

RĂȘUNETUL CARDIOVASCULAR AL OBEZITĂȚII LA COPIL

Georgiana Russu¹, Otilia-Elena Frăsinariu², Laura Trandafir³

¹Clinica de Cardiologie Pediatrică,

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași

²Clinica I Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

³Clinica III Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Obezitatea și suferința cardiovasculară determinată de această boală de nutriție sunt tot mai frecvente în rândul populației pediatriche. La copilul obez apar precoce semne ale disfuncției cardiovasculare: creșterea rigidității arteriale, modificări precoce de ateroscleroză, modificări ale structurii și funcției miocardului. Aceste modificări sunt rezultatul adipozității excesive care deseori acționează independent de alte comorbidități determinate de obezitate, cum ar fi dislipidemia și rezistența la insulină. Obezitatea din copilărie predispuie la risc crescut de morbiditate și mortalitate de cauză cardiovasculară în perioada de adult. Desfășurarea reală a unui program complex de prevenție, diagnostic precoce și tratament al obezității copilului va reduce incidența patologiei cardiovasculare la viitorii adulți.

Cuvinte cheie: obezitate, copil, ateroscleroză, funcție miocardică

INTRODUCERE

Obezitatea este definită ca indice de masă corporală (IMC) egal sau peste percentila 95 pentru vârstă și sex. Un raport al National Health and Nutrition Survey atrage atenția asupra creșterii dramatice a prevalenței obezității de la 7% la 18%, în ultimii 30 de ani, la toate grupele de vârstă în SUA (1). Se însoțește de creșterea incidenței diabetului zaharat tip 2 (DZ 2), hipertensiunii arteriale (HTA) și aterosclerozei (ATS) la adult. Recunoscând importanța obezității și implicațiile ei cardiovasculare, American Heart Association a identificat obezitatea ca factor de risc independent, important și influențabil pentru boală (2). Meta-analiza efectuată de Serdula și colaboratorii a evidențiat că riscul apariției obezității la adult este cel puțin dublu pentru copiii obezi comparativ cu cei cu IMC normal, corelându-se cu vârsta de debut a obezității. Aproximativ o treime dintre preșcolarii obezi și jumătate dintre copiii de vârstă școlară au devenit obezi ca adulți. Riscul obezității la adult a fost mai mare la copiii cu obezitate severă și la cei la care obezitatea s-a instalat la vârstă mai mare (3). Adulții care au

fost obezi în copilărie au prevalență mai mare de factori de risc pentru boală cardiovasculară, inclusiv HTA și dislipidemie, comparativ cu cei care au avut greutate normală. S-a demonstrat, de asemenea, că obezitatea în copilărie și adipozitatea centrală au crescut riscul apariției sindromului metabolic la adult (4).

Programăm copilul să fie obez?

Pantele ascendente ale curbelor de frecvență a unor boli, în timp ce fondul genetic al populațiilor este stabil, au fost explicate recent prin intervenția unor reglări epigenetice, determinate de mediu, care însoțesc evoluția biologică din perioada embrionară până la moarte (5). A fost alcătuit un catalog (încă perfectibil) de boli complexe manifeste la adult, dar programate fetal fie cu ereditate dovedită, fie dobândite prin resetări epigenetice (obezitate comună, ateroscleroză, diabet zaharat tip 2 etc.).

Sub influența mediului, funcția genelor se modifică reversibil fără modificarea secvențelor ADN prin: metilarea ADN, modificări fizice în structura cromatinei și acțiunea unor molecule ARN non-co-

Adresa de corespondență:

Otilia-Elena Frăsinariu, Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria”, Str. V. Lupu nr. 62, Iași
E-mail: otiliafrasinariu@yahoo.com

dante. Rezultă o modulare genică cu impact asupra fenotipurilor unor boli, ca reacții de răspuns la factori din mediu (factori de risc epigenetic): toxice, factori nutriționali, infecții, noxe cancerigene, stres.

Modificările epigenetice se pot transmite prin gameți, sunt trans-generaționale, fapt demonstrat de perpetuarea pe mai multe generații a obezității și diabetului zaharat tip 2. De asemenea, s-a demonstrat corelația pozitivă a mortalității prin diabet și boli cardio-vasculare cu starea nutrițională a părinților și bunicilor (6).

Boekelheide et al. (2012) studiind la adulți, după 50 de ani, efectele înfometării gravidelor din Olanda în timpul celui de Al Doilea Război Mondial, a constatat că înfometarea în primul trimestru de sarcină se corelează cu intoleranța la glucoză, afecțiuni cardio-vasculare, hipertensiune arterială (HTA), dislipidemie, obezitate, perturbări afective. Înfometarea din al doilea trimestru s-a corelat cu intoleranța la glucoză, boli pulmonare și renale, iar cea din trimestrul al treilea cu intoleranță la glucoză și afecțiuni cardio-vasculare (7).

Aportul nutrițional și echilibrul metabolic matern se reflectă asupra greutății la naștere considerată clasic ca marker al riscului de obezitate la copil și viitorul adult.

Numeroase studii au demonstrat că nutriția deficitară intrauterină, reflectată prin greutatea mică la naștere, nou-născuți mici pentru vârsta gestațională („fenotip economic“) vor dezvolta uneori chiar din adolescență bolile metabolice ale adultului. Excluzându-se feteșii cu greutate mică prin patologie ereditară sau infecțioasă, s-a raportat prevalența crescută a sindromului metabolic, a bolilor coronariene, HTA, dislipidemie, rezistență la insulină (8).

La copiii cu greutate mică prin prematuritate (greutate corespunzătoare vârstei gestaționale) valorile insulinei plasmatică din cordonul ombilical au fost mai mari și persistente față de cele ale nou-născuților la termen (9).

Greutatea mare la naștere, în special dacă se asociază cu diabet gestațional matern, se corelează cu valori crescute ale insulinei plasmatică, obezitate în copilărie și ulterior în perioada de adult și dezvoltarea sindromului metabolic.

Obezitatea gravidei se însoțește de complicații gestaționale: macrosomie fetală, diabet gestațional, preeclampsie. Chirurgia bariatrică aplicată femeilor obeze reduce semnificativ riscul de diabet zaharat și HTA la feteșii (10). Mediul intrauterin modificat de obezitatea maternă influențează programul de dezvoltare fetală predispunând viitorul adolescent și adult la boli cardio-vasculare, obezitate, ateroscleroză accelerată.

Mediul uterin perturbat și malnutriția fetală (prin deficit sau exces) împreună cu alți factori de risc epigenetic perturbă comenzile genice cardio-vasculare și metabolice, uneori ireversibil, reflectându-se de-a lungul vieții prin apariția sindromului metabolic, a obezității (uneori cu debut precoce), HTA, hiperinsulinism, dislipidemie, cuprinse în categoria de boli programate fetal (11).

Sporul ponderal exagerat de la naștere până la 18 luni se asociază cu supraponderalitate sau obezitate ulterior, adipozitate centrală, HTA și valori crescute ale proteinei C reactive, determinând îngroșarea exagerată a peretelui carotidei măsurat la vârsta de 8 ani (12,13).

Alimentația naturală este o condiție cheie în profilaxia riscurilor cardio-vasculare, a obezității și a numeroase perturbări metabolice.

Metaanaliza OMS (2013) pe 75 de studii observaționale a demonstrat efectul pozitiv al alăptării în prevenirea obezității și HTA din perioada de adult (14). În același sens se înscrie studiul efectuat pe 822 de tineri olandezi (18-28 de ani), care a demonstrat că alimentația exclusivă cu lapte matern a avut un efect protector semnificativ asupra masei grase corporale și viscerale (IMC, perimetrul abdominal și raportul perimetru abdominal-circumferința șoldurilor). Mai mult, s-a demonstrat o corelație semnificativă între alimentația naturală a prematurilor și profilul lipidic normal ulterior (15).

Remodelarea vasculară

Obezitatea este recunoscută ca fiind predictor independent și factor de risc major, dar influențabil, pentru ATS coronariană și boala coronariană acută. Obezitatea acționează asupra vaselor prin: disfuncție endotelială generalizată, accelerarea proliferării, migrării și hipertrofiei celulelor musculare netede arteriale și recrutarea macrofagelor în peretele vascular. Disfuncția endotelială generalizată și vasodilatația ulterioară sunt considerate pasul inițial în patogeneza ATS, urmate de depozitarea colesterolului cu densitate mică (LDL). Dislipidemia asociată obezității, rezistența la insulină, adipocitokinele eliberate de țesutul adipos accelerează și mai mult procesul de ATS (16). A fost raportată valoarea crescută a grosimii intima media carotidiană (IMT) evaluată prin ecografie Doppler vasculară la copii și adolescenți obezi comparativ cu copiii de aceeași vârstă cu IMC normal (17). Conceptul de vârstă vasculară s-a impus prin utilizarea clinică a acestui parametru pentru evaluarea IMT pe scara percentilelor pentru populația adultă de aceeași rasă și sex (18). După evaluarea a 70 de copii cu vârste cuprinse

între 6-19 ani, cu obezitate și factori de risc pentru ATS (dislipidemie, HTA, rezistență la insulină și expunere la fumul de țigară), Le și colaboratorii au raportat 75% cazuri cu vârstă vasculară similară unui adult de 45 de ani (19).

Rigiditatea arterială se asociază cu risc cardiovascular crescut la adult. Un sistem vascular cu elasticitate normală solicită mai puțin cordul, crește perfuzia coronariană și se asociază cu reducerea vitezei de producere a ATS. Complianța arterială crește cu vârsta copilului, deoarece arterele devin mai mari odată cu creșterea și dezvoltarea. La copiii cu obezitate a fost raportată modificarea unor parametri biofizici ai aortei, care reflectă scăderea elasticității acestui vas (20). De asemenea, a fost demonstrat efectul obezității asupra proprietăților peretelui arterei pulmonare, scăderea elasticității și creșterea rigidității participând la apariția și progresia hipertensiunii pulmonare și poate fi identificată înaintea apariției semnelor clinice (21).

Disfuncția sistemului nervos autonom asociată obezității la copii reduce variabilitatea vagală a ritmului cardiac (22), ca și diminuarea sensibilității baroreceptorilor, cu rol esențial în reglarea tensiunii arteriale (TA) (23).

HTA și stadiul de pre-HTA sunt complicații frecvente și precoce la copiii cu obezitate, frecvența crescând în ultimele decade la 4%, respectiv 10% (24). HTA copilului este un predictor important pentru HTA adultului, dar este subdiagnosticată. Identificarea și tratarea tinerilor hipertensivi întâmpină dificultăți deoarece valorile TA variază de la un moment la altul în funcție de numeroși factori fiziologici și din mediul înconjurător. De aceea, determinarea TA în ambulator permite o evaluare reală și permite stratificarea riscului și estimarea prognosticului cardiovascular. HTA de halat alb, foarte frecventă în rândul copiilor (40%), este o sursă importantă de eroare diagnostică (25).

Au fost identificate trei mecanisme fiziopatologice de apariție a HTA la copiii obezi: disfuncția sistemului nervos autonom, rezistența la insulină și modificarea structurii și funcției vaselor.

Hiperactivitatea sistemului nervos autonom simpatic are drept consecință manifestări cardiovasculare, creșterea nivelului catecolaminelor plasmatice și creșterea activității sistemului nervos simpatic periferic, reflectându-se clinic prin creșterea TA și a frecvenței cardiace în repaus (26).

Rezistența la insulină a copilului obez a fost implicată în patogenia HTA, numeroase studii raportând o corelație pozitivă între insulinemie și TA de repaus (27). S-a sugerat că rezistența la insulină asociată obezității poate preveni consumul gluco-

zei indus de insulină, dar păstrând efectul asupra retenției de sodiu, ceea ce determină supraîncărcare cronică de volum și menținerea TA la valori crescute.

Alterarea structurii peretelui vascular și creșterea rigidității arteriale reprezintă o altă buclă patogenetică a HTA din obezitate. Kortelainen și colaboratorii au semnalat greutate crescută a cordului și prezența plăcilor de grăsime și depozite de calciu în peretele coronarelor la 210 necropsii efectuate la copiii obezi cu vârste cuprinse între 5-10 ani, care suferiseră moarte violentă (28).

În obezitate, *țesutul adipos* compus din adipocite mature, preadipocite, celule endoteliale și macrofage prezintă particularități. Fiziologic, adipocitele mature sunt celule cu activitate endocrină și paracrină ce secretă un mare număr de mediatori cu rol în diverse procese metabolice. Cel mai cunoscut este leptina, hormon care acționează ca reglator feedback ce suprimă senzația de foame la nivel hipotalamic. La obezi, leptina circulantă este crescută, corelat cu adipozitatea. A fost demonstrată legătura dintre leptină și HTA: leptina reglează activitatea Na, K-ATPazei, modificând schimburile renale de sodiu, activează axa renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic, pare a avea legătură cu rezistența la insulină și acționează concertat cu alte citokine proinflamatorii, inducând stres oxidativ vascular și HTA (29).

Țesutul adipos în exces este format din adipocite hipertrofiate și macrofage și devine disfuncțional, secretând adipokine proinflamatorii: interleukina-6, factorul de necroză tumorală- α , inhibitorul activatorului de plasminogen și proteina C reactivă. Adiponectina, proteină secretată din abundență de țesutul adipos, este un stimulator important al activității sintetazei oxidului nitric și conferă protecție împotriva stresului oxidativ și rezistenței la insulină. Nivelele circulante de adiponectină sunt scăzute în obezitate, producerea ei fiind suprimată de adipokinele proinflamatorii. Luată împreună, aceste fenomene modifică metabolismul glucozei și lipidelor, determinând disfuncție endotelială vasculară și accelerând procesele de ateroscleroză la nivelul peretelui vascular, crescând astfel riscul cardiometabolic (30).

Rinichiul este atât cauza, cât și victima HTA. În prezența rezistenței la insulină, dislipidemia și perturbările metabolismului glucozei, favorizante ale HTA, pot contribui la afectarea renală prin pierderea graduală a nefronilor. Modificarea structurală și funcțională a nefronilor contribuie la creșterea TA. La copiii pre-hipertensivi a fost demonstrată reducerea filtrării glomerulare, asociată cu supraîncărc-

care de volum și proteinurie, ceea ce sugerează că și valorile ușor crescute ale TA prezintă risc de afectare renală (31).

Tratamentul preHTA și HTA stadiul 1 la copiii obezi constă în modificarea stilului de viață și reducerea greutății corporale. Medicamentele hipotensive sunt recomandate doar începând cu stadiul 2 de HTA (32). Efectul benefic al scăderii în greutate pentru reducerea valorilor TA a fost demonstrat. Astfel, o meta-analiză a studiilor privind prevenția obezității și a complicațiilor ei a evidențiat eficiența măsurilor care au ca obiectiv atât dieta, cât și exercițiul fizic privind reducerea IMC și normalizarea TA (33).

Apneea de somn și obezitatea

Obezitatea și supraponderalitatea sunt factori de risc cunoscuți pentru apneea de somn, care contribuie la apariția complicațiilor cardiovasculare prin variate mecanisme fiziopatologice. Episoadele recurente de obstrucție parțială sau totală a căilor respiratorii în somn, având drept consecință hipoxie și hipercapnie, determină modificări neuromorale, stres oxidativ, răspuns inflamator și disfuncție metabolică. Astfel, activarea sistemului nervos simpatic și disfuncția endotelială determinată de răspunsul inflamator din vasele sanguine indus de eliberarea de mediatori pro-inflamatori (proteina C reactivă, endotelina-1) duc la apariția HTA. Alte mecanisme activate de apneea de somn în obezitate sunt: alterarea activității baroreflexe arteriale, perturbarea funcției renale, hiperleptinemia, rezistența la insulină, activarea sistemului renină-angiotensină și a stresului oxidativ (34). Episoadele frecvente de hipoxie induc episoade repetitive de vasoconstricție pulmonară care au drept consecință apariția hipertensiunii pulmonare (35).

Suferința cordului

Obezitatea este asociată cu creșterea nevoilor metabolice determinate de cantitatea crescută de țesut adipos; creșterea presarcinii determinată de creșterea volumului sanghin se asociază cu cea a postsarcinii determinată de rigiditatea și rezistența arterială. În consecință, apare hipertrofie excentrică și concentrică a ventriculului stâng (VS), corelat cu gradul și durata obezității și asocierea cu HTA (36). Este dovedit că dimensiunile atriului stâng (AS) și ventriculului stâng (VS), ca și masa VS la copiii obezi sunt mai mari decât la copiii cu IMC normal.

Țesutul adipos epicardic depozitat în jurul inimii între pericard și peretele exterior al miocardului este propus ca factor de risc cardiovascular (37).

Cuantificarea ecocardiografică a țesutului adipos epicardic a demonstrat corelație pozitivă cu depozitele de țesut adipos visceral. Există o cantitate mică de țesut adipos epicardic și la subiecții cu IMC normal, dar valoarea limită considerată normală nu a fost încă stabilită. Totuși, un studiu recent a propus cifra de 4,1 mm ca valoare de referință la copil (38). Dimensiunile depozitului adipos epicardic se corelează cu rezistența la insulină, boala coronariană, grosimea peretelui carotidei și rigiditatea arterială la adult. Măsurarea țesutului epicardic poate fi utilă pentru evaluarea riscului cardiovascular la copil.

Modificările macroscopice ale cordului la copilul obez sunt: greutate crescută a inimii, hipertrofie a VS, VD, ca și dilatare ventriculară. Microscopic, se observă hipertrofia miocitelor și fibroză miocardică, urmate de apoptoză și necroză a miocitelor, rarefierea capilarelor și infiltrat inflamator (39). Conceptul de lipotoxicitate în cardiomiopatia obezului are la bază descoperirea (experimentală) depozitelor adipoase intra și intercelular, determinând degradarea miocitelor, apoptoză, atrofie și disfuncție cardiacă (40). Similar, studii efectuate la om au demonstrat conținut crescut de trigliceride la nivel miocardic (41).

Prima modificare a funcției cardiace care apare în obezitate este *disfuncția diastolică*, sub forma tulburării de relaxare și/sau a complianței miocardului. Aceasta apare independent sau în asociere cu alte modificări caracteristice cardiomiopatiei din obezitate, cum ar fi hipertrofia VS. Mai mult, severitatea disfuncției diastolice este direct proporțională cu durata obezității (42). Hipertrofia VS determină, de asemenea, ischemie subendocardică, fenomen accentuat de prezența depozitului adipos epicardic care, prin dimensiunea lui, împiedică mecanica normală a cordului (43).

Treptat se instalează și disfuncție sistolică, proporțional cu severitatea obezității, demonstrată de tehnici moderne de ecocardiografie (44).

Adipozitatea viscerală în cantitate crescută este în mod independent asociată cu riscul de boală cardiovasculară. Țesutul gras este tot mai mult recunoscut ca organ metabolic activ. Când capacitatea de stocaj a țesutului adipos atinge maximum, excesul de grăsime poate fi depozitat în țesuturi ectopice, cum ar fi mușchiul scheletic, inima, vasele și rinichii, determinând un status insulino-rezistent. Acesta are ca rezultat lipoliza cu eliberare în exces de acizi grași liberi și alte peptide derivate din adipocite, cum ar fi leptina, rezistina, factorul de necroză tumorală α , adiponectin, inhibitorul activatorului de plasminogen și interleukina 6 (45).

Țesutul adipos este infiltrat cu macrofage. Majoritatea citokinelor inflamatorii eliberate de țesutul adipos provin din macrofagele care infiltrează țesutul adipos disfuncțional. Mediul citokinic creat autoîntreține recrutarea macrofagelor. Canello și colaboratorii au demonstrat îmbunătățirea statusului inflamator odată cu reducerea infiltratului macrofagic din țesutul adipos și ameliorarea sensibilității la insulină la subiecții obezi care au slăbit (46).

Efectul cardiovascular al tratamentului obezității

Ghidurile actuale recomandă modificarea stilului de viață, a dietei, reducerea activităților sedentare și program de exerciții fizice pentru prevenirea și tratarea obezității copilului. IMC este folosit ca reper al succesului tratamentului. Măsurile mai agresive, cum ar fi tratamentul medicamentos și chirurgia bariatrică, sunt rezervate adolescenților cu obezitate severă la care măsurile terapeutice convenționale au eșuat (47). Exercițiul fizic are efecte favorabile asupra IMC și a dimensiunilor adipozității pe termen scurt (10 săptămâni) și mediu (4 luni). Multe studii au demonstrat îmbunătățirea funcției cardiace și vasculare după 6 luni de măsuri dietetice și exercițiu fizic, cu ameliorarea semnificativă a disfuncției diastolice (48). La adolescenții cu obezitate morbidă, chirurgia bariatrică a îmbunătățit geometria cardiacă, s-a corectat funcția diastolică și s-a redus grăsimea epicardică; evaluarea a fost făcută după 10±3 luni postoperator (49). Huang și colab. au observat îmbunătățirea statusului moleculelor de adeziune (selectina E), a parametrilor

fibrinolizei (inhibitorul activatorului de plasminogen), a valorii trigliceridelor și a homeostaziei glucozei la pacienții care au obținut reducerea IMC după 6 luni de modificare a stilului de viață (50). Aceste îmbunătățiri au fost însoțite de ameliorarea factorilor de risc cardiometabolic, adipozității și biomarkerilor.

CONCLUZII

Obezitatea, boală programată fetal, cu debut oricând de-a lungul copilăriei sub influența unui context de factori de risc, se însoțește (proporțional cu severitatea) de afectare cardiovasculară. Obezitatea la copil și adolescent se asociază cu risc cardiovascular pe termen scurt și mediu, care include modificări hemodinamice și modificări structurale și funcționale la nivelul inimii și vaselor. Rigiditatea arterială și capacitatea de relaxare a VD se modifică fiziologic odată cu înaintarea în vârstă. Obezitatea în copilărie accelerează aceste procese fiziologice, crescând riscul de apariție a bolii cardiovasculare în perioada de adult, dar determină afectare cardiovasculară și la copil. Programele de prevenție, diagnostic și tratament a obezității la copii și adolescenți trebuie să includă identificarea precoce a disfuncției cardio-vasculare și monitorizarea ei pe măsura corectării IMC. Vârsta tânără asigură reversibilitatea efectelor secundare cardiovasculare ale obezității, cu condiția includerii precoce a bolnavului în program recuperator.