

Metabolický syndrom

M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Metabolický syndrom (MS) se stal zejména ve vyspělých zemích jedním z hlavních zdravotních problémů. Je to dáno jeho narůstajícím zastoupením v populaci v souvislosti s nevhodnou životosprávou (stres, přejídání, nedostatek pohybu, kouření) a současně prokázaným výrazně negativním vztahem k rozvoji aterosklerózy, a tedy ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě a morbiditě. Jsou však známy způsoby účinné prevence vzniku MS a také cesty k léčbě a prevenci následků MS. Předpokladem je ovšem včasná diagnostika MS, která by se měla stát součástí běžné klinické praxe interního i praktického lékaře.

Klíčová slova: metabolický syndrom – obezita – diabetes mellitus – hypertenzní choroba – dyslipidemie

Metabolic syndrome

Summary: Metabolic syndrome (MS) has become one of the topical health issues in developed countries. This arises from its increasing prevalence in the population linked to poor lifestyles (stress, overeating, lack of physical activity, smoking) and from its proven significantly negative association with the development of atherosclerosis and thus increased cardiovascular mortality and morbidity. Nevertheless, the approaches to effective MS prevention are known as are the ways of treating and preventing MS sequelae. Prerequisite, however, is an early diagnosis of MS that should become integral to common clinical practice of internal as well as general medicine practitioners.

Key words: metabolic syndrome – obesity – diabetes mellitus – hypertension – dyslipidemia

Úvod

Za posledních 100 let postupně přibývá poznatků o hlavních rizikových faktorech (RF) kardiovaskulárního rizika a jejich následcích. Riziko spojené se zvýšeným krevním tlakem bylo potvrzeno v prospektivních epidemiologických studiích v 50. letech minulého století. Později byly zjištěny a prokázány další rizikové faktory, jako je kouření a lipidové poruchy, zejména zvýšená hladina cholesterolu. Každý z těchto RF postihuje výrazněji různé oblasti krevního oběhu. Kouření souvisí zvláště s periferní aterosklerózou a ischemickou chorobou srdeční, vysoký krevní tlak především s výskytem cévních mozkových příhod a zvýšený cholesterol s ischemickou chorobou srdeční. Prospektivní studie, jako byla Framinghamská, ukázaly vliv kombinace rizikových faktorů. Léčebné možnosti v ovlivnění vysokého krevního tlaku a lipidových poruch daly vznik rozdělení na reverzibilní (krevní tlak, lipidemie, kouření) a ireverzibilní (věk, pohlaví, rasa) RF. Léčba především vysokého krevního tlaku a dyslipidemie vede jak k účinnému ovlivnění RF, tak ke zlepšení stavu kardiovasku-

lárního systému. Dále se prokázalo, že také jiná chronická onemocnění, nezávislá na RF, jsou spojena se značným nárůstem rizika nežádoucích kardiovaskulárních projevů. Onemocnění ledvin 3–4krát zvyšuje riziko onemocnění srdce a vznik mozkové příhody. Snad nejvýznamnějším zjištěním posledních let bylo, že diabetes 1. a 2. typu bez ohledu na přítomnost obezity rovněž 2–4krát zvyšuje výskyt nežádoucích KV projevů. Spolu se stárnutím světové populace a s narůstajícím výskytem obezity a dalších složek, které definují metabolický syndrom, pozorujeme jeho vliv na kardiovaskulární choroby, ale především nově na možný léčebný cíl.

Metabolický syndrom (MS) je definován jako cluster rizikových faktorů, které se vyskytují současně častěji, než by vyplývalo z jejich náhodného výskytu. Celkové kardiovaskulární riziko provázející MS je vyšší, než by odpovídalo součtu rizik jeho jednotlivých složek.

Definice

Syndrom byl definován profesorem Geraldem Reavenem v roce 1988 jako společný výskyt šesti jevů takto [1]:

1. inzulinorezistence (vyjádřena zejména ve svalích)
2. porucha glukózové tolerance, resp. diabetes
3. hyperinzulinismus
4. zvýšené lipoproteiny o velmi nízké hustotě (VLDL)
5. snížený HDL-cholesterol
6. hypertenze esenciální

Od té doby je s tímto pojmem známo mnoho souvisejících jevů, které postihují glykoregulaci, krevní oběh, endokrinní systém, koagulaci a souvisí nejen s aterosklerózou a hormonálními odchylkami, ale dokonce i se vznikem nádorových onemocnění.

Existuje celá řada definic metabolického syndromu.

Komise odborníků Světové zdravotnické organizace (WHO) pro diagnostiku a klasifikaci diabetu navrhla v roce 1999 jako definici přítomnost inzulinové rezistence nebo porušené tolerance glukózy spolu s nejméně 2 z následujících příznaků: zvýšený tlak krve, zvýšená triglyceridemie, nízká hladina HDL-cholesterolu, abdominální obezita a mikroalbuminurie [2].

Tab. 1. Definice metabolického syndromu podle ATP III – 2001.

Pacient by měl splnit alespoň 3 z následujících 5 kritérií:

- obvod pasu u žen > 88 cm, u mužů > 102 cm
- krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg
- glykemie nad 6,1 mmol/l
- triglyceridy nad 1,7 mmol
- HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žen a pod 1,0 mmol/l u mužů

Evropská skupina pro studium inzulinové rezistence (EGIR) navrhla další možnou definici pro velmi příbuzný syndrom inzulinové rezistence, která se na rozdíl od předešlé vztahuje na nediabetickou populaci [3]. Pro definici je nutná přítomnost hyperinzulinemie plus nejméně dvou z následujících poruch: hyperglykemie, hypertenze, dyslipidemie, abdominální obezita. V roce 2001 uveřejnila skupina odborníků novou definici metabolického syndromu, která byla součástí amerického Národního cholesterolového programu pro dospělé (National Cholesterol Education Program – NCEP) a je známá pod označením ATP III (Adult Treatment Panel III) [4] (tab. 1). Definice MS vyžaduje přítomnost minimálně 3 z následujících kritérií: abdominální obezita, zvýšená koncentrace triglyceridů, snížená koncentrace HDL-cholesterolu, krevní tlak $\geq 130/85$ mm Hg nebo užívání antihypertenziv a glykemie nalačno $\geq 6,1$ mmol/l. Tato definice byla v roce 2005 mírně revidována, mezní hodnota pro glykemie nalačno byla snížena na $\geq 5,6$ mmol/l (v souladu s doporučeními American Diabetes Association).

Definice Mezinárodní federace pro diabetes (International Diabetes Federation – IDF) vyžaduje přítomnost centrální obezity, která je pro různé populace definována různě a dále přítomnost minimálně 2 z následujících 4 faktorů: zvýšené hodnoty triglyceridů nebo specifická léčba této lipidové abnormality, snížená hodnota HDL-cholesterolu nebo specifická léčba této abnormality, TK $\geq 130/85$ mm Hg nebo

léčba již dříve diagnostikované hypertenze, zvýšené hodnoty glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo již dříve diagnostikovaný diabetes 2. typu.

Přesná definice MS je stále nejednotná a shody nebylo dosaženo ani ohledně jednoho společného patogenetického mechanismu. Nicméně nezávislé prognostické využití tohoto syndromu má stále svůj praktický klinický význam.

Z patogenetického hlediska existuje dnes několik teorií o hlavním patogenetickém faktoru MS:

1. **teorie inzulinorezistence** – je nejstarší a bývala nejvýznamnější, což vedlo dokonce k používání pojmu syndrom inzulinové rezistence; jistě dnes nemá každý pacient s MS inzulinorezistenci
2. **zvýšená aktivita sympatického nervového systému**
3. **teorie systémového zánětu**, který poškozuje řadu orgánů od stěny cévně přes β -buňky až k steatotickým játrům
4. **teorie adipokininů**, resp. ovlivnění organismu produkty tukové tkáně
5. **orgánová obezita** (epikardiální tuk a další)
6. **fetální malnutrice**

Teorie systémového zánětu a teorie adipokininů jsou úzce propojeny. Tuková tkáň začne být patogenní ve chvíli, kdy v ní začne probíhat zánět. Dochází k infiltraci makrofágů a k vzájemnému ovlivnění adipocytů a makrofágů. Selhává energetika tukových buněk a mění se formy uložení a uvolňování tuku. Nejvíce patogenní je pak tuková tkáň abdominálně (viscerálně) uložená. Zároveň však platí, že lokálně může tuková buňka působit na jakýkoli orgán a měnit funkci orgánů a tkání [5].

Prevalence metabolického syndromu

V prevalenci MS jsou velké rozdíly. Zvyšuje se s věkem [6]. V náhodně vybraném populačním vzorku obyvatel 9 okresů České republiky v letech 2000–2001 nalezla prof. Cífková metabolický syndrom (podle definice ATP III z roku

1999) u 32% mužů a 24,4% žen ve věku 25–64 let [7]. Prevalence u diabetiků je ještě vyšší a pohybuje se mezi 80 a 90% [8]. Prevalence MS u hypertoniků je vyšší než v obecné populaci a nachází se asi u 1/3 pacientů [9]. Vyšší prevalence MS byla také popsána u osob se špatně léčenou hypertenzí ve srovnání s jedinci s dobře kontrolovaným tlakem [10].

Metabolický syndrom a poškození cílových orgánů

V některých studiích z poslední doby byla u hypertoniků s MS popsána zvýšená prevalence hypertrofie levé komory (HLK), častější výskyt diastolické dysfunkce, subklinických známek aterosklerózy v oblasti karotických tepen, snížená distenzibilita aorty, hypertenzní retinopatie a mikroalbuminurie.

V posledních letech se objevila řada prací u dobře vymezených skupin populace, u nichž byla popsána kardiovaskulární morbidita a mortalita a zjištěna jejich souvislost se složkami metabolického syndromu. Patří sem studie Finnish Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study u mužů [11] a druhá National Health And Nutrition Examination Study (NHANES II) provedená v USA u mužů i u žen [12]. Ve finské studii byli vyloučeni jedinci s prodělanou kardiovaskulární chorobou, rakovinou a diabetem. Byly použity 4 definice metabolického syndromu. V této populaci se prevalence metabolického syndromu pohybovala od 8,8 do 14,3%. U osob se složkami MS došlo k signifikantnímu zvýšení mortality na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) i na kardiovaskulární onemocnění (KVO). K nejvyššímu zvýšení rizika došlo u mortality na ICHS (3–4,3násobně) i po úpravě na tradiční rizikové faktory. Definice WHO tyto výsledky potvrdila a zjistila také signifikantní (2násobné) zvýšení mortality ze všech příčin u MS. To bylo možné přičíst z největší části zvýšení rizika ICHS. Podobné výsledky uvádí i větší studie NHANES II, která proběhla u více než 6 000 osob. MS diagnostikovaný podle kritérií ATP III byl spojen s 2násobným zvýšením rizika ICHS

u osob s metabolickým syndromem a se 4,2násobným zvýšením rizika u jedinců, kteří měli koronární postižení již dříve. Kardiovaskulární mortalita i morbidita ze všech příčin byla významně vyšší, ne však o tolik jako mortalita na ICHS, a to jak u pacientů s MS s již existující kardiovaskulární chorobou, tak bez této choroby. Tato studie opět potvrdila, že i osoby s metabolickým syndromem bez diabetu mají vyšší mortalitu na ICHS a KVO. Kromě toho studie NHANES II ukázala, že i samotná jedna nebo dvě složky MS mohou významně zhoršit kardiovaskulární postižení. Tyto prospektivní studie potvrdily, že kromě významného vlivu MS (bez ohledu na definici) na kardiovaskulární riziko mají na celkové riziko signifikantní vliv i jednotlivé složky syndromu. Význam MS a jeho složek pro stanovení kardiovaskulárního rizika se rychle rozvíjí. V posledním období se objevily práce, které ukazují, že kromě známých složek MS je dalším nezávislým prediktorem rizika ICHS a rozvoje nově vzniklého diabetu hladina C-reaktivního proteinu (CRP) [13]. Studie West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) potvrdila prediktivní význam metabolického syndromu z hlediska kardiovaskulárních projevů, ale jako další nezávislý prediktivní faktor označila CRP index zánětu nebo aktivace zánětlivých pochodů.

Zvýšené riziko spojené s MS bez ohledu na použitou definici je ještě zvýšeno v případě průvodního kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění, popř. prodělaných kardiovaskulárních příhod. S vysokou prevalencí MS se setkáváme u neselektované populace pacientů hospitalizovaných z důvodu akutního infarktu myokardu (30%) [14]. Tato kombinace je spojena s horšími výsledky nemocniční péče a s vyšším rizikem rozvoje závažného srdečního selhání po IM. Dnes není pochyb, že složky MS, ať už v kombinaci se známým diabetem, či bez jeho přítomnosti, souvisí s horšími kardiovaskulárními projevy a že podle dosavadních výsledků je úprava reverzibilních složek MS, kam patří tě-

lesná hmotnost, hladina cholesterolu a krevní tlak, spojena s lepší prognózou.

Přibývá důkazů, že MS (a jeho složky) hrají kvantitativní a kvalitativní úlohu ve zvyšování KV rizika hodnoceného podle kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod a mortality. Zajímavá a klinicky významná by byla informace, zda zvýšené riziko spojené s MS a jeho vlivem na kardiovaskulární projevy je možné zachytit v časném stadiu, kdy urychluje nebo zvyšuje výskyt či závažnost poškození cílových orgánů, jako jsou srdce, ledviny, mozek a cévy. Poškození cílových orgánů je považováno za významný střednědobý nebo sekundární projev, který svědčí pro časné stadium nebo pro subklinicky probíhající KV onemocnění bez přítomnosti zjevných projevů a příznaků. Některé z těchto následků MS lze sledovat pomocí echokardiografického vyšetření struktury a funkce levé komory srdeční, ultrazvukového vyšetření karotid ke stanovení tloušťky intimy a média nebo přítomnosti aterosklerotických plátů a několika neinvazivních metod hodnotících funkce cévního endotelu.

Jako časný ukazatel renálního postižení se obvykle využívá mikroalbuminurie. Mikroalbuminurie byla pochoptitelně použita v několika definicích jako složka MS, a tak je její využití jako diagnostického kritéria a ukazatele progresu choroby omezené. Pokud se týká dalších ukazatelů, máme důkazy, že alespoň některé z nich mohou u pacientů s MS častěji zaznamenat poruchu v porovnání s jedinci bez tohoto syndromu. Nedávná italská studie u 447 mladých (46 ± 12 let) neléčených osob s mírnou esenciální hypertenzí ukázala, že 30% z nich mělo složky MS podle kritérií ATP III. V této studii byly zjištěny jen malé rozdíly v hodnotách klinicky měřeného krevního tlaku mezi osobami s MS a bez něj. Autoři ale našli rozdíly při echokardiografickém vyšetření hypertrofie levé komory a její koncentrické remodelace. Tyto poruchy byly častější ve skupině s metabolickým syndromem. Jiné studie uvádějí změny tloušťky intimy a média a. carotis, které souvisejí s vý-

skytem složek MS. Není překvapující, že ve skupině s MS byl vyšší výskyt mikroalbuminurie. Tato zjištění jsou v souladu s dlouhodobým vlivem MS a jeho složek na cílové orgány, přičemž KV riziko a důsledky jsou závislé na době i intenzitě jeho působení. Potřebujeme další studie o prevalenci MS a poškození cílových orgánů u populace bez hypertenze (lépe neselektované). Pokud se potvrdí souvislost s rizikem a potenciálním vaskulárním postižením, bude to pádný důvod k zavedení různých časných terapeutických zásahů, přestože samostatné metabolické složky přispívají k celkovému riziku jen mírně.

Souvislost s MS je také sledována v mnoha pracích týkajících se nádorových onemocnění, psoriázy, Alzheimerovy choroby, depresí [15], syndromu polycystických ovaríí a dalších [16,17].

Léčebné ovlivnění metabolického syndromu a zvýšeného KV rizika

Faktory zevního prostředí, které podporují složky MS a zvyšují jeho prevalenci, jako je strava a fyzická aktivita, představují jednoznačné terapeutické cíle dosažitelné úpravou jídelníčku a programy fyzické aktivity [18–20]. Existují však i další patofyziologické mechanismy a cesty, které podporují rozvoj syndromu a představují další možnosti léčby a zlepšení rizikového profilu.

Patří sem ovlivnění systému renin-angiotenzin, sympatického nervového systému, utilizace glukózy, uvolňování inzulinu a inzulinové senzitivity.

Přibývá důkazů, že blokáda systému renin-angiotenzin pomocí ACE inhibitorů nebo blokátorů angiotenzinových receptorů (AT_1) snižuje prevalenci MS a rozvoj nově vzniklého diabetu. Výskyt nově vzniklého diabetu se v prospektivních klinických studiích snižoval trvale o 25–30% [21]. Tento účinek nemají blokátory kalciových kanálů, které se z hlediska nově vzniklého diabetu jeví jako neutrální [22], ani beta-blokátory a diuretika, které zřejmě riziko diabetu a nežádoucích metabolických účinků značně zvyšují. Přestože mechanismus, jakým angiotenzin II působí

a jakým funguje blokáda jeho systému, není dosud jasný, výsledky studií s ACE a AT₁ jsou jednoznačně pozitivní. Při obezitě a hypertenzi se objevuje aktivace sympatického nervového systému (SNS). Nadměrná aktivita SNS může u MS zhoršovat nežádoucí metabolický a hemodynamický profil. Léky snižující aktivitu centrálního sympatiku (clonidin a léky působící na centrální imidazolinové receptory) mají dobře doložené příznivé účinky na metabolismus glukózy a lipidů u lidí a mohou mít svůj význam v prevenci KV chorob u MS.

Konečně, antidiabetika, jako je metformin, glitazony, mohou díky lepší kontrole glykemie, snížení tělesné hmotnosti a jiným mechanismům představovat další preventivní terapeutické přístupy.

Závěr

Klinické a biochemické parametry metabolického syndromu jsou běžné v populaci celého světa. I přes pokračující diskuzi o přesnou definici tohoto syndromu se použití všech definic shoduje v tom, že jeho výskyt u mužů i u žen všech věkových skupin stále stoupá. MS je spojen se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod, včetně příhod smrtících. Zvýšené riziko je zřejmě nezávislé na klasických rizikových faktorech a přičítá se k jejich riziku. Zdá se ale také, že jednotlivé složky MS ovlivňují KV riziko, i když nejsou splněna všechna kritéria pro přítomnost syndromu. Riziko KV postižení u MS se dále zvyšuje s věkem a po prodělané kardiovaskulární chorobě. Nežádoucí vliv ukazatelů časněho poškození cílových orgánů (srdce, cévy, ledviny) je zřejmě MS a jeho složkami ještě umocněn. Prvořadým terapeutickým postupem je úprava životního stylu (změna stravy a fyzické aktivity), ovšem u řady pacientů jsou indikovány i další terapeutické postupy, zahrnující farmakologické ovlivnění hodnot krevního tlaku, dyslipidemie a tolerance glukózy.

Literatura

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classifications 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.
3. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442–443.
4. Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
5. Svačina Š a kol. Metabolický syndrom. 3. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Triton 2006.
6. Muntner P, He J, Chen J et al. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Ann Epidemiol* 2004; 14: 686–695.
7. Cífková R, Škodová Z, Lánská V et al. Trends in blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2000/01. *J Hypertens* 2004; 22: 1479–1485.
8. Alexander CM, Landsman PB, Teutssch SM et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP): NCEP – defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
9. Mancia G, Parati G, Borghi C et al. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24: 837–843.
10. Bøg-Hansen E, Lindblad U, Gullberg B et al. Metabolic disorders associated with uncontrolled hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 379–387.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
12. Malik S, Wong ND, Franklin SS et al. The impact of the metabolic syndrome and diabetes on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245–1250.
13. Malik S, Wong ND, Franklin S et al. Cardiovascular disease in U.S. persons with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes Care* 2005; 28: 690–693.
14. Zeller M, Steg PG, Ravis J et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1192–1198.
15. Petřlová B, Rosolová H, Hess Z et al. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 161–165.
16. Němec P, Goldbergová-Pávková M, Gatterová J et al. Asociace promotorového polymorfismu – 1082 G/A v genu pro interleukin-10 s produkcí autoprotilátek u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2008; 16: 104–109.
17. Nemec P, Pavkova-Goldbergova M, Stouračova M et al. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter is associated with severity of rheumatoid arthritis in the Czech population. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 59–65.
18. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551–556.
19. Svačinová H, Nováková M, Placheta Z et al. Benefit of combined cardiac rehabilitation on exercise capacity and cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med* 2008; 215: 103–111.
20. Svačinová H. Pohybová léčba u pacientů s metabolickým syndromem. *Vnitř Lék* 2007; 53: 540–544.
21. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
22. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
www.fnusa.cz
e-mail: miroslav.soucek@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 16. 4. 2009