

GOJAZNOST I METABOLIČKI SINDROM KOD DECE I ADOLESCENATA

Dragan ZDRAVKOVIĆ

Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
»Dr Vukan Čupić«,
Novi Beograd, Republika Srbija

Dragan Zdravković
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta Srbije
»Dr Vukan Čupić«, 11070 Beograd
Radoja Dakića 8, Srbija
E-pošta: draganz@eunet.yu

Rastuća prevalencija gojaznosti u detinjstvu i adolescenciji već u detinjstvu nosi rizik za nastanak udruženih metaboličkih, endokrinih, respiratornih, kardiovaskularnih, ortopedskih i drugih bolesti i poremećaja. Posebno je važno prepoznavanje dece koja su u riziku za razvoj metaboličkog sindroma koji se kod odraslih definiše udruženošću poznatih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i dijabetes melitus tipa 2, a koji obuhvataju abdominalnu gojaznost, dislipidemiju, intoleranciju glukoze i hipertenziju. Imajući u vidu razlike između dece i adolescenata različitog uzrasta i pola novi kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma Internacionalne federacije za dijabetes (IDF) su podeljeni prema različitim uzrasnim grupama. Dijagnoza metaboličkog sindroma zahteva postojanje abdominalne gojaznosti i dve ili više drugih komponenti sindroma koje obuhvataju visok nivo triglicerida, nizak nivo HDL-holesterola, visok krvni pritisak i povećane koncentracije glukoze u plazmi. Modifikovani kriterijumi se koriste kod dece i mladih uzrasta 10 – 16 godina, dok se adultni kriterijumi mogu primeniti kod adolescenata starijih od 16 godina.

Ključne reči: Gojaznost ▪ Deca ▪ Metabolički sindrom

Primljeno: 3. 5. 2009.
Prihvaćeno: 15. 5. 2009.

Epidemiološke karakteristike gojaznosti u detinjstvu i adolescenciji

Porast broja gojaznih osoba registruje se širom sveta kod dece, adolescenata i odraslih osoba. Gojaznost u detinjstvu dostiže epidemijske razmere u svim industrijalizovanim zemljama sveta pri čemu je najveći porast registrovan u SAD (1, 2, 3). Od 1960. godine incidencija gojaznosti kod dece uzrasta 6-11 godina je porasla za 54%, a kod mladih uzrasta 12-17 godina skoro 40% (4). Porast učestalosti gojaznosti

Pedijatrija danas 2009;5(2):132-141

i njenih metaboličkih i drugih komplikacija takođe se registruje u zemljama u razvoju. Najveća prevalencija gojaznosti postoji u zemljama Bliskog Istoka – 7%, Severne Afrike – 8% i Latinske Amerike i Kariba – 4,5-7% (5). S obzirom na to da je gojaznost povezana sa znatno većom učestalošću niza različitih zdravstvenih problema u odnosu na osobe normalne telesne mase, Svetska zdravstvena organizacija (SZO) označava gojaznost kao jedan od najvažnijih problema javnog zdravlja.

U studiji Bogaluza, posvećenoj praćenju nastanka i razvoja kardiovaskularnih bolesti, nađeno je da je broj dece s indeksom telesne mase (ITM) iznad 85. percentila u istraživanju iz 1990. godine veći za 22% u odnosu na broj takve dece u sličnom istraživanju iz 1980. godine. Pri tome su se u kohorti dece s ITM manjim od 50. percentila desile neznatne promene, dok je značajan porast ITM registrovan u kohorti dece s ITM većim od 50. percentila. U zaključku studije navodi se da gojazna deca vremenom postaju sve gojaznija (6).

Rezultati više studija sprovedenih u različitim evropskim zemljama ukazuju da je prevalencija gojaznosti u pojedinim zemljama veoma različita, ali u većini slučajeva je manja od one koja se registruje u SAD. Prevalencija gojaznosti kod adolescenata je nešto viša u zemljama zapadne i južne Evrope, dok je u zemljama srednje i severne Evrope nešto niža (7).

Definicija gojaznosti u detinjstvu i adolescenciji nije jednostavna i još uvek je predmet rasprava u stručnim krugovima. Osnovni razlozi za to su: 1. nedostatak jednostavnog i preciznog metoda za merenje ukupne mase telesne masti kod dojenčadi, dece ili adolescenata i 2. nepostojanje jasnih kriterijuma za identifikaciju gojazne dece koja su u riziku od metaboličkih, kardiovaskularnih i drugih komplikacija gojaznosti kako u detinjstvu tako i u odrasloj dobi (8, 9).

Kod dece i adolescenata ukupni sadržaj telesne masti zavisi od hronološkog uzrasta, stadijuma pubertetskog razvoja, pola i etničkog porekla (10). U svakodnevnoj praksi za dijagnozu i procenu i praćenje stepena gojaznosti najčešće se koristi indeks telesne mase – ITM (Body mass index – BMI), koji se jednostavno izračunava deljenjem telesne mase (TM) izražene u kilogramima s kvadratom telesne visine izražene u metrima. Indeks telesne mase pokazuje zadovoljavajući stepen korelacije s direktnim merenjem sadržaja telesne masti i kod dece i kod odraslih (10). Prema evropskim kriterijumima deca s ITM iznad 97. percentila za odgovarajući uzrast i pol se smatraju gojaznom, dok se deca s ITM u rasponu od 90. do 97. percentila klasifikuju kao deca koja su prekomerno uhranjena (»overweight«), odnosno kao osobe u riziku od gojaznosti (9). Teška ili morbidna gojaznost definiše se indeksom telesne mase većim od 99. percentila (9). Nedostatak svih postojećih normativa za ITM je u tome što su granične vrednosti zasnovane na arbitrarnim statističkim merama, a ne na biološkim podacima povezanim s rizikom od kasnog morbiditeta (1).

Prema kriterijumima SZO za odrasle osobe ITM između 25 i 29,9 se definiše kao predgojaznost. Osobe s ITM većim od 30 kg/m² uniformno se klasifikuju kao gojazni – ITM u rasponu 30-34,9 se klasifikuje kao gojaznost prvog stepena, od 35 do 39,9 kao gojaznost II stepena, a ITM veći od 40 kg/m² označava se kao gojaznost III stepena.

Iz podataka dobijenih iz šest zemalja sa nekoliko kontinenata, a u cilju utvrđivanja apsolutne i internacionalno prihvatljive definicije prekomerne uhranjenosti, odnosno gojaznosti u detinjstvu, Cole sa saradnicima (11) izradio je za uzrast i pol specifične vrednosti ITM za decu i adolescente od 2 do 18 godina koje odgovaraju vrednostima ITM od 25, odnosno 30 kg/m² u dobu od 18 godina.

U izvesnim situacijama ITM pruža netačnu sliku celokupne adipoznosti, npr. kod

mišićavih osoba niskog rasta. Takođe, ITM ne omogućuje razlikovanje razvijenosti supkutane od visceralne (abdominalne) masti. Merenje obima struka (ili odnosa između obima struka i obima kukova) od pomoći je za procenu stepena nagomilavanja masti u gornjem telesnom segmentu, ali ne pruža uvid u razvijenost visceralne, odnosno intra-abdominalne masti (9). Danas su normativni podaci u pogledu obima struka u detinjstvu i adolescenciji dostupni samo za ograničen broj populacija.

Definicija i učestalost metaboličkog sindroma kod dece i mladih

Povezanost gojaznosti i rezistencije na insulin, hipertenzije, dislipidemije, tipa 2 dijabetesa kao i drugih metaboličkih abnormalnosti udruženih s rizikom od aterosklerozne kardiovaskularne bolesti kod odraslih Reaven i saradnici 1988. godine su opisali kao „metabolički sindrom“ (sinonimi: sindrom rezistencije na insulin, dismetabolički sindrom ili sindrom X) (12). Danas se smatra da je osnovni poremećaj u metaboličkom sindromu rezistencija tkiva na delovanje insulina koja dovodi do kompenzatorne hiperinsulinemije, sekundarnog poremećaja koncentracija lipida u plazmi i porasta krvnog pritiska (13). Metabolički sindrom kod odraslih se definiše kao udruženost činilaca rizika za kardiovaskularnu bolest i dijabetes melitus tipa 2 koja obuhvata abdominalnu gojaznost, dislipidemiju, poremećaj tolerancije na glukozu i hipertenziju (14).

Gojaznost je glavna fenotipska karakteristika kod odraslih i ima centralnu ulogu u razvoju metaboličkog sindroma (14). Kod gojazne dece i adolescenata često su zastupljene i druge poznate komponente ovog sindroma (15, 16) kao što je hipertenzija, poremećaj lipida u krvi, poremećaj tolerancije na glukozu i dijabetes tipa 2. Karakterističan lipidni profil u krvi obuhvata hipertrigliceridemiju,

smanjenu koncentraciju holesterola vezanog za lipoproteine visoke gustine (HDL-holesterol), odnosno povišen nivo holesterola vezanog za lipoproteine niske gustine (LDL-holesterol).

Podaci o rastućoj prevalenciji gojaznosti kod dece i omladine nameću pitanje o učestalosti metaboličkog sindroma u tim dobnim grupama. Naime, dobro je poznato da je gojaznost u detinjstvu povezana s većom učestalošću dislipidemije, poremećaja tolerancije na glukozu, tipa 2 dijabetesa i kardiovaskularnim oboljenjima u odraslom dobu (15, 17). Rezultati iz Studije o bolestima srca iz Bogaluze (SAD) ukazuju da skoro 50% gojaznih mladih osoba ima neke od komponenti metaboličkog sindroma (6). Kod dece i mladih s ITM iznad 85. percentila za uzrast i pol, verovatnoća postojanja poremećaja u koncentraciji holesterola je bila 2,4 puta, za LDL-holesterol 3,0 puta, za HDL-holesterol 3,4 puta, za trigliceride 7,1 puta, a krvni pritisak 4,5 puta veća u odnosu na decu normalne telesne mase (6).

Ukupna prevalencija metaboličkog sindroma, kao i učestalost svake od komponenti sindroma, povećava se direktno sa stepenom gojaznosti nezavisno od uzrasta, pola i pubertetskog statusa. Najnoviji epidemiološki podaci pokazuju da 4% svih adolescenata i 30% gojaznih adolescenata u SAD ima metabolički sindrom (18). Kod gojazne dece i adolescenata prevalencija metaboličkog sindroma dostiže 30-50% (19, 20, 21).

Uprkos svemu navedenom neophodno je da se podvuče da insulinska rezistencija nije univerzalna pojava čak i kod dece koja su veoma gojazna od ranog uzrasta (22). Naime, kod pojedine dece s ekstremnim tipom gojaznosti ne nalazi se ni jedan od znakova metaboličkog sindroma, niti postoje znaci koji upućuju na neposredni rizik od razvoja tipa 2 dijabetesa. Porast rizika od nastanka rezistencije na insulin nastaje u pubertetu kada polne i etničke razlike u pogledu osetljivosti tkiva na

insulin postaju znatno izraženije. Pretpostavlja se da značajan uticaj na stepen rizika za razvoj sindroma insulinske rezistencije imaju i razlike u prenatalnoj i postnatalnoj brzini rasta, odnosno dobijanja u telesnoj masi što je posebno izraženo kod dece koja su rođena s malom, odnosno velikom telesnom masom (23, 24).

Osobe sa većim stepenom centralne gojaznosti razvijaju ovaj sindrom mnogo češće od osoba s perifernim tipom gojaznosti (25). Kod dece celokupni sadržaj masti u telu i sadržaj visceralne masti nezavisno utiču na stepen rezistencije na insulin pri čemu ovaj drugi činiac ima prevashodni uticaj na koncentracije insulina u stanju gladovanja (13). Pored insulinske rezistencije gojaznost je, takođe, povezana sa specifičnim delovanjem različitih metaboličkih i inflamatornih činilaca (navedeno u daljem tekstu).

Još uvek nije u potpunosti jasno kakav odnos postoji između rezistencije na insulin i tipa 2 dijabetesa. Smatra se da rezistencija na insulin prethodi tipu 2 dijabetesa. Porast incidencije tipa 2 dijabetesa kod gojazne dece, odnosno adolescenata može biti samo „vrh ledenog brega“ u odnosu na druge poremećaje povezane s rizikom od uznapredovale kardiovaskularne bolesti u odraslom dobu, odnosno sinergističkim efektima drugih komponenti metaboličkog sindroma i hronične inflamacije niskog stepena intenziteta (19). Sam podatak da je metabolički sindrom identifikovan kod dece sugeriše da razvoj kardiovaskularne bolesti počinje u znatno ranijem uzrastu nego što se ranije mislilo. Osobe koje imaju komponente metaboličkog sindroma u mladosti nose ih u odraslo doba. Skorašnje studije sugerišu da metabolički sindrom može da vodi poreklo još iz intrauterinog perioda (26, 27).

Prevalencija metaboličkog sindroma raste direktno sa stepenom rezistencije na insulin (28). U svakodnevnoj kliničkoj praksi stepen rezistencije na insulin se procenjuje na osno-

vu tzv. homeostatskog modela (HOMA), odnosno izračunava se kao proizvod koncentracije insulina posle gladovanja ($\mu\text{J}/\text{ml}$) i koncentracije glukoze (mmol/l) podeljen sa 22,5 (29). Normalno skor ne prelazi 2-3, kod gojaznih se kreće u rasponu od 0 do 15 i što je veći, označava veći stepen rezistencije na insulin. U slučaju da se koncentracija insulina izražava u pmol/l , indeks se izračunava prema jednačini: $\text{HOMA-IR} = \text{insulin (pmol/l)} \times \text{glukoza (mmol/l)} / 135$. Normalni nivoi insulina posle gladovanja su manji od $15 \text{ mIJ}/\text{l}$, a nivoi iznad $20 \text{ mIJ}/\text{l}$ ukazuju na stanje hiperinsulinizma.

Za dijagnozu metaboličkog sindroma u detinjstvu i adolescenciji mogu se upotrebiti isti kriterijumi koji se koriste za dijagnozu ovog sindroma kod odraslih uz neophodnost prilagođavanja svakog od kriterijuma za uzrast i pol ispitanika (19). Prema tome, klinička definicija sindroma rezistencije na insulin obuhvata nalaz tri ili više karakterističnih kliničkih, odnosno laboratorijskih nalaza koji obuhvataju (16, 19, 28):

- gojaznost s ITM iznad 97. percentila (skor standardnih devijacija ili z-skor $\geq 2,0$),
- nivo triglicerida iznad 95. percentila,
- HDL-holesterol ispod 5. percentila
- sistolni ili dijastolni pritisak iznad 95. percentila i
- poremećaj tolerancije na glukozu.

Imajući u vidu razlike kod dece i adolescenata različitog uzrasta i pola nova definicija metaboličkog sindroma prema kriterijumima Internacionalne federacija za dijabetes (IDF) podeljena je na različite dobne grupe: 6 – <10, 10 – <16 i iznad 16 godina (30). Autori kriterijuma sugerišu da kod dece mlađe od 10 godina treba izbegavati dijagnozu metaboličkog sindroma premda se kod gojazne dece i u tom uzrastu preporučuju uvođenje strogih preporuka sa ciljem redukcije telesne mase. U uzrastima od 10 i više godina može

se postaviti dijagnoza metaboličkog sindroma što obavezno zahteva nalaz abdominalne gojaznosti i dve ili više drugih komponenti sindroma (visoki nivoi triglicerida, niski nivoi HDL-holesterola, visok krvni pritisak i povećani nivoi glukoze u plazmi). Adultni kriterijumi se mogu primeniti kod adolescenata starijih od 16 godina dok se modifikovani kriterijumi koriste za uzrast od 10 do 16 godina (90. percentil obima struka i HDL-holesterol manji od 40 mg/dl za oba pola). Novi kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma su izneti u Tabeli 1.

Kardiovaskularne posledice gojaznosti kod dece i adolescenata

Gojaznost kod dece i mladih je povezana s nizom poznatih činitelja rizika za razvoj aterosklerozne kardiovaskularne bolesti posebno kod dečaka u adolescenciji i mladih muškaraca (31, 32). Glavni činioci rizika za

razvoj ateroskleroze, a koji se nalaze u metaboličkom sindromu su: hipertenzija, dislipidemija, hronična inflamacija, povećana sklonost zgrušavanju krvi, endotelna disfunkcija i hiperinsulinemija. Pojedini od ovih činitelja otkrivaju se kod dece već u uzrastu od pet godina (33). Među adolescentima i mladim odraslim koji su umrli zbog povreda, asimptomatska koronarna ateroskleroza je bila znatno izraženija kod gojaznih osoba. Podaci iz Framinghamske studije su pokazali da incidencije kardiovaskularnih oboljenja raste uporedo s porastom telesne mase i kod muškaraca i kod žena (34). Ovi nalazi udruženi sa današnjim porastom prevalencije gojaznosti u detinjstvu ukazuju na mogući porast incidencije kardiovaskularnih bolesti u odraslom dobu.

U već pomenutoj Studiji o bolestima srca iz Bogaluze, u kojoj su izučavani faktori rizika za kardiovaskularne bolesti kod mladih osoba, utvrđeno je da kod dece s ITM većim od

Tabela 1. Usaglašeni IDF kriterijumi za definiciju metaboličkog sindroma kod dece i adolescenata (30).

Table 1. The IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents (30).

Uzrast 6 - 10 godina/Age 6 – 10 years
- Gojaznost \geq 90. percentila definisana na osnovu obima struka/Obesity defined as waist circumference \geq 90th percentile
- Druga ispitivanja se preduzimaju na osnovu anamnestičkih podataka o metaboličkom sindromu tipu 2 dijabetesa, dislipidemiji, hipertenziji, kardiovaskularnoj bolesti ili gojaznosti u porodici/Further measurement should be made if there is a family history of metabolic syndrome type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular disease, hypertension and/or obesity
Uzrast 10 - 16 godina/Age 10 – 16 years
- Gojaznost \geq 90. percentila definisana na osnovu obima struka/Obesity defined as waist circumference \geq 90 th percentile
- Trigliceridi \geq 1,7 mmol/l/Triglycerides \geq 1.7 mmol/l
- HDL-holesterol \geq 1,03 mmol/l/ HDL-cholesterol \geq 1.03 mmol/l
- Sistolni pritisak \geq 130 ili dijastolni \geq 85 mmHg/Systolic blood pressure \geq 130 or diastolic \geq 85 mmHg
- Glikemija \geq 5,6 mmol/l ili tip 2 dijabetesa melitusa/Glucose \geq 5.6 mmol/l or type 2 diabetes mellitus
Uzrast > 16 godina/Age > 16 years
- Treba primeniti kriterijume za odrasle/Use criteria for adults

85. percentila u odnosu na osobe normalne telesne mase postoji znatno veća verovatnoća nalaza dislipidemija, kao i visokog krvnog pritiska (6). Pored toga, gojazna deca su imala povećane nivoe hemostatskih i inflamatornih faktora uključujući fibrinogen, inhibitor aktivacije plazminogena 1 i C-reaktivni protein (13). Puna klinička ekspresija dislipidemije, hipertenzije i dijabetesa generalno se javlja u srednjem do kasnom odraslom dobu i u vezi je s kombinacijom genetskih činilaca i činilaca okoline, odnosno načina života (28).

Stepen abdominalne (visceralne, centralne) gojaznosti u detinjstvu, kao i kod odraslih, predstavlja poseban rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (34). Izraženost abdominalne adipoznosti, procenjene na osnovu obima struka ili odnosa obima struka i kukova, blisko je povezana s učestalošću poremećaja lipida i lipoproteina kao i visokog krvnog pritiska (6, 35). Povezanost između stepena visceralne adipoznosti i kardiovaskularnog rizika potvrđena je i savremenim metodima kao što su ultrazvuk ili magnetna rezonancija (13). Skorašnje istraživanje kod mladih u V. Britaniji ukazuje da se tokom protekle dve decenije obim struka povećavao mnogo brže nego ITM (36).

Postoji nekoliko hipoteza kojima se objašnjava povezanost između visceralne masti i rezistencije na insulin, tipa 2 dijabetesa i kardiovaskularnog rizika. Jedna hipoteza utičaj visceralnog masnog tkiva povezuje sa sekrecijom (ili ekspresijom) bioaktivnih molekula - adipocitokina i njihovim uticajima na sistemski metabolizam, inflamaciju, disfunkciju endotela i trombozu. Adipokini obuhvataju: faktor nekroze tumora- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), inhibitor aktivacije plazminogena-1 (PAI-1), rezistin, adiponektin, angiotenzinogen i druge činioce (28). Svi adipokini, s izuzetkom adiponektina, doprinose rezistenciji na insulin, hroničnoj inflamaciji i disfunkciji endotela (13, 37).

Adiponektin je protektivni protein koji stimuliše aktivnost insulina, smanjuje infla-

maciju endotela, inhibiše proliferaciju glatkih mišića krvnih sudova, suprimira transformaciju makrofaga u penaste ćelije i povećava klerens slobodnih masnih kiselina (SMK) i triglicerida (6, 38). Koncentracije adiponektina su u obrnutoj srazmeri sa drugim markerima inflamacije. Otuda, niski nivoi adiponektina ukazuju na porast rizika od kardiovaskularnih bolesti (19). Aktivnost adiponektina je smanjena kod gojaznih osoba, posebno onih sa centralnim tipom gojaznosti kao i osoba s tipom 2 dijabetesa.

Druga hipoteza se odnosi na efekte SMK koje se oslobađaju iz visceralnog masnog tkiva u portnu venu i direktno odlaze u jetru („portna teorija“). Visceralna mast se u metaboličkom pogledu razlikuje od supkutane masti, odnosno pokazuje rezistenciju na antilipolizna delovanja insulina i posledično oslobađa velike količine SMK (37). Visoke koncentracije SMK u krvotoku povećavaju insulinsku rezistenciju u jetri i u mišićima. Njihov priliv u jetru povećava sintezu i oslobađanje glukoze iz jetre (glukoneogeneza) kao i sintezu triglicerida s posledičnim oslobađanjem LDL, što pojačava razvoj intolerancije glukoze i hipertrigliceridemije. Nagomilavanje triglicerida u drugim organima, posebno u skeletnim mišićima, koji predstavljaju primarno mesto delovanja insulina, značajno doprinosi stepenu insulinske rezistencije (13, 28). Višak masti u adipocitima takođe doprinosi rezistenciji na insulin. Kada masne ćelije postanu suviše velike, one nisu u stanju da dalje deponuju lipide. Tada počinje deponovanje masti u mišićima, jetri i β -ćelijama pankreasa što takođe povećava stepen rezistencije na insulin i u tim organima.

Visceralna mast produkuje više 11- β hidroksisteroid dehidrogenaze-1 (11- β HSD-1), enzima koji konvertuje neaktivni kortizon u biohemijski aktivni kortizol. Intracelularna regeneracija kortizola u visceralnoj masti stvara lokalni ciklus koji povećava centralnu gojaznost i doprinosi insulinskoj rezistenciji (39).

Disfunkcija endotela je jedan od najranijih znakova povećanog rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti. Ova disfunkcija se razvija u okruženju faktora rizika kao što je gojaznost, dislipidemija, rezistencija na insulin i tip 2 dijabetesa. Kod gojazne dece disfunkcija endotela je srazmerna stepenu gojaznosti kao i stepenu rezistencije na insulin. Ubrzana aterogeneza povezana s insulinskom rezistencijom uslovljena je hiperkoagulabilnošću krvi, poremećenom fibrinolizom i toksičnom kombinacijom oštećenja endotela hroničnom supkliničkom inflamacijom, oksidacionim stresom i hiperglikemijom. Kada je endotel zdrav, azotoksid (NO) kontroliše vaskularni tonus, posebno stimulacijom dilatacije krvnih sudova, i štiti endotel od oštećenja usled porasta krvnog pritiska ili usled povećanog protoka krvi (40). Azotoksid redukuje stepen inflamacije i agregacije trombocita (40).

Disfunkcionalni endotel proizvodi veće količine citokina i celularnih adhezivnih molekula. Citokini i celularni adhezivni molekuli posreduju u privlačenju makrofaga i leukocita koji se nagomilavaju u intimi zida krvnih sudova čime započinju stvaranje ateroskleroznih pločica. Površina endotela se menja, odnosno dobija proinflamatorne, prokoagulantne i proadhezivne osobine. Jedan od rezultata navedenih promena je i smanjena dostupnost NO što negativno deluje na fiziološke procese kao što je inhibicija agregacije trombocita i koagulacije, odnosno aktivacija fibrinolize. Nesuprimirani aterogeni činioci počinju aterogenezu i trombozu. Faktore nekroze tumora- α (TNF- α) stimuliše vezivanje LDL za endotel koji posle oksidacije i fagocitoze u makrofazima formiraju penaste ćelije, glavne komponente ateroskleroznih pločica. Povišeni nivoi PAI-1 putem interferencije s procesom fibrinolize su udruženi sa stvaranjem novih ili porastom postojećih ugrušaka krvi. Nivoi C-reaktivnog proteina i interleukina-6, bioloških pokazatelja inflamacije, takođe, rastu sa stepenom gojaznosti (13, 28, 37).

Pored poznatih, danas su predmet istraživanja drugi mehanizmi kojima inflamacija i oksidacioni stres vode do oštećenja endotela i izmenjene vaskularne reaktivnosti.

Postoje brojne sličnosti u uzročnim činiocima i patogenezi tipa 2 dijabetesa i prerane kardiovaskularne bolesti kod gojazne dece i gojaznih odraslih. Nastanak tipa 2 dijabetesa u detinjstvu i adolescenciji predstavlja rizik za razvoj makrovaskularnih (ishemijske bolesti srca, cerebrovaskularnih insulta, amputacije ekstremiteta) i mikrovaskularnih komplikacija (insuficijencija bubrega, slepilo). Rani početak ovog tipa dijabetesa sugerise da su ti bolesnici u riziku za nastanak kardiovaskularne bolesti u mlađem uzrastu od uobičajenog. U slučaju da se sekularni trend porasta prevalencije i težine gojaznosti u detinjstvu i adolescenciji nastavi, to će verovatno usloviti da problem tipa 2 dijabetesa takođe poraste i u pedijatrijskoj dobnoj grupi.

Osnovni principi prevencije i lečenja gojaznosti

Na osnovu savremenih saznanja jasno je da promena načina života i održavanje normalne težine u detinjstvu može da redukuje rizik od razvoja metaboličkog sindroma, tipa 2 dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi (28). Studije kod odraslih pokazuju da je gubitak u težini od 10% do 15%, održavan u dužem vremenskom periodu, povezan s trajnim smanjivanjem rizika od kardiovaskularnih bolesti (28).

Smanjivanje stepena gojaznosti u detinjstvu dovodi do smanjivanja stepena hiperinsulinemije, smanjivanja krvnog pritiska i poboljšanja lipidnih abnormalnosti (41). Kamen-temeljac lečenja gojaznosti zasniva se na trajnoj promeni energetske ravnoteže kroz promene u načinu života. Te promene obuhvataju izmene u načinu ishrane i povećanje fizičke aktivnosti.

Terapija gojazne dece i adolescenata podrazumeva promene u načinu života svih čla-

nova porodice. Iskustva pokazuju da većina savremenih adolescenata favorizuje ishranu s velikim unosom ugljenih hidrata, slatkih napitaka i ograničenim izborom namirnica. U osnovnim preporukama za ishranu naglašava se potreba za redovnim uzimanjem obroka, povećanjem unosa hrane s visokim sadržajem vlaknastih materija i proteina, a izbacivanjem konzumiranja zaslađenih napitaka između obroka. Aktivno se treba zalagati da deca i mladi uzimaju obroke kod kuće, a ne u prodavnicama hrane »s nogu« (»fast food«).

Vreme sedentarnih aktivnosti treba da se ograniči, a uvede redovna fizička aktivnost (hodanje, vožnja bicikla, plivanje i slično). Neophodno je da svaka mlada osoba najmanje pet dana nedeljno provodi 30 do 60 minuta u vežbanju koje intenzivno angažuje veće grupe skeletnih mišića.

Zaključak

Izložene činjenice ukazuju na povezanost gojaznosti i metaboličkog sindroma u detinjstvu i adolescenciji sa razvojem dijabetesa melitusa tipa 2 i kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi. Osim poremećaja metabolizma glukoze, gojazna deca mogu da ispolje druge znake

metaboličkog sindroma kao što je hipertenzija, visok nivo holesterola ili triglicerida. Praćenje rasta telesne mase (izražene kao ITM) i obima struka (kao mere centralne adipoznosti), merenje krvnog pritiska, holesterola i triglicerida u krvi treba da postanu deo rutinskog praćenja svakog gojaznog deteta posebno kod onog kod kojeg je otkriven bilo koji od poznatih znakova insulinske rezistencije. Otuda je prioritetni zadatak pedijataru prevencija gojaznosti u detinjstvu što se može postići adekvatnom ishranom i redovnom fizičkom aktivnošću, odnosno ograničavanjem sedentarnog ponašanja. U slučaju nastanka gojaznosti neophodno je da se bez odlaganja preduzme terapija koja na prvom mestu obuhvata mere usmerene na promene u načinu života, odnosno izmene u ishrani i povećanje fizičke aktivnosti. Najbolji pristup za prevenciju kardiovaskularne bolesti u odrasloj dobi je prepoznavanje navedenih problema povezanih sa gojaznošću u detinjstvu i preduzimanje preventivnih i terapijskih mera bez odlaganja. Ako se ovom problemu tako ne pristupi, verovatnoća da ova populacija bolesnika razvije kardiovaskularne komplikacije je veoma velika, što bi u budućnosti zahtevalo značajne društvene resurse za njihovo lečenje.

Literatura

1. Kimm S, Obarzanek E. Childhood obesity: A new pandemic of the new millennium. *Pediatrics*. 2002;110:1003-7.
2. Troiano RP, Flegal KM, Kuczmarski RJ, Campbell SM, Koplon JP. Overweight prevalence and trends for children and adolescents: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1963 to 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1085-91.
3. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1728-32.
4. Nelms BC. Childhood obesity: Taking on the issue. *J Pediatr Health Care*. 2001;15:47-8.
5. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002;360:473-82.
6. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001;108:712-8.
7. Lissau I, Overpeck MD, Ruan JW, Due P, Holstein BE, Hediger ML. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:28-33.
8. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4211-8.

9. Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obesity Reviews*. 2001;2:29-36.
10. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR. Percentiles for body mass index in US children 5-17 years of age. *J Pediatr*. 1998;132:211-22.
11. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
12. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
13. Goran MI, Ball GDC, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1417-27.
14. Alberti KG, Yimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diab Med*. 2006;23:469-80.
15. Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15 (Suppl 1):487-92.
16. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr*. 1995;126:690-5.
17. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:2444-50.
18. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-7.
19. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Tak-sali S, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
20. Viner RM, Segal TY, Lichtarovitz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:10-14.
21. 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.
22. Weill J, Vanderbecken S, Froguel P. Understanding the rising incidence of type 2 diabetes in adolescence. *Arch Dis Child*. 2004;89:502-5.
23. Ong KKL, Dunger DB. Thrifty genotypes and phenotypes of type 2 diabetes mellitus. *J Paediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1419-24.
24. Li C, Johnson MS, Goran MI. Effects of low birth weight on insulin resistance syndrome in Caucasians and African-American children. *Diabetes Care*. 2001; 24:2035-42.
25. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*. 1994;74:761-11.
26. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001;60:5-20.
27. Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:368-73.
28. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation*. 2003. 107:1448-53.
29. Conwell LS, Brown WJ, Stewart GT, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2004;27:314-9.
30. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diab*. 2007;8:299-306.
31. Berenson GS, Srinivasan SR, Wattigney WA, Harsha DW. Obesity and cardiovascular risk in children. *Ann NY Acad Sci*. 1993;699:93-103.
32. McGill Jr HC, McNahon CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105:2712-8.
33. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, DeLuca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. *Diabetes Care*. 2001;24:1359-64.
34. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:490-5.

35. Daniels SR, Morrison JA, Sprencher DI, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation*. 1999;99:541-5.
36. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional survey of waist circumference. *BMJ*. 2003;326:624-7.
37. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:463-478.
38. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Int Med*. 2005;257:167-75.
39. Masuzaki H, Flier JS. Tissue-specific glucocorticoid reactivating enzyme, 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 beta HSD-1) a promising drug target for the treatment of metabolic syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2003;3:255-62.
40. Nesto R. C reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabetes Med*. 2004;21:810-7.
41. Clarke WR, Woolson RF, Laure RM. Change in ponderosity and blood pressure in childhood: the Muscatine Study. *Am J Epidemiol*. 1986;124:195-206.

Summary

OBESITY AND METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Dragan ZDRAVKOVIĆ

Institute for Mother and Child Health Care of Serbia
»Dr Vukan Čupić«, Belgrade, Republic of Serbia

The rapidly rising prevalence of childhood and adolescence obesity is related to increased risk of obesity-related diseases during adulthood. The importance of early identification of children at risk from developing metabolic syndrome and subsequently progressing to type 2 diabetes and cardiovascular disease in later life must not be underestimated. The metabolic syndrome in adults is defined as a cluster of cardiovascular and diabetes risk factors including abdominal obesity, dyslipidemia, glucose intolerance, and hypertension. According to age-related differences in children and adolescents, a new IDF definition of metabolic syndrome has been divided according to age groups. Diagnosis of metabolic syndrome requires the presence of abdominal obesity plus the presence of two or more of the other components (elevated triglycerides, low high-density lipoproteins – HDL-cholesterol, high blood pressure, and elevated plasma glucose). The IDF criteria can be used for adolescents aged ≥ 16 years, while a modified version of these criteria will be applied to those aged 10 to 16 years. On the basis of emerging new data, these criteria may change in the future.

Key words: Obesity ▪ Children ▪ Metabolic syndrome

Received: May 3, 2009

Accepted: May 15, 2009