

PEDI PRACTIC

WEBINAR DEDICAT ENCLUSIV PROFESIONISTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂȚII - EDIȚIA V

21-22 MARTIE 2024 | ORA 14:00-20:00
23 MARTIE 2024 | ORA 09:00-15:00

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:
CONF. UNIV. DR. DANA TEDORA ANTON-PĂURARIU
SUPPORT LOGISTIC:
COSTINA TURLĂA | COSTINA.TURLA@HOUSTON.RO | 0730.000.238



COMPLICAȚIILE RENALE ALE SINDROMULUI METABOLIC LA COPIL

**CONF. UNIV. DR. MAGDALENA STÂRCEA,
ASIST.UNIV.DR. ROXANA BOGOS, ASIST.UNIV.DR.
TUDOR LAZARUC, ȘEF LUCR.DR. ADRIANA MOCANU**

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE GRIGORE T. POPA
DISCIPLINA PEDIATRIE – SECȚIA NEFROLOGIE

- Obezitatea este **epidemia erei noastre**, cu o incidență care va crește cu peste 30% până în 2030. **Obezitatea infantilă** este recunoscută drept una dintre cele mai grave probleme de sănătate publică la nivel mondial [WHO, 2020]. Este definită în mod obișnuit ca o **boală cronică metabolică cu o acumulare excesivă de grăsime corporală în raport cu masa lipsită de grăsimi, atât în termeni de cantitate și distribuție în anumite puncte ale corpului** [Stasi, 2022].
- Prevalența bolii cronice de rinichi (BCR) în populația pediatrică a crescut constant, iar copiii și adolescenții cu BCR au un risc crescut de deces [Chou, 2018]. Obezitatea, diabetul zaharat (T2DM) și hipertensiunea arterială sunt puternic asociate cu dezvoltarea și progresia BRC [Gepstein, 2019]. Prin urmare, **obezitatea este recunoscută de comunitatea de nefrologie pediatrică ca o provocare semnificativă pentru sănătate** [Correia-Costa, 2019].
- Obezitatea este cunoscută a fi asociată cu o multitudine de comorbidități cardiovasculare și metabolice. La copii, mai multe studii longitudinale au arătat riscul cardiovascular care însoțește obezitatea infantilă. Mai recent, au început să devină disponibile date legate de posibilul rol al obezității în riscul de apariție a bolii renale la adulții tineri, independent de diabet [Correia-Costa, 2019].

- Stasi A, Cosola C, Caggiano G, Cimmarusti MT, Palieri R, Acquaviva PM, Rana G and Gesualdo L (2022) Obesity-Related Chronic Kidney Disease: Principal Mechanisms and New Approaches in Nutritional Management. *Front. Nutr.* 9:925619.
- World Health Organization . Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2020. Obesity and overweight, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Chou HH, Chiou YY, Chiou YH, Tain YL, Wang HH, Yu MC, et al. Mortality risks among various primary renal diseases in children and adolescents on chronic dialysis. *J Clin Med.* 2018;7:414.
- Gepstein V, Weiss R. Obesity as the main risk factor for metabolic syndrome in children. *Front Endocrinol.* 2019;10:568.
- Correia-Costa L, Azevedo A, Caldas Afonso A. Childhood obesity and impact on the kidney. *Nephron.* 2019;143:8–11.

- Obezitatea la copiii de toate vârstele a crescut în ultimele 4 decenii. La nivel global, prevalența obezității standardizată pe vârstă din 1975 până în 2016 a crescut de la 0,9% la 7,8% în rândul băieților și de la 0,7% la 5,6% în rândul fetelor [NCD Risk Factor Collaboration , 2017].
- Definiția **obezității pediatrice** bazată pe indicele de masă corporală (IMC) ridicat la copii depinde de limitele percentile specifice vârstei și sexului. La copii, supraponderalitatea este definită ca un IMC mai mare sau egal cu percentila 85 și mai mic decât percentila 95, iar obezitatea este definită ca un IMC mai mare sau egal cu percentila 95. Asociația Americană a Inimii definește obezitatea severă ca un IMC $\geq 120\%$ din percentila 95 sau un IMC absolut $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ [Yim , 2021].
- În timp ce copiii care sunt obezi la orice vârstă prezintă un risc de două ori de a deveni adulți obezi, obezitatea în timpul adolescenței conferă o creștere de 16 ori a riscului de obezitate la vârsta adultă [Doyon, 2013].

• NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in bodymass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017;390:2627–42.

• Yim HE, Yoo KH. Obesity and chronic kidney disease: prevalence, mechanism, and management. Clin Exp Pediatr. 2021 Oct;64(10):511-518.

• Doyon, A., & Schaefer, F. (2013). The prodromal phase of obesity-related chronic kidney disease: early alterations in cardiovascular and renal function in obese children and adolescents. Nephrology Dialysis Transplantation, 28(suppl_4), iv50-iv57.

World Obesity Atlas 2023

Table 1.2: Global obesity trends for children, adolescents and adults by gender 2020–2035

Children and adolescents (aged 5–19 years)*

	Boys 2020	Boys 2025	Boys 2030	Boys 2035
Number with obesity (millions)	103	140	175	208
Proportion of all boys	10%	14%	17%	20%
	Girls 2020	Girls 2025	Girls 2030	Girls 2035
Number with obesity (millions)	72	101	135	175
Proportion of all girls	8%	10%	14%	18%

* For children and adolescents, obesity is defined using the WHO classification of +2SD above median growth reference.

World Obesity Atlas 2023



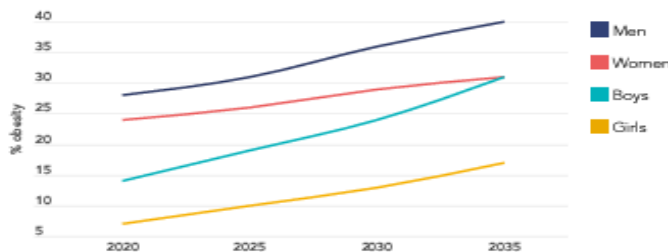
Romania

ADULTS WITH OBESITY 2035

35%

VERY HIGH

PROJECTED TRENDS IN THE PREVALENCE OF OBESITY (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$)

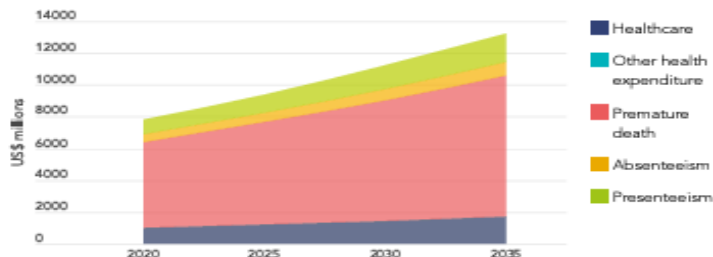


ANNUAL INCREASE IN ADULT OBESITY 2020–2035

2.1%

HIGH

PROJECTED ECONOMIC IMPACT OF OVERWEIGHT (BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$)



ANNUAL INCREASE IN CHILD OBESITY 2020–2035

5.6%

VERY HIGH

OVERWEIGHT IMPACT ON NATIONAL GDP 2035

3.6%

VERY HIGH

IMPACT OF OVERWEIGHT (BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$) 2020–2035

	Healthcare impact of BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$, US\$ million	Total economic impact of BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$, US\$ million	Estimated GDP US\$ billion	Impact of BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ on GDP
2020	977	7,817	241	3.3%
2025	1,179	9,381	289	3.2%
2030	1,431	11,216	331	3.4%
2035	1,685	13,251	370	3.6%

GLOBAL PREPAREDNESS RANKING

80/183

AVERAGE

SOURCES

Obesity data: RTI projections from NCD Risk Factor Collaboration (rights reserved). See References.

Annual increase: Compound annual growth rate 2020 to 2035.

Economic impact estimates: Summarised from RTI projections (rights reserved). See References.

Global Preparedness: A ranking of all countries for their relative preparedness to tackle obesity, from 1=best to 183=worst. See Appendix.

Sindromul cardio-renal metabolic (CKM) este definit ca o tulburare sistemică caracterizată prin interacțiuni fiziopatologice între factorii de risc metabolici, boala renală cronică și sistemul cardiovascular, ducând la disfuncție multiorganică și o rată ridicată a complicațiilor cardiovasculare.

Probabilitatea crescută a sindromului CKM și complicațiilor sale este influențată de stilul de viață.

În 1988, Gerald Reaven, un endocrinolog american, a introdus conceptul de Sindrom X, care a fost mai târziu redenumit sindrom metabolic (MetS).

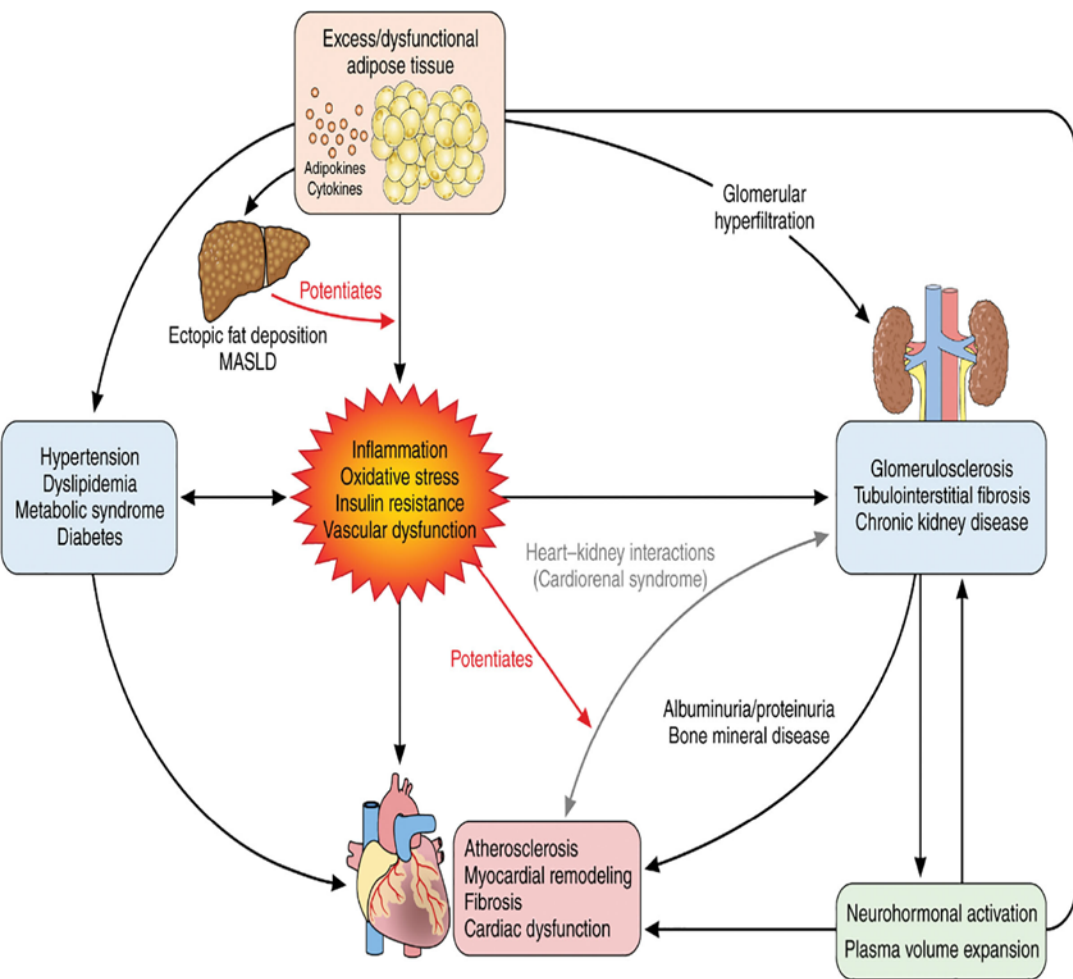
Este necesară o definiție specifică a MetS pentru copii și adolescenți. Mai multe definiții pentru MetS pediatric au fost publicate începând cu anul 2003. Cu toate acestea, în prezent nu există încă un consens internațional pentru definiție.

Definiții ale sindromului metabolic pediatric

Definiții	Adipozitate în exces	Tensiunea arterială	Lipidele din sânge	Glicemia / insulina
<i>Cook și colab.</i>	CA \geq 90 th	TAS sau TAD \geq 90 th	Trigliceride \geq 1,24 mmol/l (110 mg dl) sau HDL colesterol \geq 1,03 mmol/l ⁻¹ (40 mg dl ⁻¹)	Glicemia bazală \geq 6,11 mmol/l (110 mg dl)
<i>Viner și colab.</i>	IMC \geq 95 th	TAS \geq 95 th	Trigliceride \geq 1,69 mmol/l (150 mg dl) sau HDL colesterol $<$ 0,91 mmol/l (35 mg dl) sau colesterol total ridicat \geq 95 th	Hiperinsulinemie \geq 104,2 pmol/l (15 mU/l) sau glicemia bazală \geq 6,11 mmol/l (110 mg dl)
IDF	CA \geq 90 th	TAS \geq 17,3 kPa (130 mm Hg) sau TAD \geq 11,3 kPa (85 mm Hg)	Trigliceride \geq 1,69 mmol/l (150 mg dl) sau HDL colesterol $<$ 1,03 mmol/l (40 mg dl)	Glicemia bazală \geq 5,55 mmol/l (100 mg dl)
IDEFICS	CA \geq 90 th	TAS \geq 90 th sau TAD \geq 90 th	Trigliceride \geq 90 th sau HDL colesterol \leq 10 th	HOMA-rezistență la insulină \geq 90 sau glicemia bazala \geq 90 th ^a

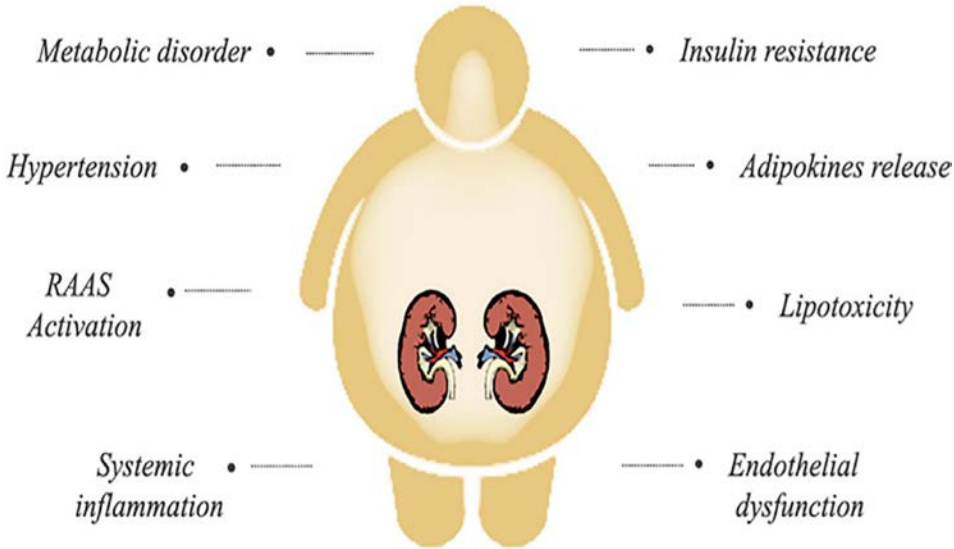
Notă: IMC - indicele de masă corporală; TAD - tensiunea arterială diastolică; HDL-C - lipoproteine de înaltă densitate; IDEFIC - identificarea și prevenirea efectelor asupra sănătății induse de dietă și stilul de viață la copii și sugari; IDF - Federația Internațională a Diabetului; TAS - tensiune arterială sistolică; CA - circumferința taliei.

^a Cel puțin una dintre ambele variabile trebuia să fie disponibilă [2].



Sindromul cardio-renal metabolic (CKM) este generat, cel mai frecvent de țesut adipos în exces, țesut adipos disfuncțional sau ambele. Procesele patologice multiple legate de țesutul adipos disfuncțional au ca rezultat **rezistența la insulină și hiperglicemie. Inflamația, stresul oxidativ, rezistența la insulină și disfuncția vasculară** sunt procese centrale care conduc la dezvoltarea factorilor de risc metabolici, la progresia bolii renale, la potențarea interacțiunilor inimă-rinichi și la dezvoltarea bolilor cardiovasculare.

OBESITY

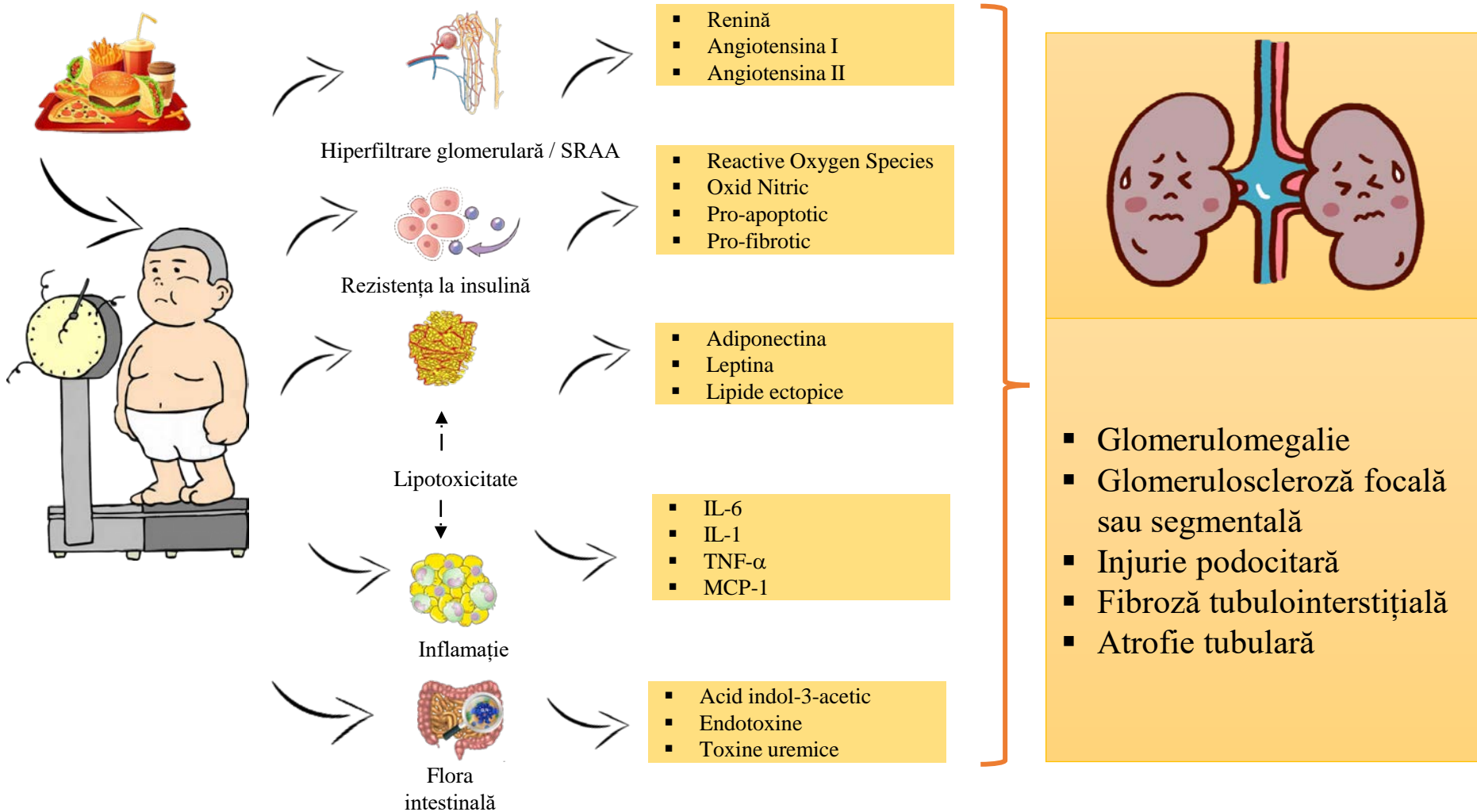


KIDNEY FAILURE

- Glomerular hyperfiltration
- Glomerulomegaly
- Podocyte dysfunction
- Fibrosis
- Tubulointerstitial damage

- **Obezitatea este o stare inflamatorie de grad scăzut** – țesutul adipos (în special visceral) este o sursă majoră de compuși proinflamatori bioactivi endocrini, în timp ce nivelurile sistemice de adipokine antiinflamatorii sunt reduse.
- Această stare proinflamatorie, împreună cu niveluri crescute de stres oxidativ și un sistem renină-angiotensină-aldosteron supraactivat stau la baza asocierii dintre obezitate și stările metabolice alterate, disfuncția vasculară, bolile cardiovasculare și, de asemenea, modificările rinichilor [Correia-Costa, 2019].

ÎNTREBARE 1



Boala renală cronică legată de obezitate a fost atribuită acumulării de grăsime intrarenale de-a lungul tubului proximal, glomerulilor, sinusului renal, în jurul capsulei renale, precum și modificărilor hemodinamice cu hiperfiltrare, albuminurie și scăderea ratei de filtrare glomerulară. Hipertensiunea arterială, dislipidemia și diabetul, consecințe ale excesului ponderal, contribuie la amplificarea disfuncției renale. Mai multe mecanisme sunt legate de progresia BRC la obez, inclusiv modificări ale hemodinamicii renale, căilor neuroumorale, adipozitatea renală, inflamația locală și sistemică, disbioza microbiotei, rezistența la insulină și procesul fibrotic.

Efectele renale ale sindromului metabolic la copil

- Producția alterată de adipokine contribuie la complicații în obezitate [Xiao, 2020]. Adipokinele sunt citokine implicate în metabolismul lipidic, inflamație, răspunsul imun, rezistența la insulină, ateroscleroza, homeostazia metabolică și migrarea și proliferarea celulelor [Farkhondeh, 2020]. Ele induc răspunsuri adaptive sau dezadaptative în celulele renale [Xiao, 2020]. Multe adipokine, inclusiv leptina, adiponectina, factorul de creștere a endoteliului vascular, angiopoietinele și rezistina, joacă un rol în acumularea matricei extracelulare, ducând la fibroză renală [Yim, 2021].
- **Leptina** este metabolizată în principal în rinichi prin legarea de receptorul endocitar multiligand megalin din tubul proximal. Induce hipertrofia glomerulară prin stimularea proliferării celulelor endoteliale și mezangiale glomerulare și afectează direct funcția rinichilor [Yim, 2021]. În plus, nivelurile de leptina sunt puternic corelate cu inflamația și rezistența la insulină, factori de risc pentru dezvoltarea BRC [Liu, 2020].
- **Adiponectina** protejează împotriva complicațiilor metabolice asociate obezității, inclusiv rezistența la insulină și acumularea de lipide. Nivelurile circulante de adiponectină corelează invers cu gradul de obezitate. Adiponectina reduce stresul oxidativ la nivel podocitar, scăzând albuminuria [Liu, 2020].

Nefrotoxicitatea lipidelor

- Acumularea crescută de trigliceride în rinichi este asociată cu proliferarea microvasculară corticală, hiperfiltrarea glomerulară, creșterea citokinelor proangiogenice și proinflamatorii și pierderea de albumină [Yim, 2021].
- Prezența FSGS secundară este legată de trigliceridele serice și de depunerea de lipide la nivel renal, dar nu și de gradul de obezitate [Gai, 2019].
- Producția crescută de specii reactive de oxigen și peroxidarea lipidelor, disfuncția mitocondrială și inflamația țesuturilor sunt mecanisme importante care stau la baza leziunilor podocitelor, celulelor epiteliale tubulare proximale și țesutului tubulointerstițial de către acizi grași liberi în exces, rezultând leziuni glomerulare și tubulare [Yim, 2021].
- Celulele tubulare proximale renale sunt cele mai vulnerabile la toxicitatea lipidelor din cauza consumului de energie mai mare, mediat exclusiv prin fosforilarea oxidativă mitocondrială [Gai, 2019].

- Glomerulopatia legată de obezitate (ORG) este o **formă secundară de glomeruloscleroză focală segmentară**, caracterizată morfologic prin **glomerulomegalie, proliferarea celulelor mezangiale și acumularea matricei**, descrisă pentru prima dată în 1975 de Cohen. Cea mai frecventă manifestare clinică a ORG este **proteinuria subnefrotică** [Yim, 2021].
- Leziunile renale legate de obezitate sunt inițiate de o **fază de hiperfiltrare**, care funcționează ca o adaptare fiziologică a rinichiului la masa corporală crescută [Correia-Costa, 2019]. Starea cronică de hiperfiltrare potențează afectarea renală progresivă, cu pierderi crescute de proteine, glomerulomegalie, remodelare celulară și cicatrizare fibrotică [Mathew, 2011].
- Un anumit grad de insuficiență renală asociată cu obezitatea începe devreme în copilărie, cu mult înainte de apariția hipertensiunii arteriale, a diabetului și a altor comorbidități asociate bolii renale cronice (BRC) [Wahba, 2008].
- Copiii cu masă nefronică redusă, mici pentru vârsta gestațională, sau prematuri [Abitbol, 2009], pe lângă faptul că au un risc crescut de a deveni obezi din cauza programării prenatale, sunt predispuși la o deteriorare renală mai rapidă, deoarece creșterea excesivă în greutate crește sarcina metabolică și hemodinamică asupra fiecărui nefron individual [Ritz, 2011].

- Cohen AH: Massive obesity and the kidney. A morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975; 81: 117–130.
- Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med*. 2017;11:340–8.
- Yim HE, Yoo KH. Obesity and chronic kidney disease: prevalence, mechanism, and management. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Oct;64(10):511-518.
- Correia-Costa, L., Azevedo, A., & Caldas Afonso, A. (2019). Childhood obesity and impact on the kidney. *Nephron*, 143(1), 8-11.
- Wahba IM, Mak RH: Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550–562.
- Abitbol CL, Chandar J, Rodríguez MM, Berho M, Secherunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G: Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1363–1370.
- Ritz E, Amann K, Koleganova N, Benz K: Prenatal programming-effects on blood pressure and renal function. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 137–144.
- Mathew AV, Okada S, Sharma K: Obesity related kidney disease. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7: 41–49.

ÎNTREBARE 2

CONCLUZII

- Obezitatea este puternic asociată cu dezvoltarea și progresia bolii cronice de rinichi.
- Alterarea hemodinamicii renale, efectele metabolice și nefrotoxicitatea lipidelor pot juca un rol cheie în dezvoltarea bolii renale legate de obezitate.
- Expunerea intrauterină la obezitatea maternă este un factor de risc important pentru dezvoltarea BCR.
- Scăderea în greutate din cauza creșterii activității fizice și a restricției calorice ar trebui să fie considerată terapia de primă linie pentru tratarea obezității la copii și adolescenți.
- Modificarea stilului de viață poate îmbunătăți mai mulți factori de risc simultan și poate reduce riscul de BCR.
- Este necesară o abordare multidisciplinară pentru a preveni obezitatea și bolile cronice asociate.