

Çocukluk Çağında Metabolik Sendrom

Metabolic Syndrome in Childhood

Mahmut Çivilibal

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Fazla kilolu olma ve obezite, çocuk ve ergenlerde son yıllarda önemli bir halk sağlığı sorunu olmuştur. Erişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da metabolik sendrom sıklığındaki artış obezite sıklığındaki artışa paraleldir. Çocukluk çağındaki metabolik sendrom araştırmalarında erişkinler için geliştirilmiş tanı ölçütleri kullanılmakla birlikte, son yıllarda çocuklara özgü ölçütlerin geliştirilmesi için de çaba harcanmaktadır. İnsülin direnci hem çocuklarda hem de erişkinlerde metabolik sendrom gelişimi için ortak temel metabolik bozukluktur. Bu derleme çocukluk çağında metabolik sendromun patofizyolojisini, tanımını, kliniğini, tanı ölçütlerini ve tedavisini özetlemektedir. (*Haseki Tıp Bülteni 2011; 49: 5-8*)

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, çocukluk çağı

Abstract

Overweight and obesity in children and adolescents have become a major public health problem in recent years. As in adults, the prevalence of metabolic syndrome in childhood increases in parallel with the high prevalence of obesity in children. Although the diagnostic criteria for metabolic syndrome developed for adults are used for research on metabolic syndrome in childhood, there has been a recent effort to establish diagnostic criteria specific for children. Insulin resistance is the principal metabolic abnormality that is common to the development of the metabolic syndrome in both children and adults. This review summarizes the pathophysiology, definition, clinical course, diagnostic criteria and treatment of metabolic syndrome in childhood. (*The Medical Bulletin of Haseki 2011; 49: 5-8*)

Key Words: Metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, childhood

Giriş

Klinik çalışmalarda bu hastalığın çocukluk çağındaki sıklığı, metabolik sendrom tanımında farklı ölçütlerin kullanılması nedeniyle net olmamakla birlikte, yaklaşık %3-4 oranında bildirilmiştir ve bu oran erişkinlerdekine oranla oldukça düşüktür. "Bogalusa Heart Study", çocuklarda metabolik sendrom ile ilgili yapılan ilk çalışmadır (6). Bu çalışmada vücut kitle indeksi (VKI), kan basıncı, trigliserid/HDL ve açlık kan insülin düzeyleri, kendi gruplarına göre 75. percentilin üzerinde olan çocuklar metabolik sendrom olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda metabolik sendrom sıklığının beyaz ırktaki çocuklarda %4, siyahi ırkta ise %3 oranında olduğu bildirilmiştir (6).

Ülkemizde çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çizmecioğlu ve ark. (7) ait bir çalışmada, yaşları 2-18 yıl arasında olan toplam 130 obez çocuk (81 kız, 49 erkek) Dünya Sağlık Örgü-

tü (WHO) ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve obez olan çocuklarda ve ergenlerde metabolik sendrom prevalansının yaklaşık %20 oranında olduğu belirtilmiştir (7).

Klinik

Çocuklarda metabolik sendromun klinik özellikleri, birçok yönüyle erişkinlere benzemekle beraber, çocukluk çağına özgül bazı ek bulgular da içerir. Metabolik sendromlu çocukların klinik belirti ve bulguları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tanı ölçütleri

Metabolik sendrom tanı ölçütleri Amerika Birleşik Devletleri "National Cholesterol Education Program (NCEP) - Adult Treatment Panel (ATP) III" ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanmıştır (3,4). Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi benzer ölçütlere, fakat

farklı eşik değerlere dayanan iki sınıflama Tablo 2’de sunulmuştur. NCEP’a göre metabolik sendrom tanısı için beş ölçütten üçü gereklidir. WHO’a göre metabolik sendrom tanısı için bozulmuş açlık glukozu, bilinen diyabetli olmak veya hiperinsülinizme ek olarak tablodaki diğer üç ölçütten ikisi gereklidir.

Çocuklarda metabolik sendrom tanımı için kullanılacak ölçütler ve bunlarla ilgili eşik değerler halen net değildir. Şimdiye kadar yayımlanan çocuk araştırmalarında NCEP-ATP III ve WHO kriterleri kombine edilerek kullanılmış ve ölçümlere ait eşik değerler için araştırmacılar kendi gruplarından elde ettikleri değerleri temel almışlardır.

Tanı ölçütleri bakımından çocuklar için tam bir uzlaşma olmamakla birlikte çocuk ve ergenler için bazı tanı ölçütleri tanımlanmıştır (Tablo 3) (8). Tanı için anormal glukoz dengesine ek olarak 3 ölçütten 2 tanesinin bulunması gerekir.

1. Obezite

Obezite, metabolik sendromun en önemli klinik bulgularındandır. Obezitenin, tip 2 diyabet için temel risk faktörü olduğu ve vücut ağırlığındaki 1 kg artışın diyabet sıklığını %5 artırdığı bildirilmiştir (5). Obez çocukların 1/3’ü, obez ergenlerin ise %80’i erişkin yaşa ulaştıklarında da obez kalmaktadırlar. Erişkin yaşlarda görülen obezite vakalarının %30 kadarında başlangıcın çocukluk çağlarına dayandığı bilinmektedir (5).

Ülkemizde obezitenin sıklığı ile ilgili çalışmalar çok sınırlı sayıda olmakla birlikte, Türkiye Obezite Derneği’nin 1998-2002 yılları arasında yaptığı bir araştırmaya göre, Türkiye nüfusunun %22.3’ünün obez olduğu tespit edilmiştir. Büyük kentlerimizde okul çağındaki çocuklarda ve ergenlerde şişmanlığın %10-15 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir (9).

Obezitenin en sık nedeni alınan enerji ile tüketilen enerji arasındaki dengesizliktir. Alınan enerjinin fazlası yağ olarak depolanır. Altta yatan bir patoloji olmaksızın enerji fazlalığı ile ortaya çıkan obezite “ekzojen obezite” (basit obezite) olarak adlandırılır. Bu tip obezite, çocuk ve ergenlerde görülen obezitenin yaklaşık %95’ini oluşturur. Enerji

Tablo 1. Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri

Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve/veya inme öyküsü
Annede gestasyonel diyabet öyküsü
Düşük veya yüksek doğum ağırlığı
Astım, allerjik rinit, tip 2 diyabet
Prematür pubarş, hipertansiyon
Eski veya yeni strialar, erken ateroskleroz
Adrenarşla beraber obezitenin gelişmesi veya ilerlemesi
İstirahatte azalmış enerji harcanması
İstirahatte yağ ve karbonhidrat oksidasyon hızında düşüklük
Akantozis nigrikans, akut pankreatit
Adrenarşla birlikte hirsutizm veya polikistik over sendromu gelişmesi
Jinekoma

alımı fazla olmasa bile, endokrin, genetik veya diğer nedenlere bağlı olarak oluşan obeziteye ise “endojen obezite” (sekonder obezite) denir (10). Obezite, genetik faktörler ile çevresel faktörlerin, enerji metabolizması ve yağ dokusu üzerindeki etkilerinin bir bileşkesidir. Genetik yatkınlığı olan bir bireyde devam eden çok yönlü çevresel faktörler şişmanlığın oluşumunu kolaylaştırır.

Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun ucuz, güvenilir, kolay tekrarlanabilir olması gerekmektedir. Bu amaçla yapılan değerlendirmelerde antropometrik ölçümler ve bu ölçümlerden türetilmiş bazı obezite indeksleri kullanılır. Rölatif ağırlık, VKI (vücut kitle indeksi), bel/kalça oranı, deri kıvrım kalınlığı en çok kullanılan, kolay ve ucuz antropometrik ölçümlerdir (9).

Rölatif ağırlık; hastanın ölçülen ağırlığının (kg) ideal ağırlığa (boya uyan 50. persentil ağırlığı) bölünüp 100 ile çarpılması ile elde edilir. Bu değer %110-119 arasında olması fazla kilolu (overweight), %120-140 arasında olması obezite, %140’ın üzerinde olması morbid obezite olarak kabul edilmektedir (9).

VKI; ölçülen ağırlığın (kg), boyun karesine (m²) oranıdır. Vücut yağının en güvenilir göstergesi olduğu kabul edilmektedir (2). VKI, çocuklarda yaşa ve cinsine göre değişkenlik gösterdiğinden VKI persentil çizelgeleri oluşturulmuştur. Bu çizelgelerde 85 ile 95 persentiller arası fazla kilolu, 95. persentil ve üzeri ise obez olarak kabul edilir (9,11).

Bel/kalça oranı; yağ dağılımının belirlenmesi için kullanılan ölçütlerdendir. Ölçüm yapılırken belin en ince olan kısmı ile kalçanın en geniş olan kısmı belirlenmelidir (9,11). Erişkinlerde cinsiyete göre belirlenmiş standart değerler söz konusudur. Çocuklarda henüz yaş ve cinsiyete göre bel/kalça oranı normalleri konusunda uzlaşmaya varılamamıştır.

Deri kıvrım kalınlığı ölçümü; obezitede yağın büyük kısmı deri altında toplandığından iyi bir tanı ölçütüdür (9). Öl-

Tablo 2. NCEP-ATP III ve WHO’ya göre metabolik sendrom tanı ölçütleri

	NCEP	WHO
Kan basıncı		
Hipertansiyon (sistolik \geq 130 mmHg; diyastolik \geq 85 mmHg)	X	X
Santral obezite		
Obezite (VKI \geq 95)		X
Bel çevresi \geq 102 cm ♂ 88 cm ♀	X	X
Dislipidemi		
HDL \leq 40 mg/dL ♂, 50 mg/dL ♀	X	
HDL \leq 35 mg/dL ♂, 39 mg/dL ♀	X	
Trigliserid \geq 150 mg/dL	X	X
İnsülinle ilgili parametre		
Açlık kan glukozu \geq 110 mg/dL veya bilinen diyabet	X	X
Hiperinsülinemi	X	

NCEP: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

çüm kaliper denilen özel aletlerle yapılır. En sık kullanılanlar "Harpender" ve "Lange" kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps, biceps, supskapular ve suprailak bölgelerden ölçüm yapılabilir. Ölçümler yaş ve cinsiyete göre geliştirilmiş tablolardan değerlendirilir. Ölçülen değer 85. persentilin üzerinde fazla kilolu, 95. persentilin üzerinde obezite olarak tanımlanır (9,11).

2. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir anlamıyla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin hücre içine girecek ve sonuçta hormonun etkisini gerçekleştirecek bir seri reseptör sonrası olayı tetikleyecektir. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama, organizmanın insüline normalin altında yanıt vermesi ile sonuçlanacaktır. Bu durumda oluşan insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılacaktır. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girecek, so-

nuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyinde de normale göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşacaktır (1-4).

Erişkinlerdeki çalışmalar, metabolik sendroma giden süreçte temel yönlendiricinin insülin direnci olduğunu ve insülin direnci derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Bir başka deyişle, obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendromda ise insülin direnci obeziteden bağımsız olarak temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu vakalarda obezitenin insülin direncine bağlı olması daha muhtemel görünmektedir. Yağ dokusunun, özellikle de viseral yağ dokusunun artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra, kas hücreleri içindeki yağ birikiminin de insülin duyarlılığında önemli rol oynadığı bilinmektedir (3,4).

İnsülin direncini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden "öglisemik hiperinsülinemik klemp" testi altın standart kabul edilir. Bu yöntem vakit alıcı, pahalı ve kompleks bir işlem olduğundan, pratikte kullanılması zordur (12). Yapılan araştırmalar sonucunda HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance=Homeostaz Modeli Değerlendirme-İnsülin direnci) indeksinin en basit ve öglisemik-hiperinsülinemik klemp ile en uyumlu sonuçları veren indeks olduğu bulunmuştur (12,13). HOMA-IR: glukoz (mmol/L) x insülin (mU/L)/22,5 formülü ile belirlenir. Elde edilen değer 2,5'tan büyük olması insülin direncini gösterir (12,13). İnsülin direnci tanısında kullanılan başlıca laboratuvar testler ve değerleri Tablo 4'te sunulmuştur. İnsülin direnci, Tip II diabetes mellitus (DM) gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezite oluşması sonucu meydana gelen insülin direnci ve sonrasında beta hücre işlev bozukluğu sonucu Tip II DM gelişir (12).

3. Hipertansiyon

Hiperinsülinemi uzun dönemde vasküler dirençte artma ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona yol açmaktadır. İnsülin, hücre membranlarında bulunan iyon transport mekanizmalarını etkilemekte ve intraselüler elektrolit yoğunluğunun değişmesi ile hipertansiyon gelişmesine neden olmaktadır. İnsülinin hipertansiyon gelişmesine yol açan bir diğer etkisi de büyüme faktörü özelliğidir. Kendisi güçlü bir büyüme faktörü olduğu gibi direkt veya indirekt yoldan IGF-1 gibi diğer büyüme faktörlerini de stimüle eder. Sonuçta gelişen vasküler hipertrofi, damarların çaplarının daralması ile hipertansiyon gelişimine neden olabilir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, artmış sodyum reabsorpsiyonu ve artmış renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu metabolik sendromda hipertansiyona yol açan diğer etmenlerdir (14).

4. Dislipidemi

Obezitede görülen dislipidemi, artmış viseral yağ hücrelerinin lipolizi ve bunun sonucunda üretilen serbest yağ asitlerinin artışı ile açıklanmaktadır. Bu durumun obezitede görülen bir diğer değişiklik olan periferik insülin direnci ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda, insülin düzeyi ile trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol değerleri arasında doğrusal, buna karşın HDL-kolesterol düzeyi ile ise ters bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (15).

Tablo 3. Çocuklar için uyarlanmış metabolik sendrom tanı ölçütleri (WHO) (7)

Bileşen	Tanım
Obezite	VKI ≥ 95 persentil
Anormal glukoz dengesi	Aşağıdakilerden birisi; <ul style="list-style-type: none"> Açlık hiperinsülinemisi (prepubertal ≥ 15 mU/L, midpubertal ≥ 30 mU/L, postpubertal ≥ 20 mU/L) Bozulmuş açlık glukozu (≥ 100 mg/dl) Bozulmuş glukoz toleransı (OGTT sırasında glukoz 140-200 mg/dl)
Hipertansiyon	Sistolik kan basıncının yaş ve cinsiyete göre ≥ 95 persentil olması
Dislipidemi	Aşağıdakilerden biri: <ul style="list-style-type: none"> Yüksek trigliserid Düşük HDL kolesterol (< 35 mg/dl) Yüksek total kolesterol

Tablo 4. İnsülin direnci tanısında kullanılan başlıca laboratuvar testler ve değerlendirilmesi

İnsülin sensitivite indeksi	Açlık kan şekeri (mg/dl)/açlık insülin (mU/L) : < 6
OGTT	Açlık (0.dk) insülin düzeyi $> 15-20$ mU/L Doruk insülin düzeyi > 150 mU/L 120.dk insülin düzeyi > 75 mU/L
HOMA-IR	> 2.5

Metabolik Sendromda Önlem ve Tedavi

Metabolik sendrom tedavisinde genel yaklaşım, insülin direncinin düzeltilmesine yöneliktir. İnsülin direncinin kesin tedavisi yoktur. Ancak sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yapılması insülin direncinin azaltılması için ilk basamaktır. Bu amaçla öncelikle günde 30-40 dakika egzersiz yapılması, lifli besinlerin tüketiminin artırılması gibi yaşam tarzı değişikliklerine başlanmalıdır (16). Çocuklarda tip 2 diyabet tedavisinde kullanılması onaylanan metformin, özellikle yüksek risk grubundaki metabolik sendromlu çocukların tedavisinde bir seçenek olarak kabul edilmektedir (17). Metabolik sendrom ve polikistik over sendromlu ergen ve gençlerde günde 850 mg metforminin 8 ay-1 yıl süreyle kullanımının insülin duyarlılığında belirgin düzelleme sağlamanın yanı sıra trigliserid ve androjen düzeylerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir (16).

Glukoz intoleransı gelişen vakalarda önce tek başına diyet ve egzersiz tedavisi, yeterli olmazsa insülin direncini azaltabilmek için metformin tedavisine başlanması önerilir. Diyabetin ortaya çıktığı olgularda diyet, egzersiz ve oral anti-diyabetik tedavi ile yeterli metabolik kontrol sağlanamadığında insülin tedavisine başlanmalıdır (16).

Kaynaklar

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607. [Abstract]
2. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004;88:837-46. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53. [Abstract]
4. 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;285:2486-97. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Lobstein T, Baur L, Uauy R et al. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004;5:4-85. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
6. Chen W, Bao W, Begum S et al. 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;49:1042-8. [Abstract] / [PDF]
7. Çizmecioğlu F, Özcan A, Kalaça S et al. Çocukluk çağıında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi; 27-30 Eylül 2004; Malatya, Türkiye. Kongre Kitapçığı. p. 307.
8. Çizmecioğlu FM, Hatun Ş, Kalaça S. Metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents: comparison of two diagnostic models. *Turk J Pediatr* 2008;50:359-65. [Abstract]
9. Günöz H. Şişmanlık. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatric. 4.Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2010. p. 251-7.*
10. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW et al. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (editors). *Practical Endocrinology and Diabetes in Children. United Kingdom, CN: Blackwell Science; 2001. p. 161-71.*
11. Kandemir D. Obezitenin Sınıflandırılması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi. 2000;21:500-6.*
12. Darendeliler F. Beta hücre işlevleri ve insülin duyarlılığının değerlendirilmesi: bazal ölçümlerin değerlendirilmesi ve glukoz klemp testi. İçinde: Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A (editörler). *Çocuk ve Adolesanda Endokrin Testler. Ankara, Öncü Basımevi. 2006. p. 69-75.*
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9. [Abstract]
14. Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract* 2007;61:269-80. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Daniels S, Morrison J, Sprecher DL et al. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99:541-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
16. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağıında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:257-65.
17. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]