

ILYÉS ISTVÁN DR.

Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Családorvosi és Foglalkozás-egészségügyi Tanszék, Debrecen

A METABOLIKUS SZINDRÓMA HÁROM ÉVTIZEDE

A gyakorló orvos nézőpontja

AZ IDÉN HÁROM ÉVTIZEDE ANNAK, HOGY REAVEN A GYAKORI KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓTÉNYEZŐK EGYSÉGBE FOGLALÁSÁVAL MEGALKOTTA A METABOLIKUS SZINDRÓMA FOGALMÁT. ELMÉLETE SZERINT A GLÜKÓZ-INTOLERANCIA, A DYSLIPIDAEMIA ÉS A HIPERTÓNIA HÁTTERÉBEN AZ INZULINREZISZTENCIA ÉS A HYPERINSULINAEMIA ÁLL, ÉS A RIZIKÓTÉNYEZŐK EGYÜTTESÉT METABOLIKUS X-SZINDRÓMA KIFEJEZÉSSEL ILLETTE. A TÜNETEGYÜTTES LÉNYEGÉRŐL, A KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSÁRÓL ÉS JELENTŐSÉGÉNEK MEGÍTÉLÉSÉRŐL AZ ELTELT IDŐSZAK ALATT A FELFOGÁSUNK JELENTŐS MÉRTÉKBEN VÁLTOZOTT.

E MUNKA CÉLJA A METABOLIKUS SZINDRÓMA VÁLTOZÓ KRITÉRIUMRENDSZEREINEK ÁTTEKINTÉSE, A SZŰRŐVIZSGÁLATA ÉS A GONDOZÁSA IRÁNYVONALAINAK ISMERTETÉSE, MAJD A TÜNETEGYÜTTES VÁLTOZÁSÁNAK MEGÍTÉLÉSE ÉS A GLOBÁLIS KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT SZEMLÉLETE KIALAKULÁSÁNAK ÖSSZEFÖGLALÁSA. CÉLJÁ MÉG A CIKKNEK A GYERMEKKORI DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMOK BEMUTATÁSA, AZ EGYÉNI RIZIKÓSTÁTUSZ GYERMEKKORI FELMÉRÉSE ÉS A METABOLIKUS RIZIKÓTÉNYEZŐK TÁRSULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐKNEK ÉS A RIZIKÓÁLLAPOTOK SZŰRŐVIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEINEK ISMERTETÉSE IS.

Kulcsszavak: metabolikus szindróma, diagnosztikus kritériumrendszerek, a kardiometabolikus rizikó szemlélete, egyéni rizikóstatusz, rizikóállapotok felismerése

THREE DECADES OF THE METABOLIC SYNDROME – FROM THE GENERAL PRACTITIONER'S POINT OF VIEW. THREE DECADES AGO REAVEN, INTEGRATING COMMON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, CREATED THE CONCEPT OF METABOLIC SYNDROME. ACCORDING TO HIS THEORY INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA ARE THE BACKGROUND OF GLUCOSE INTOLERANCE, DYSLIPIDAEMIA AND HYPERTENSION, AND HE CALLED THE COMBINATION OF THESE RISK FACTORS AS METABOLIC X SYNDROME. DURING THE THREE DECADES OUR INTERPRETATION OF THE ESSENCE OF THE METABOLIC SYNDROME, MECHANISM OF ITS DEVELOPMENT AND IMPORTANCE BASICALLY CHANGED. THIS WORK WAS AIMED TO REVIEW CHANGING DIAGNOSTIC CRITERIA OF THE METABOLIC SYNDROME, TO DESCRIBE THE METHODS ITS SCREENING AND CONTINUING CARE, AND TO JUDGE CHANGES IN ITS IMPORTANCE AND TO SUMMARIZE DEVELOPMENT OF THE GLOBAL CARDIOMETABOLIC RISK APPROACH. FURTHER GOALS ALSO WERE TO DEMONSTRATE DIAGNOSTIC SYSTEMS OF METABOLIC SYNDROME, METHODS FOR ASSESSING OF INDIVIDUAL RISK STATUS AND FACTORS INFLUENCING METABOLIC RISK FACTORS IN CHILDHOOD AS WELL AS TO SUMMARISE POSSIBILITIES FOR SCREENING THE RISK CONDITIONS.

Keywords: metabolic syndrome, diagnostic criteria, cardiometabolic risk approach, individual risk status, recognizing risk states

A METABOLIKUS X-SZINDRÓMA ÉS A METABOLIKUS SZINDRÓMA – VÁLTOZÓ KRITÉRIUMRENDSZEREI

A metabolikus X-szindróma fogalmát Reaven 1988-ban teremtette meg a gyakori kardiovaszkuláris rizikóténye-

zők egységbe foglalásával, az előfordulásukat közös mechanizmussal értelmezve (1). Elmélete szerint a glükózintolerancia, a dyslipidaemia és a hipertónia háttérében az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia áll, és a rizikótényezők együttesét metabolikus X-szindróma kifejezéssel illet-

te. Az elhízás ekkor még nem képezte a tünetegyüttes részét, majd a későbbiekben a centrális (visceralis) elhízás is a szindróma egyik összetevőjévé vált. A metabolikus szindróma kritériumrendszerei követték a tünetegyüttesrel kapcsolatos változó felfogásokat.

A WHO KRITÉRIUMRENDSZERE

A WHO 1999-ben állást foglalt az MS definíciójának kérdésében (2). A javasolt kritériumrendszer, amit az 7. táblázat mutat be, a károsodott glükoregulációt és az inzulinrezisztencia/hyperinsulinaemia jelenlétét tartotta alapvetőnek. Figyelembe vette emellett a hipertónia, a dyslipidaemia, a centrális elhízás és a mikroalbuminuria jelenlétét is. Az MS fennállását akkor állapították meg, ha a két alapösszetevő mellett az utóbbiak közül is legalább még kettő fennállt.

A MAGYAR DIABETES TÁRSASÁG (MDT) KRITÉRIUMRENDSZERE

Az MDT Metabolikus Munkacsoportja WHO által javasolt definíciót alapul véve alakította ki állásfoglalását (3). Az alapkritériumot a glükóztolerancia és az inzulinrezisztencia képezte, és a szindróma fennállását akkor tartották kimondhatónak, ha a hipertónia, a dyslipidaemia és az elhízás közül legalább még kettő észlelhető volt. A kritériumrendszer a glükóztolerancia körébe sorolta az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) és a csökkent glükóztoleranciát (IGT). Az inzulinrezisztencia megítélésére pedig az éhomi vércukor- és inzulin koncentrációból kalkulált HOMA-IR-index figyelembevételét ajánlotta (HOMA >4,4). A hipertónia megállapítására a hazai irányelvek határértékeit vette figyelembe. A dyslipidaemia megítélésére az emelkedett összkoleszterin/LDL-C arányt, illetve a triglicerid (TG) és a csökkent HDL-C-koncentrációt vagylagosan ajánlotta, az elhízás megállapítására pedig a testtömegindex (BMI) és a haskőrfogat alkalmazását egyaránt javasolta.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMAI AZ ATP-III SZERINT

Az MS diagnózisának felállítására a későbbiekben világszerte széleskörűen alkalmazták a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP. III) ajánlását (4). A kritériumrendszer öt szempontot vett figyelembe: a centrális elhízást, a magas TG-szintet, az alacsony HDL-C-koncentrációt, a hipertóniát és a magas éhomi vércukorszintet. Az MS fennállása

1. TÁBLÁZAT: A METABOLIKUS SZINDRÓMA FONTOSABB DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMRENDSZERE

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMAI A WHO SZERINT

KÁROSODOTT GLÜKOREGULÁCIÓ (IFG, IGT, DM)

INZULINREZISZTENCIA ÉS HYPERINSULINAEMIA

HIPERTÓNIA

DYSLIPIDAEMIA

CENTRÁLIS ELHÍZÁS

MIKROALBUMINURIA

A KÉT ALAPKRITÉRIUM ÉS MÉG KÉT ELTÉRÉS

A METABOLIKUS SZINDRÓMA AZ MDT METABOLIKUS MUNKACSOPORTJA SZERINT

GLÜKÓZINTOLERANCIA (IFG, IGT, ILLETVE HOMA >4,4)

HIPERTÓNIA RR \geq 140/90 HGMM

DYSLIPIDAEMIA:

→ LDL-C > 3,4 MMOL/L

→ HDL-C < 1,0 MMOL/L

→ TG > 1,7 MMOL/L

TÜLSÚLY/ELHÍZÁS: BMI \geq 27 KG/M² ÉS/VAGY

HASKÖRFOGAT: NŐK > 80 CM, FÉRFIAK > 94 CM

GLÜKÓZINTOLERANCIA MEGLÉTE ÉS MÉG KÉT ELTÉRÉS

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMAI AZ ATP-III SZERINT

ABDOMINÁLIS ELHÍZÁS: HASKÖRFOGAT: NŐK > 88 CM, FÉRFIAK > 102 CM

TG > 1,7 MMOL/L

HDL-C: NŐK < 1,3 MMOL/L, FÉRFIAK < 1,05 MMOL/L

RR > 130/85 HGMM

EVC \geq 6,1 MMOL/L

LEGALÁBB HÁROM ELTÉRÉS JELENLÉTE

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMAI AZ IDF AJÁNLÁSA (2005) SZERINT

CENTRÁLIS ELHÍZÁS

→ HASKÖRFOGAT: EUROPID NŐK \geq 80 CM, EUROPID FÉRFIAK \geq 94 CM
(MÁS ETNIKAI CSOPORTOK ESETÉBEN A RÁJUK JELLEMZŐ ÉRTÉKEK)

TG: > 1,7 MMOL/L (150 MG/DL)

HDL-C: NŐK < 1,1 MMOL/L, FÉRFIAK < 0,9 MMOL/L

VÉRNYOMÁS > 130/85 HGMM (VAGY KEZELT HIPERTÓNIA)

ÉHGYOMRI VC > 5,6 MMOL/L (VAGY DIAGNOSZTIZÁLT 2TDM)

CENTRÁLIS ELHÍZÁS ÉS MÉG KÉT ELTÉRÉS

A METABOLIKUS SZINDRÓMA ÚN. HARMONIZÁCIÓS KRITÉRIUMRENDSZERE (2009)

KÓROS HASKÖRFOGAT: (ETNIKUM- ÉS ORSZÁGSPECIFIKUS ÉRTÉKEK)

HAZÁNKBAN NŐK: 88 CM, FÉRFIAK: 102 CM

KÓROS TG-ÉRTÉK: \geq 1,7 MMOL/L (VAGY EMIATT FOLYTATOTT GYÓGYSZERES KEZELÉS)

KÓROS HDL-C-SZINT: NŐK < 1,3 MMOL/L, FÉRFIAK < 1,0 MMOL/L (VAGY EMIATT FOLYTATOTT GYÓGYSZERES KEZELÉS)

KÓROS VÉRNYOMÁSÉRTÉK: \geq 130 HGMM SZISZTOLÉS ÉS/VAGY \geq 85 HGMM DIASZTOLÉS ÉRTÉK (VAGY EMIATT FOLYTATOTT GYÓGYSZERES KEZELÉS)

KÓROS ÉHGYOMRI VÉRCUKOR: \geq 5,6 MMOL/L (VAGY EMIATT FOLYTATOTT GYÓGYSZERES KEZELÉS)

BÁRMELY HÁROM ELTÉRÉS

akkor volt kimondható, ha az öt tényező közül három jelen volt. A kritériumrendszerben az összetevők egyenrangúak voltak, bár a centrális (abdominális) elhízás az első helyen szerepelt. A hyperinsulinaemia/inzulinrezisztencia viszont nem szerepelt a figyelembe veendő szempontok között.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMAI AZ IDF SZERINT

További változást jelentett az International Diabetes Federation (IDF) definíciója (5). Az IDF kritériumrendszere alapkritériumnak a centrális elhízást emelte ki, további megítélési szempontokat pedig az emelkedett TG-szint, a csökkent HDL-C-koncentráció, a hipertónia és az emelkedett éhgyomri vércukorszint jelentettek. Az MS fennállása akkor volt kimondható, ha a centrális elhízás mellett a további négy szempont közül legalább kettő jelen volt. A korábbiakhoz képest még további változást jelentett, hogy az emelkedett éhomi vércukorszintet 5,6 mmol/l-ben jelölte meg.

Az MS még ma is alkalmazott ún. harmonizációs diagnosztikus kritériumrendszere (6) nemzetközi szakmai konszenzus alapján 2009-ben jött létre. Kritériumként szerepel a kóros haskőrfogat, a magas TG és a csökkent HDL-C-szint, a magas vérnyomásérték és a kóros éhomi vércukorszint. Az IDF-kritériumrendszerrel való eltérés abban rejlik, hogy ez a rendszer a haskőrfogat értékeit az adott etnikumra vonatkozóan adja meg és a centrális elhízást már nem tekinti alapkritériumnak. A hazánkban ajánlott haskőrfogat-értékek nőknél 88 cm, férfiaknál 102 cm. Az MS megléte kimondható, ha a fent említett tényezők közül legalább három előfordul az adott egyén esetében.

A kritériumrendszerek bemutatása igazolja, hogy a metabolikus szindróma megítélésében a centrális (abdominális) elhízás jelentősége egyre nagyobbá vált. Az IDF definíciója és a harmonizációs kritériumrendszer már azt mutatja, hogy a metabolikus szindróma kialakulásában centrális típusú elhízás meghatározó tényezőnek tekinthető (7). A visceralis zsírszövet fokozott érzékenységgel rendelkezik a szabad zsírsavak (FFA) mobilizációját fokozó hatások iránt. Az emelkedett szabad zsírsavszint fokozza a májban a glükoneogenezist,

az izomszövetben inzulinrezisztenciát vált ki és fokozza a β -sejtek inzulinszekréciónak. Mindezek eredőjeként a glükoreguláció zavarai következnek be. A hyperinsulinaemia hozzájárul továbbá a lipoprotein-anyagcsere eltéréseinek kialakulásához is, ami az összkoleszterin, az LDL-C és a TG-szint emelkedésében és a HDL-C-szint csökkenésében nyilvánul meg. A hyperinsulinaemia mindemellett a szimpatikus aktivitás és a renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer működésének fokozása révén hipertónia kialakulását váltja ki.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA SZŰRÉSE ÉS GONDOZÁSÁNAK IRÁNYVONALAI

Az MS újabb kritériumrendszereinek (ATP-III, IDF, harmonizációs) gyakorlatban történő alkalmazása a tünetegyüttes szűrővizsgálatát a korábbi kritériumrendszerekhez viszonyítva lényegesen megkönnyítette. A szindróma fennállásának a kritériumok alapján történő megállapításához ugyanis a haskőrfogat és a vérnyomás mérésén túl csupán a vércukorszint, és a TG és a HDL-C-koncentráció meghatározása, továbbá a gyógyszeres kezelés ismerete volt szükséges. Ezzel magyarázható, hogy a kardiovaszkuláris rizikótényezők szűrése hazánkban, a háziorvosi praxisokban ma is az MS összetevőinek szűrésén alapul, mégpedig a 67/2005 EÜM (XII.18). rendelet (8) megalkotását megelőzően megjelent IDF-kritériumok alkalmazásával. A rendelet változtatására az MS harmonizációs kritériumrendszerének megjelenése óta nem került sor. Az IDF és a harmonizációs kritériumrendszer azonban csak a haskőrfogat javasolt értékeiben különböznek, ezért a gyakorlatban a haskőrfogat értékelésekor az utóbbi rendszer értékét javasolt figyelembe venni.

A szűrési rendelet a 21. életévben írja elő a kardiovaszkuláris rizikótényezők szűrését. A szűrővizsgálatot a későbbiekben nagy kardiovaszkuláris kockázatot jelentő állapot észlelése esetén két évente, egyébként öt évente szükséges megismételni. A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferenciák (MKKK) az MS-t következetesen a nagy kardiovaszkuláris kockázatú állapotok közé sorolták.

Az MS eseteinek az alapellátásban történő gondozása során az MKKK-k ajánlásaiiban nevesített rizikóállapotok gondozására vonatkozó célértékeket szükséges alkalmazni. Az MKKK-k az elhízás, a hipertónia, a dyslipidaemiák és a szénhidrát-anyagcsere zavarai gondozásának a célértékeit rendszeres megújítják; jelenleg a VII. MKKK célértékei az irányadók (9). A gondozási célértékeket a gondozandó állapot rizikócsoportha sorolása szabja meg. Az MS összetevőit jelentő egyes rizikóállapotok a súlyosságuktól függően eltérő kockázati besorolást nyerhetnek, így az egyes összetevőkre vonatkozó célértékek a szigorúságukat illetően eltérőek lehetnek. A gondozás alapelve ezekben az állapotokban az, hogy ha az életmódváltozás nem elegendő a célértékek eléréséhez, akkor gyógyszeres kezelés indokolt, aminek módja a kockázati besorolás függvénye.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA MEGÍTÉLÉSÉNEK VÁLTOZÁSA ÉS A GLOBÁLIS KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT SZEMLÉLETE

Az MS koncepcióját és diagnosztizálásának klinikai hasznosságát az elmúlt évtized közepétől számos kritika érte. Az Amerikai és az Európai Diabetes Társaság közös állásfoglalása még a létjogosultságát is megkérdőjelezte (10). A vita kiindulópontja az a vélemény volt, hogy a metabolikus szindróma nem tekinthető valódi szindrómának, önálló entitásnak. Az inzulinrezisztencia oki szerepét sem látták kellően bizonyítottnak. Az összetevőként megjelölt kockázati tényezőket esetlegesnek, a diabétesz bevonását pedig indokolatlannak ítélték. Mindebből adódóan az MS változó kritériumrendszereit sem tartották megalapozottnak. Problematikusnak látták azt is, hogy a szindróma kardiovaszkuláris kockázati prediktív értéke az összetevők függvénye szerint alakul, továbbá hogy a szindrómának az összetevők kezelésén kívül nincs specifikus terápiája.

A szakmai vitában azonban megfogalmazódott, hogy az MS diagnosztizálásával a diabétesz és a kardiovaszkuláris morbiditás szempontjából hosszú távon veszélyeztetett egyének kiszűrése

történik meg, akiknek a rendszeres követése feltétlenül szükséges (11). Mint-hogy az alapellátásban az érintett rizikóállapotok (az elhízás, a hipertónia, a dyslipidaemia és a szénhidrát-anyagcsere zavarai) gyakori krónikus betegségek, tudatosan a felismerésükre történő törekvés pozitív változással járt az alapellátás preventív tevékenységében.

Ugyanakkor nagy hangsúlyt kapott az is, hogy az MS az összetevőin kívül számos ismertté vált kockázati tényező figyelembe vétele is szükséges a globális kardiometabolikus veszélyeztettség megítéléséhez. Ehhez a kardio-, cerebro-, és perifériás érrendszeri kockázati tényezőknek az együttes figyelembe vétele, továbbá a metabolikus eltérések szélesebb körű bevonása (a glükoregulációs zavarok és az atherogen dyslipidaemia mellett a további lipideltérések, a húgysavanyagcsere zavara, a vesefunkció alakulása, a gyulladás és a protrombotikus állapot jelzői) és a veszélyeztető hatásuk értékelése is szükséges. A gyakorló orvos szempontjából továbbá nagy fontosságú volt az a vélemény, hogy az MS valamelyik összetevőjének azonosítása esetén a többi kockázati tényezőt is keresni és kezelni szükséges (12, 13). Tulajdonképpen ez a felismerés vezetett el a globális kardiometabolikus kockázat fogalmához (14, 15).

A globális kardiometabolikus kockázat szemléletének kiinduló pontját még American Diabetes Association (ADA) és az American Heart Association (AHA) 2006. évi, a *Circulation* folyóiratban megjelent állásfoglalása jelentette, ami a kifejezést a 2TDM és az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegségek (CVD) rizikófaktorainak összességére javasolta alkalmazni (16). *Deprés* és *Lemieux* ugyanezen évben a *Nature*-ben megjelent cikkükben, ami a centrális elhízás anyagcsere- és szív-ér rendszeri következményeivel foglalkozott, a globális kardiometabolikus kockázat kifejezés használatát a tradicionális és az újabban felismert rizikóállapotok összességének megjelölésére javasolták (7). Az első definíció inkább gyakorlati jellegű, a másik értelmezés inkább elméleti megközelítésű volt. Ezt követően az ADA és az American College of Cardiology Foundation (ACCF) 2008-ban úgy foglalt állást, hogy a globális

kardiometabolikus kockázat fogalmát a 2TDM és a CVD rizikófaktorai összességének elméleti és gyakorlati megközelítésére egyaránt célszerű alkalmazni (17).

A globális kardiometabolikus kockázat koncepciójának kialakulását követő szemléletváltozást hazai összefoglaló munka és az MDT Metabolikus Munkacsoportjának állásfoglalása (14, 18) is tükrözték. A kérdéskörrel foglalkozó munkánkban (19) magunk is hangsúlyoztuk, hogy mivel a globális kardiometabolikus kockázatot a rizikófaktorok összessége határozza meg, s a gyakorló orvosnak nem csupán a klasszikus rizikótényezők felismerésére, és nemcsak az MS összetevőinek kimutatására kell törekednie, hanem a páciens teljes kardiometabolikus rizikó státusának a felmérését kell célul kitűznie.

Az MS összetevői a kardiometabolikus rizikóállapotok, amelyek önálló betegségeknek tekinthetők, ugyanakkor bizonyítottan kardiometabolikus rizikót jelentenek. Az elhízás, a hipertónia, a szénhidrát- és a lipoprotein-anyagcsere eltérései, a krónikus vesebetegség, továbbá e rizikóállapotok szövődményei és társbetegségei sorolhatók ide. Az alapellátás gyakorlatában ezeknek a rizikóállapotoknak a felismerése alapvető jelentőséggel bír. Ezekon túl azonban a globális kardiometabolikus kockázat megítéléséhez még további rizikótényezők figyelembe vétele is szükséges. A 2. táblázat azt mutatja be, hogy az alapellátás gyakorlatában milyen ténykedések, vizsgálatok végzése/kezdményezése szükséges a globális kardiometabolikus kockázat elemeinek felismeréséhez. Ezek mindenekelőtt a nem, az életkor, a családi előzmény és az életmódbeli rizikótényezők (dohányzás, egészségtelen táplálkozás, mozgásszegény életmód, túlzott alkoholfogyasztás) figyelembe vétele. Alapvető a szív- és érrendszeri fizikális és kiegészítő (EKG, boka-kar index) vizsgálatok értékelése is. További teendő az elhízás fennállásának, típusának és súlyosságának megállapítása, a hipertónia komplex diagnosztikájának elvégzése, a szénhidrát-anyagcsere eltéréseinek kimutatása, a lipoprotein-anyagcsere vizsgálata, beleértve a non-HDL-koleszterin (non-HDL-C) paramétert is, továbbá a vese-funkció, a GFR és az albuminuria vizs-

2. TÁBLÁZAT: A GLOBÁLIS KARDIOMETABOLIKUS KOCKÁZAT TÉNYEZŐINEK VIZSGÁLATA A GYAKORLATBAN

- ➔ NEM, ÉLETKOR, CSALÁDI ELŐZMÉNY
- ➔ ÉLETMÓDBELI RIZIKÓTÉNYEZŐK: DOHÁNYZÁS, EGÉSZSÉGTLEN TÁPLÁLKOZÁS, MOZGÁSSZEGÉNY ÉLETMÓD, TÚLZOTT ALKOHOLFogyasztás
- ➔ SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI FIZIKÁLIS ÉS KIEGÉSZÍTŐ VIZSGÁLATOK (EKG, BOKA-KAR INDEX)
- ➔ AZ ELHÍZÁS FENNÁLLÁSÁNAK, TÍPUSÁNAK ÉS SÚLYOSSÁGÁNAK MEGÁLLAPÍTÁSA (BMI, HASKÖRFOGAT)
- ➔ A HIPERTÓNIA KOMPLEX DIAGNOSZTIKÁJA (RR, ABPM, PRIMER VS. SZEKUNDER HIPERTÓNIA, HIPERTÓNIAFOKUSZATOK)
- ➔ A SZÉNHRIDÁT-ANYAGCSERE ELTÉRÉSEINEK KIMUTATÁSA (ÉVC VS. OGTT)
- ➔ A LIPOPROTEIN-ANYAGCSERE VIZSGÁLATA (T-C, LDL-C, TG, NON HDL-C)
- ➔ A VESEFUNKCIÓ, A GFR ÉS A PROTEINURIA VIZSGÁLATA
- ➔ TOVÁBBI RIZIKÓTÉNYEZŐK VIZSGÁLATA (HÚGYSAV, CRP, APOUPOPROTEINEK, HOMOCISZTEIN)
- ➔ CÉLSZERVKÁROSODÁSOK ÉS TÁRSBETEGSÉGEK KIMUTATÁSA

gálata. Szükség van a célszervkárosodások és társbetegségek kimutatására is. Az újabban megismert rizikótényezők vizsgálatához pedig a szakellátás segítségével vehető igénybe (20).

A METABOLIKUS SZINDRÓMA DIAGNOSZTIKUS KRITÉRIUMAI GYERMEKKORBAN

A metabolikus szindróma összetevőinek vizsgálata gyermekkorban elhízásban szükségessé tette a gyermekkorban alkalmazható kritériumrendszer kidolgozását; ez a felnőttkori kritériumrendszerek adaptációjával valósult meg. Nehézséget jelentett azonban a gyermekkor egyes életszakaszaiban a szindróma összetevőire vonatkozó megbízható normálértékek hiánya. *Cook* és *munkatársai* az ATPIII kritériumrendszert módosította (21), az IDF pedig saját felnőttkorra vonatkozó kritériumrendszerét adaptálta (22). Az IDF a gyermekkorban metabolikus szindrómára vonatkozó kritériumrendszerét a 10–16 éves korosztályban javasolta alkalmazni. Tízéves kor előtt a családi, az egyéni előzmény és a klinikai adatok értékelése és ez alapján a rizikóval rendelkezők gondozásba vétele és követése ajánlott. A 16 éves életkort

követően pedig már a felnőttekre vonatkozó IDF-kritériumrendszer alkalmazható.

A centrális elhízásnak a derékkörfogat-percentilisek alapján történő megítélése a vizsgált populációra vonatkozó standardok alkalmazását igényeli. A két kritériumrendszer módosítása amerikai gyermekcsoportok derékkörfogat percentiliseinek felhasználásával történt (23). Az IDF-kritériumrendszer a lipidparaméterekre vonatkozó határértékei összhangban vannak a felnőttkori határértékekkel, Cook és munkatársai kritériumrendszerében a TG-határértékek szigorúbbak. Az emelkedett vérnyomás kritériuma Cook és munkatársai rendszerében az elfogadott nemzetközi ajánlásnak felel meg (24), az IDF kritériumrendszerében viszont, minthogy adott korosztályra vonatkozik, számszerű értékek szerepelnek. Az emelkedett vércukorszint határértéke is különbözik a két kritériumrendszerben: az előző a WHO, az utóbbi pedig az IDF IFG-re vonatkozó ajánlását alkalmazza.

Az IDEFICS projekt (Identification and prevention of Dietary and lifestyle-induced health Effects in Children and infantS – Táplálkozás- és életmódindukált egészséghatások meghatározása és megelőzése gyermekek és csecsemők körében) gyermekkori MS-re vo-

natkozó kritériumrendszere viszont európai nemzetközi tanulmány eredményeire épült: a kritériumrendszer kidolgozásakor összesen 18 750, 2–11 éves gyermekek eredményeit vették figyelembe (25). Az IDEFICS-kritériumrendszer összetevői, az előző két diagnosztikus rendszerrel megegyezően, a derékkörfogat, a szisztolés és a diasztolés vérnyomás, a TG és a HDL-C-koncentráció és az emelkedett éhgyomri vércukorszint. A kritériumokat azonban percentilis értékekben fejezi ki, és további különbség, hogy az IDEFICS-rendszer a vércukorszint mellett a HOMA-IR-t (HOMA inzulinrezisztencia index) is értékeli.

A bemutatott három kritériumrendszer szempontjait a 3. táblázat foglalja össze.

A METABOLIKUS SZINDRÓMA KIMUTATÁSA VAGY AZ EGYÉNI RIZIKÓSTÁTUSZ FELMÉRÉSE GYERMEKKORBAN

A gyermekkori metabolikus szindróma diagnosztikus kritériumrendszerével kapcsolatos ellentmondások miatt az utóbbi időben az is felmerült, hogy gyermek- és serdülőkorban érdemes-e egyáltalán a metabolikus szindróma diagnózisának felállítására törekedni; vagy pedig ehelyett előnyösebb a

gyermekkori elhízás következményeinek gondozása szempontjából, ha az egyéni metabolikus rizikótényezők együttesét befolyásoló tényezőket szisztematikusan számba vesszük, és azok befolyásolását tűzzük ki célul. A gyermekgyógyászatban, a fentiekből kiindulva, az egyes metabolikus rizikótényezők társulásának számbavételéhez egységes keretnek a MIRACLE (Metabolic Individual Risk-factor And Clustering Estimation) bevezetését javasolták (26). A rendszer lényege a páciens komplex, többszintű vizsgálata a rizikótényezőknek és azok társulásának felismerésére. Az első szintet a családi és az egyéni előzmények tisztázása jelenti. A második szintet a páciens vizsgálata képezi, ami magában foglalja a klinikai tünetek rögzítését, az anyagcsere vizsgálatát, valamint a további potenciális tényezők felismerését. A harmadik szint pedig a klinikai következmények és a kialakult betegségek számbavétele.

A családi előzményből az elhízás, a korai kardiiovaszkuláris betegség, továbbá a 2TDM, a dyslipidaemia és a hipertónia előfordulása emelhető ki, és ide tartozik a család életmódjának és szociális-gazdasági helyzetének ismerete is. Az egyéni előzmény legfontosabb adatai a születési súly, a csecsemőkori táplálás, az elhízás kezdete és alakulása, a menarche ideje, az etnikai hovatartozás és az egyéni életmód jellemzői.

A klinikai jeleknél a testmagasság, a testsúly, a BMI- és a haskörfogat értéke, emellett a vérnyomás alakulása, a striák és az acanthosis nigricans (AN) jelenléte veendő figyelembe. Az anyagcserehelyzet vizsgálatára elengedhetetlen az OGTT elvégzése, (lehetőleg az inzulinrezisztencia megítélésére az éhomi inzulin koncentráció mérésével), továbbá a HDL-C és a TG vizsgálata (az atherogen dyslipidaemia fennállásának kimutatására). Az egyéb potenciális faktorok közül az inflammáció vizsgálatára a CRP, az adipokinek közül az adiponektin, a nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) vizsgálatára pedig a májenzimek és az ultrahangvizsgálat elvégzése javasolt.

A klinikai következmények és a kialakult betegségek, vagyis egyéni rizikó státusz ismerete az egyénre adaptált holisztikus szemléletű kezelést-gondozást igényel.

3. TÁBLÁZAT: A GYERMEKKORI METABOLIKUS SZINDRÓMA KRITÉRIUMRENDSZEREI

ABDOMINÁLIS ELHÍZÁS:	≥90 PERCENTIL DERÉKKÖRFOGAT
EMELKEDETT TRIGLICERIDSZINT:	10 ÉV FELETT: ≥1,24 MMOL/L 10 ÉV ALATT: ≥0,99 MMOL/L
Csökkenett HDL-C-koncentráció:	≤1,03 MMOL/L
EMELKEDETT VÉRNYOMÁS:	≥90 PERCENTIL
EMELKEDETT VÉRCUKORSZINT:	≥6,1 MMOL/L
ABDOMINÁLIS ELHÍZÁS:	≥90 PERCENTIL DERÉKKÖRFOGAT
EMELKEDETT TRIGLICERIDSZINT:	≥1,7 MMOL/L
Csökkenett HDL-C-koncentráció:	≤1,03 MMOL/L
EMELKEDETT VÉRNYOMÁS:	≥130 HGMM SZISZT. VAGY ≥90 HGMM DIASZT. VNY.
EMELKEDETT VÉRCUKORSZINT:	≥5,6 MMOL/L
ABDOMINÁLIS ELHÍZÁS:	≥90 PERCENTILUS DERÉKKÖRFOGAT
EMELKEDETT TG-SZINT:	≥90 PERCENTIL
Csökkenett HDL-C-koncentráció:	≤10 PERCENTIL
EMELKEDETT VÉRNYOMÁS:	≥90 PERCENTILUS SZISZT. VAGY ≥90 PERCENTILUS DIASZT. VNY.
EMELKEDETT VÉRCUKORSZINT:	≥90 PERCENTILUS VAGY HOMA-IR ≥90 PERCENTILUS

A METABOLIKUS RIZIKÓTÉNYEZŐK TÁRSULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK ÉS A RIZIKÓÁLLAPOTOK SZŰRŐVIZSGÁLATI LEHETŐSÉGEI GYERMEKKORBAN

Az egyéni rizikóstátusz felmérésének fontosságát hangsúlyozó szemlélet terjedésében az utóbbi évtizedben számottevő előrehaladás nem következett be. A gyermek- és serdülőkori elhízás gyakoriságának növekedésével párhuzamosan ugyan kiterjedten vizsgálták az MS gyermekkori előfordulását, és eltérő eredményekről számoltak be. Európa öt országában végzett kollaborációs vizsgálat elhízott gyermekek körében az MS gyakoriságát 16,4-35,7%-ban észlelte, s az eltérő eredmények hátterét az eltérő diagnosztikus kritériumok is magyarázták (27). Az IDEFICS-vizsgálat által javasolt kritériumok alkalmazásával számottevő eredmények még nem állnak rendelkezésre.

Az Amerikai Gyermekegyógyászati Akadémia (AAP) a gyermek- és serdülőkori MS-sel foglalkozó múlt évi Clinical Report-jában úgy foglalt állást, hogy az MS különböző kritériumrendszereinek alkalmazása helyett a rizikófaktorok társulására és az azt befolyásoló tényezőkre szükséges helyezni a hangsúlyt. Az összefoglaló munka a kardiometabolikus rizikófaktorok együttesét (cluster-ét) meghatározó tényezőket és az együttest alkotó legfontosabb rizikótényezőket szűrési lehetőségeit mutatja be (28).

A kardiometabolikus rizikófaktorok együttesét meghatározó tényezők (28, 29):

- Családi hatások (genetika és környezet): ikervizsgálatok és családi tanulmányok összehangzóan bizonyítják az MS rizikófaktorainak családi halmozódását. Az ateroszklerotikus eredetű kardiovaszkuláris betegség családi előfordulása az emelkedett vérnyomás- és vércukorértékek továbbá az atherogen dyslipidaemia nagyobb genetikai rizikójával áll összefüggésben. Az elhízás pedig, ami az MS alapjának tekinthető, szintén genetikai és környezeti hatások által meghatározott.
- Prenatális és posztnatális rizikótényezők is fontos szerepet játszanak

az MS kialakulásában. Ezek a hatások epigenetikus mechanizmusok révén jutnak érvényre. Az intrauterin retardált gyermekek obesitása és az MS, az ún. postnatal programming jelensége, az anya túlsúlyának és a csecsemők első hónapok alatt észlelt gyors súlygyarapodásának következményei és a korai (<6 év) obesity rebound említhetők itt.

- A család szociális és gazdasági helyzete is szerepet játszik az elhízás és az MS kialakulásában. Ezt a hatásrendszert a család életmódja közvetíti, amit a jövedelmi viszonyok, a szülők iskolai végzettsége és kulturáltságának szintje, a család nagysága és szerkezete határoz meg. Fontosak a család étkezési szokásai, a táplálkozásra vonatkozó felfogása és a család funkcióit befolyásoló egyéb tényezők hatása is.
- Az egészségmagatartás faktorai is befolyással vannak az elhízás és az MS kialakulására. Az egészségtelen táplálkozás, a mozgásszegény életmód, a hosszú képernyő idő, a nem kielégítő alvásidő és a dohányzás bizonyítottan elősegítik a metabolikus rizikófaktorok együttes előfordulását.

A kardiometabolikus rizikócluster alaptényezőinek szűrési lehetőségei (28, 30):

- A gyermek- és serdülőkori elhízás fennállásának megítélésére évente a BMI-percentilis érték vizsgálata javasolt. Ha a gyermek BMI-értéke a nemnek és kornak megfelelő 95. BMI-percentilis értéket meghaladja, kimondható az elhízás fennállása. Hazánkban a 97. BMI percentilis érték áll rendelkezésre, s ez alkalmazható az elhízás megállapítására. Vizsgálata évente történik a 85-95. BMI percentilis tartományba tartozó, ellenőrzés alatt álló túlsúlyos gyermekek körében.
- A hipertónia felismerésére a hároméves életkortól kezdődően évente vérnyomásmérés végzendő (a gyermek testfelépítésének megfelelő mandzsetta alkalmazásával). Az évente végzett vérnyomásmérés a hazai gyermekkori életkorhoz kötött szűrővizsgálati rendszernek is részét képezi.
- A dyslipidaemia fennállásának megítélésére a 9-11 éves korban,

amikorra a gyermekkori lipidértékek stabilizációja már bekövetkezett, éhgyomri lipidszűrés (T-C, LDL-C, HDL-C, Tg) végzése javasolt. Ezzel a megközelítéssel egyrészt adatok nyerhetők a genetikai eredetű dyslipidaemia-formák fennállása gyanújának felvetésére, másrészt felismerhetők az atherogen dyslipidaemia esetei is. Az éhgyomri lipidszűrés helyettesíthető a nem éhgyomri non-HDL-C-vizsgálattal, minthogy ez a paraméter az atherogén hatású lipidek összességéről tájékoztat.

- A szénhidrátanyagcsere-zavar (IFG, IGT vagy 2TDM) szűrése gyermek és serdülőkori elhízás esetén két évente indokolt, ha még legalább 2 további kockázati tényező kimutatható a következők közül: 2TDM előfordulása az első vagy másodfokú rokonokban, magas 2TDM prevalenciával rendelkező etnikumhoz való tartozás, inzulinrezisztencia fennállását valószínűsítő adat (AN, policisztás ovárium szindróma – PCOS). A szűrővizsgálat végzése 10 éves életkor felett javasolt. A glükoregulációs zavar formájának megállapítása az éhgyomri és az OGTT 2 órás vércukorszint értékelésén alapszik, de a kategorizálásra ma már használható a HbA_{1c}-érték is.
 - Noha az inzulinrezisztencia az MS kialakulásának alapvető tényezője, vizsgálatát a kardiometabolikus rizikófaktorok együttesével foglalkozó szakmai irányelvek nem javasolják.
 - Az MS széles körű komorbiditása részeiként emelhetők a NAFLD, a PCOS, az elhízással összefüggő vesekárosodás (ORRI), az obstruktív alvási apnoe (OSAS) és a csatlakozó pszichés eltérések (szorongás, depresszió), amelyek a rizikócluster részét képezik és a felismerésük is nagy gyakorlati fontossággal bír (28).
- Megállapítható tehát, hogy bár az MS az inzulinrezisztencia következményeinek a megértésére szolgáló keretnek tekinthető, a gyakorlatban a hangsúlyt a kardiometabolikus rizikótényezőkre kell helyezni, amelyek együttesen az elhízással összefüggő rizikócluster képeznek. A rizikók ezen csoportját befolyásoló tényezők felismerése és az alapvető rizikótényezők szűrése lehe-

tőséget adhat arra, hogy a felismert tényezők és a kimutatott rizikók befolyásolásával számottevő rizikócsökkentést érjünk el.

KÖVETKEZTETÉSEK

A metabolikus X-szindróma az inzulinrezisztencia következményeinek egy-egybe foglalásának szándékával jött létre. Az inzulinrezisztencia klinikai következményeinek jobb megismerése odavezetett, hogy az elhízás is a metabolikus szindróma egyik összetevőjévé vált; majd pedig kiderült, hogy a centrális elhízás inzulinrezisztenciája a szindróma egyéb összetevőinek kialakulásában is oki szerepet játszik. A későbbiekben mélyreható szakmai vita eredményeként a szakmai közvéle-

ménynek el kellett fogadnia, hogy a metabolikus szindróma nem igazi szindróma, hanem a centrális elhízás inzulinrezisztenciája széles körű következményeinek együttese. Ekkorra már, a gyakorlatiasabb diagnosztikus kritériumrendszereknek köszönhetően, kiterjedt vizsgálatok tárták fel a metabolikus szindróma részét képező legfontosabb kardiometabolikus rizikótényezőket. Majd pedig a globális kardiometabolikus kockázat szemléletének megjelenésével az inzulinrezisztencia következményeinek szélesebb körű vizsgálata is lehetővé vált. A metabolikus szindróma gyermekkori diagnosztikus kritériumrendszerei a felnőttekre vonatkozó kritériumok adaptálásával születtek. Az ezek alkalmazásával végzett populációs vizsgálatok változatos

eredményekkel jártak. Ezt követően merült fel, hogy a páciensek komplex, többszintű vizsgálata útján a rizikótényezőknek és azok társulásának felismerésével megállapítható az egyéni rizikóstatusz, ami alapján egyénre adaptált holisztikus szemléletű kezelésgondozás indítható. Másrészt megfogalmazódott, hogy a gyakorlatban a hangsúlyt a kardiometabolikus rizikótényezőkre kell helyezni, amelyek együttesen az elhízással rizikócsoporthoz képeznek. Ezek szűrése lehetőséget adhat arra, hogy befolyásolásukkal számottevő rizikócsökkentést érjünk el. A történet folytatódik, de ebben már a centrális elhízás inzulinrezisztenciája következményeinek bővülő körét és nem a metabolikus szindrómát tekintjük főszereplőnek.

IRODALOM

- Reaven GM. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 1595–1607.
- World Health Organisation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation.* Geneva: 1999.
- Magyar Diabetes Társaság Metabolikus Munkacsoportja: A metabolikus szindróma definíciója, diagnosztikai kritériumrendszere és szűrése. *Orv Hetilap* 2002; 143: 785–788.
- 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.
- International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes: The metabolic syndrome: a new world wide 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; International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
- Després JP, Lamieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881–887.
- Egészségügyi Minisztérium: 67/2005 (XII.27.) EüM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló vizsgálatokról és a vizsgálatok igazolásáról, szülő 51/1997. (XII.18.) NM rendelet módosításáról. *Egészségügyi Közlöny* 2006; 16: 430–433.
- A VII. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Ajánlásai. *Metabolizmus* 2018; 15(1): 64–66.
- Khan R, Buse J, Ferrani E, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and European Association for Study of diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1684–1699.
- Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1237–1247.
- Grundy MS. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care* 2006; 29: 1689–1896.
- Johnson LW, Weinstock RS. The metabolic syndrome: Concept and Controversy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1615–1620.
- Nádas J, Jermendy Gy. A metabolikus szindrómától a kardiometabolikus kockázat fogalmáig. *Orv Hetilap* 2009; 31: 591–600.
- Hidvégi T. A kardiometabolikus kockázat a háziorvosi gyakorlatban. *2010; 10: 7–8.*
- Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, et al. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from American Diabetes Association and American Heart Association. *Circulation* 2006; 113: 2943–46.
- Brunzel JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patient with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289–304.
- Jermendy Gy, Barkai L, Halmos T, et al. A metabolikus szindróma klinikai jelentősége 2011-ben. *Orvosi Hetilap* 2011; 152: 1450–58.
- Ilyés I, Jancsó Z, Simay A. A cardiovascularis prevenció irányai és aktuális kérdései a háziorvoslásban. *Orvosi Hetilap* 2013; 153 (39): 1536–1546.
- Ilyés I. Kardiiovaszkuláris prevenció és gondozás a háziorvoslásban. Második kiadás. Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press; 2017. p. 15–18.
- Cook S, Wietzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821–827.
- Zimmer P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369: 2059–2061.
- Fernandez JR, Redden DT, Pietrabelli A, et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439–444.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on The Diagnosis, Evaluation and treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 575–576.
- Ahrens W, Moreno LA, Márild S, et al. Metabolic syndrome in young children: definition and results of the IDEFICS study. *Internat J of Obesity* 2014; 38(Suppl2): S4–S14.
- Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, et al. Metabolic risk factor estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obesity* 2007; 31: 591–600.
- Bokor S, Frelut MR, Vania A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes* 2008; 3: 3–8.
- Magge SM, Goodman E, Armstrong SC, AAP, Committee on Nutrition, Section on Endocrinology, Section on Obesity: The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics* 2017; 140(2): e20171603.
- Ilyés I. Gyermekkori elhízás és következményei: In: Ilyés I: A gyermekendokrinológia gyakorlati kérdései. Debrecen: Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press; 2016. p. 169–208.
- American Academy of Pediatrics: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics* 2011; 128(Suppl 5): S213–S256.