

ARTICOLE

CZU: 616-056.52-053.2:616.391:577.161.22

EVALUAREA VITAMINEI D LA COPIII CU OBEZITATE PRIMARĂ

**Diana MUNTEANU^{1,2}, Victoria HLISTUN²,
Natalia UȘURELU², Lorina VUDU¹,**

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemitanu,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

În ultimele decenii, prevalența excesului ponderal la copii a crescut constant în întreaga lume. Situația este îngrijorătoare, deoarece are impact atât asupra sănătății actuale a copilului, cât și asupra celei de viitor adult. Apariția excesului ponderal presupune interacțiuni multiple între diverși factori: genetici, sociali, comportamentali, metabolici, celulari și moleculari, în urma cărora se produc modificări în echilibrul energetic. Constituind o tulburare cronică a stării de nutriție, caracterizată prin creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos, obezitatea mai este însoțită de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic și de o serie de comorbidități. Cei 100 de copii participanți în cercetare au fost testați în vederea identificării markerilor biochimici și hormonal, a nivelului 25(OH) vitamina D, ce denotă o afectare asociată obezității. Scopul cercetării a fost aprecierea nivelului vitaminei D în corelație cu indicele masei corporale și unii parametri biochimici la copiii cu obezitate primară. La copiii cercetați s-a observat un nivel mediu crescut al hormonului paratiroidian, care se corelează cu un deficit de Ca și vitamina D. Așadar, obezitatea primară la copii se asociază cu un deficit evident de 25(OH) vitamina D.

Cuvinte-cheie: obezitate, copii, 25(OH) vitamina D

Summary

Evaluation of Vitamin D in children with primary obesity

In recent decades, the prevalence of overweight in children has steadily increased throughout the world. The situation is wor-

rying, because it has its mark on both the current child's health and the adult's future. The occurrence of overweight involves multiple interactions between genetic, social, behavioral, metabolic, cellular and molecular factors resulting in changes in the energy balance. Being a chronic nutritional disorder, characterized by increased body weight due to fat, obesity is accompanied by disruptions of obvious links of glucose, lipid and protein metabolism, and a series of comorbidities. The 100 children participating in the research tested to identify the biochemical and hormonal markers, level 25(OH) Vitamin D, which denotes an obesity related disorder. The aim of the research was to evaluate the Vitamin D level in correlation with BMI and some biochemical parameters in children with primary obesity. An elevated PTH level, correlated with a deficiency of Ca and Vitamin D, observed in the analyzed children. Therefore, primary obesity in children is associated with an apparent shortage of 25(OH) Vitamin D.

Keywords: obesity, children, 25(OH) Vitamin D

Резюме

Оценка витамина D у детей с первичным ожирением

За последние десятилетия распространенность избыточного веса у детей неуклонно возрастала во всем мире. Ситуация тревожная, потому что она влияет как на здоровье нынешнего ребенка, так и на будущее взрослого. Возникновение избыточного веса включает в себя множественные взаимодействия между генетическими, социальными, поведенческими, метаболическими, клеточными и молекулярными факторами, что приводит к изменениям энергетического баланса. Будучи хроническим нарушением питания, характеризующимся увеличением массы тела из-за жира, ожирение сопровождается нарушением явных связей метаболизма глюкозы, липидов и белков, и ряда сопутствующих заболеваний. 100 детей, участвовавших в исследовании, были протестированы для выявления биохимических и гормональных маркеров, уровня 25(OH) витамина D, который обозначает заболевание, связанное с ожирением. Целью исследования являлось определение уровня витамина D в корреляции с ИМТ и некоторыми биохимическими показателями у детей с первичным ожирением. У анализируемых детей наблюдался повышенный средний уровень ПТГ, связанный с дефицитом Ca и витамина D. Таким образом, первичное ожирение у детей связано с явной нехваткой 25(OH) витамина D.

Ключевые слова: ожирение, дети, 25(OH) витамин D

Introducere

În prezent, obezitatea este considerată cea mai frecventă patologie cronică la copii și adolescenți, afectează fiecare grupă de vârstă, devenind o problemă majoră de sănătate la nivel mondial. Reprezentând o tulburare cronică a stării de nutriție, caracterizată prin creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos, obezitatea este însoțită și de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului lipidic, proteic

și glucidic, precum și de o serie de comorbidități ca: diabetul zaharat de tip 2; riscurile cardiovasculare, hepatice și gastrointestinale; insulinorezistența; complicațiile neurologice, ortopedice, pulmonare, reproductive, hormonale și chiar oncologice.

La nivel global, creșterea prevalenței obezității printre copii și adolescenți este una din cele mai alarmante probleme de sănătate publică, având amploarea unei pandemii, conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2016, considerându-se boala secolului.

Conform consensurilor actuale, s-a adoptat definirea cazului de obezitate la copil pe baza indicelui de masă corporală (IMC = greutatea în kilograme/înălțimea în m²). În baza noii definiții a obezității din ghidul *Obezitatea pediatrică – evaluare, tratament și prevenire (Pediatric Obesity – Assessment, Treatment, and Prevention)*, realizat de Societatea Europeană de Endocrinologie, IMC tinde să definească și gradul de severitate a bolii. Astfel, un IMC a cărui valoare se situează între centilele 85 și 95 definește supraponderalul, un IMC de 95-99 definește obezitatea, un IMC peste 99 sau IMC ≥ 35 kg/m² caracterizează obezitatea severă [1].

Literatura de specialitate și studiile efectuate au semnalat o dublare a prevalenței obezității la copii în lume, în ultimii 30 de ani, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. După datele OMS, în prezent pe glob sunt 12,7 mil. copii obezi și se presupune că în 2025 numărul acestora va crește până la 70 mil. Situația este îngrijorătoare, deoarece influențează atât asupra sănătății actuale a copilului, cât și asupra celei de viitor, având în vedere faptul că, în majoritatea cazurilor, copilul supraponderal va deveni un adult cu obezitate, cu toate riscurile și complicațiile pe care aceasta le implică.

Această lucrare reprezintă o parte a unui studiu complex asupra copiilor supraponderali, având ca scop evaluarea profilului metabolic pentru facilitarea predicției evoluției patologiei. În cadrul cercetării a fost apreciat nivelul 25(OH) vitamina D la copiii cu obezitate primară. Se estimează că în întreaga lume prevalența hipovitaminozei D la copii și adolescenți variază între 29% și 100% [12].

Scopul cercetării constă în aprecierea nivelului vitaminei D în corelație cu IMC și unii parametri bi-chimici la copiii cu obezitate primară.

Material și metode

A fost realizat un studiu observațional ce a cuprins 100 de copii supraponderali, care au fost spitalizați în secția de endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost apreciați parametrii antropometrici: înălțime, greutate, circumferința abdominală (CA), circumferința șoldurilor, s-a determinat IMC (greutate/înălțime).

Pacienții au fost selectați în baza următoarelor criterii: vârsta copiilor – 6-18 ani, IMC > percentila 85%, CA > percentila 85%, copii cu obezitate primară, lipsa retardului mental, acordul de a participa în studiu. Designul studiului a inclus: prelevarea probelor de sânge pentru evaluarea metabolismului glucidic (glicemia, TTG), insulinemia, indexul HOMA-IR și profilul lipidic (colesterol, trigliceride HDL, LDL), 25(OH) vit. D, PTH.

Rezultate și discuții

Mecanismele biologice prin care vitamina D influențează controlul glicemic în obezitate implică creșterea absorbției periferice/hepatice a glucozei, atenuarea inflamației și/sau reglarea sintezei/secreției de insulină de către celulele pancreatice [13].

Deși este clasificat ca un nutriment, vitamina D este descrisă ca un prohormon/hormon. Există două forme: *vitamina D2* și *vitamina D3*. Vitamina D3 (sau colecalciferolul) este produsă ca rezultat al activării provitaminei D3 (7-dehidrocolesterol). Sursa primară de vitamină D este din sinteza pielii, deoarece există puține surse alimentare naturale. Atât vitamina D2, cât și vitamina D3 sunt hidroxilate de două ori, pentru a deveni active și capabile să se lege de receptorul vitaminei D (VDR). Prima hidroxilare are loc în ficat prin 25-hidroxilază, formând 25-hidroxivitamină D (25(OH) vit. D, cunoscut și ca *calcidiol*). Aceasta este forma principală circulantă a vitaminei D și este determinantul principal al statutului vitaminei D.

Enzima 25-hidroxivitamină D1a-hidroxilază (1 α -OH-ase) convertește 25(OH)D în forma sa activă, 1,25-dihidroxivitamină D (1,25(OH)2D), de asemenea cunoscută sub numele de *calcitriol*. Deși această enzimă este identificată clasic în tuburile proximale ale rinichiului, 1 α -OH-ase (CYP27B1) expresia genelor a fost demonstrată într-o gamă largă de țesuturi extrarenale, inclusiv sistemul imunitar, creier, pancreas și țesutul adipos [1, 2]. Activarea renală a 25(OH)D are ca rezultat creșterea nivelurilor de circulație a 1,25(OH)2D, care se leagă ulterior la VDR în țesuturile țintă. Extrarenal, 1,25(OH)2D acționează la nivel local prin legarea la VDR, prezent la nivelul celulelor. Se consideră că aceste acțiuni autocrine/paracrine sunt reglementate de citokine și sunt responsabile de efectele lui 1,25(OH)2D asupra proliferării, diferențierii și apoptozei celulelor [4].

Vitamina D și metaboliții săi sunt transportați legați de purtătorii de proteine din plasmă (DBP-vit. D-binding protein). Circa 85% din 25(OH)D circulă legată de DBP, în timp ce albumina și lipoproteinele leagă restul 15% [5].

Odată sintetizat din producția renală sau locală, 1,25(OH)2D este transportat la VDR din nucleul celu-

lelor [6]. VDR uman joacă un rol central în acțiunile biologice ale vitaminei D, deoarece reglează exprimarea numeroaselor gene într-o mare dependență de ligandul mod. 16VDR, la activarea de către 1,25(OH)D formează un heterodimer cu receptori X de retinoid (RXR). Acești heterodimeri VDR-RXR influențează prin transactivarea sau reprimarea expresiei genelor [7].

De-a lungul copilăriei, vitamina D joacă roluri importante în homeostazia țesutului osos, creștere/mineralizare. Deficitul de vitamina D în copilărie cauzează osteomalacie, ceea ce duce la retard statural și deformări scheletice [8]. Mai frecvent însă, este o prezentare insidioasă a deficitului de vitamina D, care poate împiedica copiii și adolescenții să atingă masa osoasă și înălțimea programate genetic [9].

Există dovezi că vitamina D participă la numeroase procese celulare. În afară de organele responsabile de homeostazia calciului/fosfatului, VDR sunt exprimate într-o varietate de țesuturi și celule, ca hepatocitele, miocitele, adipocitele, celulele pancreatice și câteva celule imune, toate acestea fiind asociate cu obezitatea și complicațiile sale metabolice asociate [6].

Copiii incluși în studiu: 65 de fete și 35 de băieți, cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani (vârsta medie = 12,47±2,45 ani) cu IMC > percentila 95, raportul fete: băieți fiind de 1:2, cu participarea liberă, conștientă.

La examinarea a 100 de copii obezi s-au constatat următoarele rezultate:

- IMC a constituit în medie 30,04 kg/m²;
- Valoarea 25(OH) vitamina D – 19,11 ng/mL; interval de referință: carența ≤ 20 ng/mL; nivel insuficient – 21-29 ng/mL; nivel optim – 30-55,5 ng/mL;
- PTH mediu – 67 pg/mL; interval de referință – 15-65 pg/mL; la 25 de copii nivelul PTH era crescut, care corela cu un deficit de Ca și vitamina D;
- Calciul ionic – 1,19 mmol/L; interval de referință: ≤16 ani – 1,05-1,3 mmol/L, >16 ani – 0,95-1,02 mmol/L; la 39 de copii s-au remarcat valori scăzute ale nivelului de Ca (0,9-1 mmol/L);
- Fosforul – 1,4 mmol/L; interval de referință: ≤16 ani – 1,09-2,00 mmol/L, >16 ani – 0,87-1,45 mmol/L; la 40 copii s-au înregistrat valori ridicate ale nivelului de fosfor: >1,5 mmol/L.
- Colesterolul total – 3,97 mmol/L; interval de referință copii și adolescenți (12-18 ani): optim – 4,42 mmol/L, la limita superioară (Borderline) – 4,42-5,17 mmol/L, crescut – >5,2 mmol/L;
- HDL – 1,15 mmol/L; interval de referință: normal >1,04 mmol/L, protector >1,56 mmol/L;
- LDL – 2,03 mmol/L; interval de referință copii și adolescenți (12-18 ani): optim – <2,86 mmol/L,

la limita superioară (Borderline) – 2,86-3,35 mmol/L, crescut – >3.38 mmol/L;

- Trigliceridele – 1,06 mmol/L; interval de referință: optim – <1,69 mmol/L, la limita superioară (Borderline) – 1,69-2,25 mmol/L, crescut – >2,26-5,64 mmol/L, foarte crescut – >5,65 mmol/L;
- HOMA-IR – 2,9.

Valori crescute ale presiunii arteriale ce depășesc parametrii corespunzători vârstei, analizate în conformitate cu tabelele percentilice, s-au constatat la 29% (21 băieți și 8 fete) din cei 100 de copii cercetați. În 26% cazuri, valorile tensiunii arteriale majorate se asociază cu indexul HOMA-IR crescut: ≥ 3,0

Statutul lipidic al celor 100 de copii examinați a prezentat diverse devieri. Astfel, în 27% cazuri se constată valori majorate ale colesterolului, valorile LDL >150 mg/dl, iar HDL <35 mg/dl; în 29% cazuri – valori crescute ale trigliceridelor: >150 mg/dl.

În lotul total de copii examinați, în 34% cazuri s-a determinat prezența valorilor de ALT crescute – ≥40 U/L, iar la USG s-a depistat o majorare cu 7-10% a dimensiunii ficatului, corelându-se cu un IMC crescut – ≥28 kg/m².

Concluzii

1. Obezitatea primară la copii este asociată cu un deficit evident de 25(OH) vitamina D.

2. Măsurile de scădere a greutatei corporale și de corecție a nivelului 25(OH) vit. D reprezintă metode de profilaxie a tulburărilor metabolice (dislipidemie, insulinorezistență) și a patologiei asociate obezității.

3. Stabilirea biomarkerilor metabolici la copilul supraponderal sau obez va permite stratificarea riscului, inițierea timpurie a măsurilor de profilaxie și tratament, cu elaborarea unui program de instruire nutrițională a copiilor în perioada școlară și în cea prepubertară.

Bibliografie

1. Li J., Byrne M.E., Chang E., et al. 1alpha, 25 Dihydroxy vitamin D hydroxylase in adipocytes. In: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2008, nr. 112, pp. 122–126.
2. Zehnder D., Bland R., Williams M.C., et al. Extrarenal expression of 25hydroxyvitamin D(3)1alphahydroxylase. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, nr. 86, pp. 888–894.
3. Reinehr T. Obesity and thyroid function. In: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, nr. 316, pp. 165–171.
4. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D(2), vitamin D(3), and vitamin D analogs. In: *Ann. Rev. Nutr.*, 2013, nr. 33, pp. 23–44.
5. Schwartz J.B., Lai J., Lizaola B., et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, nr. 99, pp. 1631–1637.
6. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? In: *Arch. Biochem. Biophys.*, 2012, nr. 523, pp. 123–133.

7. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. In: *Calcif. Tissue Int.*, 2013, nr. 92, pp. 77–98.
8. Holick M.F. Vitamin D. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2006, pp. 376–395.
9. Kremer R., Campbell P.P., Reinhardt T., Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, nr. 94, pp. 67–73.
10. Ross A.C. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: *Public Health Nutr.*, 2011, nr. 14, pp. 938–939.
11. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff Ferrari H.A., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, nr. 96, pp. 1911–1930.
12. Shin Y.H., Shin H.J., Lee Y.J. Vitamin D status and childhood health. In: *Korean J. Pediatr.*, 2013, nr. 56, pp. 417–423.
13. Peterson C.A., Tosh A.K., Belenchia A.M. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. In: *Ther. Adv. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, nr. 5(6), pp. 166–189.

Diana Munteanu, doctorandă,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP Institutul Mamei și Copilului,
tel.: 069734107,
e-mail: dianaantohi82@yahoo.com