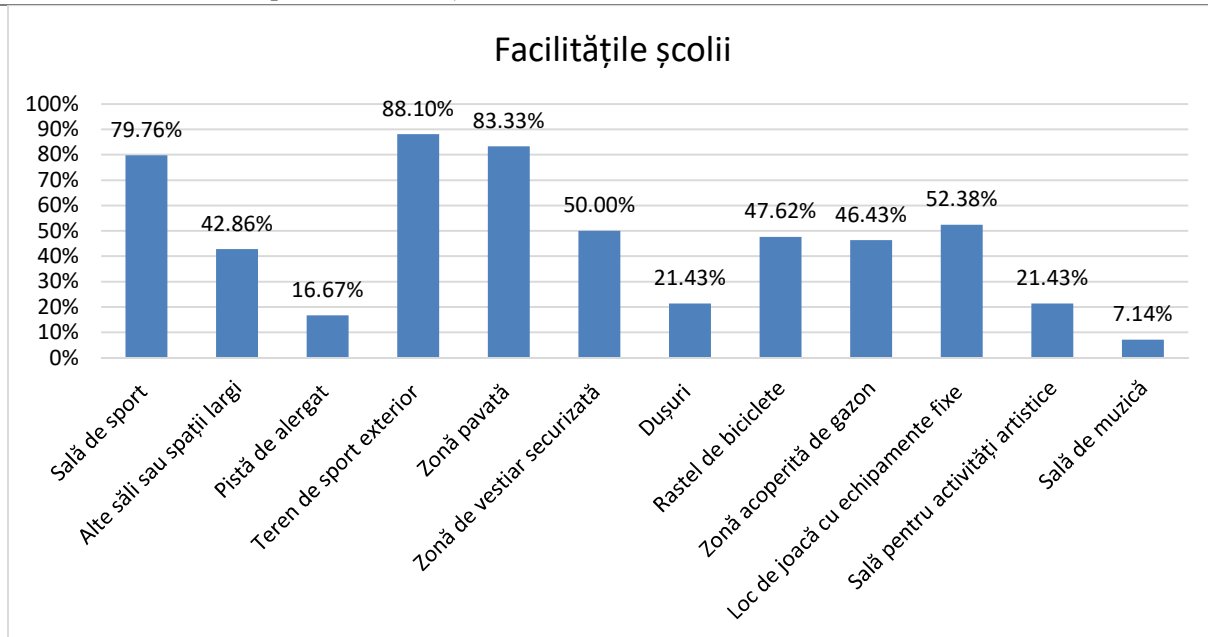


Figura 15 – Facilități oferite elevilor în școlile participante – activitate fizică

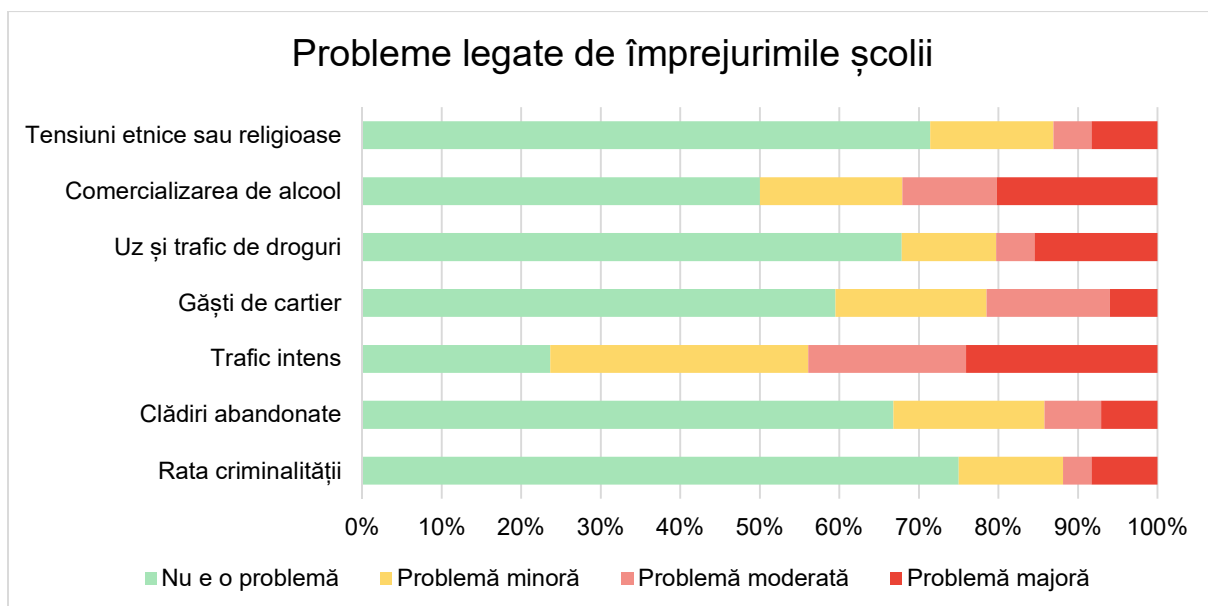


Figura 16 – Problemele legate de împrejurimi în școlile participante – grafic

Anvergura problemei	Mediu		p
	Rural (%)	Urban (%)	
Nu e o problemă	7 (18.9%)	24 (51.1%)	<0.01
Minoră	10 (27%)	12 (25.5%)	
Moderată	9 (24.3%)	8 (17%)	
Majoră	11 (29.7%)	3 (6.4%)	

Tabel 3 – Depozitarea de gunoaie în împrejurimile școlilor

Rezultatele noastre au subliniat diferențele dintre școlile din mediul rural și urban, în special în ceea ce privește prezența facilităților care promovează activitatea fizică, dar și legat de aspecte legate de dimensiunea școlilor și de tipul de învățământ oferit. Analiza cluster în două etape a delimitat categorii specifice de școli bazate pe dimensiunea, infrastructura și politicile lor.

## 6.4 Discuții/Concluzii

Eforturile noastre au condus la adaptarea și validarea chestionarului ISCOLE privind mediul școlar pentru utilizare în școlile din România.

S-au observat diferențe semnificative între școlile situate în mediul rural față de cele din mediul urban. În ceea ce privește caracteristicile școlilor, instituțiile din zonele rurale tind să fie mai mici în ceea ce privește numărul de elevi și de cadre didactice și sunt orientate în principal către învățământul primar și gimnazial.

A existat o prevalență scăzută a comisiilor specializate în ceea ce privește implementarea practicilor și politicilor privind activitatea fizică și alimentația sănătoasă, în special în mediul rural. Și alte discrepanțe între școlile rurale și cele urbane au fost evidențiate în ceea ce privește accesul la o sală de sport, la vestiare securizate, la dușuri înainte și după activitatea fizică, precum și la suporturi pentru biciclete. În toate cazurile menționate mai sus, școlile rurale erau semnificativ mai puțin probabil să beneficieze de aceste facilități. Un alt aspect îngrijorător a fost problema eliminării improprie a deșeurilor în jurul școlilor, care era semnificativ mai frecventă în mediul rural. În plus, accesibilitatea alimentelor nereglementate în școlile rurale și urbane este un semnal de alarmă, deoarece două treimi dintre școlile sondate se aflau în proximitatea unei astfel de surse. Aceste rezultate au evidențiat mai multe domenii potențiale în care intervențiile de tipul programelor de stat ar putea fi benefice.

Am efectuat o analiză de tip cluster pentru a rafina și mai mult identificarea potențialelor ținte pentru astfel de intervenții. Ne-am bazat algoritmul pe dimensiunea școlii, adoptarea practicilor sau politicilor privind activitatea fizică și accesul la sălile de sport ale școlii. Această abordare a rezultat în patru grupuri distincte de școli în cadrul eșantionului nostru. Grupurile 3 și 4 erau alcătuite fie din școli mari, fie din școli de dimensiuni mici până la medii, care erau caracterizate prin faptul că aveau atât acces la o sală de sport în interior, cât și politici sau practici stabilite privind activitatea fizică. Am denumit aceste școli ca fiind „dornice și capabile”.

De un interes deosebit, însă, au fost două grupuri care au evidențiat oportunități clare de inițiativă. Grupul 1 cuprindea școli mai mici care nu aveau o sală de sport, deși aveau practici sau politici proactive privind activitatea fizică. În contrast, Grupul 2 cuprindea școli mai mari cu acces la sală de sport, dar fără implementarea de politici sau practici legate de activitatea fizică. Am denumit Grupul 1, care era situat în principal în zonele rurale, ca fiind „dornice dar incapabile”, în timp ce Grupul 2, compus în principal din școli urbane, a fost denumit „capabile dar reticente”. Un segment minor din Grupul 1 nu avea nici acces la facilități interioare și nici politici sau practici implementate, fiind clasificate drept „reticente și incapabile”. Diferențierea noastră subliniază domeniile specifice în care eforturile în a propune măsuri guvernamentale pot fi canalizate cel mai eficient. Acest aspect se referă în special la investiții în infrastructură în școlile "dornice dar incapabile" pe de o parte și la a promova activitatea fizică prin inițierea de programe pentru promovarea unui stil de viață sănătos în școli care sunt „capabile dar reticente”.

Limitările studiului nostru se referă la absența unor metode de măsurare obiective pe care alte studii le-au utilizat pentru a evalua starea de greutate a studenților și pentru a cuantifica duratele de sedentarism sau AFMV (231–234), cum ar fi măsurătorile antropometrice sau accelerometria. În plus, studiul nostru nu a implementat o evaluare bazată pe audit a facilităților școlare la fața locului, așa cum s-a întâmplat în studiul original (229,230). Cu toate acestea, metodologia noastră oferă avantajul de a fi ușor de aplicat și eficientă din punct de vedere al costurilor. În plus, oferă direcții pentru intervenții bazate pe literatura existentă, care a stabilit corelații pozitive între statusul ponderal, nivelul de activitate al elevilor și ameliorarea politicilor, practicilor și facilitățile școlare legate de activitate fizică și alimentație sănătoasă.

## Cap. 7. Evaluarea stilului de viață al elevilor dintr-un liceu din Sibiu: adaptarea și aplicarea chestionarelor ISCOLE specifice

### 7.1 Introducere

Acest studiu a avut ca obiectiv analiza prevalenței excesului ponderal în rândul adolescenților dintr-un liceu din Sibiu, România, și identificarea factorilor asociați cu aceasta pe bază de chestionare (229,230).

### 7.2 Material și metode

Chestionarele au conținut o selecție de întrebări traduse și adaptate din chestionarele ISCOLE privind dieta și stilul de viață „*ISCOLE Diet and Lifestyle Questionnaire*” și din cel destinat părinților utilizat pentru evaluarea influențelor familiei „*ISCOLE Demographic and Family Health Questionnaire*” (230). Eșantionul a constat din 119 adolescenți, cu vârste cuprinse între 15 și 17 ani. S-au analizat variabile precum nivelul de educație al părinților, sedentarismul, expunerea la ecrane, deficitul de somn și performanța școlară.

### 7.3 Rezultate

Din 314 elevi de clasa a IX-a și a X-a din Colegiul Național „Gheorghe Lazăr” Sibiu, 119 (37,9)% au participat la studiu oferind informații complete în chestionare. Lotul a fost compus din 68 de fete (57,1%) și 51 de băieți cu vârste cuprinse între 185 și 211 luni (media  $\pm$  deviația standard (SD):  $197,52 \pm 6,54$ ). Nu au fost diferențe semnificative între genuri privind vârsta participanților.

Prevalența excesului ponderal a fost de 15,13%.

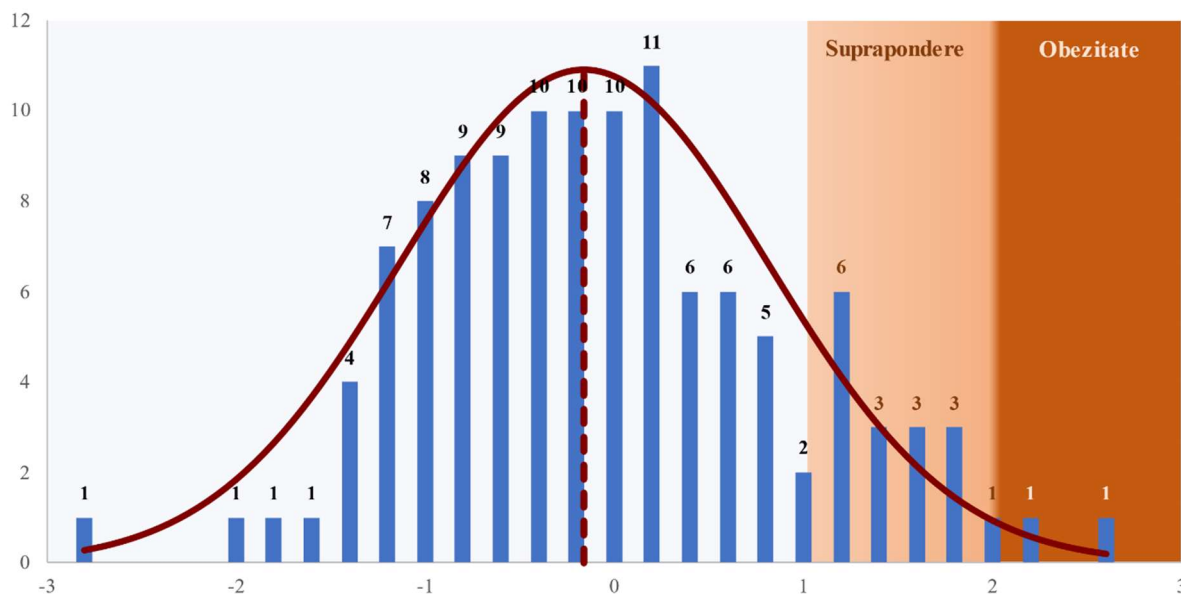


Figura 17 – Distribuția scorului Z IMC pentru elevii participanți, suprapusă curbei normale la aceeași medie și SD

În rândul părinților biologici ai elevilor, obezitatea maternă a fost prezentă într-un procent de 10,4%, supraponderea maternă de 27%, obezitatea paternă de 23,2%, iar supraponderea paternă de 50,9%. Excesul ponderal al elevilor a fost asociat cu sedentarismul, nivelul scăzut de educație al mamei și obezitatea maternă. Majoritatea adolescenților au raportat un deficit de somn, corelat cu performanțe școlare mai reduse față de cei cu un somn de peste 8 ore în timpul zilelor de școală.

Indicele Cronbach alpha pentru întrebările cu aceeași scală de răspuns sunt prezentați în Tabelul 4.

Nr. întrebărilor din ISCOLE	Cronbach's alpha
13-20	0,856
21-25	0,538
39-45	0,740
46-55	0,801

Tabel 4 – Consistența internă a chestionarului

Nr. întrebărilor reprezintă numărul întrebărilor corespunzătoare din chestionarul original „*ISCOLE Diet and Lifestyle Questionnaire*”. Întrebările 21, 23, 48 și 49 au fost codificate invers pentru calculul indicelui alpha Cronbach.

## 7.4 Discuții/Concluzii

Studiul efectuat în Colegiul Național „Gheorghe Lazăr” Sibiu a adus în prim-plan asocieri importante în ceea ce privește influența asupra excesului ponderal al nivelului de educație al mamei și al comportamentului sedentar precum și corelația dintre deficitul de somn și performanța școlară. Acest ultim aspect ridică un semnal de alarmă în contextul în care majoritatea adolescenților nu reușesc să atingă recomandările actuale privind somnul. Totodată, prevalența excesului ponderal a fost surprinzător de mare în rândul părinților respondenți.

Astfel, studiul subliniază nevoia de a aborda aceste probleme de sănătate în comunitate. Prin costurile reduse și metodele accesibile de colectare a datelor, metodologia implementată și rezultatele obținute pot servi ca bază pentru inițiative educaționale și de promovare a sănătății în școli. Aplicabilitatea rezultatelor în dezvoltarea unor strategii eficiente pentru îmbunătățirea sănătății și bunăstării adolescenților constituie un potențial important al abordării.

## Cap. 8. Explorarea legăturii între IGF-1 și obezitate

### 8.1 Introducere

Intersecția dintre căile implicate în creștere, metabolismul glucozei și al lipidelor ar putea juca un rol esențial în dezechilibrele care conduc la modificările dismetabolice observate la copiii obezi și ulterior la adulți. Axa hormonului de creștere/factor de creștere insulinic tip 1 (GH/IGF-1) este un exemplu primordial în acest sens (235), iar nivelurile IGF-1 s-au demonstrat a corela cu rezistența la insulină (236,237). Scopul acestui studiu este de a examina dacă există o relație între nivelurile circulante IGF și starea ponderală la copii ca o relație independentă, indiferent de sensibilitatea la insulină.

### 8.1 Material și metodă

Am colectat retrospectiv date de la pacienți cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani, trimiși la Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu între ianuarie 2010 și mai 2023, pentru care au fost documentate nivelurile IGF-1. Am exclus pacienții cu patologii sau medicație care ar fi putut influența starea ponderală, metabolismul glucozei și al lipidelor sau secreția hormonului de creștere, precum și pe cei cu statură mică sau o viteză de creștere de sub 5 cm pe an. Măsurătorile antropometrice au fost recuperate, iar scorul IMC Z a fost calculat.

## 8.2 Rezultate

Studiul nostru a inclus 66 de pacienți (32 de femei și 34 de bărbați) cu o vârstă medie de 100,09 luni (DS: 24,754 luni). Analiza bivariată inițială a arătat o corelație negativă semnificativă între scorul BMI Z și valorile IGF-1.

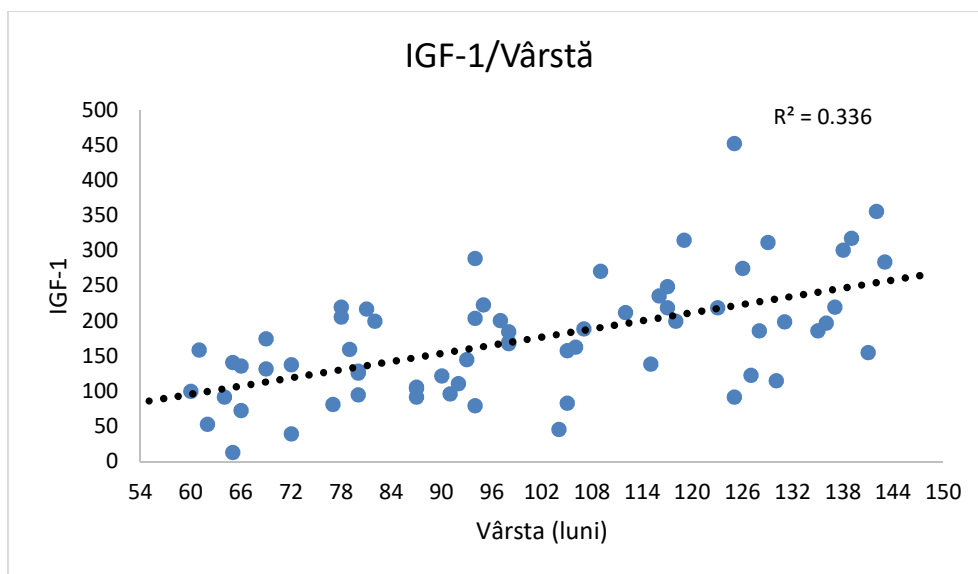


Figura 18 – Relația între nivelele IGF-1 și vârstă

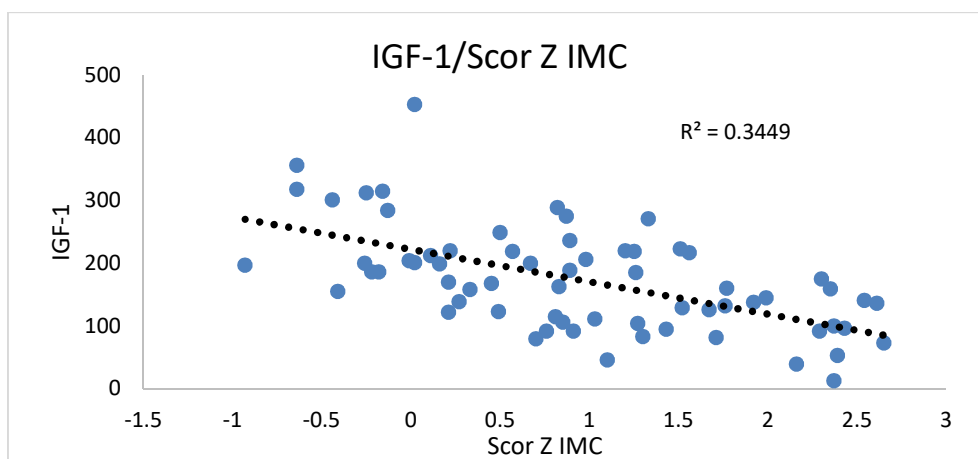


Figura 19 – Relația între nivelele IGF-1 și scorul Z IMC

Cu toate acestea, ajustând pentru vârstă, s-a indicat că, de fapt, nu există o relație semnificativă între acești doi parametri (coeficient de corelație parțială=-0,226;  $p=0,071$ ). Cu toate acestea, nivelurile factorului de creștere insulnic tip 1 au variat semnificativ în funcție de vârsta pacientului.

## 8.3 Discuții/Concluzii

Nivelurile IGF-1 au prezentat o variație dependentă de vârstă care ar trebui luată în considerare în analiza datelor. Studiul nostru nu a găsit o corelație între starea ponderală și nivelurile IGF-1 atunci când s-a ajustat pentru variația dependentă de vârstă. Studii ulterioare ar putea clarifica posibilul rol al IGF-1 în deosebirea dintre copiii obezi cu sau fără o rezistență crescută la insulină.



## **Cap. 9. Analiza eficienței segmentării de țesut adipos abdominal pe secțiuni IRM folosind metodele otsu, k-means și fuzzy c-means**

### **9.1 Introducere**

Obezitatea este un factor de risc cardiovascular recunoscut, în special în contextul acumulării excesive de țesut adipos visceral. Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea eficienței a trei algoritmi distincti de procesare a imaginilor (Otsu, Kmeans și Fuzzy C-means) în cuantificarea țesutului adipos abdominal pe baza imaginilor prin rezonanță magnetică (MRI) comparând performanța cu o valoare de referință obținută printr-o tehnică manuală validată anterior (167,238). Am combinat acești algoritmi cu o metodă nouă privind diferențierea automată dintre țesutul adipos visceral și somatic. Scopul nostru a fost să identificăm algoritmul cel mai eficient care ar putea oferi rezultate satisfăcătoare indiferent de caracteristicile demografice, de statusul ponderal sau de diagnosticul pacienților. În plus, am explorat variabilele demografice și antropometrice care ar putea influența acuratețea metodelor implementate.

### **9.2 Material și metodă**

Am realizat un studiu retrospectiv preluând imaginile de IRM abdominal din baza de date a Spitalului Clinic de Pediatrie din Sibiu, România efectuate între noiembrie 2015 și mai 2023. Studiul a inclus pacienți cu vârsta de 8 ani și peste, indiferent de statusul lor ponderal sau diagnosticul de bază.

Pacienții care au suferit intervenții chirurgicale abdominale extinse sau care au avut patologii intraabdominale cu ocupare semnificativă de spațiu au fost excluși din studiu. În plus, am exclus examinările repetate pentru același pacient, examinările care nu aveau imagini opposed-phase, precum și cele cu imagini puternic distorsionate din cauza artefactelor de respirație sau a selecției necorespunzătoare a câmpului de vizualizare.

Examenele care nu aveau secțiuni la nivelul vertebrei L2, fie în întregime, fie din cauza comunicărilor evidente între țesutul adipos somatic și visceral, au fost, de asemenea, excluse, precum și examinările în care prezența unor cantități mari de conținut intestinal ar fi putut fi interpretată greșit ca țesut adipos. În plus, pacienții cu date lipsă și cei care nu și-au dat consimțământul pentru utilizarea datelor personale în scopuri științifice nu au fost incluși în analiză.

Datele demografice (vârstă, gen), datele antropometrice (greutate, înălțime) și informațiile privind diagnosticul stabilit după interpretarea MRI au fost documentate pentru fiecare pacient.

Echipa de cercetare a fost coordonată de autor și a cuprins medici pediatri, membri ai Facultății de Inginerie din cadrul universității „Lucian Blaga” Sibiu și cercetători independenți cu expertiză în utilizarea limbajelor de programare.

Sucesiunea privind selecția și procesarea imaginilor este ilustrată în Figura 20, iar metodele de analiză a datelor sunt schematizate în Figura 21.

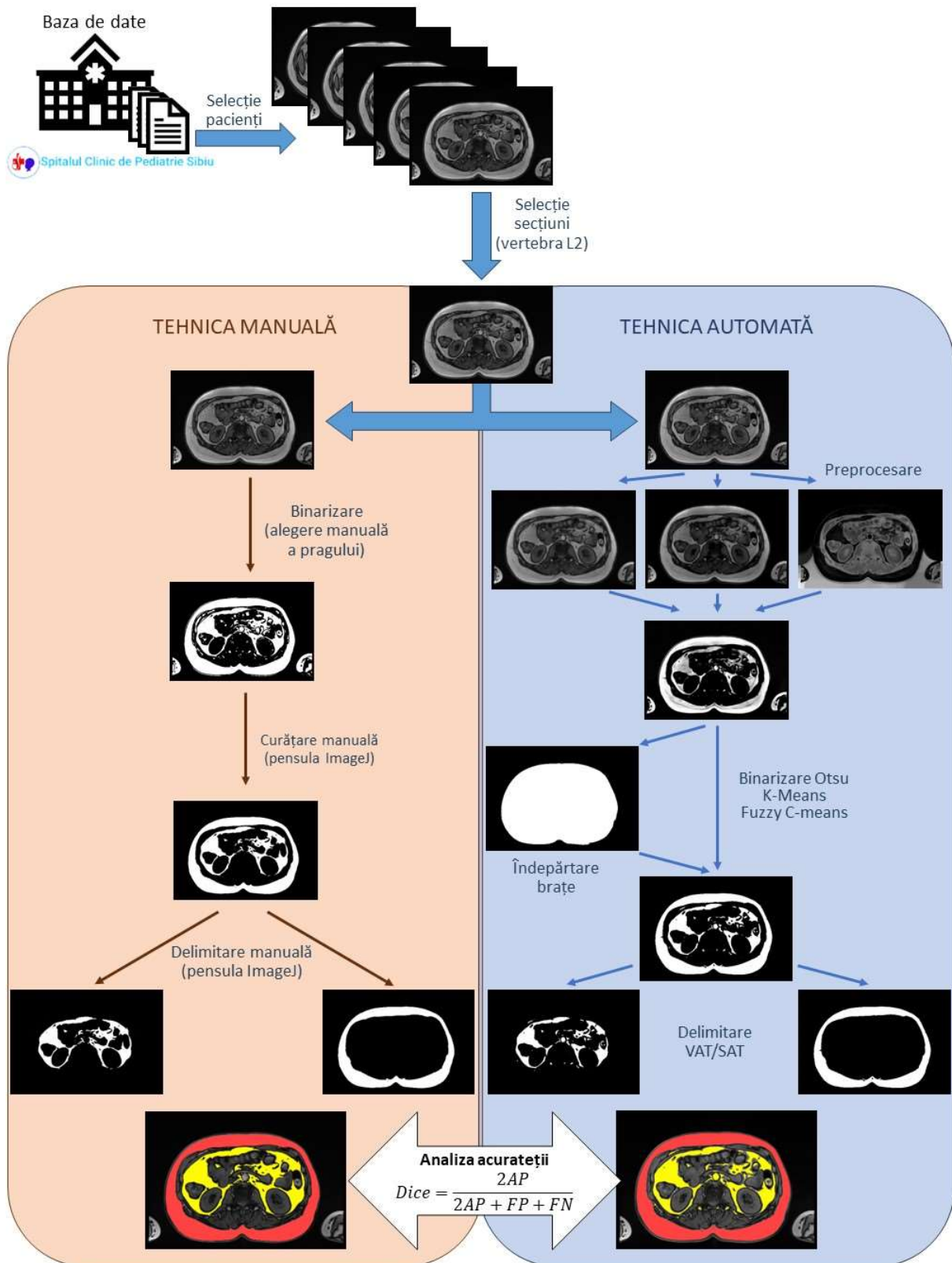


Figura 20 – Selecția și procesarea imaginilor

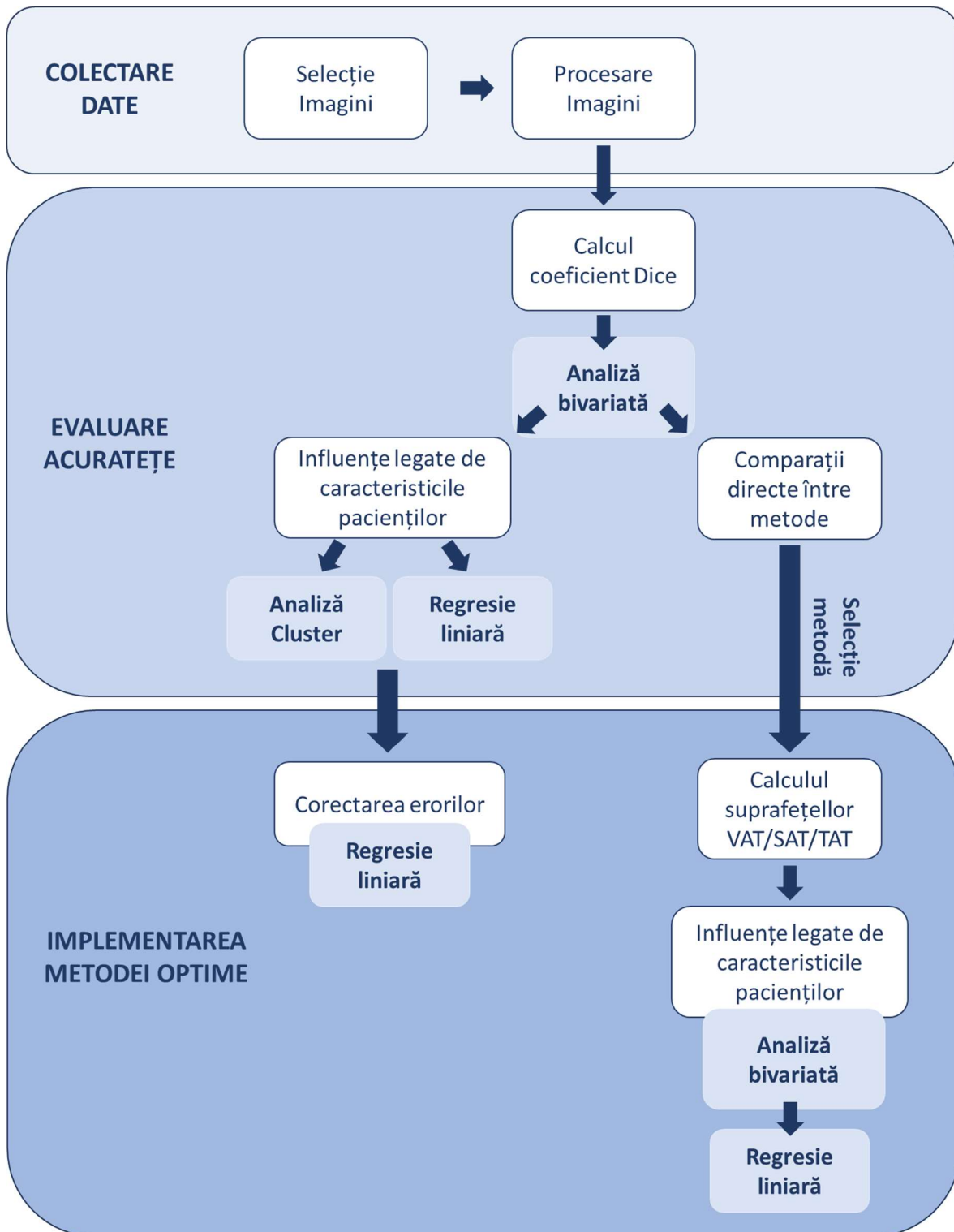


Figura 21 – Metode de analiză a datelor

## 9.3 Rezultate

### 9.3.1 Caracteristicile lotului studiat

În perioada noiembrie 2015 – mai 2023 au fost 173 de pacienți care au efectuat examinări IRM de abdomen în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu. Din aceștia, 68 de pacienți au fost incluși în studiul nostru (30 de bărbați și 38 de femei).

Vârsta pacienților a fost între 8 și 84 de ani cu o medie de 40,69 ani (SD: 22,179 ani). Bărbații din studiul nostru au fost semnificativ mai tineri decât femeile (vârsta medie  $\pm$  SD de  $33,5 \pm 23,212$  ani față de  $46,37 \pm 19,83$  ani;  $p=0,015$ ). Obezitatea a fost mai prevalentă la copii și la bărbați. În ceea ce privește interpretarea rezultatelor IRM, 17 pacienți nu au avut patologii decelabile, 8 pacienți au suferit de patologii maligne, iar 43 de pacienți au fost diagnosticați cu diverse procese benigne. Patologiile maligne au fost mai prevalente în rândul adulților, dar nu au demonstrat nicio corelație cu starea ponderală sau genul.

Acuratețea algoritmilor implementați este prezentată în Tabelul 5 ca valoare a coeficientului Dice  $\pm$  SD

Țesut	Otsu	K-means	Fuzzy C-means	<i>p</i>
TAT	0,9152 $\pm$ 0,0333	0,9099 $\pm$ 0,0368	0,9082 $\pm$ 0,0368	<0,01
SAT	0,9647 $\pm$ 0,015	0,9646 $\pm$ 0,015	0,9637 $\pm$ 0,0152	<0,01
VAT	0,7863 $\pm$ 0,107	0,7856 $\pm$ 0,107	0,7807 $\pm$ 0,107	<0,01

Tabel 5 – Acuratețea metodelor implementate

Metoda Otsu a avut performanțe constant superioare față de algoritmi K-means și Fuzzy C-means. Totodată, algoritmul K-means a fost superior celui Fuzzy C-means în toate cazurile. Am comparat performanța algoritmilor pe grupuri de pacienți, împărțite în funcție de gen, categorie de vârstă, stare ponderală și tip de diagnostic. Tabelul 6 evidențiază în mod sumarizat diferențele investigate și rezultatele semnificative statistic obținute.

Variabila	Eficiență mai mare la categoria...	Eficiență mai mare pentru...
Gen	Masculin > Feminin	VAT, TAT
Categorie de vârstă	Copii > Adulți	SAT
	Adulți > Copii	VAT
Status ponderal	Obezitate > Suprapondere > Normopondere	TAT, SAT, VAT
Tip de diagnostic	-	Nu s-au găsit corelații

Tabel 6 – Diferențele investigate și rezultatele semnificative statistic obținute

Am efectuat o analiză de tip cluster în două etape pentru a surprinde interacțiunile complexe dintre parametri care influențează precizia cuantificării țesutului adipos visceral. Am folosit criteriul informațional Akaike pentru determinarea automată a numărului optim de cluster-e și am utilizat drept variabile valorile Dice pentru cuantificarea țesutului adipos visceral obținută folosind metoda Otsu (deoarece această metodă a oferit rezultate mai precise în mod constant în populația noastră de studiu), genul, categoria de vârstă și categoria ponderală dihotomizată (supraponderal sau obez versus normoponderal). Această abordare a condus la un model compus din 5 cluster-e distincte, bine delimitate, cu o măsură medie a siluetei de coeziune și separare de 0,6 - indicând o potrivire bună a modelului. Clusterul 5 a fost în principal constituit din bărbați adulți supraponderali sau obezi. Clusterul 4 a inclus exclusiv femei adulte caracterizate printr-o stare ponderală fie de suprapondere, fie de obezitate. Clusterul 3 a fost compus din băieți identificați ca fiind supraponderali sau obezi. În contrast, Clusterul 2 a cuprins în principal femei adulte normoponderale, iar Clusterul 1 a fost populat în primul rând de fete cu greutate normală.

Valorile Dice au prezentat o creștere semnificativă progresivă de la clusterul 1 la clusterul 5. Figura 22 ilustrează grafic distribuția acestor valori Dice pentru suprafețele VAT, așa cum au fost calculate de metoda Otsu, exprimând medianele împreună cu cuartilele 25 și 75.

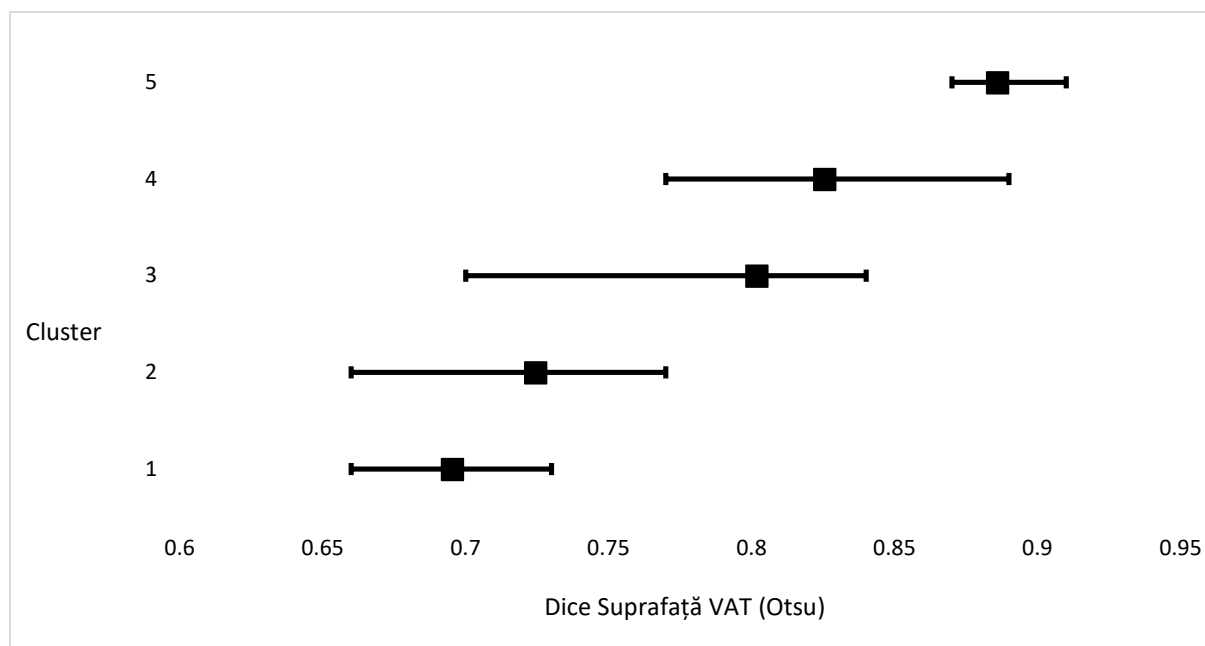


Figura 22 – Distribuția valorilor Dice (VAT/OTSU) în cadrul clusterelor

### 9.3.2 Regresie liniară pentru predictorii acurateței

Am explorat dacă variabilele care influențau precizia metodei Otsu își exercitau influența în mod independent, ajustând pentru variațiile în distribuția pe genuri în funcție de greutate și categoriile de vârstă. În acest scop, am aplicat analiza de regresie liniară, cu coeficientul Dice pentru măsurarea VAT bazată pe metoda Otsu selectat ca variabilă de ieșire. Variabilele categoriale au fost codificate binar pentru gen, categorie de vârstă și categorie de greutate. Femeile, copilăria și greutatea normală au servit drept categorii de referință. Aceste variabile au fost ulterior integrate ca variabile independente în regresie. Regresia a fost semnificativă statistic:  $R^2=0,289$ ;  $F=8,683$  (df Regresie=3; df Rezidual=64);  $p<0,01$ . Valorile VIF au fost sub 5 pentru gen, statusul ponderal și categoria de vârstă. Astfel, variabilele selectate s-au dovedit a fi predictorii independenți ai eficacității metodei Otsu. Detaliile modelului de regresie sunt prezentate în Tabelul 7.

Variabila	Parametru	Valori
Constant	B	0,647
	BCa 95%CI	0,592-0,697
	p	<0,01
Gen	B	0,076
	BCa 95%CI	0,027-0,121
	p	<0,01
	VIF	1,29
Categorie vârstă	B	0,093
	BCa 95%CI	0,047-0,138
	p	<0,01
	VIF	1,16
Status ponderal (dihotomizat)	B	0,062
	BCa 95%CI	0,012-0,117
	p	0,02
	VIF	1,12

Tabel 7 – Parametri regresiei liniare pentru valorile Dice (VAT/OTSU)

### 9.3.3 Acord între metode și corectarea erorilor

Metodele automate implementate în acest studiu au evidențiat o subestimare semnificativă statistic față de valorile calculate prin metoda manuală atât a valorilor SAT cât și a VAT. Folosind metoda pragului Otsu, VAT a fost subestimat în mod constant cu o medie de 20,03 cm<sup>2</sup> (StdDev=14,06 cm<sup>2</sup>) și SAT cu 9,22 cm<sup>2</sup> (StdDev=5,81 cm<sup>2</sup>). Diferențele au avut o distribuție normală în ambele cazuri. Pentru a compensa aceste erori, am efectuat o analiză de regresie liniară. În acest model, suprafața VAT calculată prin metoda manuală de referință a fost aleasă ca variabilă dependentă. Variabilele independente au fost suprafața VAT calculată prin algoritmul Otsu și prezența obezitității. Regresia a fost statistic semnificativă ( $R^2=0,978$ ;  $F=1465,649$  (df Regression=2; df Residual=65);  $p<0,01$ ) iar modelul de regresie ajustat a fost (Tabelul 8):

$$VAT_{manual} (cm^2) = 7.224 + 1.112 \times VAT_{otsu} (cm^2) + 7.583 \times [Obezitate]$$

Variabilă	Parametru	Valori
Constanta	B	7,224
	BCa 95%CI	3,5-11,6
	p	<0,01
Suprafața VAT (Otsu)	B	1,112
	BCa 95%CI	1,063-1,157
	p	<0,01
Obezitate	B	7,583
	BCa 95%CI	1,978-13,035
	p	0,014

Tabel 8 – Modelul de regresie pentru corecția erorilor suprafeței VAT

Metoda a permis ajustarea erorilor cu corectarea adecvată a subestimării. Valorile calculate pe baza modelului au demonstrate o corelație excelentă cu suprafața VAT determinată manual (coeficient de corelație Spearman's rho=0,986;  $R^2 = 0,978$ . Analiza Bland-Altman a indicat că estimarea valorii suprafeței VAT prin aplicarea modelului de regresie la rezultatele obținute prin metoda de prag Otsu a furnizat limite de acord între -21,46 și 21,51cm<sup>2</sup>.

Pentru a ajusta erorile în determinarea automată a suprafeței SAT, am efectuat o regresie liniară folosind suprafața SAT calculată prin metoda de referință manuală ca variabilă dependentă, iar suprafața SAT calculată prin algoritmul Otsu și categoria de vârstă (având categoria copiilor ca referință) au fost selectate ca variabile independente. Regresia a fost semnificativă statistic ( $R^2=0,998$ ;  $F= 13902,99$  (df Regresie=2; df Rezidual=65);  $p<0,01$ ). Modelul de regresie a fost:

$$SAT_{manual} (cm^2) = 0.67 + 1.037 \times SAT_{otsu} (cm^2) + 3.337 \times [Categorie vârstă]$$

Unde categoria de vârstă a luat valoarea 0 pentru copii și 1 pentru adulți. O prezentare mai detaliată a modelului de regresie este furnizat în Tabelul 9.

Variabilă	Parametru	Valori
Constanta	B	0,67
	BCa 95%CI	-2,116-3,179
	p	0,622
Suprafața SAT (Otsu Threshold)	B	1,037
	BCa 95%CI	1,020-1,056
	p	<0,01
Vârsta	B	3,337
	BCa 95%CI	1,134-5,674
	p	<0,01

Tabel 9 – Modelul de regresie pentru corecția erorilor suprafeței SAT

Modelul a demonstrat o corelație excelentă cu suprafața SAT determinată manual (coeficient de corelație Spearman's rho=0,999;  $R^2 = 0,998$ . Ulterior, am efectuat o analiză Bland-Altman după aplicarea modelului de regresie asupra rezultatelor obținute utilizând metoda Otsu. Estimarea suprafeței SAT a oferit limite de acord între -9,22 și 9,31  $\text{cm}^2$ .

### 9.3.4 Corelații clinice

Prin implementarea modelelor de regresie pentru corectarea valorilor suprafețelor VAT și SAT obținute prin metoda Otsu am calculat ariile în  $\text{cm}^2$  pentru fiecare pacient și am determinat rapoartele VAT/SAT, precum și procentele VAT din TAT.

De asemenea, am investigat diferențele dintre aceste variabile în funcție de gen, stare ponderală și categorii de diagnostic.

Procentul VAT din TAT a urmat o distribuție normală în întregul eșantion, iar acest model a persistat în grupurile distincte de vârstă, tipuri de diagnostic, clasificări de gen și categorii de status ponderal.

Analizând grupul în întregime, adulții au prezentat procente semnificativ mai mari de VAT/TAT și de rapoarte VAT/SAT comparativ cu copiii. În plus, pacienții cu supraponderalitate au avut cele mai mari procente de VAT/TAT și rapoarte VAT/SAT, urmați de pacienții cu greutate normală. Pacienții obezi au prezentat cele mai scăzute valori pentru acești parametri. Detalii suplimentare privind aceste aspecte se pot regăsi în Tabelul 10.

Parametru	Categorii	VAT/TAT %	p	VAT/SAT	p
Gen	Feminin	34,03±12,06	0,122	0,57±0,33	0,208
	Masculin	40,01±17,87		0,85±0,64	
Categorie vârstă	Copii	24,72±8,62	<0,01	0,35±0,17	<0,01
	Adulți	42±14,31		0,85±0,53	
Status ponderal	Normoponderal	36,99±13,79	0,026	0,68±0,45	0,042
	Suprapondere	43,59±16,51		0,95±0,65	
	Obezitate	31,52±13,46		0,53±0,36	
Diagnostic	Normal	33,48±13,8	0,210	0,58±0,39	0,302
	Benign	36,4±15,18		0,69±0,52	
	Malign	44,88±16,02		0,96±0,6	

Tabel 10 – Proporții de țesut adipos în diferite grupe de pacienți (media±SD)

Luând în considerare strict populația adultă a studiului, suprafețele VAT, SAT și TAT au prezentat valori semnificativ mai mari odată cu creșterea categoriilor de greutate.

Nu s-a găsit însă nicio corelație între procentul VAT/TAT sau raportul VAT/SAT și categoria de greutate, așa cum este prezentat în Tabelele 11-12.

Variabilă	Categorii	VAT (cm2)	p	SAT (cm2)	p	TAT (cm2)	p
Gen	Feminin	102,1±75,9	<0,01	171±89,1	0,465	273,1±148,2	0,115
	Masculin	177,8±59		142,6±49,9		320,4±84	
Status ponderal	Normoponderal	74±52,9	<0,01	103,5±43,7	<0,01	177,5±83,2	<0,01
	Suprapondere	137,9±75		147,5±47,8		285,4±86,2	
	Obezitate	179,5±73,7		257,1±59,9		436±80,7	
Diagnostic	Normal	144,2±43,4	0,176	214,6±80,4	0,049	358,8±86,1	0,03
	Benign	113,5±85,3		141,6±71,6		255±136,3	
	Malign	153,9±80,8		179±83,8		333±126	

Tabel 11 – Suprafețele țesuturilor adipoase în funcție de categoriile de pacienți la adulți

Variabilă	Categorii	VAT/TAT %	<i>p</i>	VAT/SAT	<i>p</i>
Gen	Feminin	35,75±11,42	<0,01	0,61±0,32	<0,01
	Masculin	55,34±10,21		1,35±0,54	
Status ponderal	Normoponderal	39,39±13,89	0,385	0,75±0,47	0,444
	Suprapondere	45,84±15,78		1,02±0,65	
	Obezitate	40,40±12,75		0,75±0,4	
Diagnostic	Normal	41,63±13,08	0,829	0,79±0,42	0,891
	Benign	41,35±14,59		0,83±0,55	
	Malign	44,88±16,02		0,96±0,6	

Tabel 12 – Proporțiile țesuturilor adipoase în funcție de categoriile de pacienți la adulți

În rândul adulților, bărbații au demonstrat suprafețe VAT semnificativ mai mari, precum și procente mai mari VAT/TAT și rapoarte VAT/SAT comparativ cu pacientele de sex feminin. În ceea ce privește tipul de diagnostic, pacienții adulți care manifestă patologii benigne au prezentat valori semnificativ mai mici pentru suprafețele SAT și TAT.

La pacienții adulți, a existat o corelație pozitivă semnificativă statistic între valorile absolute ale suprafețelor VAT, SAT, TAT și IMC.

Corelație	Coefficient de corelație Pearson	<i>p</i>	R <sup>2</sup>
Suprafață TAT & IMC	0,792	<0,01	0,62
VAT/TAT% & IMC	-	0,539	-
Corelație	Spearman's Rho	<i>p</i>	R <sup>2</sup>
Suprafață VAT & IMC	0,623	<0,01	0,36
Suprafață SAT & IMC	0,782	<0,01	0,52
VAT/SAT & IMC	-	0,480	-

Tabel 13 – Corelații între măsurători ale țesutului adipos și IMC la adulți

Nu s-a identificat însă o corelație semnificativă între IMC și proporțiile țesutului adipos măsurate prin procentajul VAT din TAT și raportul VAT/SAT.

## 9.4 Discuții/concluzii

Studiul s-a bazat pe imagini IRM obținute prin protocoale clinice standard de la un grup divers de pacienți cu diferiți parametri demografici, antropometrici și clinici. Obiectivul principal a fost dezvoltarea și validarea unui algoritm disponibil gratuit, capabil să realizeze segmentarea complet automatizată a țesutului adipos la nivelul L2.

Am efectuat o analiză comparativă a eficienței algoritmilor Otsu, K-means și fuzzy C-means pentru binarizarea imaginilor. O metodă de referință validată bazată pe segmentare manuală (238) a fost utilizată pentru evaluarea performanțelor algoritmilor menționați. Cu algoritmul dezvoltat în cadrul cercetării s-a obținut o delimitare precisă între țesutul adipos visceral și somatic, aplicabilă la toate cele trei metode de segmentare distincte.

Totodată, am investigat impactul caracteristicilor legate de pacienți asupra acurateței algoritmilor. Rezultatele noastre au coincis cu cele raportate în literatură pentru abordări similare (239). Modele noastre au demonstrat o acuratețe sporită odată cu creșterea IMC și au prezentat rezultate superioare pentru adulți și bărbați. Cu toate acestea, este esențial a fi recunoscut faptul că femeile tind să fie subdiagnosticate și insuficient tratate pentru bolile cardiovasculare, în parte datorită percepției că sexul feminin în anii anteriori menopauzei oferă caracteristici cardioprotectoare. Cu toate acestea, femeile rămân susceptibile unei mortalități cardiovasculare crescute precum și unui prognostic mai nefavorabil în urma evenimentelor cardiovasculare (240).

Aceste observații subliniază importanța dezvoltării unor strategii de diagnostic și prevenție eficiente, adaptate special nevoilor femeilor. În plus, investigarea cuantificării țesutului adipos la



copii ar putea oferi perspective valoroase pentru dezvoltarea strategiilor de prevenție menite să reducă povara cardiovasculară adultă asociată cu expunerea timpurie la factori de risc cardiovasculari (241).

În studiul nostru, metoda Otsu a oferit cele mai precise rezultate. Am folosit algoritmul cel mai eficient pentru a cuantifica și evalua dispoziția țesutului adipos abdominal la pacienții incluși. Populația din studiul nostru a cuprins o gamă largă de vârste, asemănător cu Shen et al (242) și Kuk et al (243). În plus, am inclus pacienți cu patologii diverse, inclusiv de natură malignă. Studiile anterioare au explorat în mod explicit cuantificarea țesutului adipos în această categorie de pacienți (244,245). Scopul studiului a fost explorarea unei metode capabile de a segmenta în mod fiabil țesutul adipos pe secțiuni IRM în circumstanțe cât mai variate și diverse posibil.

În cadrul populației studiate, suprafețele VAT, SAT și TAT au crescut cu categoria de greutate bazată pe IMC, iar la adulți au arătat o corelație pozitivă liniară cu IMC-ul. Cu toate acestea, dispoziția țesutului adipos, cuantificată prin procentul VAT/TAT și raportul VAT/SAT, nu a demonstrat corelații cu IMC-ul la adulți. Analizând grupul în întregime, pacienții supraponderali au arătat cele mai mari valori pentru procentul VAT/TAT și raportul VAT/SAT. Acest rezultat eterogen poate fi reprezentarea unui dezavantaj bine cunoscut al utilizării IMC ca parametru de cuantificare al obezității, întrucât acestuia îi lipsește capacitatea de a evalua diferite compoziții corporale (246).

Bărbații din studiul nostru au prezentat o susceptibilitate mai mare la obezitate, iar pentru pacienții adulți, aceștia au afișat o tendință semnificativă către acumularea predominant viscerală de grăsime. Rezultatul acesta este în concordanță cu cele obținute în alte studii actuale (247). În plus, categoria de vârstă a adulților a fost mai predispusă la o dispoziție crescută a țesutului adipos visceral în studiul nostru, chiar dacă obezitatea definită prin IMC a fost semnificativ mai prevalentă la copii decât la adulți în studiul nostru. Aceasta ar putea oferi informații utile privind momentul exact în care obezitatea începe să se îndrepte către forma sa viscerală, fenotipul cel mai dăunător din punct de vedere cardiometabolic, încurajând cercetările viitoare pe această direcție. Rezultatele referitoare la distribuția țesutului adipos în relație cu tipul de patologie au arătat valori diminuate ale suprafețelor TAT și SAT la pacienții cu patologii benigne. Acest aspect poate fi datorat limitărilor studiului nostru privind dimensiunea și distribuția eșantionului și ar putea fi elucidat în cercetări mai extinse.

## **Cap. 10. Profilul de risc în boala coronariană ischemică – aspecte legate de gen și prezentare clinică**

### **10.1 Introducere**

În ciuda progreselor în gestionarea bolilor cardiovasculare, acestea continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate la nivel global. Afecțiunile legate de ischemie sunt principalele vinovate din acest punct de vedere, având efecte semnificative asupra calității vieții și mortalității (248). Sindroamele coronariene acute sunt unele dintre cele mai impresionante și amenințătoare entități din acest spectru și sunt urgențe medicale renumite pentru importanța gestionării lor la timp (249,250). O prezentare clinică atipică poate influența rapiditatea tratamentului, existând întârzieri atât în faza pre-spitalicească, cât și în spital. Există, de asemenea, un interes crescut pentru diferențele de gen în ceea ce privește prezentarea, diagnosticul și tratamentul acestor afecțiuni. Femeile, spre exemplu, pot prezenta simptome atipice mai frecvent și pot fi supuse unor

tratamente mai puțin invazive. Mecanismele care stau la baza acestor diferențe sunt încă subiect de cercetare. Scopurile acestui studiu sunt de a explora diferențele legate de gen la pacienții care prezintă SCA-NST din perspectiva unor factori de risc cardiovasculari bine cunoscuți: istoricul de boală aterosclerotică, diabetul zaharat de tip 2, fumatul, hipertensiunea arterială și excesul ponderal. Ca obiective secundare au fost explorate diferențele între sexe privind strategiile de tratament implementate și a fost evaluată prevalența prezentării clinice atipice a SCA-NST în întreg grupul de studiu. În plus, au fost descrise diferențele dintre cele două entități care definesc SCA-NST: angina pectorală instabilă API și infarctul miocardic fără supradenivelare de segment ST (NSTEMI).

## **10.2 Material și metodă**

Am colectat datele în mod retrospectiv, utilizând biletele de externare ale pacienților internați pe secția de cardiologie a Spitalului Clinic de Recuperare din Cluj-Napoca cu SCA-NST între ianuarie 2014 și decembrie 2015. Datele au cuprins informații demografice, antecedentele medicale, statusul ponderal, simptomatologia de prezentare, analizele de laborator și rezultatele angiografiei coronariene, precum și strategiile de tratament utilizate. Angina tipică și atipică a fost identificată post hoc (după examinarea dosarelor medicale ale pacienților incluși).

## **10.3 Rezultate**

Femeile din grupul nostru de studiu au fost mai frecvent hipertensive decât bărbații (89,5% față de 75,4%;  $p=0,043$ ), au avut o valoare medie mai mare a colesterolului HDL seric (43 față de 38 mg/dL  $p=0,022$ ), au fost diagnosticate mai frecvent cu boală cardiacă coronariană microvasculară (32% față de 9,8%,  $p=0,036$ ) și au fost tratate mai frecvent conservator (49,1% față de 30,8%,  $p=0,038$ ), în timp ce bărbații au fost semnificativ mai predispuși la fumat decât femeile (30,8% față de 14%,  $p=0,028$ ) și au avut valori medii mai mari ale creatininei serice (1,2 față de 0,8 mg/dL;  $p=0,022$ ) și ale acidului uric (6,9 față de 6,2 mg/dL;  $p=0,048$ ). Din cei 122 de pacienți incluși, 109 aveau informații documentate privind simptomele. Prevalența prezentării atipice a fost de 4,6% (95% CI 0,7-8,5%). În grupul nostru de studiu, pacienții cu API au avut un istoric mai frecvent al bolilor aterosclerotice (77,4% față de 56,7%,  $p=0,015$ ), valoarea medie pentru uree a fost mai mare la pacienții cu NSTEMI comparativ cu pacienții cu API (47 față de 39 mg/dL,  $p=0,038$ ) și pacienții cu NSTEMI au primit mai frecvent tratament intervențional comparativ cu pacienții cu UA (60% față de 41,9%;  $p=0,046$ ).

## **10.4 Discuții/Concluzii**

Există un interes crescut privind cauzalitatea diferențelor de gen în boala cardiovasculară. Studiile au indicat că femeile sunt mai predispuse la deteriorarea vasculară datorită vasoreactivității patologice, spasmului vascular și disfuncției endoteliale (251). Majoritatea pacienților cu boală microvasculară sunt de sex feminin (252,253). Femeile dezvoltă boli cardiovasculare mai târziu decât bărbații și prezintă diferențe la nivelul factorilor de risc (254,255). Studiul efectuat a analizat diferențele de gen în ceea ce privește factorii de risc, evidențiind printre altele valori mai scăzute ale HDL-colesterolului, o prevalență mai scăzută a fumatului și a supraponderiei dar mai crescută a hipertensiunii la femei. O zonă de interes este prezentarea clinică a anginei, unde femeile sunt mai susceptibile la simptome atipice (256,257). Studiul a prezentat limitări precum caracterul retrospectiv, proveniența geografică restrânsă a pacienților și dimensiunea eșantionului. În viitor, studii prospective ar putea oferi clarificări suplimentare despre diferențele de gen în boala cardiovasculară.

Pe baza informațiilor prezentate, se poate concluziona faptul că, în ciuda limitărilor legate de colectarea datelor și de dimensiunea eșantionului, rezultatele obținute în acest studiu aduc informații relevante. Metodologia prezentată ar putea ajuta la conceperea altor studii care explorează caracteristicile specifice de gen ale pacienților cu boală coronariană ori aspectele clinice legate de această entitate. Obiectivul final ar fi de a evita potențialele întârzieri în gestionarea terapeutică optimă a acestor pacienți, în special în contextul simptomatologiei atipice.

## **Cap. 11. Predictori ai controlului glicemic la copii cu diabet zaharat de tip 1 – analiză bazată pe tehnici de statistică avansată și algoritmi de inteligență artificială**

### **11.1 Introducere**

Diabetul zaharat de tip 1 (DZ1) este o afecțiune cronică caracterizată prin deficitul de insulină datorat epuizării autoimune a celulelor  $\beta$  pancreatice ce are o evoluție grevată de diverse complicații asociind o speranță de viață redusă (258–261). Prevalența sa este în creștere, ajungând la aproximativ 425 de milioane de cazuri la nivel mondial, dintre care 58 de milioane în Europa (262). Factori demografici, clinici, biologici și socio-economici influențează controlul glicemic, în special la copii (263–266). Deși există recomandări variate pentru nivelele țintă ale HbA1C în funcție de vârsta pacienților, Asociația Americană a Diabetului (ADA) propune o valoare țintă comună de  $<7,5\%$  pentru toate grupele de vârstă pediatrică (267,268). În acest scop, studiul nostru retrospectiv a căutat să identifice factorii de risc care afectează controlul glicemic mai întâi prin analiză bivariată și apoi folosind metode statistice avansate, inclusiv regresie binară, analiză cluster în două etape și prin intermediul unui arbore de decizie CART, concentrându-se pe o menținerea aceleiași valori prag pentru toate grupele de vârstă. Aceste analize avansate au avut ca scop îmbunătățirea interpretării clinice și a managementului pacienților cu diabet de tip 1, chiar și în cadrul unui eșantion mic.

### **11.2 Material și metodă**

Studiul s-a bazat pe o analiză retrospectivă a datelor de la Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, cuprinzând perioada ianuarie 2010-august 2023, axându-se pe pacienții cu vârste între 0 și 18 ani, diagnosticați cu diabet de tip 1. Diagnosticul a fost efectuat conform recomandărilor Asociației Americane pentru Diabet, iar colectarea datelor s-a orientat către aspecte demografice, socio-economice și legate de evoluția bolii. În procesul analizei datelor, s-a recurs la metode variate, precum analiza bivariată pentru a evalua corelațiile, regresia logistică pentru a identifica modelele de corelație semnificative cu controlul glicemic și analiza cluster pentru gruparea datelor. De asemenea, s-a utilizat algoritmul CART pentru a dezvolta modele predictive, evaluând performanța acestora cu parametrul AuROC și măsurând concordanța cu rezultatele obținute din analiza de tip cluster utilizând coeficientul Kappa. În final, s-a avut în vedere gestionarea valorilor extreme pentru a asigura robustețea și fiabilitatea rezultatelor.

### **11.3 Rezultate**

În total 79 de pacienți au fost incluși în studiu. Dintre aceștia, 46 (58,2%) au avut o valoare medie HbA1C  $\geq 7,5$  g/dl, corespunzătoare unui control glicemic inadecvat. Analiza bivariată a evidențiat corelații între controlul glicemic inadecvat și o durată mai lungă a bolii, un scor Z al IMC-ului mai ridicat, HbA1C la debut  $\geq 7,5$  g/dl, venitul familial mai redus, mediul de viață rural,

nivelul de educație maternală mai scăzut, episoadele de cetoacidoză ulterioare debutului bolii, nivelurile de colesterol total > 200 mg/dl și nivelurile de trigliceride > 150 m/dl.

Variabilele care au fost utilizate în modelul de regresie au fost categoria HbA1C la debut, prezența a cel puțin unui episod de cetoacidoză pe parcursul evoluției (exceptând debutul bolii), scorul Z IMC (centrat în jurul mediei), venitul familiei scăzut sau mediu (variabilă dihotomială derivată din variabila categorială inițială) și ultima valoare documentată pentru colesterolul total peste 200 mg/dl. Rezultatul a fost un model adecvat de regresie logistică binară pentru a prezice controlul glicemic (valoarea  $p$  a lui Hosmer-Lemeshow = 0,655). Modelul a avut o eficiență generală de 83,5% (87,9% pentru prezicerea controlului glicemic bun și 80,4% pentru prezicerea controlului glicemic inadecvat). Semnificația statistică a parametrilor incluși, precum și intervalele de confidență de 95% pentru coeficienții de regresie, calculate prin metoda BCa, sunt expuse în Tabelul 14.

Variabilă	B	Sig.	BCa 95% CI pentru B	
			Limita inferioară	Limita superioară
Episoade de cetoacidoză	21.1	<0.01	17.62	39.2
HbA1C la debut $\geq 7.5$ g/dl	3.12	<0.01	0.38	30.25
Venitul familiei scăzut sau mediu	2.73	0.018	0.32	57.02
Colesterol total $\geq 200$ mg/dl	2.43	0.029	0.15	38.74
Scor Z IMC (centrat în jurul mediei)	0.58	<0.01	0.1	1.94
Constant	-5.57	<0.01	-24.84	-5.08

Tabel 14 – Modelul de regresie binară

În ceea ce privește analiza cluster, variabilele incluse au fost educația maternală, mediul de locuire, venitul familiei, episoadele de cetoacidoză și prezența trigliceridelor serice crescute. Modelul rezultat a definit patru clusterare cu o siluetă medie de coeziune-separație de 0,6 care indică o calitate bună a modelului. O reprezentare vizuală a caracteristicilor clusterelor este redată în Figura 23.

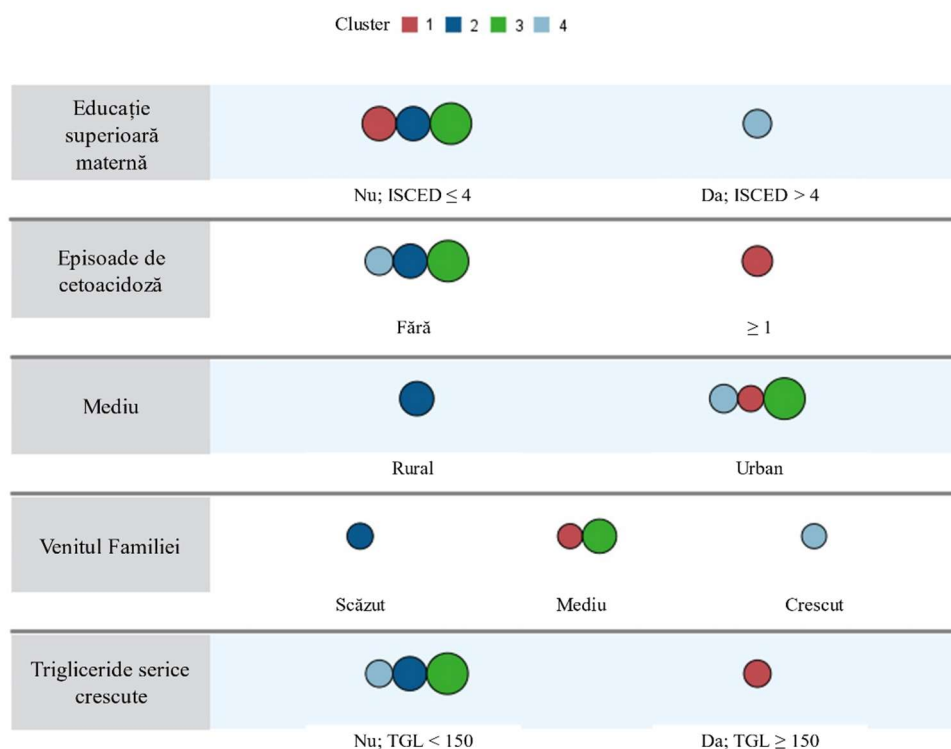


Figura 23 – Reprezentare vizuală a caracteristicilor clusterelor

Frecvența controlului glicemic inadecvat în cadrul clusterelor este prezentată în Figura 24. Diferențele observate sunt semnificative statistic ( $p < 0,01$ ).

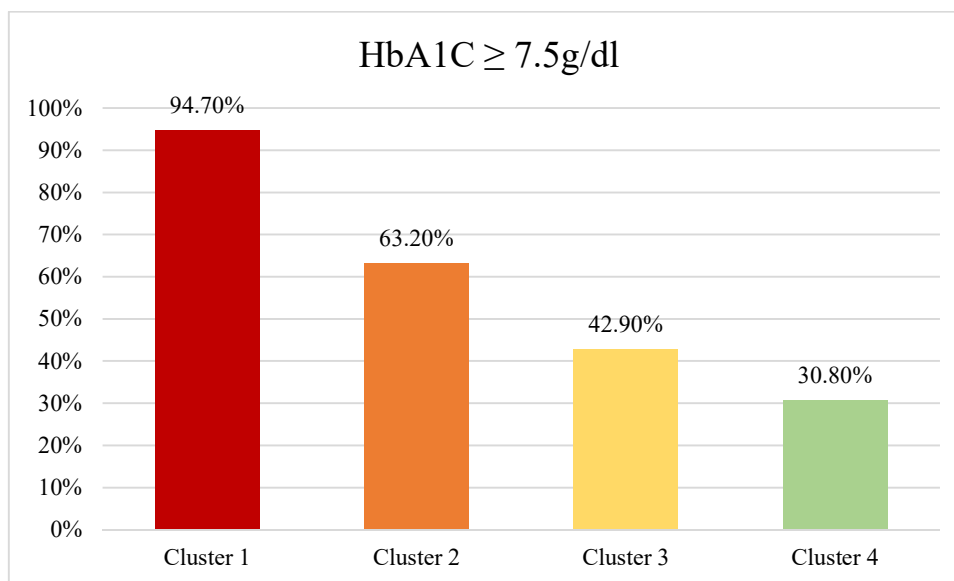


Figura 24 – Frecvența controlului glicemic inadecvat pe cluster

Modelul arborelui decizional CART, prezentat în Figura 25, a fost generat pe baza următoarelor variabile: durata bolii (variabilă continuă); venit familial scăzut (variabilă dihotomială); mediul de rezidență (variabilă dihotomială); HbA1C la debut (variabilă dihotomială); episoade de cetoacidoză (variabilă dihotomială) colesterol crescut (variabilă dihotomială). Acesta a evidențiat o acuratețe totală de 88,6% (91,3% în prezicerea unui control glicemic deficitar și 84,8% în prezicerea unui control glicemic adecvat). Traseele de decizie indicate de algoritmul nostru au diferențiat categoriile de risc separate, definite prin serii de caracteristici particulare. AuROC pentru CART a fost de 0,954, în timp ce valoarea pentru regresia binară a fost de 0,916.

În ceea ce privește compararea rezultatelor obținute prin analiza de tip cluster și cele din analiza arborelui de decizie CART, am examinat distribuția nodurilor terminale și a clusterelor obținute în cadrul claselor de risc pe care acestea le reprezentau. Clasele de risc au fost definite în funcție de proporția pacienților care prezintă un control glicemic inadecvat în cadrul nodului sau al clusterului. Astfel, riscul înalt a fost definit printr-o proporție de 66,6-100%, riscul moderat a fost definit ca 33,3-66,5%, iar riscul scăzut a fost definit ca 0-33,2%. O reprezentare vizuală a distribuției pacienților în cadrul nodurilor terminale și a clusterelor este prezentată în Tabelul 15.

Nivel de risc / cluster		Risc înalt				Risc moderat			Risc scăzut	
		Nod 4	Nod 6	Nod 10	Nod 15	Nod 14	Nod 16	Nod 13	Nod 8	Nod 9
Risc înalt	Cluster 1	6 (100%)	9 (52.9%)	2 (40%)	1 (16.7%)	1 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Risc moderat	Cluster 2	0 (0%)	4 (23.5%)	3 (60%)	0 (0%)	5 (38.5%)	3 (100%)	2 (11.1%)	2 (25%)	0 (0%)
	Cluster 3	0 (0%)	2 (11.8%)	0 (0%)	4 (66.7%)	7 (53.8%)	0 (0%)	9 (50%)	5 (62.5%)	1 (33%)
Risc scăzut	Cluster 4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16.7%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (38.9%)	1 (12.5%)	2 (66%)

Tabel 15 – Distribuția pacienților în cadrul clusterelor și a nodurilor terminale în funcție de clasa de risc – procentaje pentru categoriile de pe coloane

Coeficientul Kappa de concordanță între analiza de tip cluster și algoritmul CART în categorisirea pacienților în cele trei clase de risc menționate anterior a fost de 0,363 ( $p < 0,01$ ).

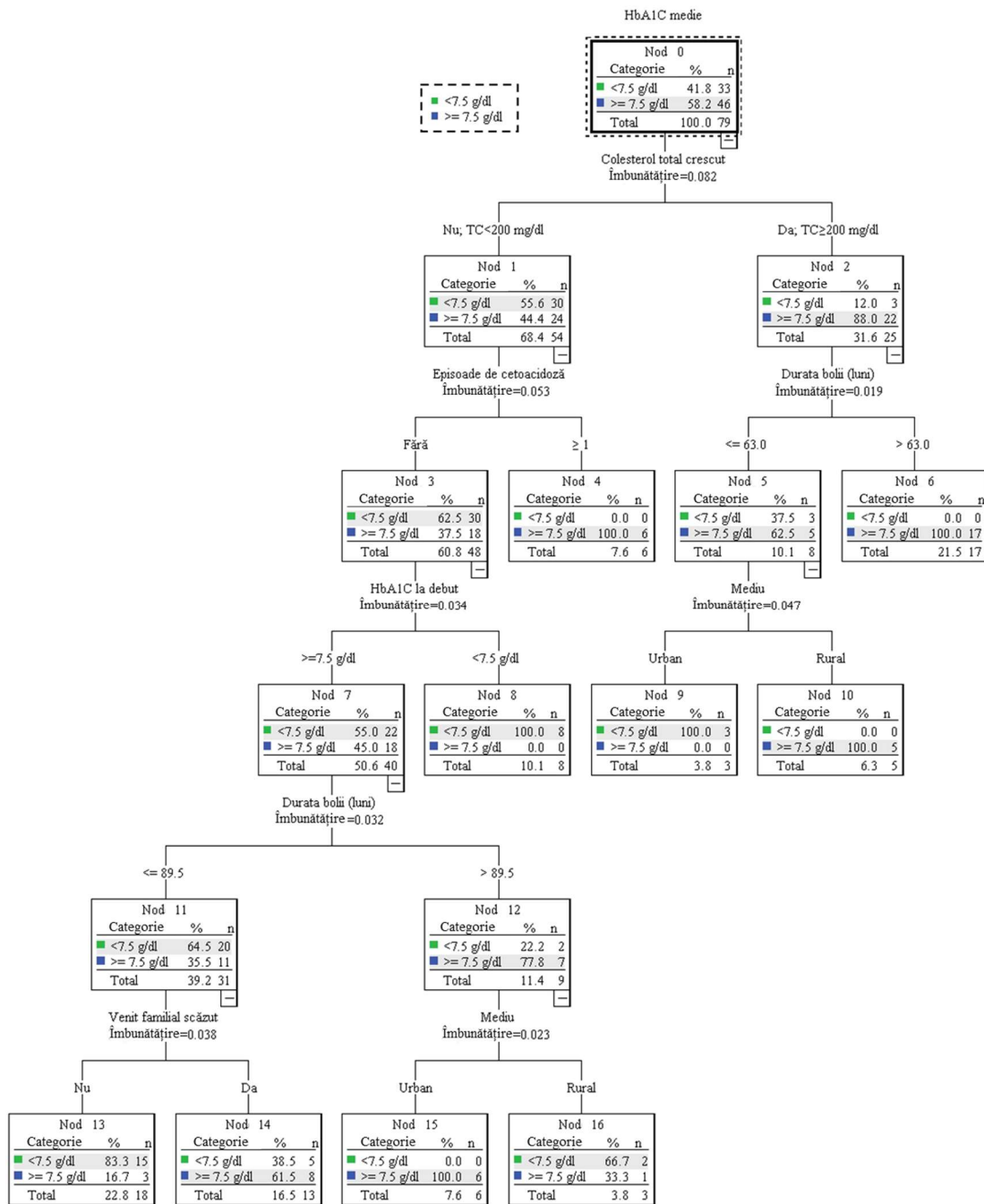


Figura 25 – Modelul arborelui decizional CART

## 11.4 Discuții/Concluzii

Explorarea pacienților pediatrici cu diabet zaharat de tip 1 necesită o înțelegere holistică a determinanților controlului glicemic. Am abordat acest aspect utilizând o serie de metode statistice avansate și algoritmi de inteligență artificială. Regresia logistică binară a cuantificat rolul factorilor predictivi, algoritmul de tip cluster a subliniat importanța atributelor socioeconomice și clinice și agregarea dintre acestea, în timp ce arborele de decizie CART a dezvăluit interacțiuni intricate între variabile. Împreună, aceste metodologii au accentuat conceptul de complementaritate, având în vedere că nici o abordare singulară nu poate capta în sine imaginea completă a unor astfel de interacțiuni complexe.

## CONCLUZII GENERALE

Abordarea comprehensivă a mecanismelor care conduc de la obezitate pediatrică la boli cardiometabolice în adulți prin sinteza de literatură efectuată a evidențiat legăturile profunde dintre aceste două elemente și a ghidat obiectivele cercetării prezente. Concluziile generale corespunzătoare fiecărui obiectiv vizat pot fi sintetizate astfel:

- 1) În analiza comprehensivă a factorilor de mediu care determină apariția obezității, dincolo de concepția clasică a dezechilibrului dintre aport și consum ca fiind principalul factor etiologic și interpretarea datelor în contextul modelului socio-ecologic al etiologiei obezității, pe baza studiilor efectuate asupra expunerilor din cadrul mediului școlar ce pot avea efect asupra echilibrului ponderal la elevi au fost identificate elemente din precum prezența politicilor sau a practicilor legate de alimentație sănătoasă și activitate fizică sau a facilităților disponibile pentru sport care ar putea joaca un rol crucial în influențarea echilibrului ponderal al elevilor. Chestionarele adaptate pentru evaluarea mediului școlar în Sibiu subliniază impactul profund al expunerilor de mediu asupra greutateii studenților, evidențiind necesitatea intervențiilor țintite în școli. S-a subliniat faptul că expunerile unui elev din cadrul familiei și al școlii, incluzând nivelul socio-economic și educația părinților, au un rol potențial important în determinarea echilibrului ponderal.
- 2) Privind identificarea potențialului rol al anumitor parametri serologici de interes în cuantificarea riscului cardiometabolic asociat obezității, studiul centrat pe evaluarea legăturii dintre IGF-1 și obezitate a sugerat o corelație inițială între nivelurile de IGF-1 și statusul ponderal, dar aceasta a dispărut odată cu ajustarea pentru vârstă. Acest lucru subliniază variațiile dependente de vârstă în legătură cu IGF-1. Fiind independent de IMC, IGF-1 poate avea un rol în cuantificarea rezistenței la insulină la copii și adolescenți, oferind astfel un mijloc promițător de a detecta precoce semnele diabetului și ale altor complicații metabolice.
- 3) Pentru a îmbunătăți și a crește accesibilitatea metodelor de evaluare a dispoziției țesutului adipos ca factor modulator al riscului cardiometabolic am identificat algoritmul Otsu a fi cel mai eficient pentru segmentarea țesutului adipos. Rezultatele au evidențiat o eficiență proporțională cu IMC-ul, în special pentru adulții de sex masculin. Aceștia au prezentat o predispoziție mai mare la obezitate și o acumulare predominantă de grăsime viscerală.
- 4) Privind importanța stratificării riscului în patologia cardiovasculară, indiferent de vârstă, investigarea pacienților cu SCA-NST a relevat diferențe în funcție de gen și de modul de prezentare clinică. Aceasta subliniază necesitatea unui tratament și a unei monitorizări adaptate în funcție de particularitățile fiecărui pacient.
- 5) Metodele de stratificare, precum cele bazate pe nivelele HbA1C, s-au dovedit a fi esențiale pentru înțelegerea și anticiparea riscurilor cardiometabolice asociate cu diferitele prezentări clinice și statusuri ponderale.
- 6) Cuantificarea impactului obezității în cadrul spectrului de expuneri asociate riscului cardiometabolic prin tehnici avansate de procesare a datelor a fost abordată în studiul privind predictorii controlului glicemic la copii cu diabet zaharat tip 1. Regresia logistică binară a cuantificat ierarhic rolul factorilor predictivi, algoritmul de tip cluster a subliniat importanța atributelor socioeconomice și clinice și agregarea dintre acestea, în timp ce arborele de decizie CART a dezvăluit interacțiuni intricate între variabile.

## ELEMENTE DE ORIGINALITATE

În majoritatea studiilor realizate în cercetarea doctorală și cuprinse în prezenta teză au fost utilizate tehnici statistice avansate și, după caz, algoritmi de inteligență artificială. Din punct de vedere metodologic, această abordare poate conduce la rezultate valoroase, confirmate și confirmabile obiectiv, matematic, cu multiple posibilități de interpretare și dezvoltare în studii ulterioare. Abordarea metodologică a tezei a condus la elemente grafice care oferă, în opinia autorului, noi metode de a schematiza mecanismele implicate în apariția obezității și a afectării cardiometabolice asociate, cu posibilitatea extinderii pentru alte cercetări medicale.

În cadrul „Cap. 6. Evaluarea expunerilor obezogene din mediile școlare din Județul Sibiu, România: adaptarea și aplicarea chestionarului ISCOLE privind mediul școlar” și „Cap. 7. Evaluarea stilului de viață al elevilor dintr-un liceu din Sibiu: adaptarea și aplicarea chestionarelor ISCOLE specifice” s-a realizat o adaptare și validare conformă standardelor din literatură pentru utilizarea chestionarelor ISCOLE în România. Cele două studii prezentate în lucrare au fost realizate la o scară relativ mică, în comparație cu studiile originale, dar autorul apreciază că rezultatele obținute au fost remarcabile, semnificative statistic și, mai ales, cu posibilitatea repetării anuale, inclusiv la o scară mult mai largă, pe eșantioane semnificative statistic pentru populația școlară din România pe diferite grupe de vârstă. Prin costurile reduse și metodele accesibile de colectare a datelor, metodologia implementată și rezultatele obținute pot servi ca bază pentru inițiative educaționale și de promovare a sănătății în școli. Aplicarea și interpretarea chestionarelor ISCOLE adaptate de autor la un astfel de nivel și în mod periodic deschide posibilități semnificative de identificare obiectivă, științifică, a intervențiilor preventive necesare, devenind inclusiv un instrument în sprijinul demersului decizional la nivelul sistemului educațional.

„Cap. 8. Explorarea legăturii între IGF-1 și obezitate” oferă o oportunitate interesantă în evaluarea rezistenței insulinice la copii având în vedere independența acestui parametru de indicele de masă corporală.

În cadrul „Cap. 9. Analiza eficienței segmentării de țesut adipos abdominal pe secțiuni IRM folosind metodele otsu, k-means și fuzzy c-means” este prezentată o metodă nouă și originală de delimitare a țesutului adipos abdominal somatic de cel visceral bazat pe secțiuni IRM. Metoda manuală de segmentare prezentată în cadrul studiului a fost validată, inclusiv pentru utilizare la copii. Cercetarea descrisă contribuie la avansarea tehnicilor de cuantificare a țesutului adipos și ar putea avea implicații valoroase pentru aplicațiile clinice. În același sens, unul dintre obiectivele studiului a fost de a oferi acces liber la codul dezvoltat în echipa care a coordonat studiul, disponibil online pentru cei interesați la adresa <https://github.com/maenstru56/MRI-VAT-SAT-Segmentation>. Codul sursă a fost dezvoltat de membri echipei cu expertiză în programare.

În cadrul „Cap. 10. Profilul de risc în boala coronariană ischemică – aspecte legate de gen și prezentare clinică” sunt prezentate noi perspective privind diferențele între genuri în patologia cardiovasculară. Metodologia prezentată poate ajuta la conceperea altor studii care explorează caracteristicile specifice de gen ale pacienților cu boală coronariană ori aspectele clinice legate de această entitate.

„Cap. 11. Predictorii ai controlului glicemic la copii cu diabet zaharat de tip 1 – analiză bazată pe tehnici de statistică avansată și algoritmi de inteligență artificială” arată contribuția importantă a metodelor statistice avansate și a algoritmilor de învățare artificială pentru a dobândi o înțelegere holistică a determinantilor controlului glicemic la pacienții pediatrici cu diabet zaharat



de tip 1. Regresia logistică binară utilizată în studiu a cuantificat rolul factorilor predictivi, algoritmul de tip cluster a subliniat importanța atributelor socioeconomice și clinice și agregarea dintre acestea, în timp ce arborele de decizie CART a dezvăluit interacțiuni intricate între variabile. Împreună, aceste metode au accentuat conceptul de complementaritate, având în vedere că nici o abordare singulară nu poate capta în sine imaginea completă a unor astfel de interacțiuni complexe. Variațiile observate în stratificări între analiza de tip cluster și CART subliniază necesitatea unui cadru analitic integrat. Cercetările viitoare ar trebui să ia în considerare combinarea acestor tehnici, aprofundând nuanțele și căutând să exploreze în continuare rezultatele calitative și cantitative. O astfel de abordare integrată poate aduce beneficii în oferirea unei conduite terapeutice individualizate și bazată pe dovezi în managementul diabetului zaharat de tip 1 la copii.

## **POSIBILE DEZVOLTĂRI ULTERIOARE**

### **1) Optimizarea studiilor bazate pe chestionare**

Metodologia actuală bazată pe chestionare poate fi îmbunătățită în cercetările ulterioare prin includerea elevilor din diverse instituții educaționale. În plus, în loc să se bazeze exclusiv pe auto-raportare, implementarea metodologiilor obiective pentru determinarea statusului ponderal și a nivelurilor de activitate fizică cum ar fi măsurarea directă a IMC-ului și accelerometria, ori colectarea informațiilor din școli prin audit ar spori fiabilitatea și acuratețea datelor. În plus, colectarea longitudinală a datelor ar putea oferi informații suplimentare legate de progresia în timp a caracteristicilor legate de comunitățile investigate precum și de eficiența intervențiilor efectuate în scopul ameliorării mediului obezogen din școli.

### **2) Potențialul IGF-1 în terapia rezistenței la insulină**

Investigațiile privind nivelele serice ale IGF-1 oferă perspective tentante privind cuantificarea insulinoresistenței. Pe măsură ce se dezvăluie legătura sa cu rezistența la insulină, înțelegerea profundă a acestor mecanisme poate servi drept ținte pentru potențiale tratamente inovatoare.

### **3) Investigarea efectului dietelor asupra distribuției țesutului adipos**

Metodele utilizate pentru a cuantifica distribuția țesutului adipos oferă potențialul de a aprofunda efectele intervențiilor asupra stilului de viață sau chiar prin diverse terapii asupra dispoziției țesutului adipos.

### **4) Dezvoltarea de alternative accesibile pentru cuantificarea dispoziției țesutului adipos**

Deși aplicarea pe scară largă a imagisticii prin rezonanță magnetică pentru segmentarea țesutului adipos poate fi limitată din cauza costurilor și accesibilității, cercetarea direcționată spre definirea unor parametri predictivi accesibili pentru distribuția țesutului adipos este esențială. Corelarea unor instrumente mai simple cu rezultatele obținute prin investigațiile descrise poate oferi noi perspective asupra validității unor astfel de instrumente.

### **5) Implementări ale algoritmilor de inteligență artificială**

Evoluția remarcabilă a algoritmilor de inteligență artificială și potențialul lor versatil, variind de la analiza populațională la segmentarea imaginilor medicale, subliniază imperativul integrării lor în practica clinică. Aceste tehnici au potențialul de a revoluționa diagnosticul și tratamentul unei game largi de afecțiuni.

## BIBLIOGRFIE SELECTIVĂ

1. World Health Organization. Obesity. [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1) [Accessed 2nd October 2023].
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Accessed on 2nd October 2023].
3. World Health Organization. Adolescent Health. Available from: [https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1) [Accessed 2nd October 2023].
4. Eneli I, Dele Davis H. Epidemiology of childhood obesity. In: Dele Davis H, editor. In Obesity in Childhood & Adolescence. Westport, CT, USA: Praeger Publishers; 2008. p. 3–19.
5. Ortega FB, LABAYEN I, RUIZ JR, KURVINEN E, LOIT HM, HARRO J, et al. Improvements in Fitness Reduce the Risk of Becoming Overweight across Puberty. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Oct;43(10):1891–7.
6. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts. Available online: [https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical\\_charts.htm](https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm) [Accessed 2nd October 2023].
7. World Health Organization. Noncommunicable Diseases: Childhood Overweight and Obesity. Available online: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/noncommunicable-diseases-childhood-overweight-and-obesity> [Accessed 2nd October 2023].
8. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *International Review of Psychiatry.* 2012 Jun 24;24(3):176–88.
9. Farias G, Netto BDM, Bettini SC, Dâmaso AR, de Freitas ACT. Neuroendocrine regulation of energy balance: Implications on the development and surgical treatment of obesity. *Nutr Health.* 2017 Sep 24;23(3):131–46.
10. Negrea MO, Neamtu B, Dobrotă I, Sofariu CR, Crisan RM, Ciprian BI, et al. Causative Mechanisms of Childhood and Adolescent Obesity Leading to Adult Cardiometabolic Disease: A Literature Review. *Applied Sciences.* 2021 Dec 6;11(23):11565.
11. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation.* 2011 Jun 1;121(6):2094–101.
12. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, Wood AR, Glastonbury CA, Tyrrell J, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet.* 2019 Jan 1;28(1):166–74.
13. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews.* 2004 May 16;5(s1):4–85.
14. Gluckman P, Nishtar S, Armstrong T. Ending childhood obesity: a multidimensional challenge. *The Lancet.* 2015 Mar;385(9973):1048–50.
15. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CNA. An Obesity-Associated FTO Gene Variant and Increased Energy Intake in Children. *New England Journal of Medicine.* 2008 Dec 11;359(24):2558–66.
16. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Huang J, Rose LM, Jensen MK, et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ.* 2014 Mar 19;348(mar19 1):g1610–g1610.
17. Samara A, Ventura EE, Alfadda AA, Goran MI. Use of MRI and CT for fat imaging in children and youth: what have we learned about obesity, fat distribution and metabolic disease risk? *Obesity Reviews.* 2012 Aug;13(8):723–32.
18. Felix JF, Bradfield JP, Monnereau C, van der Valk RJP, Stergiakouli E, Chesi A, et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Hum Mol Genet.* 2016 Jan 15;25(2):389–403.
19. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoeur C, Warrington NM, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet.* 2012 May;44(5):526–31.
20. Burnett LC, LeDuc CA, Sulsona CR, Paull D, Rausch R, Eddiry S, et al. Deficiency in prohormone convertase PC1 impairs prohormone processing in Prader-Willi syndrome. *Journal of Clinical Investigation.* 2016 Dec 12;127(1):293–305.
21. Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet.* 1997 Jul;16(3):303–6.
22. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alström Syndrome. 1993.

23. Han JC, Reyes-Capo DP, Liu CY, Reynolds JC, Turkbey E, Turkbey IB, et al. Comprehensive Endocrine-Metabolic Evaluation of Patients With Alström Syndrome Compared With BMI-Matched Controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2707–19.
24. Sherafat-Kazemzadeh R, Ivey L, Kahn SR, Sapp JC, Hicks MD, Kim RC, et al. Hyperphagia among patients with Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Obes.* 2013 Oct;8(5):e64–7.
25. Ranjani H, Pradeepa R, Mehreen T, Anjana R, Anand K, Garg R, et al. Determinants, consequences and prevention of childhood overweight and obesity: An Indian context. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(7):17.
26. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ.* 2005 Jun 11;330(7504):1357.
27. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, et al. The Response to Long-Term Overfeeding in Identical Twins. *New England Journal of Medicine.* 1990 May 24;322(21):1477–82.
28. Sørensen TI, Holst C, Stunkard AJ, Skovgaard LT. Correlations of body mass index of adult adoptees and their biological and adoptive relatives. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992 Mar;16(3):227–36.
29. Neel J V. The “Thrifty Genotype” in 1998. *Nutr Rev.* 2009 Apr 27;57(5):2–9.
30. Dietz W. Critical periods in childhood for the development of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1994 May;59(5):955–9.
31. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J.* 2005 Dec 2;4(1):24.
32. Sreevatsava M, Narayan K MV, Cunningham SA. Evidence for Interventions to Prevent and Control Obesity Among Children and Adolescents: Its Applicability to India. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2013 Mar 5;80(S1):115–22.
33. Raj M, Kumar RK. Obesity in children & adolescents. *Indian J Med Res.* 2010 Nov;132(5):598–607.
34. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate Sleep as a Risk Factor for Obesity: Analyses of the NHANES I. *Sleep.* 2005 Oct;28(10):1289–96.
35. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter E Van. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7;141(11):846.
36. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, et al. Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews. *Obesity Reviews.* 2010 Mar 16;11(10):695–708.
37. Collings PJ, Ball HL, Santorelli G, West J, Barber SE, McEachan RR, et al. Sleep Duration and Adiposity in Early Childhood: Evidence for Bidirectional Associations from the Born in Bradford Study. *Sleep.* 2017 Feb 1;40(2).
38. Baird J, Hill CM, Harvey NC, Crozier S, Robinson SM, Godfrey KM, et al. Duration of sleep at 3 years of age is associated with fat and fat-free mass at 4 years of age: the Southampton Women’s Survey. *J Sleep Res.* 2016 Aug 23;25(4):412–8.
39. Cespedes EM, Hu FB, Redline S, Rosner B, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, et al. Chronic insufficient sleep and diet quality: Contributors to childhood obesity. *Obesity.* 2016 Jan;24(1):184–90.
40. Taveras EM, Gillman MW, Peña MM, Redline S, Rifas-Shiman SL. Chronic Sleep Curtailment and Adiposity. *Pediatrics.* 2014 Jun 1;133(6):1013–22.
41. Börnhorst C, Hense S, Ahrens W, Hebestreit A, Reisch L, Barba G, et al. From sleep duration to childhood obesity—what are the pathways? *Eur J Pediatr.* 2012 Jul 12;171(7):1029–38.
42. Diethelm K, Bolzenius K, Cheng G, Remer T, Buyken AE. Longitudinal associations between reported sleep duration in early childhood and the development of body mass index, fat mass index and fat free mass index until age 7. *International Journal of Pediatric Obesity.* 2011 Jun;6(2–2):e114–23.
43. Paruthi S, Brooks LJ, D’Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2016 Jun 15;12(06):785–6.
44. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is Sleep Duration Associated With Childhood Obesity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity.* 2008 Feb;16(2):265–74.
45. Janjic D. [Android-type obesity and gynecoid-type obesity]. *Praxis.* 1996 Dec 3;85(49):1578–83.
46. Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity.* 2018 Feb 11;23(1):3–14.
47. Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome — An allostatic perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2010 Mar;1801(3):338–49.

48. Rider OJ, Holloway CJ, Emmanuel Y, Bloch E, Clarke K, Neubauer S. Increasing Plasma Free Fatty Acids in Healthy Subjects Induces Aortic Distensibility Changes Seen in Obesity. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 May;5(3):367–75.
49. Grigorakis DA, Georgoulis M, Psarra G, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS. Prevalence and lifestyle determinants of central obesity in children. *Eur J Nutr*. 2016 Aug 2;55(5):1923–31.
50. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body Fat Distribution and Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk Cohort. *Circulation*. 2007 Dec 18;116(25):2933–43.
51. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jun;28(6):1039–49.
52. Krekoukia M, Nassis GP, Psarra G, Skenderi K, Chrousos GP, Sidossis LS. Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children. *Metabolism*. 2007 Feb;56(2):206–13.
53. Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Valle M, et al. Waist-to-height ratio, inflammation and CVD risk in obese children. *Public Health Nutr*. 2014 Oct 2;17(10):2378–85.
54. Manios Y, Moschonis G, Kourlaba G, Bouloubasi Z, Grammatikaki E, Spyridaki A, et al. Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: The Children Study. *Diabetic Medicine*. 2007 Nov 19;20(11):1922–30.
55. Kollias A, Psilopatis I, Karagiaouri E, Glaraki M, Grammatikos E, Grammatikos EE, et al. Adiposity, blood pressure, and carotid intima-media thickness in greek adolescents. *Obesity*. 2013 May;21(5):1013–7.
56. Ochiai H, Shirasawa T, Nishimura R, Yoshimoto T, Minoura A, Oikawa K, et al. Changes in overweight/obesity and central obesity status from preadolescence to adolescence: a longitudinal study among schoolchildren in Japan. *BMC Public Health*. 2020 Dec 17;20(1):241.
57. Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, et al. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health*. 2017 Dec 28;17(1):126.
58. Leitão R, Rodrigues LP, Neves L, Carvalho GS. Changes in adiposity status from childhood to adolescence: A 6-year longitudinal study in Portuguese boys and girls. *Ann Hum Biol*. 2011 Jul 18;38(4):520–8.
59. Chrzanowska M, Suder A, Kruszelnicki P. Tracking and risk of abdominal obesity in the adolescence period in children aged 7-15. The cracow longitudinal growth study. *American Journal of Human Biology*. 2012 Jan;24(1):62–7.
60. Hou YP, Li ZX, Yang L, Zhao M, Xi B. [Effect of abdominal obesity in childhood on abdominal obesity in adulthood]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Mar 10;41(3):385–8.
61. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019 Mar;92:98–107.
62. Sugerma HJ. EFFECTS OF INCREASED INTRA-ABDOMINAL PRESSURE IN SEVERE OBESITY. *Surgical Clinics of North America*. 2001 Oct;81(5):1063–75.
63. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagau M, et al. Adipose Macrophage Infiltration Is Associated With Insulin Resistance and Vascular Endothelial Dysfunction in Obese Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Sep;28(9):1654–9.
64. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar 1;92(3):1023–33.
65. Jiang C, Qu A, Matsubara T, Chanturiya T, Jou W, Gavrilova O, et al. Disruption of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Adipocytes Improves Insulin Sensitivity and Decreases Adiposity in High-Fat Diet-Fed Mice. *Diabetes*. 2011 Oct 1;60(10):2484–95.
66. Henegar C, Tordjman J, Achard V, Lacasa D, Cremer I, Guerre-Millo M, et al. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol*. 2008;9(1):R14.
67. Heinonen S, Buzkova J, Muniandy M, Kaksonen R, Ollikainen M, Ismail K, et al. Impaired Mitochondrial Biogenesis in Adipose Tissue in Acquired Obesity. *Diabetes*. 2015 Sep 1;64(9):3135–45.
68. Capeau J. Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabetes Metab*. 2008 Dec;34(6):649–57.
69. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty Liver. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jan;28(1):27–38.

70. Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, Shen H, Xu J, Kumar SR, et al. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: A novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPAR $\gamma$  activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015 Feb 17;112(7):2070–5.
71. Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, Ragno E, Passariello N, Gambardella A, et al. Role of Free Fatty Acids on Cardiac Autonomic Nervous System in Noninsulin-Dependent Diabetic Patients: Effects of Metabolic Control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jun;86(6):2769–74.
72. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J*. 2008 Dec 9;30(7):850–6.
73. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovascular Pathology*. 2004 Nov;13(6):313–6.
74. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozugul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009 Mar;19(3):211–7.
75. Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, et al. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun;70(6):876–82.
76. Rittig K, Staib K, Machann J, Böttcher M, Peter A, Schick F, et al. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia*. 2008 Nov 20;51(11):2093–9.
77. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids Health Dis*. 2018 Dec 15;17(1):218.
78. Hamdy O. The role of adipose tissue as an endocrine gland. *Curr Diab Rep*. 2005 Sep;5(5):317–9.
79. Aronne LJ. Classification of Obesity and Assessment of Obesity-Related Health Risks. *Obes Res*. 2002 Dec 17;10(S12).
80. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiol Rev*. 2008 Apr;88(2):389–419.
81. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898–918.
82. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: Effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2008 Nov 1;21(6):562–8.
83. Schwartz SM. Obesity in Children. 20 February 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/985333-overview> [Accessed on 2nd October 2034].
84. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, MacPhee AA, et al. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation*. 1982 Jul;66(1):55–60.
85. Alpert MA. Obesity Cardiomyopathy: Pathophysiology and Evolution of the Clinical Syndrome. *Am J Med Sci*. 2001 Apr;321(4):225–36.
86. Chakko S, Mayor M, Allison MD, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Abnormal left ventricular diastolic filling in eccentric left ventricular hypertrophy of obesity. *Am J Cardiol*. 1991 Jul;68(1):95–8.
87. Lavie CJ, Milani R V., Ventura HO, Cardenas GA, Mehra MR, Messerli FH. Disparate Effects of Left Ventricular Geometry and Obesity on Mortality in Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2007 Nov;100(9):1460–4.
88. Adelborg K, Ångquist L, Ording A, Gjørde LK, Bjerregaard LG, Sørensen HT, et al. Levels of and Changes in Childhood Body Mass Index in Relation to Risk of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Adulthood. *Am J Epidemiol*. 2019 Apr 1;188(4):684–93.
89. Tadic M, Cuspidi C. Childhood obesity and cardiac remodeling. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2015 Aug;16(8):538–46.
90. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *New England Journal of Medicine*. 1998 Jun 4;338(23):1650–6.
91. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Matturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Canadian Journal of Cardiology*. 2008 Feb;24(2):137–41.
92. Celermajer DS, Ayer JGJ. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood. *Heart*. 2006 Nov 1;92(11):1701–6.

93. Napoli C, Lerman LO, de Nigris F, Gossli M, Balestrieri ML, Lerman A. Rethinking Primary Prevention of Atherosclerosis-Related Diseases. *Circulation*. 2006 Dec 5;114(23):2517–27.
94. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015 Feb;31(2):177–83.
95. Baker JL, Olsen LW, Sørensen TIA. Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *New England Journal of Medicine*. 2007 Dec 6;357(23):2329–37.
96. Daniels SR. Diet and Primordial Prevention of Cardiovascular Disease in Children and Adolescents. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):973–4.
97. Genovesi S, Giussani M, Orlando A, Battaglini MG, Nava E, Parati G. Prevention of Cardiovascular Diseases in Children and Adolescents. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2019 Jun 30;26(3):191–7.
98. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
99. Tirosch A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, et al. Adolescent BMI Trajectory and Risk of Diabetes versus Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2011 Apr 7;364(14):1315–25.
100. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011 Dec 1;128(Supplement\_5):S213–56.
101. Cook S, Kavey REW. Dyslipidemia and Pediatric Obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Dec;58(6):1363–73.
102. Cuda SE, Censani M. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. *Front Pediatr*. 2019 Jan 23;6.
103. Gurnani M, Birken C, Hamilton J. Childhood Obesity. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Aug;62(4):821–40.
104. Birch LL, Fisher JO, Grimm-Thomas K, Markey CN, Sawyer R, Johnson SL. Confirmatory factor analysis of the Child Feeding Questionnaire: a measure of parental attitudes, beliefs and practices about child feeding and obesity proneness. *Appetite*. 2001 Jun;36(3):201–10.
105. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-Term Impact of Neonatal Breast-Feeding on Body Weight and Glucose Tolerance in Children of Diabetic Mothers. *Diabetes Care*. 2002 Jan 1;25(1):16–22.
106. Principi N, Esposito S. Antibiotic administration and the development of obesity in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Mar;47(3):171–7.
107. Pettersen-Dahl A, Murzakanova G, Sandvik L, Laine K. Maternal body mass index as a predictor for delivery method. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Feb 14;97(2):212–8.
108. Dugas C, Perron J, Kearney M, Mercier R, Tchernof A, Marc I, et al. Postnatal Prevention of Childhood Obesity in Offspring Prenatally Exposed to Gestational Diabetes mellitus: Where Are We Now. *Obes Facts*. 2017;10(4):396–406.
109. Shearrer GE, Whaley SE, Miller SJ, House BT, Held T, Davis JN. Association of gestational diabetes and breastfeeding on obesity prevalence in predominately <sc>H</sc> hispanic low-income youth. *Pediatr Obes*. 2015 Jun 7;10(3):165–71.
110. Skelton JA, Cook SR, Auinger P, Klein JD, Barlow SE. Prevalence and Trends of Severe Obesity Among US Children and Adolescents. *Acad Pediatr*. 2009 Sep;9(5):322–9.
111. Castro JM, García-Espinosa V, Curcio S, Arana M, Chiesa P, Giachetto G, et al. Childhood Obesity Associates Haemodynamic and Vascular Changes That Result in Increased Central Aortic Pressure with Augmented Incident and Reflected Wave Components, without Changes in Peripheral Amplification. *Int J Vasc Med*. 2016;2016:1–8.
112. Mangner N, Scheuermann K, Winzer E, Wagner I, Hoellriegel R, Sandri M, et al. Childhood Obesity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Dec;7(12):1198–205.
113. Holley TJ, Collins CE, Morgan PJ, Callister R, Hutchesson MJ. Weight expectations, motivations for weight change and perceived factors influencing weight management in young Australian women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr*. 2016 Feb 6;19(2):275–86.
114. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000.
115. World Health Organization. Region WWP. *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment*; International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force; WHO Western Pacific Region: Geneva, Switzerland, 2000.

116. Horan M, Gibney E, Molloy E, McAuliffe F. Methodologies to assess paediatric adiposity. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -). 2015 Mar 4;184(1):53–68.
117. Mameli C, Krakauer NY, Krakauer JC, Bosetti A, Ferrari CM, Moiana N, et al. The association between a body shape index and cardiovascular risk in overweight and obese children and adolescents. *PLoS One*. 2018 Jan 3;13(1):e0190426.
118. Oppliger RA, Clark RR, Kuta JM. Efficacy of Skinfold Training Clinics: A Comparison between Clinic Trained and Experienced Testers. *Res Q Exerc Sport*. 1992 Dec;63(4):438–43.
119. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *British Journal of Nutrition*. 1974 Jul 9;32(01):77–97.
120. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *British Journal of Nutrition*. 1978 Nov 9;40(3):497–504.
121. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc*. 1980;12(3):175–81.
122. Peterson MJ, Czerwinski SA, Siervogel RM. Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model. *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1186–91.
123. Reilly JJ, Wilson J, Durnin J V. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child*. 1995 Oct 1;73(4):305–10.
124. Brook CGD. Determination of Body Composition of Children from Skinfold Measurements. *Arch Dis Child*. 1971 Apr 1;46(246):182–4.
125. Deurenberg P, Pieters JJJ, Hautvast JGAJ. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *British Journal of Nutrition*. 1990 Mar 9;63(2):293–303.
126. Durnin JVGA, Rahaman MM. The assessment of the amount of fat in the human body from measurements of skinfold thickness. *British Journal of Nutrition*. 1967 Sep 9;21(3):681–9.
127. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*. 1988 Oct;60(5):709–23.
128. Toombs RJ, Ducher G, Shepherd JA, De Souza MJ. The Impact of Recent Technological Advances on the Trueness and Precision of DXA to Assess Body Composition. *Obesity*. 2012 Jan;20(1):30–9.
129. Wells JCK, Haroun D, Williams JE, Wilson C, Darch T, Viner RM, et al. Evaluation of DXA against the four-component model of body composition in obese children and adolescents aged 5–21 years. *Int J Obes*. 2010 Apr 12;34(4):649–55.
130. Ward LC, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B. Assessing Early Growth and Adiposity: Report from an Early Nutrition Academy Workshop. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(1–2):120–30.
131. KYLE U. Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004 Oct;23(5):1226–43.
132. Gallagher M, Walker K, O’Dea K. The influence of a breakfast meal on the assessment of body composition using bioelectrical impedance. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Feb 1;52(2):94–7.
133. de Beer M, Timmers T, Weijs PJM, Gemke RBJ. Validation of total body water analysis by bioelectrical impedance analysis with deuterium dilution in (pre)school children. *Eur J Clin Nutr Metab*. 2011 Oct;6(5):e223–6.
134. Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition*. 2009 Jan;25(1):25–32.
135. Lukaski H, Johnson P, Bolonchuk W, Lykken G. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr*. 1985 Apr;41(4):810–7.
136. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr*. 1987 Oct;46(4):537–56.
137. Claros G, Hull HR, Fields DA. Comparison of air displacement plethysmography to hydrostatic weighing for estimating total body density in children. *BMC Pediatr*. 2005 Dec 9;5(1):37.
138. Demerath E, Guo S, Chumlea W, Towne B, Roche A, Siervogel R. Comparison of percent body fat estimates using air displacement plethysmography and hydrodensitometry in adults and children. *Int J Obes*. 2002 Mar 11;26(3):389–97.
139. Holmes JC, Gibson AL, Cremades JG, Mier CM. Body-Density Measurement in Children: The BOD POD Versus Hydrodensitometry. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2011 Jun;21(3):240–7.

140. Caprio S, Hyman L, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane W. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr.* 1996 Jul;64(1):12–7.
141. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr.* 2002 Mar;75(3):453–67.
142. Hawkes CP, Hourihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Kiely M, Murray DM. Gender- and Gestational Age-Specific Body Fat Percentage at Birth. *Pediatrics.* 2011 Sep 1;128(3):e645–51.
143. Fields DA, Allison DB. Air-Displacement Plethysmography Pediatric Option in 2–6 Years Old Using the Four-Compartment Model as a Criterion Method. *Obesity.* 2012 Aug 17;20(8):1732–7.
144. Gately PJ, Radley D, Cooke CB, Carroll S, Oldroyd B, Truscott JG, et al. Comparison of body composition methods in overweight and obese children. *J Appl Physiol.* 2003 Nov;95(5):2039–46.
145. Wells JC, Williams JE, Chomtho S, Darch T, Grijalva-Eternod C, Kennedy K, et al. Body-composition reference data for simple and reference techniques and a 4-component model: a new UK reference child. *Am J Clin Nutr.* 2012 Dec;96(6):1316–26.
146. Moon JR, Tobkin SE, Costa PB, Smalls M, Mieding WK, O’Kroy JA, et al. Validity of the BOD POD for Assessing Body Composition in Athletic High School Boys. *J Strength Cond Res.* 2008 Jan;22(1):263–8.
147. Wells JCK, Haroun D, Williams JE, Darch T, Eaton S, Viner R, et al. Evaluation of lean tissue density for use in air displacement plethysmography in obese children and adolescents. *Eur J Clin Nutr.* 2011 Oct 25;65(10):1094–101.
148. Fields DA, Goran MI. Body composition techniques and the four-compartment model in children. *J Appl Physiol.* 2000 Aug 1;89(2):613–20.
149. Bila WC, de Freitas AE, Galdino AS, Ferriolli E, Pfrimer K, Lamounier JA. Deuterium oxide dilution and body composition in overweight and obese schoolchildren aged 6–9 years. *J Pediatr (Rio J).* 2016 Jan;92(1):46–52.
150. Koletzko B, Demmelmair H, Hartl W, Angelika Kindermann, Koletzko S, Sauerwald T, et al. The use of stable isotope techniques for nutritional and metabolic research in paediatrics. *Early Hum Dev.* 1998 Dec;53:S77–97.
151. Liem ET, De Lucia Rolfe E, L’Abée C, Sauer PJJ, Ong KK, Stolk RP. Measuring abdominal adiposity in 6 to 7-year-old children. *Eur J Clin Nutr.* 2009 Jul 7;63(7):835–41.
152. Wagner DR. Ultrasound as a Tool to Assess Body Fat. *J Obes.* 2013;2013:1–9.
153. De Lucia Rolfe E, Modi N, Uthaya S, Hughes IA, Dunger DB, Acerini C, et al. Ultrasound Estimates of Visceral and Subcutaneous-Abdominal Adipose Tissues in Infancy. *J Obes.* 2013;2013:1–9.
154. Koot BGP, Westerhout R, Bohte AE, Vinke S, Pels Rijcken TH, Nederveen AJ, et al. Ultrasonography is not more reliable than anthropometry for assessing visceral fat in obese children. *Pediatr Obes.* 2014 Dec;9(6):443–7.
155. Mook-Kanamori DO, Holzhauer S, Hollestein LM, Durmus B, Manniesing R, Koek M, et al. Abdominal Fat in Children Measured by Ultrasound and Computed Tomography. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Dec;35(12):1938–46.
156. Zemel BS. Quantitative Computed Tomography and Computed Tomography in Children. *Curr Osteoporos Rep.* 2011 Dec 4;9(4):284–90.
157. Huang TTK, Johnson MS, Figueroa-Colon R, Dwyer JH, Goran MI. Growth of Visceral Fat, Subcutaneous Abdominal Fat, and Total Body Fat in Children. *Obesity.* 2001 May;9(5):283–9.
158. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Visceral adipose tissue: relations between single-slice areas and total volume. *Am J Clin Nutr.* 2004 Aug;80(2):271–8.
159. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol.* 2004 Dec;97(6):2333–8.
160. Shen W, Liu H, Punyanitya M, Chen J, Heymsfield SB. Pediatric obesity phenotyping by magnetic resonance methods. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005 Nov;8(6):595–601.
161. Shen W, Chen J, Gantz M, Velasquez G, Punyanitya M, Heymsfield SB. A Single mri Slice Does Not Accurately Predict Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Changes During Weight Loss. *Obesity.* 2012 Dec;20(12):2458–63.
162. Uthaya S, Bell J, Modi N. Adipose Tissue Magnetic Resonance Imaging in the Newborn. *Horm Res Paediatr.* 2004;62(Suppl. 3):143–8.



163. Gale C, Jeffries S, Logan KM, Chappell KE, Uthaya SN, Modi N. Avoiding sedation in research MRI and spectroscopy in infants: our approach, success rate and prevalence of incidental findings. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 May;98(3):F267–8.
164. Dumoulin CL, Rohling KW, Piel JE, Rossi CJ, Giaquinto RO, Watkins RD, et al. Magnetic resonance imaging compatible neonate incubator. *Concepts Magn Reson.* 2002 Jun;15(2):117–28.
165. Takatalo J, Karppinen J, Taimela S, Niinimäki J, Laitinen J, Sequeiros RB, et al. Association of Abdominal Obesity with Lumbar Disc Degeneration – A Magnetic Resonance Imaging Study. *PLoS One.* 2013 Feb 13;8(2):e56244.
166. Brown RE, Kuk JL, Lee S. Measurement site influences abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue in obese adolescents before and after exercise. *Pediatr Obes.* 2015 Apr;10(2):98–104.
167. Eloi JC, Epifanio M, de Gonçalves MM, Pelliccioli A, Vieira PFG, Dias HB, et al. Quantification of Abdominal Fat in Obese and Healthy Adolescents Using 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging and Free Software for Image Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 27;12(1):e0167625.
168. Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev.* 2000 Dec 1;21(6):697–738.
169. Fourman LT, Kileel EM, Hubbard J, Holmes T, Anderson EJ, Looby SE, et al. Comparison of visceral fat measurement by dual-energy X-ray absorptiometry to computed tomography in HIV and non-HIV. *Nutr Diabetes.* 2019 Feb 25;9(1):6.
170. Zemel BS. Quantitative Computed Tomography and Computed Tomography in Children. *Curr Osteoporos Rep.* 2011 Dec 4;9(4):284–90.
171. Klopfenstein BJ, Kim MS, Kriskey CM, Szumowski J, Rooney WD, Purnell JQ. Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans. *Br J Radiol.* 2012 Oct;85(1018):e826–30.
172. Simoni P, Guglielmi R, Gómez MPA. Imaging of body composition in children. *Quant Imaging Med Surg.* 2020 Aug;10(8):1661–71.
173. Zaffina C, Wyttenbach R, Pagnamenta A, Grasso RF, Biroli M, Del Grande F, et al. Body composition assessment: comparison of quantitative values between magnetic resonance imaging and computed tomography. *Quant Imaging Med Surg.* 2022 Feb;12(2):1450–66.
174. Pescatori LC, Savarino E, Mauri G, Silvestri E, Cariati M, Sardanelli F, et al. Quantification of visceral adipose tissue by computed tomography and magnetic resonance imaging: reproducibility and accuracy. *Radiol Bras.* 2019 Feb;52(1):1–6.
175. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol.* 2004 Dec;97(6):2333–8.
176. Murata H, Yagi T, Midorikawa T, Torii S, Takai E, Taguchi M. Comparison between DXA and MRI for the Visceral Fat Assessment in Athletes. *Int J Sports Med.* 2022 Jun;43(7):625–31.
177. Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging. *Obesity Reviews.* 2011 May;12(5):e504–15.
178. Positano V, Gastaldelli A, Sironi A maria, Santarelli MF, Lombardi M, Landini L. An accurate and robust method for unsupervised assessment of abdominal fat by MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2004 Oct;20(4):684–9.
179. Marunowski K, Świętoń D, Bzyl W, Grzywińska M, Kaszubowski M, Bandosz P, et al. MRI-Derived Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Reference Values for Children Aged 6 to Under 18 Years. *Front Nutr.* 2021 Oct 1;8.
180. Poonawalla AH, Sjoberg BP, Rehm JL, Hernando D, Hines CD, Irarrazaval P, et al. Adipose tissue MRI for quantitative measurement of central obesity. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2013 Mar;37(3):707–16.
181. Linder N, Michel S, Eggebrecht T, Schaudinn A, Blüher M, Dietrich A, et al. Estimation of abdominal subcutaneous fat volume of obese adults from single-slice MRI data – Regression coefficients and agreement. *Eur J Radiol.* 2020 Sep;130:109184.
182. Schaudinn A, Linder N, Garnov N, Kerlikowsky F, Blüher M, Dietrich A, et al. Predictive accuracy of single- and multi-slice MRI for the estimation of total visceral adipose tissue in overweight to severely obese patients. *NMR Biomed.* 2015 May;28(5):583–90.
183. Springer F, Ehehalt S, Sommer J, Ballweg V, Machann J, Binder G, et al. Predicting volumes of metabolically important whole-body adipose tissue compartments in overweight and obese adolescents by different MRI approaches and anthropometry. *Eur J Radiol.* 2012 Jul;81(7):1488–94.

184. Storz C, Heber SD, Rospleszcz S, Machann J, Sellner S, Nikolaou K, et al. The role of visceral and subcutaneous adipose tissue measurements and their ratio by magnetic resonance imaging in subjects with prediabetes, diabetes and healthy controls from a general population without cardiovascular disease. *Br J Radiol*. 2018 Feb 19;20170808.
185. Bonekamp S, Ghosh P, Crawford S, Solga SF, Horska A, Brancati FL, et al. Quantitative comparison and evaluation of software packages for assessment of abdominal adipose tissue distribution by magnetic resonance imaging. *Int J Obes*. 2008 Jan 14;32(1):100–11.
186. Thörmer G, Bertram HH, Garnov N, Peter V, Schütz T, Shang E, et al. Software for automated MRI-based quantification of abdominal fat and preliminary evaluation in morbidly obese patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013 May;37(5):1144–50.
187. Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J, Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J Appl Physiol*. 1996 Dec 1;81(6):2445–55.
188. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(4):1103–9.
189. Jago R, Harrell JS, McMurray RG, Edelstein S, El Ghormli L, Bassin S. Prevalence of Abnormal Lipid and Blood Pressure Values Among an Ethnically Diverse Population of Eighth-Grade Adolescents and Screening Implications. *Pediatrics*. 2006 Jun 1;117(6):2065–73.
190. Expert Panel on Detection E and T of HBC in A. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001 May 16;285(19):2486–97.
191. Niroumand S, Khajedaluee M, Khadem-Rezaiyan M, Abrishami M, Juya M, Khodae G, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:240.
192. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Dec 8;17(1):83.
193. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*. 2007 Mar 1;30(3):753–9.
194. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412–9.
195. Orlando A, Cazzaniga E, Giussani M, Palestini P, Genovesi S. Hypertension in Children: Role of Obesity, Simple Carbohydrates, and Uric Acid. *Front Public Health*. 2018 May 3;6.
196. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):391–7.
197. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, et al. Relationship of C-Reactive Protein to Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Jun;17(6):1121–7.
198. Lee KK, Cipriano LE, Owens DK, Go AS, Hlatky MA. Cost-Effectiveness of Using High-Sensitivity C-Reactive Protein to Identify Intermediate- and Low-Cardiovascular-Risk Individuals for Statin Therapy. *Circulation*. 2010 Oct 12;122(15):1478–87.
199. Buyukkaya E, Karakaş MF, Karakaş E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014 Mar 18;20(2):159–63.
200. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Jan 10;11(1):55–9.
201. Prats-Puig A, Gispert-Sauch M, Díaz-Roldán F, Carreras-Badosa G, Osiniri I, Planella-Colomer M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an inflammation marker related to cardiovascular risk in children. *Thromb Haemost*. 2015 Nov 29;114(10):727–34.
202. Aydın M. Neutrophil lymphocyte ratio in obese adolescents. *North Clin Istanbul*. 2015;
203. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Apr;20(7):1300–6.
204. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil–Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 Jul 9;22(5):405–11.

205. Mofrad P. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286–92.
206. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):792–8.
207. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Semin Liver Dis*. 2001;21(01):017–26.
208. Weberruß H, Pirzer R, Böhm B, Dalla Pozza R, Netz H, Oberhoffer R. Intima-media thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obes*. 2015 Dec 9;3(1):2.
209. Núñez F, Martínez-Costa C, Sánchez-Zahonero J, Morata J, Javier Chorro F, Brines J. Carotid Artery Stiffness as an Early Marker of Vascular Lesions in Children and Adolescents With Cardiovascular Risk Factors. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2010 Jan;63(11):1253–60.
210. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria EE, Lazaretti A, Mattiello R. Ultrasound Evaluation of Carotid Intima-Media Thickness in Children. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1141–7.
211. Cooper LL, Palmisano JN, Benjamin EJ, Larson MG, Vasan RS, Mitchell GF, et al. Microvascular Function Contributes to the Relation Between Aortic Stiffness and Cardiovascular Events. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;9(12).
212. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar;55(13):1318–27.
213. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
214. Echeverri D, Pizano A, Cabrales J, Moreno K. Validation of Central and Peripheral Non-Invasive Hemodynamic Variables Using an Oscillometric Method. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018 Mar 28;25(1):65–77.
215. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May;49(19):1903–14.
216. Lopez-Candales A, Hernandez-Suarez DF. Strain Imaging Echocardiography: What Imaging Cardiologists Should Know. *Curr Cardiol Rev*. 2017 Mar 1;13(2).
217. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):835–47.
218. Şchiopu D. Applying TwoStep Cluster Analysis for Identifying Bank Customer’s Profile. *Economic Insights --Trends and Challenges*. 2010;62(3):66–75.
219. Conn D, Ramirez CM. Random Forests and Fuzzy Forests in Biomedical Research. In: *Computational Social Science*. Cambridge University Press; 2016. p. 168–96.
220. World Health Organization. Obesity and overweight. Key facts. Available from: <https://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/> [Accessed on 2nd October 2023].
221. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008 Sep 8;32(9):1431–7.
222. Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual Medical Spending Attributable To Obesity: Payer-And Service-Specific Estimates. *Health Aff*. 2009 Jan;28(Supplement 1):w822–31.
223. Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019 Dec 25;17(1):212.
224. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control*. 2017 Nov;Volume 10:33–9.
225. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1752–70.
226. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, Nadeau KJ. Age-Related Consequences of Childhood Obesity. *Gerontology*. 2014;60(3):222–8.
227. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2016 Feb;17(2):95–107.
228. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Courten M, Stevenson C, Walls HL, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol*. 2011 Aug 1;40(4):985–96.
229. Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, Hu G, Maher C, Maia J, et al. International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment (ISCOLE): Contributions to Understanding the Global Obesity Epidemic. *Nutrients*. 2019 Apr 15;11(4):848.

230. Katzmarzyk PT, Barreira T V, Broyles ST, Champagne CM, Chaput JP, Fogelholm M, et al. The International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment (ISCOLE): design and methods. *BMC Public Health*. 2013 Dec 30;13(1):900.
231. Gomes TN, dos Santos FK, Santos D, Pereira S, Chaves R, Katzmarzyk PT, et al. Correlates of sedentary time in children: a multilevel modelling approach. *BMC Public Health*. 2014 Dec 30;14(1):890.
232. Crooks N, Alston L, Nichols M, Bolton KA, Allender S, Fraser P, et al. Association between the school physical activity environment, measured and self-reported student physical activity and active transport behaviours in Victoria, Australia. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2021 Jun 22;18(1):79.
233. Ferrari GL de M, Matsudo V, Katzmarzyk PT, Fisberg M. Prevalence and factors associated with body mass index in children aged 9–11 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov;93(6):601–9.
234. Sales D, da Silva Junior JP, Bergamo RR, de Oliveira LC, Ferrari G, Matsudo V. Association between school environment with sedentary behavior and physical activity intensity in children. *Sci Rep*. 2023 Apr 28;13(1):6995.
235. Bruno C, Vergani E, Giusti M, Oliva A, Cipolla C, Pitocco D, et al. The “Adipo-Cerebral” Dialogue in Childhood Obesity: Focus on Growth and Puberty. *Physiopathological and Nutritional Aspects*. *Nutrients*. 2021 Sep 28;13(10):3434.
236. Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med*. 2016 Dec 6;14(1):3.
237. Kuang J, Zhang L, Xu Y, Xue J, Liang S, Xiao J. Reduced Insulin-Like Growth Factor 1 Is Associated with Insulin Resistance in Obese Prepubertal Boys. *Biomed Res Int*. 2021 Aug 24;2021:1–7.
238. Maddalo M, Zorza I, Zubani S, Nocivelli G, Calandra G, Soldini P, et al. Validation of a free software for unsupervised assessment of abdominal fat in MRI. *Physica Medica*. 2017 May;37:24–31.
239. Huber FA, Del Grande F, Rizzo S, Guglielmi G, Guggenberger R. MRI in the assessment of adipose tissues and muscle composition: how to use it. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 Aug;10(8):1636–49.
240. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X. Gender differences in cardiovascular disease. *Med Nov Technol Devices*. 2019 Dec;4:100025.
241. Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric Markers of Adult Cardiovascular Disease. *Curr Pediatr Rev*. 2018 Mar 28;13(4):255–9.
242. Shen W, Punyanitya M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, et al. Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutr Metab (Lond)*. 2009 Dec 16;6(1):17.
243. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jun;81(6):1330–4.
244. Han J, Liu X, Tang M, Yang F, Ding Z, Wu G. Abdominal fat and muscle distributions in different stages of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2023 Mar 28;23(1):279.
245. Anderson LJ, Lee J, Anderson B, Lee B, Migula D, Sauer A, et al. Whole-body and adipose tissue metabolic phenotype in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Apr 28;13(2):1124–33.
246. Müller MJ, Braun W, Enderle J, Bopsy-Westphal A. Beyond BMI: Conceptual Issues Related to Overweight and Obese Patients. *Obes Facts*. 2016;9(3):193–205.
247. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Feb;402:113–9.
248. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204–22.
249. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006 Apr 1;27(7):779–88.
250. DeVon HA, Hogan N, Ochs AL, Shapiro M. Time to Treatment for Acute Coronary Syndromes. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2010 Mar;25(2):106–14.
251. Clerc Liaudat C, Vaucher P, De Francesco T, Jaunin-Stalder N, Herzig L, Verdon F, et al. Sex/gender bias in the management of chest pain in ambulatory care. *Women’s Health*. 2018 Jan 29;14:174550651880564.
252. Safdar B, D’Onofrio G. Women and Chest Pain: Recognizing the Different Faces of Angina in the Emergency Department. *Yale J Biol Med*. 2016;89(2):227–38.
253. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with “normal” coronary arteries: Sex differences in outcomes. *Am Heart J*. 2008 Feb;155(2):375–81.

254. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
255. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, et al. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;9(4):337–46.
256. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
257. Zdzienicka J, Siudak Z, Zawisłak B, Dziewierz A, Rakowski T, Dubiel J, et al. Patients with non-ST-elevation myocardial infarction and without chest pain are treated less aggressively and experience higher in-hospital mortality. *Kardiol Pol*. 2007 Jul;65(7):769–75; discussion 776–7.
258. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet*. 2018 Jun;391(10138):2449–62.
259. Huo L, Harding JL, Peeters A, Shaw JE, Magliano DJ. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997–2010: a national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia*. 2016 Jun 21;59(6):1177–85.
260. Petrie D, Lung TWC, Rawshani A, Palmer AJ, Svensson AM, Eliasson B, et al. Recent trends in life expectancy for people with type 1 diabetes in Sweden. *Diabetologia*. 2016 Jun 5;59(6):1167–76.
261. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan 1;43(Supplement\_1):S14–31.
262. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Apr;138:271–81.
263. Heier M, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Hanssen KF, Dahl-Jørgensen K, Seljeflot I. Inflammation in childhood type 1 diabetes; influence of glycemic control. *Atherosclerosis*. 2015 Jan;238(1):33–7.
264. Gourgari E, Dabelea D, Rother K. Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease in Children with Type 1 Diabetes: Can Early Intervention Prevent Future Cardiovascular Events? *Curr Diab Rep*. 2017 Dec 3;17(12):134.
265. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017 Sep 1;40(9):1226–32.
266. Mohammad H, Farghaly H, Metwalley K, Monazea E, Abd El-Hafeez H. Predictors of glycemic control in children with Type 1 diabetes mellitus in Assiut-Egypt. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(5):796.
267. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 Diabetes Through the Life Span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Jul 1;37(7):2034–54.
268. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19:105–14.