



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта : АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

Кључне речи : Метаболички синдром, деца, адолесценти, фактори ризика, превенција

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Увод: Раст преваленце метаболичког синдрома код деце и адолесцената представља глобалан и веома озбиљан проблем савременог друштва. Сходно чињеници да саставни критеријуми јасног дефинисања метаболичког синдрома у педијатријској популацији још увек нису усаглашени, превентивни и терапијски поступци нису у потпуности дефинисани што клиничаре ставља пред низ непознаница и отвара врата новим испитивањима.

Метод: Клиничка опсервациона студија по типу случај-контрола која ће се бавити анализом клиничких, хематолошких, биохемијских, ендокринолошких и осталих карактеристичних варијабли код деце и адолесцената са метаболичким синдромом и идентификацијом потенцијалних фактора ризика значајних за његов развој. У истраживању ће учествовати болнички пацијенти, лечени на Педијатријској клиници КЦ Крагујевац, а дијагностички и терапијски приступ метаболичком синдрому ће бити спроведен према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре праксе везаним за централну тематику овог истраживања.

Очекивани резултати: Очекује се да ће добијени резултати првенствено указати на статистички значајне разлике у вредностима праћених варијабли између компарираних група и допринети адекватном познавању фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената, што може имати изузетан практични значај за педијатре у креирању стратегије примене превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка поменутог синдрома и развоја потенцијалних компликација (превасходно кардиоваскуларних болести и дијабетес мелитуса типа 2) у каснијем, одраслом животном добу.

Очекивани закључак: Адекватно познавање фактора ризика и рана идентификација деце са ризиком за развој метаболичког синдрома од великог је значаја за њихову даљу будућност.

Циљ истраживања

- Утврдити факторе ризика који су у корелацији са развојем метаболичког синдрома код деце и адолесцената
- Анализирати вредности појединих хематолошких, биохемијских и ендокринолошких маркера као и ултрасонографских параметара структурног/хемодинамског стања



„target“ органа код припадника педијатријске популације са метаболичким синдромом односно гојазне деце и деце која су прекомерно ухрањена

- Евалуирати повезаност повишених вредности Ц реактивног протеина и метаболичког синдрома односно гојазности код деце и адолесцената.
- Израчунати, анализирати, а потом и компарирати карактеристичне хомеостатске индексе инсулинске сензитивности - НОМА и QUICKI код пацијената из праћених, алтернативних група
- Утврдити корелацију развоја депресивности и метаболичког синдрома код деце и адолесцената.

Актуелност истраживања

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 у педијатријској популацији, а истовремено је и значајан фактор ризика морбидитета и морталитета у каснијој, одраслој доби (1).

Код четвртине светске одрасле популације могу се наћи поремећаји који задовољавају критеријуме за дијагнозу метаболичког синдрома (2), а забрињавајући су подаци да је ово обољење све чешће код деце и адолесцената (3). Према подацима Светске здравствене организације из 2004. године, 10% деце школског узраста, између 5 и 17 година одликује се присуством вишка килограма (4), а предвиђа се да ће се преваленца дечје гојазности, што је била тенденција и претходних година, и даље повећавати.

Преваленца метаболичког синдрома варира у зависности од популације, али и дефинисаних критеријума дијагностиковања синдрома. Соок и сарадници (5) су проценили да преваленца овог синдрома код младих узраста од 12 до 19 година износи 4,1%. Сходно подацима Bogalusa Heart студије, код популације узраста 8-17 година она је 3,6% (6). Међутим, постоји општа сагласност да је она значајно већа код гојазне деце (3).

Широк дијапазон коришћених граничних вредности при дефинисању метаболичког синдрома код деце и адолесцената (3,5,7,8) нагласио је потребу за јединственом и доследном групом критеријума за идентификацију наведеног синдрома у педијатријској популацији. Метаболички синдром (Синдром Икс (9)) се код одраслих дефинише комбинацијом фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести и дијабетеса: абдоминалне гојазности, дислипидемије, нетолеранције на глукозу и хипертензије (10). Утврђена је опасност груписања елемената метаболичког синдрома, тако да присуство три или више компоненти значајно повећава ризик појаве бројних срчаних, метаболичких и других обољења (11). Код деце као и код одраслих, описана је веза, доминантно између гојазности, али и инсулинске резистенције и осталих поменутих чинилаца (12,13) и повећаног ризика развоја метаболичког синдрома. Међутим, дефинисање синдрома у популацији деце и адолесцената је веома проблематично, обзиром да се крвни притисак, лучење инсулина, нивои липида и антропометријске варијабле мењају са узрастом и развојем у пубертету. Због разлике у узрасту, актуелна консензус дефиниција метаболичког синдрома код деце Интернационалне федерације за дијабетес из 2007. године категорисана је и прилагођена старосним групама (14). Абдоминална гојазност је, како у одраслој тако и у педијатријској популацији, установљена као основни постулат у дефинисању метаболичког синдрома.

Мада званичне смернице и водичи везани за терапију метаболичког синдрома код деце нису дефинисани, у литератури се могу пронаћи различити модалитети препорука 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 и повећања физичке активности (15). У случају да предузете препоручене иницијалне мере нису терапијски делотворне, неопходно је интервенисати са фармаколошког аспекта у зависности од доминантних компоненти развијеног синдрома.

Рана идентификација деце са ризиком за развој метаболичког синдрома, као и потенцијалном даљом прогресијом и настанком кардиоваскуларних обољења и дијабетеса типа 2 у каснијем животном добу, од великог је значаја за њихову даљу будућност. Одређене околности, од рођења (па и раније) могу да буду предиспонирајући фактори за развој компоненти метаболичког синдрома. Присуство гестацијског дијабетеса мајке, мала тежина на рођењу, начин исхране новорођенчета, генетски фактори, одгајање у „гојазногеном“ окружењу само су неки су од чинилаца који могу допринети порасту ризика његовог развоја код деце и адолесцената.

Предмет и опис истраживања: задаци, методологија, очекивани резултати

Истраживање ће бити реализовано по типу клиничке опсервационе студије случај-контрола („case/control study“) и спровешће се на педијатријским пацијентима са гојазношћу/метаболичким синдромом, болнички леченим у периоду од јануара 2008. до јануара 2012. године на Ендокринолошком одсеку Педијатријске клинике Клиничког центра Крагујевац. Подаци ће се прикупљати проспективно, али и анализирати ретроспективно, из историја болести пацијената.

Групу случајева чиниће пацијенти старосне доби од 6-18 година са дијагностикованим метаболичким синдромом по International Diabetes Federation (IDF) критеријумима. Регистроваће се све варијабле и фактори ризика потенцијално значајни за његов развој. Контролну групу чиниће двоструко више пацијената који задовољавају императивни критеријум по поменутој категоризацији - гојазност, а имају сличне одређене карактеристике са пацијентима истраживачке групе (истог су пола, приближне старости, коморбидитета).

Варијабле које се мере у истраживању

- Основне карактеристике пацијента и клинички параметри/знаци на пријему – животна доб, пол, придружене болести, обим струка, BMI, телесна маса, телесна висина, артеријски крвни притисак, пулс, присуство/одсуство акантозе (Acanthosis nigricans)
- Основни хематолошки и биохемијски профил - комплетна крвна слика, гликемија, уреа, креатинин, мокраћна киселина, алкална фосфатаза, директни билирубин, укупни билирубин, јонограм (K^+ , Na^+ , Mg^{++}), Ц-реактивни протеин, липидограм (холестерол, HDL, LDL, триглицериди), АЛТ, АСТ, ГГТ, HbA1c
- Вредности гликемије наше, затим 30, 60 и 120 минута након узимања прописане количине глукозе, односно вредности инсулинемије наше и након 60 и 120 минута (тест толеранције на глукозу са инсулинемијама)
- Вредности нивоа кортизола у крви у 8 и 16 часова
- Диуреза, клиренс креатинина, протеинурија, микроалбуминурија, вредност укупног креатинина, у склопу квантитативне анализе урина (24-часовни урин).
- Вредности FT4, FT3, TSH, anti TPO At, FSH, LH, естрадиол II, тестостерон - процена функције карактеристичних ендокриних жлезда
- Електрокардиографски запис
- Карактеристични ултрасонографски параметри морфолошког/хемодинамског стања срца, јетре и бубрега
- Стање очног дна



- Хомеостатски индекси инсулинске сензитивности: НОМА и QUICKI
- Степен депресивности - утврђује се односно процењује применом, сходно узрасту адекватних скала
- **Варијабле које се односе на родитеље (утврђују се анкетирањем родитеља)**
 - Основне карактеристике оба родитеља - телесна маса, телесна висина, ВМИ
 - Трудноћа мајке - контролисана, одржавана, лекови у трудноћи, болести (гестацијски дијабетес, хипертензија индукована трудноћом или слично), пушење
 - Значајан коморбидитет - утврђивање постојања хроничних болести код дететових родитеља и у ужој породици
 - Подручје у ком породица живи (село или град), социоекономски услови живота
 - Степен образовања родитеља
 - Редослед рађања деце у породици
 - Начин исхране у породици - врста хране, редовност исхране, количина obroка
 - Пушење - активно (количина)/пасивно
 - Физичка активност/„седантеран“ начин живота
 - Постојање стресогеног догађаја у породици - развод, губитак блиске особе, губитак посла, промена места боравка...
 - Став породице према гојазности
- **Варијабле које се односе на дете (утврђују се анкетирањем родитеља/детета)**
 - Перинатални подаци - телесна маса на рођењу, APGAR score, претерминско /рочно/ пренешено новорођенче)
 - Дојење - начин исхране у првим месецима живота (мајчино/адаптирано млеко), дужина дојења
 - Физичка активност /„седантеран“ начин живота
 - Значајан коморбидитет детета - утврђивање постојања хроничних болести
 - Значајна комедикација код детета - индикована хронична медикаментозна терапија, доза, трајање терапије.
 - Начин исхране - врста хране, редовност исхране, количина obroка
 - Успех детета у школи - одличан, врло добар, добар, довољан, недовољан
 - Пушење - активно (количина)/пасивно

Болесницима из обе групе биће урађен клинички преглед при пријему на лечење у болницу. Сви параметри који ће се пратити током студије и у испитиваној и у контролној групи биће детаљно анализирани и упоређивани.

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање нулте хипотезе Т-тестом и минималне разлике у ВМИ једног од родитеља од 0.6 kg/m^2 уз стандардну девијацију мерења ВМИ од 1 kg/m^2 . Групе ће бити формиране као два пута већи број контрола у односу на случајеве. Полазећи од ових параметара, на основу програма G - power 3.1.2 произилази да је потребно укупно 84 пацијената у обе групе (28 пацијената у групи случајева и 56 пацијената у контролној групи).

Прикупљени подаци ће бити обрађени методама дескриптивне статистике, уз коришћење мера централне тенденције и стандардне девијације за континуиране варијабле са нормалном дистрибуцијом и релативне фреквенце за категоријске варијабле. За континуиране



варијабле значајност разлика ће се тестирати параметријским (Студент Т-тест) и непараметријским тестовима (Mann-Whitney U test) у случају неправилне дистрибуције података. За категоричке варијабле ће се користити χ^2 тест и Fisher-ов тест. Разлика у компарираним подацима ће се сматрати статистички значајном ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5 % ($p < 0.05$). Помоћу бинарне логистичке регресије утврдиће се значај појединих фактора ризика, када они заједнички и самостално делују. За прорачун и обраду података биће коришћен SPSS-15 статистички софтвер за Windows. Резултати ће бити приказани табеларно и графички.

Обзиром да су актуелни ставови о факторима за развој овог значајног и још увек недовољно испитаног патофизиолошког ентитета различити, очекује се да ће добијени резултати указати на статистички значајне разлике у вредностима праћених варијабли између компарираних група и допринети адекватном познавању фактора ризика за настанак метаболичког синдрома код деце и адолесцената.

Значај истраживања

Обзиром да преваленца гојазности, како у свету тако и код нас убрзано расте, резултати ове студије ће побољшати квалитет идентификације деце и адолесцента са ризиком за развој метаболичког синдрома и посебно имати практични значај за педијатре у креирању стратегије примене превентивних и правовремених корективних мера за спречавање настанка поменутог синдрома и развоја потенцијалних компликација (превасходно кардиоваскуларних болести и дијабетес мелитуса типа 2) у каснијем, одраслом животном добу.

Временски оквир

Истраживање би, у циљу прикупљања адекватних и потпуних података неопходних за добијање релевантних резултата из ове области, а сходно броју испитаника, требало да траје од 8-12 месеци.

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. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33: 351-76.
3. 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.
4. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight. 2004 (Посећено у августу 2011. године на: <http://www.int.dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en>).
5. 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.
6. 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.
7. 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.



8. 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.
9. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
10. 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.
11. 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.
12. Rosenberg B, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance (metabolic) syndrome in children. *Panminerva Med* 2005; 47: 229-44.
13. 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.
14. 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.
15. 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.