МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

Невена Фолић¹, Славица Марковић^{1,2},
Слободан Јанковић^{2,3}, Марко Фолић^{2,3}

¹ Клиника за педијатрију, Клинички центар Крагујевац

² Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу

³ Служба за Клиничку фармакологију, Клинички центар Крагујевац

METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Nevena Folić¹, Slavica Marković^{1,2}, Slobodan Janković^{2,3}, Marko Folić^{2,3}

¹ Pediatric Clinic, Clinical Center Kragujevac

² Medical Faculty, University of Kragujevac

³ Clinical Pharmacology Department, Clinical Center Kragujevac

Примљен/Received: 4.5.2011.

Прихваћен/Accepted: 1.6.2011.

САЖЕТАК

Висока преваленца метаболичког синдрома код деце и адолесцената забрињавајући је проблем савременог друштва. У циљу спречавања развоја могућих компликација у каснијем животном добу као што су кардиоваскуларна болест и дијабетес мелитус тип 2, рано откривање деце са ризиком за развој метаболичког синдрома од великог је значаја. Раније разлике у критеријумима за постављање дијагнозе метаболичког синдрома код деце и адолесцената значајно су умањене после појаве узрасту прилагођених International Diabetes Federation критеријума. Са аспекта превенције, централно место заузимају правилна исхрана и редовна физичка активност. У погледу терапијских препорука, почетни кораци треба да буду регулација енергетске равнотеже у склопу промене начина исхране и повећање физичке активности; примена лекова је резервисана за пацијенте са већим ризиком од компликација.

Кључне речи: метаболички синдром, деца, адолесценти, дефиниција, лечење

ABSTRACT

High prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents is serious problem of modern society. In order to prevent development of possible complications (cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2) later in life, early recognition of children at risk for developing metabolic syndrome is of great importance. Previous differences in criteria for diagnosis of metabolic syndrome in children and adolescents have been significantly decreased by new criteria issued by the International Diabetes Federation. From the aspect of prevention, key elements are proper nutrition and regular physical activity. In a view of treatment recommendations, initial steps should be regulation of energy balance in the diet and increase in physical activity; the drug treatment is reserved for patients with high risk of complications.

Кључне речи: metabolic syndrome, children, adolescents, definition, treatment

УВОД

Раст преваленце гојазности код деце и адолесцената представља глобалан и веома озбиљан проблем модерног времена, обзиром

да је прекомерна телесна маса удружена са различитим здравственим проблемима код деце, а истовремено је и значајан фактор ризика за настанак обољења или смрти у каснијој, одраслој доби¹.

Код одраслих је утврђена корелација између гојазности, метаболичког синдрома и дијабетеса типа 2². Пацијенти са метаболичким синдромом су изложени троструко већем ризику за развој различитих кардиоваскуларних компликација у поређењу са онима који овај синдром немају^{3,4}. Такође, процењено је да су одрасли са метаболичким синдромом у петоструко већој опасности да оболе од дијабетеса типа 2⁵. Код четвртине светске одрасле популације могу се наћи поремећаји који задовољавају критеријуме за дијагнозу метаболичког синдрома⁶, а забрињавајући су подаци да је ово обољење све чешће код деце и адолесцената⁷.

Смањена физичка активност, неправилна исхрана и савремени, „седлачки“ начин живота водећи су узроци пораста гојазности у детињству, нарочито у земљама у развоју². Према подацима Светске здравствене организације из 2004. године, 10% деце школског узраста између 5 и 17 година одликује се присуством вишка килограма⁸, а предвиђа се да ће се преваленца деце гојазности, што је била тенденција и претходних година, и даље повећавати. Током 2003 и 2004. године, проценат деце узраста од 2 до 19 година са гојазношћу у САД-у износио је 17,1%⁹. Подаци говоре да је она код адолесцената нешто виша у земљама западне и јужне Европе у односу на земље средње и северне Европе¹⁰. Преваленца метаболичког синдрома варира у зависности од популације, али и од дефиниције критеријума за постављање дијагнозе синдрома. Cook и сарадници¹¹ су проценили да преваленца овог синдрома код младих узраста од 12 до 19 година износи 4,1%. Сходно подацима Bogalusa Heart студије, код деце узраста 8-17 година преваленца метаболичког синдрома је 3,6%¹². Међутим, постоји сагласност да је она значајно већа код деце са гојазношћу⁷.

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ

Рана идентификација деце са ризиком развоја метаболичког синдрома и даљом прогресијом у дијабетес типа 2 и кардиоваскуларно обољење касније у животу, од великог је значаја за њихову даљу будућност. Одређене околности од рођења (па и раније) могу да

буду предиспонирајући фактори за обољења као што су гојазност или поремећај регулације гликемије. Присуство гестациског дијабетеса мајке¹³, мала тежина на рођењу¹⁴, начин исхране новорођенчета¹⁵, рани скок липида у крви¹⁶, генетски фактори, одгајање у окружењу које „ствара гојазност“, као и утицај друштвено-економских фактора¹⁷ неки су од чинилаца који могу допринети порасту ризика за настанак поменутих поремећаја код деце.

МЕТОДОЛОГИЈА ПРЕТРАЖИВАЊА/ ОДАБИРА ВАЛИДНИХ ПОДАТАКА

Како би у овом чланку били приказани релевантни, на доказима базирани подаци, претражене су базе података Medline^R и Scopus^R, коришћењем комбинације кључних речи: metabolic syndrome, children, adolescents, definition, treatment. Критеријуми за селекцију били су рандомизирани, двоструко слепо контролисане клиничке студије и систематски прегледни чланци који се баве утврђивањем критеријума и/или широким терапијским приступом метаболичком синдрому код деце и адолесцената, објављени на енглеском или српском језику у периоду од априла 1991. до априла 2011. године. По задатим стандардима, пронађено је 55 одговарајућих и валидних радова, при чему они прихваћени за штампу, али до данас необјављени, нису узети у обзир.

ПРЕГЛЕД ЕЛЕМЕНАТА И КРИТЕРИЈУМА INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION ДЕФИНИЦИЈЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

International Diabetes Federation - IDF је 2005. године објавила смернице за дефинисање и дијагностиковање метаболичког синдрома код одраслих². Метаболички синдром (Синдром Икс¹⁸ или Синдром резистенције на инсулин¹⁹) код одраслих се дефинише као комбинација фактора ризика за развој кардиоваскуларне болести и дијабетеса, укључујући абдоминалну гојазност, дислипидемију, нетолеранцију на глукозу и хипертензију². Утврђена је опасност од груписања елемената метаболичког синдрома, где присуство три или више елемената знатно повећава ризик од појаве коронарне болести срца и обољевања од дијабетеса²⁰. Међутим, примена јединствене дефиниције на популацију деце и адолесцената је проблематична, обзиром да се крвни притисак, нивои липида и антропоме-

тријске варијабле мењају са узрастом и развојем у пубертету. Пубертет утиче на дистрибуцију масти и изазива смањење како осетљивости на инсулин од око 30% уз комплементарно повећање излучивања инсулина²¹, тако и нивоа адипонектина²². Стога се јединствене граничне вредности не могу користити за одређење абнормалности код деце, већ се уместо тога прибегава вредностима деведесетог, деведесет петог и деведесет седмог перцентила за узраст и пол.

Широк дијапазон коришћених граничних вредности при одређењу метаболичког синдрома код педијатријске популације^{7,11,23,24,25} нагласио је потребу за јединственом и доследном групом критеријума за идентификацију наведеног синдрома код деце и адолесцената. Због разлике у узрасту, нова IDF-ова дефиниција метаболичког синдрома је подељена према следећим старосним групама: 6

до <10, 10 до <16 и ≥16 година (Табела 1). Сходно ставовима IDF-а, код деце узраста од 6 до 10 година, метаболички синдром не треба дијагностиковати, већ указати на неопходност редовних контрола и препоруке везане за смањење телесне масе код гојазне деце, поготову оне која имају позитивну породичну анамнезу за гојазност, дијабетес, дислипидемију, хипертензију, кардиоваскуларну болест²⁶. У доби од 10 и више година, могућа је дијагноза метаболичког синдрома. Она захтева постојање абдоминалне гојазности уз присуство двају или више других елемената (увећани триглицериди, низак ниво HDL холестерола, висок крвни притисак и увећан ниво глукозе у плазми). IDF-ови критеријуми за одрасле могу се користити за адолесценате са 16 и више година²⁴.

Табела 1. IDF критеријуми за дефиницију ризичних група и метаболичког синдрома код деце и адолесцената

Старосна доб	Критеријуми (одлике)
Узраст 6 - 10 година	<ul style="list-style-type: none"> Гојазност ≥90. перцентила дефинисана на основу обима струка (ризична група)
Узраст 10 - 16 година	<ul style="list-style-type: none"> Гојазност ≥90. перцентила дефинисана на основу обима струка Триглицериди ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl) HDL холестерол <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) Систолни притисак ≥130 mmHg или дијастолни ≥85 mmHg Гликемија ≥5,6 mmol/l (≥100 mg/dl) или дијагностикован тип 2 дијабетес мелитуса
Узраст > 16 година	<p>Треба применити критеријуме за одрасле:</p> <ul style="list-style-type: none"> Гојазност дефинисана на основу обима струка ≥94 cm код мушкарца беле расе, односно ≥80 cm жене беле расе, док за остале расе треба користити друге вредности. Триглицериди ≥1,7 mmol/l (≥150 mg/dl) HDL-холестерол <1,03 mmol/l (<40 mg/dl) код мушкараца односно <1,29 mmol/l (<50 mg/dl) код жена или дете/адолесцент већ прима хиполипемике Систолни притисак ≥130 mmHg или дијастолни ≥85 mmHg или дете/адолесцент већ прима антихипертензиве Гликемија ≥5,6 mmol/l (≥100 mg/dl) или дијагностикован тип 2 дијабетес мелитуса

Код деце, као и код одраслих описана је веза између гојазности, инсулинске резистенције и повећаног ризика развоја метаболичког синдрома^{27,28}. Абдоминална гојазност је установљена као основни постулат у IDF-овој дефиницији метаболичког синдрома код одраслих² и може се лако проценити помоћу једноставног мерења обима струка (ОС), за који се зна да је код одраслих јаче повезан са висцералним масним ткивом (ВМТ) од индекса телесне масе (ИТМ)²⁹. Корелација између ОС-а и ВМТ-а је показана и код деце³⁰, што је

додатно поткрепило постојеће доказе да је ОС ефикасна мера за абдоминалну гојазност код младе популације.

Код деце и адолесцената, већи број студија је показао сличну везу између гојазности у детињству и повећаног кардиоваскуларног ризика у каснијем животном добу. Студија Bogalusa Heart је показала да постоји повезаност гојазности у детињству и ризика од развоја дијабетес мелитуса, дислипидемије и хипертензије у каснијој, одраслој доби³¹. Од укупног броја деце са прекомерном тежином

у студији Bogalusa Heart (ИТМ ≥ 95 . перцентила), 77% је задржало гојазност и у каснијем животном добу. Cook и сарадници су проценили да преваленца метаболичког синдрома код адолесцената износи 4%, а од тога, 30-50% њих се одликује гојазношћу¹¹. Помоћу модификоване верзије дефиниције Adult Treatment Panel III (АТР III), успостављена је веза метаболичког синдрома код адолесцената и са високим нивоом Ц-реактивног протеина, познатог маркера инфламације. Међутим, међу пет елемената метаболичког синдрома, Ц-реактивни протеин је био повећан само код оних са абдоминалном гојазношћу²⁴. Уместо апсолутних вредности ОС-а, нови критеријуми користе перцентиле да би надокнадили различите степене развоја и етничког порекла у младој популацији. Подаци о перцентилима за обим струка постају све доступнији у читавом свету^{32,33,34}. Код деце са обимом струка преко 90. перцентила постоје већи изгледи развоја више фактора ризика него код оних са ОС-ом испод овог нивоа³⁵.

Обим струка код деце је независтан показатељ инсулинске резистенције, поремећаја нивоа липида и високог крвног притиска^{36,37}. Инсулинска резистенција представља смањену способност инсулина да у уобичајеним концентрацијама утиче на периферно искоришћавање глукозе³⁸. Осетљивост на инсулин обрнуто је пропорционална ИТМ-у, а интересантно је да ризик за настанак нетолеранције глукозе одређује и дистрибуција масти. Сматра се да је инсулинска резистенција повезана са акумулацијом висцералне абдоминалне масти³⁹. Такође, развој резистенције на инсулин се повезује са појачаном секрецијом адипоциткина, TNF- α и IL-6 и смањеном активношћу адипонектина, што доводи до интензивнијег стварања глукозе у јетри путем глюконеогенезе и раста концентрације глукозе у крви. Ниски нивои адипонектина указују на пораст ризика од кардиоваскуларних болести⁷, а утврђено је да је концентрација адипонектина у плазми обрнуто пропорционална са ИТМ-ом и обимом струка, односно са абдоминалном гојазношћу⁴⁰. Повећан прилив масних киселина у јетру, који доводи до пораста синтезе триглицерида у том органу, затим снижење концентрације липопротеин липазе у периферним ткивима и редукција HDL холестерола, било директно или индиректно, корелирају са развојем инсулинске резистенције⁴, а имају и карактеристично место у постављању дијагнозе метаболичког синдрома. Такође, смањена осетљивост на инсулин доприноси

развоју хипертензије код деце. Изостанак вазодилаторног ефекта инсулина у условима резистенције, као и утицај инсулина на симпатички нервни систем и бубрежну реапсорпцију натријума, основни су механизми могуће везе између инсулинске резистенције и повишеног крвног притиска^{41,42}. Дакле, метаболички синдром обухвата групу фактора ризика за развој кардиоваскуларне болести и дијабетеса типа 2 која обухвата гојазност, резистенцију на инсулин, дислипидемију и хипертензију³⁹.

ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП МЕТАБОЛИЧКОМ СИНДРОМУ КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

Мада званичне смернице и водичи везани за терапију метаболичког синдрома код деце нису дефинисани, у литератури се могу пронаћи различите препоруке које се односе на терапијски приступ синдрому.

Централно место у лечењу гојазности, хипертензије и резистенције на инсулин код деце представља регулација енергетске равнотеже у склопу промене начина исхране, повећања физичке активности и избегавања претераног седења^{43,44}. Обзиром да у данашње време школска деца и адолесценти углавном имају нередовне оброке, ограничен избор намирница, велики унос угљених хидрата и заслађених напитака, требало би на њих утицати да редовно узимају оброке, уносе храну с високим садржајем протеина и влакнастих материја и смање унос заслађених напитака. Саветује се повећан унос воћа и поврћа, интегралног, ражаног и црног хлеба или бројних замена за хлеб. Такође, деца би у исхрани требала да користе цела зрна житарица (кувана пшеница, кукуруз), махунасто поврће, качамак, овсене и јечмене пахуљице, интегрални пиринач, маслиново уље, затим рибу, пилетину и ћуретину, а унос црвеног меса треба ограничити на један до два пута недељно. Подаци показују да промена начина живота и одржавање нормалне тежине у детињству може да смањи ризик од развоја метаболичког синдрома, типа 2 дијабетеса и кардиоваскуларних болести у каснијем, одраслом добу⁴⁵.

Да физичка неактивност такође заузима значајно место у развоју метаболичког синдрома, потврђују подаци из бројних студија који указују на позитиван утицај вежбања на степен инсулин-сензитивности код деце⁴⁶, као и регулацију крвног притиска⁴⁷. Такође, Ri-

beigo и сарадници, су сходно резултатима студије на узорку од 1500 учесника узраста од 8 до 15 година указали на удруженост смањење физичке активности код деце и омладине и веће учесталости фактора ризика метаболичког синдрома као што су висок крвни притисак и хиперхолестеролемија⁴⁸. Општа препорука је, дакле, да се претерано гледање телевизије и рад на рачунару ограничи и уведе редовна физичка активност (ходање, трчање, вожња бицикла, пливање и слично). Редовна, свакодневна физичка активност која интензивно ангажује веће групе скелетних мишића у трајању од најмање 30 минута представља добар почетак за све младе гојазне особе, уколико их у томе не спречава нека друга болест.

ФАРМАКОЛОШКИ ИЗБОР ТЕРАПИЈЕ

У случају да предузете препоручене почетне мере нису делотворне, неопходна је примена лекова.

Гојазност

Орлистат је инхибитор панкреасне и гастроинтестиналне липазе који смањује апсорпцију масти из унете хране у просеку за 30%. Chanoine и сарадници су показали да примењен са храном у комбинацији са дијетом и адекватном физичком активношћу значајно доприноси редукцији и регулацији телесне тежине код адолесцената у односу на плацебо⁴⁹. Поред пролазних гастроинтестиналних поремећаја, орлистат успорава апсорпцију липосолубилних витамина, због чега се препоручује примена мултивитаминаских препарата два сата пре или после примене орлистата⁵⁰. Food and Drug Administration одобрила је примену овог медикамента у лечењу гојазности код адолесцената старијих од 12 година.

Сибутрамин инхибира поновно преузимање норадреналина и серотонина на нивоу пресинаптичких завршетака аксона, чиме потенцира централни анорексични ефекат оба трансмитера и смањује унос хране. Мада су поједине студије указале на терапијски утицај у смислу смањења телесне тежине⁵¹ и упркос одобрењу за примену код адолесцената старијих од 16 година, сибутрамин је генерално повучен из употребе у многим земљама широм света обзиром да његова примена доводи до појаве значајног пораста крвног притиска и пулса.

Метформин је орални антидијабетик из групе бигванида веома често коришћен у лечењу дијабетес мелитуса тип 2 код адолесцената. Сходно резултатима одређених студија^{52,53} утврђено је да метформин остварује позитиван терапијски ефекат у смислу смањења телесне тежине. Сам механизам дејства још увек је недовољно разјашњен, али се сматра да делује директно анорексично или мање вероватно, индиректно, стимулацијом лучења глутагона сличног пептида 1⁵⁴. Уобичајена нежељена дејства метформина везана су за дигестивни тракт, тако да се могу појавити мучнина и повраћање, осећај надутости (уколико се примењују велике дозе), а забележени су и случајеви недостатка витамина B₁₂⁵⁵. Метформин се, уопште, сматра добрим избором за гојазне особе.

Фентермин и фенилпропаноламин остварују снажан потенцијал у смањењу телесне тежине, међутим изражена адренергичка нежељена дејства ограничавају ширу примену ових лекова. Такође, нема јасних доказа о дугорочној безбедној примени код деце и адолесцената⁵⁵. Интересантно је поменути да је у појединим студијама запажено да примена антиконвулзива топирамата код деце и одраслих корелира са значајним смањењем телесне тежине⁵⁶. Сходно ограниченом извору података, неопходна је даља евалуација потенцијалног утицаја наведеног медикамента на телесну тежину.

Дислипидемија

Како је већ наглашено, драматичан раст преваленце гојазности у дечијем добу као и метаболичког синдрома доводи до раста учесталости кардиоваскуларних болести у каснијем одраслом добу. Поменута узрочно-последична удруженост потенцијално је везана за постојање дислипидемије. Наиме, високе вредности укупног серумског холестерола и LDL-а у већој мери, и високе вредности триглицерида и ниске вредности HDL-а у мањој, удружене су са растом ризика од развоја коронарне срчане болести⁵⁷. Здравствени проблем додатно погоршавају подаци који показују да се ниво липида, првенствено LDL-а "преноси" из детињства у одрасло доба⁵⁸.

Фармакотерапија дислипидемије се препоручује код деце старије од 10 година, и то у случајевима када су и после адекватно спроведених иницијалних препорука везаних за промену начина живота и исхране (дијета), вредности LDL-а остале изнад 190 mg/dl код

деце без ризика за развој кардоваскулане болести, односно веће од 160 код оних код којих тај ризик постоји⁵⁵. Оптималне вредности LDL-а којима треба тежити су мање од 130 mg/dl, односно мање од 100 mg/dl код деце са дијабетесом⁵⁹.

Холестирамин и холестипол су некада били лекови избора код деце са фамилијарном хиперхолестеролемијом. Међутим, обзиром на њихов скроман утицај на снижење вредности липида⁶⁰, остали липид-редукујући лекови су преузели ту водећу функцију. Статини (инхибитори HMG-CoA редуктазе) смањују концентрацију LDL-холестерола углавном повећањем активности хепатичних LDL-рецептора⁶¹ и показали су се веома ефикасним и сигурним избором у терапији фамилијарне хиперхолестеролемије код деце и адолесцената узраста 8-18 година⁶². Студије су показале да статини доводе до снижења LDL-а и до 30-40%, а мање и до редукције триглицерида у плазми, уз пораст вредности HDL-а (62,63). Од осталих дејстава статина, издвајају се побољшање ендотелне функције, смањење васкуларне инфламације, смањење агрегабилности тромбоцита, антиромботичко деловање, појачање фибринолизе, повећање синтетичке активности остеобласта, имуносупресија и друга. Симвастатин и правастатин добро подносе деца старија од 8 година у дози до 40 mg/24h, а аторвастатин и ловастатин у дозама до 20 mg дневно. Када постоје индикације за увођење статина, терапију треба започети са најнижим дозама, а потом кориговати у складу са вредностима LDL-а и евентуалним нуспојавама. Нежељена дејства обухватају гастроинтестиналне сметње, миалгију, повећање концентрација ензима јетре у плазми, несаницу, осип и рабдомиолизу⁵⁵.

Алтернативни лек који због смањења апсорпције холестерола у цревима доводи до снижења вредности LDL-а је езетимиб. У дневној дози од 10 mg, примењен као монотерапија, редукује ниво LDL-а од 15-20% уз минималан утицај на степен редукције триглицерида и HDL-а⁶⁴. Поједине студије су показале да се додавањем езетимиба статинима постиже додатно смањење LDL концентрације од 25,8% у поређењу са смањењем од 2,7% постигнутим при додатној примени плацеба⁶⁵. Мада је његова употреба одобрена код деце са хиперхолестеролемијом старије од 10 година, потребна су детаљнија истраживања о дугорочној ефикасности и безбедности његове примене⁵⁵.

Фибрати (гемфиброзил, фенофибрат) су примарно индиковани код болесника са метаболичким синдромом којим доминира хипертриглицеридемија често праћена сниженим концентрацијама HDL-холестерола⁶¹. Фармаколошка дејства фибрата се заснивају на везивању и стимулацији пероксизом пролифератор-активираниог рецептора α (PPAR- α), нуклеарног фактора транскрипције који контролише експресију гена учесника у регулацији метаболизма триглицерида и доводи до смањене синтезе масних киселина и триглицеридима богатих липопротеина и повећане синтезе аполипопротеина A1 и липопротеинске липазе, поспешујући тако продукцију HDL-а⁶¹. Смањују стварање VLDL честица у јетри и повећавају преузимање LDL честица у јетри. Додатно, фибрати смањују ниво фибриногена у плазми, побољшавају толеранцију глукозе и смањују упалу васкуларних глатких мишића. Добро се подносе, могу изазвати блаже гастроинтестиналне тегобе, а ретко је могућа и појава миозитиса. Мада терапијски приступ фибратима обећава, неопходна су даља истраживања која би потпуности потврдила ефикасност и безбедност њихове примене у дечјем и адолесцентном узрасту.

Рибље уље и омега 3 масне киселине смањују ниво триглицерида у крви и до 50% код одраслих⁵⁵, што указује на могућу делотворност и у дечјем узрасту.

Хипертензија

Повишен крвни притисак је такође пратилац гојазности у детињству. Мада постоје ставови о позитивном утицају смањења телесне тежине на снижење артеријског крвног притиска код гојазне деце, нема јасних доказа о дугорочној користи од губитка телесне масе на одрживост регулације крвног притиска. Када постоје индикације за увођење антихипертензива, терапију треба започети једним леком из ове групе у најмањој препорученој дози. Антихипертензиви који се могу користити код деце су припадници групе АЦЕ инхибитора, блокатори рецептора ангиотензина II, бета блокатори, блокатори калцијумских канала и диуретици⁶⁶.

Одређене групе антихипертензива имају предност код деце која поред хипертензије истовремено болују и од других болести. Тако на пример, АЦЕ инхибитори и антагонисти ангиотензинских рецептора су антихипертензиви избора код деце која болују од дијабетеса и микроалбуминурије, док се бета

блокаторима или блокаторима калцијумских канала даје предност код хипертензивне деце са мигреном⁶⁶. Постоје бројне студије које су указале на терапијску ефикасност у регулацији крвног притиска новијих класа лекова као што су антагонисти рецептора за ендотелин, ренин инхибитори и инхибитори вазопептидазе код одраслих, међутим њихову евентуалну ефикасност и безбедност примене код деце тек треба подробније утврдити⁶⁷.

Поремећај толеранције глукозе

Са фармаколошког аспекта, примена метформина и тиазолидиндиона показала је позитивне ефекте у регулисању високих вредности нивоа шећера у крви и инсулинске резистенције^{52,68}. Метформин снижава хепатичну продукцију глукозе и инхибира гликогенолизу⁶⁹. Сматра се да терапија метформином код одраслих пацијената са "предиабетесом" спречава и одлаже развој дијабетеса⁷⁰. Његова примена је одобрена код деце старије од 10 година⁷¹, мада нема прецизних водича за примену метформина код пацијената без знакова јасно развијеног дијабетеса.

Тиазолидиндиони (росиглитазон и пиоглитазон) дејства испољавају кроз селективну активацију PPAR- γ ⁷². Метаболичка дејства се манифестују повећањем периферне осетљивости на инсулин, смањењем лучења инсулина, смањењем концентрације триглицерида и вредности LDL-холестерола у плазми, као и повећањем концентрације HDL-холестерола⁷³. За разлику од метформина, примена тиазолидиндиона је удружена са растом телесне масе⁷⁴. Ови лекови се добро подносе, а у ретким случајевима од нуспојава запажене су и блага анемија, едеми или повећање нивоа ензима јетре у крви. Међутим, новији подаци указују на удруженост примене росиглитазона код одраслих са кардиоваскуларним нежељеним ефектима (порастом ризика од настанка инфаркта миокарда)⁷⁵.

ЗАКЉУЧАК

Обзиром да дефиниција метаболичког синдрома обухвата абдоминалну гојазност, поремећај метаболизма глукозе, висок ниво триглицерида, снижене вредности HDL-а и хипертензију, рано откривање деце и адолесцената са ризиком за развој метаболичког синдрома је од великог значаја са аспекта превенције развоја кардиоваскуларних болести и дијабетес мелитус типа 2 у каснијем, одраслом добу. У погледу превенције, водеће

место заузимају правилна исхрана и редовна физичка активност, док са аспекта терапије, почетни корак је регулација енергетске равнотеже у склопу промене начина исхране и повећања физичке активности. Код одраслих, фармакотерапија се сматра другим избором, док код деце и адолесцената јасних ставова и потпуно дефинисаних препорука још увек нема, мада су бројне студије указале на позитивне ефекте појединих лекова. Нове контролисане клиничке студије су неопходне како би се код деце и адолесцената подробније испитала ефикасност, рационалност и безбедност примене лекова одобрених код одраслих особа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caprio S, Weiss R. The metabolic consequences of childhood obesity. *Best practice and Research Clinical Endocrinol Metab* 2005; 19(3): 405-19.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
4. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
5. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
6. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 351-76.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
8. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight. 2004 (Почетоно у априлу 2011. године на: <http://www.int.dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en>).
9. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
10. 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.
11. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
12. Srinivasan S, Meyers, Berenson G. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin

- resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002; 51: 204-9.
13. Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16 (Suppl.1): 310-4.
 14. Wei JN, Sung FC, Li CY et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003; 26: 343-8.
 15. Pettitt D, Forman M, Hanson R, Knowler W, Bennett P. Breast feeding in infancy is associated with lower rates of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350: 166-8.
 16. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Early adiposity rebound in childhood and risk of type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003; 46: 190-4.
 17. Abu Sayeed M, Ali L, Hussain MZ, Rumi Ma, Banu A, Azad Khan AK. Effect of socioeconomic risk factors on the difference in prevalence of diabetes between rural and urban populations in Bangladesh. *Diabetes Care* 1997; 20: 551-5.
 18. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
 19. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.
 20. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotl Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
 21. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 1987; 110: 481-7.
 22. Reinehr T, Roth C, Menke T, Andler W. Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3790-4.
 23. Cruz M, Weigensberg M, Huang T, Ball G, Shaibi G, Goran M. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 108-13.
 24. Ford Es, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005; 28: 878-81.
 25. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Newfeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 110: 2494-7.
 26. Zimmet P, Alberti K, George MM et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 299-306.
 27. Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva Med* 2005; 47: 229-44.
 28. Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 445-51.
 29. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
 30. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 23-30.
 31. 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.
 32. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11–18y of age. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1011-5.
 33. McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0–16.9 y. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 902-7.
 34. Eisenmann JC. Waist circumference percentiles for 7- to 15-year-old Australian children. *Acta Paediatr* 2005; 94:1182-5.
 35. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 179-87.
 36. Hirschler V, Aranda C, Calcagnomde L, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 740-4.
 37. Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian S. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006; 29: 1599- 604.
 38. Maffei C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr* 2008; 152: 207–13.
 39. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 555-9.
 40. Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM. Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(5): 349-53.
 41. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425-31.
 42. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
 43. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143-60.
 44. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations: the Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and

- Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998; 102: E29.
45. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation*. 2003; 107: 1448-53.
46. Kang HS, Gutin B, Barbeau P et al. Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34:1920-7.
47. Shoemaker JK, Bonen A. Vascular actions of insulin in health and disease. *Can J Appl Physiol* 1995; 20: 127-154.
48. Ribeiro JC, Guerra S, Oliveira J et al. Physical activity and biological risk factors clustering in pediatric population. *Prev Med* 2004; 39: 596-601.
49. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2873-83.
50. Korner J, Aronne LJ. Pharmacological approaches to weight reduction: therapeutic targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2616-21.
51. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavioral therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 1805-12.
52. Freemark M, Bursey D. The Effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: E55.
53. Kay JP, Alemzadeh R, Langley G, D'Angelo L, Smith P, Holshouser S. Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents. *Metabolism* 2001; 50: 1457-61.
54. Kreymann B, Ghatei MA, Burnet P et al. Characterization of glucagon-like peptide-1-(7-36)amide in the hypothalamus. *Brain Res* 1989; 502: 325-31.
55. Mallare J, Karabell A, Velasquez- Mieyer P, Stender S, Christensen M. Current and Future Treatment of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Spectrum* 2005; 18: 220-8.
56. Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes Res* 2000; 12:167S-173S.
57. National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand. Lipid management guidelines-2001. *Med J Aust* 2001; 175 (Suppl.5): S57-S88.
58. Katzmarzyk PT, Perusse L, Malina RM, Bergeron J, Despres JP, Bouchard C. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: the Quebec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:190-5.
59. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101:141-7.
60. Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, Refsum H, Ose L. Efficacy and safety of cholestyramine treatment in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1996; 129: 42-9.
61. Simons LA, Sullivan DR. Lipid modifying drugs. *Med J Aust* 2005; 182: 286-9.
62. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331-7.
63. Hedman M, Matikainen T, Fohr A et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1942-52.
64. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 343-51.
65. Pearson TA, Denke MA, Mc Bride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community based, randomized trial of ezetimibe added-on to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the Ezetimibe Add-on to Statin For Effectiveness (EASE) Trial. *Mayo Clinic Proc* 2005; 80: 587-95.
66. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
67. Whitworth JA. Emerging drugs in the management of hypertension. *Expert Opin Emerg Drug* 2003; 8: 377-88.
68. Cruz ML, Goran MI. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Current Diabetes Reports* 2004; 4: 53-62.
69. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-9.
70. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(2): e19-e24.
71. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with T2 DM: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 89-94.
72. Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 2): S10-5.
73. Hastreiter LJ, Micić D. The treatment of metabolic syndrome. *Srp Arh Celok Lek*. 2006; 134(11-12): 550-7.
74. Egan J, Rubin C, Mathisen A, Pioglitazone 027 Study Group. Adding pioglitazone to metformin therapy improves the lipid profile in patients with T2DM. *Diabetes* 1999; 48: A106.
75. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1191-201.