

METABOLIKUS SZINDRÓMA

Somodi Sándor dr.

Debreceni Egyetem,
Belgyógyászati Intézet,
Anyagcsere Betegségek Tanszék,
Debrecen



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

A metabolikus szindróma a visceralis típusú obesitas, a hipertónia, dyslipidaemia és emelkedett vércukorérték együttes előfordulását jelenti. Továbbra sincs egységesen elfogadott definíciója. Jelentőségét az adja, hogy a fejlett országok lakosságának kb. egyharmadát érinti (tehát népbetegségről van szó), és jelentősen fokozott kardiovaszkuláris rizikóval társul. Patogenezisében a visceralis obesitasnak, a következményes inzulinrezisztenciának van központi szerepe. A metabolikus szindrómához számos egyéb kórállapot társul, amelyek összességében fokozott összességben fokozott mortalitást eredményeznek. Kezelésében elsődleges a testsúlycsökkentés, illetve az egyes komponensek célértékre törekvő kezelése.

BEVEZETÉS

Az elmúlt évtizedekben az obesitas prevalenciája jelentősen emelkedett mind a fejlett, mind a fejlődő országokban. Nem meglepő, hogy a WHO az obesitást a 10 legfontosabb egészségügyi probléma egyikének tartja. A WHO globális felmérése szerint 2005-ben 400 millió obes és 950 millió túlsúlyos beteg élt a világban. Amennyiben a trendek nem változnak, 2030-ra az obes betegek száma 1,12 milliárdra, a túlsúlyosaké 2,16 milliárdra fog emelkedni. Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja keretében 2010 és 2012 között végzett megfigyelések során a nők 18%-ának, a férfiak 25%-ának volt 30 feletti a BMI értéke.

Már az 1980-as években felismerték az obesitas és egyéb kardiovaszkuláris rizikó szempontjából fontos betegségek, így a hipertónia, a hyperlipidaemia és a diabetes mellitus együttes előfordulását. Először Reaven 1988-ban írta le „halálos négyes”-ként az abdominális obesitas, a hipertónia, a 2-es típusú diabetes és az atherogen dyslipidaemia társulását, és nevezte először a klinikai tünetegyüttest metabolikus X-szindrómának (1). Reaven a szindróma hátterében az inzulinrezisztenciát feltételezte. Az elmúlt három évtizedben jelentősen bővült a tudásunk a metabolikus szindróma patofiziológiáját illetően. A nagy

nemzetközi társaságok a szindróma kritériumrendszerét a patogenezis jobb megértése következtében többször is megváltoztatták. Módosultak egyrészt az alapkritériumok, másrészt az egyes laborparaméterek határértékeit is többször átirták. Az 1. táblázat a három legelfogadottabb kritériumrendszer (WHO, ATP III, IDF) elemeit mutatja be. A metabolikus szindróma jelentőségét elsősorban az adja, hogy fennállása fokozott kardiovaszkuláris rizikóval és a 2-es típusú diabetes gyakoribb előfordulásával társul.

EPIDEMIOLOGIA

Tekintettel arra, hogy a metabolikus szindróma egyes kritériumrendszerei kismértékben bár, de különböznek egymástól, az alkalmazott kritériumrendszertől függően a mért gyakoriságok még ugyanazon populáción belül is különbözhetnek egymástól. Egy felmérés szerint a mért gyakoriság nemtől, kortól, rassztól, nemzetiségtől függően 10 és 84% között változik. Az IDF kritériumrendszert alapul véve a világ lakosságának egynegyedének van metabolikus szindrómája (2).

Az USA-ban 1999–2002 között végzett adatgyűjtés szerint az ATP III szerint a lakosság 34,5±0,9%-a (férfiak: 33,7±1,6%, nők: 38,1±1,2%), míg az IDF kritériumrendszer

szerint a lakosság $39,0 \pm 1,1\%$ -a (férfiak: $39,9 \pm 1,7\%$, nők: $38,1 \pm 1,2\%$) szenved metabolikus szindrómában (3). A NHANES 2003–2006 adatainak elemzése hasonló arányokat mutatott, a prevalencia az életkor előrehaladtával nőtt, a nemek között nem észleltek különbséget (4) (1. táblázat).

Zhao és munkatársai kínai populáción végzett felmérésük során az ATPIII, az IDF és az ázsiai populációra módosított ATPIII kritériumrendszer alapján 18–80 éves kínai populációban a metabolikus szindróma gyakoriságát rendre 7,9%-nak (férfi 5,4%, nő 10,4%), 10,8%-nak (férfi 8,1%, nő 13,6%) és 15,1%-nak (férfi 12,8%, nő 17,4%) találták (5). Gu és munkatársai 35–74 éves korosztályban az ATPIII-kritériumrendszer szerint férfiakban 9,8%-os, nőkben 17,8%-os gyakoriságot tapasztaltak (6). Az utóbbi vizsgálatban magasabb gyakoriságot észleltek az északi és a városi lakosság körében a déli, illetve a falusi lakossághoz viszonyítva. A két vizsgálatban észlelt különbségek felhívják a figyelmet a vizsgált populáció tulajdonságainak jelentőségére.

Egy 2009-ben publikált ír vizsgálatban az ATPIII-kritériumrendszer szerint a metabolikus szindróma gyakorisága 13,2% (férfi: 15,8%, nő: 9,3%), míg az IDF-kritériumok szerint 21,4% (férfi: 26,4%, nő: 14%) volt (7). A „Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease” dán vizsgálatban 41–72 éves populációban az ATPIII szerint férfiakban 18,6%, nőkben 14,3%, az IDF-kritériumrendszer szerint férfiakban 23,8%, nőkben 17,5% a metabolikus szindróma gyakorisága (8).

Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja keretében végzett megfigyelések

során 2012-ben férfiakban a metabolikus szindróma gyakorisága 33,8%, nőkben 34,1% volt. Korcsoportelemzés során 46 éves korig a férfiakban, míg a 46–65 éves korosztályban a nők között gyakoribb az előfordulás (9). A tapasztalt gyakorisági mutatók a nemzetközi trendeknek megfelelnek.

GENETIKAI HÁTTÉR

A metabolikus szindróma genetikai, környezeti és életmódbeli faktorok által meghatározott betegség. Családvizsgálatok és ikervizsgálatok azt mutatják, hogy a metabolikus szindróma genetikai meghatározottsága 13-27% közötti. A genomi szintű asszociációs vizsgálatok (genome-wide association studies – GWAS) az egyes genetikai variánsok és a fenotípus között keresnek összefüggéseket. A vizsgálatok egy része a metabolikus szindróma komponenseit veszi figyelembe, míg más vizsgálatok egészként kezelik a szindrómát. A metabolikus szindrómát egységes körképként kezelő, európai populáción végzett vizsgálatok közül a STAMPEED az APOA cluster, az LPL, valamint a CETP-gének környezetében talált a metabolikus szindrómával összefüggő variánsokat (10). Egy finn populáción végzett vizsgálat az APOA1/C3/A4/A5 géncluster régióban talált pozitivitást (11). Az érintett gének elsősorban a lipid metabolizmusban szerepet játszó génlocusok közelében találhatóak. Az egyes komponenseket külön-külön vizsgálva kiemelendő az FTO (fat mass and obesity-associated protein) gén első intronjában lévő pontmutáció (SNP) összefüggése a BMI-vel és ezen keresztül a 2-es típusú diabe-

1. táblázat:
A metabolikus szindróma legfontosabb kritériumrendszerei

WHO 1998	NCEP: ATPIII 2001	IDF 2005
1. kritérium és további 2	Bármely 3 kritérium	1. kritérium és további 2
1. Szénhidrátanyagcsere-zavar (2TDM, IGT, IFG) és/vagy inzulinrezisztencia	1. Éhomi glükóz $\geq 6,1$ mmol/l	1. BMI >30 vagy haskörfogat férfi >102 cm nő >88 cm
2. derék/csípő arány férfi $>0,9$, nő $>0,85$ vagy BMI >30	2. Haskörfogat férfi >102 cm nő >88 cm	2. Éhomi glükóz $>5,6$ mmol/l
3. RR $\geq 140/90$ Hgmm	3. RR $>130/85$ Hgmm	3. RR $>130/85$ Hgmm
4. TG $\geq 1,7$ vagy HDL-C férfi $<0,9$ mmol/l nő $<0,85$ mmol/l	4. TG $\geq 1,7$ mmol/l	4. TG $\geq 1,7$ mmol/l
5. Mikroalbuminuria 20–200 $\mu\text{g}/\text{min}$	5. HDL-C férfi $<1,0$ mmol/l nő $<1,3$ mmol/l	5. HDL-C férfi $<1,0$ mmol/l nő $<1,3$ mmol/l

letfogam
arapiás jav
inóteknél
tabletta r
kértelenség
dió kombin
metformin
szelés sorát
lenőrzése s
IFR ml/pi
0-89
5-59
0-44
30
lenjavallat
ilyos vesee
kalmazása.
toxikáció, a
letben mag
írás. Kiad
egutóbbi m
gutóbbi me
rsadalomi
30 mg 120
letán: 216 F
Metfogam
Metfogam

tes mellitussal (12). Bár ezek az információk egyelőre nem teszik lehetővé az egyéni rizikó meghatározását, segítenek megérteni, hogyan befolyásolják a fenti gének a metabolikus rizikót.

PATOFIZIOLÓGIA

A metabolikus szindróma első leírója, *Reaven* a szindróma komponenseinek hátterében az inzulinrezisztenciát feltételezte, mint közös patogenetikai tényezőt. Az inzulinrezisztencia központi szerepe továbbra is megmaradt, kialakulásában pedig a visceralis zsír felhalmozódása játszik fontos szerepet. A visceralis zsírszövetből nagy mennyiségben felszabaduló szabad zsírsavak (FFA) a májba jutva csökkentik az inzulin hepatikus glükóztermelést csökkentő hatását (13). A szabad zsírsavak az izmokban csökkentik továbbá az inzulinmediált glükózfelvételt és növelik az ektópiás lipidlerakódást. Az ektópiás lipidraktárak nagysága fontos szerepet játszik a metabolikus szindróma kialakulásában. A vázizom zsírral történő infiltrációja az inzulinrezisztencia fontos rizikófaktora (14).

A visceralis obesitas az adipokinek és gyulladáshoz vezető citokinek megváltozott termelődésével jár együtt, amelynek fontos szerepe van az inzulinrezisztencia kialakulásában. Az izmok inzulinrezisztenciája például elsősorban a rezisztin és a chemerin fokozott termelődésével magyarázható (15). A rezisztin csökkenti az inzulinreceptor-szubsztrát-1 (IRS-1) funkcióját és a glükózfelvételt, míg a chemerin az oxidatív stresszt fokozza. Az epikardiális zsírfelhalmozódás jelentőségét az adja, hogy az epikardiális zsírszövet a kardiovaszkuláris események jó prediktora (16). Ennek hátterében az áll, hogy gazdag cholinerg innervációja van, a felszabaduló adrenalin és noradrenalin pedig stimulálja a cardiomyocyták adrenerg receptorait, amely a szívelégtelenség progressziójához vezet.

A máj az ektópiás zsírfelhalmozódás másik fontos helye. A nem alkoholos zsírmáj a 2-es típusú diabetes mellitus és a metabolikus szindróma fontos rizikófaktora. Az intrahepatikus zsír mennyisége jól korrelál az inzulinrezisztencia mértékével (17). A fokozott szabadzsírsav kínálat hatására a májban fokozódik a VLDL szekréciója, amely hypertrigliceridaemiát eredményez (18). Ehhez az is hozzájárul, hogy visceralis obesitasban csökken a triglicerid lebontásáért felelős lipoproteinlipáz (LPL) aktivitása (19). Ennek következté-

ben csökken a lebontás során képződő foszfolipidek, apolipoproteinek és koleszterinszintje, amelyek a HDL prekursorai. Ez végeredményben a HDL-szint csökkenését eredményezi. A triglicerid magas szintje az LDL-partikulumok denzitásváltozásával jár együtt, a „kicsi-denz” LDL szaporodik fel, amely könnyebben oxidálódik, és könnyebben halmozódik fel a subendotheliális térben, elősegítve ezzel az ateroszklerózis folyamatát (20). A kóros zsírfelhalmozódás hátterében a hormonális változások is fontos szerepet játszanak. Férfiakban a korral csökkenő tesztoszteronszint visceralis zsírfelhalmozódással jár együtt (21). Nőkben az ösztrogén véd a zsírfelhalmozódástól, csökkenti az étvágyat és növeli az energiefelhasználást. Ennek megfelelően menopauzát követően a zsíreloszlás jelentősen megváltozik, megnövekszik a visceralis zsír aránya (22). Ennek hátterében fontos szerepet játszik a szérum adiponektin szintjének csökkenése. Az életkor előrehaladtával csökkenő GH-és IGF-1-szintek szintén hozzájárulnak az abdominális obesitas kialakulásához, mivel az IGF-1 növeli az izmokban a zsírsavak felvételét és oxidációját (23).

KOMORBIDITÁSOK

A metabolikus szindróma a kardiovaszkuláris betegségek és a 2-es típusú diabetes mellitus fokozott kockázatát eredményezi, ugyanakkor az egyes komponensek önmagukban is fokozzák a rizikót. Egy dán vizsgálatban 9,4 év alatt a kardiovaszkuláris betegség incidenciája 14,6% volt az IDF-kritériumrendszer használatával, míg 16,6% az ATPIII szerint. A számítások alapján az ATPIII révén diagnosztizált metabolikus szindróma a kardiovaszkuláris betegség szignifikáns prediktora (8). Egy 8 évig tartó amerikai vizsgálat adatai szerint metabolikus szindrómában a kardiovaszkuláris betegség relatív rizikója férfiakban 2,88, míg nőkben 2,25 (24). A diabetesz prevalenciája az elmúlt évtizedekben fokozatosan növekedett, 1980 és 2000 között 5,3%-ról 8,2%-ra. Ebben az obesitas elterjedésének van döntő szerepe. Ezt támasztja alá az is, hogy 35 feletti BMI-érték esetén 2000-ben 15,1% volt a diabetesz előfordulása (25).

Az utóbbi években számos adat jelent meg a daganatos betegségek és a metabolikus szindróma kapcsolatáról, a nagy epidemiológiai vizsgálatok azonban hiányoznak. Egy 2012-ben megjelent metaanalízis adatai szerint (38 940 beteg adatai alapján) férfiakban a



máj-, a colorectalis, és a húgyhólyag-karcinóma, nőknél az endometrium, a pancreas, az emlő és a colorectalis karcinóma fokozott kockázata figyelhető meg metabolikus szindrómában (26).

KEZELÉS

A metabolikus szindróma kezelése során elsősorban az egyes komponensek célzott terápiájára törekszünk. Ezek közül elsődleges a testsúlycsökkentés. Ez a legtöbb beteg esetében gyökeres életmód-változtatást igényel, amely magába foglalja a megfelelő diétát, a rendszeres testmozgást, valamint a megfelelő motiváció fenntartását. Testsúlycsökkentésre első közelítésben férfiaknak napi 1500 kcal, nőknek napi 1200 kcal tartalmú diétát javasolunk, amely az átlagos napi energiabevitel kb. 50%-os csökkentését jelenti. Az utóbbi években elsősorban az alacsony szénhidrát- és magas fehérjetartalmú diétával értek el jó hosszú távú eredményeket. A diétás kezelés csak a megfelelő testmozgással együtt vezet fogyáshoz. A testmozgás hatékonyságára hívja fel a figyelmet a Diabetes Prevention Trial, amelyben emelkedett éhomi vagy posztprandiális vércukorszintű, nem diabéteszes obes bete-

geknél a diéta mellett heti 150 perc testmozgás hatására szignifikáns, 58%-os mértékben csökkent a 2-es típusú diabétesz kialakulásának kockázata (27). Amennyiben az életmód-változtatás nem vezet eredményre, 30-as BMI-érték felett gyógyszeres kezelés jön szóba. Jelenleg Magyarországon két készítmény, a liraglutid és a Mysimba (bupropion + naltrexon) van törzskönyveztve obesitasban. A bariátriai sebészeti beavatkozások morbid obesitasban javalltak, súlyos társbetegségek fennállásakor BMI >35 esetén is.

A prediabétesz gyógyszeres kezelésére elsősorban a metformint javasoljuk, amely hatékonyan csökkenti az inzulinrezisztenciát és az új diabétesz kialakulásának kockázatát (27). A hyperlipidaemia kezelése során az elsődleges cél az LDL-koleszterinszint csökkentése, másodlagos célként a HDL-koleszterinszint emelése, harmadlagos célként a trigliceridszint csökkentése fogalmazható meg. A hipertónia kezelése gyakran gyógyszer-kombinációt igényel. Ennek során figyelembe kell vennünk a társbetegségeket és az antihipertenzív szerek metabolikus hatásait is. A megfelelő célértékek elérésével javíthatjuk a betegek kardiovaszkuláris státuszát és csökkenthetjük a kardiovaszkuláris szövődmények előfordulását.

IRODALOM

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1697.
2. Kaur JA. Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943–162.
3. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745–2749.
4. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report* 2009; 5: 1–7.
5. Zhao Y, Yan H, Yang R, et al. Prevalence and determinants of metabolic syndrome among adults in a rural area of Northwest China. *PLoS ONE* 2014; 9: e91578.
6. Gu D, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005; 365: 1398–1405.
7. Waterhouse DF, McLaughlin AM, Sheehan F, O'Shea D. An examination of the prevalence of IDF- and ATPIII-defined metabolic syndrome in an Irish screening population. *Ir J Med Sci* 2009; 178: 161–166.
8. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2112–2119.
9. Kékes E, Barna I, Daiki T, Dankovics G, Kiss I. A metabolikus szindróma „Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010–2020” 2010–2012. évi tevékenységének tükrében. *Hypertonia és Nephrologia* 2013; 17(2): 75–81.
10. Kraja A, Vaidya D, Pankow J, et al. A Bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED Consortium. *Diabetes* 2011; 60: 1329–1339.
11. Kristiansson K, Perola M, Tikkanen E, et al. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 242–249.
12. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
13. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10.
14. Grundy SM. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 1209–1217.
15. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev* 2016; 35: 200–221.
16. Ding J, Hsu FC, Harris TB, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 499–504.
17. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 15430–15435.
18. Rebuffe-Scrive M, Anderson B, Olbe L, et al. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism* 1990; 39(10): 1021–1025.

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.olo.hu weboldalon.