

Snežana Lešović*

METABOLIČKI SINDROM KOD UČESNIKA PROGRAMA ČIGOTICA**

UVOD

Gojaznost je vodeći uzrok metaboličkog sindroma u pedijatrijskoj populaciji. Prevalencija metaboličkog sindroma u SAD kod dece i adolescenata normalne uhranjenosti je značajno niža (1–4%) u odnosu na gojazne (24–51%). Bez obzira na kriterijume za procenu, deca i adolescenti sa metaboličkim sindromom imaju visceralnu gojaznost, povećan obim struka, povišen krvni pritisak, dislipidemiju i hiperinsulinemiju. Pojava metaboličkih komplikacija i metaboličkog sindroma kod gojazne dece i adolescenata je često nedijagnostikovana.

CILJ

Utvrđiti učestalost metaboličkog sindroma kod adolescenata učesnika Programa Čigotica.

METOD RADA

Ispitivano je 504 adolescenata (256 devojčica i 248 dečaka) uzrasta od 12. do 18. godine, sa dijagnostikovanom primarnom gojaznošću hospitalizovanih u Specijalnoj bolnici za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma na Zlatiboru u periodu od avgusta 2008. do novembra 2009. godine. Kriterijum za gojaznost je indeks telesne mase (ITM) \geq 97 percentila. Pored kliničkog pregleda, merena je telesna masa, telesna visina i meren je krvni pritisak. Lipidni status i glikemija određeni su standardnim metodama posle 12 h gladovanja. Za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma korišćeni su IDF kriterijumi.

* Dr Snežana Lešović mr sc. med. pedijatar Specijalna bolnica za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma Zlatibor, e-mail: lsnez@eunet.rs.

** Rad je saopšten na „Decembarskim tiroidološkim danima”, u Specijalnoj bolnici „Čigota”. Tema stručnog sastanka bila je *Metabolički sindrom*. Ostali radovi saopšteni na ovom skupu objavljeni su u prethodnom broju Medicinskog glasnika (broj 32).

REZULTATI

Kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma ispunilo je 65 (13%) adolescenata (23 devojčice i 42 dečaka). Četiri adolescenta ima 4 faktora rizika, a 61 tri faktora rizika. Najzastupljeniji faktor rizika za metabolički sindrom je visceralna gojaznost (OS>90 percentila) prisutna kod svih ispitanika (100%). Krvni pritisak je povišen kod 61 adolescenta (12,10%). Sistolna hipertenzija je registrovana kod 52 (10,31%), a dijastolna kod 9 (1,78%) adolescenata. Triliceridi su povišeni kod 25 (4,96%) adolescenata. Snižen nivo HDL-holesterola ima 78 (15,48%) adolescenata. Intolerancija glukoze je najmanje prisutan faktor rizika, registrovana je kod 7 (1,39%) adolescenata. Dva faktora rizika za metabolički sindrom ima 140 (28%) adolescenata.

ZAKLJUČAK

Definisani faktori rizika za metabolički sindrom kod dece i adolescenata ukazuju na potrebu za skriningom gojazne dece kako bi se na vreme započelo lečenje i sprečio nastanak komplikacija gojaznosti. Program Čigotica, intenzivna promena stila života koja uključuje uravnoteženu, hipokalorijsku ishranu i pojačanu fizičku aktivnost, samo uz podršku porodice i socijalnog okruženja može dati veliki doprinos u prevenciji komplikacija gojaznosti.

UVOD

Prevalencija gojaznosti kod dece i adolescenata je u porastu širom sveta. Gojaznost postaje najznačajnije hronično oboljenje u pedijatrijskoj populaciji. Uzroci epidemije gojaznosti su novi obrasci u ishrani, „nutritivna tranzicija” (promene navika u ishrani, vrsta hrane i njene dostupnosti), promene u načinu života i smanjena energetska potrošnja. Debljina je povezana sa značajnim zdravstvenim problemima u pedijatrijskoj populaciji i važan je faktor rizika morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi (1). Gojaznost kod dece može dovesti do pojave insulinske rezistencije, dijabetesa tipa 2, steatoze jetre, hipertenzije, glomeruloskleroze, ubrzanog rasta i koštanog sazrevanja, ginekomastije kod dečaka, ovarijalnog hiperandrogenizma u devojaka, holecistitisa i pankreatitisa. Gojazna deca imaju povećan rizik za pojavu ortopedskih i respiratornih bolesti, stres inkontinencije, psiholoških problema (2,3). Podaci Bogalusa studije pokazali su da 50% gojazne dece ima najmanje jedan od faktora rizika za pojavu kardiovaskularne bolesti (hiperholesterolemija, hiperinsulinemija, hipertrigliceridemija, hipertenzija), vezanih za ranu pojavu ateroskleroze. Kardiovaskularne bolesti su prvi uzrok morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi, pa epidemija gojaznosti mladih ima ne samo zdravstveni nego i ekonomski, socijalni i demografski značaj.

Još su Raven i saradnici primetili da se najčešći faktori rizika za cerebrovaskularne bolesti i poremećeni metabolizam glukoze nalaze zajedno u istih osoba, nazivajući tu konstilaciju faktora rizika „sindromom insulinske rezistencije”, kasnije nazvanim metaboličkim sindromom. Prema kriterijumima Svetske 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 kriterijuma (4):

- povišen krvni pritisak,
- visoke koncentracije triglicerida,
- niske koncentracije HDL-holesterola,
- intoleranciju glukoze (povišene koncentracije glukoze našte, poremećenu toleranciju glukoze, dijabetes tipa 2),
- gojaznost (centralnog, abdominalnog tipa).

Nakon što su 2005. definisani kriterijumi za odrasle, 2007. godine International Diabetes Federation (IDF) je definisao faktore rizika za pojavu metaboličkog sindroma kod dece, s namerom da se sa ranim otkrivanjem dece s rizikom za nastanak metaboličkog sindroma, proceni rizik za nastanak dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih poremećaja. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 16 su: nalaz abdominalne gojaznosti definisane na osnovu obima struka (OS ≥ 90 , standardi za obim struka u odraslih nisu primenjivi u pedijatrijskoj populaciji, zbog velikih varijacija u odnosu na dob, rasnu i etničku pripadnost i dva ili više karakterističnih kliničkih, odnosno laboratorijskih nalaza:

- trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/l,
- HDL-holesterol $\leq 1,03$ mmol/l,
- Sistolni pritisak ≥ 130 ili dijastolni ≥ 85 mm Hg,
- Glikemija $\geq 5,6$ mmol/l ili tip 2 dijabetesa melitusa.

Adultni kriterijumi se mogu primeniti kod adolescenata starijih od 16 godina. Deca uzrasta od 6 do 10 godina, koja su gojazna i imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za gojaznost, dijabetes, dislipidemiju, hipertenziju, kardiovaskularnu bolest, zahtevaju redovne kontrole i uvođenje preporuka za redukciju telesne mase. Metabolički sindrom može se naći kod 4% svih adolescenata i 30% gojaznih adolescenata u SAD (7,8,9).

Insulinska rezistencija, dijabetes tipa 2 i steatoza jetre kod gojaznih

Insulinska rezistencija je smanjena sposobnost insulina da uobičajenim koncentracijama omogući periferno iskorišćavanje glukoze, suprimira produkciju glukoze u jetri i inhibiše izlučivanje lipoproteina vrlo male gustine (3).

Dijabetes melitus tipa 2 je krajnji ishod metaboličke dekompenzacije koja se razvija mesecima i godinama. Bolest počinje u detinjstvu sa perifernom rezistencijom na delovanje

insulina uz hiperinsulinemiju našte. Rizik za nastanak dijabetes melitusa tipa 2 zavisi od genetske predispozicije, razvojnih, nutritivnih faktora i energetske potrošnje. Prevalencija raste s nastupom puberteta zbog antiinsulinskog delovanja hormona rasta i polnih hormona, ali je rizik za pojavu bolesti veći u dece majki sa gestacionim dijabetesom, dece rođene male za gestacionu dob, posebno u one sa jače izraženim zamahom rasta u ranom detinjstvu (5). Osetljivost na insulin obrnuto je proporcionalna s ITM i procentom telesne masti. U SAD se poremećena tolerancija glukoze nalazi u 21–25% izrazito gojazne dece u predpubertetu i adolescenata, dok se DM2 nalazi u oko 4 % njih (6,7).

Rizik za nastanak intolerancije glukoze određuje i distribucija masti. Akumulacija visceralne i abdominalne subkutane masti povezana je sa insulinskom rezistencijom, dok osetljivost na insulin slabije korelira s nakupljenom femoralnom i glutealnom subkutanom masti. Akumulacija visceralne masti praćena je rezistencijom masnog tkiva na delovanje insulina i povećanom osetljivošću na kateholamine.

Na razvoj rezistencije na insulin utiču i promene u delovanju adipocitnih citokina. Prekomerno je izraženo delovanje tumor nekrosis faktora (TNF- α) i interleukina (IL-6) u masnom tkivu gojaznih, dok je sekrecija adiponektina smanjena. TNF- α inhibiše prihvatanje glukoze i slobodnih masnih kiselina, sintezu triglicerida u masnom tkivu i, kao i kateholamini, indukuje lipolizu i oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva. Lipoliptički efekat je potenciran delovanjem IL-6 koji inhibiše lipo-proteinsku lipazu i odlaganje triglicerida u masnom tkivu. IL-6 i TNF- α smanjuju delovanje adiponektina u preadipocitima u razvoju, što delom objašnjava smanjeno delovanje adiponektina kod gojaznih (1,5). Koncentracija adiponektina u plazmi obrnuto su proporcionalne s ITM, obimom struka i abdominalnom masti i veće su kod žena nego u muškaraca.

Trigliceridi i slobodne masne kiseline 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 stimuliše oksidaciju masnih kiselina i inhibiše lipogenezu. Akumulacija triglicerida u jetri (steatoza) može uzrokovati inflamaciju (steatohepatitis) i povećanje serumskih transaminaza.

Direktno delovanje TNF- α i IL-6 uz smanjenje koncentracije adiponektina može pojačati insulinsku rezistenciju u jetri, što dovodi do povećanog stvaranja glukoze u jetri putem glukoneogeneze i pridonosi povišenim koncentracijama glukoze u krvi i pojačanoj sekreciji insulina u pankreasu. Povećana sinteza triglicerida u jetri dovodi do porasta triglicerida u plazmi i pridonosi povećanju insulinske rezistencije u masnom tkivu. Zamena holesterola u lipoproteinima vrlo male gustine (VLDL-TG) za holesterolske estere u lipoproteinima velike gustine (HDL) povećava bubrežni klirens HDL i smanjenje koncentracije HDL u krvi.

Mehanizam kojim lipidi toksično deluju na funkciju beta ćelija (lipotoksičnost) ostaje nejasan. Slobodne masne kiseline i citokini mogu kao TNF- α i IL-6 direktno oštetiti beta ćelije apoptozom. Alternativno slobodne masne kiseline mogu indukovati stvaranje upalnih citokina putem makrofaga u ćelijama pankreasa. Citokini povećavaju

produkciju nitrooksida u beta ćelijama koji inhibira glukozom stimulisanu sekreciju insulina i dovodi do apoptoze beta ćelija pankreasa. Rezistencija na delovanje leptina može pridoneti lipotoksičnosti, jer leptin smanjuje delovanje sinteze nitrooksida i održava ekspresiju antiapoptotičnih gena. Apoptoza beta ćelija može biti posledica i hronične izloženosti povišenih koncentracija glukoze (glukotoksičnost). Gubitak mase i funkcije beta ćelija pod uticajem nutrienata i citokina u osoba rezistentnih na insulin dovodi do intolerancije glukoze i razvoja DM2 (1,4,5).

Insulinska rezistencija i ostale komplikacije gojaznosti

Gojaznost i insulinska rezistencija u dece stvara predispoziciju za vaskularne komplikacije u kasnijem životu. Izrazita gojaznost već u uzrastu od 9. do 11. godine dovodi do smanjenja elastičnosti karotidnih arterija, a gojaznost u adolescenciji do zadebljanja intime i medije karotidnih arterija u mladih odraslih osoba (10).

Smanjena osetljivost na insulin doprinosi visokom krvnom pritisku u dece. Neke studije pripisuju samoj gojaznosti, a u drugim insulinska rezistencija predstavlja predskazatelj povišenog krvnog pritiska nezavisno od ITM. Delovanje na simpatički nervni sistem i na reapsorpciju natrijuma posredstvom insulina glavni su mehanizmi koji predstavljaju moguću vezu između IR i povišenog krvnog pritiska. IR je povezana sa razvojem sindroma policističnih ovarija (PCOS) u gojaznih devojaka, koji karakterišu anovulatorni poremećaji i hiperandrogenemija (11).

U patogenezi vaskularnih bolesti zajednički deluju hormoni, faktori rasta, vazoaktivne materije, citokini, oksidativni radikali i adhezioni molekuli. Relativno povećanje koncentracije polnih steroida može dovesti do ubrzanog rasta i koštanog sazrevanja gojazne dece. Povećane koncentracije insulina i IGF-1 s adrenokortikotropnim (ACTH) i lutenizirajućim hormonom (LH) stimulišu produkciju androgena iz adrenokortikalnih ćelija i ovarijalnih teka ćelija (12).

Biološka raspoloživost ovarijalnih i adrenalnih androgena je povećana zbog insulinom suprimiranog SHVG (sex hormone binding globuline) i smanjenih <SHBG koncentracija u serumu. Slobodni androgeni povećavaju pulsativno delovanje LH-RH i odnos LH prema FSH i povećavaju produkciju androgena u teka ćelijama (13).

Povećana koncentracija adrenalnih androgena može uzrokovati pojavu premturane adrenerhe i uzrokovati izostanak ovulacije i hirsutizam u adolescentnih devojaka i mladih žena. Aromatizacija androstendiona u masnom tkivu povećava koncentracije estrona u plazmi uzrokujući ginekomastiju u adolescentnih dečaka. IR je mogući faktor rizika za razvoj respiratornih problema, kao što je astma u izrazito gojazne dece i adolescenata. Deca s astmom imaju veću insulinsku rezistenciju od onih bez respiratornih problema. Smatra se da je inflamacija povezana s insulinskom rezistencijom mogući posrednik u ovoj vezi (14).

CILJ RADA

Utvrđiti učestalost metaboličkog sindroma kod adolescenata učesnika Programa Čigotica.

METOD RADA

Ispitivano je 504 gojazne dece (248 dečaka i 256 devojčica) prosečnog uzrasta 12,7 godina (12–18), kod kojih je dijagnostikovana primarna gojaznost. Svi ispitanici su hospitalizovani u Centru za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju gojaznosti kod dece i adolescenata u Specijalnoj bolnici „Čigota” na Zlatiboru u periodu od avgusta 2008. do novembra 2009. godine. Kriterijum za gojaznost je ITM veći od 97 percentila. Pored kliničkog pregleda, merena je telesna masa (Tanita vaga za određivanje telesne kompozicije metodom impedance), telesna visina (stadiometar opseg do 2 m, preciznost 0,1 cm). Krvni pritisak je meren u sedećem i ležećem položaju na desnoj ruci. Nivo triglicerida ukupnog, HDL-h i LDL-h, kao i glikemija, rađeni su posle 12 h gladovanja. Za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma korišćeni su IDF kriterijumi.

Metabolički sindrom kod učesnika Programa Čigotica

Epidemija gojaznosti u dece i adolescenata ima dramatičan trend godišnjeg porasta prevalencije (u Evropskim zemljama do 30%). Prema podacima UNICEF-a, u Srbiji iznosi 19% kod dece uzrasta do 5 godina, a smatra se da ima oko 100 000 prekomerno uhranjene i gojazne dece u uzrastu od 12–18 godina. Gojaznost je povezana sa brojnim i značajnim zdravstvenim problemima već u detinjstvu. Oko 60–85% gojazne dece školskog uzrasta ostaju gojazna u odraslom dobu. Alarmantno širenje epidemije gojaznosti kod dece i adolescenata, kao i odsustvo proverenih i efikasnih mera i programa prevencije gojaznosti, opravdavaju formiranje Centra za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju gojaznosti kod dece i adolescenata i Programa Čigotica u Specijalnoj bolnici „Čigota” na Zlatiboru.

Učesnici Programa Čigotica su gojazna deca i adolescenti uzrasta od 12 do 18 godina. Multidisciplinarnе mere i aktivnosti Programa Čigotica ukazuju na značaj uravnotežene hipokalorijske ishrane, planirane, organizovane fizičke aktivnosti, edukativnih predavanja i psihološke potpore u redukciji telesne mase u lečenju gojaznosti i prevenciji komplikacija gojaznosti. Učešće u Programu Čigotica u trajanju od 21 dan pruža adolescentima mogućnost izbora između zdravog i nezdravog načina života – šansu da odbace pogrešan, a prihvate pravilan i zdrav način ishrane i fizičke aktivnosti.

Ispitano je 504 gojazne dece (248 dečaka i 256 devojčica) prosečnog uzrasta 12,7 godina (12–18), kod kojih je dijagnostikovana primarna gojaznost. Kriterijume za dijagnozu metaboličkog sindroma ispunilo je 65 (13%) adolescenata (23 devojčice i 42 dečaka). Četiri adolescenta ima 4 faktora rizika, a 61 tri faktora rizika za metabolički sindrom. Najzastupljeniji faktor rizika za metabolički sindrom je visceralna gojaznost (OS>90 percentila) prisutna kod svih 504 ispitanika (100%). Krvni pritisak je povišen kod 61 adolescenta (12,10%). Sistolna hipertenzija je registrovana kod 52 (10,31%), a dijastolna kod 9 (1,78%) adolescenata. Trigliceridi su povišeni kod 25 (4,96%) adolescenata. Snižen nivo HDL-holesterola ima 78 (15,48%) adolescenata. Intolerancija glukoze je najmanje prisutan faktor rizika, registrovana je kod 7 (1,39%) adolescenata. Dva faktora rizika za metabolički sindrom ima 140 (28%) adolescenata.

ZAKLJUČAK

Porast broja gojazne dece i adolescenata je zabrinjavajući. Problem dečje gojaznosti nije do sada potpuno sagledan. U velikog broja gojazne dece rano se javljaju metaboličke komplikacije kao što su poremećena tolerancija glukoze, dislipidemija, hipertenzija, masna infiltracija jetre i inflamatorne promene blažeg stepena. Prevalencija metaboličkog sindroma kod gojaznih adolescenata učesnika Programa Čigotica je 13%, a 140 (28%) ima dve komponente metaboličkog sindroma. Ovi pacijenti imaju veliki rizik za kardiovaskularnu bolest i dijabetes tipa 2 u odraslom dobu. Nadamo se da će timski rad i rezultati Programa Čigotica, praćenje staturoponderalnog razvoja i ITM dece i adolescenata dati značajan doprinos u lečenju gojaznosti i prevenciji komplikacija gojaznosti.

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, Duhashi K, Unkam T, Sugihara S, Obzeki T, Tajina N. Metabolic syndrome in youth. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(9) 48–54.
3. Maffei 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. Freemark M. Metabolic consequences of obesity and their management. U: *Kronenberg ur. Williams Textbook of Endocrinology – 11th ed.* Philadelphia: Saunders Elsevier 2007; 419–35.
6. Klein S, Romijn JA. Obesity. U: *Kronenberg ur. Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Saunders, Philadelphia, 2008; 1563–80.

7. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel CW, ET AL. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents, *N Engl J Med* 2004; 350: 2362–74.
8. Vener RM, Segal TY, Lichtarovitz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90:10–4.
9. Lee SL, Bacha F, Gungor N, Arslani 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.
10. Bokor S, Frelut ML, Vania A, Hadjiathanasiou CG, Anastasakou M, Malecka-Tendera E, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3 Suppl 2: 3–8.
11. Freemark M. Metabolic consequences of obesity and their management. U: Kronenberg ur. *Williams Textbook of Endocrinology – 11th ed.* Philadelphia : Saunders Elsevier 2007; 419–35.
12. 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.
13. Cail AM, Bonadonna RC, Tromberta M, Weiss R, Caprio S. Metabolic abnormalities Underlying the Different Prediabetic Phenotypes in Obese Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1765–73.
14. Hang 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.