

# Obez ve Hipertansiyonlu Çocukları Bekleyen Önemli Bir Sorun: Metabolik Sendrom

Yılmaz Tabel, Sevgi Mir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Pediatrik Nefroloji BD, İzmir

Nefroloji Dergisi 2004;13 (3) 140-143

## Giriş ve Tarihçe

Günümüzde komponentleri daha iyi anlaşılmış olan metabolik sendrom ilk olarak 1960'lı yıllarda tanınmaya başlanmış ve patogenezi insülin rezistansı sorumlu tutulmuştur. İlk zamanlarda, koroner arterleri normal, ancak hücresele düzeyde miyokardda hipoksi gösterilen kişilerde tanımlanan kardiyolojik sendrom X'in bu sendromla birlikteliği bildirilmişse de, daha sonra tamamen farklı klinik antiteler olduğu anlaşılmıştır (1).

İlk kez 1988 yılında Reaven, abdominal obezite, insülin rezistansı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol, bozuk karbonhidrat toleransı ve/veya Tip II *Diabetes mellitus* (DM) ile karakterli semptomlar kompleksini tanımlamış ve patogenezi tam olarak açıklanamayan bu tabloyu "Sendrom X" olarak adlandırmıştır (2).

Bir yıl sonra, Kaplan ve arkadaşları, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin rezistansı veya Tip II DM'den oluşan benzer bulguları taşıyan hastalardaki bu klinik antiteyi "Öldüren Dörtlü" veya orijinal adıyla "Deadly Quartet" olarak tanımlamışlardır (3).

İlerleyen yıllarda sendromun komponentleri daha iyi anlaşıldıkça, bilinmeyen belirtmek üzere ilk tanımlamada kullanılan "X" terk edilmiş ve günümüzde artık metabolik sendrom, polimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu gibi isimlerle adlandırılmaya başlanmıştır.

## Epidemiyoloji

Çocuklarda obezitenin yaygınlığı ile ilgili ülkemizde kapsamlı bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999-2000 yıllarında yapılan bir

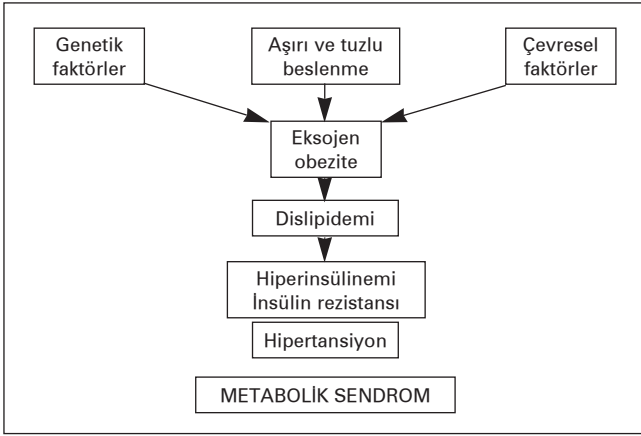
taramada, vücut kitle indeksleri 95 persantilin üzerinde olan çocuk oranı 2-5 yaşlarda %10.4, 6-11 yaşlarda %15.3 ve 5-17 yaşlarda ise yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir (4).

Metabolik sendromun prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber, obez çocuklar arasında yapılan bir çalışmada yaklaşık %9 olarak bulunmuştur (5). Ayrıca 1988-1994 yılları arasında yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir taramada, sağlıklı çocuklar arasında %4, obez çocuklarda ise %30 oranında insülin rezistansı olduğu bildirilmiştir (6). Almanya'da 180 obez (77 kız ve 103 erkek) ve 239 kontrol grubu çocuk üzerinde yapılan bir taramada; herhangi bir risk faktörünü taşımayanların oranı obez grupta %14.4 iken kontrol grubunda %79.1 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde dört risk faktörünün tümünü taşıyan çocuk oranı obez grubunda %8.9 iken kontrol grubunda hiçbir çocukta saptanmamıştır (7). Ülkemizde Onat ve arkadaşlarının 1992'de erişkin bireylerde yaptıkları bir taramada, hipertansiyon, diyabet, obezite ve dislipidemi içeren dört risk faktöründen en az üçünü taşıma oranı erkeklerde %1, kadınlarda ise %10 olarak bildirilmiştir (8).

## Etiyopatogenez

Metabolik sendromda patogenetik mekanizma insülin rezistansı ve bunun sonucunda gelişen hiperinsülinemidir (Şekil 1). Bilindiği gibi, açlık durumlarında vücut yağ dokusu, metabolizma için enerji deposudur. Aktif olan yağ dokusundan serbest yağ asitleri açığa çıkar, karaciğere ulaşır, burada yüksek düzeylere ulaşan serbest yağ asitleri, insülin rezistansına ve feedback mekanizması ile hiperinsülinemiye yol açar. Özellikle preadolesan ve adult'larda vücut yağ kitlesinin aktif olan ergenlik dönemindeki çocuklara oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bir çalışmada Tanner II-IV çocuklarda insülin rezistansı oranının Tanner I ve adolesanlara göre %30 daha az olduğu sonucuna varılmıştır (9).

Yazma adresi: Dr. Yılmaz Tabel  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
35100 Bornova, İzmir  
Tel-Faks: (0232) 388 52 70  
E-posta: ytabel@mynet.com



**Şekil 1.** Metabolik sendromda patofizyolojik mekanizmalar.

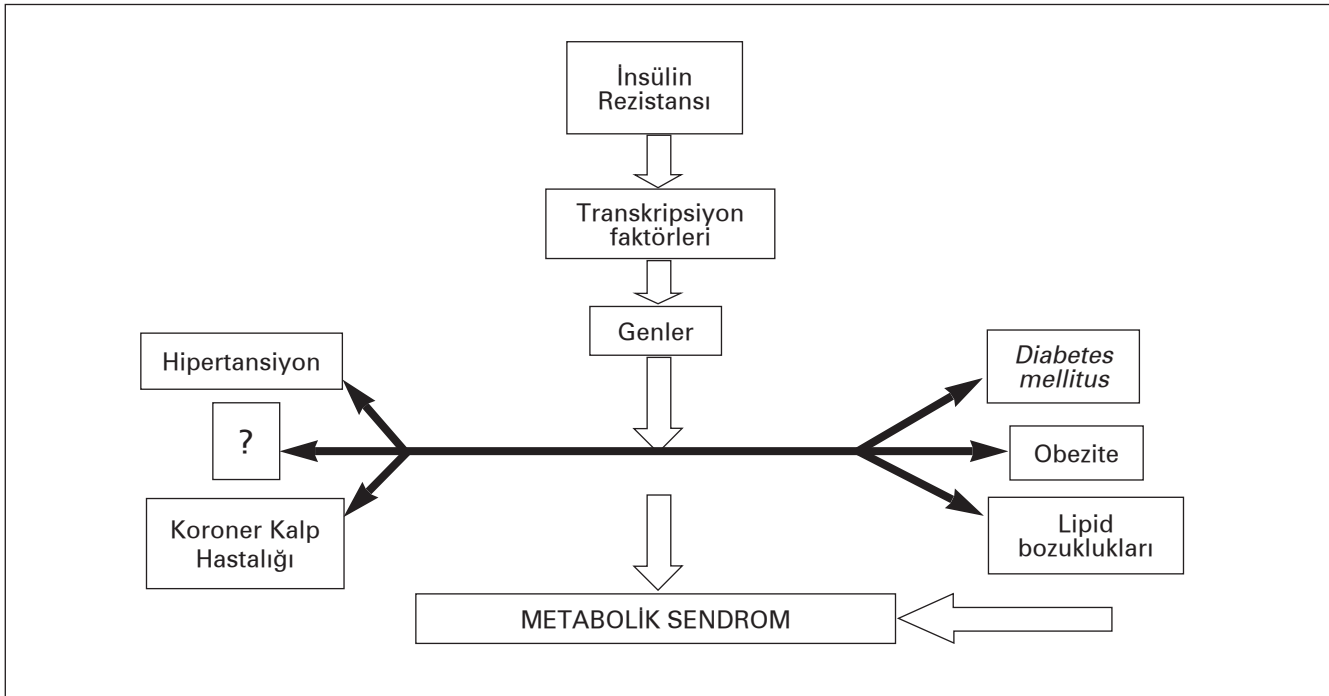
İnsülin direnci, insülinin beklenen fizyolojik etkilerinin azalmasıdır. Yüksek insülin düzeylerine rağmen hipergliseminin varlığı insülin direncinin olduğunu düşündürür. İnsülin direnci, primer hedef hücre defektlerine veya insülin duyarlılığını etkileyen sekonder faktörlere (üremi, stres, obezite, puberte, çeşitli hormonlar ve insülin reseptörlerine karşı otoantikolar) bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Metabolik sendromda lipid metabolizması da bozul-

muştur. Hipertrigliseridemi ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri mevcuttur. İnsülinin karaciğerdeki etkileri sonucunda VLDL sentezi ve sonuçta trigliseritlerin dolaşıma geçmesi baskılanır. Bu sendromda insüline rezistans olduğundan VLDL'nin sentezi ve dolaşıma geçişi artar. Ayrıca insülin lipoprotein lipaz aktivitesini de artırdığından, rezistans oluştuğunda şilomikronların da klirensi azalacaktır. HDL'de VLDL'nin bir yıkım ürünü olduğundan yıkım azaldığında HDL düzeyleri de azalmış olacaktır.

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi varlığında hipertansiyonun oluşumu temel olarak beş mekanizma ile açıklanmaktadır (10):

1. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artması: İnsülin, hipotalamustaki ventromedial nukleusla anatomik olarak bağlantılı regülatör hücrelerde, glukoz alımını ve metabolizmasını uyarır. Bu nöronlardaki glukoz alımını ve metabolizması regülatör hücrelerle beyin arasında bulunan inhibitör yolu baskılar. Sonuçta beyin korteksinde tonik yolla aktive olan sempatik regülatör merkezler inhibisyonundan kurtulur ve sempatik aktivite artar.
2. Böbreklerde proksimal tübüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonunun artması: İnsülin distal tübül içinde sodyum reabsorbsiyonunu artırarak diürez boyunca idrar sodyum atılımını azaltır. Aynı zamanda



**Şekil 2.** Metabolik sendromda genetik ve komponentler arasındaki ilişkinin şematik gösterimi (Basic Res Cardiol. 1998; 93:131-1).

insülin proksimal tübül içinde böbrek su reabsorbsiyonunu artırır. Bu durumda toplam vücut  $\text{Na}^+$ u ve hücre dışı sıvı hacmi artacaktır.

3. Düz kas hipertrofisi: İnsülinin insanlarda, aort düz kas hücrelerindeki proliferasyonu ve glikojen sentezini, glukoz oksidasyonunu ve glukoz alımını uyardığı bilinmektedir.
4. Membran iyon transport anormallikleri: Bazı hipertansiflerde hücre seviyesinde  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  değişimindeki bozukluktan dolayı hücre içi serbest  $\text{Ca}^{+2}$  düzeyi artar. Hücre içindeki serbest  $\text{Ca}^{+2}$  ile cAMP düzeyleri arasındaki dinamik balans düz kas hücresindeki vazokonstriksiyonu belirler. İnsülin salınımı da bu dinamik balansa bağlıdır. Hücre seviyesinde  $\text{K}^+$  giriş çıkışı da hücre içindeki  $\text{Ca}^{+2}$  ve diğer iyonları etkiler. İnsülin direkt olarak ATPase'ı etkileyerek hücrede  $\text{K}^+$  tutulmasını artırır. Böylece  $\text{K}^+$ 'un hücreye giriş çıkışındaki anormallikler teorik olarak insülin direnci ve hipertansiyonla ilişkili olabilir. Katekolaminler de direkt olarak ATPase'ı etkileyerek hücrede  $\text{K}^+$  dağılımını etkiler.  $\text{Na}^+$  tutulmasındaki çeşitli anormallikler, hipertansif kişilerin eritrositlerinde saptanmıştır (11).  $\text{Na}^+$ 'un hücresel tutulumundaki bu değişikliklerin önemli sonucu, hücre içi  $\text{Na}^+$  konsantrasyonunda artma, bunun sonucu hücre içi serbest  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonundaki artıştır.
5.  $\text{PGI}_2$  ve  $\text{PGE}_2$  sentezinin inhibisyonu: Her ikisinin de vazodilatatör etkileri olup  $\text{PGI}_2$  daha etkilidir. Her ikisinin de sentezi için katekolaminlerin uyarılmasına ihtiyaç vardır. İnsülin fizyolojik konsantrasyonlarda PG sentezini azaltabilir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci olduğunda bu inhibitör etki artar ve sonuçta katekolaminler daha fazla oluşur.

Metabolik sendromlu çocuklarda ayrıca aile öyküsü (12), leptin, tümör nekrozis faktör-reseptörleri (13), 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 gen polimorfizmi (14) ve  $\text{AT}_1$  reseptörleri (15) üzerinde durulmuş, ancak bu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Günümüzde metabolik sendromun etiyopatogenezi ile ilgili çalışmalar daha çok transkripsiyon faktörleri aracılığıyla oluşan genetik bozukluklar üzerinde yoğunlaşmaktadır (Şekil 2).

### **Bulgular ve Tanı**

Metabolik sendromun yukarıda belirtilen dört komponentinin aynı anda bir hastada ortaya çıkması, özellikle çocukluk yaş grubunda oldukça zordur. Hastalar genelde iki, bazen üç ve nadiren dört komponent ile hekime başvurmaktadır. Obezite ve hipertansiyon, obe-

zite ve Tip II DM gibi (1).

Çocuk hastalar genelde obezite ile doktora götürülmektedir. Obeziteyi değerlendirirken ilk olarak vücut ağırlığı (VA) ve boy belirlendikten sonra;

- VA (kg)/boy (m)<sup>2</sup> formülüne göre vücut kitle indeksleri (BMI) ve
- Hastanın ağırlığı/aynı boydaki normal bir çocuğun ağırlığı x 100

formülüne göre relatif tartıları hesaplanmalıdır. BMI yaşa göre 85. persantil üzeri fazla ağırlıklı, 95. persantil üzeri ise obezite olarak değerlendirilmektedir (16). Bu konunun araştırıldığı bir çalışmada, obez hastalarda yüksek kan basıncının en iyi belirtecinin vücut kitle indeksi olduğu sonucuna varılmıştır (17). Relatif tartı ise yaşa göre >%120 ise obezite ile uyumlu sayılmaktadır.

Hastaların kan basınçları kurallara uygun olarak ölçüldükten sonra boya ve cinsiyete göre persantil eğrileriyle (Task-Force) karşılaştırılmalıdır (18). Ayrıca sınır değerleri olan veya tam karar verilemeyen olgularda 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonu yapılarak olası hipertansiyon ortaya konulmaya çalışılmalıdır.

Kan lipid düzeyleri her hastada aşıklıkta bakılmalı, yaş ve cinsiyete göre persantil eğrilerine bakılarak değerlendirilmelidir. Sınırdaki olan hastalarda serum lipid elektroforezi de faydalı bilgiler verebilmektedir.

İnsülin rezistansını ölçmek için çeşitli yöntemler vardır. Yalow ve arkadaşları 1960'ta oral glukoz tolerans testini (OGTT) kullanmışlar ve normal glukoz toleransı olan nondiyabetik ve erken diyabetik kişilerde oral glukoz yüklenmesi sonrasında insülin düzeylerini yüksek bulmuşlardır (19). Karam ve arkadaşları 1963'te normal glukoz toleranslı obez kişilerde intravenöz glukoz yüklenmesinden sonra insülin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (20). Günümüzde de yaygın olarak kullanılan OGTT'de hastalara 1.75 gr/kg (maksimum 75 gr) oral glukoz yüklenerek 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda insülin ve glukoz değerlerine bakılarak diyabet ve hiperinsülinemi belirlenmektedir. Son yıllarda insülin rezistansını değerlendirmek için HOMA (Homeostasis Model Assessment) yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

### **Tedavi ve Prognoz**

**1. Nonfarmakolojik tedavi:** Çocuk hastalarda obezite komponenti ile hekime başvuru yaygın olduğundan bu gibi hastalarda kilo verilmesi fizyopatolojik kaskadı kırarak en faydalı nonfarmakolojik tedavi yöntemidir. Çocuk hastalar erişkinin tersine büyüme ve gelişmeye devam ettiklerinden bu tedavinin uzman diyetisyenler denetiminde yapılması çok önemlidir. Ayrıca obezite ve hipertansiyonun birlikte görüldüğü vakalarda tuzdan

fakir beslenmenin, hem kan basıncı kontrolüne hem de iştahı azaltarak kilo vermeye katkısı olacaktır.

Obezitesi aşırı fazla olmayan hastalarda kilo vermenin yanı sıra aerobik fizik egzersizin de çok faydası vardır. Bu, dokuların insüline olan duyarlılığını artıracak, sonuçta kompensatuar hiperinsülinemi azalacaktır.

**2. Farmakolojik tedavi:** İlaç tedavisi klinik olarak ön planda olan sendrom komponentine uygun olarak planlanmalıdır. Örneğin obezitesi ön planda olan erişkin hastalarda kullanılan iştah kesici bazı ilaçların çocuk hastalarda yeri yoktur. Ayrıca bu tür ilaçların kesildikten sonra rebound etkileri çok belirgindir.

Hasta Tip II DM ise seçilecek ilaç, oral antidiyabetiklerden metformindir. Bu ilacın etkisi periferde insülin duyarlılığını artırmasındandır, pankreasta insülin salınımını etkilemez. Ayrıca sülfonilüre grubunun tersine kilo kaybına da katkıda bulunur.

Hipertansif hastalarda ilk seçenek ilaçlar ACE inhibitörleridir. Antihipertansif etkilerinin yanında insülin duyarlılığını da artırır. İnsülin direncine yol açtığı bilinen beta bloker ve tiazid grubu diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır.

Geniş bir seride obez çocuklar arasında yapılan prospektif bir araştırmada, adult yaşlarda tip 2 diyabet ve hipertansiyonu da içeren metabolik komplikasyonları önlemede en etkili yöntemin küçük yaşlarda obezitenin önlenmesi olduğu vurgulanmıştır (21).

Obez çocuklar üzerinde son yıllarda tüm dünyada yapılan çalışmalar, eksojen obezitenin ileri yaşlarda hipertansiyon, tip 2 diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler komplikasyonları artırdığını açıkça ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çok küçük yaşlarda bile saptanabilen obezite etkin bir diyet ve aerobik fizik egzersiz ile önlenmeli ve metabolik sendrom gibi komplikasyonlardan korunmaya çalışılmalıdır.

## Kaynaklar

- Görpe U. Metabolik Sendrom. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Diabetes Mellitus* Sempozyumu, 1997, İstanbul, ss. 47-51.
- Reaven GM. Banting Lecture 1988: The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149:1514.
- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 288:1728-32.
- Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca 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.
- 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(8):821-7.
- Csabi G, Török K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr* 2000; 159:91-94.
- Onat A, Şenocak MŞ. Türk koroner hastalarında risk faktörlerinin sıklığı, kümelenmesi ve bunların yol açtığı nisbi risk. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırma* 1992;20:129.
- Amiel SA, Shelwin RS, Simonson DC, et al. Impaired insulin action in puberty, contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315:215-19.
- Okan V, Araz M. Primer Hipertansiyon ve İnsülin Direnci. *Arşiv* 2000; 9:181-191.
- Doria A, Fioretto P, Avogaro A, et al. Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Am J Physiol* 1991; 261:E684.
- Li GW, Li CM, Sun SX, et al. Is insulin resistance a common pathway for hereditary and environmental factors-induced hypertension? *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2003; 42(1):11-5.
- Chu NF, Chang JB, Shieh SM. Plasma leptin, fatty acids, and tumor necrosis factor-receptor and insulin resistance in children. *Obes Res* 2003; 11(4):532-40.
- Gelernter-Yaniv L, Feng N, Sebring NG, Hochberg Z, Yanovski JA. Associations between a polymorphism in the 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(8):983-6.
- Nickenig G, Böhm M. Interaction between insulin and AT1 receptor. Relevance for hypertension and arteriosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1998; 93:135-139.
- Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici* (3. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2000, ss 205-206.
- Shea S, Aymong E, Zybert P, et al. Fasting plasma insulin modulates lipid levels and particle sizes in 2- to 3-year-old children. *Obes Res* 2003; 11(6):709-21
- Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program. *Pediatrics* 1996; 98:649-658.
- Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technique. *Diabetes* 1960; 9:254.
- Karam JH, Grodsky GM, Forsham PH. Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno-chemical assay. *Diabetes* 1963; 12:197.
- Nishina M, Kikuchi T, Yamazaki H, et al. Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res* 2003; 26(4):281-8.