

METABOLIČKI SINDROM U DJECE I ADOLESCENATA

JASENKA ILLE*

Debljina u djece i adolescenata dovodi do čitavog niza zdravstvenih problema u dječjoj i odrasloj dobi. Metabolički sindrom, karakteriziran pretilošću visceralnog tipa, poremećenom tolerancijom glukoze, odnosno dijabetesom tipa 2, inzulinskom rezistencijom, dislipidemijom i povišenim krvnim tlakom, opisivan je do sada u odraslih, a sada se opisuje čak u oko 24-51% pretilih mladih osoba. Važno je stoga prepoznati rizične grupe za nastanak metaboličkog sindroma, da bi se na vrijeme započelo s terapijom i spriječilo nastanak komplikacija.

Deskriptori: METABOLIČKI SINDROM, PRETILOST, DJECA, ADOLESCENTI, INZULINSKA REZISTENCIJA

Prevalencija debljine u djece je u porastu širom svijeta. Uzroci epidemije debljine su brojni, među ostalim to su promjene prehrambenih navika, vrsta hrane i njezine raspoloživosti, te promjene načina života vezanog uz smanjenje potrošnje energije. Kako raste prevalencija debljine, tako i zdravstvene posljedice debljine postaju sve očitije. Debljina je povezana sa značajnim zdravstvenim problemima u pedijatrijskoj populaciji i važan je faktor rizika morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi (1).

U djece i adolescenata debljina može dovesti do pojave inzulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2, steatoze jetre, steatohepatitisa, hipertenzije, glomeruloskleroze, ubrzanog rasta i koštanog dozrijevanja, ovarijalnog hiperandrogenizma u djevojaka i ginekomastije u dječaka, holecistitisa, pankreatitisa, pseudotumora mozga. Ostale moguće komplikacije debljine su apneja u snu, ortopedske komplikacije, stres inkontinencija itd. (2, 3).

Metabolički sindrom (MS) se u odraslih definira kao skup faktora rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 (DM2) i kardiovaskularnih poremećaja. Raven i sur. prvi su ga opisali 1988. kao "sindrom X" (4). Temeljni patogenetski poremećaj u metaboličkom sindromu je inzulinska rezistencija. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), National Cholesterol Education Programs (NCEP) i Adult Treatment Panel III (ATP III) u odraslih se smatra da metabolički sindrom imaju osobe koje imaju najmanje tri od pet kriterija (4):

- povišeni krvni tlak;
- visoke koncentracije triglicerida;
- niske koncentracije HDL kolesterola;
- intoleranciju glukoze (povišene koncentracije glukoze na tašte, poremećena tolerancija glukoze, dijabetes tip 2);
- debljinu (centralnog, abdominalnog tipa).

Sve su to faktori rizika i za kardiovaskularne bolesti (KVB). Metabolički sindrom može se naći u više od 30% pretilih adolescenata. Nakon što su 2005. definirani kriteriji za odrasle, 2007. godine je International Diabetes Federation (IDF) definirao kriterije rizika za pojavu MS u djece, s namjerom da se ranim

otkrivanjem djece s rizikom za nastanak MS, procijeni rizik za nastanak DM2 i KVB (4).

U brojnim se studijama kriteriji za određivanje MS u odraslih razlikuju uglavnom u odnosu na procjenu debljine. U odrasloj populaciji je najčešće u primjeni "Body mass index" (BMI) za procjenu stupnja pretilosti, a centilne krivulje BMI u odnosu na dob i spol primjenjive su i u pedijatrijskoj populaciji. Neki autori smatraju mjerenje opsega struka boljim kriterijem procjene stupnja pretilosti, jer točnije određuje abdominalnu, odnosno visceralnu pretilost nego BMI (3, 4, 7). Standardi za opseg struka u odraslih nisu primjenjivi u pedijatrijskoj populaciji, zbog velikih varijacija u odnosu na dob, rasu i etničku pripadnost (3, 4). Neki autori za procjenu stupnja pretilosti određuju BMI z-score, pri čemu kao tešku pretilost ocjenjuju BMI z-score >2,5 a umjerenu 2,0-2,5 (2).

Patogeneza inzulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2 i steatoze jetre u pretilih

Inzulinska rezistencija je smanjena sposobnost inzulina da u uobičajenim koncentracijama omogući periferno iskorištavanje glukoze, suprimira produkciju glukoze u jetri i inhibira izlučivanje lipoproteina vrlo male gustoće (3).

*Klinički bolnički centar Zagreb-Rebro
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med.
Referentni centar za pedijatrijsku
endokrinologiju i dijabetes
Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske
Zavod za endokrinologiju i dijabetes
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb-Rebro
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: drdumic@mef.hr

Tablica 1.

IDF (International Diabetes Federation) definicija rizične grupe i metaboličkog sindroma u djece i adolescenata

Table 1

IDF (International Diabetes Federation) at-risk group and metabolic syndrome in children and adolescents

Dob (god)	Pretilost (opseg struka)	Trigliceridi	HDL-kolesterol	Krvni tlak	GUK* (mmol/l) ili poznati DM tip 2**
6 do <10	≥90%	Ne može se postaviti dijagnoza metaboličkog sindroma, potrebno je daljnje praćenje ako postoji pozitivna obiteljska anamneza na metabolički sindrom, DM tip 2, dislipidemiju, kardiovaskularne bolesti, hipertenziju ili pretilost			
10 do <16	≥90% ili donja granica za odrasle ako je niža	≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl)	<1,03 mmol/l (<40 mg/dl)	Sistola ≥130 mmHg ili diastola ≥85 mmHg	≥5,6 mmol/l (≥100 mg/dl) ili DM tip 2, (ako ≥5,6 preporuča se OGTT)
16+	Koriste se IDF kriteriji za odrasle***				

*GUK, razina glukoze u krvi; **DM tip 2, dijabetes melitus tip 2; ***IDF, International Diabetes Federation

- Normalne koncentracije inzulina na tašte: <15 uU/ml
- Granično visoke koncentracije inzulina na tašte (nakon 12-satnog gladovanja): 15-20 uU/ml
- Visoke koncentracije inzulina na tašte: >20 uU/ml (3)

DM2 je krajnji ishod metaboličke dekompenzacije koja se razvija mjesecima i godinama. U većini slučajeva bolest počinje u djetinjstvu s perifernom rezistencijom na djelovanje inzulina uz hiperinzulinemiju na tašte i povećanje broja i veličine beta stanica pankreasa (što je dokazano na animalnim modelima). Progresa od inzulinske rezistencije do poremećene koncentracije glukoze u krvi na tašte (GUK) i poremećene tolerancije glukoze, ili predijabetesa praćena je poremećajem bazalne sekrecije inzulina, gubitkom prve faze inzulinske sekrecije ovisne o glukozi i povećanjem omjera cirkulirajućeg proinzulina prema inzulinu. DM2 karakteriziran je smanjenjem količine ukupno stvorenog inzulina, relativnom ili apsolutnom hipoinzulinemijom, smanjenjem mase beta stanica pankreasa i odlaganjem amiloida u Langerhansove otočiće (1, 5).

Rizik za nastanak DM2 ovisi o genetskoj predispoziciji, razvojnim i nutritivnim faktorima i potrošnji energije. Bolest se češće javlja među Afroamerikancima i Hispanoamerikancima, dok je u bijelaca češća u onih s pozitivnom obiteljskom anamnezom na dijabetes. Prevalencija raste s nastupom puberteta zbog anti inzulinskog djelovanja hormo-

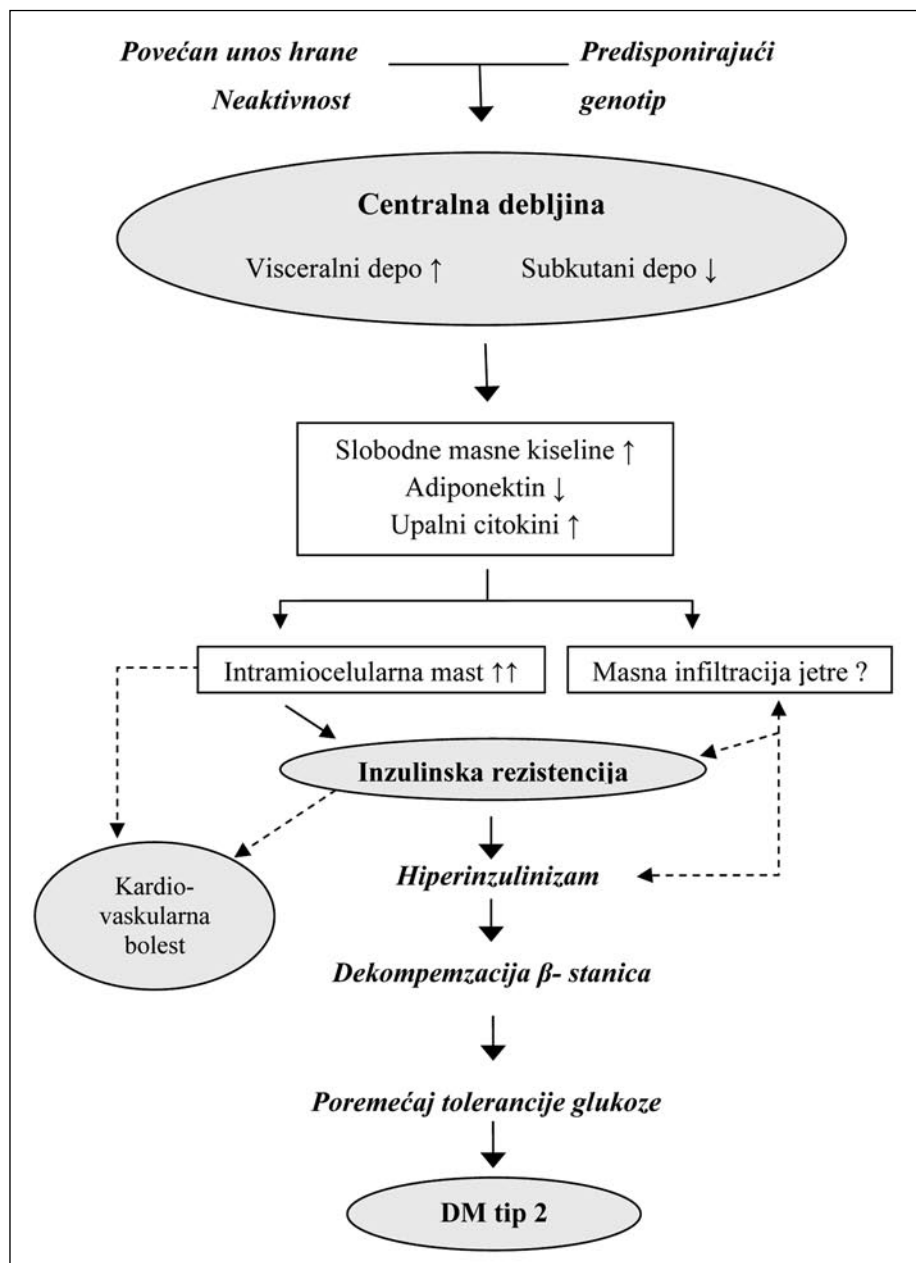
na rasta i spolnih hormona, no rizik za pojavu bolesti može se javiti već i prije rođenja; bolest je češća u djece majki dijabetičarki, te djece rođene male za gestacijsku dob, posebno u one s jače izraženim zamahom rasta u ranom djetinjstvu. Djevojčice češće obolijevaju nego dječaci i rizik za nastanak bolesti je veći u djevojaka i mladih žena s ovarijalnim hiperandrogenizmom i sindromom policističnih ovarija (PCOS), kao i u djevojčica u predpubertetu s prematurnom adrenarhe. Osjetljivost na inzulin obrnuto je proporcionalna s BMI i postotkom tjelesne masti. U SAD se poremećena tolerancija glukoze nalazi u 21-25% izrazito pretilih djece u predpubertetu i adolescenata, dok se DM2 nalazi u oko 4% njih (5, 7).

Osim jednostavne akumulacije tjelesne masti, rizik za nastanak intolerancije glukoze određuje i distribucija masti. Akumulacija visceralne i abdominalne subkutane masti povezana je s inzulinskom rezistencijom, dok osjetljivost na inzulin slabije korelira s nakupljenom femoralnom i glutealnom subkutanom masti. Akumulacija visceralne masti praćena je rezistencijom masnog tkiva na djelovanje inzulina i povećanom osjetljivošću na kateholamine. Smanjeno je prihvaćanje glukoze i triglicerida (TG) u masnom tkivu, a povećan stupanj lipolize. Klirens triglicerida je poremećen zbog smanjenog djelovanja lipoproteinske lipaze.

Na razvoj rezistencije na inzulin utječu i promjene u djelovanju adipocitnih citokina. Prekomjerno je izraženo

djelovanje tumor nekrosis faktora (TNF- α) i interleukina 6 (IL-6) u masnom tkivu pretilih, dok je sekrecija adiponektina smanjena. TNF- α inhibira prihvaćanje glukoze i slobodnih masnih kiselina (FFA, free fatty acid), te sintezu TG u masnom tkivu i kao i kateholamini inducira lipolizu i oslobađanje FFA iz masnog tkiva. Lipolitički efekt je potenciran djelovanjem IL-6 koji inhibira lipoproteinsku lipazu i odlaganje TG u masnom tkivu. IL-6 i TNF- α smanjuju djelovanje adiponektina u preadipocitima u razvoju, što dijelom objašnjava smanjeno djelovanje adiponektina u pretilih (1, 5). Koncentracije adiponektina u plazmi obrnuto su proporcionalne s BMI, opsegom struka i abdominalnom masti, i veće su u žena nego u muškaraca. Razina adiponektina korelira s osjetljivošću na inzulin u djece kao i u odraslih.

TG i FFA otpušteni iz masnog tkiva talože se u jetri, skeletnim mišićima, pankreasu i srcu. Nakupljanje je olakšano rezistencijom na leptin ili relativnim manjkom leptina koji u normalnim okolnostima stimulira oksidaciju masnih kiselina u tkivima i inhibira lipogenezu. Akumulacija TG u jetri (steatoza jetre) može uzrokovati upalu (steatohepatitis) i povećanje koncentracije serumskih transaminaza. U rijetkim slučajevima može u djece sa steatohepatitisom doći i do progresivnog oštećenja jetre i ciroze. Nakupljanje TG u jetri zaustavlja unos inzulina i pridonosi hiperinzulinemiji i smanjenoj aktivnosti inzulina.



Slika 1.

Mehanizam poremećaja vezanih uz inzulinsku rezistenciju (Prema: Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005; 19 (3): 405-19)

Figure 1

Developmental mechanism of disorders associated with insulin resistance (According to: Weiss R, Caprio S. The metabolic consequences of childhood obesity. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005, 19 (3): 405-19)

Direktno djelovanje TNF- α i IL-6 uz smanjenje koncentracije adiponektina može pojačati inzulinsku rezistenciju u jetri, što dovodi do povećanog stvaranja glukoze u jetri putem glukoneogeneze i pridonosi povišenim koncentracijama glukoze u krvi i pojačanoj sekreciji inzulina u gušterači. Povećana sinteza TG u jetri dovodi do porasta TG u plazmi i

pridonosi povećanju inzulinske rezistencije u masnom tkivu. Zamjena kolesterola u lipoproteinima vrlo male gustoće (VLDL-TG) za kolesterolske estere u lipoproteinima visoke gustoće (HDL) povećava bubrežni klirens HDL i smanjuje koncentracije HDL u krvi.

Povećane koncentracije TG, FFA i cirkulirajućih adipocitokina uz leptinsku rezistenciju utječu na djelovanje inzulina u skeletnim mišićima. Smatra se da je poremećaj djelovanja inzulina induciran intramiocelularnom akumulacijom TG i drugih lipida. Akumulacija lipida može nastati kao posljedica smanjene oksidacije masnih kiselina i/ili nasljednih poremećaja mitohondrijske oksidativne fosforilacije. Inhibicija fosforilacije remeti unos glukoze u skeletne mišiće.

Inzulinska rezistencija ne dovodi nužno do poremećene tolerancije glukoze, čak se u velikog broja pretilih inzulinske rezistentnih osoba nikad ne razvije DM2. Da bi se razvila poremećena tolerancija glukoze, treba doći do poremećaja funkcije beta stanica pankreasa i gubitka inzulinske sekrecije ovisne o glukozi. Poremećaj funkcije beta stanica pankreasa može biti nasljedan i dovesti do predispozicije za dijabetes tipa 2. Povišene koncentracije FFA, citokini i glukoza mogu potaknuti poremećaj funkcije beta stanica u predisponiranih osoba. Dugotrajno davanje lipida pretilim inzulinske rezistentnim osobama smanjuje sekreciju inzulina, iako su koncentracije inzulina u plazmi povišene zbog poremećenog klirensa inzulina.

Mehanizam kojim lipidi toksično djeluju na funkciju beta stanica (lipotoksičnost) ostaje nejasan. FFA i citokini mogu kao TNF- α i IL-6 direktno oštetiti beta stanice apoptozom. Alternativno, FFA mogu inducirati stvaranje upalnih citokina putem makrofaga u stanicama pankreasa. Citokini povećavaju produkciju nitrooksida u beta stanicama koji inhibira glukozom stimuliranu sekreciju inzulina i dovodi do apoptoze beta stanica pankreasa. Rezistencija na djelovanje leptina može pridonijeti lipotoksičnosti, jer leptin smanjuje djelovanje sinteze nitrooksida i održava ekspresiju antiapoptotičnih gena. Apoptoza beta stanica može biti posljedica i kronične izloženosti povišenim koncentracijama glukoze (glukotoksičnost). Gubitak mase i funkcije beta stanica pod utjecajem nutrienata i citokina u osoba rezistentnih na inzulin dovodi do intolerancije glukoze i konačno razvoja DM2 (1, 4, 5).

Hipertenzija, aterogeneza i kardiovaskularne bolesti u pretilosti i inzulinskoj rezistenciji

Pretilost i inzulinska rezistencija u djece stvara predispoziciju za vaskularne komplikacije u kasnijem životu. Izrazita debljina već u dobi od 9-11 godina dovodi do smanjene elastičnosti karotidnih arterija, a debljina u adolescenciji do zadebljanja intime i medije karotidnih arterija u mladim odraslim osobama (6). Značajno je da redukcija težine nakon adolescencije može smanjiti stupanj zadebljanja intime i medije karotidnih arterija u odraslih. Bogalusa studija je pokazala da prevalencija masnih tračaka i fibroznih plakova u aorti i koronarnim arterijama raste sa dobi i pozitivno korelira sa BMI z-scorom, koncentracijom triglicerida i kolesterola, te krvnim tlakom (8-10).

U patogenezi vaskularnih bolesti zajednički djeluju hormoni, faktori rasta, vazoaaktivne tvari, citokini, oksidativni radikali i adhezione molekule. Relativno povećanje koncentracije spolnih steroida može pridonijeti ubrzanju rasta i koštano-gnojnom dozrijevanju u debele djece. Povećane koncentracije inzulina i IGF-1 (insulin-like growth factor) djeluju sinergistički s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) i luteinizirajućim hormonom (LH), stimulirajući produkciju androgena iz adrenokortikalnih stanica i ovarijalnih teka stanica.

Biološka raspoloživost ovarijalnih i adrenalnih androgena je povećana zbog inzulinom suprimiranog SHBG (sex hormone binding globuline) i smanjenih SHBG koncentracija u serumu. Slobodni androgeni povećavaju pulsatilno djelovanje LH-RH i omjer LH prema FSH povećavajući produkciju androgena u teka stanicama.

Povećanje koncentracije adrenalnih androgena može potaknuti pojavu premturane adrenarhe i uzrokovati izostanak ovulacije i hirzutizam u adolescentnih djevojaka i mladih žena. Aromatizacija androstendiona u masnom tkivu povećava koncentracije estrona u plazmi uzrokujući ginekomastiju u adolescentnih dječaka (5-7, 9).

Skrining za poremećenu toleranciju glukoze i metabolički sindrom u djece i adolescenata

Otkad su utvrđeni faktori rizika na nastanak metaboličkog sindroma u djece ukazala se potreba za skriningom pretilosti djece koja imaju dva ili više faktora rizika, da bi se pokušao spriječiti razvoj komplikacija i započelo liječenje.

- Visokorizična populacija
 - pretila djeca i adolescenti (BMI z-score >95 centile) i
 - visokorizična etnička grupa i/ili
 - obiteljska anamneza DM2 ili gestacijskog dijabetesa melitusa (GDM) i/ili
 - akanatozis nigrikans i/ili
 - abdominalna (visceralna) pretilost
 - ovarijalni hiperandrogenizam
- Provođenje skrininga
 - mjerenje krvnog tlaka
 - određivanje razine GUK-a i inzulina na tašte
 - određivanje koncentracije lipida na tašte (+FFA ako je moguće)
 - OGTT (+inzulin ako je moguće)
 - HbA1c (manje koristan)

Terapija

Terapija pretilosti i njezinih komplikacija zahtijeva višestruko djelovanje koje bi trebalo dovesti do:

- smanjenja BMI i visceralne masti;
- povećanja osjetljivosti skeletnih mišića i masnog tkiva na djelovanje inzulina, smanjenja glukoneogeneze u jetri i sniženja postprandijalne koncentracije GUK-a kao i koncentracije GUK-a na tašte;
- smanjenja koncentracije cirkulirajućeg inzulina;

- smanjenja koncentracije FFA i triglicerida u serumu i normalizacije koncentracije lipida;
- sniženja krvnog tlaka;
- smanjenja djelovanja upalnih citokina;
- normaliziranja vaskularne i endotelne funkcije.

Ove je ciljeve moguće postići intenzivnom promjenom načina života koja uključuje ograničenje kalorijskog unosa i pojačanu tjelesnu aktivnost. Farmakološki pripravci i kirurške intervencije mogu pojačati efekt dijete i vježbe i smanjiti rizik od pojave komplikacija, ili njihovog recidiva. U svim je ovim aktivnostima vrlo važna podrška obitelji i socijalno okruženje (6, 12).

Zaključak

- Debljina je vodeći simptom metaboličkog sindroma u pedijatrijskoj populaciji. Prevalencija metaboličkog sindroma je znatno niža u djece i adolescenata normalne težine (1-3%) u odnosu na pretile (24-51%)
- Bez obzira na kriterije za procjenu, djeca i adolescenti s metaboličkim sindromom imaju povećani opseg struka, visceralnu pretilost, povišeni krvni tlak, rezistenciju na inzulin, hiperinzulinemiju i hipoadiponektinemiju neovisno o rasnoj pripadnosti
- U pripadnika bijele rase povišene su koncentracije IL-6 i endotelnih biomarkera
- Koncentracije inzulina na tašte i adiponektina mogu se upotrijebiti kao klinički markeri metaboličkog sindroma (12).

LITERATURA

1. Caprio S, Weiss R. The metabolic consequences of childhood obesity. Best practice and Research Clinical Endocrinol Metab 2005; 19 (3): 405-19.
2. Anemiya K, Dubashi K, Unkami T, Sugihara S, Obzeki T, Tajima N. Metabolic syndrome in youths. Pediatric Diabetes 2007; 8 (9): 48-54.

3. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. J Pediatr 2008; 152: 207-13.
4. Hassink Gibson S. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. U: A Clinical Guide to Pediatric Weight Management and Obesity. Lippincot Williams and Wilkins, 2007; 86-103.
5. Wiess R, Dzuira J, Burgert TS et al. Obesity and the Metabolic syndrome in Children and Adolescents. N Engl J Med 2004; 350: 2362-74.
6. Freemark M. Metabolic consequences of obesity and their management. U: Kronenberg ur. Williams Textbook of Endocrinology - 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007; 419-35.
7. Morrison JA, Aronson Friedman L, Wang P, Glueck Ch. Metabolic Syndrome in Childhood Predicts Adult Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus 25-30 Years Later. J Pediatr 2008; 152: 201-6.
8. Huang T, Nansel TR, Belshem AR, Morrison JA. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Pediatric Metabolic Syndrome Components in Relation to Adult Metabolic Syndrome: The Princeton LRC Follow-up Study. J Pediatr 2008; 152: 185-90.
9. SenY, Kandemir N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. Eu J Pediatr, (Epub, ahead of print), 2008.
10. Sun SS, Lang R, Huang T, Daniels S, Arslanian S. Childhood Obesity Predicts Adult Metabolic Syndrome: The Fels Longitudinal Study. J. Pediatr 2008; 152: 191-200.
11. Cook S, Alinger P, Chaoyang MS, Ford ES. Metabolic Syndrome Rates in United States Adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. J Pediatr 2008; 152: 165-70.
12. Lee SL, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of Different Definitions of Pediatric Metabolic Syndrome: Relation to Abdominal Adiposity, Insulin Resistance, Adiponectin, And inflammatory Bio markers. J Pediatr 2008; 152: 177-84.

Summary

METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

J. Ille

Obesity in children and adolescents is associated with significant health problems in the pediatric age group, and it is important early risk factor for a great deal of adult morbidity and mortality. Metabolic syndrome (visceral adiposity, impaired glucose tolerance, diabetes mellitus type 2, insulin resistance, dyslipidemia, high blood pressure), was a huge problem in obese adults, until now. In the recent reports metabolic syndrome was found in 24 to 51% of overweight youths. Therefore, it is very important to recognize children at-risk for developing metabolic syndrome, and to begin with therapy at time, in purpose to prevent late complications.

Descriptors: METABOLIC SYNDROME, OBESITY, CHILDREN, ADOLESCENTS, INSULIN RESISTANCE