

INDICELE INTIMĂ MEDIE CAROTIDIAN LA COPIII OBEZI NĂSCUȚI CU GREUTATE MICĂ PENTRU VÂRSTA GESTAȚIONALĂ VERSUS CEI NĂSCUȚI CU GREUTATE NORMALĂ PENTRU VÂRSTA GESTAȚIONALĂ

Ramona Stroescu^{1,2}, Ioana Micle¹, Teofana Bizerea^{1,2}, Monica Mărăzan¹,
Maria Puiu^{1,2}, Gabriela Doros^{1,2}, Otilia Mărginean^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“, Timișoara

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș“, Timișoara

REZUMAT

Indicele intimă medie carotidian (IMc) este un cunoscut marker subclinic pentru ateroscleroză. Fenomenul de recuperare nutrițională la copiii născuți mici pentru vârsta gestațională (SGA) a fost asociat cu obezitate precoce și cu riscul dezvoltării sindromului metabolic.

Scop. De a determina dacă există o asocieră între SGA și IMc; de a stabili valori prag ale IMc la copiii obezi.

Material și metodă. Studiul prospectiv a fost derulat pe o perioadă de un an (iulie 2012 – iunie 2013). Au fost analizați 122 de pacienți cu obezitate, 96 de pacienți născuți cu greutate normală pentru naștere (AGA) și 26 de pacienți născuți cu greutate mică pentru naștere (SGA). Ambele loturi au fost omogene din punct de vedere al vârstei, sexului și indicelui de masă corporală (IMC). Folosind curba ROC au fost stabilite valori prag pentru ambele grupe. IMc a fost semnificativ mai crescut la lotul SGA ($p = 0,0035$). Valoarea prag de 0,049 cm pentru IMc a fost obținută la ambele loturi, cumulată, cu o specificitate și sensibilitate crescută.

Concluzii. Copiii născuți SGA se asociază cu risc aterosclerotic. IMc este un cunoscut marker subclinic pentru ateroscleroză, fiind o metodă ieftină și noninvasivă. Studii populaționale extinse sunt necesare în vederea stabilirii unor valori prag în ceea ce privește IMc.

Cuvinte cheie: obezitate, mic pentru vârsta gestațională, indicele intimă medie carotidian

INTRODUCERE

Indicele intimă-medie (IMc) este un cunoscut marker subclinic al aterosclerozei (1,2,3,4,5). Valoarea IMc este un bun predictor al evenimentelor coronariene, respectiv al accidentelor vasculare cerebrale. (6,7,8) Studii recente au arătat faptul că o creștere a IMc, măsurat cu ajutorul ecografiei, a fost asociată cu risc crescut de infarct miocardic și/sau accident vascular la pacienții cu antecedente de boli cardiovasculare. (9) Astfel, IMc a fost propus ca un factor de risc ce este de preferat a fi inclus în algoritmul de stabilire al riscului cardiovascular. (9)

La adult, relația între valoarea IMc și riscul de apariție al complicațiilor cardiovasculare este una liniară, pornind de la o valoare de 0,9 mm. (10)

Studiile privind grosimea IMc în obezitatea infantilă sunt discordante – dacă există studii care arată că IMc nu este afectată în obezitatea infantilă morbidă.

Fenomenul de recuperare nutrițională „catch-up growth“ la copiii născuți SGA a fost asociat cu instalarea obezității precoce cu apariția sindromului metabolic și/sau component ale acestuia.

Aproximativ 3-5% dintre copii se nasc SGA. 85-90% recuperează talia până la vârsta de 2 ani, majoritatea devenind obezi până la vârsta de 4 ani, cu riscul dezvoltării ulterior al sindromului metabolic. Recuperarea nutrițională din primii 2 ani de viață, în perioada de înmulțire celulară va duce la obezitate hiperplastică. (11,12).

Adresa de corespondență:

Ramona Stroescu, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu“, Strada Iosif Nemoianu nr. 2, Timișoara
E-mail: ramona.giurescu@gmail.com

Acești copii prezintă un risc mai mare de a dezvolta sindrom metabolic cu tot ce implică acesta: obezitate, scăderea toleranței la glucoză, insulino-rezistență cu dezvoltarea ulterioară a diabetului zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie.

Studii anterioare (13,14,15) au demonstrat faptul că adolescenții și copiii cu factori de risc: obezitate, dislipidemie, hipertensiune arterială și toleranță scăzută la glucoză prezintă potențial aterosclerotic în perioada de adult tânăr. A fost demonstrat că obezitatea determină instalarea precoce a bolilor cardio-cerebrovasculare în perioada adultă.

În literatura de specialitate există puține studii privind asocierea IMC cu SGA. Studiul de față își propune de a evidenția dacă există o asociere IMC-SGA și de a stabili valori de referință în ceea ce privește IMC la copiii obezi.

MATERIAL ȘI METODE

Am realizat un studiu prospectiv, randomizat de tip cohortă pe o perioadă de 1 an (iulie 2012 – iunie 2013). Au fost cuprinși copii obezi internați în diverse compartimente ale Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara, Clinica I Pediatrie.

Indicele de masă corporală (IMC) a fost interpretat inițial folosind standardele de creștere OMS, iar obezitatea a fost definită la valori ale IMC > percentila 95 pentru vârstă și sex. (8) Am definit nou-născutul SGA ca fiind un nou-născut cu greutate < 2 DS pentru vârsta gestațională. Pentru greutatea la naștere am folosit nomogramele și curbele de creștere propuse de Niklasson (9).

Grosimea intimă-medie a fost măsurată cu ajutorul ultrasonografiei. A fost utilizat un ecograf Logiq-e General Electric cu o sondă liniară de 10 MHz. Pacienții au fost examinați în poziție supină cu capul în ușoară hiperextensie iar sonda a fost aplicată într-o poziție antero-laterală. Toate măsurătorile au fost efectuate într-un plan longitudinal, achiziționate la cel mai mic «gain» posibil. Complexul intimă-medie a fost definit ca distanța de la ecoul intern dat de lumenul arterial până la interfața medie-adventice. Locul de determinare a fost artera carotidă comună, segmentul distal, 1 cm proximal de bifurcația carotidiană.

S-au realizat câte două măsurători, reținându-se media obținută. S-a folosit caliperul electronic oferit de către softul ecografului.

Criteriile de excludere au fost următoarele: sindroame asociate cu obezitate, greutate mică la naștere datorită unor infecții, cauze genetice de SGA.

Am analizat 122 de pacienți obezi, dintre care 96 de pacienți născuți cu greutate normală pentru vârsta gestațională (AGA) și 26 de pacienți născuți cu greutate mică pentru vârsta gestațională (SGA).

Am exprimat rezultatele ca frecvențe, medii \pm DS, mediane \pm intervale intercuartile (unde a fost cazul) pentru variabilele continue, respectiv ca procente pentru variabilele ordinale. Toate testele statistice sunt efectuate pentru interval de încredere de 95%.

Am folosit testul t nepereche pentru loturi independente pentru a evalua diferențele antropometrice și metabolice între cele două loturi studiate. Pentru a evalua relația dintre valoarea medie IMC și ceilalți factori metabolici am utilizat regresia liniară multiplă cu interval de confidență de 95%. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ. Curba ROC a fost utilizată pentru stabilirea valorii prag a IMC.

Analiza a fost realizată cu ajutorul pachetului statistic pentru științe sociale SPSS (versiunea 17, IBM Company).

Toți pacienții au fost instruiți privind intrarea în acest studiu, iar pentru fiecare pacient a fost obținut consimțământul informat.

Studiul a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor pacienților.

REZULTATE

Caracteristicile descriptive ale loturilor

Ambele grupuri au fost omogene din punct de vedere al vârstei, sexului și IMC.

($p = 0,68, 0,78, 0,79$), evidențiat în Tabelul 1.

Au existat diferențe statistic semnificative în ceea ce privește greutatea la naștere și vârsta gestațională.

IMC a fost semnificativ crescut la lotul SGA (mediana 0,057 vs 0,043); (Fig. 1 și 2) ($p = 0,0035$).

Stabilirea unor valori „cut off” ale IMC la copiii obezi în vederea stabilirii unor protocoale de urmărire a copiilor obezi născuți SGA

Cu ajutorul curbei ROC, am urmărit stabilirea unor valori prag – „cut off” – ale IMC cu rol de screening pentru SM. Am obținut rezultate pentru ambele loturi cumulate, apoi în parte, cu mențiunea că lotul SGA a fost reprezentat de un eșantion mic din punct de vedere statistic. Rezultatele obținute pentru lotul SGA sunt ilustrate în Fig. 3, Tabelul 2, iar pentru loturile cumulate în Fig. 4, Tabelul 3.

Pentru ambele loturi s-a obținut o valoare prag a IMC de 0,049 cm. Această valoare este cu o sensibilitate de 90,9% și cu o specificitate de 79%.

TABELUL 1. Caracteristicile antropometrice, metabolice, IMc la cele 2 loturi studiate

Număr total	Obezi SGA-lot I 26			Obezi AGA-lot II 96			P
	Mediana	DS	Interval	Mediana	DS	Interval	
Vârsta (ani)	14.208333	3.33595911	5-17	14.79167	2.28457	4-20	0.68
Greutate la naștere (grame)	2550	403.51933	970-2860	3446.25	461.371	2400-5300	0.000285
Vârsta gestațională (săptămâni)	38	2.89827534	30-41	39.368	1.14902	34-41	0.025
Sex (%)							
Masculin		42.3%			36.5%		
Feminin		57.7%			63.5%		0.78
Urban/rural		57%/43%			60%/40%		0.79
Date antropometrice IMC (kg/m ²)	29.623	8.13	19-54.48	30.604	6.302	17-47	0.5
IMc (mm)	0.057385	0.008537	0.4-0.9	0.043	0.008	0.3-0.7	0.0035

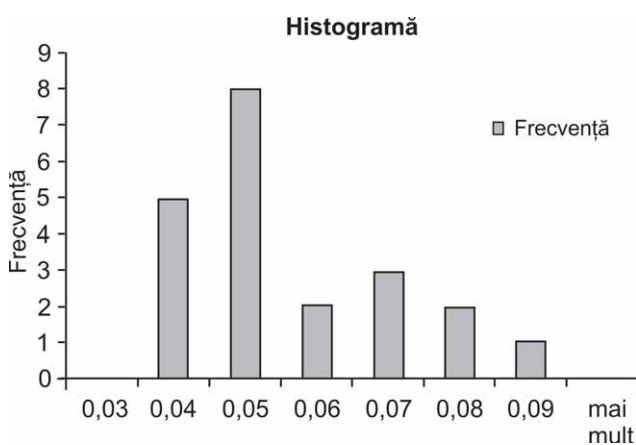


FIGURA 1. Histograma IMc lotul I

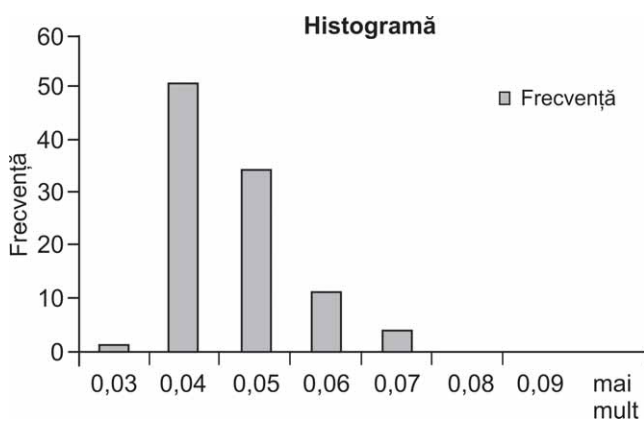


FIGURA 2. Histograma IMc lotul II

DISCUȚII

Referitor la pacienții analizați, a existat o preponderență a lotului AGA față de lotul SGA, lucru la care ne-am așteptat, având în vedere că doar 3-5% dintre copii se nasc SGA.

Studii recente indică faptul că prezența obezității în copilărie este asociată cu valori ale IMc crescute

TABELUL 2. Analiza statistică folosind curba ROC la lotul SGA

Eșantion		26
Grup pozitiv:	SM = 1	7
Grup negativ:	SM = 0	19

Prevalența bolii (%)	Necunoscut
----------------------	------------

Aria sub curba ROC (AUC)

Aria sub curba ROC (AUC)	0,966
Eroarea standard ^a	0,0292
95% Intervalul de confidență	0,811 la 0,999
z statistic	15,949
P (Aria = 0,5)	< 0,0001

Youden index

Youden index J	0,8045
95% Interval confidență	0,5263 la 0,9474
Criterii asociate	> 0,06
95% Interval confidență	0,056 to 0,06

Specificitatea în funcție de sensibilitate fixă

Sensibilitate	Specificitate	95% CI	Criteriu
80,00	94,74	71,56 la 100,00	> 0,0608
90,00	88,42	65,41 la 100,00	> 0,0594
95,00	81,05	55,68 la 100,00	> 0,0587
97,50	77,37	51,05 la 95,66	> 0,0583

Sensibilitate în funcție de specificitate fixă

Specificitate	Sensibilitate	95% CI	Criteriu
80,00	95,71	42,86 la 100,00	> 0,0586
90,00	88,93	42,14 la 100,00	> 0,0595
95,00	70,71	9,92 la 98,57	> 0,0621
97,50	63,93	7,68 la 92,50	> 0,063

Valorile și coordonatele curbei ROC

Cri-teriu	Sensi-bilitate	95% CI	Speci-ficitate	95% CI	+LR	-LR
≥ 0,04	100,00	59,0-100	0,00	0,0-17,6	1,00	
> 0,058	100,00	59,0-100	73,68	48,8-90,9	3,80	0,00
> 0,06	85,71	42,1-99,6	94,74	74,0-99,9	16,29	0,15
> 0,062	71,43	29,0-96,3	94,74	74,0-99,9	13,57	0,30
> 0,064	57,14	18,4-90,1	100,00	82,4-100,0		0,43
> 0,08	0,00	0,0 41,0	100,00	82,4-100,0		1,00

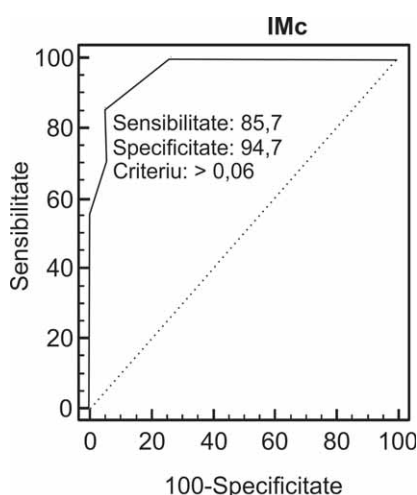


FIGURA 3. Curba ROC la lotul SGA

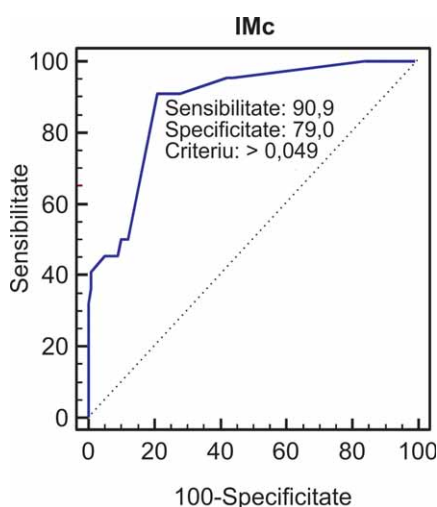


FIGURA 4. Curba ROC pentru ambele loturi cumulate SGA+AGA

în perioada adultă (14,15). IMc este un cunoscut marker al aterosclerozei subclinice, și este totodată un bun indicator al bolilor cardio-cerebrovasculare (16,17,23). În studiul de față am determinat IMc la copiii obezi născuți SGA, respectiv AGA. Datele obținute au evidențiat un IMc statistic semnificativ mai crescut la lotul SGA comparativ cu lotul AGA. Datele din literatura de specialitate în ceea ce privește valorile limită ale IMc la copiii obezi născuți SGA sunt puține. Am găsit în literatura de specialitate 2 studii asemănătoare cu rezultatele obținute de noi (24,25), un al 3-lea, care nu a putut demonstra o asociere între greutatea la naștere și IMc (26).

În literatura de specialitate se admite ca valoare normală a IMc la adult valoare de 0,04-0,07 cm (27). Se observă o creștere a IMc cu fiecare decadă a vârstei (0,066 cm/decadă), ajungând în intervalul de vârstă 70-79 ani la valori de 0,0733 cm (28). O

TABELUL 3. Analiza statistică utilizând curba ROC la ambele loturi SGA+AGA

Eșantion	IMc	
Grup pozitiv:	SM = 1	22
Grup negativ:	SM = 0	100
Prevalența bolii (%)	10	

Aria sub curba ROC

Aria sub curba ROC (AUC)	0,881
Eroare standard	0,0368
95% Interval confidență	0,810 la 0,933
Z statistic	10,353
P (Aria = 0,5)	< 0,0001

Youden index

Youden index J	0,6991
95% Interval confidență	0,5432 la 0,8200
Criterii asociate	> 0,049
95% Interval confidență	0,04 la 0,049

Specificitatea în funcție de sensibilitate fixă

Sensibilitate	Specificitate	95% CI	Criteriu
80,00	81,40	68,68 la 88,69	> 0,0493
90,00	79,20	54,30 la 88,29	> 0,049
95,00	59,40	26,36 la 83,11	> 0,0432
97,50	38,00	20,70 la 81,19	> 0,0391

Sensibilitatea în funcție de specificitate fixă

Specificitate	Sensibilitate	95% CI	Criteriu
80,00	86,36	62,02 la 100,00	> 0,0491
90,00	50,00	22,73 la 70,32	> 0,054
95,00	45,45	22,73 la 63,64	> 0,058
97,50	42,61	22,73 la 63,64	> 0,0592

Cri- teriu	Sensi- bilitate	95% CI	Speci- ficitate	95% CI	LR	LR	+PV	-PV
≥ 0,03	100,00	84,6-100,0	0,00	0,0-3,6	,00		0,0	
> 0,038	100,00	84,6-100,0	16,00	9,4-24,7	,19	,00	1,7	00,0
> 0,04	95,45	77,2-99,9	56,00	45,7-65,9	,17	,081	9,4	9,1
> 0,043	95,45	77,2-99,9	58,00	47,7-67,8	,27	,078	0,2	9,1
> 0,045	90,91	70,8-98,9	72,00	62,1-80,5	,25	,13	6,5	8,6
> 0,049	90,91	70,8-98,9	79,00	69,7-86,5	,33	,12	2,5	8,7
> 0,05	50,00	28,2-71,8	88,00	80,0-93,6	,17	,57	1,6	4,1
> 0,054	50,00	28,2-71,8	90,00	82,4-95,1	,00	,56	5,7	4,2
> 0,055	45,45	24,4-67,8	91,00	83,6-95,8	,05	,60	5,9	3,8
> 0,058	45,45	24,4-67,8	95,00	88,7-98,4	,09	,57	0,3	4,0
> 0,06	40,91	20,7-63,6	99,00	94,6-100	0,9	,60	2,0	3,8
> 0,062	36,36	17,2-59,3	99,00	94,6-100	6,3	,64	0,2	3,3
> 0,064	31,82	13,9-54,9	100,00	96,4-100		,68	00,0	3,0
> 0,09	0,00	0,0-15,4	100,00	96,4-100		,00		0,0

creștere cu 0,1 mm a grosimii intimă-medie crește riscul apariției infarctului miocardic cu 11% (29).

La copil, există puține studii privind valorile IMc. Se admite ca valoare normală o grosime până la 0,04 cm (30).

Ianuzzi și colab., într-un studiu efectuat pe copii cu vârsta cuprinsă între 6-14 ani, au relatat valori ale IMc de 0,48 mm la copii non-obezi și de 0,55 mm la copii obezi (31). Stabouli și colab. au evidențiat un IMc de 0,43 mm la copiii non-obezi

versus 0,51 mm la copiii obezi într-un studiu efectuat pe 128 pacienți cu vârste cuprinse între 6-18 ani (32).

Datele din literatura de specialitate în ceea ce privește valorile limită ale IMc la copiii obezi sunt puține. Cu ajutorul studiului de față am realizat valori prag ale IMc, menținând o sensibilitate și o specificitate înaltă. Pentru ambele loturi s-a obținut o valoare prag a IMc de 0,049 cm. Această valoare este cu o sensibilitate de 90,9% și o specificitate de 79%. Atunci când am analizat lotul SGA, am obținut o valoare mai mare a pragului, și anume 0,06 cm, cu o sensibilitate și specificitate mare. Având în vedere eșantionul mic al lotului SGA, sunt necesare studii suplimentare privind această valoare, existând riscul de a pierde subiecți cu risc cardiovascular și valori ale IMc ușor sub 0,06 cm.

Considerăm aceste valori prag („valori pilot“), fiind necesare studii populaționale extinse la copii, care să cizeleze valorile obținute în vederea stabilirii riscului cardiovascular la copiii obezi.

LIMITĂRI

Studiul de față are o serie de limitări ce trebuie luate în discuție.

În primul rând, cele două loturi sunt mici, în special lotul SGA, fiind astfel dificil de stabilit „valori de referință“ la acest grup. De asemenea, IMc poate fi influențat și de alți factori ce nu au fost testați la grupul nostru.

CONCLUZII

Afectarea metabolică la copiii născuți SGA este influențată de programarea fetală și amplificată de creșterea ponderală excesivă.

Copiii născuți SGA se asociază cu risc aterosclerotic. IMc este un cunoscut marker subclinic pentru ateroscleroză, este o metodă ieftină și non-invazivă. Studii populaționale extinse sunt necesare în vederea stabilirii unor valori prag în ceea ce privește IMc.