



Akademija Medicinskih nauka Srpskog Lekarskog Društva

SIMPOZIJUM:

"PEDIJATRIJSKA ENDOKRINOLOGIJA U NOVOM MILENIJUMU"

ZBORNIK RADOVA

Organizator:

Prof. dr Slobodan Radmanović

*Beograd
Jun, 2002*

DEFINICIJA I NAJVAŽNIJI ETIOLOŠKI FAKTORI GOJAZNOSTI DJECE I ADOLESCENATA

Božidar M. Bojović

Klinički centar Crne Gore, Dječja klinika, Odjeljenje za endokrinologiju i bolesti metabolizma

Uvod

Prevalencija gojaznosti se dramatično povećavala tokom poslednjih nekoliko decenija, tako da je danas, gojaznost najvažnija nutritivna bolest industrijski razvijenih zemalja. Oko 15% odraslih Evropljana i 22% odraslih Amerikanaca su gojazni, tj imaju body mass index(BMI) veći od 30 kg/m². Porast prevalencije gojaznosti kod odraslih prati i sličan porast gojaznosti kod djece(1).

Gojazno dijete ima povećan rizik da oboli od povišenog krvnog pritiska, intolerancije glikoze ili insulin-nezavisnog dijabetesa, hipertrigliceridemije i hiperholesterolemije, masne jetre itd. S druge strane, brojne studije su pokazale da više od 50% gojazne djece ostaje gojazno i kada odraste. Znači da gojaznost u dječjem uzrastu predstavlja riziko faktor za povećanje morbiditeta i mortaliteta u adultnom periodu. To nameće potrebu uvođenja razradjenih programa prevencije i liječenja gojaznosti kod djece.

Definicija

Gojaznost se definiše kao stanje patološkog nakupljanja masnog tkiva u organizmu(2). Masno tkivo koje je normalan sastojak organizma i predstavlja važno potkožno tkivo, u gojaznosti, povećanom akumulacijom u jednom trenutku postaje «prekomjerno» i počinje igrati patološku ulogu. Momenat kada akumulirano masno tkivo postaje «prekomjerno» zavisi od pola, gradje tijela i drugih faktora i taj momenat je teško odrediti(3). Nemamo realnih, pouzdanih i jedinstvenih kriterijuma za utvrđivanje gojaznosti. Pošto je veoma teško da se odredi tačna količina masnog tkiva, to se za praktičnu upotrebu u procjeni gojaznosti koriste odstupanja u tjelesnoj masi izražena u percentilima, standardnim devijacijama ili kao bodi mas indeks-BMI(4,5). Evropska grupa za gojaznost u djece (ECOG) dala je 1996. godine predlog za upotrebu BMI u definiciji gojaznosti kod djece prema uzrastu(4). Kako su, uopšte, 90 i 97 percentil granične tačke u procjeni visine i težine, tako je za BMI vrijednost koja odgovara 90 percentilu definisana kao prekomjerna težina, a 97 percentilu kao gojaznost. Od strane OTF grupe WHO, prihvaćeno je 1997. godine da se BMI od 25 definiše kao kao prekomjerna težina, a 30 kao gojaznost(5).

Dodatne informacije o količini potkožnog masnog tkiva i preciznija procjena gojaznosti, mogu se dobiti mjerenjem debljine kožnih nabora, posebno nad tricepsom. Kožni nabor nad tricepsom pokazuje najviši stepen korelacije sa vrijednostima koje se dobijaju iz mjerenja gustine tijela putem vode.

Distribucija masnog tkiva kod djece u značajnoj mjeri zavisi od pola i uzrasta. Kod mlađe djece predominira potkožno, a kod adolescenata

intraabdominalno nakupljanje masnog tkiva. U pubertetu kod djevojčica se razvija gluteofemoralna, a kod dječaka abdominalna distribucija masnog tkiva.

Genetski rizik

Gojaznost nastaje kao posledica hroničnog energetskeg disbalansa. Energija potiče isključivo iz unijete hrane. Ako je unos energije veći od potrošnje, ona se pohranjuje u obliku triglicerida u masno tkivo, koje je glavni organ za deponovanje energije. U studiji Maffeisa i saradnika (6) ukupni energetski unos gojazne prepubertetske djece veći je za 24% u odnosu na normalno ishranjenu djecu.

O genetskoj predispoziciji za gojaznost postoje mnogi dokazi. Smatra se da je u pitanju poligenski tip nasljedja, mada nije isključen ni recesivni tip(14).

Odavno je poznato da djeca gojaznih roditelja imaju veći rizik da budu gojazna nego djeca roditelja koji nijesu gojazni(3,7,8). Na uticaj genetskih faktora u nastanku gojaznosti posebno ukazuje činjenica da će identični blizanci gojaznih roditelja sa više vjerovatnoće biti gojazni nego oni roditelja koji nijesu gojazni(2). Posebno, gojazna djeca uzrasta 3-9 godina, čiji su roditelji takodje, gojazni, spadaju u visokorizičnu grupu za gojaznost u adultnom dobu. Zato tu djecu treba na vrijeme prepoznati kako bi se djelovalo preventivno. Studije na usvojenoj djeci pokazuju da ona kad odrastu imaju veću sličnost u BMI i drugim karakteristikama sa njihovim pravim nego usvojenim roditeljima(8).

Geni odgovorni za gojaznost više povećavaju sklonost za dobijanje masti u osba koje su izložene posebnim riziko faktorima sredine, nego što direktno prouzrokuju gojaznost(2). U nekoliko studija različitih generacija srodnika identifikovani su hromozomi koji su udruženi sa gojaznim fenotipom(13). Dalja istraživanja usmjerena na identifikaciji pojedinih gena uključenih u razvoju gojaznosti, doprinijeće boljem sagledavanju problema, bez obzira što se radi o multifaktorijalnoj prirodi bolesti. Pojedinačni primjeri genetskih defekata koji prouzrokuju gojaznost upravo su otkriveni kod životinja i kod ljudi(15). Ovim defektima se mogu objasniti neki slučajevi gojaznosti kod djece koji nijesu vezani za pojedine sindrome.

Nešto više svijetla u etiopatogenezu gojaznosti daje otkriće leptina. Radi se o proteinu koga luči masno tkivo i koji je specifičan za ob gen. Leptin je regulator metabolizma i tjelesne mase, a djeluje preko receptora u hipotalamusu. Nivo leptina visoko korelira sa nivoom masnog tkiva u svim uzrastima. Ženske osobe imaju veći nivo leptina nego muške, a koncentracija se mijenja zavisno od unosa hrane. Tačan mehanizam regulacije, sinteze i lučenja leptina iz masnih ćelija nije poznat. Nedavno su dokazani kongenitalni nedostatak receptora za leptin(13) i anorektični peptid(CART) u čijoj regulaciji učestvuje leptin(11). Liječenje rekombinantnim humanim leptinom dovelo je do značajnog gubitka težine kod ekstremno gojazne djevojčice sa kongenitalnim deficitom leptina(9). Realno je očekivati da će buduća istraživanja na životinjama i ljudima doprinijeti ne samo boljem upoznavanju etiopatogeneze gojaznosti nego i omogućiti širu primjenu leptina u liječenju gojaznosti.

Rezultatima nekoliko najnovijih studija rasvijetljen je mehanizam preadipocitne diferencijacije u razvoju gojaznosti. Ovo se posebno odnosi na

gojaznost udruženu sa mutacijom genetskih regulatora diferencijacije adipocita (PPAR γ 2). PPAR γ 2 je nuklearni hormonski receptor koji je snažni regulatorni faktor u diferencijaciji preadipocita u adipocite(10).

Tri studije u kojima je korišćena tehnika skeniranja genoma sprovedene su nedavno u Americi (na Pima indijancima i Meksičkim amerikancima) i u Evropi kod Francuza (18,19,20). Ovim studijama identifikovane su tri genomske regije udružene sa gojaznim fenotipom. Kod Pima indijanaca identifikovani su regioni na 3 i 11 hromozomu(18); u Meksičkih Amerikanaca na 2 i 8 hromozomu(20), a kod Francuza su otkrivene tri različite regije hromozoma 2,5 i 10(19).

Opisani su i jasno definisani genetski sindromi, koji se, pored drugih abnormalnosti odlikuju gojaznošću. Kongenitalni genetski defekti udruženi sa gojaznošću su Laurence-Moon-Biedle–Bardet sindrom, ahondroplazija i neki sindromi sa nedostatkom hormona rasta. Adipozogigantizam kod neonatusa i odojčadi je simptom dijabetične fetopatije. Kongenitalni hromozomski defekti udruženi sa gojaznošću su Down sindrom, Klinefelter sindrom i Prader-Willi sindrom.

Faktori sredine

Prvi kontakt djeteta sa spoljnom sredinom ostvaruje se u uterusu. U stvari, tokom trudnoće, fetus je u snažnoj vezi sa majkom i njenim metabolizmom. Za vrijeme gestacije diferenciraju se hipotalamični centri za glad i sitost, a u trećem tromesečju dolazi do hiperplazije adipoznog tkiva. Pretjerana ili deficitarna ishrana u trudnoći može biti udružena sa gojaznošću u kasnijem životu. Pothranjenost tokom prvog i drugog tromesečja trudnoće može biti udružena sa visokom prevalencijom gojaznosti u adultnom periodu i to u uzrastu od 19 godina, dok pothranjenost tokom poslednjeg tromesečja trudnoće nije udružena sa kasnijom gojaznošću. Nasuprot tome, djeca trudnica koje imaju dijabetes mnogo češće su gojazna, nezavisno od drugih faktora, nego djeca majki koje nijesu imale dijabetes za vrijeme trudnoće. Stoga, hiperglikemija i hiperinsulinemija prisutne za vrijeme fetalnog života mogu biti riziko faktor za gojaznost u kasnijem životnom dobu.

Poslije rođenja način ishrane i dojenja može teoretski uticati i na pojavu gojaznosti u kasnijem životu. Međutim, iako je prirodna ishrana, po mnogo čemu, najbolja ishrana u prvim mjesecima života, nije dokazano da ona ima protektivni uticaj na pojavu gojaznosti u adultnom dobu(11).

Mada rana iskustva sa hranom i povezanost ukusa hrane sa ishranom mogu potencijalno uticati na prihvatanje hrane i stvaranje navika u ishrani, ipak prerano uvođenje čvrste hrane nije koreliralo sa gojaznošću kod starije djece i adolescenata(11,12). Zato je u budućnosti potrebno planirati prospekivne studije u različitim zemljama Evrope sa različitim modalitetima ishrane kako bi se dobio odgovor na ovo pitanje.

Način ishrane u porodici i navike u hranjenju igraju ulogu u sklonosti djeteta prema određenoj hrani što može dovesti do njegove gojaznosti. U stvari, gojaznost roditelja i pretjerivanje u ishrani bogatoj mastima su često udruženi sa gojaznošću njihove djece što sugerise da se porodični model gojaznosti može objasniti postojanjem određenih sklonosti i navika u porodici. Roditelji se brinu o ishrani i oni su u najvećoj mjeri odgovorni za stvaranje dobrih i loših navika u ishrani. Podsticanje djeteta, od strane roditelja, da

uzima hranu često podstiče njegovo dobijanje u težini i gojaznost. Gledanje tv sa reklamiranjem hrane i izazovne reklame sa porukama o ishrani imaju uticaj na izbor hrane od strane djeteta i porodice.

Masa masnog tkiva fluktuiru tokom sezona, a takodje, na prevalenciju gojaznosti utiču klimatski i geografski činioci. Dostupni podaci sugeriraju da je prevalencija gojaznosti kod djece na istoku i jugu Evrope veća nego na zapadu i sjeveru. Pravi razlog ovih razlika nije poznat(2).

Mada je povezanost socioekonomskih uslova života i gojaznosti djece dokazana, ipak se pouzdani zaključci o njihovom odnosu ne mogu dobiti(16).

Premda nije potvrđeno na većim longitudinalnim studijama sa preciznom tehnikom mjerenja fizičke aktivnosti, ipak nekoliko istraživanja sugeriraju da sedantalne navike koje su danas prisutne kod značajnog procenta djece mogu značajno doprinijeti gojaznosti u adultnom uzrastu. Zaista, sedantalne navike mogu pratiti gojaznost, ali isto tako mogu joj i predhoditi. Postoji više razloga, pretežno socijalnih, ali i faktora sredine i psiholoških, kojima se može objasniti zašto je sedantalni način života široko rasprostranjen među djecom. Smanjena fizička aktivnost naročito je udružena sa gledanjem televizije kada su djeca u kući, a fizička aktivnost se povećava kada su djeca van kuće. Djeca čiji su roditelji fizički aktivni, obično su mnogo aktivnija od djece čiji roditelji nijesu fizički aktivni(17).

Zaključak

Gojaznost je rezultat dejstva mnogih faktora okoline i psiholoških činilaca na genetski prediponirani supstrat. Uloga genetskih faktora i faktora sredine je najznačajnija u etiopatogenezi gojaznosti djece i adolescenata, jer oni promovišu pozitivan energetski bilans koji prouzrokuje gojaznost. Sasvim je moguće da su genetski faktori i faktori sredine(geografski, sociokulturni, nutritivni, stil života itd) različiti u različitim dijelovima svijeta. Dalja istraživanja, koja bi trebala da se planiraju u različitim sredinama i kojima bi se fokusirali genetski faktori i faktori sredine i njihov uticaj na energetski bilans kod djece i adolescenata, doprinijeće unapredjenju znanja u ovoj oblasti. Takva istraživanja su potrebna ne samo da bi se u oblasti genetike i okruženja otkrili novi faktori rizika već i da bi se unaprijedila strategija prevencije i liječenja gojaznosti u djece i adolescenata.

LITERATURA

1. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Pediatr*(2000) 159: Suppl 1; S14-S34
2. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children and adolescents: causes and consequences, treatment and prevention. *Eur J Pediatr*(2000) 159:Suppl 1 S5-S7
3. Bojović B. Epidemiologija gojaznosti djece školskog uzrasta u SR Crnoj Gori sa posebnim ispitivanjem njenog uticaja na metabolizam ugljenih hidrata. *Doktorska disertacija*(1980)3-38, Novi Sad
4. Deheeger M, Rolland-Cachera MF, Fontvielle AM(1997). Physical activity and body composition in 10 year old French children: linkage with nutritional intake. *Int J Obes relat Metab Disord* 21:372-379
5. FAO/WHO/UNU(1985). Technical report series. Energy and protein requirements. WHO:Geneva
6. Maffeis C, Schultz Y. Meal induced thermogenesis in lean and obese prepubertal children, in :Obesity in Europe 91.London:John Libbey,1991:323-326
7. Garn SM,Clark DC(1976). Trends in fatness and the origins of obesity. *Pediatrics* 57;443-456
8. Stunkard A, Sorensen TIA, Harris C et al(1986). An adoption study of human obesity. *N.Engl J Med* 314;193-198
9. Farooqi IS, Jebb S, Cook G et al(1998). Treatment of congenital leptin deficiency in man(abstract)8th International Congress on Obesity,Paris August 29-September 3.p7
10. Spiegelman BM, Flirs JS(1996) Adipogenesis:rounding out the big picture. *Cell* 87:377-389
11. Kristensen P, Vrang N, Judge ME et al(1998). Hypotalamic CART is a novel anorectic peptide regulated by leptin(Abstract)8th International Congress on Obesity,Paris August 29-September 3.p4
12. Barker DJP(1998) fetal undernutrition and obesity later in life. *Int J Obes relat Metab Disord* 22(Suppl 3):S89
13. Commuzzie AG, Allison DB(1998). The search for human obesity genes. *Science* 280:1374-1377
14. Samardžić M. Gojaznost u djetinjstvu i adolescenciji. *Acta Medica Pediatrca*(1998)2:3:765-777
15. Bultman S, Michaud E, Woychik R(1992). Molecular characterisation of the mouse agouti locus. *Cell* 71:1195-1204
16. Maffeis C, Micciolo R, Must A et al(1994). Parental and perinatal factoprs associated with childhood obesity in north –east Italy. *Int J Obes relat Metab Disord* 18:301-305
17. Montague CT, Sadaf Faarooqi I et al(1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early oncet obesity in humans. *Nature* 387;903-908
18. Norman RA, Thompson DB, Foround T et al(1997)Genomewide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians suggestive linkage at chromosome 11pq21-q22. *Am J Hum Genet* 60:166