

Çocukluk çağında metabolik sendrom

Şükrü Hatun¹, Filiz Çizmecioğlu²

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Pediyatri Uzmanı

SUMMARY: Hatun Ş, Çizmecioğlu F. (Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey.) Metabolic syndrome in childhood. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 257-265.

Even though metabolic syndrome (MS) is a more common problem in adults rather than children, it is also seen as an important problem in adolescence and childhood. Increasing prevalence of MS in childhood is parallel to the high prevalence of obesity in children. Insulin resistance is an essential underlying cause of MS and a considerable number of these patients have been threatened in terms of type 2 diabetes. Although diagnostic criteria of MS developed for adults are used for research about MS in childhood, there has recently been an effort to develop diagnostic criteria specific for children. In terms of preventive health care, children who have a family history of type 2 diabetes and/or MS, central obesity and acanthosis nigricans in their physical examination should be closely followed. If they have insulin resistance and high risk of type 2 diabetes they should be given early medical treatment. We suggest continuing education programs about evaluation of childhood obesity for pediatricians and general practitioners.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, childhood.

ÖZET Metabolik sendrom daha çok erişkinlerin sorunu olarak bilinirken son yıllarda çocukluk, özellikle de adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuklarda da metabolik sendrom sıklığındaki artışa obezite sıklığındaki artışa paraleldir. Metabolik sendromun temelinde insülin direnci vardır ve bu vakaların önemli bir bölümünden tip 2 diyabet gelişmektedir. Çocukluk çağındaki metabolik sendrom araştırmalarında erişkinler için geliştirilmiş tanı kriterleri kullanılmakla birlikte, son yıllarda çocuklara özgü kriterlerin geliştirilmesi için de çaba harcanmaktadır. Koruyucu hekimlik bakımından ailesinde tip 2 diyabet ve/veya metabolik sendrom yükü olan, fizik muayenede santral obezite, akantozis nigrikans gibi insülin direnci bulguları olan çocukların daha yakından izlenmesi; tip 2 diyabet bakımından riskli olan ve insülin direnci olan vakalarda erken tedavi başlanması gereklidir. Bu amaçlar doğrultusunda çocuk hekimleri ve genel pratisyenler için çocukluk çağı obesitesinin değerlendirilmesi konusunda sürekli eğitim toplantıları yapılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, çocukluk çağı.

Obesite ve obesiteyle ilişkili sorunlar günümüzde en önemli halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Dünya Diyabet Federasyonu (IDF) ve Uluslararası Obesite Çalışma Birliği (IASO) tarafından yakın zamanda yayımlanan ortak dokümana göre Dünyada bir milyar erişkin fazla kilolu, bunların 300 milyonu obesdir ve 1.7 milyar kişi tip 2 diyabet gibi fazla kiloyla ilişkili kronik hastalık

riski altındadır¹. Aynı doküman obesitenin tip 2 diyabet için temel risk faktörü olduğuna ve vücut ağırlığındaki 1 kg artışın diyabet sıklığını %5 arttırdığına dikkat çekmektedir. Benzer eğilim çocukluk çağı için de geçerlidir ve dünya genelinde okul çağındaki çocukların %10'unun fazla kilolu olduğu bildirilmektedir; bir çok ülkede çocukluk çağı obesitesinde 1990'lardan sonra dramatik artış dikkati çekmekte ve

gelişmiş ülkelerde çocukların her yıl %1'i fazla kilolu gruba eklenmektedir². Çocukluk çağı obesitesindeki bu artışa paralel olarak tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hipertansiyon gibi daha çok erişkinlerde görülen kronik hastalıklar çocukluk çağında da önemli bir sorun haline gelmektedir. Bu süreç en tipik olarak ABD'de gözlenmekte ve bu ülkede son on yılda çocukluk çağı tip 2 vakalarında 6-10 kat artış olduğu; Kızılderililer, Zenciler ve Meksika kökenli nüfusun yoğun olduğu bölgelerde Çocuk Diyabet Üniteleri'ne başvuran vakaların %8-45'ini tip 2 diyabet oluşturduğu bildirilmektedir³.

Obesite ile tip 2 diyabetin arasındaki ilişkide anahtar mekanizma insülin direncidir ve erişkinlerde yapılan çalışmalar uzun süredir dikkatleri bir tür tip 2 diyabet öncülü kabul edilebilecek metabolik sendrom veya "insülin direnci sendromu" üzerine çekmeye çalışmaktadır^{4,5}. Günümüzde kullanıldığı içerikle metabolik sendrom ilk kez Reaven⁴ tarafından 1988 erişkinlerde insülin direnci ile lipid bozuklukların, kan basıncı yüksekliği, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kalp hastalıkları riskindeki artış arasındaki ilişkiye dikkat çekmek üzere tanımlanmıştır. İlk tanımlandığında metabolik sendromun bileşenleri olarak santral obesite, hiperinsülinizm, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ile koroner hastalıkları ve sereb-

rovasküler hastalıklara yatkınlık sayılmıştır⁴. Sonraki yıllarda "sendrom X", "insülin direnci sendromu", "metabolik kardiyovasküler sendrom", "dismetabolik sendrom" ve "Reaven sendromu" gibi değişik isimlerle anılan bu sendromun tanı kriterleri ABD National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yakın zamanda belirlenmiştir^{6,7}. Obesite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi benzer ölçütlere, fakat farklı eşik değerlere dayanan her iki sınıflama Tablo I'de, yalnızca NCEP ölçütleri ise Tablo II'de görülmektedir. Son epidemiyolojik çalışmalar, ABD'de yaşayan erişkinlerin (>20 yaş) %24'ünde metabolik sendrom olduğunu, bazı etnik gruplarda bu oranın %50'yi bulduğunu göstermektedir⁸. Benzer çalışmalarda metabolik sendromun tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ve insülin direncinin tip 2 diyabetli, tip 2 diyabetli olmayan ve toplam nüfus dikkate alındığında Amerika'daki yıllık kardiyovasküler hastalıkların sırasıyla %46.8, %6.2 ve %12.5'inden sorumlu olduğu gösterilmiştir^{9,10}.

İnsülin direnci, obesite ve metabolik sendrom

İnsülin direnci, normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının, hepatik

Tablo I. NCEP ve WHO önerilerine göre metabolik sendrom ölçütleri

	NCEP*	WHO**
Kan basıncı		
Hipertansiyon (diyastolik \geq 85 mmHg, sistolik \geq 130 mmHg)	X	X
Santral obesite		
Obesite (BMI \geq %95)	X	
Bel çevresi \geq 102 cm (E), 88 cm (K)	X	X
Dislipidemi		
HDL \leq 40 mg/dL (E), 50 mg/dL (K)	X	
HDL \leq 35 mg/dL (E), 39 mg/dL (K)	X	
Trigliserid \geq 150 mg/dL	X	X
İnsülinle ilgili parametre		
Açlık glukoz \geq 110 mg/dL veya Bilinen diyabet	X	X
Hiperinsülinemi***	X	

NCEP National Cholesterol Education Program, E erkek, K Kız

* NCEP'e göre metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir

** WHO'ya göre metabolik sendrom tanısı için bozuk açlık glukozu, bilinen diyabetli veya hiperinsülinizme ek olarak diğer üç parametreden ikisi gereklidir

*** Hiperinsülinizm tanısı için açlık insülin düzeyinin diyabetli olmayan kişilerin insülin düzeylerinin üst dördte bir kısmında olması kabul edilmektedir.

Tablo II. “National Cholesterol Education Program” (Adult Treatment Panel [ATP] III) ölçütlerine göre metabolik sendrom tanısı*

	Tanımlayıcı düzey
Abdominal obesite (bel çevresi)	
Erkek	>102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid	≥ 150 mg/dl
HDL	
Erkek	< 40 mg/dl
Kadın	< 50 mg/dl
Kan basıncı	≥ 130/85 mm Hg
Açlık serum glukozu	≥ 110 mg/dl

* Metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir.

glukoz yapımının bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır. Erişkinlerdeki çalışmalar metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin insülin direnci olduğunu ve insülin direnci derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir^{4,5}. Bir başka deyişle obesiteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendrom vakalarında obesiteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu vakalarda obesitenin insülin direncine bağlı olması daha muhtemel görünmektedir. Yağ dokusu, özellikle de visseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir¹¹. Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda “nuclear magnetic resonance” (NMR) ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obes adolesanlarda kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile oral glukoz tolerans testi'nde (OGTT) ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır¹². Son yıllarda ise metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarında C-reaktif protein ve TNF α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obesitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır^{13,14}. Yine yakın zamanda yayımlanan çalışmalarda yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom vakalarında belirgin olarak düşük olduğuna dikkat çekilmektedir^{15,16}. Bir

başka deyişle endokrin bir doku gibi işlev gören yağ dokusu hem yağ hücrelerinde hem de diğer dokulardaki insülin duyarlılığının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

Doku spesifik insülin reseptörlerinin yok edilebildiği fare çalışmalarından elde edilen veriler ise, tip 2 diyabet oluşumu sürecinde kas, yağ ve karaciğer gibi klasik dokuların yanı sıra beta hücresi ve nöronal dokudaki insülin reseptörlerindeki direncin birleşik etkisi olduğunu göstermektedir¹⁷. Bu araştırmalara göre örneğin yalnızca kas dokusundaki insülin reseptörlerinin yok edildiği farelerde glukoz intoleransı olmazken, yağ dokusunda belirgin artış olduğu görülmektedir. Bu veriler başlangıçta yağ dokusu dışındaki dokulardaki insülin direnci olduğunu, bu nedenle karbonhidrat metabolizmasının enerji depolama yönüne döndüğünü, nöronal hücrelerdeki insülin direnci (dolayısıyla insülin etkisindeki azalma) sonucu artan iştahın da etkisiyle obesitenin meydana geldiğini; artan yağ dokusu bu kez “lipotoksositeye” yol açarak tip 2 diyabete doğru ilerleyen bir kısır döngüye neden olduğunu göstermektedir.

Metabolik sendrom, daha doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında santral obesite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, ateroskleroz (VLDL ve trigliserid yüksekliği+HDL düşüklüğü), erken ateroskleroz, uzun boyluluk, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir¹⁴.

İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesi

Obes ve obes olmayan kişilerde insülin duyarlılığı en iyi “öglisemik hiperinsülinemik klemp” tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu teknikte iki aşamada (8 ve 40 mIU/m²/dakika) insülin infüze edilirken kan şekeri sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır. Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glukoz ve insülin değerlerine veya OGTT sırasında ölçülen insülin değerlerine göre insülin duyarlılığı değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin direnci (IR) indeksi sıklıkla kullanılmakta; bu yöntemlerin öglisemik/hiperglisemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir^{18,19}. İnsülin sensitivite indeksi, açlık kan şekeri (AKŞ)’nin (mg/dl) açlık insülin düzeyine (mIU/ml) bölünmesi ile hesaplanmakta ve bu oranın 6’nın üzerinde olması beklenmektedir. HOMA IR ise AKŞ (nmol/L) x Açlık insülin (mIU/ml) / 22.5 formülüyle hesaplanmakta ve oranın 2-2.5’un üzerinde olması insülin direncini lehine yorumlanmaktadır. OGTT sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ml üzerinde, zirve insülin düzeyinin >150 mIU/ml veya 120. dakikadaki insülin düzeyinin >75 mIU/ml olması hiperinsülinizmi, dolayısıyla insülin direncini göstermektedir¹⁴. İnsülin duyarlılığının değerlendirilmesinde bir başka yöntem, “Minimal model frequent sampled intravenous glucose tolerance test” olarak bilinmekte, bu yöntemle erken beta hücre kompanzasyonunun göstergesi olan ilk dönem insülin salgılanması değerlendirilebilmektedir¹⁴.

Çocukluk çağında metabolik sendrom araştırmaları

Çocukluk çağında tip 2 vakalarının artmasıyla birlikte dikkatler çocukluk çağında obesiteyle ilişkili metabolik sorunlara çevrilmiş ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada glukoz intoleransı sıklığı belirgin obes çocuklarda (4-10 yaş) %25, adolesanlarda ise %21 bulunmuştur²⁰. Aynı çalışmada glukoz intoleransı ile insülin direnci arasında obesiteden bağımsız güçlü bir ilişki olduğuna dikkat çekilmiştir. Avrupalı obes adolesanlarda (İtalyanlar) glukoz intoleransı sıklığı daha düşük (%4.5) bulunmasına karşın insülin direnci ile ikinci saatteki kan şekeri düzeyi arasındaki korelasyona dikkat

çekilmiştir²¹. İspanyol çocuklarda (4-18 yaş) glukoz intoleransı sıklığı %7.4, HOMA IR ile değerlendirilen (>4 insülin direnci kabul edilmiş) insülin direnci sıklığı %35.8 bulunmuştur²².

Arslianian ve arkadaşlarının²³ çocukluk çağında sendrom X’in varlığına ilişkin ilk yazılarından bugüne kadar çocukluk çağında metabolik sendrom sorununa dikkat çeken yayınlar belirgin şekilde artmış ve çocukluk çağı için tanı kriterlerinin geliştirilmesi için çabalar yoğunlaşmıştır²⁴. Aşağıda bu araştırmaların temel sonuçları özetlenmiştir.

Metabolik sendrom sıklığı

Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da genel sıklık %3-4 civarında olup erişkinlere göre düşüktür. ABD’deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı %23.7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur²⁶. Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma “Bogalusa Hearth Study” kapsamında yapılmış, bu çalışmada BMI (body mass index), hipertansiyon, trigliserid/HDL ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75. percentilin üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur²⁷. Finli çocuk ve gençlerdeki kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen geniş kapsamlı bir araştırmada metabolik sendrom sıklığı %4 bulunmuştur²⁸. ABD’de 1988-1994 dönemini kapsayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması’nda 2430 adolesandan elde edilen veriler ATP III ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve metabolik sendrom sıklığı %4.2 (erkeklerde %6.1, kızlarda %2.1) bulunmuştur²⁹. Aynı araştırmada obes adolesanlarda (BMI > 95. percentil) metabolik sendrom sıklığı %28.7, fazla kilolularda (BMI 85-95. percentil arası) ise %6.8 bulunmuştur. Yakın zamanda Meksika kökenli tip 2 diyabet bakımından aile öyküsü pozitif obes adolesanlarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom sıklığı %30 bulunmuş ve insülin duyarlılığı azaldıkça metabolik sendrom bileşenlerinin arttığı saptanmıştır³⁰. Macaristan’daki obes çocuklarda dört bileşen dikkate alındığında metabolik sendrom sıklığı %8.9 bulunmuş, obes olmayanların ise %80’inde metabolik sendrom bileşenlerinden hiçbirine rastlanmamıştır³¹. Çok yakın zamanda

yayımlanan bir çalışmada obes adolesanlarda metabolik sendrom sıklığının tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATPIII' e göre %19.5 iken, WHO kriterlerine göre %38.9 olduğu bildirilmiştir³². Bu çalışma daha sonra tartışılacağı üzere çocukluk çağında hiperinsülinizm yerine açlık glukozu kriter alındığında metabolik sendrom sıklığının düşük bulunduğunu göstermektedir.

Çocukluk çağında insülin direnci pubertal döneme özgü değildir. Yakın zamanda Yunanistan'da yapılan bir çalışmada obes prepubertal çocukların %54'ünde hiper-insülinizm saptanmış, diğer bir çalışmada prepubertal dönemdeki metabolik sendrom vakalarında belirgin leptin direnci olduğu gösterilmiştir^{33,34}.

Metabolik sendrom patogenezi ve klinik özellikler

Erişkin dönemde olduğu gibi çocukluk çağında da metabolik sendrom patogenezinde en çok obesite ve insülin direnci üzerinde durulmaktadır. Obesite derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada orta derecede obes (BMI z skor 2-2.5) adolesanlarda %38.7, şiddetli obeslerde (BMI z skor > 2.5) %49.7 oranında metabolik sendrom saptanmıştır³⁵. Aynı çalışmada obesite derecesi arttıkça C-reaktif protein düzeyinde artma, adiponektin düzeyinde azalma saptanmıştır. C-reaktif protein, kardiyovasküler morbidite ile ilişkili enflamasyon göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada visseral yağ depolanması ile BMI arasında yüksek korelasyon olması göz önüne alınarak bel çevresi yerine BMI z skorunun > 2.0 olması metabolik sendrom kriteri olarak alınmıştır. Yine bozuk açlık glukozu yerine 120. dakikadaki kan glukozuna göre değerlendirme yapılmış ve çocukluk çağında bozuk açlık glukozunun seyrek olduğu belirtilmiştir. Metabolik sendrom sıklığı obesite derecesi ile artmakta ve şiddetli obeslerde %50'ye kadar ulaşmaktadır. BMI'de her 0.5 puanlık artış metabolik sendrom sıklığını 1.55 kat artırmaktadır. Etnik köken ve obesite derecesine göre düzeltme yapıldığında insülin direnci arttıkça metabolik sendrom sıklığında belirgin artış olduğu belirlenmiştir. Finli gençlerdeki kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen prospektif çalışmada başlangıç insülin düzeyleri yüksek olanlarda daha sonra metabolik sendrom geliştiği gösterilmiştir²⁸. "Bogalusa Heart Study" verileri

ise BMI'nın insülin düzeyinden bağımsız olarak metabolik sendrom gelişimini önlediğini desteklemektedir³⁶.

Obesite ile metabolik sendrom arasındaki bu yakın ilişki kabul edilse bile obes çocukların bir kısmında niçin metabolik sendrom gelişmediği sorusu cevapsız kalmaktadır. Çocukluk çağında metabolik sendrom epidemiyolojisi ile ilgili en geniş çalışma olan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III) obes çocukların %70'inde metabolik sendrom saptanmamıştır. Yakın zamanda bu soruyu aydınlatmak üzere planlanan bir çalışmada obesite etkisi düzeltilerek yapılan analizlerde metabolik sendrom olan adolesanlarda insülin duyarlılığının %62 daha düşük olduğu gösterilmiştir³⁰.

Bu veriler metabolik sendromun obesitenin basit bir sonucu olmadığını, daha çok bağımsız bir bileşen olarak insülin direnci olduğunda ortaya çıkan bir patolojik durum olduğunu göstermektedir. Metabolik sendromlu vakaların izlemi bu sorunun zaman içinde ilerleme gösterdiğini ve kısa sürede sekiz hastada tip 2 diyabet geliştiğini göstermektedir³⁵. Bu nedenle dünyada çocukluk çağında tip 2 diyabet sıklığındaki artış buzdağının tepesi olarak kabul edilmeli, dikkatler kronik düşük dereceli enflamasyon gibi kardiyovasküler hastalık epidemisine neden olabilecek metabolik sendrom bileşenlerine çevrilmelidir.

Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri büyük ölçüde erişkinlere benzerdir ve Tablo III'de gösterilmiştir¹⁴.

Tanı kriterleri

Çocukluk çağında metabolik sendrom araştırmalarının artması ile birlikte çocukluk çağında metabolik sendrom tanımlanması, metabolik sendrom tanımı için kullanılacak komponentler ve kullanılacak kriterler için eşik değerler konularında tartışmalar sürmektedir²⁵. Erişkinlerdeki ve çocuklardaki çalışmalar metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi kronik hastalıkların önlenmesi için çocukluk çağında da metabolik sendrom tanımına ihtiyaç olduğunu, böylece metabolik sendromla birlikte olan obesite vakalarına daha doğru yaklaşılabilceğini desteklemektedir. Şimdiye kadar yayımlanan çocukluk çağı araştırmalarında ATP III ve WHO kriterleri kombine edilerek kullanılmakta ve

Tablo III. Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri

Ailede diyabet, obesite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve/veya inme öyküsü
Annede gestasyonel diyabet öyküsü
Düşük doğum ağırlığı (çoğunlukla); doğum ağırlığı fazlalığı (daha seyrek)
Astım/alerjik rinit
Prematür pubarş
Kırmızı (yeni) ve beyaz (eski) stria
Adrenarşla birlikte obesite gelişmesi veya obesitenin ilerlemesi
İstirahatta azalmış enerji harcaması
İstirahatta yağ karbonhidrat oksidasyon hızında düşüklük
Akantozis nigrikans
Uzun boy/psödoakromegali
Adolesanla birlikte hirsutizm/polikistik over sendromu gelişimi
Adipomastia/jinekomasti
Akut pankreatit
Erken arteriyoskleroz
Hipertansiyon/glomerülonefrit
Tip 2 diyabet

ölçümlere ait eşik değerler için araştırmacılar kendi gruplarından elde ettikleri değerleri kullanmaktadır. ATP III açlık kan şekerinin > 110 mg/dl olmasını tanı kriterleri içinde sayarken, WHO hiperinsülinizmi yeterli kabul etmektedir. Çocukluk çağı araştırmalarında bozuk açlık glukozu (>110 mg/dL) çok düşük oranda bulunurken, bozuk glukoz toleransı (OGTT sırasında ikincil saatteki kan şekerinin ≥ 140 mg/dl olması) daha yüksek oranda bulunmakta veya açlık glukozu normal olan vakalarda hiperinsülinizm saptanmaktadır^{20,29,30,37}. Bu durumda çocukluk çağında metabolik sendrom komponenteleri arasında ya WHO önerisi olan hiperinsülinizmin olması ya da bozuk açlık kan şekeri kriteri olarak Amerikan Diyabet Birliği'nin yeni önerilerindeki gibi açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 100 mg/dL değeri kabul edilmesi önerilmektedir²⁵. Benzer sorun BMI ve bel çevresinin kriter olarak kullanımı konusunda da vardır ve genel olarak bel çevresinin kriter olarak alınması, bununla birlikte BMI ≥ 95 . persentil olan vakalarda bel çevresi ölçülmesi önerilmektedir²⁵.

Tanı kriterleri ile ilgili bir diğer sorun risk faktörlerinin değerlendirilmesinde hangi eşik değerlerin kullanılacağıdır ve şimdiye kadar yayımlanan araştırmalarda genellikle çalışma grubunun eşik değeri kullanılmıştır. ATP III kriterleri çocukluk çağında adapte edilirken özellikle trigliserid, HDL ve bel çevresi eşik değerlerinin erişkinlerden büyük farklılık göstereceği unutulmamalıdır. Bu tartışmalar temelinde ve ABD yaşayan çocuklardan elde

edilen normal değerler bilgileri (NHANES III, Task Force High Blood Pressure gibi) kullanılarak Cruz ve Goran²⁵ tarafından Tablo IV'deki öneriler yapılmıştır.

Ülkemizde durum

Ülkemizde çocukluk çağında tip 2 diyabet sıklığında artma gözlenmemekle birlikte, son yıllarda özellikle obes adolesanlarda glukoz intoleransı sıklığına dikkat çeken araştırmalar yayınlanmaktadır. Marmara Pediatrik Endokrin Grubu olarak çok merkezli olarak yaptığımız bir çalışmada yaşları 10-18 arasındaki 105 çocuğun %14.2'sinde prediyabet (bozuk açlık glukozu ve/veya OGTT'de ikinci saat glukoz düzeyi 140-200 mg/dl) saptanmıştır³⁸. Aynı çalışmada bozuk glukoz toleransı gösteren çocuk sayısı aile öyküsü pozitif olan ve obes olan grupta (%25.5) daha yüksek bulunmuştur. Çalışma kapsamına alınan bütün çocuk ve adolesanların sadece açlık kan şekeri değerine bakıldığında altı kişide bozukluk saptanırken, OGTT'nin 120. dakika ölçümleri göz önünde alındığında ise 12 kişide glukoz intoleransı saptanmıştır. Çocukların insülin duyarlılıkları HOMA IR ile değerlendirilmiş ve glukoz toleransı bozuk olan grubun oranları belirgin yüksek bulunmuştur (4.17'ye karşın 11.52). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi > 95. persentil ve yaş ortalaması 10.9 yıl olan 93 çocuğun %10.8'inde glukoz intoleransı saptanmış ve normal glukoz toleransı gösteren çocukların ise %74.7'sinde hiperinsülinizm gösterilmiştir³⁹.

Tablo IV. Çocuklarda ve adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerleri için öneriler²⁵

Risk faktörü	Yaş (yıl)	Erkek	Kadın
Yüksek glukoz			
Açlık	–	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
OGTT 2. saat	–	≥ 140 mg/dl	≥ 140 mg/dl
Sistolik kan basıncı (mmHg)	8	112	111
	12	119	119
	15	125	124
	17	133	125
	Erişkin	≥ 130	≥ 130
Diastolik kan basıncı (mmHg)	8	73	71
	12	77	76
	15	79	80
	17	83	81
	Erişkin	≥ 85	≥ 85
Trigliserid (mg/dl)	12-19	135	170
	16-19	165	168
	NCEP	≥ 150	≥ 150
HDL kolesterol (mg/dl)	6-8	37	37
	9-11	39	38
	12-15	35	36
	16-19	33	37
	NCEP	≤ 35	≤ 35
Bel çevresi (cm)	8	70.9	70.4
	12	84.5	81.9
	15	94.4	89.8
	17	101	97
	Erişkin	≥ 102	≥ 88

NCEP National Cholesterol Education Program.

Ülkemizde çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bizim yaşları 2 -18 yıl arasında değişen (81 kız, 49 erkek) 131 obes vakada WHO kriterlerine göre yaptığımız değerlendirmede metabolik sendrom prevalansı obes çocuk ve adolesanlar arasında %20 bulundu⁴⁰. Yaş, BMI, kan basıncı, dislipidemi (LDL/HDL) ve insülin direnç indekslerinin ortalamaları metabolik sendromlulara diğer obes çocuklara göre anlamlı olarak farklı idi Yaş ve BMI'nin 1 birim artması, glu⁰/ins⁰ (sıfırıncı dakika glukoz/sıfırıncı dakika insülin oranı) oranının 1 birim düşmesi metabolik sendrom riskini artırmaktaydı. Metabolik sendrom riski keratosis pilaris saptanan kızlarda altı kat, akantozis nigrikans izlenenlerde ise sekiz kat fazla bulundu.

Tedavi ve izlem

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da metabolik sendrom, insülin direncinin hiper-

insülinizm ile kompanse edildiği, puberte gibi bu kompanzasyonun başarısız hale geldiği dönemlerde tip 2 diyabete dönüşebilen önemli bir metabolik sorun olarak kabul edilmelidir. "Pima Indians" erişkinlerin uzun dönemli izlemine dayanan bir çalışmada normal glukoz toleransa sahip 48 kişiden 17'sinin beş yıl içinde bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabete dönüştüğü, bu sürecin insülin duyarlılığında azalmadan çok insülin salgılanmasındaki azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir⁴¹. Metabolik sendromlu çocuklarda da kısa süre içinde tip 2 diyabet geliştiğinin gösterilmesi bu vakaların tedavi ve izleminin koruyucu hekimlik bakımından da önemli olduğunu göstermektedir³⁵.

Metabolik sendrom tedavisinde genel yaklaşım olarak temel patofizyolojik mekanizma olan insülin direncinin düzeltilmesi önerilmektedir²⁵. Bu amaçla öncelikle günde 30-40 dakika egzersiz yapılması, lifli besinlerin tüketiminin

arttırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri başlanmalıdır. Çocuklardaki tip 2 diyabet tedavisinde kullanılması onaylanan metformin, yüksek riskli çocuklar olmak üzere metabolik sendromlu hastalarında tedavisinde bir seçenek olarak kabul edilmektedir¹⁴. Metabolik sendrom ve polikistik over sendromlu adolesan ve gençlerde günde 850 mg metforminin 8 ay-1 yıl süreyle kullanımının insülin duyarlılığında belirgin düzelme sağlamanın yanı sıra trigliserid ve androjen düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir⁴². Bunların dışında thiazolidinedione gibi insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar lipid düşürücü ilaçlar, PPAR γ (peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma) agonistleri de tedavi seçenekleri arasındadır.

Sonuçlar ve öneriler

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da obezite sıklığındaki artışa paralel olarak metabolik sendrom gibi tip 2 diyabet öncesi klinik tabloların sıklığı da artmaktadır. Bu nedenle çocuk veya çocuk endokrinolojisi polikliniklerine başvuran başta adolesanlar olmak üzere obes çocukların kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom kriterleri bakımından incelenmesi önem kazanmaktadır. Ailesinde tip 2 diyabet ve/veya metabolik sendrom yükü olan, fizik muayenede santral obezite, akantozis nigrikans gibi insülin direnci bulguları olan çocukların daha yakından izlenmesi, tip 2 diyabet bakımından riskli olan ve insülin direnci olan vakalarda erken tedavi başlanması gereklidir. Bu amaçlar doğrultusunda çocuk hekimleri ve genel pratisyenler için çocukluk çağı obesitesinin değerlendirilmesi konusunda sürekli eğitim toplantıları yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Diabetes and Obesity: Time to Act. International Diabetes Federation, 2004.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004; 5 (Suppl): 4-85.
3. American Diabetes Association Consensus Statement. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 11-19.
4. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
5. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88: 837-846.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
8. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 737-739.
9. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 262: 2893-2899.
10. Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Cardiol* 2002; 40: 937-943.
11. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171-176.
12. Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51: 1022-1027.
13. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2697-2703.
14. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2526-2539.
15. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 349-353.
16. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res* 2002; 10: 1104-1110.
17. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
19. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 295-301.
20. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-810.

21. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003; 26: 118-124.
22. Tresaco B, Bueno G, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003; 59: 217-223.
23. Arslanian S, Suprasongsin C. Insulin sensitivity, lipids, and body composition in childhood: is "syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1058-1062.
24. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Current Opinion in Lipidology* 2003; 14: 555-559.
25. Cruz ML, Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Report* 2004; 4: 53-62.
26. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
27. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000; 49: 1042-1048.
28. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia* 1995; 38: 1042-1050.
29. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.
30. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 108-113.
31. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 91-94.
32. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 445-451.
33. Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 555-560.
34. Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 13-18.
35. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
36. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51: 204-209.
37. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, et al. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 207-212.
38. Babaoğlu K, Hatun S, Arslanoğlu I, et al. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults having type 2 diabetes. *European Society of Pediatric Endocrinology*, September 18-21, 2003, Ljubljana, Slovenia.
39. Adiyaman P, Ocal G, Berberoğlu M, Aycan Z, Evliyaoğlu O, Çetinkaya E. Hyperinsulinism and dyslipidemia in glucose tolerant and intolerant obese children. 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Madrid, 25-28 September 2002.
40. Çizmeciöğlu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27-30 Eylül 2004, Malatya. Kongre Kitapçığı, s. 307.
41. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104: 787-794.
42. Vogiatzi M, New M, Maclaren N. Adrenal suppressibility by dexamethasone in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) determined by degree of insulin resistance. Program of the 85th Annual Meeting of the Endocrine Society, Philadelphia, PA, 2003, p 351 (Abstract P2-187).