

## Występowanie zespołu metabolicznego u dzieci z wybranymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie

### *Occurrence of metabolic syndrome among children with the selected genetic disorders*

<sup>1</sup>Katarzyna Wójcicka, <sup>2</sup>Elżbieta Pac-Kożuchowska

<sup>1</sup>Pododdział Pulmonologiczno- Alergologiczny I Oddziału Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Kielcach

<sup>2</sup>Klinika Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Adres do korespondencji:** Katarzyna Wójcicka, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Wł. Buszkowskiego w Kielcach, ul. Langiewicza 2, 25- 381 Kielce, e-mail: kaczap@tlen.pl, tel.: +48 608 127 342, fax (41)361 57 66

**Słowa kluczowe:** zespół metaboliczny, zespół Prader-Willi, zespół Alström, zespół Bardet-Biedl, zespół Cohen, wrodzona uogólniona lipodystrofia  
**Key words:** metabolic syndrome, Prader-Willi syndrome, Alström syndrome, Bardet-Biedl syndrome, Cohen syndrome, Congenital Generalized Lipodystrophy

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Zespół metaboliczny (MS) u dzieci nie jest jednoznacznie zdefiniowany, a jego rozpoznanie opiera się zwykle na współistnieniu trzech z następujących czynników ryzyka: zwiększonego obwodu talii, podwyższonego ciśnienia tętniczego, zwiększonego stężenia triglicerydów, zmniejszonego stężenia cholesterolu HDL oraz zwiększonego stężenia glukozy w osoczu na czczo. Cechy dysmorfii, schorzenia narządowe czy niepełnosprawność intelektualna u pacjenta z MS powinny sugerować możliwość wystąpienia zespołu genetycznego. Endokrynol. Ped. 12/2013;4(45):55-64.

Metabolic syndrome (MS) among children is not clearly defined and its diagnosis is based on coexistence of three undermentioned risk factors: increased waist circumference, hypertension, hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol and higher values of fasting plasma glucose. Dysmorphic features, organ diseases or intellectual impairment in a patient with MS should suggest the possibility of genetic syndrome occurrence. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;4(45):55-64.

## Wstęp

Zespół metaboliczny (MS) to współwystępowanie otyłości, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej. MS jest często spotykany w populacji dorosłych, a w związku z ogólnoswiatową epidemią otyłości staje się również poważnym problemem w populacji pediatrycznej [1]. Podczas gdy diagnostyka MS u dorosłych jest oparta na ściśle określonych zasadach, to w populacji dziecięcej nie ma opracowanych jednolitych i obiektywnych kryteriów rozpoznawania zespołu metabolicznego. Opracowanie standardów rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży wymagałoby odniesienia wyników badań laboratoryjnych, antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego do odpowiednich norm dla danej płci i wieku oraz populacji [2].

Ujednolicenia definicji MS u dzieci, z uwzględnieniem wieku, podjęto się w roku 2007. W opracowanym wówczas konsensusie Międzynarodowa Federacja ds. Cukrzyca (International Federation Diabetes, IDF) nie zalecała rozpoznawania MS u dzieci poniżej 10 roku życia. Natomiast u starszych dzieci MS definiowano jako obecność otyłości trzewnej oraz minimum dwóch innych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takich jak: • podwyższonego stężenia triglicerydów ( $\geq 150$  mg/dl) • niskiego stężenia HDL – cholesterolu (u chłopców wartość  $< 40$  mg/dl, u dziewcząt w wieku 10–16 r.ż.:  $< 40$  mg/dl, a u dziewcząt powyżej 16 r.ż.  $< 50$  mg/dl) • podwyższonego stężenia glukozy w surowicy ( $\geq 100$  mg/dl lub potwierdzona cukrzyca typu 2) • podwyższonego ciśnienia tętniczego (skurczowe  $\geq 130$  mmHg lub rozkurczowe  $\geq 85$  mmHg).

Sugerowano rozpoznanie otyłości trzewnej u dzieci na podstawie pomiarów obwodu talii, przyjmując za nieprawidłowe wartości równe lub przekraczające 90 centyl u dzieci w wieku 6–16 lat, u starszych dzieci:  $\geq 94$  cm u chłopców i  $\geq 80$  cm u dziewcząt [5]. Według licznych autorów to właśnie wartości obwodu talii, w porównaniu do BMI, bardziej korelowały z ilością trzewnej tkanki tłuszczowej i ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [6, 7].

W roku 2008 Ford i wsp. przeanalizowali różne definicje MS u dzieci. W większości z nich odnoszono się do: niskiego stężenia cholesterolu we frakcji HDL i wysokiego stężenia triglicerydów w surowicy, wysokiego stężenia glukozy na czczo, podwyższonego ciśnienia tętniczego i zwiększonego obwodu talii. Do rozpoznania MS konieczne było stwierdzenie odchyłań w co najmniej trzech

z tych składowych. U dzieci zwykle dominowała otyłość i związane z nią zaburzenia gospodarki lipidowej, natomiast nadciśnienie i hiperglikemia były mniej powszechne [3, 4].

W Polsce w ostatnich latach, na podstawie przeprowadzonych badań regionalnych (młodzież łódzka) oraz ogólnopolskich (projekt OLAF), opracowano siatki centylowe obwodów talii i bioder. W obu pracach zaproponowano rozpoznawanie otyłości centralnej powyżej 95 centyla, co nie pokrywa się z punktem odcięcia sugerowanym przez IDF [8, 9].

Warto zwrócić także uwagę, że definicja MS według IDF nie odnosiła wartości ciśnienia tętniczego do płci, wieku czy wysokości ciała. Sugerowane punkty odcięcia głównie skurczowego ciśnienia tętniczego ( $\geq 130$  mmHg) mogą mieścić się w zakresie wartości prawidłowych w siatkach centylowych dla populacji polskiej młodzieży (wysocy chłopcy). W roku 2010 opublikowane zostały siatki centylowe ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego metodą oscylometryczną (w zależności od wieku, wysokości i płci), reprezentatywne dla polskiej populacji dzieci i młodzieży w wieku szkolnym (ogólnopolski projekt badawczy OLAF). Autorzy tej pracy nie zdefiniowali jednoznacznie nadciśnienia wieku rozwojowego, sugerowali jednak konieczność przeprowadzenia dalszych badań i określenia granicznych wartości ciśnienia [10].

Zaskakujące okazało się stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*American Heart Association, AHA*) z roku 2009. AHA odstąpiła od zdefiniowania MS u dzieci, argumentując, że ryzyko sercowo-naczyniowe wynikające z rozpoznania MS będzie podobne jak w przypadku narażenia na poszczególne czynniki ryzyka układu krążenia. W przypadku stwierdzenia cech MS zalecono jednak wczesne wdrożenie leczenia [11].

W populacji dziecięcej nadwaga i otyłość jest jednym z najczęściej obserwowanych zaburzeń metabolicznych prowadzących do ZM. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w ciągu ostatnich lat występowanie nadmiernej masy ciała, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży, ma tendencję wzrostową [12]. U dzieci najczęściej występuje otyłość prosta, która może również towarzyszyć dzieciom i młodzieży z zespołami genetycznie uwarunkowanymi. Dlatego też podczas rutynowego badania lekarskiego pacjent z otyłością nie może być traktowany schematycznie. Nawet dyskretne cechy dysmorfii czy schorzenia narządowe powinny wzbudzać podejrzenie zespołu genetycznego. Zespoły uwarunkowane genetycznie mogące przebiegać z MS to:

zespół Prader-Willi, Alström, Bardet-Biedl, Cohen oraz wrodzona uogólniona lipodystrofia. Ich znajomość, wczesne rozpoznanie i interwencja terapeutyczna MS mogą przyczynić się do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie w późniejszych latach życia.

## Zespół Prader-Willi

Uważa się, że zespół Prader-Willi (PWS) jest najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną dużej otyłości. Częstość występowania zespołu szacuje się na 1:10000 – 1:15000 żywych urodzeń i dotyczy obu płci oraz różnych ras. Wywoływany jest utratą funkcji genów ojcowskich położonych w regionie podcentromerowym (q11.2q13) chromosomu 15 (mikrodelecją w obrębie 15q11-q13, matczyną disomią jednorodzicielską, mutacją w obrębie „centrum imprintingowego” przekazaną w chromosomie ojcowskim, zrównoważoną rearanżacją chromosomalną w obrębie 15q11.2-q13). W okresie niemowlęcym dominującymi objawami PWS są: hipotonia mięśniowa, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hipogonadyzm, problemy z karmieniem oraz słaby przyrost masy ciała. W późniejszych latach życia charakterystyczne cechy fenotypowe zespołu stają się bardziej widoczne (otyłość, niskorosłość, małe dłonie i stopy, dysmorfia twarzy – „wąska” twarz, małe usta z opadniętymi w dół kącikami, migdałowaty kształt oczu, jasna skóra i włosy), a zaburzenia snu, zachowania, artykulacji mowy oraz niepełnosprawność intelektualna dopełniają całości obrazu klinicznego [13].

Otyłość – dominująca cecha PWS – rozwija się szybko w wieku 1–6 lat i związana jest z hiperfagią, obniżonym poczuciem sytości, obsesyjną potrzebą gromadzenia pożywienia oraz obniżonym całkowitym zapotrzebowaniem energetycznym w przeliczeniu na pozatłuszczową masę ciała [14]. Przyczyny nadmiernego apetytu w tej grupie pacjentów upatrywano w wysokim stężeniu greliny – „hormonu głodu” [15, 16]. Redukcja masy ciała jest utrudniona, gdyż pacjenci często nie stosują się do proponowanych ograniczeń dietetycznych, a nawet bywają z tego powodu agresywni. Próby terapii nowoczesnymi preparatami (np. analogami somatostatyny, antagonistami greliny) nie przyniosły spodziewanego efektu lub powodowały wystąpienie objawów ubocznych [17,18]. Nadzieje wiąże się z zastosowaniem agonistów receptora dla GLP-1 (glucagon like peptide 1; eksenatyd), które oprócz poprawy kontroli glikemii u pacjentów z PWS zmniejszają

łaknienie, zwiększają poczucie sytości i opóźniają opróżnianie żołądka, co istotnie przyczynia się do redukcji masy ciała [19, 20].

Brambilla i wsp. uznali otyłość za główną cechę indukującą powstanie MS, a jej zapobieganie – za najważniejszy cel leczenia PWS. Dowodem słuszności tej tezy może być sporadyczne występowanie MS i korzystny status metaboliczny (niższy poziom insuliny, niższe stężenia triglicerydów, niższe wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz wyższe cholesterolu HDL) u dzieci z PWS bez otyłości. Autorzy wykazali również, że profil lipidowy, wartości ciśnienia oraz częstość występowania MS (około 16%) u otyłych dzieci z PWS i w grupie kontrolnej bez PWS były porównywalne. Jedyną różnicą pomiędzy grupami był nieco niższy poziom glikemii na czczo oraz wyższa wrażliwość na insulinę obserwowana u wszystkich dzieci z PWS, niezależnie od masy ciała [21].

Częstość występowania cukrzycy u dzieci z PWS szacowana jest na 7–20%, choć ryzyko jej wystąpienia jest mniejsze w porównaniu z grupą dzieci z otyłością prostą. Osoby z PWS prezentują wyższą wrażliwość (a niższą oporność) na insulinę, prawdopodobnie z powodu zmniejszonej zawartości trzewnej tkanki tłuszczowej oraz wyższych stężeń adiponektyny [22].

Leczenie hormonem wzrostu może przyczyniać się do zmniejszenia częstości występowania MS u dzieci z PWS. „Metaboliczny” efekt terapeutyczny polega na obniżeniu wartości triglicerydów oraz korzystnym wpływie GH na redukcję masy ciała [23].

## Zespół Alström

Zespół Alström (AS) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, spowodowaną mutacją w genie *ALMS1*, zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 2. Do tej pory znanych jest 109 mutacji tego genu [24]. Gen koduje białko *ALMS1*, które najprawdopodobniej odgrywa rolę w formowaniu cytoplazmatycznych mikrotubuli i prawidłowym funkcjonowaniu rzęsek. Te obserwacje doprowadziły do zakwalifikowania zespołu do klasy chorób genetycznych zwanych ciliopatiami [25–27].

Jest to rzadko rozpowszechniony zespół genetyczny, a dokładna częstość występowania nie jest znana (według niektórych autorów <1:1 mln w populacji ogólnej). Od pierwszego opisu w roku 1959 w literaturze pojawiło się około 700 prezentacji przypadków tego zespołu [27]. Pacjenci z zespołem

nie prezentują wyraźnych cech dysmorfii, a pewne nieprawidłowości budowy ciała i wyglądu twarzy są mało charakterystyczne. Do charakterystycznych cech występujących u większości dzieci z tym zespołem należą: pykniczna budowa ciała, otyłość brzuszna, szerokie ramiona, beczkowata klatka piersiowa, skolioza, szerokie i płaskie stopy, krótkie palce, okrągła twarz z głęboko osadzonymi oczami, mięsiste uszy, cienkie włosy, przedwczesne łysienie czołowe, przebarwienia zębów i nieprawidłowa ich liczba, szeroka szpara międzyzębowa przednia [28, 29]. Najbardziej charakterystycznym i wczesnym dla zespołu objawem są zaburzenia widzenia – fotofobia, pogarszająca się ostrość wzroku, oczopląs oraz degeneracja fotoreceptorów siatkówki, prowadząca do młodzieńczej ślepoty (90% pacjentów z zespołem przestaje widzieć do 16 roku życia). Dodatkowo rozwój zaćmy może przyczynić się do utraty widzenia. U większości starszych dzieci stopniowo rozwija się upośledzenie słuchu typu czuciowo-nerwowego. Powyższe deficyty mogą przyczynić się do opóźnienia rozwoju, choć większość dzieci prezentuje prawidłowy poziom inteligencji [27, 29].

Otyłość jest wczesną i typową cechą zespołu Alström, występującą u ponad 95% chorych [27]. Nadmierny przyrost masy ciała zaczyna się około pierwszego roku życia, a po okresie dojrzewania obserwuje się stopniowe zwolnienie jego tempa. Chociaż hiperfagia i obsesja na punkcie jedzenia mogą występować w tym zespole, to dokładnie patomechanizm powstania otyłości nie jest znany. Na uwagę zasługuje fakt, iż insulinooporność i hiperinsulinemia może ujawnić się jeszcze przed wystąpieniem otyłości, a według niektórych autorów nawet w pierwszym roku życia. Towarzyszące zmiany skórne o charakterze rogowacenia ciemnego występują u ok. 1/3 pacjentów. U większości dzieci cukrzyca typu 2 rozwija się około 16 roku życia [29].

Już od wczesnego dzieciństwa mogą współistnieć zaburzenia lipidowe, szczególnie hipertriglicerydemia. Występuje ona średnio u połowy pacjentów z zespołem, a u niektórych z nich może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki (ok. 5%). Nie zaobserwowano widocznej korelacji pomiędzy wysokim poziomem triglicerydów a stanem otyłości, opornością na insulinę czy hiperinsulinemią [24, 27, 29].

Nadciśnienie obserwowane jest u ok. 40% pacjentów, czasem ujawnia się bardzo wcześnie, nawet w drugim roku życia. Postępujące z wiekiem upośledzenie funkcji nerek w przebiegu AS może

przyczynić się do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego i jego oporności na leczenie [29].

Pacjenci z zespołem Alström wykazują predyspozycje do występowania dodatkowych schorzeń: kardiomiopatii rozstrzeniowej (u 2/3 pacjentów, zwykle w okresie niemowlęcym), nawrotowych zapaleń zatok, oskrzeli i płuc, włóknienia płuc, postępującej niewydolności wątroby (stłuszczenie, marskość) i nerek (włóknienie i szkliwienie kłębuszków), zaburzeń urologicznych (zaburzenia oddawania moczu, nietrzymanie moczu, nawracające ZUM) oraz endokrynologicznych (niski poziom IGF-I, niedobór hormonu wzrostu, niedoczynność tarczycy, zaburzenia dojrzewania, u mężczyzn – małe jądra i prącie, ginekomastia, astenospermia, u kobiet – zwiększona produkcja androgenów, hirsutyzm, współistnienie PCOS) [27, 29].

Kliniczne cechy, ich czas pojawienia się i ciężkość mogą znacznie się różnić, utrudniając rozpoznanie zespołu. Stwierdzenie kilku (2–4) cech charakterystycznych dla zespołu (głównym kryterium są zmiany w narządzie wzroku) jest wystarczające do postawienia klinicznej diagnozy, natomiast wystąpienie mutacji genu *ALMS1* w obu allelach potwierdza rozpoznanie [24].

Monitorowanie, szybkie rozpoznawanie i leczenie klinicznych manifestacji choroby umożliwia poprawę rokowania, jednak średnia długość życia pacjentów z tym zespołem rzadko przekracza 40 lat [29]. Autorzy opisują znaczące obniżenie poziomów glikemii po wprowadzeniu restrykcyjnych ograniczeń dietetycznych i dobrą odpowiedź na leczenie uwrażliwiające na insulinę (metformina), choć w niektórych przypadkach konieczne jest długotrwałe stosowanie insuliny w dużych dawkach [24, 29, 30]. Pirgon i wsp. w roku 2009 opisali przypadek 7-letniej dziewczynki z AS, u której rozpoznano zespół metaboliczny biorąc pod uwagę kryterium otyłości, dyslipidemii i nietolerancji glukozy. Leczenie metforminą, redukcja masy ciała oraz modyfikacja diety przyniosły korzystny efekt terapeutyczny [31].

## Zespół Bardet-Biedl

Zespół Bardet-Biedl (BBS), podobnie jak zespół Alström, należy do grupy chorób zwanych ciliopatiami. Głównymi cechami wspólnymi tych zespołów są zwyrodnienie barwnikowe siatkówki i otyłość, a różnicującymi: prawidłowy słuch, poli-daktylia oraz zaburzenia mowy występujące w zespole Bardet-Biedl [32, 33].



BBS jest schorzeniem heterogennym pod względem genetycznym – obecnie znanych jest 17 genów związanych z występowaniem zespołu. Większość z nich koduje białka, które są istotne w tworzeniu, stabilizacji i funkcji rzęsek. U ok. 20% pacjentów z klinicznymi cechami BBS nie udaje się jednak wykryć mutacji genu powodującej chorobę [34].

BBS dziedziczny się typowo w sposób autosomalny recesywny, a w nielicznych przypadkach – trójallelicznie (trzy zmutowane allele w dwóch różnych genach powodują ujawnienie się cech fenotypowych zespołu). Istnieje duża zmienność fenotypowa zespołu, zarówno u chorych z jednej rodziny, jak i niespokrewnionych. Próby powiązania występowania określonych wad u pacjentów z BBS z lokalizacją specyficznych punktów mutacji nie wykazały jasnej korelacji fenotypowo-genotypowej [33, 35]. Niektórzy autorzy stwierdzili jednak, że dzieci z BBS mające mutację *BBS6* w obu allelach wykazują wyraźne predyspozycje do wystąpienia wczesnej otyłości, dyslipidemii i podwyższonej posiłkowej glikemii [36].

Częstość występowania zespołu szacuje się na 1:100 000–1:160 000, a w niektórych populacjach nawet dziesięciokrotnie częściej [37].

Beales i wsp. w roku 1999 opracowali kryteria rozpoznania klinicznego zespołu, uznając za diagnostyczne wystąpienie u pacjenta czterech cech pierwszorzędowych lub trzech pierwszorzędowych i dwu drugorzędowych [38].

Do cech pierwszorzędowych zaliczono: • czopkowo-pręcikową dystrofię siatkówki (powoduje postępujące zmniejszenie pola widzenia, utratę widzenia w nocy i zmniejszenie ostrości widzenia aż do utraty wzroku średnio w 20 roku życia) • otyłość • polidaktylię przedosiową • hipogonadyzm u mężczyzn i nieprawidłowości układu rozrodczego u kobiet • nieprawidłowości nerkowe (dysplazja nerek, choroby kłębuszków nerkowych).

Cechy drugorzędowe obejmują: • cukrzycę typu 2 • niepełnosprawność intelektualną, trudności w nauce, opóźnienie rozwoju mowy • zaburzenia behawioralne • wady kończyn (brachydaktylia, syndaktylia) • wady sercowo-naczyniowe (zwężenia zastawek, ubytki przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej, przetrwały przewód tętniczy) • zaburzenia neurologiczne (ataksja, zaburzenia koordynacji i równowagi, uboga mimika twarzy, łagodna hipertonia) • nieprawidłowości okulistyczne (zez, jaskra, zaćma, oczopląs, astygmatyzm) • nieprawidłowości w zakresie jamy ustnej (wada zgryzu, hipodontia, wysoko wykształcone podnie-

bie) • włóknienie i marskość wątroby • cechy dymorficzne w zakresie twarzoczaszki (brachycefalia, makrocefalia, zwężenie dwuskroniowe, hiperteloryzm, duże oczy i uszy, wąskie i krótkie szpary powiekowe, wydłużona rynienka podnosowa, krótki nos, łagodne cofnięcie żuchwy) • upośledzenie węchu [33–38].

Otyłość – jedna z głównych cech zespołu – występuje u 72–92% chorych. Znaczny przyrost masy ciała obserwuje się już w pierwszym roku życia, a tkanka tłuszczowa lokalizuje się głównie w okolicy tułowia i proksymalnych częściach kończyn. Otyłość ta jest trudna do leczenia, na ogół terapia dietetyczna jest mało skuteczna. U około 60% chorych obserwuje się nadciśnienie tętnicze, wymagające stałego leczenia. W okresie dojrzewania i u dorosłych rozwija się cukrzyca typu 2 (u 6–48% pacjentów) oraz zespół metaboliczny [33, 37].

W piśmiennictwie istnieją ciekawe doniesienia, w których porównywano osoby z otyłością z BBS i bez zespołu. Grace i wsp. wykazali, iż dzieci z BBS, w porównaniu z ich zdrowymi rówieśnikami o podobnym BMI, mają niższą aktywność fizyczną [33]. Z kolei Feuillan i wsp. stwierdzili w grupie z BBS wyższe stężenia leptyny, triglicerydów, wyższe średnie ciśnienia rozkurczowe i większą otyłość trzewną. Autorzy badania sugerowali także, że wyższe stężenia leptyny u osób z BBS mają związek z większym stopniem oporności na leptynę w tej grupie pacjentów. Nie było istotnych różnic w średnim stężeniu glukozy na czczo pomiędzy grupami, aczkolwiek pacjenci z BBS prezentowali wyższą oporność na insulinę w porównaniu z grupą dzieci otyłych bez zespołu. Cechy te świadczą o większej predyspozycji dzieci z BBS do występowania zespołu metabolicznego w porównaniu z dziećmi otyłymi [39].

## Zespół Cohen

Zespół Cohen (CS) jest rzadkim zespołem genetycznym dziedzicznym w sposób autosomalny recesywny, spowodowanym mutacjami w genie *COH1*. Gen ten znajduje się na chromosomie 8q22 i koduje białko międzybłonowe, przypuszczalnie zaangażowane w wewnątrzkomórkowy transport białek. Do tej pory poznanych zostało około 100 mutacji tego genu, a próby określenia zależności genotyp – fenotyp nie dały jednoznacznych wyników.

Częstość występowania zespołu szacowana jest na 1:100 000, spotykany jest głównie w populacji fińskiej i u Amiszów [40]. Od pierwszego opisu

w roku 1973 w literaturze zaprezentowanych zostało ok. 200 nowych przypadków [41]. Kliniczna ich różnorodność jest duża, a wszystkie typowe dla zespołu cechy występują tylko u co czwartego pacjenta z CS [42]. Do cech charakterystycznych dla zespołu zalicza się: opóźnienie umysłowe, zaburzenia koordynacji ruchowej, dysmorfie twarzy (opadające w dół szpary powiekowe o falistym kształcie, krótka rynienka podnosowa, wystające górne przednie zęby, gęste włosy i rzęsy, krzaczaste brwi, nisko schodząca linia owłosienia), mikrocefalię, hipotonię w okresie dziecięcym, nadmierną wiotkość stawów, wczesny początek postępującej krótkowzroczności, barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (u 35% chorych częściowa lub całkowita utrata wzroku), okresową neutropenię, otyłość brzuszna ze szczupłymi kończynami, przyjazne usposobienie [40–42]. Choć nie istnieje konsensus definiujący kryteria rozpoznania zespołu (trzy różne grupy badawcze opracowały różne kryteria oparte na badaniach w 3 różnych populacjach), to dysmorfia twarzy i nieprawidłowości okulistyczne są wspólnymi cechami występującymi w różnych grupach etnicznych [42–44].

Ponad 80% pacjentów z CS rodzi się z małą masą ciała, a w okresie noworodkowym często występują trudności z karmieniem. U dzieci w wieku wczesnoszkolnym obserwuje się szybko postępujący, nadmierny przyrost masy ciała (nawet 10–15 kilogramów w ciągu półrocza), prowadzący do otyłości średnio w 11 roku życia. Rozkład tkanki tłuszczowej jest największy na tułowie, brzuchu i twarzy, a kończyny są szczupłe [45].

W roku 2006 po raz pierwszy zostały opisane dwie pacjentki (14- i 16-letnia) z CS i towarzyszącym zespołem metabolicznym. Dzieci te oprócz cech typowych dla zespołu (w tym otyłości brzusznej) prezentowały nieprawidłową tolerancję glukozy, hiperinsulinemię, hiperlipidemię i nadciśnienie tętnicze [46]. Atabek i wsp. w roku 2004 zaprezentowali przypadek pacjenta z CS oraz opornością na insulinę i rogowacieniem ciemnym [47].

## Wrodzona uogólniona lipodystrofia

Wrodzona uogólniona lipodystrofia (lipodystrofia Berardinelli-Seip, BSCL) została opisana po raz pierwszy w roku 1954 [48], a od tamtej pory w piśmiennictwie zaprezentowano około 300 nowych przypadków zespołu [49]. Częstość jego występowania waha się od 1:200 000 (Portugalia) do 1:12 mln (USA) [50].

Charakterystyczną cechą zespołu jest występujący od urodzenia lub od wczesnego niemowlęctwa prawie całkowity niedobór tkanki tłuszczowej. Zmniejszona liczba i rozmiar komórek tłuszczowych powodują, że gromadzi się w nich mniejsza ilość tłuszczu. W związku z tym tłuszcz pokarmowy i endogenne odkładany jest w innych tkankach – głównie w mięśniach i wątrobie, powodując ich powiększenie. Odległym skutkiem odkładania tłuszczu w wątrobie jest jej stłuszczenie i marskość.

Charakterystyczna „umięśniona” sylwetka, porównywana często do wyglądu Herkulesa, wynika zarówno z zaników tkanki tłuszczowej, jak i przerostu mięśni szkieletowych. We wczesnym dzieciństwie dochodzi także do zwiększenia apetytu, przyspieszenia wzrostu i wieku kostnego, pojawiają się cechy akromegalii (tzw. zespół anaboliczny) [50–53].

Insulinooporność, hiperinsulinemia i cukrzyca zwykle ujawniają się w wieku dziecięcym, a współtowarzysząca jej dyslipidemia (hipertriglicydemia, niskie stężenia cholesterolu, HDL) i nadciśnienie tętnicze składają się na zespół metaboliczny. U większości pacjentów spotyka się rogowacenie ciemne [50–53].

Wyróżnia się trzy podtypy wrodzonej uogólnionej lipodystrofii (BSCL 1, 2 i 3), wszystkie dziedziczone są autosomalnie recesywnie. Podtyp BSCL2 występuje najczęściej i charakteryzuje się cięższym przebiegiem, wcześniejszym początkiem cukrzycy, znaczną insulinoopornością, niższym poziomem leptyny oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia kardiomiopatii, niepełnosprawności intelektualnej i torbieli kostnych. W tym podtypie niedobór tkanki tłuszczowej widoczny jest nawet w miejscach, w których tłuszcz odgrywa mechaniczną funkcję (powierzchnia dłoniowa rąk i podeszwa stóp). Gen BSCL2 jest zlokalizowany na chromosomie 11q13 i koduje seipinę – białko o nieokreślonej dotychczas funkcji, które posiada wysoką ekspresję w mózgu, jądrach oraz w tkance tłuszczowej [52, 53].

Roth i wsp. opisali przypadek 14-letniej dziewczynki z BSCL i cukrzycą (od 8 roku życia), nadciśnieniem tętniczym oraz dyslipidemią (wysokie stężenia triglicerydów, niskie cholesterolu HDL) [54]. Z kolei u 15-letniego chłopca z podtypem BSCL2, opisanego przez Victoria B. i wsp., od 2 roku życia występowała hiperinsulinemia oraz rogowacenie ciemne, a od 10 roku życia nadciśnienie, hipertriglicydemia i cukrzyca. Pacjent ten leczony był rosiglitazonem z dobrym efektem metabolicznym (obniżenie poziomu HbA1c i insuliny, zwiększenie

insulinowrażliwości, znormalizowanie wartości triglicerydów i zwiększenie stężenia leptyny) [55].

Jak udowodniono w licznych badaniach, początek zmian miażdżycowych może występować już w okresie dzieciństwa [56, 57, 59]. Ich nasilenie oraz występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego zależy od obecności czynników ryzyka składających się na zespół metaboliczny. Nadmierny przyrost masy ciała prowadzący do otyłości wiąże się z rozwojem hiperinsulinizmu, zaburzeń równowagi węglowodanowej i lipidowej oraz nadciśnienia tętniczego [12, 59]. Narażenie na te czynniki oraz ich kumulowanie się już od najmłodszych lat obserwowane jest u dzieci z przedstawionymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie. Szczególnie ważna jest więc u nich wczesna profilaktyka i leczenie tych zaburzeń, aby zmniejszyć ryzyko

chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszych latach życia [58, 59].

## Wnioski

Składowe zespołu metabolicznego, takie jak otyłość, nadciśnienie, insulinooporność, hiperglikemia i hiperlipidemia, to główne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, które mogą występować również u dzieci i młodzieży z wybranymi zespołami genetycznymi.

Znajomość omówionych zespołów genetycznych umożliwi ich wczesne rozpoznanie oraz profilaktykę lub leczenie współistniejącego zespołu metabolicznego, co zmniejszy ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie pacjentów.

## PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Kelishadi R., Ardalan G., Adeli K. et al.: Factor analysis of cardiovascular risk clustering in pediatric metabolic syndrome: CASPIAN study. *Ann. Nutr. Metab.*, 2007;51, 208–215.
- [2] Jańczyk W., Litwin M., Socha P.: Co to jest zespół metaboliczny u dzieci? *Standardy medyczne/Pediatrics*, 2010;7, 23–25.
- [3] Ford E.S., Li C.: Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J. Pediatr.*, 2008;152, 160–164.
- [4] Sinaiko A.R.: Metabolic syndrome in children. *J. Pediatr. (Rio J)*, 2012;88, 286–288.
- [5] Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F. et al.: The metabolic syndrome in children adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr. Diabetes*, 2007;8, 299–306.
- [6] Pouliot M.C., Després J.P., 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, 460–468.
- [7] Brambilla P., Bedogni G., Moreno L.A. 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.
- [8] Nawarycz T., Ostrowska-Nawarycz L.: Rozkłady centylowe obwodu pasa u dzieci i młodzieży. *Pediatr. Pol.*, 2007;82, 418–424.
- [9] Kułaga Z., Litwin M., Zajączkowska M.M. et al.: Porównanie wartości obwodów talii i bioder dzieci i młodzieży polskiej w wieku 7–18 lat z wartościami referencyjnymi dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego – wyniki wstępne projektu badawczego OLAF (PL0080). *Standardy medyczne/Pediatrics*, 2008;5, 473–485.
- [10] Kułaga Z., Litwin M., Grajda A. et al.: Rozkłady wartości ciśnienia krwi w populacji referencyjnej dzieci i młodzieży w wieku szkolnym *Standardy Medyczne/Pediatrics*, 2010;7, 100–111.
- [11] Steinberger J., Daniels S.R., Eckel R.H. et al.: Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2009;119, 628–647.
- [12] Małeczka-Tendera E., Agnieszka Zachurzok-Buczyńska A. Otyłość i zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży- epidemiologia, klasyfikacja i leczenie. [W]: *Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki. T. 2*, red. P. Podolec. *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2010, 209–221.
- [13] Chen C., Visootsak J., Dills S. et al.: Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin. Pediatr. (Phila.)*, 2007;46, 580–591.
- [14] Wattendorf D.J., Usaf M.M., Muenke M.: Prader-Willi syndrome. *Am. Fam. Physician*, 2005;72, 827–830.
- [15] DelParigi A., Tschop M., Heiman M.L. et al.: High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 5461–5464.
- [16] Haqq A.M., Farooqi I.S., O'Rahilly S. et al.: Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88, 174–178.
- [17] Tan T.M., Vanderpump M., Khoo B. et al.: Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89, 4162–4165.

- [18] Haqq A.M., Stadler D.D., Rosenfeld R.G. et al.: Circulating ghrelin levels are suppressed by meals and octreotide therapy in children with Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 2003;88, 3573–3576.
- [19] Degn K.B., Brock B., Juhl C.B. et al.: Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose- dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes*, 2004;53, 2397–2403.
- [20] Kolterman O.G., Kim D.D., Shen L. et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2005;62, 173–181.
- [21] Brambilla P., Crinò A., Bedogni G. et al.: Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2011;21, 269–276.
- [22] Kennedy L., Bittel D.C., Kibiryeveva N. et al.: Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. *Int. J. Obes.*, 2006;30, 382–387.
- [23] Festen D.A., van Toorenbergen A., Duivenvoorden H.J. et al.: Adiponectin levels in prepubertal children with Prader-Willi syndrome before and during growth hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 1549–1554.
- [24] Marshall J.D., Maffei P., Collin G.B. et al.: Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr. Genomics.*, 2011;12, 225–235.
- [25] Collin G.B., Cyr E., Bronson R. et al.: Alms1-disrupted mice recapitulate human Alstrom syndrome. *Human Molecular Genetics*, 2005;14, 2323–2333.
- [26] Hearn T., Spalluto C., Phillips V.J. et al.: Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2005;54, 1581–1587.
- [27] Joy T., Cao H., Black G. et al.: Alstrom syndrome: a case report and literature review. *Orphanet J. Rare. Dis.*, 2007;2, 49.
- [28] Koray F., Dorter C., Benderli Y. et al.: Alstrom syndrome: a case report. *J. Oral. Sci.*, 2001;43, 221–224.
- [29] Marshall J.D., Beck S., Maffei P. et al.: Alström syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007;15, 1193–1202.
- [30] Lee N.C., Marshall J.D., Collin G.B. et al.: Caloric restriction in Alström syndrome prevents hyperinsulinemia. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2009;149A, 666–668.
- [31] Pirgon Ö., Atabek M.E., Tanju I.A. et al.: Metabolic syndrome features presenting in early childhood in Alström syndrome: a case report. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2009;1, 278–280.
- [32] Aliferis K., Hellé S., Gyapay G. et al.: Differentiating Alström from Bardet-Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet.*, 2012;33, 18–22.
- [33] Waters A.M., Beales P.L.: Bardet-Biedl Syndrome. [W]: GeneReviews™, red. R.A. Pagon, M.P. Adam, T.D. Bird et al., Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2013.
- [34] Khan S., Ullah I., Irfanullah et al.: Novel homozygous mutations in the genes ARL6 and BBS10 underlying Bardet-Biedl syndrome. *Gene*, 2013;515, 84–88.
- [35] Katsanis N., Ansley S.J., Badano J.L. et al.: Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science*, 2001;293, 2256–2259.
- [36] Benzinou M., Walley A., Lobbens S. et al.: Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians. *Diabetes*, 2006;55, 2876–2882.
- [37] Forsythe E., Beales P.L.: Bardet-Biedl syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2013;21, 8–13.
- [38] Beales P.L., Elcioglu N., Woolf A.S. et al.: New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J. Med. Genet.*, 1999;36, 437–446.
- [39] Feuillan P.P., Ng D., Han J.C. et al.: Patients with Bardet-Biedl syndrome have hyperleptinemia suggestive of leptin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011;96, 528–535.
- [40] Chandler K., Clayton-Smith J.: Cohen Syndrome. [W]: Management of Genetic Syndromes, red. S.B. Cassidy, J.E. Allanson, John Wiley & Sons, 2011, 183–193.
- [41] Douzgou S., Petersen M.B.: Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clin. Genet.*, 2011;79, 501–506.
- [42] Chandler K.E., Kidd A., Al-Gazali L. et al.: Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J. Med. Genet.*, 2003;40, 233–241.
- [43] Kivittie-Kallio S., Norio R.: Cohen syndrome: essential features, natural history, and heterogeneity. *Am. J. Med. Genet.*, 2001;102, 125–135.
- [44] Hennies H.C., Rauch A., Seifert W. et al.: Allelic heterogeneity in the COH1 gene explains clinical variability in Cohen syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004;75, 138–145.
- [45] Falk M.J., Wang H., Traboulsi E.I.: Cohen Syndrome. [W]: GeneReviews, red. R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2013.
- [46] Pirgon O., Atabek M.E., Sert A.: Metabolic syndrome manifestations in Cohen syndrome: description of two new patients. *J. Child. Neurol.*, 2006;21, 536–538.
- [47] Atabek M.E., Keskin M., Kurtoğlu S. et al.: Cohen syndrome with insulin resistance and seizure. *Pediatr. Neurol.*, 2004;30, 61–63.
- [48] Berardinelli W.: An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: Report of two cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1954;14, 193–204.
- [49] Mandal K., Aneja S., Khan A.: Berardinelli-Seip congenital Lipodystrophy. *Indian Pediatr.*, 2006;43, 440–445.
- [50] Kobashi Y., Schoenbaum A., Hasserjian R.P. et al.: Berardinelli-Seip lipodystrophy. *Skeletal Radiol.*, 2007;36, 999–1003.



- [51] Oświęcimska J., Ziora K., Dyduch A.: Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii, 2006:2, 22–29.
- [52] Magre J., Boutet E., Vigouroux C. et al.: Lipodystrophies generalisees. *Medicine Clinique Endocrinologie & Diabetes*, 2003:8, 44–52.
- [53] Agarwal A.K., Simha V., Oral E.A. et al.: Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003:88, 4840–4847.
- [54] Roth T., Nair S., Kumar A.: Monogenic diabetes secondary to congenital lipodystrophy in a 14-year-old Yemeni girl. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2010:2, 176–179.
- [55] Victoria B., Cabezas-Agricola J.M., González-Méndez B. et al.: Reduced adipogenic gene expression in fibroblasts from a patient with type 2 congenital generalized lipodystrophy. *Diabet. Med.*, 2010:27, 1178–1187.
- [56] Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. et al.: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N. Engl. J. Med.*, 1998:338, 1650–1656.
- [57] McGill H.C., McMahan C.A., Zieske A.W. et al.: Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.*, 2000:20, 1998–2004.
- [58] Broda G. Zapobiegać miażdżycy w dzieciństwie, aby zachować zdrowie w dalszych latach życia. *Kardiologia Polska*, 2011;69, 546–547.
- [59] Pac-Kożuchowska E.: Czynniki ryzyka chorób układu krążenia dzieci i młodzieży. [W:] *Kardiologia zapobiegawcza*, red. M. Narusiewicz, PTBMN, Szczecin 2003, 217–235.