

PEDIATRIE

OBEZITATEA LA COPII: ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE.

Ninel Revenco¹, Dolapciu Elena¹

1 - Departamentul Pediatrie, IP USMF "N. Testemițanu"

Summary:

Obesity in children: etiology and pathophysiology.

The article "Obesity in children: etiology and pathophysiology" lists the most common causes and mechanisms of development of excess of body mass in children. Taking into account the diversity of pathogenic mechanisms, as well as increasing the frequency of occurrence of obesity in children, the severity of the pathological process and consequences, it is necessary to develop new diagnostic and prevention methods.

Key words: obesity, children, causes, pathogenic mechanisms.

Rezumat:

În articol "Obezitatea la copii – elemente de etiopatogenie" sunt redată cele mai frecvente cauze și mecanisme de dezvoltare a excesului masei corporale la copii. Luând în considerare diversitatea mecanismelor patogenetice la copii, gravitatea decurgerii procesului patologic și consecințele severe, apare necesitatea în elaborarea metodelor contemporane de diagnostic și prevenție.

Cuvinte cheie: obezitatea, copii, cauzele, mecanisme patogenice.

Sub influența globală semnificativă a mediului obesogenic și îmbunătățirea accesului la alimente netradiționale excesul masei corporale și obezitatea printre copii și adolescenți a devenit o problemă majoră în țările dezvoltate ale lumii urmând și de țările în curs de dezvoltare [5,6]. Incidența patologiei crește progresiv, se dublează în fiecare trei decenii și influențează la moment negativ sănătatea populației în același mod ca foamea și bolile infecțioase, fiind numită epidemie neinfecțioasă contemporană [6].

OMS atenționează că, la nivel mondial, în 2009, obezitatea a depășit ca prevalență subnutriția, 15 - 18% dintre copii fiind obezi, 70 de milioane de copii cu exces de masa corporală, din ei 22 de milioane de copii cu vârsta mai mică de 5 ani [6].

Obezitatea este o boală plurifactorială, condiționată de interacțiuni multiple între factori genetici, sociali, comportamentali, psihologici, metabolici și moleculari, care deteriorează mecanismul de reglare a bilanței energetice a organismului și provoacă dezvoltarea bolii.

Este o boală poligenică, la moment sunt cunoscute peste 20 de gene, care influențează reglarea homeostazei energetice și participă în geneza obezității, și încă 430 de gene, rolul cărora încă nu este deplin elucidat la copii. Ca exemplu pot fi gena propiomelanocortinei, gena leptinei și receptorului lui, gena TNF, gena glicogensintetazei, gena receptorului insulinei, genul lipoproteidlipazei, gena carboxipeptidazei E (fat-gen), etc [2].

Factorii de obezitate, care se modulează genetic sunt:

1. Reglarea metabolismului substanțelor nutritive: nivelul lipolizei în țesut adipos, activitatea lipoproteidlipazei în țesut adipos și muscular, conținutul și potențialul de oxidare a țesutului muscular, conținutul acizilor grași liberi și activitatea receptorie a țesutului adipos, oxidarea lipidelor și

carbohidraților, preferințe alimentare individuale, reglarea poftei de mâncare.

2. Consumul energiei: nivelul metabolismului bazal, termogeneza postalimentară, nivelul activității musculare involuntare.
3. Factorii hormonal: sensibilitatea la insulina, secreție hormonului creșterii, leptina.

Sunt depistate forme rare monogene a obezității, care sunt provocate de mutații genelor leptinei, receptorului leptinei, convertazei-1 prohormonului, receptorului-4 a melanocortinei și propiomelanocortinei. Variante monogenice se caracterizează prin debutul precoce, evoluție progresivă, obezitatea morbidă, hiperfagie, hipogonadism secundar [2].

Unele sindroame genetice, ca Prader - Willi, Beckwith - Wiedeman, sunt provocate de dereglarea imprintingului genomic. Se consideră, că cu procesul imprintingului (INS-IGF2 locus) sunt legate unele forme a obezității asociate cu diabet zaharat de tip II și sindromul ovarelor polichistice. Sunt depistate diferite locusuri ale cromozomelor (2,7,12,13,22), legate de obezitate [7,8].

În cercetări populaționale este stabilit, că obezitatea se dezvoltă la 14% de copii, părinții cărora au masa ponderală normală. Dacă de obezitate suferă un părinte – surplusul masei corporale la copii se întâlnește la 30-60% de cazuri. Dacă ambii părinți sunt obezi – obezitate se dezvoltă la 80% de copii, ce demonstrează rolul important (dar nu decisiv) al factorului genetic în dezvoltarea obezității la copii [3].

Gene responsabile majorează riscul apariției excesului masei corporale la copil și doar în cazul acțiunii factorilor de mediu concomitent apare excesul masei corporale; majorarea rapidă a ratei de prevalență a supraponderalității în rândul

populațiilor stabile genetic indică faptul că factori perinatali (obezitatea maternă în timpul sarcinii, diabet gestațional, fumatul în timpul sarcinii, greutatea mică sau excesivă la naștere, lipsa alimentației naturale sau alimentație naturală de scurtă durată), comportamentali (alimentație neadecvată, accesul larg la fast food-uri și alimente hipercalorice, micșorarea efortului fizic dozat conform vârstei în școli și acasă, lipsa locului potrivit pentru jocuri active pentru copii în locuri publice, accesul nelimitat la TV, media [telefoane mobile, calculatoare, jocuri video, filme]), sociali și economici (starea materială a familiei, divorțul părinților, nivelul jos de educație în familie, etc.) stau la baza epidemiei obezității în copilărie [5, 11,12].

Riscul obezității apare deja în perioada perinatală. Vârsta mamei, numărul mare de sarcini, intervalul între sarcini mici, obezitatea maternă în timpul sarcinii curente, prezența diabetului zaharat la mama sunt asociate cu nașterea unui copil cu masa corporală mare și procentul țesutului adipos mai mare – factorii de risc pentru obezitatea în copilărie și adolescența [11]. Masa mică la naștere la fel este asociată cu dezvoltarea excesului masei corporale la copil, în mod deosebit, în familiile social vulnerabile. Alimentația naturală cel puțin 6 luni poate micșora incidența obezității la copii. Conform datelor oficiale doar 13% de copii din SUA sunt alimentați exclusiv la sân în primele 6 luni, dar obezitatea la copii în 39,2% este asociată cu alimentația artificială de la naștere și în 41% cu diversificarea alimentației până la 6 luni [11].

Comportamentul alimentar al copilului se formează la fel timpuriu în copilărie, alimentație nerațională fiind o cauză importantă a majorării prevalenței obezității la copii. Un studiu efectuat în Londra cu participarea 1290 de copii de vârstă 5 - 13 ani cu identificarea alimentelor preferate ale acestora, a demonstrat că preferințele copiilor nu reflectă alimentație sănătoasă, astfel, în 10 cele mai preferate alimente au intrat cartofi fri, ciocolata, pizza, înghețata.

Rolul important în controlul și prevenția obezității îi aparține școlii. Studii recente efectuate în SUA au demonstrat că din 58 de mln de elevi din țară 28 de milioane de copii din familiile sociale vulnerabile se alimentează la școală la prânz, care frecvent conține carne grasă, glucide ușor asimilabile și doar în ¼ de cazuri fructe, legume și sucuri naturale [11]. Este actuală și problema accesului elevilor la alimente cu o valoare calorică înaltă în cafenelele din jurul școlii. Cunoștințele proaste a elevilor despre efecte adverse ale alimentației nesănătoase conform unor studii (GENDAY study, 2009) pot explica consumul excesiv al grăsimilor (în produsele fast-food), ce depășește de 4 ori normele și duce la dezvoltarea excesului masei corporale [5].

Micșorarea efortului fizic dozat conform vârstei în școli și acasă, majorarea duratei lecțiilor teoretice la școală, sedentarismul, lipsa locului potrivit pentru jocuri active pentru copii în locuri publice la fel influențează negativ starea sănătății copiilor și duce la exces de greutate. Conform unor studii, efectuate în țările în curs de dezvoltare, doar 22,4% de școlari din India (vârsta 10 - 15 ani) efectuează 10 000 și mai mulți pași zilnic, iar 2/3 din adolescenți din Iran (vârsta 11-18 ani) sunt inactivi fizic. Adolescenți petrec în jur de 7,5 ore zilnic la televizor, calculatoare, jocuri video, utilizând telefonie mobilă și consumând concomitent alimentație de tip fast-food [5].

Un interes deosebit reprezintă corelație între statutul socio-economic al familiei și excesul masei corporale la copil. Din studii efectuate în Polonia au fost demonstrat că procentul copiilor cu excesul masei corporale a fost minim în familiile

slujbașilor necalificați. În alte studii însă, e demonstrat că copii născuți în familiile social-vulnerabile, suferă de obezitate de la vârsta mai fragedă. Pierderea părintelui mai des provoacă dezvoltarea formelor tardive a obezității. Este cunoscut faptul că procentul minim a copiilor cu obezitate se atestă în familiile cu 6 și mai mulți membrii[4].

Sub influența factorilor sus numiți se majorează masa ponderală a copilului, inclusiv și masa țesutului adipos total și visceral. Țesut adipos este un țesut endocrin, metabolic activ. Substanțele, care sunt secretate de țesut adipos au diferite efecte biologice și joacă rolul decisiv în apariția bolilor concomitente a obezității [10].

Tabelul 1.

Rolul substanțelor biologic active, eliberate de țesut adipos.

Substanța	Procesul	Boli concomitente și factorii obezității
Angiotenzinogen	Reglarea tensiunii arteriale	Hipertensiunea arterială
Interleucinele	Inflamație, răspuns imun, diferențierea ceculală	Afecțiuni oncologice, degenerative articulare
Inhibitorul activatorului plazminogenei I	Hemostaza, ateroscleroza	Angina pectorală, tromboze
Factorul de creștere insulin-like	Apoptoza, creșterea și proliferarea celulară	Boli oncologice, complicații DZ
Leptina	rezistența la insulina, apetit	Obezitatea, DZ tip II
Prostaglandine	Inflamație, homeostaza, fertilitate	Patologii degenerative articulare, tromboze
Acizi grași liberi	Lipoliza, ateroscleroza, rezistența la insulina	Obezitate, angina pectorală, DZ tip II
TNF-α	Rezistența la insulina, ateroscleroza, lipogeneza	Patologii oncologice, DZ tip II, angina pectorală
Estrogeni	Maturizare sexuală	Deregări ale ciclului menstrual, oncopatologii
Adiponectina	Ateroscleroza	DZ tip II, angina pectorală

Se deosebesc două tipuri de țesut adipos: alb și brun. Funcția țesutului adipos alb este secreția acizilor grași liberi, leptinei, depunerea grăsimii. Funcția țesutului adipos brun - termogeneza și lipoliza. Acest tip de țesut este important în geneza obezității genetice și alimentare. Activarea lui se efectuează prin receptorii β-adrenergice ai sistemului nervos simpatic. În mitohondriile adipocitelor țesutului adipos brun s-a depistat proteina UCP-1, care induce eliberarea energiei termice dar nu participă în eliberarea energiei musculare. Particularitățile inervației adrenergice a adipocitelor influențează viteza proceselor lipolizei și lipogenezei prin determinarea cantității trigliceridelor în adipocit [3].

O activitate lipolitică înaltă are, în mod special, țesut adipos visceral. Printre hormoni care participă în reglarea lipolizei un rol important joacă catecolaminele și insulina: catecolaminele prin α- și β-adrenoreceptori, insulina - prin receptorii specifici. Adipocitele țesutului visceral au densitatea mare a

adrenoreceptorilor de tip b-3 și densitatea mică a a-adrenoreceptorilor și receptorilor insuliniici. Rezistența la insulina este o dereglare metabolică majoră în cazul obezității, frecvența și gradul ei crește cu majorarea masei țesutului adipos visceral. Corelație directă între gradul dezvoltării a țesutului adipos și severitatea insulinorezistenței se explică prin așa numită teoria lipotoxicității. Particularitățile adipocitelor viscerali determină activitatea lor lipolitică înaltă cu pătrunderea unei cantități mari de acizi grași liberi în ficat. Acizi grași liberi nu permit conjugarea insulinei în hepatocite, provocând dezvoltarea insulinorezistenței la nivelul hepatic, micșorarea absorbției insulinei de către ficat și dezvoltarea hiperinsulinemiei sistemice. Hiperinsulinemia distruge autoreglarea receptorilor insuliniici și accentuează insulinorezistența periferică. Acizi grași liberi inhibă acțiunea insulinei asupra gluconeogenezei și contribuie la majorarea producției glucozei în ficat. În țesut muscular acizi grași liberi concurează cu substratul în ciclul glucoza - acizi grași și micșorează utilizarea glucozei de către miociți, faptul ce la fel duce la hiperglicemia și hiperinsulinemia compensatorie [10].

În dezvoltarea și progresarea insulinorezistenței și dereglărilor metabolice în obezitatea un rol important joacă adipocitokinele secretate de țesut adipos. Ca exemplu, este **leptina** - mediatorul neurohormonal, se produce în adipocite prin scindarea secvenței din 21 aminoacizi a proteinei OB și este alcătuită din 146 aminoacizi. Acțiunea mediatorului se manifestă la nivelul hipotalamusului unde el se leagă cu receptorii OB și provoacă activarea semnalelor pentru a micșora administrarea alimentelor și a majora consumul energiei. Bilanțul energetic negativ, provocat de micșorarea consumului alimentelor sau de foame, duce la micșorarea concentrației leptinei, iar bilanțul pozitiv, provocat de abuzul alimentelor - majorează concentrația lui. La copiii nivelul leptinei din ser corelează cu cantitatea țesutului adipos general, subcutanat și visceral, IMC [3]. Sunt studiate particularitățile secreției leptinei la copii, legate de sex și vîrsta. În vîrsta prepubertară la băieți și la fete concentrația leptinei în serul sangvin este joasă. În perioada pubertară precoce (Taner II) se atestă majorarea concentrației leptinei serice. După această perioadă concentrația leptinei la băieți din nou se micșorează și atinge minimum în stadiu Taner V. La fetițe nivelul seric al acestui hormon rămîne constant pînă la mijlocul adolescenței și atinge nivel maxim în stadiul Taner V [13].

Deficitul leptinei este o raritate la copii. La majoritatea copiilor cu excesul masei corporale se denotă nivelul leptinei majorat, ce indică starea leptinorezistenței sau dereglarea reglării. Administrarea subcutanată a leptinei recombinante la copii cu obezitatea a constatat efectul minim pentru micșorarea masei corporale.

La obeji se majorează secreția **TNF- α** de către adipociți viscerali, care duce la insulinorezistența predictiv în țesut adipos. Sub acțiunea lui se micșorează activitatea tirozinkinazei a receptorului insulinic, se majorează fosforilarea serinei - substratului receptorului insulinic și se micșorează expresia transportorului glucozei în țesut adipos și muscular. **TNF- α** contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței prin stimularea lipolizei în adipocite [3].

Proportional cu creșterea masei țesutului adipos în sînge se majorează concentrația **IL-6**, care este reglatorul auto- și paracrin al funcției adipocitelor, are acțiunea directă asupra proceselor metabolice în ficat prin inhibiție sensibilității receptorilor insuliniici.

În țesut adipos la fel se secretă **adiponectina**, care participă în reglarea homeostazei energetice a organismului. Concentrații plasmatice a adiponectinei corelează invers cu gradul obezității. Nivelul adiponectinei se majorează la foame și micșorarea masei corporale pe fondalul alimentției hipocalorice la persoane cu obezitate. Nivelul seric jos al adiponectinei precede dezvoltarea insulinorezistenței. Adiponectina micșorează insulinorezistența prin stimularea fosforilării tirozinei - receptorului insulini, prin micșorarea aportului acizilor grași în ficat și stimularea oxidării prin activarea proteinkinazei. Aceasta duce la micșorarea secreției glucozei de către ficat și sinteza lipoproteidelor de densitate foarte joasă. Adiponectina la fel micșorează nivelul trigliceridelor plazmatice, stimulează oxidarea acizilor grași și pozitiv corelează cu nivelul HDL. Micșorarea expresiei adiponectinei este asociată cu insulinorezistența și apare la copii cu diabetul zaharat de tip II. Administrarea adiponectinei rezultă reducerea nivelului glicemiei serice și majorarea sensibilității la insulina. Combinație între leptina și adiponectina, probabil, complet rezolvă insulinorezistența și reîntoarce toleranța adecvată la glucoza. Pe lîngă efectelor asupra metabolismului glucidic și lipidic, adiponectina inhibă procesul inflamator: inhibă producție citokinelor de către macrofagi, micșorează expresie moleculelor adezive în celulele endoteliale vasculare și inhibă migrarea monocitelor/macrofagelor și transformarea lor în celulele spumoase, ce poate preveni stadii precoce a aterogenezei [8].

Grelina - hormonul peptidic, care este secretat de celulele tractului gastro-intestinal și influențează activarea peptidelor orexigene în hipotalamus. Grelina regulează consumul alimentelor și bilanțul energetic al organismului prin activarea neuronelor hipotalamusului și nucleilor arcuate, ce duce la secreția relizing- factorului al hormonului somatotrop, neuropeptidei Y, agoniștilor receptorului melanocortinei și bilanțul energetic pozitiv prin stimularea poftii de mîncare și inhibiție utilizării grăsimii. Nivelul grelinei este mai mare pe nemîncate și se micșorează după alimentație, ce ne dă posibilitatea să presupunem rolul lui în comportamentul alimentar. La persoane cu obezitate infuzie intravenoasă a acestui peptid duce la majorarea cantității alimentelor consumate cu 28%, la ei se depistează majorarea nivelului nocturn al grelinii, ce indirect explică apetitul exagerat în orele de seară și noaptea. Nivelul grelinei pe nemîncate și postprandial nu se modifică esențial după micșorarea calorajului de scurtă durată, conținutul peptidei se majorează doar după micșorarea masei corporale pe fondal de dietoterapia de durată, ce se explică micșorarea evidentă a masei corporale la pacienții după rezecție gastrică comparativ cu cei, care respectă dieta: după accesul chirurgical nivelul grelinei se micșorează esențial, dar pe fondalul dietoterapiei el se majorează și duce la acutizarea foamei [3,10].

Modificările genei greline pot provoca obezitatea în copilăria fragedă sau pot servi ca mecanismul compensator al acumulării grăsimii, dar rolul exact al polimorfismului grelinii în controlul masei corporale nu este precizat [2].

În ultimii ani esențial s-au modificat datele despre reglarea consumului alimentelor și masei corporale. Se discută rolul sistemului **endocannabinoid (EC)** în dezvoltarea obezității, care controlează funcții fiziologice multiple inclusiv reglarea sistemului nervos și imun, metabolismului energetic, reproducție, creșterea și diferențierea celulară. Sistemul EC include receptorii KB-1, KB-2, canabinoizi endogeni și fermenții, care participă în sinteza lor. EC reglează bilanțul energetic al organismului la niveluri funcționale bazale, ca sistemul limbic, hipotalamus,

tractul gastrointestinal, țesutul adipos. Canabioizi endogeni și exogeni favorizează majorarea masei corporale. În cazul obezității se atestă activitatea majorată a EC [8].

O atenție deosebită se acordă studierii mutațiilor receptorului **PPAR-γ**, care a fost izolat din țesutul adipos și este legat de metabolismul glucozei și lipidelor. Receptorul se referă la factorii transcripției și joacă rolul important în procesul diferențierii adipocitelor, participă în expresia OB-genei și TNF-a factorului, reglează sinteza proteinelor, care participă în fosforilarea oxidativă [2].

Influența factorilor externi asupra pofta de mâncare și bilanța energetică în organism se realizează prin sistemul nervos și endocrin. Se deosebesc: a) sistemul aferent, care include leptina și alți factori de scurtă durată și semnalele alimentare (grelina, micșorarea nivelului glicemiei în ser, cortizol, proteine, hormonii tractului gastro-intestinal) b) sistemul eferent, care reprezintă complexul factorilor saturației, motricității și termogenezei c) parte neuroendocrină, prezentată prin tractul gastro-intestinal, responsabilă de absorbție și metabolism d) sistemul nervos central cu nuclee ventromediale, arcuate și

paraventriculare a hipotalamusului. Hipotalamus participă activ în reglarea bilanței energetice și comportamentul alimentar al copilului. Distrucție nucleilor ventromediali duce la hiperfagie persistentă și obezitatea morbidă, iar leziunea hipotalamusului lateral este însoțită de lipsa poftei de mâncare, adipsie și micșorarea masei corporale. Reglarea poftei de mâncare hipotalamică constă din interacțiuni ale aminelor și peptidelor orexigene și anorexigene, legate de sistemul aferent și eferent [1].

La factorii orexigeni se referă neuropeptida Y, peptidele opioide, orexine A și B, gipocretine, galanina, glutamat, norepinefrină, hormonul melanocorticotrop. Factorii anorexigeni sunt: propiomelanocortina, hormonul α-melanocitostimulator, receptorii melanocortinei, dopamina, serotonina, neurotensina, hormonul relizing corticotrop, transcriptorii reglați de cocaina și amfetamina [9].

În reglarea termogenezei rolul important ocupă și alte mecanisme puțin studiate care participă în aportul și consumul energiei (expresia și polimorfismul α3-adrenoreceptorilor, metabolismul acidului transretinoic).

Bibliografia

1. Averyanov A. Hyperlipidemia phenotypes in obese children and adolescents. *Hormone Research: 46th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology*. Helsinki, 2007. Vol. 68, Suppl. 1. P. 122-123.
2. Bradfield J, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012;44:526-531.
3. Bruce A. Boston, M.D. Principles and practice of pediatric endocrinology-1st Ed. (2005). Chapter 7. Obesity.
4. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006; 27; p.750-761.
5. Nidhi G, et al. Childhood Obesity in Developing Countries: Epidemiology, Determinants, and Prevention. *Endocrine Reviews*, February 2012, 33(1):48-70.
6. No increase in childhood overweight. Informal Consultation with Member States and UN Agencies on a Proposed Set of Indicators for the Global Monitoring Framework for Maternal, Infant and Young Child Nutrition. WHO/HQ, Geneva, 30 September- 1 October 2013.
7. Popa I, Brega D. Obezitatea la copil și adolescent. *Revista medicală română-Vol. LVI, Nr. 3, An. 2009*.
8. Weiss et al. Metabolic syndrome in children. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1281 (2013) 123-140 c_ 2013 New York Academy of Sciences.
9. Бердышева О, Вахлова И, Зайкова И, Цвиренко С. Ожирение и метаболический синдром у детей. *Уральский медицинский журнал «Педиатрия»*. 2011. №7 (85). С.102-106.
10. Бердышева О, Вахлова И, Зайкова И, Парфенова Н. Особенности углеводного и липидного обмена у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011. № 2. С. 44-48.
11. Величко В. Епідеміологія і причини розвитку надлишкової маси тіла і ожиріння у дітей та підлітків. *Інтегративна антропологія*. 2008. № 1 (11). С. 66-71.
12. Порядина Г. Проблема ожирения в детском возрасте. Обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. №7. -С.74-84.
13. Сундукова, Е. Физиологические и эндокринологические аспекты жировой ткани, количественные и топографические методы ее диагностики в клинической практике. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2009. № 3. С. 3-8.

Ninel Revenco, d.h.ș.m., profesor univ.,
director Departamentul Pediatrie, USMF "N. Testemițanu"
Chișinău, str. Burebista, 93, Tel: 022 527426, Tel mob: 079 54 26 75

Dolapciu Elena, doctorand,
Departamentul Pediatrie, USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. Burebista, 93. , Tel mob: 069 81 83 81, mail: line.ru@mail.ru