

Agnieszka Zachurzok-Buczyńska, Ewa Małecka-Tendera

Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży

Metabolic syndrome in children and adolescents

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2005, tom 1, nr 3, s. 13–20

STRESZCZENIE

Zespół metaboliczny to schorzenie do niedawna opisywane wyłącznie u osób dorosłych. Wiele danych wskazuje jednak, że może ono mieć swoje podłoże w zaburzeniach występujących w dzieciństwie. Gwałtowny wzrost liczby otyłych dzieci spowodował, że coraz częściej stwierdza się u nich dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia tolerancji glukozy. Komponenty te wchodziły w skład zespołu metabolicznego. Wyniki wielu badań wskazują na związek między występowaniem tego zespołu w wieku rozwojowym a zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym okresie życia. W obliczu epidemii otyłości wczesne zapobieganie, wykrywanie i leczenie zespołu metabolicznego jest więc istotnym działaniem mogącym zmniejszyć ryzyko przedwczesnego rozwoju zmian miażdżycowych.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, dzieci, otyłość

Zespół metaboliczny, opisany przez Reavena w 1988 roku [1], to współwystępowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej i nadciśnienia tętniczego, u podłoża których leży otyłość i insulinooporność.

Zespół metaboliczny do niedawna uważano za zaburzenie występujące wyłącznie u osób dorosłych. Jednak stale rosnąca częstość otyłości wśród dzieci i młodzieży, która w wielu krajach przybiera postać epidemii, stała się przyczyną intensywnych badań nad jej

ABSTRACT

Metabolic syndrome has been well recognized in adults. There is a substantial body of evidence that it has its origins in childhood. Due to the obesity epidemic children and adolescents dyslipidemia, hypertension and impaired glucose tolerance, the components of the metabolic syndrome, are commonly described in the young age. Several studies showed the relationship between early indicators of metabolic syndrome and increased risk of cardiovascular disease in adulthood. In the face of obesity epidemic it is a public health challenge to prevent, diagnose and treat the metabolic syndrome in children and adolescents in order to reduce the risk of premature atherosclerosis.

Key words: metabolic syndrome, children, obesity

konsekwencjami dla zdrowia w młodym wieku. Początkowo pojawiły się doniesienia na temat niekorzystnych stężeń lipidów i zaburzeń tolerancji glukozy u otyłych dzieci, natomiast później zwrócono uwagę na zwiększającą się liczbę nastolatków chorych na cukrzycę typu 2 (DM, *diabetes mellitus* 2), uważaną za chorobę występującą głównie u otyłych dorosłych. Doniesienia te spowodowały, że w wielu ośrodkach zainteresowano się możliwością współwystępowania zaburzeń metabolicznych u otyłych dzieci i młodzieży.

Kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego w wieku rozwojowym

Mimo opracowania kryteriów diagnostycznych zespołu metabolicznego dla dorosłych, do tej pory

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera
Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej ŚIAM
Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka i Matki
ul. Medyków 16, 40-672 Katowice
e-mail: etendera@slam.katowice.pl
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 13.10.2005 Przyjęto do druku: 14.10.2005

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne zespołu metabolicznego u dzieci w porównaniu do kryteriów dla dorosłych [2]

Parametr	Dorośli	Dzieci
Hipertriglicydemia	≥ 1,65 mmol/l ≥ 146 mg/dl	≥ 1,1 mmol/l ≥ 98 mg/dl
Cholesterol frakcji HDL	≤ 1,04 mmol/l ♂ ≤ 41 mg/dl ≤ 1,3 mmol/l ♀ ≤ 50 mg/dl	≤ 1,3 mmol/l ♂ i ♀ ≤ 50 mg/dl ≤ 1,17 mmol/l ♂ 15–19 rż. ≤ 45 mg/dl
Glukoza w surowicy krwi na czczo	≥ 6,1 mmol/l ≥ 110 mg/dl	≥ 6,1 mmol/l ≥ 110 mg/dl
Obwód pasa	≥ 102 cm ♂ ≥ 88 cm ♀	75. percentyl dla płci i wieku
Ciśnienie tętnicze	SBP ≥ 130 mm Hg DBP ≥ 80 mm Hg	≥ 90. percentyla dla płci i wieku

SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie rozkurczowe

brakuje ujednoczonej definicji zespołu metabolicznego dla dzieci i młodzieży. Istotne utrudnienie stanowi fakt, że w wieku rozwojowym istnieje konieczność posługiwania się normami dostosowanymi nie tylko do płci, ale również do wieku. Powstała więc pilna potrzeba stworzenia dla każdej płci siatek centylowych obwodu pasa (WC, *waist circumference*), będącego jednym z kryteriów zespołu metabolicznego u dorosłych. Tego typu siatki opracowano w Stanach Zjednoczonych na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonego w tym kraju w latach 1988–1994 badania *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III). W Europie nie ma jednak odpowiednich siatek dla dzieci rasy kaukaskiej. Mimo że siatki amerykańskie stworzono dla różnych grup etnicznych, nie można mieć pewności, czy dla dzieci rasy kaukaskiej można stosować normy ustalone w tym badaniu dla grupy Euro-Amerykanów.

Wydaje się, że najbardziej praktyczne zastosowane mają kryteria zespołu metabolicznego przyjęte przez Ferranti i wsp. [2], którzy zaproponowali ekstrapolację punktów odcięcia ustalonych dla dorosłych przez *Adult Treatment Panel III* (ATP III) (tab. 1).

W literaturze można jednak znaleźć inne kryteria nieco różniące się od zaproponowanych przez Ferranti i wsp. [2]. Istnieje zatem konieczność adaptacji tych kryteriów dla populacji dziecięcej z uwzględnieniem zarówno wieku, płci, jak również odrębności rasowych i etnicznych.

Epidemiologia zespołu metabolicznego w wieku rozwojowym

Posługując się kryteriami dla dorosłych ustalonych na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzone-

go w latach 1988–1994 w Stanach Zjednoczonych badania NHANES III, częstość zespołu metabolicznego u nastolatków oceniono na 4,2%, w tym u otyłych [wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) > 95. percentyla] — na 28,7% [3].

Inni autorzy badający częstość zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży przyjmowali różne normy, dlatego istnieje wiele rozbieżności w podawanych przez nich częstościach zespołu metabolicznego (tab. 2). Ferranti i wsp. [2], przyjmując bardziej restrykcyjne kryteria oparte na ustaleniach ATP III, ocenili częstość zespołu metabolicznego wśród amerykańskich nastolatków na 9,2%. Cook i wsp. [3], opierając się na kryteriach łagodniejszych (wyższy punkt odcięcia dla triglicerydów i obwodu pasa, niższy dla cholesterolu frakcji HDL), zespół metaboliczny rozpoznali jedynie u 4,2% nastolatków. W danych europejskich częstość zespołu metabolicznego jest nieco niższa — zaobserwowano go u 0,4% szczupłych dzieci węgierskich i u prawie 9% otyłych [4]. W dużym wieloośrodkowym badaniu na temat czynników ryzyka chorób serca u dzieci i młodych dorosłych w Finlandii schorzenie to stwierdzono u 4% dzieci [5]. U otyłych dzieci ze Śląska zespół ten rozpoznano u 14% badanych [6].

Związek zespołu metabolicznego z otyłością u dzieci i młodzieży

Wspólnym mianownikiem zespołu metabolicznego jest otyłość, szczególnie centralna, związana z nią insulinooporność, ponieważ 3-krotnie zwiększa ryzyko wystąpienia insulinooporności [7].

Tabela 2. Częstość zespołu metabolicznego u dzieci w zależności od przyjętych kryteriów diagnostycznych

Badanie	Kraj/populacja	Kryteria	Wyniki
Cook i wsp. Arch. Ped. Adol. Med. 2003	US, 12–19 lat n = 1280 ♀, 1150 ♂	3 czynniki z: obwód talii, TG, cholesterol frakcji HDL, FBG, RR	4,2% ogółu 28,7% otyłych
Cruz i wsp. JCEM 2004	US, 8–13 lat, n = 126 Latynosi, otyli	3 czynniki z: TG, RR, cholesterol frakcji HDL, obwód talii, IGT	30% badanych otyłych
De Ferranti i wsp. Circulation 2004	US, 12–19 lat, n = 1960 (w latach 1988–1994)	3 czynniki z: TG, cholesterol frakcji HDL, obwód talii, FBG, RR	10% badanych 30% otyłych
Csabi i wsp. Eur. J. Pediatr. 2000	Węgry, 8–18 lat, n = 181 otyłych i 239 szczupłych	3 czynniki z: hiperinsulinemia, IGT, TG, cholesterol frakcji HDL, RR	0,4% szczupłych 8,9% otyłych
Raitakari i wsp. Diabetologia 1995	Finlandia, 6–18 lat n = 1865	3 czynniki z: RR, TG, cholesterol frakcji HDL	4% badanych
Firek-Pędras i wsp. End. Diabet. w druku	Polska, 6–18 lat n = 64 otyłych	3 czynniki z: TG, RR, FBG, cholesterol frakcji HDL, hiperinsulinemia	14% otyłych

FBG (*fasting blood glucose*) — glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — zaburzenia tolerancji glukozy; HDL (*high-density lipoprotein*) — cholesterol frakcji HDL; TG — triglicerydy; RR — ciśnienie tętnicze

U 2/3 nastolatków z nadwagą lub otyłością stwierdza się przynajmniej jeden składnik zespołu metabolicznego, a u prawie 1/3 z nich można rozpoznać pełny zespół [2, 8]. Wśród dzieci z zespołem metabolicznym aż około 80% ma nadmierną masę ciała [3, 8]. Masa ciała powyżej 85-percentyla 2,4-krotnie zwiększa ryzyko nieprawidłowego stężenia cholesterolu całkowitego, 3-krotnie — cholesterolu frakcji LDL, 3,4-krotnie — cholesterolu frakcji HDL, 7,1-krotnie — triglicerydów, a nadciśnienia tętniczego — 4,5-krotnie [8]. Ryzyko zespołu metabolicznego jest przy tym istotnie większe u chłopców, szczególnie rasy latynoskiej (tab. 3).

Rozmieszczenie tkanki tłuszczowej

W badaniach nad tkanką tłuszczową stwierdzono znaczące różnice w funkcjonowaniu i roli odgrywanej w metabolicznej homeostazie ogólnoustrojowej między różnymi jej składnikami i dlatego coraz częściej podkreśla się znaczenie nie ogólnej zawartości tłuszczu w organizmie, ale jego ilości w trzewnej i ektopowej tkance tłuszczowej. Gromadzenie centralne tłuszczu u dzieci i młodzieży wiąże się z niekorzystnym profilem lipidowym i stężeniem lipoprotein, wyższym ciśnieniem tętniczym krwi, a także większą masą lewej komory serca [9]. Stwierdzono również, że u dzieci z predyspozycją do centralnego odkładania się tłuszczu, czynniki ryzyka zespołu metabolicznego mają tendencję do grupowania się [10].

Tabela 3. Czynniki ryzyka zespołu metabolicznego u młodzieży (badanie NHANES III)

	Czynnik ryzyka	Odsetek dzieci z zespołem metabolicznym (%)	p
Płeć	Męska	6,1	0,001
	Żeńska	2,1	
Rasa	Kaukaska	4,5	0,004
	Afro-Amerykanie	2,0	
	Latynosi	5,6	
Wiek	12–14 lat	4,3	0,92
	15–19 lat	4,1	
BMI	< 85. percentyla	0,1	< 0,001
	85.–95. percentyl	6,8	
	>95. percentyla	28,7	

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Wydaje się, że dobrym czynnikiem predykcyjnym dla zespołu metabolicznego u dzieci są siatki centylowe obwodu pasa (WC, *waist circumference*), które przez niektórych autorów są bardziej cenione niż wskaźnik BMI [3, 11]. U nastolatków z podobnym BMI procentowa zawartość tłuszczu ciała może być różna. Ponadto WC wysoce koreluje między innymi ze stężeniem lipidów i lipoprotein, natomiast BMI — jedynie ze stężeniem TG [3]. Wartość WC powyżej 90. percentyla dla płci

i wieku wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia wielu czynników ryzyka chorób układu krążenia w porównaniu z dziećmi z WC poniżej 90. percentyla [11]. Są one zatem dobrym wskaźnikiem ilości tłuszczu trzewnego u dzieci, a przy tym jest pojedynczym pomiarem, a nie stosunkiem dwóch mierzonych wartości, jak BMI czy wskaźnik talia–biodra (WHR, *waist to hip ratio*), przez co może być obarczony mniejszym błędem pomiaru [11].

Ciśnienie tętnicze

Hiperinsulinemia i insulinoporność mogą wpływać na rozwój nadciśnienia tętniczego między innymi poprzez zwiększenie retencji sodu przez nerki, zaburzenie transportu kationów przez błony komórkowe, stymulację układu współczulnego, układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz pobudzenie proliferacji komórek mięśni naczyń gładkich [12]. Podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze obserwowano u 29% dziewcząt i 25% chłopców z otyłością olbrzymią, zaś nadciśnienie rozkurczowe odpowiednio u 17% i 13% tych dzieci [13]. U dzieci z otyłością centralną obserwowano wyższe ciśnienie skurczowe w odpowiedzi na stres oraz większą reaktywność ciśnienia rozkurczowego przy zmianie pozycji ciała i w reakcji na zimno [12]. W ostatniej dekadzie wraz z progresywnym wzrostem masy ciała u dzieci w wieku szkolnym obserwowano wzrost ciśnienia tętniczego o 1–2 mm Hg [14].

Zaburzenia tolerancji glukozy

U dzieci i młodzieży nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi na czczo, będące w kryteriach ATP III jedynym parametrem oceniającym gospodarkę węglowodanowo-insulinową, jest najrzadziej obserwowanym odchyleniem [2]. Cook i wsp. [3] obserwowali podwyższone stężenie glukozy na czczo jedynie u 1,8% wszystkich przebadanych nastolatków oraz u 2,5% otyłych. W pracy Firek-Pędras i wsp. [4] u żadnego z dzieci z otyłością czy zespołem metabolicznym nie stwierdzono podwyższonej glukozy na czczo. Mimo że wśród 1/4 otyłych dzieci Sinha i wsp. [15] stwierdzili nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) na podstawie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*), podwyższone stężenie glukozy na czczo wystąpiło zaledwie u 0,1% dzieci. W 2003 roku [16] zaproponowano obniżenie progu dla glikemii na czczo ze 110 mg/dl na 100 mg/dl, co prawdopodobnie zwiększy znaczenie tego parametru.

W klinice pediatricznej ocena gospodarki węglowodanowej i insulinowej powinna opierać się na metodach prostych i stosunkowo mało inwazyjnych. W proponowanych kryteriach używa się stężeń glukozy i insuliny, oznaczanych na czczo lub w OGTT. Hiperin-

ulinemię stwierdza się, gdy stężenie insuliny na czczo przekracza 15 μ U/ml lub maksymalna jej wartość w OGTT jest wyższa niż 150 μ U/ml i/lub 120 minut po spożyciu glukozy przekracza 75 μ U/ml [17]. Łatwo dostępnym wskaźnikiem insulinoporności może być stosunek stężeń glukozy do insuliny na czczo (FGIR, *fasting glucose to insulin ratio*) lub wskaźniki HOMA, a insulinowrażliwości — wskaźnik QUICKI (*quantitative insulin-sensitivity check index*). Niektórzy autorzy podkreślają małą przydatność pojedynczego oznaczania insuliny na czczo ze względu na cykliczność jej podstawowego wydzielania w pulsach co około 5 minut [18]. Jednak Galli-Tsinopoulou i wsp. [19] stwierdzili istotnie wyższe stężenie insuliny na czczo u otyłych dzieci i nastolatków niż u ich szczupłych rówieśników oraz obniżony FGIR u 88% otyłych dzieci i u wszystkich otyłych nastolatków.

Zespół policystycznych jajników

Zespół metaboliczny może być obecny u każdego dziecka czy nastolatka z klinicznymi objawami lub następstwami insulinoporności i hiperinsulinemii — nie tylko dyslipidemią i nadciśnieniem, ale również z zespołem policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) i rogowaceniem ciemnym [20].

Dziewczęta z PCOS charakteryzują się o około 40% mniejszym stymulowanym INS metabolizmem glukozy oraz insulinopornością tkanki mięśniowej [20]. U 42% nastolatek z PCOS stwierdza się IGT, a u 10% z nich — cukrzycę typu 2 [7]. Zaburzenia gospodarki lipidowej również często występują w populacji dziewcząt z PCOS [21]. Aż 46% kobiet z tym schorzeniem spełnia kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego [7]. Ponadto nieregularne miesiączki wiążą się z 1,5-krotnie zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę wieńcową i 1,9-krotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia śmiertelnego zawału serca [7]. Już u młodych kobiet z PCOS można stwierdzić subkliniczne objawy miażdżycy w postaci zwiększonej ilości zwapnień w naczyniach wieńcowych, zwiększonej sztywności naczyń i ich dysfunkcji, jak również zwiększoną masę lewej komory do jej hipertrofii włącznie [7, 22].

Konsekwencje zespołu metabolicznego u młodzieży

Zespołu metabolicznego u dzieci nie należy uważać jedynie za pewną grupę odchyłeń w badaniach, która potencjalnie może wpływać na zdrowie w przyszłości, ale za niepokojący sygnał świadczący o ogólnej kondycji organizmu młodego człowieka.

Warto również pamiętać, że obecność zespołu metabolicznego istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. W Japonii w latach 1976–1995 wśród dzieci ze szkół podstawowych zaobserwowano 10-krotny wzrost częstości cukrzycy typu 2, z towarzyszącym wzrostem występowania otyłości z 5% w 1976 roku do ponad 8% w 1995 [23]. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych 8–45% nowo zdiagnozowanych przypadków cukrzycy u dzieci i nastolatków to cukrzyca typu 2 [20, 23]. W Europie skala tego problemu jest istotnie mniejsza, jednak cukrzyca typu 2 także jest coraz częściej rozpoznawana [24]. Większość dzieci, u których diagnozuje się to schorzenie, jest otyłych lub ma nadwagę oraz znajduje się w okresie środkowego lub późnego dojrzewania [20]. Cukrzyca typu 2 występująca w młodym wieku wiąże się z 2-krotnie częstszym wystąpieniem nefropatii w porównaniu z cukrzycą typu 1 [23].

Kolejnymi następstwami zaburzeń występujących w zespole metabolicznym są schorzenia układu sercowo-naczyniowego. W badaniach Invitti i wsp. [13] korelacja stopnia otyłości z czynnikami ryzyka miażdżycy u masywnie otyłych nastolatków była niezależna od wskaźnika HOMA, co może oznaczać, że sama otyłość, niezależnie od insulinooporności, wpływa na przedwczesne występowanie chorób układu krążenia.

U otyłych dzieci stwierdza się zwiększoną grubość i sztywność ścian tętnic szyjnych w porównaniu ze szczupłymi rówieśnikami, co może świadczyć o tym, że już w młodym wieku istnieją predyspozycje do zmian miażdżycowych [25]. U otyłych 8–9-latków można stwierdzić zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń w postaci nieprawidłowej wazodylatacji zależnej od przepływu [14]. Rozległość zmian miażdżycowych występujących jako pasma tłuszczowe i płytki włókniste w aorcji i naczyniach wieńcowych u dzieci i młodych dorosłych w dużym stopniu zależy od wskaźnika BMI, ciśnienia tętniczego oraz profilu lipidowego krwi [26]. Zmiany strukturalne obecne w naczyniach u otyłych dzieci wiążą się szczególnie z insulinoopornością i podwyższonym ciśnieniem skurczowym [25]. W rozległości i zaawansowaniu zmian miażdżycowych w otyłości rolę prawdopodobnie odgrywają również podwyższone stężenia cytokin prozapalnych — białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), interleukiny 6 (IL-6, *interleukin-6*) i czynnika martwicy nowotworów α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) [27]. Zwiększona masa lewej komory serca, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, występuje również u dzieci i wiąże się u nich z większą masą ciała i wyższym stężeniem insuliny [28]. Ponad 60% dzieci z wieloma czynnikami ryzyka miażdżycy pozostaje w grupie wysokiego ryzyka jako młodzi dorośli [29].

Insulinooporność wiąże się z rozwojem niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*), może prowadzić do zwłóknienia i marskości tego narządu [7]. Ocenia się, że NASH występuje u 50–90% dorosłych osób otyłych lub chorych na cukrzycę typu 2 [7]. U co najmniej 20% osób z insulinoopornością w przyszłości rozwinie się marskość, niewydolność lub rak wątroby [17]. Wśród otyłych dzieci stłuszczenie wątroby można stwierdzić u 20–50% [17]. Ryzyko wystąpienia zmian stłuszczeniowych w wątrobie w znaczący sposób zwiększa dyslipidemia w postaci wysokiego stężenia TG i niskiego cholesterolu frakcji HDL [7].

Patogeneza zespołu metabolicznego w wieku rozwojowym

Wielu badaczy przyczyn insulinooporności i jej powikłań upatruje już w życiu płodowym. Gwałtowny wzrost częstości występowania tego zjawiska w ostatnim okresie wyklucza czynnik dziedziczny jako jedyną przyczynę. Postuluje się współistnienie pewnego genotypu, tak zwanego „oszczędnego”, który wraz z czynnikami środowiskowymi działającymi we wczesnych okresach życia może doprowadzić do rozwoju „oszczędnego fenotypu”, pożądanego w okresach głodu i niedostatku, szkodliwego w czasach hiperalimentacji i przewagi siedzącego trybu życia [30, 31]. Zaproponowano wiele genów kandydatów dla zespołu metabolicznego. Bada się między innymi geny dla insuliny, insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF1, IGF2, *insuline-like growth factor 1/2*), dla ich receptorów i białek regulatorowych, geny zaangażowane w przekazywanie sygnału z receptora insulinowego, wpływające na funkcję komórek β [23]. Wydaje się jednak, że zaburzenia obecne w zespole metabolicznym nie są warunkowane jednym genem, ale mają podłoże wielogenowe, silnie modyfikowane przez czynniki środowiskowe. Badania przeprowadzone u bliźniąt sugerują, że u około 50% z nich tendencja do otyłości jest dziedziczna [26], co potwierdza również częstsze występowanie dodatniego wywiadu rodzinnego u dzieci z otyłością, zespołem metabolicznym i cukrzycą typu 2 [13, 20].

W wielu publikacjach podkreśla się związek otyłości, zaburzeń metabolicznych, zwiększonego ryzyka miażdżycy i cukrzycy typu 2 z masą urodzeniową i środowiskiem płodowym [23, 32, 33]. Wpływ środowiska płodowego na rozwój prenatalny potwierdzają badania u bliźniąt jednojajowych, których masa urodzeniowa, mimo identycznego potencjału genetycznego, może się znacznie różnić [30]. Z drugiej strony silna

zależność stężenia insuliny od masy urodzeniowej, mniej widoczna u rasy kaukaskiej niż u rasy czarnej lub u mniejszości etnicznych — na przykład Indian Pima, w pewnym stopniu sugeruje predyspozycję genetyczną [9, 30]. W populacji dzieci tajwańskich obserwowano U-kształtną zależność między masą urodzeniową a ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2. Najmniejsze ryzyko występowało u dzieci urodzonych z masą 3–3,5 kg, a istotnie większe było u urodzonych z masą poniżej 2,5 kg i powyżej 4 kg [23]. Większość prac donosi o zmniejszonej insulinowrażliwości oraz zwiększonym ryzyku zespołu metabolicznego i jego powikłań u osób urodzonych z niską masą [23, 32, 33]. Arends i wsp. [32] stwierdzili, że noworodki zbyt małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA, *short for gestational age*) w późniejszym wieku miały insulinowrażliwość blisko o 40% mniejszą niż ich rówieśnicy z prawidłową masą urodzeniową. Ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u 64-letnich mężczyzn urodzonych z masą poniżej 2,95 kg było 10-krotnie wyższe niż u tych, których masa przy urodzeniu była większa niż 4,31 kg [33]. Zależności tej nie potwierdzają jednak wszyscy autorzy [10].

Hipoteza programowania insulinoooporności zakłada, że niedobór glukozy w życiu płodowym prowadzi do celowego wzrostu oporności mięśni szkieletowych na insulinę w celu zmniejszenia poboru glukozy w tym narządzie, doprowadzając do lepszego zaopatrzenia organów życiowo niezbędnych — mózgu i serca [34]. Jeżeli insulinoooporność utrwali się również w życiu postnatalnym, w warunkach dostatecznego lub nadmiernego zaopatrzenia w energię, przestaje być pożądanym zjawiskiem adaptacyjnym, a zaczyna być podłożem rozwoju zaburzeń metabolicznych [34]. Potencjalnie związek między masą urodzeniową a późniejszą skłonnością do otyłości może mieć podłoże w zaburzonych proporcjach między tłuszczową i beztłuszczową masą ciała, kontroli apetytu przez ośrodkowy układ nerwowy lub też zmian w strukturze i funkcji komórek β trzustki powstałych w życiu płodowym [30]. U dzieci SGA istnieją zaburzenia w proporcjach między tłuszczową a beztłuszczową masą ciała i występuje nieprawidłowy rozwój komórek tłuszczowych, a ilość zgromadzonego w adipocytach tłuszczu jest zmniejszona [30, 35]. Postuluje się, że przyczyną pojawienia się składowych zespołu metabolicznego u dzieci SGA jest nadmierny przyrost tłuszczowej masy ciała, a insulinoooporność w bardzo dużym stopniu jest zwiększania przez otyłość [35]. Oczywiście nie wszystkie dzieci SGA staną się dorosłymi z zespołem metabolicznym, jednak około 1/3 z nich jest w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia insulinoooporności [35].

Przyczyną nieprawidłowej funkcji komórek β może być między innymi niedożywienie białkowe matki, prowadzące do nieprawidłowego rozwoju wysp trzustkowych u płodu, a w konsekwencji — do niewłaściwego ich funkcjonowania w życiu pozapłodowym [30]. Z kolei u dzieci matek chorujących na cukrzycę w czasie ciąży obserwuje się wysoką masę urodzeniową, a wraz z nią zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia otyłości, IGT i cukrzycy typu 2 [23]. Duże obciążenie płodu glukozą pobudza bowiem trzustkę do zwiększonego wydzielania insuliny, która w życiu płodowym jest silnym stymulatorem wzrostu [30].

Okresem krytycznym w rozwoju zespołu metabolicznego jest dojrzewanie płciowe. Według Tannera w stadiach II–IV dochodzi do blisko 30-procentowego obniżenia insulinowrażliwości tkanek obwodowych oraz do istotnego wzrostu stężeń insuliny i glukozy na czczo. Insulinoooporność w tym okresie życia wydaje się selektywna dla metabolizmu glukozy i nie dotyczy metabolizmu białek, co przyczynia się do zwiększenia efektu anabolicznego insuliny i hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) podczas skoku wzrostowego [20]. Przyczyną zmniejszonej insulinowrażliwości tkanek w tym okresie upatruje się między innymi w zmianie gry hormonalnej. W okresie dojrzewania dochodzi do okresowego zwiększenia stężenia GH, a w konsekwencji — IGF1 i IGF2 [9, 20]. Hormon wzrostu przyczynia się do pogorszenia insulinowrażliwości tkanek oraz wpływa na wzrost lipolizy i stężenia wolnych kwasów tłuszczowych [9]. Wzrost insulinoooporności w okresie dojrzewania prawdopodobnie nie jest spowodowany zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej ani stężeń hormonów steroidowych [9, 20].

Zapobieganie i leczenie

Prawidłowa masa ciała, ciśnienie tętnicze, lipidogram i insulinowrażliwość w dzieciństwie zmniejszają ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego w życiu dorosłym i wiążą się z mniejszym prawdopodobieństwem zachorowania na choroby układu krążenia [26].

W zapobieganiu powstawania i leczeniu zespołu metabolicznego i jego powikłań u dzieci i młodzieży pierwszoplanową rolę odgrywa zmiana stylu życia z modyfikacją diety oraz zwiększeniem aktywności fizycznej. Leczenie farmakologiczne ma niewielkie zastosowanie i ogranicza się do leczenia hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego i zaburzenia tolerancji glukozy. Gdy zaburzenia te towarzyszą otyłości, pierwszym leczeniem powinno być również obniżenie masy ciała.

U dzieci w trakcie lub po okresie dojrzewania, u których występują zaburzenia gospodarki węglowo-

danowej połączone z insulinoopornością, można stosować metforminę, która, poprzez zwiększenie wrażliwości na insulinę, korzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz ułatwia odchudzanie. Jednak na rzetelne wnioski z badań nad rolą metforminy w zespole metabolicznym i zapobieganiu jego powikłaniom u dzieci trzeba będzie jeszcze poczekać, ponieważ w dalszym ciągu brakuje randomizowanych, długoterminowych badań dotyczących zastosowania tego leku u pacjentów w wieku rozwojowym.

Niezmiernie ważna w zapobieganiu zespołowi metabolicznemu jest prewencja otyłości poprzez stosowanie odpowiedniej diety. Dieta bogata w błonnik wiąże się z niższą insulinoopornością tkanek oraz rzadszym występowaniem zespołu metabolicznego [36]. Dlatego też zaleca się zwiększenie spożycia produk-

tów zbożowych pełnoziarnistych, kosztem tłuszczu i cukrów prostych oraz odpowiednie energetyczne zbilansowanie diety [36].

Istotnym elementem w prewencji otyłości, zespołu metabolicznego i jego powikłań jest odpowiedni wysiłek fizyczny. Ryzyko otyłości maleje o 10% z każdą godziną spędzoną na umiarkowanym wysiłku fizycznym, a wzrasta o 12% z każdą godziną spędzoną na oglądaniu telewizji [23]. U dziewcząt przez okresem dojrzewania wysiłek fizyczny o przynajmniej średnim nasileniu skutecznie zmniejsza ryzyko rozwoju choroby wieńcowej między innymi przez zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL [37]. U dzieci i nastolatków z nadwagą uprawianie aerobiku przez 8 tygodni doprowadziło do poprawy funkcji śródbłonka naczyń, a stężenie insuliny wykazywało tendencję spadkową [38].

Piśmiennictwo

1. Reaven G.M.: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. Ferranti A., Gauvreau K., Ludwig D., Neufeld E., Newburger J., Rifai N.: Prevalence of metabolic syndrome in American adolescents. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494–2497.
3. Cook S., Wietzman M., Auinger P., Nguyen M., Dietz W.: Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch. Pediatr. Med.* 2003; 157: 821–827.
4. Firek-Pedras M., Malecka-Tendera E., Klimek K., Zachurzok-Buczyńska A.: Wpływ rozmieszczenia tkanki tłuszczowej na zaburzenia metaboliczne u dzieci i młodzieży z otyłością prostą. *Endor. Diabet. Chor. Metabol. Wiek. Rozw.* (w druku)
5. Csabi S., Torok K., Jeges S., Molnar D.: Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur. J. Pediatr.* 2000; 159: 91–94.
6. Raitakari O.T., Porkka K.V., Ronnema T. i wsp.: 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.
7. Bloomgarden Z.: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 1297–1303.
8. Freedman D., Dietz W., Srinivasan S., Berenson G.: The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999; 103: 1175–1182.
9. Goran M., Ball G., Cruz M.: Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1417–1427.
10. Dwyer T., Blizzard L., Venn A., Stanekovich J.M., Ponsonby A.-L., Morley R.: Syndrome X in 8-y-old Australian children: stronger association with current body fatness than with infant size or growth. *Int. J. Obes.* 2002; 26: 1301–1309.
11. Moreno L., Pineda I., Rodriguez G., Fleta J., Sarria A., Bueno M.: Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr.* 2002; 91: 1307–1312.
12. Barnes V., Treiber F., Davis H., Kelley T.R., Strong W.B.: Central adiposity and hemodynamic functioning at rest and during stress in adolescents. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998; 22: 1079–83.
13. Invitti C., Guzzaloni G., Gilardini L., Morabito F., Viberti G.: Prevalence and comitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003; 26: 118–124.
14. Bloomgarden Z.: Definitions of the insulin resistance syndrome. The 1st World Congress on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 824–830.
15. Sinha R., Fisch G., Teague B. i wsp.: Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 802–810.
16. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.: Follow-up report on diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
17. Ten S., Maclaren N.: Insulin resistance syndrome in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2526–2539.
18. Cutfield W., Jefferies C., Jackson W., Robinson E., Hofman P.: Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr. Diabetes* 2003; 4: 119–125.
19. Galli-Tsinopoulou A., Karamouzis M., Nousia-Arvanitakis S.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003; 16: 555–560.
20. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
21. Glueck C., Papanna P., Wnag P., Goldenberg N., Sieve-Smith L.: Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908–915.
22. Orio F., Palomba S., Spinelli L. i wsp.: The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3696–3701.
23. Singh R., Shaw J., Zimmet P.: Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 154–168.
24. Malecka-Tendera E., Erhardt E., Molnar D.: Type 2 diabetes mellitus in European children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 3–6.
25. Iannuzzi A., Licenziati M., Acampora C. i wsp.: Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care* 2004; 27: 2506–2508.
26. Chen W., Srinivasan S., Li S., Xu J., Berenson G.: Metabolic syndrome variables at low levels in childhood are beneficially associated with adulthood cardiovascular risk. *The Bogalusa Heart Study. Diabetes Care* 2005; 28: 138–143.
27. Tamakoshi K., Yatsuya H., Kondo T. i wsp.: The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int. J. Obes.* 2003; 27: 443–449.
28. Urbina E., Gidding S., Bao W., Elkasabany A., Berenson G.: Association of fasting blood sugar level, insulin level, and obesity with left ventricular mass in healthy children and adolescents:

- The Bogalusa Heart Study. *Am. Heart J.* 1999; 138: 122–127.
29. Bao W., Srinivasan S., Wattigney W., Berenson G.: Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1942–1947.
 30. Oken E., Gillman M.: Fetal origins of obesity. *Obes. Res.* 2003; 11: 496–506.
 31. Hales C., Barker D.: The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 2001; 60: 5–20.
 32. Arends N., Boonstra V., Duivenvoorden H., Hofman P., Cutfield W., Hokken-Koelega A.: Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2005; 62: 44–50.
 33. Barker D., Hales C., Fall C., Osmond C., Phipps K., Clark P.: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–67.
 34. Hofman P., Cutfield W., Robinson E. i wsp.: Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 402–406.
 35. Levy-Marchal C., Jaquet D.: Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr. Diabetes*. 2004; 5: 147–153.
 36. McKeown N., Meigs J., Liu S., Saltzman E., Wilson P., Jacques P.: Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27: 538–545.
 37. Craig S., Bandini L., Lichtenstein A., Schaefer E., Dietz W.: The impact of physical activity on lipids, lipoproteins, and blood pressure in preadolescent girls. *Pediatrics* 1996; 98: 389–395.
 38. Kelly A., Wetzsteon R., Kaiser D., Steinberger J., Bank A., Dengel D.: Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J. Pediatr.* 2004; 145: 731–736.