

METABOLIKUS SZINDRÓMA GYERMEKKORBAN

• Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium •

Szerző: dr. Körner Anna

A XX. században a fejlett világ morbiditási és mortalitási mutatóit elsősorban a cardiovascularis megbetegedések határozzák meg. A klinikusok és a kutatók megfigyelték, hogy a cardiovascularis megbetegedések rizikófaktoraik gyakran együttesen lépnek fel egy betegnél. A rizikófaktorok halmozódása és kapcsolatuk az inzulinrezisztenciával készítette a kutatókat a metabolikus (inzulinrezisztencia) szindróma mint speciális patofiziológiai állapot fogalmának a megalkotására. A metabolikus szindróma szinonimájaként használják a

- szindróma X;
- metabolikus szindróma X;
- inzulinrezisztencia szindróma;
- Reaven-szindróma (dr. Gerald M. Reaven után, aki a fogalmat 1988-ban megalkotta);
- CHAOS (Ausztrália);
- Wohlstandssyndrom (Németország) megnevezéseket is.

Reaven abból a feltételezésből indult ki, hogy az inzulinrezisztencia hatására kialakuló kompenzatorikus hyperinsulinaemia a betegeknél hipertónia, hyperlipidaemia és diabétesz kialakulásához vezet. 1988 és 2005 januárja között egy Medline-keresés alapján 4646 közleményt és 3948 vizsgálatot találtak, amely a metabolikus szindrómával (MS) foglalkozott.

PREVALENCIA

Az iparilag fejlett országokban a felnőtt lakosság 20–30%-a szenved MS-ben. A gyakoriságot az életkor, a nem és az etnikai hovatartozás jelentősen befolyásolja. A növekvő előfordulási gyakoriság mellett az előrejelzések szerint 2010-re az USA-ban az MS mintegy 50–75 millió embert érinthet. Az MS gyermekkori prevalenciájáról lényegesen kevesebb adat áll rendelkezésre, mint a betegség felnőttkori előfordulásáról. A közölt adatok összehasonlíthatóságát nehezíti, hogy a szerzők eltérő kritériumokat alkalmaztak az MS diagnosztikájában. Egy a közelmúltban, 2400, 12–19 éves fiatal bevonásával az USA-ban végzett felmérés (III. nemzeti egészségügyi és táplálkozási felmérés - NHANES III.) szerint az MS prevalenciáját 4,2%-nak (fiúk: 6,1%, lányok: 2,1%) találták. Míg a túlsúlyos (BMI ≥ 95 percentil) gyermekeknél a prevalencia 28,7%, a túlsúly iránt veszélyeztetetteknél (BMI 85–95 percentil) 6,1%, a normális testalkatú (BMI < 85 percentil) gyermekeknél 0,1%. A felmérésben az MS egyes komponenseinek prevalenciája 14,2–41% között mozgott. A leggyakrabban talált eltérés a magas trigliceridszint és az alacsony HDL-koleszterinszint volt. A magas éhezési vércukorszint prevalenciája ugyanakkor viszonylag alacsonynak (1,5%) mutatkozott. A túlsúlyos gyermekek 89%-a legalább egy, 56% pedig két, az MS-re jellemző eltérést mutatott. Az NHANES III. során MS-ként diagnosztizált gyermekek 80%-a túlsúlyos (BMI > 95 %) volt. Különbség van az MS prevalenciájában az etnikai hovatartozást illetően a gyermekpopulációban is: a legmagasabb a hispán fiataloknál (5,6%), a legalacsonyabb a feketéknél (2,0%), a fehér bőrű fiatalokkal (4,8%) összehasonlítva.

GENETIKA

Az MS kialakulásában mind az örökletes, mind a környezeti tényezőknek meghatározó szerepe van. A szindróma egészét, valamint annak egyes tényezőit örökletes meghatározottság jellemzi. Amennyiben az indexszemély családi anamnézisében 2TDM, hipertónia vagy korai cardiovascularis megbetegedés szerepel, nagy a valószínűsége, hogy az egyén MS-beteg lesz.

PATOFIZIOLÓGIA

A MS okai összetettek. A betegek zöme idősebb és inzulinrezisztenciában szenved. Vita tárgyát képezi, hogy az obesitas, ill. az inzulinrezisztencia oka vagy kísérő jelensége-e az MS-nek. Napjainkban egyre több bizonyítékot sorakoztatnak fel a szisztémás gyulladás (beleértve C-reaktív protein, fibrinogén, IL-6, TNF- α és más gyulladáshoz kapcsolódó markerek) szerepére vonatkozóan az MS kialakulásában. A „Fiatal finnek cardiovascularis kockázatai” elnevezésű vizsgálat alapján a gyermekkorban fellépő MS legfontosabb prediktora az éhezési hyperinsulinaemia. A „Bogalusa szívvizsgálat” (egy vegyes etnikumban végzett longitudinális vizsgálat) szerint az obesitas jobban korrelál az MS felnőttkori prevalenciájával, mint az inzulinrezisztencia. Vizsgálataik alapján a gyermekkorban obesitas időben megelőzi a felnőttkorban kialakuló MS-t. A gyermekeknél végzett vizsgálatok megerősítették a visceralis obesitas kóroki szerepét az MS kialakulásában. Ebben szerepet játszanak a zsírszövetben termelődő adipokinek (rezisztin, adiponektin stb.), amelyek kóroki jelentőségét az MS kialakulásában egyre növekvő számú vizsgálat bizonyítja. Az ún. Barker-hipotézis szerint az alacsony születési súly (intrauterin retardáció), majd az élet első éveiben fellépő rohamos súlynövekedés hajlamosít a későbbiekben MS kialakulására.

DEFINÍCIÓ, DIAGNÓZIS

1. A METABOLIKUS SZINDRÓMA DEFINÍCIÓJA A WHO ALAPJÁN

- Diabétesz, vagy magas éhezési vércukorszint (IFG), vagy csökkent glükóztolerancia (IGT) és/vagy inzulinrezisztencia és
- legalább 2 a következők közül:
 - abdominalis obesitas a derék/csípő hányados (férfiaknál $\geq 0,9$, nőknél $\geq 0,85$) alapján;
 - testtömegindex ≥ 30 kg/m²;
 - trigliceridszint $\geq 1,7$ mmol/l;
 - HDL-koleszterin-szint férfiaknál $< 0,9$, nőknél $< 1,0$ mmol/l;
 - vérnyomás $\geq 140/90$ Hgmm;
 - vizeletalbumin-exkréció ≥ 20 μ g/min, vagy az albumin/kreatinin hányados ≥ 20 mg/g.

2. A NEMZETI KOLESZTERINEDUKÁCIÓS PROGRAM FELNŐTTKEZELÉSI PANEL III. (NCEP ATP III.) DEFINÍCIÓJA SZERINT A BETEGSÉG AKKOR DIAGNOSZTIZÁLHATÓ, HA A KÖVETKEZŐ 5 JELLEMZŐBŐL LEGALÁBB 3 MEGTALÁLHATÓ:

- centrális obesitas – megnövekedett derékbőség (férfiaknál ≥ 102 cm, nőknél ≥ 88 cm);
- emelkedett trigliceridszint ($\geq 1,69$ mmol/l);
- csökkent HDL-koleszterin-szint (férfiaknál $\leq 1,04$, nőknél $\leq 1,29$ mmol/l);
- vérnyomás 130/85 felett, illetve a beteg antihipertenzív kezelésben részesül;
- éhezési vércukorszint $\geq 6,1$ mmol/l, illetve a beteg antidiabetikus kezelésben részesül.

(Evidenciaszint: D – konszenzuson alapszik)

3. A NEMZETKÖZI DIABÉTESZSZÖVETSÉG (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – IDF) DEFINÍCIÓJA A FENTIEKTŐL 3 PONTBAN KÜLÖNBÖZIK:

- Az IDF-definíció magába foglalja a megnövekedett haskörfogatot (derékbőséget). A haskörfogat mérésének helye a subcostalis vonal és a spina iliaca anterior superior közötti távolság felezőjében helyezkedik el.
- Az IDF a derékbőséget az eltérő földrajzi régiók szerint definiálja.
- A vércukorszint vonatkozásában újabban az 5,6 mmol/l-es határértéket ajánlják.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA GYERMEKKORI DEFINÍCIÓJA

Minthogy az MS számos komponense a gyermekkortól a felnőttkorig nyomon követhető, így logikusnak tűnik, hogy a gyermekkorban diagnosztizált MS definíciója megegyezzen a felnőttkorival. Minthogy az IFG ritka, míg az IGT gyakori gyermekkorban, helyesnek tűnik az utóbbi bevonása a kritériumok közé. Alternatív megoldás lenne, hogy a gyermekkorban az IFG küszöbértékét 6,1 mmol/l-ről 5,6 mmol/l-re csökkenteni, ahogyan azt a diabétesz mellitus diagnosztikájára és klasszifikációjára életre hívott szakértői testület ajánlotta. Nyitott kérdés az is, hogy a testtömegindexet vagy derékbőséget jobb-e alkalmazni a tápláltsági állapot megítélésére gyermekkorban. Az MS gyermekkorra adaptált definíciójának megalkotásakor a következő szempontokat kell figyelembe venni:

- az egyes komponenseknek a felnőttkorhoz hasonlónak kell lenni az összehasonlítás és a nyomon követés céljából;
- a jelenlegi ajánlásokat és határértékeket újra kell értékelni, mert ezek egy része elavult (vérlipidértékek) vagy nem is létezik (derékbőség);
- egy határérték alkalmazása a differenciált határértékek helyett, amelyek figyelembe veszik a nemet, az életkort és az etnikai hovatartozást.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA SZŪRÉSE

A jelenleg érvényes gyermekgyógyászati ajánlások tartalmazzák az MS egyes komponenseinek, mint obesitas, 2TDM, a hipertónia és a dyslipidaemia, szűrését az egyes rizikócsoportokban. Az MS szűrése a folyamat egyszerűsítése mellett felhívja a figyelmet a tünetek kombinálódásával járó rizikónövekedésre.

KLINIKAI KÉP

- **Éhezési hyperglykaemia** – 2-es típusú diabétesz (2TDM) vagy csökkent glükóztolerancia, ill. inzulinrezisztencia (hyperinsulinismus). Az inzulinrezisztencia mérésének egzakt módszere az ún. clamp vizsgálat, amelyet bonyolultsága miatt a mindennapos klinikai gyakorlatban nem alkalmazunk. Elfogadott paraméter az inzulinrezisztencia jellemzésére a HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) érték, amelyet a következő képlet alapján számítunk ki:
- Éhomi vércukorszint (mmol/l) x éhomi inzulinszint (mE/l)/22,5
- **Hipertónia** – ha a vérnyomás értéke meghaladja az életkor, testmagasság és nem szerinti 95 percentilisértéket. Határérték-hipertónia esetén a vérnyomás értéke 90–95 percentilis között van.
- **Centrális (visceralis) típusú elhízás.**
- **Csökkent HDL-koleszterin.**
- **Emelkedett trigliceridszint.**

TÁRSULÓ BETEGSÉGEK:

- zsírmáj (nem alkoholos zsírmájbetegség);
- haemochromatosis;
- polycystás ovárium szindróma;
- acanthosis nigricans.

AZ MS HATÁSA A KORAI CARDIOVASCULARIS MORBIDITÁSRA ÉS A GYERMEKKORI 2TDM KIALAKULÁSÁRA

- A túlsúlyos gyermekeknél észlelt magas MS-prevalencia a gyermekkori elhízás járványos méretű növekedésével együtt a felnőttkorban jelentkező cardiovascularis megbetegedések prevalenciájának aránytalan növekedéséhez vezethet. A metabolikus szindróma a későbbiekben bekövetkező cardiovascularis morbiditás független kockázati tényezője. *Evidenciaszint: 1*
- Az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia a későbbi cardiovascularis betegség független kockázati tényezője. *Evidenciaszint: 1*
- A vércukorszint a cardiovascularis események független, folyamatos határérték nélküli kockázati tényezője. *Evidenciaszint: 1*
- Az emelkedett LDL-koleszterin-szint, a csökkenő HDL-koleszterin-szint a cardiovascularis események független kockázati tényezője. *Evidenciaszint: 1*
- Az emelkedett vérnyomás a cardiovascularis események független kockázati tényezője. *Evidenciaszint: 1*
- A C-reaktív protein szérumszintje a cardiovascularis események független kockázati tényezője. *Evidenciaszint: 1*
- A microalbuminuria 2-es típusú diabéteszben (is) a cardiovascularis morbiditás/mortalitás előjelezője. *Evidenciaszint: 1*
- Újabb vizsgálatok a gyermek- és serdülőkorban kialakuló 2TDM incidenciájának a növekedéséről számolnak be. A betegség patofiziológiája a felnőtteknél fellépő 2TDM-től lényegileg nem különbözik. Felnőttkorban az IFG és az IGT a 2TDM természetes lefolyásának intermedier állomása. Az IFG prevalenciája gyermekkorban még a túlsúlyos gyermekek körében is alacsony (2,5%), míg az IGT prevalenciája ebben a populációban magas (21–28%). Az IGT a gyermekeknél inzulinrezisztenciával és a béta-sejt szekretoros zavarával kapcsolatos, így a túlsúlyos állapot közvetetten a gyermekkori 2TDM kialakulását segíti elő. Az MS, illetve annak minden lényeges összetevője a 2-es típusú diabétesz prediktív tényezője. *Evidenciaszint: 1*

KEZELÉS

Az MS kezelésének sarkköve az életmód-változtatás (kalóriamegszorítás és testmozgás). *A szintű ajánlás*

A cél:

- a testsúly, illetve a test zsírtartalmának a csökkentése (ideális esetben az életkornak és a nemnek megfelelő 97–95% alá);
- életmód-változtatás:
 - a fizikai aktivitás növelése (naponta ≥ 30 perces közepes intenzitású testmozgás a hét legtöbb napján);
 - egészséges étkezési szokások kialakítása: a telített és a transz zsírok, valamint a koleszterinbevitel csökkentése.

GYÓGYSZERES TERÁPIA

Az MS-t alkotó kór állapotokat általában külön-külön kezelik (pl. ACE-gátlókat, angiotenzinreceptor-blokkolókat, béta-blokkolókat és diuretikumokat adnak a hipertónia kezelésére). A felnőttkorban széles körben alkalmazott koleszterin- (LDL-koleszterin-) és trigliceridszint-csökkentő gyógyszeres

kezelést megfelelő kritériumok (hatásosság-mellékhatás) alapján végzett vizsgálatok hiányában gyermekkorban általában nem alkalmazhatók. Megjegyzendő azonban, hogy a Xenical (orlistat) 2005 óta indokolt esetben (súlyos, terápiarezisztens elhízásban) 12 évnél idősebb gyermekeknél Európában is adható. Jelentős inzulinrezisztencia és 2-es típusú diabétesz esetén a Merckformin-terápia 10 éves életkor felett már hazánkban is alkalmazható.

2005-ben vezető diabetológusok megkérdőjelezték az MS fogalmának létjogosultságát. Elismerve a tényt, hogy bizonyos cardiovascularis rizikófaktorok gyakran kapcsolódnak egymással, ellenvetésük lényege, hogy az MS pontos definíciója hiányzik, a patogenezisben sok a bizonytalan tényező, valamint az MS szerepe mint cardiovascularis rizikómarker kérdéses. Egy szindróma annak alapján definiálható, hogy megléte milyen mértékben alkalmas egy jövőbeli kedvezőtlen állapot előrejelzésére. Ez azt is jelenti, hogy a szindróma jelenléte nagyobb rizikót képvisel, mint alkotórészeinek összessége. Amíg a kutatások ezekre a kérdésekre az MS vonatkozásában nem adnak egyértelmű választ, helyes, ha az orvosok az egyes cardiovascularis rizikófaktorokat külön-külön kezelik, függetlenül attól, hogy a betegre ráillik-e az MS diagnózisa.

IRODALOM

1. Ahrens W, Bammann K, de Henauw S, Halford J, Palou A, Pigeot I, Siani A, Sjöström M and on behalf of the European Consortium of the IDEFICS Project. Understanding and preventing childhood obesity and related disorders-IDEFICS: A European multilevel epidemiological approach. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* 2006 16:302–08.
2. Bundred P, Kitchiner D, Buchan I. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross-sectional studies. *BMJ.* 2001;322:1–4.
3. Campbell K, Waters E, O'Meara S, Kelly S, Summerbell C. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane database of systematic reviews.* 2003; 1: Update software, Oxford.
4. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974–94. *BMJ.* 2001;322:24–6.
5. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240–53.
6. Cruz ML, Goran, MI. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Current Diabetes Reports.* 2004 4:53–62.
7. Epstein LH, Paluch RA, Gordy CC, Dorn J. Decreasing sedentary behaviors in treating pediatric obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:220–26.
8. Epstein LH, Paluch RA, Gordy CC, Saelens BE, Ernst MM. Problem solving in the treatment of childhood obesity. *J Consult Clin Psychology.* 2000;68:717–21.
9. 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.
10. Gibson P, Edmunds L, Haslam DW, Poskitt E. An Approach to Weight Management in Children and Adolescents (2–18 years) in Primary Care Produced for the Royal College of Paediatrics and Child Health and National Obesity Forum. <http://www.rcpch.ac.uk/publications/recent.publications/Approach>. Accessed May 14th 2003; Royal College of Paediatrics and Child Health, London.
11. Goodman E. Pediatric metabolic syndrome: Smoke and mirrors or true magic? *J Pediatr.* 2006 148:149–51.
12. Guideline development group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity in children and young people. A national clinical guideline, No 69. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign69.pdf>.
13. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005 116:473–480.
14. Jermendy Gy. Tényeken alapuló cukorbeteg-gondozás. *Medicina Könyvkiadó,* 2005.
15. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statment from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:2289–2304.
16. Miller EL, Mitchell A. Metabolic Syndrome: Screening, Diagnosis, and Management *J Midwifery & Women's Health.* 2006 51:141–51.
17. Molnár D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obesity.* 2004 28:570–4.
18. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:611–9.
19. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem.* 2005;51:931–8.
20. Summerbell, CD; Ashton, V; Campbell, KJ; Edmunds, L; Kelly, S; Waters, E Interventions for treating obesity in children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2006 vol. 1.
21. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E et al. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ.* 1998;317:319–20.
22. Wang J, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Ped Obesity.* 2006;1:11–25.
22. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med.* 1997;337:869–73.