

PARAGH GYÖRGY DR., JUHÁSZ IMRE DR., SZENTIMREI RÉKA DR., BALOGH ZOLTÁN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

METABOLIKUS SZINDRÓMA

A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROK TÁRSULÁSA JELENTŐS MÉRTÉKBEN NÖVELI A RIZIKÓT. EZT FELISMERVE ALKOTTÁK MEG A METABOLIKUS SZINDRÓMA FOGALMÁT. A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMRENDSZERE AZ ISMERETEK BŐVÜLÉSÉVEL FOLYAMATOSAN VÁLTOZOTT. A SZERZŐK JELEN MUNKÁJUKBAN ISMERTETIK A METABOLIKUS SZINDRÓMA FOGALMÁNAK EVOLÚCIÓJÁT. ISMERTETIK AZT A BIOKÉMIAI HÁTTERT, AMELY OBESITASBAN A METABOLIKUS ANYAGCSERE ELTÉRÉSEIHEZ VEZET. MAJD BEMUTATJÁK AZOKAT AZ ÁLLAPOTOKAT, AMELYEK FOKOZZÁK A METABOLIKUS SZINDRÓMA KIALAKULÁSÁNAK RIZIKÓJÁT. LEGVÉGÜL PEDIG RÖVID ÖSSZEFOGLALÁSÁT ADJÁK A METABOLIKUS SZINDRÓMA KEZELÉSÉNEK.

KULCSSZAVAK: METABOLIKUS SZINDRÓMA, IDF-KRITÉRIUM, WHO-KRITÉRIUM, HIPERTÓNIA, ATP III KRITÉRIUM

METABOLIC SYNDROME. THE ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS SIGNIFICANTLY INCREASES THE RISK. RECOGNIZING THIS, THE CONCEPT OF METABOLIC SYNDROME WAS COINED. THE CRITERIA SYSTEM FOR METABOLIC SYNDROME HAS BEEN CONSTANTLY EVOLVING AS KNOWLEDGE HAS EXPANDED. IN THEIR PRESENT WORK, THE AUTHORS DESCRIBE THE EVOLUTION OF THE CONCEPT OF METABOLIC SYNDROME. THE BIOCHEMICAL BACKGROUND LEADING TO DIFFERENCES IN METABOLISM IN OBESITY IS DESCRIBED. THEY WILL THEN PRESENT CONDITIONS THAT INCREASE THE RISK OF DEVELOPING METABOLIC SYNDROME. FINALLY, A BRIEF SUMMARY OF THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME WAS GIVEN.

KEYWORDS: METABOLIC SYNDROME, IDF CRITERION, WHO CRITERION, HYPERTENSION, ATP III CRITERION

AZ OBESITAS KAPCSOLATA A METABOLIKUS SZINDRÓMÁVAL

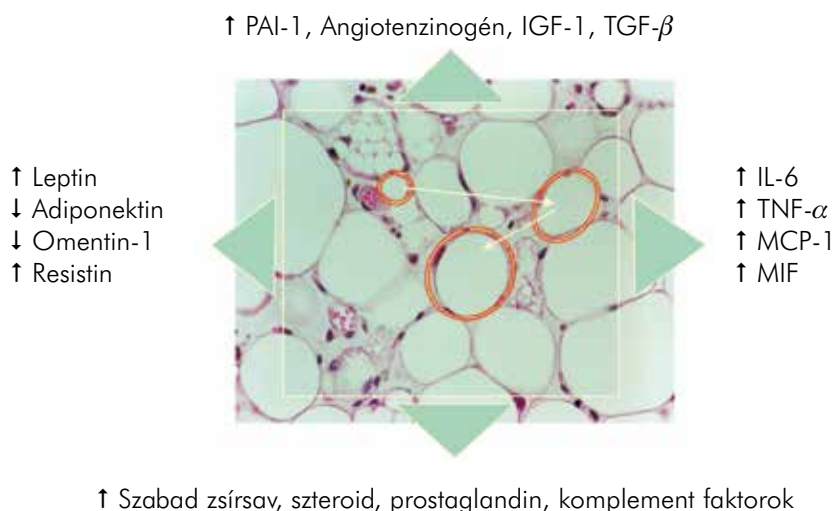
Az elhízás világszerte növekszik a fejlett nyugati országokban. Az elhízás vonatkozásában pandémiáról beszélünk. Ennek hátterében a csökkent fizikai aktivitás, a nagy kalóriatartalmú ételek fogyasztása áll (1). Hazánkban 1985–1988 között 16 000 beteg vizsgálata során Bíró és Zajkás azt találta, hogy a férfiak 58%-a túlsúlyos volt és 9%-a súlyosan elhízott, míg a nők 61,7%-a túlsúlyos és 15%-a súlyan elhízott volt (2). Halmy és munkatársai több mint 20 000 BM-dolgozó vizsgálata során azt találták, hogy 40%-uk túlsúlyos, 40%-uk elhízott volt (3). Megfigyelhető az a tendencia is, hogy az elhízás egyre fiatalabb életkorban kezdődik. Az Amerikai Egyesült Államokban végzett vizsgálatok a 6–11 éves korosztályban 25–30%-ban észleltek súlyfelesleget. Pubertáskorban 15–20%-ban észlel-

ték az elhízást (4). Ezen eltérések jelentőségét az adja, hogy az elhízás során a kórosan megnövekedett zsírtömeg funkciója is megváltozik. Korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a zsírszövet nemcsak energiatároló szövet, hanem egy endokrin szerv, számos bioaktív anyagot termel, amelyek parakrin, autokrin és endokrin módon hatva módosítják az anyagcsere-folyamatot. Így pl. metabolikus szindrómás egyéneknél kimutatták azt, hogy nő a leptin, a resistin és a gyulladásos faktorok IL-6-, TNF-alfa-, MCP-1- és MIF-termelése, míg az adiponektin és az omentin-1 szekréciója csökken (5) (1. ábra). Egészséges egyénnél étkezés után a zsírtöbblet a zsírszövetben tárolódik, korlátozva az egyéb szövetekben történő lerakódását. Elhízásban a hipertrófiás zsírsejtek száma nő. Az ellentétes metabolikus és hiperplasztikus válaszok következtében a lipidpuffer és a zsírszövet kapacitása tönkremegy. Nagymértékű, étkezés utáni lipolízis és az alacsony oxidá-

ciós kapacitás elősegíti a szisztémás szabad zsírsavszint növekedését. A proinflammatorikus adipocytokinek zsírszövetből más szövetekbe való szállítása fokozódik. Az izomban, a májban, a pancreasban ektópiás lipid halmozódik fel, és érvényesül a lipotoxicitás. Ennek következtében károsodik a glükóztárolás mechanizmusa a májban és az izomban. A pancreas nagyobb mennyiségű inzulint termel a normoglykaemia fenntartására (6). Az így kialakult inzulinrezisztencia következtében a glükóztárolás 4-csatornak aktivitása csökken. Ennek eredményeként tartós hyperglykaemia alakul ki. Knowler és munkatársainak vizsgálata megerősítette ezt a korábbi megfigyelést. Több mint 3000 egyén követése során azt találták, hogy a BMI növekedésével lineárisan nőtt az új diabétesz megjelenésének az esélye (7). A fokozott inzulinrezisztencia miatt az izom, a máj és a zsírszövet sejtjei nem tudnak felvenni megfelelő mennyiségű glükózt, ezért tartós

hyperglykaemia alakul ki. Az inzulinrezisztencia miatt a zsírszövetben nem érvényesül az inzulinhatás, fokozódik a hormonszenzitív lipáz aktivitása, és a zsírszövetből nagy mennyiségű zsírsav áramlik a keringésbe. A megnövekedett vércukorszint miatt a pancreas béta-sejtjei fokozott mértékben termelnek inzulint annak érdekében, hogy áttörjék az inzulinrezisztenciát. Ezen anyagcsere-változások következtében a keringésben hyperinsulinaemia, hyperglykaemia, a szabadzsírsav-szintek növekedése figyelhető meg. Ezek együttesen a májban fokozzák az endogén lipid-szintézist, amelynek letéteményese a very low density lipoprotein (VLDL). A lipoprotein lipáz (LPL) felelős a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért. Ez az enzim is inzulinfüggő. Inzulinrezisztenciában csökken az aktivitása. Ez is hozzájárul ahhoz, hogy hypertriglyceridaemia alakul ki. Mivel az endogén trigliceridben gazdag lipidek szintézise fokozódik, ez kimeríti az amúgy is csökkent aktivitású LPL kapacitását. Ennek eredményeként a táplálékkal felvett trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontása csökken, és posztprandiális hypertriglyceridaemia észlelhető. A triglicerid lebontása során képződő, felszabaduló lipidkomponensek és apolipoproteinek a HDL prekursorai, mivel csökken a prekuszorok mennyisége, csökken a HDL szintje. Ezenkívül a HDL-hez kötött koleszterin-észter-transzferprotein (CETP) a HDL-ről koleszterinésztert szállít a trigliceridben gazdag lipidrészecskékbe, míg a trigliceridben gazdag lipidrészecskékből trigliceridet a HDL-re, így megváltozik a HDL összetétele, nő a trigliceridtartalma, csökken a koleszterin-észter-tartalma, kisebb, denzebb lesz, könnyebben metabolizálódik, és ez is hozzájárul a HDL szintjének csökkenéséhez. A trigliceridben gazdag VLDL metabolizmusa során a kicsi denz, oxidációra hajlamos LDL-részecskék száma megnő. Ennek eredményeként inzulinrezisztenciában hypertriglyceridaemia, az LDL-részecske minőségi változása, a HDL-szint csökkenése, posztprandiális hypertriglyceridaemia észlelhető (2. ábra). Pados és munkatársainak vizsgálatai megerősítették nagyszámú obes beteg vizsgálata során, hogy

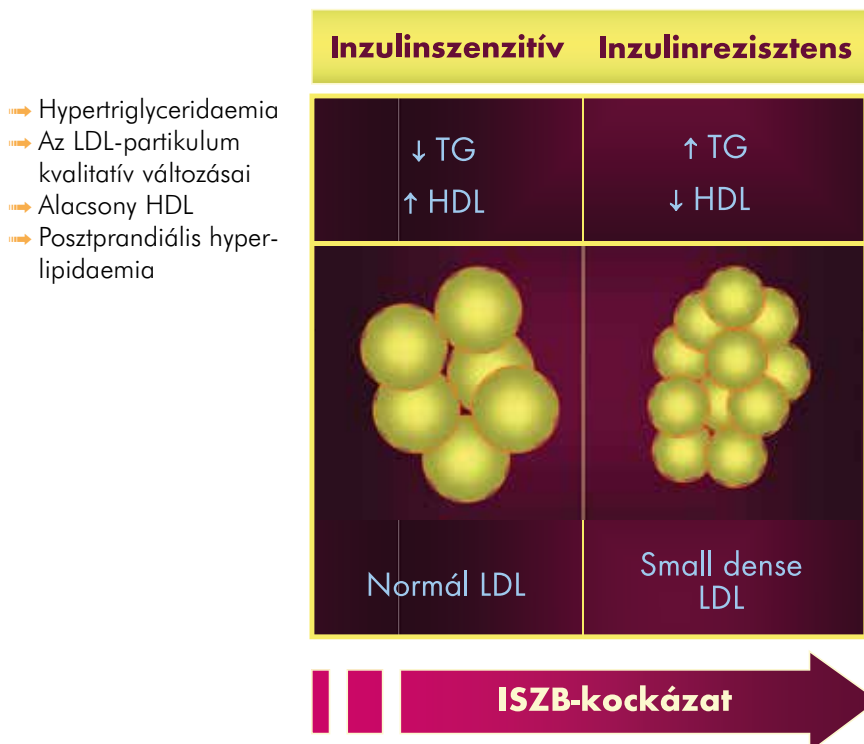
1. ÁBRA: A ZSÍRSZÖVET ENDOKRIN SZERV



Metabolikus szindrómában bizonyos adipocytokinek szekréciója nő, míg mások szekréciója, így az adiponektin és az omentin-1 termelődése csökken a szubkután zsírszövetben.

Reddy P. Clin Chim Acta 2019; 496–35–44., Bremer AA. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E1872–E1788.

2. ÁBRA: JELLEMZŐ LIPIDELTÉRÉSEK INZULINREZISZTENCIÁBAN



az előbb említett eltérések gyakran fordulnak elő elhízásban. Betegeik 82%-ában észleltek dyslipidaemiát, a betegek 51%-ának hypercholesterinaemiája, 47%-ának hypertriglyceridaemiája, és 2%-ának alacsony HDL-szintje volt (8). Az inzulinrezisz-

tencia következtében károsodik a vese funkciója, fokozódik a nátrium reabszorpciója, következményesen növekszik a szervezet nátriumtartalma, egyúttal a keringő vérvolumen is. Megváltozik a sejtmembránban a nátriumtranszport mechanizmusa,

ennek eredményeként nő az intracelluláris nátrium szintje. Az intracelluláris nátriumszint növekedése fokozza a nátrium-kalcium ATP-áz aktivitást, ennek következtében nő az intracelluláris kalcium szintje. Az intracelluláris kalcium szintjének növekedése eredményeként az aktomiozinkomplex aktiválódik, következményesen fokozódik a perifériás vaszkuláris rezisztencia. Ezenkívül megfigyelhető az, hogy az ér simaizomsejtjei fokozottan érzékenyek a nagyobb mennyiségben termelődő angiotenzin-II és noradrenalin iránt (9). Ezek együttesen hozzájárulnak a vérnyomás emelkedéséhez. Korábbi vizsgálatok kimutatták azt, hogy a BMI és a vérnyomás között szoros lineáris, pozitív kapcsolat észlelhető (10). A Women's Health vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy azonos BMI-vel rendelkező egyéneknél, ha a derék/csípő hányados nagyobb, fokozódik a koszorúér-betegség rizikója (11). Ezenkívül kimutatták azt, hogy az európai lakosságban férfiaknál 94 cm alatti, nőknél 80 cm alatti haskörfogat tekinthető elfogadhatónak. A férfiaknál 94 és 102 cm közötti haskörfogat esetén mérsékelten, 102 feletti haskörfogatnál jelentősen megnő a kardiovaszkuláris rizikó. Nőknél 80–88 cm közötti haskörfogat esetén mérsékelten, 88 feletti jelentősen fokozódik a kardiovaszkuláris rizikó (12). Az inflammaszóma a sejtplazmában elhelyezkedő, több proteinből álló oligomer, amely a természetes immunválaszban vesz részt. Az inflammaszóma aktivációja elősegíti a proteolitikus hasítást, érést és a proinflammatorikus citokinek, az IL-1-béta, az IL-18 szekrécióját, valamint a Gasdermin hasítását. A Gasdermin N-terminális része elősegíti a programozott sejthalált, az apoptosist. A gyulladásos aktivációt a sejtplazmában elhelyezkedő mintázatfelismerő receptorok indítják el (13, 14). *Pahwa és munkatársai* metabolikus szindrómában szenvedő betegek körében vizsgálták a szubkután zsírszövetben az inflammaszóma aktivitását immunhisztokémiai festés alkalmazásával. A 19 metabolikus szindrómás egyént 15, életkorban illesztett kontrollal hasonlították össze. Vizsgálatuk során azt találták, hogy a Caspase 1, az IL-1-béta és az

IL-18 aktivitása szignifikánsan nőtt a metabolikus szindrómás betegekben a kontrollegyenekhez képest (15).

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMAI

Az előbbi vizsgálatok azt mutatták, hogy az obesitashoz társuló inzulinrezisztencia számos kóros anyagcsere-folyamatot indít el, amelyek hozzájárulhatnak a fokozott kardiovaszkuláris rizikóhoz. A kardiovaszkuláris rizikó és a fenti kockázati tényezők kapcsolatára 1966-ban *Camus* hívta fel a figyelmet, amikor a hipertónia, a hyperuricaemia és a diabetes mellitus társulását írta le „*trisyn-drome metabolique*” elnevezéssel. *Wellborn* arra mutatott rá, hogy az ateroszklerotikus betegekben gyakran észlelhető hipertónia és hyperinsulinaemia. 1988-ban *Reaven* vezette be a metabolikus X-szindróma fogalmát, ami glükóztoleranciát, dyslipidaemiát és hipertóniát jelentett az ő megfigyelése szerint (16). 1989-ben *Kaplan* a *Reaven* által leírt hármast kiegészítette a visceralis obesitással, és „*deadly quartett*”-nek nevezte el (17). A későbbiek során az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) a rendelkezésre álló bizonyítékok alapján 1998-ban kidolgozta a metabolikus szindróma kritériumrendszerét. A szénhidrátanyagcsere-zavar, az emelkedett vérnyomás, a trigliceridszint, a csökkent HDL-szint, az obesitas és a mikroalbuminúria figyelembevételével a WHO-kritérium alapján metabolikus szindrómáról beszélünk, ha az illető egyénnek szénhidrátanyagcsere-zavara van, és emellé az előbb felsorolt rizikófaktorok közül még legalább 2 jelen van (18). 2001-ben az ATP III módosította a metabolikus szindróma definícióját. Az abdominalis elhízás kritériumaként férfiaknál a 102 cm feletti haskörfogatot, míg nők körében a 88 cm feletti haskörfogatot tekintették kórosnak. Az 1,7 mmol/l feletti trigliceridszintet, férfiaknál az 1 mmol/l alatti, nőknél az 1,3 mmol/l alatti HDL-értéket, a 130/85 Hgmm feletti vérnyomást és a 6,1 mmol/l-t meghaladó éhomi vércukorértéket tekintették kórosnak. Ha ezen 5 paraméter közül minimum 3 kóros volt, az

kimerítette a metabolikus szindróma kritériumát. 2005-ben a Nemzetközi Diabetes Szövetség (International Diabetes Federation, IDF) módosította a metabolikus szindróma definícióját. Egyrészt az abdominalis elhízás kritériumának férfiaknál 94, nőknél 80 cm feletti haskörfogatot tekintett, míg kóros vércukorértéknek az 5,6 mmol/l feletti értéket. Hangsúlyozta az abdominalis elhízás jelentőségét, és az IDF kritériuma alapján akkor beszélünk metabolikus szindrómáról, ha az illető egyénnek abdominalis elhízása van, és ezenkívül még legalább 2 rizikófaktor társul az 5 közül. 2009-ben úgy módosították az IDF-kritériumot, hogy meghagyták az 5 kritériumot, de nem emelték ki az abdominalis elhízást. Ha az 5 kritériumból 3 jelen van, elégséges a metabolikus szindróma diagnózisához (19–21) (3. ábra). A metabolikus szindróma jelentőségét az adja, hogy a prevalenciája a fejlett nyugati országokban igen nagy. Európai lakosságban 20–25%-os prevalenciát mutattak ki, míg az elhízott serdülők körében 30%-ot (22). Gyermekkorban számos kritériumrendszert használnak. Ezek közül az IDF kritériuma a leggyakoribb. Ennél szigorúbb *De Ferranti* és *munkatársainak* kritériumrendszere, amely abban különbözik az IDF-étől, hogy az abdominalis obesitas kritériumának a 75. percentil fölötti haskörfogatot tekintti, míg az IDF a 90. percentil fölöttit. Az IDF definíciója alapján a gyermekkorban metabolikus szindróma prevalenciája 0,3–9,5% között változik, míg a *De Ferranti* és *munkatársainak* definíciója alapján 4–26,4% közötti (23). A metabolikus szindróma prevalenciája az életkorral növekszik, 60 év felett 45%-ban fordul elő. Magyarországon *Hídvégi* és *munkatársai* 944 beteg vizsgálata során férfiaknál 66,2%-ban, nőknél 70,3%-ban igazoltak metabolikus szindrómát az ATP III kritériuma alapján (24). Az első hazai reprezentatív vizsgálatban férfiaknál az ATP III szerint 26%, az IDF szerint 36,1%, míg nők körében 24,1% az ATP III szerint, illetve az IDF szerint 30,1% volt a metabolikus szindróma előfordulása (25). *Cabré* és *munkatársai* 720 egyén vizsgálata során azt találták, hogy a metabolikus szindrómában

szenvedő egyének között a kardiovaszkuláris események előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a metabolikus szindrómában nem szenvedő egyénekhez képest (26).

METABOLIKUS SZINDRÓMÁRA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

Felvetődik az a kérdés, hogy megelőzhető-e a metabolikus szindróma. Ehhez ismerni kell a metabolikus szindrómára hajlamosító tényezőket. Ezek közé tartozik a hipertónia, az obesitas, az elsőfokú rokonoknál észlelt 2-es típusú cukorbetegség és korai kardiovaszkuláris megbetegedés, az illető egyén kórelőzményében glükózintolerancia vagy aterogén dyslipidaemia vagy kardiovaszkuláris betegség. Fokozott azon anyák rizikója is, akik 4000 g súlynál nagyobb gyereket szültek. Azon egyének rizikója is nő, akiknek a születési súlya 2500 g alatt volt. Ezek ismeretében fel kell hívni a megfelelő életmódra a figyelmet, hogy elkerülhető legyen a súlygyarapodás, következményes inzulinrezisztencia. Ha kialakult a metabolikus szindróma, a kezelés megkezdése előtt tisztában kell lenni azokkal a célértékekkel, amelyeket a kezelés során el akarunk érni. A BMI 27 kg/m² alatt legyen. A haskörfogat

1. TÁBLÁZAT: CÉLÉRTÉKEK A METABOLIKUS SZINDRÓMA TERÁPIÁJÁBAN

PARAMÉTEREK	CÉLÉRTÉKEK
BMI	<27 kg/m ²
HASKÖRFOGAT	♂ <94 cm; ♀ <80 cm
ÉHOMI [GLÜKÓZ] _{PLAZMA}	<5,6 mmol/L
POSZTPRANDIÁLIS [GLÜKÓZ] _{KAPILLÁRIS VÉR}	<7,5 mmol/L
HbA _{1c}	<6,5%
LDL-C	<1,8 mmol/L (<1,4 mmol/L)
HDL-C	♂ >1,0 mmol/L; ♀ >1,3 mmol/L
TRIGLICERID	<1,7 mmol/L
VÉRNYOMÁS	<130/80 Hgmm

gat férfiaknál 94, nőknél 80 cm alatt. Az éhomi vércukor 5,6 mmol/l alatt, a posztprandiális 7,5 mmol/l alatt, a HbA_{1c} értéke 6,5%-nál kisebb legyen. Az LDL-C-érték nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegnél 1,8 mmol/l alatt, a nagyon nagy kardiovaszkuláris rizikójú betegben 1,4 mmol/l alatt legyen. A HDL-C célértéke férfiaknál 1 mmol/l, nőknél 1,3 mmol/l fölötti, míg a triglicerid szintje 1,7 mmol/l alatt legyen. A vérnyomás ne haladja meg a 130/80 Hgmm-t (1. táblázat).

A METABOLIKUS SZINDRÓMA TERÁPIÁJA

Ezen célértékek eléréséhez az elsődleges az életmódváltoztatás, ami

magába foglalja a rendszeres fizikai aktivitást, az egészséges táplálkozást következményes testsúlycsökkenéssel, a dohányzás és az alkoholfogyasztás mellőzését. Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a rendszeres fizikai aktivitáshoz társuló testsúlycsökkenés a metabolikus szindróma kialakulását 37%-kal csökkentette. Más vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy elhízott vagy túlsúlyos kardiovaszkuláris betegeknek jelentősen javultak a kardiovaszkuláris rizikótényezők, csökkent a testsúlyuk, ezenkívül jelentős vércukor-, LDL-, triglicerid- és CRP-csökkenést észleltek, amelyet kisebb mértékű halálozás kísért (27). A fizikai aktivitás az energialeadás fokozásával, a kardiorespiratorikus

3. ÁBRA: A METABOLIKUS SZINDRÓMA DEFINÍCIÓJA

Az ATP III definíciója (2001)

3 vagy több faktor:

1. Abdominalis elhízás
Férfi >102 cm
Nő >88 cm
2. Triglicerid ≥1,7 mmol/l
3. HDL-koleszterin
Férfi <1 mmol/l
Nő <1,3 mmol/l

4. Vérnyomás
≥130/85 Hgmm
vagy kezelt
hipertónia
5. Vércukor ≥6,1 mmol/l

2005.
április

IDF (2005)

Abdominalis elhízás + 2 további faktor

- Abdominalis elhízás
Férfi ≥94 cm, nő ≥80 cm
1. Triglicerid ≥1,7 mmol/l
vagy lipidcsökkentő
kezelés
 2. HDL-koleszterin
Férfi <1 mmol/l
Nő <1,3 mmol/l
vagy lipidcsökkentő
kezelés
 3. Vérnyomás
≥130/85 Hgmm
vagy kezelt
hipertónia
 4. Vércukor ≥5,6 mmol/l vagy
igazolt 2TDM

2009

A metabolikus szindróma egységes definíciója Az öt kritériumból 3 megléte igazolja a metabolikus szindróma diagnózisát

1. Derékkörfogat európai populáció esetén
férfiak: ≥94 cm,
nők: ≥80 cm
2. A szérumból trigliceridszintje
≥1,7 mmol/l
3. A szérumból HDL-koleszterinszintje
férfiak: ≤1,0 mmol/l
nők: ≤1,3 mmol/l
4. Vérnyomás
sziszt. ≥130 és/vagy
diaszt. ≥85 Hgmm
5. Éhgyomri szérumból vércukorszint
≥5,6 mmol/l

fittség javításával az inzulinszenzitivitás, a lipidprofil- és a vérnyomásértékek normalizálásán keresztül járul hozzá a kedvező hatáshoz. Ezenkívül elősegíti az izomtömeg megőrzését. Az önmagában diétával elért testsúlycsökkentéshez képest nagyobb mértékben előzi meg a visszahízás lehetőségét. A dietoterápiát fizikai aktivitással kiegészítve 20%-kal nagyobb súlycsökkenés jön létre. Könnyen kivitelezhető, élvezetes fizikai aktivitást javasolunk. Naponta 30-60 perc ajánlott, dinamikus séta, kocogás, úszás, kerékpározás formájában. Törekedni kell az intenzitás fokozatos növelésére, egyúttal a fizikai aktivitás tervezésénél figyelembe kell venni a kísérőbetegségeket. Az életmódterápia másik fontos alapkőve a dietoterápia. A napi CH-bevitel az energiatartalom 50-60%-át adja, amely főleg komplex szénhidrátokat jelent, zöldség, főzelékek, gyümölcsök, teljes kiőrlésű gabonafélék fogyasztásával valósuljon meg. Naponta 200 g zöldség, 200 g gyümölcs fogyasztása javasolt. Az összenergia 15%-a legyen fehérje, naponta legalább 25-30 g rostbevitel biztosítása ajánlott, az összes zsírbevitel a napi energia 25-30%-át adja, ebből 7% telített zsírsav, 10% többszörösen telítetlen zsírsav és 20% egyszerűen telítetlen zsírsav legyen. A napi konyhasófogyasztás ne haladja meg az 5 g-ot.

A GYÓGYSZERES KEZELÉS LEHETŐSÉGEI METABOLIKUS SZINDRÓMÁBAN

Ha az életmód-terápiával nem érjük el a célértékeket, az egyes metabolikus paraméterek kezelésére kell fókuszálni. Elsődlegesen törekedni kell a testsúly csökkentésére, az életmódbeli terápiát kiegészítve a gasztrointesztinális lipáz gátló orlistat a legnagyobb kalóriatartalommal rendelkező zsírok emésztését és felszívódását gátolja. További gyógyszeres lehetőség a GLP-1-receptor-agonisták közül a napi 3 mg-os dózisú liraglutid. A GLP-1 féléletideje a keringésben kevesebb, mint 2 perc, gyorsan lebomlik a dipeptidyl-peptidáz-IV (DPP-IV) és a neutrális endopeptidázok (NEP) által (28-31). A terápiásan használt lira-

glutid a GLP-1 módosított formája. A 34-es aminosav-pozícióban az arginint lizinre cserélték, és a 26-os pozícióban lévő lizinhez a palmitinsavlánc glutaminsavval kapcsolódik (32). Ennek hatására a féléletideje 13 óra, és így napi egyszeri szubkután alkalmazás megfelelő terápiás szintet biztosít (31, 32). A kedvező hatását bizonyítja a 3731 beteget magába foglaló tanulmány, amelyben a betegek egyik fele (2487 beteg) napi szubkután 3 mg liraglutidot, a másik fele (1244 beteg) placebót kapott. A liraglutidcsoportban a betegek 63,2%-ánál, míg a placebocsoportban 27,1%-ánál észleltek 5%-os testsúlycsökkentést. A liraglutidcsoportban a betegek 31,1%-ánál észleltek legalább 10%-os testsúlycsökkenést, míg a placebo csoportba tartozók 10,6%-ánál (33). A liraglutid testsúlycsökkentő hatása a gyomorürülés lassítása mellett a hypothalamusban csökkenti a jóllakottságérzést, csökkenti az éhségérzetet. Emellett a GLP-1 receptor agonisták egyéb metabolikus, kedvező hatása is érvényesül. A GLP-1 receptor agonisták közül testsúlycsökkentő indikációban jelenleg Magyarországon kizárólag a napi adagolású 3,0 mg liraglutid érhető el. A naltrexon és bupropion kombinációja csökkenti az étvágyat, és fokozza az energialeadást. Ha a fenti gyógyszeres terápiák mellett nem érünk el lényeges testsúlycsökkenést, és a beteg BMI-je 40 kg/m² felett van, vagy 35 kg/m² feletti, de a beteg egyéb komorbiditással rendelkezik, szóba jön a metabolikus sebészeti kezelés. A 2-es típusú diabétesz gyógyszeres kezelésében elsősorban a nem inzulinszekretagóg antidiabetikus készítményeket preferáljuk: metformin, alfa-glükoszidáz-gátlók, pioglitazon (hazánkban már nem elérhető), GLP-1-receptor-agonisták, DPP4-gátlók, SGLT2-gátlók. A HDL szintjének emelésében a rendszeres fizikai aktivitás, testsúlycsökkenés és a dohányzás megszüntetése jelentős szerepet játszik. Ha az életmódterápiával nem érünk el eredményt, nikotinsav, fibrátok vagy omega-3 zsírsav készítmények javasoltak. A trigliceridszint csökkentésére a napi zsírbevitel mérséklése javasolt. Súlyosabb esetben a napi összkalóriának csak 10%-a legyen a napi zsírbevitel. A

vércukor normalizálása szintén csökkentheti a trigliceridszintet. Mérsékelt hypertriglyceridaemia esetén az első választandó szer a statin, mivel a statinok az LDL szintjének csökkentésén kívül a trigliceridben gazdag, koleszterintartalmú partikulumokat is csökkentik. Ha a statinterápia mellett továbbra is magas, 2,3 mmol/l feletti marad a trigliceridszint, fibrát adása megfontolandó. 1,5-5,6 mmol/l közötti trigliceridértékkel rendelkező betegek számára omega-3 zsírsav adása ajánlott. Hipertónia gyógyszeres kezelése során gyakran szükséges az antihipertenzív készítmények kombinált adása. A metabolikus szempontból kedvező ACE-gátlók, angiotenzinreceptor-blokkolók és az anyagcsere-sémleges kalciumcsatorna-blokkolók kombinációja javasolt. A tiaziddiuretikumok helyett az indapamid adása előnyt élvez. A béta-blokkolók közül a carvedilol és a nebivolol javasolt. Az utóbbi években több tanulmány jelent meg a mikrobiom összetételének megváltoztatásával történő terápiát illetően. *Valentin és munkatársai* 70, súlyos obesitasban és metabolikus szindrómában szenvedő beteget vizsgáltak placebokontrollált, II. fázisú tanulmányban. 17 betegen székletmikrobiom-transzplantációt végeztek, plusz erősen fermentáló rostkezelést kaptak. A másik csoportban 17 betegnél székletmikrobiom-transzplantációt hajtottak végre, és kevésbé fermentáló rostkezelést kaptak. Ezen betegek eredményeit hasonlították a csak rostkezelésben részesülő kontrollcsoporthoz, és azt találták, hogy a székletmikrobiom-transzplantáció, plusz a kevésbé fermentáló rostkezelés csoportjában az inzulinszenzitivitás szignifikánsan javult az egyéb betegcsoporthoz képest (34).

A metabolikus szindróma a COVID-19-halálozást is jelentős mértékben növelte a 287, COVID-19-fertőzéssel kezelt betegnél. Azt találták, hogy a metabolikus szindrómás csoportban a halálozás 3,42-szer nagyobb volt a nem metabolikus szindrómás csoporthoz képest. Az intenzív osztályon kezelt betegek száma 4,59-szor, az invazív lélegeztetett betegek száma 4,71-szor, az akut légzési elégtelenségben szenvedők száma 4,7-szer gyakoribb volt. Ez arra utal, hogy a metabolikus

szindrómában észlelhető anyagcsere-eltérések fokozzák a fertőző betegségek iránti vulnerabilitást. A fenti terápiás lehetőségekkel megfelelően élve csökkenthetjük a metabolikus szindróma incidenciáját, az ateroszklerózis progresszióját, és javíthatjuk a fertőző betegségek elleni védelmet is (35).

ÖSSZEFOGLALÁS

A metabolikus szindróma ellentmondásos entitás, amely sokáig a szakmai viták keresztüztében állt, elsősorban a patogenezis vitatott bizonyítékai miatt. Egyúttal a kardiovaszkuláris kockázatbecslés olyan fontos elmeit nem tartalmazza, mint az életkor, a dohányzási és alkohol-

fogyasztási szokások, a célszervkárosodások megléte vagy hiánya, a diabétesz fennállásának időtartama. A fentiek miatt elősorban betegedukációs jelentősége került előtérbe az utóbbi években. A manifest diabétesz kardiovaszkuláris kockázatbecslésében sem játszik szerepet jelenleg (36–37).

IRODALOM

- Handy SJ, Boarnet MG, Ewing R, Killingsworth RE. How the built environment affects physical activity: views from urban planning. *Am J Prev Med* 2002; 23: 64–73.
- Bíró Gy. (szerk.) Az első magyarországi reprezentatív táplálkozási vizsgálat (1985–1988) eredményei, I. kötet (1992), II. kötet (1993), Budapest.
- Halmy L. Az elhízás definíciója, hazai epidemiológiája. Konszenzus konferencia az elhízásról. Panoráma Kiadó Budapest, 1998.
- Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med* 2014; 370: 1660–1661.
- Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, et al. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clin Chim Acta* 2019; 496: 35–44.
- Korac B, Kalezić A, Pekovic-Vaughan V, et al. Redox changes in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Redox Biol* 2021; 42: 101887.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 144–156.
- Pados Gy, Audikóvskí M. A koleszterintől a szívinfarktusig. Sinergo Kiadó és Marketing Kft. Budapest; 2003.
- Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 220–232.
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity: Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898–904.
- Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2117–2128.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1108–1112.
- Mariathasan S, Newton K, Monack DM, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* 2004; 430: 213–218.
- Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 407–420.
- Pahwa R, Singh A, Adams-Huet B, et al. Increased inflammatory activity in subcutaneous adipose tissue of patients with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2021; 37: e3383.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. 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(7): 1514–1520.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539–553.
- Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IETFC. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
- Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. and For The Metabolic syndrome and Arteries REsearch (MARE) Consortium: The metabolic syndrome across Europe-Different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 486–491.
- de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110: 2494–2497.
- Hidvégi T, Hettyési K, Bíró L, Jermendy Gy. Metabolikus szindróma szűrésének tapasztalatai Győr városában és vonzáskörzetében. *Diab Hung* 2001; 9: 222–232.
- Jermendy Gy, Nádas J, Szigethy E, et al. A cukorbetegség és az emelkedett éhomi vércukor prevalenciája a hazai felnőtt korú (20–69 éves) lakosság körében: reprezentatív keresztmetszeti szűrővizsgálat eredményei. *Magyar Belorv Arch* 2008; 61: 203–207.
- Cabrè JJ, Martín F, Costa B, et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluated in primary care. *BMC Public Health* 2008; 8: 251.
- Lavie CJ, Morshedi-Meibodi A, Milani RV. Impact of cardiac rehabilitation on coronary risk factors, inflammation, and the metabolic syndrome in obese coronary patients. *J Cardiometa Syndr* 2008; 3: 136–140.
- NovoNordisk: Saxenda. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206321Orig-206321s206000lbl.pdf.
- Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995; 136: 3585–3596.
- Holst JJ, Deacon CF. Glucagon-like peptide-1 mediates the therapeutic actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetologia* 2005; 48: 612–615.
- Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2009; 31: 2472–2488.
- Bode B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 27–42.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11–22.
- Klionsky DJ, Abdel-Aziz AK, Abdelfatah S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy* 2021; 17: 1–382.
- Corona G, Pizzocaro A, Vena W, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2021; 22: 275–296.
- Halmos T, Kautzky L, Suba I. Mítosz vagy valóság? A metabolikus szindróma legújabb szemlélete. 2011. Tudomány Kiadó (4. kiadás), Budapest, 2011.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group: 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323.