

Çocukluk Çağında Obesite ve İnsülin Rezistansı

Şükrü Hatun

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmit

Giriş

Son 30-40 yılda Tip 2 diyabet epidemiyolojisinde hastalığın sıklığının artması ve vakaların yeni endüstrileşen ülkelerde yoğunlaşması yanında bir diğer önemli değişim Tip 2 diyabet başlangıç yaşının aşağıya inmesidir (1). Bundan 40 yıl önce yeni tanı diyabet vakalarının çoğunluğu 65 yaş üstünde iken son yıllarda özellikle yüksek riskli guruplarda 35 yaş ve üstünde diyabet sıklığı giderek artmaktadır. Diyabet başlangıç yaşındaki bu değişim büyük ölçüde obesitenin global bir sorun olmasına ve özellikle dezavantajlı toplumsal guruplarda ve hızla batı tip tüketim kalıplarına geçiş yapan ülkelerde erken yaştaki obesite sıklığındaki dramatik artışa bağlı görünmektedir (2).

Tip 2 diyabet epidemiyolojisindeki bu değişime paralel olarak özellikle Kuzey Amerika'da son 5-10 yılda çocuk ve adlesan döneminde görülen diyabet vakaları içinde Tip 2 diyabet oranında belirgin artış gözlenmektedir (3). Önce Tip 2 diyabet riski yüksek Amerikan yerlilerinin çocuklarında gözlenen artış daha sonra Meksika ve Afrika kökenli Amerikalıların yanı sıra Japonya, Çin ve Pasifik adları gibi bölgelerde de dikkat çekmeye başlamıştır (3). Daha çok erişkin döneminde görüldüğü için çocukluk çağındaki Tip 2 diyabetin özellikleri daha az bilinmektedir. Bu nedenle Amerikan Diabet Birliği (ADA), Amerikan Pediatri Akademisi gibi diğer ilgili kuruluşlarla birlikte 1999 yılı içinde "Çocukluk ve adlesan döneminde tip 2 diyabet" konulu bir dizi konsensus konferansı düzenlenmiş ve bu toplantıların sonuçları Mart 2000'de yayınlanmıştır (4).

Yazışma Adresi

Şükrü Hatun
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Büyüme ve Endokrinoloji Ünitesi, Derince / İzmit
Tel : 0.262 233 59 80 / 342 - 233 61 08
Faks: : 0 .262 233 54 73
e-posta : shatun@isbank.net.tr

Amerikan toplum yapısını yansıtan 12-19 yaş arasındaki 2867 çocuğu kapsayan araştırmada çocukluk çağında Tip 2 diyabet sıklığı binde 4.1 bulunmuştur. Arizona, Manitoba gibi Tip 2 diyabet riskinin yüksek olduğu toplulukların yaşadığı bölgelerde ise prevalans binde 50.9'a kadar yükselmektedir. Yine Amerika Birleşik Devletlerindeki veiller son yıllarda yeni tanı diyabet vakaları arasında Tip 2 diyabet oranının %8 ile %46 arasında değiştiğini göstermektedir. Çocukluk çağında Tip 2 diyabet sıklığındaki bu artış yalnızca Kuzey Amerika'ya özgü değildir. Japonya, Libya, Bengladeş, Kanada gibi ülkelere de benzer raporlar yayınlanmaktadır. Son olarak İngiltere'deki obes çocuklarda Tip 2 diyabet sıklığının arttığı ve bu sorun acil bir durum olduğuna dikkat çekilmektedir (5,6).

Çocukluk çağında Tip 2 diyabet fizyopatolojisi erişkinlere benzerdir ve temel mekanizma normoglisemik dönemden itibaren var olan insülin direnci ve hiperinsülinizmdir. Hipergliseminin görülmesi ile birlikte insülin direnci artmakta (glükotoksitate) ve daha sonra beta hücre yetesizliği tabloya eklenmektedir. Büyük oranda büyüme hormonu artışına bağlı pubertal insülin direnci artışı hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Tip 2 diyabet epidemiyolojisi ile obesite epidemiyolojisi arasındaki paralellik adipoz dokudaki artmanın yarattığı insülin direncinin patogenezdaki önemini göstermektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da abdominal obesite Tip 2 diyabet bakımından daha güçlü bir risk oluşturmaktadır (4).

Obesite ve İnsülin Direnci

Pubertenin etkisi

Hiç kuşku yok ki obesite insülin direnci/hiperinsülinizm ve Tip 2 diyabet gelişiminde en önemli faktördür. Bununla birlikte hem obesite ile insülin direnci arasındaki ilişkiler oldukça karmaşıktı hem de pubere gibi fizyolojik insülin direncinin

arttığı durumlarda obesitenin etkisi daha belirginleşmektedir (7). Puberte çocuklukta erişkinliğe geçiş dönemidir ve yaşamdaki "kritik pencere"lerden birisidir. Bir çok gen bu dönemde aktive olmakta, fiziksel değişiklikler ile hormonal değişiklikler arasında yakın ilişki bulunmaktadır. İnsülin direnci puberteyle başlamakta ve pubertenin 3. evresinde pik yapmata, Evre 5'de ise puberte öncesine yakın halde gelmektedir (8). Bütün dönemlerde kızlarda erkeklere göre daha insülin direnci fazla bulunmuş, kızlarda fark saptanamamıştır (9). Yağ dokusu ölçümleri ile insülin direnci arasında korelasyon vardır. S. Arslanian'ın (10,11) çalışmalarına göre hem puberte öncesinde hem de pubertede siyahlarda beyazlara göre belirgin insülin direnci söz konusudur; pubertede artan yağ asitleri ile insülin direnci arasındaki korelasyon muhtemel bir açıklama olabilir. Ailesinde Tip 2 diyabet olan çocuklarda puberte öncesinde insülin duyarlılıkları düşüktür ve bu daha sonra tip 2 diyabet gelişimi için risk oluşturur. Sonuç olarak, Tanner evre II-V arasındaki çocuklarda insüline bağımlı glukoz kullanımında yaklaşık %30 azalma olmaktadır.

İskelet kası ve insülin direnci

İskelet kası insülin etkisi için temel hedef dokudur ve insülin direnci gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Erişkinlerde yapılan çalışmalar, kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde temel rol oynadığını göstermektedir (12). Çocuklarda insülin direncinin mekanizmasını anlamak için yapılan ileri çalışmalarda "nuclear magnetic resonance" (NMR) ile iskelet kasındaki trigliserid içeriği ölçülmüş ve obes adolesanlarda kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile OGTT'de ikinci saat kan glukozu değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (13). Bununla birlikte, doku spesifik insülin reseptörlerinin nakavt edilebildiği "mice" çalışmalarından elde edilen bilgilere göre, tip 2 diyabet patogeneğinde kas, yağ ve karaciğer gibi klasik dokuların yanı sıra beta hücresi ve nöronal dokudaki insülin reseptörlerinde rezistansın birleşik etkisi vardır (14). Bir başka deyişle insülin direnci bütün dokularda aynı anda olmamakta, örneğin yalnızca kas dokusundaki insülin reseptörlerinin nakavt edildiği farelerde glukoz intoleransı olmazken, yağ dokusunda belirgin artış olduğu görülmektedir (14). Bu nedenle glukoz intoleransının başlangıç döneminde esas direnç yağ dokusu dışındaki

dokularda olduğundan, nöronal hücrelerdeki insülin direnci (dolayısıyla insülin etkisindeki azalma) sonucu artan iştah sonucu alınan fazla enerji yağ dokusunda birikmektedir. Bunun yanında yağ hücreli insülin duyarlılığını regüle etmekte ve serbest yağ asitleri insülin rezistansında spesifik bir rol oynamaktadır (15).

Çocukluk Çağında İnsülin Direncinin Diğer Öncü Bulgular

Çocukluk çağında obesite yanında acanthosis nigricans, Intrauterin gelişme geriliği, Prematür adrenarş/PCOS insülin rezistansının habercileri olarak kabul edilmektedir (4). İntrauterin yaşam ve insülin direnci arasında yakın bir ilişki vardır. Erişkin dönemdeki hastalıkların fetal orijini konusundaki Barker hipotezi daha sonra yapılan araştırmalarla güçlenmiştir. Hoffman PL IUGR bağlı boy kısalığı olan çocuklarda normal doğum ağırlığı olan çocuklara göre insülin rezistansı olduğunu göstermiştir (16). Son yıllarda geç gebelik dönemindeki yetersiz beslenmenin fetusun fazla kortizole maruz kalmasını ve hipotalamus hipofiz adrenal (HPA) aksını bozarak IUGR'a neden olduğu ileri sürülmektedir (17). Ibanez L ve ark. ise IUGR ile prematür adrenarş, PCOS ve insülin direnci arasında ilişki kurmaktadır (18). Adrenarş adrenal bezin "pubertesi"dir. Bir çok prematür adrenarşlı kız çocukta hiperinsülinizm ve hipertrigliseridemi saptanmakta ve bu çocuklarda daha sonra fonksiyonel hiperandrogenizm, dislipidemi ve obesite gelişmektedir. Prematür adrenarş ile doğum ağırlığı arasında kuvvetli bir ilişki bulunmakta, IUGR şiddetlendikçe, prematür adrenarş sıklığı artmaktadır. Son yıllarda PCOS hastalarda belirgin insülin rezistansı yanında insülin salgılanmasında defekt olduğu gösterilmiştir (19). PCOS'na bağlı insülin direnci kadınlardaki Tip 2 diyabetin en önemli nedenidir. PCOS'lu obes adolesanlarda da ilk faz insülin sekasyonu azalmıştır, belirgin insülin direnci söz konusudur ve hepatik glukoz yapımı artmıştır (11). Acanthosis vücudun kıvrım yerlerinde oluşan hiperpigmente alanlara verilen isim ve çocukluk çağındaki tip 2 diyabet vakalarının %90'nına eşlik etmektedir (4). Akantozis nigrikans (AN), insülin rezistansı bulgusu olarak kabul ediliyor ve daha çok siyah kökenlilerde görülüyor. Bazı çalışmalara göre şişman çocuklarda AN olmaması insülin direncinin aleyhine kabul edilmemesi ve BMI SD> +3 olan bütün çocuklarda hiperinsülinizm araştırılmalıdır (7).

İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi ve Çocukluk Çağında Glükoz İntoleransı Sıklığı

Obez ve obez olmayan adolesanlarda insülin duyarlılığı "öglisemik hiperinsülinemik klemp" tekniği kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu teknikte iki aşamada (8 ve 40 mU/m²/dakika) insülin infüze edilirken kan şekerini sabit tutacak dekstroz miktarı hesaplanmaktadır (20). Bu teknikte yapılan çalışmalarda obez çocuklarda yaştan bağımsız olarak insülin duyarlılığının %30-40 oranında azaldığı gösterilmiştir (12). Hiperglisemik klemp tekniği ise insülin direncinin beta hücre fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek üzere kullanılmakta ve bu teknikte yapılan çalışmalarda puberte evresinden bağımsız olarak obez çocuklarda insülin sekresyon hızının 2-3 kat fazla olduğu gösterilmektedir (12). Klemp tekniklerinin invaziv olması pratikte kullanılmasını zorlaştırmakta, bunun yerine açlık glükoz ve insülin değerlerine göre insülin direnci değerlendirilmektedir. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment (HOMA) insülin rezistansı (IR) indeksi sıklıkla kullanılmakta ve bu yöntemlerin öglisemik/hiperglisemik klemp teknikleri ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir (21,22). İnsülin sensitivite indeksi, açlık kan şekeri (KŞ) (mg/dl)'nin açlık insülin düzeyine (mIU/ml) bölünmesi ile hesaplanmakta ve bu oranın 6'nın üzerinde olması beklenmektedir. HOMA IR ise AKŞ (noml/lt) x Açlık insülin (mIU/ml)/22.5 formülüyle hesaplanmakta ve oranın 2-2.5'un üzerinde olması insülin direncini göstermektedir. Oral glükoz tolerans testi sırasında insülin düzeyleri bakılması, açlık insülin düzeyinin 15-20 mIU/ml üzerinde veya pik insülin düzeyinin >150 mIU/ml olması hiperinsülinizmi göstermektedir (23). Çocuk ve adolesanlarda da glükoz intoleransının yorumlanması ADA kriterlerine göre yapılmaktadır (4). Buna göre AKŞ'nin 110-126 mg/dl arasında olması açlık intoleransı, 120 dakikadaki kan şekerinin 140-200 mg/dl arasında glükoz intoleransı, >200 mg/dl olması diyabet olarak yorumlanmaktadır.

Bu ölçütler temelinde son yıllarda adolesan döneminde özellikle obeslerde olmak üzere glükoz intoleransı sıklığında artmaya dikkat çekilmektedir (24). Erişkinlerdeki çalışmalar Tip 2 diyabetin uzun bir sürede geliştiğini ve glükoz intoleransının erken dönemde saptanmasının koruyucu hekimlik açısından önemli olduğunu göstermektedir (25). Yakın

zamanda yayınlanan bir çalışmada (26), 4-10 yaş arasında belirgin obesitesi olan 55 çocuğun %25'inde, 112 adolesanın %21'inde bozuk glükoz toleransı saptanmış, bozuk glükoz intoleransı ile insülin rezistansının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada obes adolesanların %4'ünde sessiz Tip 2 diyabet belirlenmiştir. Bu çalışmada ile çocuk ve adolesanlarda etnik gruplardan bağımsız olarak bozuk glükoz intoleransının sık görülen bir sorun olduğuna dikkat çekilmiştir. Ülkemizde çocukluk çağında Tip 2 diyabet sıklığında artma gözlenmemekle birlikte, son yıllarda özellikle obes adolesanlarda glükoz intoleransı sıklığına dikkat çeken araştırmalar yayınlanmaktadır. Bizim Marmara Pediatrik Endokrin Grubu olarak çok merkezli olarak yaptığımız bir çalışmada yaşları 10-18 arasındaki 105 çocuğun %14.2'sinde glükoz intoleransı saptanmıştır (27). Aynı çalışmada bozuk glükoz toleransı gösteren çocuk sayısı aile öyküsü pozitif olan ve obez olan grupta (%25.5) daha yüksek bulunmuştur. Çalışma kapsamına alınan bütün çocuk ve adolesanları sadece açlık kan şekeri değerine bakıldığında 6 kişide bozukluk saptanırken, OGT'nin 120. dakika ölçümleri gözönünde alındığında ise 12 kişide bozuk glükoz intoleransı saptanmıştır. Çocukların insülin duyarlılıkları HOMA IR ile değerlendirilmiş ve glükoz toleransı bozuk olan grubun oranları belirgin yüksek bulunmuştur (4,17'ye karşın 11.52). Ankara Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji ünitesinde yapılan bir çalışmada, vücut kitle indeksi >95 persentil ve yaş ortalaması 10.9 yıl olan 93 çocuktan %10.76'sında glükoz intoleransı saptanmış ve normal glükoz toleransı gösteren çocukların ise %74.69'unda hiperinsülinizm gösterilmiştir (28).

Sonuçlar ve Öneriler

Bütün bu veriler ve bilgiler temelinde erişkin dönemde Tip 2 diyabetin önlenmesi büyük ölçüde çocukluk, özellikle de adolesan döneminde yapılacak girişimlere bağlıdır.

Sonuç olarak;

- Çocukluk çağında insülin rezistansı ve glükoz intoleransı için puberte kritik bir dönemdir
- Obesite insülin rezistansı için en önemli faktördür
- Ailesinde Tip 2 diyabet olan obes adolesanlar insülin rezistansı bakımından araştırılmalıdır
- IUGR ve/veya pramatür adranarşi olan kız çocuklar PCOS, obesite ve İnsülin rezistansı bakımından incelenmelidir

- Ailede Tip 2 diyabet yükü olan çocuklarda adolesan döneminden itibaren diyabet önlenmesine dönük bir program uygulanmalıdır.

Kaynaklar

- Zimmet P. The global scope of diabetes and obese-an epidemic in progress: paradise lost. 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 1-10 June 2000.
- Samaras K, Campbell V. Increasing incidence of type 2 diabetes in the third millennium. *Diabetes Care* **23**(4): 441-443, 2000.
- Campagna AF, Pettitt DJ, Engelgan MM, Burrows RN, Geiss LS, Valdez R, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: An epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* **136**: 664-672, 2000.
- Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association Consensus Statement. *Diabetes Care* **23**(3): 11-19, 2000.
- Drake A, Greenhalgh L, Ecob Newbury R, Farooqi S, Shield JPH, Crown EC. Early Onset of Type 2 diabetes an obese Paediatric population. ESPE 39th Annual Meeting, Brussels 17-19 September, 2000.
- Ehtisham s, Barrett T, Shaw N. Type 2 diabetes in U: K children-an emerging problem. ESPE 39th Annual Meeting, Brussels 17-19 September, 2000.
- Dietz WH. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* **138**: 453-454, 2001.
- Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* **48**: 2039-2044, 1999.
- Maffeis C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudin R, Tato L. Insulin resistance and persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 71-76, 2002.
- Arslanian S, Suprasongsin C, Janosky JE. Insulin secretion and sensitivity in black versus white prepubertal healthy children. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 1923-1927, 1997.
- Arslanian S, Lewy V, Danadian K. Glucose Intolerance in Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Roles of Insulin Resistance and β -cell Dysfunction and Risk of Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 166-171, 2001.
- Caprio S. Insulin Resistance in Childhood Obesity. ADA 64th Annual Meeting June 14-18, 2002, San Francisco.
- Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: Relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* **51**: 1022-1027, 2002.
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* **414**: 799-806, 2001.
- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* **106**: 171-176, 2000.
- Hofman PI, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation (IUGR). *JCM* **82**(2): 402-406, 1997.
- Gluckman PD. Editorial: Nutrition, glucocorticoids, birth size, and adult disease. *JCM* **142**: 1689-1691, 2001.
- Ibáñez L, DiMartino J, Neus Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche-Normal Variant or Forerunner of Adult Disease? *Endocrine Reviews* **21**(6): 671-696, 2000.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome. Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* **18**: 774-800, 1997.
- Caprio S, Hyman LD, Limp C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent. *J Physiol* **269** (Suppl.): E1118-E1126, 1995.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412-416, 1985.
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* **47**: 1643-1649, 1998.
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haefen TWW, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* **23**: 295-301, 2000.
- Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* **28**: 709-729, 1999.
- Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* **46**: 701-710, 1997.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity. *NEJM* **346**: 802-810, 2002.
- Babaoğlu K, Hatun Ş, Arslanoğlu İ, Bereket A ve ark. Tip 2 diyabetli erişkinlerin akraası olan adolesanlarda glukoz intoleransının değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, 27-29 Eylül, 2001, Kayseri.
- Adıyaman P, Ocal G, Berberoğlu M, Aycan Z, Evliya-oğlu O, Çetinkaya E. Hyperinsulinism and dyslipidaemia in glucose tolerant and intolerant obese children. 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology Madrid, 25-28 September, 2002.