

Metabolický syndrom, predikce a prevence

MUDr. Šárka Svobodová, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.²

¹III. interní klinika VFN Praha a 1. LF UK Praha

²Imunoanalytická laboratoř FN Plzeň a LF Plzeň, UK Praha

Metabolický syndrom je významným rizikovým faktorem pro akceleraci aterosklerózy, diabetu mellitu, kardiovaskulárních a nádorových onemocnění. Toto riziko detekujeme pomocí jednotlivých složek metabolického syndromu. V primární prevenci těchto onemocnění bychom měli určovat rizika nejenom podle klasických rizikových faktorů (věk, pohlaví, systolický krevní tlak, hladina celkového cholesterolu a kouření), ale také podle řady nových metabolických biomarkerů. Nové trendy personalizované medicíny se v léčbě metabolického syndromu opírají zatím jen o klinické faktory. Detekce rizikových genů ani metabolických faktorů se zatím nevyužívá.

Klíčová slova: metabolický syndrom, predikce, prevence, kardiovaskulární riziko, biomarkery.

Metabolic syndrome, its prediction and prevention

Metabolic syndrome has been associated with significantly higher risks for accelerated atherosclerosis, Type 2 diabetes mellitus, cardiovascular and cancer diseases. These risks can be detected using individual parameters of metabolic syndrome. For primary prevention risk should not be estimated based only on the traditional risk factors (age, sex, systolic blood pressure, total cholesterol serum level and smoking), but also using new metabolic biomarkers. New trends of personalized medicine are currently based only on the clinical factors. Neither risk genes detection nor metabolic factors assessment has been currently used.

Key words: metabolic syndrome, prediction, prevention, cardiovascular risk, biomarkers.

Interní Med. 2012; 14(11): 412–414

Metabolický syndrom (MS) je soubor typických rizikových faktorů, které se často vyskytují společně, vznikají na podkladě inzulínové rezistence a souvisí s významně vyšším rizikem výskytu kardiovaskulárních onemocnění, diabetu mellitu, některých nádorových onemocnění a dalších onemocnění. Tento syndrom se dnes řadí mezi rizikové stavy, které jsou nejčastější příčinou úmrtí v naší populaci.

Definovat **metabolický syndrom** není jednoduché, protože se nejedná o nemoc, ale soubor mnoha symptomů. Ke vzniku syndromu pak vedou různé cesty, a proto jsou projevy metabolického syndromu velice různorodé. Společný výskyt cukrovky, obezity a hypertenze je znám již dávno. Dokonce již ve starověku byly popsány formy diabetu vázané na obezitu. Dávno je známo, že diabetik trpí častěji hypertenzí. Již v roce 1923 Kylin poprvé publikoval názor o častém společném výskytu rizikových faktorů, které predisponují k ischemické chorobě a k diabetu mellitu (1). Až za dalších 25 let rozvinul tuto myšlenku Vague, který přidal k těmto rizikovým faktorům centrální (abdominální) obezitu (2). Od té doby se neustále rozšiřoval seznam možných rizikových faktorů. Nově popsané faktory však nebyly popisovány ve vzájemných souvislostech. Základ dnešní definice metabolického syndromu položil až v roce 1988 Reaven, když popsal některé vazby mezi jednotlivými faktory (inzulínová rezistence, porucha tolerance glukózy, hyperinzulinemie,

zvýšení hladin triacylglycerolů a volných mastných kyselin, snížení hladin HDL-cholesterolu a hypertenze). Prokázal vztah mezi inzulínovou rezistencí, intolerancí glukózy a hyperinzulinemií ke zvýšeným hladinám VLDL triacylglycerolů, sníženému HDL-cholesterolu a arteriální hypertenzi. Od této doby se postupně stal tento syndrom všeobecně akceptovaným, i když byly publikovány jak práce podporující tuto hypotézu, tak i práce, které ji vyvracely (3). Kaplan v 80. letech popisuje „smrtící kvarteto“, které je hlavní příčinou úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v současné době (4). I přesto, že byla tato problematika předmětem intenzivního výzkumu, chyběla dlouho jednotná definice. Tu přijala Světová zdravotnická organizace až v roce 1999 s cílem poskytnout jednotnou definici, která by byla použitelná pro výzkum i klinickou rutinní praxi (5). V následných letech byly průběžně navrhovány další definice, které se v podstatě shodovaly v základních podmínkách – tedy přítomnost poruchy glukózového metabolismu, arteriální hypertenze, dyslipidémie a obezity. V klinické praxi se nejvíce uplatnily definice metabolického syndromu podle NCEP ATP III z roku

2011 (National Program Expert Panel and Adult Treatment Panel III) a definice IDF (International Diabetes Federation) z roku 2005, kde byla obezita považována za základní parametr. V roce 2009 byla odsouhlasena na základě prohlášení významných mezinárodních společností (IDF a AHA) nová definice s cílem sjednotit doposud používaná kritéria. Tato definice se v současné době opírá o současný výskyt alespoň tří z pěti rizikových faktorů, jak je uvedeno v tabulce 1. (6). Abdominální obezita je pouze jedním z faktorů, nikoliv základní podmínkou.

Obezita (jakožto jeden z nejčastějších parametrů metabolického syndromu) vzniká vlivem pozitivní energetické bilance především u jedinců s genetickou predispozicí. Dnes víme, že obezita je většinou **polygenně podmíněná nemoc** (7). V současné době je známo přes 600 kandidátních genů, které se uplatňují v patogenezi obezity, přičemž podíl genů na vzniku a rozvoji se udává mezi 40–70 %. I když je toto číslo poměrně vysoké, nelze přičítat nárůst prevalence obezity pouze dědičným vlohám, které se nemohly během posledních 20 let nijak významně změnit. Klinické studie potvr-

Tabulka 1. Harmonizovaná definice metabolického syndromu z roku 2009

Obvod pasu	> 102 cm (muži)	> 88 cm (ženy)
Triglyceridy (nebo specifická léčba)	> 1,7 mmol/l	
HDL-cholesterol (nebo specifická léčba)	< 1,0 mmol/l (muži)	< 1,3 mmol/l (ženy)
Krevní tlak (nebo specifická léčba)	> 130/> 85	
Glykémie na lačno (nebo diabetes mellitus)	> 5,6 mmol/l	

dily význam interakce genu a prostředí jak při vzniku a rozvoji metabolického syndromu, tak i v úspěšnosti redukčních režimů. V ambulantních proto pátráme po dalších faktorech, o kterých je jednoznačně prokázáno, že jsou rizikovými pro vznik metabolického syndromu.

Epidemiologie

V literatuře není o prevalenci metabolického syndromu mnoho údajů. Z provedených studií, které používaly kritéria NCEP ATP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) se pohybuje výskyt v průměru 24 % u severoamerické populace, přičemž prevalence stoupá s věkem (7 % u 20letých osob a 40 % u osob starších 60 let (8).

V naší populaci ve věku 24–65 let byla zjištěna prevalence 32 % u mužů a 24 % u žen. (Cífková R. – 2003)

Daleko podrobnější jsou epidemiologická data o výskytu obezity. Poslední byla zveřejněna v březnu 2010 v Londýně. Tato čísla jsou alarmující a prokazují signifikantní vzestup během posledních několika desetiletí (9, 10, 11, 12).

Přítomnost metabolického syndromu znamená na jedné straně riziko pro rozvoj předčasné a akcelerované aterosklerózy a následně kardiovaskulárních nemocí vzniklých na jejím podkladě a na straně druhé riziko pro vznik diabetu mellitu 2. typu a některých nádorů. Metabolický syndrom se tedy řadí mezi rizika pro rozvoj nemocí, které jsou nejčastějšími příčinami úmrtí v naší populaci.

Inzulínová rezistence znamená sníženou citlivost receptorů periferních tkání zpracovávat glukózu prostřednictvím inzulínu. Tím dochází k poruše metabolismu glukózy. Organizmus kompenzuje tuto poruchu nadměrnou produkcí inzulínu, aby co nejdéle zachoval glukózovou homeostázu, ale hyperinzulinemie má v organizmu celou řadu vedlejších následků: zvyšuje krevní tlak, vede k dyslipoproteinemii, stimuluje sympatický nervový systém, atd. Inzulínovou rezistenci lze změřit pomocí klempových metodik, inzulínovým supresním testem nebo pomocí jiných modelů. Jsou to však metody příliš složité a časově náročné na to, abychom je mohli používat v běžné klinické praxi. Z těchto důvodů se hledaly rizikové faktory a markery, které by byly v dlouhodobé a opakované asociaci s inzulínovou rezistencí a které lze použít v běžné praxi ke stanovení přítomnosti metabolického syndromu.

Vyhledávání metabolického syndromu má největší význam pro primární prevenci kardiovaskulárních nemocí. Pokud jedinec s metabolickým syndromem nezmění radikálně svůj životní

styl, dospěje většinou k diagnóze diabetu 2. typu a jeho kardiovaskulární riziko se tím ještě zvýší. Diabetici umírají 3–4krát častěji na ischemickou chorobu srdeční a 3krát častěji na cévní mozkové příhody než osoby bez diabetu.

Příčiny vzniku a rozvoje metabolického syndromu

Vznik a rozvoj metabolického syndromu je jednoznačně multifaktoriální. Jednu z příčin vzniku je hypotéza tzv. úsporného či **šetrného genotypu** („thrifty“) (13). Bylo prokázáno, že úsporné geny, které se postupně evolučně selektovaly, se uplatnily v období nedostatku energetického příjmu. Díky tomuto genotypu mohla významná část populace přežít hladomory i světové války. Základním projevem tohoto genotypu je přítomnost vysoké efektivity ukládání energie z dodané potravy. Tato výhoda má však na současnou populaci, kdy žádné hladomory nehrozí a většina jedinců má pravidelně mnohem vyšší energetický příjem, neblahý dopad na zdravotní stav v podobě enormního nárůstu incidence metabolického syndromu se všemi jeho negativními důsledky. Alarmující je především výrazný nárůst jeho výskytu dokonce i v dětském věku (14).

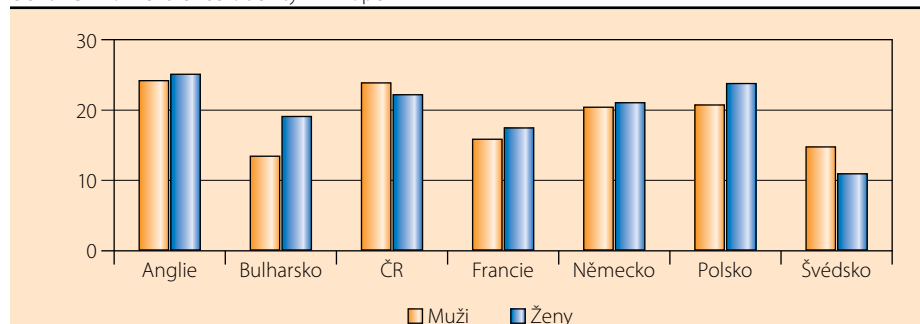
Predikce metabolického syndromu

Pro predikci vzniku a rozvoje metabolického syndromu a jeho následných komplikací se v poslední době stále více hledají biomarkery. Stanovení inzulínové rezistence je záležitostí složitou. Je nutné je provádět ve výzkumných projektech, ale nelze provádět v rutinní praxi. V následující tabulce jsou uvedeny biomarkery, které jsou nejčastěji diskutovány jako parametry umožňující časnou predikci metabolického syndromu. Mezi ně především patří hyperinzulinemie a zvýšená hladina C-peptidu. Oba markery jsou však prediktory komplikací hyperinzulinemie především kardiovaskulárních koronárních příhod a kolorektálního karcinomu. C-peptid pak především společně s dalšími markery, jako jsou adipokininy, souvisí se vznikem a rozvojem diabetu. Vzhledem k tomu, že se jedná o multifaktoriální etiologii metabolického syndromu, je i prediktivních biomarkerů celá řada – jak plyne z tabulky 2.

Prevence metabolického syndromu

Otázku, zdali má prevence metabolického syndromu pro pacienta smysl, si pokládáme v rutinní ambulantní praxi velmi často. Vývoj jedince probíhá v interakci s jeho genetickými základy.

Obrázek 1. Prevalence obezity v Evropě



International Association for the Study of Obesity, Londýn, 3. 3. 2010

Tabulka 2. Parametry uváděné v literatuře jako prediktivní faktory metabolického syndromu či jeho komplikací

Parametr	Metabolický syndrom	Kardiovaskulární onemocnění	Polycystická ovária	Literatura
Inzulín	+			(15, 16, 17, 18)
C-peptid	+			(17, 19–23)
Kortizol				(23)
Hypofyzární hormony				(23)
CRP	+			(15, 25, 26, 27)
Adiponektin	-	-		(3, 15, 25, 26, 28)
Leptin	+	+		(29, 30)
Resistin	+			(25)
ALT	+			(16, 31)
Paraoxonase-1				(32)
Chemerin		+		(33, 34)
Kyselina močová	+	+		(15, 35, 36, 37)
Lipocalin-2			+	(38)

Proto se setkáváme se lidmi, kteří žijí velmi nezdavým životním stylem, u kterých se komplikace nevyskytnou. Na druhou stranu jsou tu ti, kteří s obezitou a metabolickými důsledky bojují celý život. Metabolický syndrom je typickým příkladem, kdy základním předpokladem primární a sekundární prevence je zásadní změna životního stylu. V každém věku si pak jedinec musí položit svůj další osud na pomyslnou misku vah a posoudit, jak velké úsilí musí vynaložit ke změně životního stylu a jestli mu to za to stojí. Teoreticky můžeme na mnoha klinických studiích prokázat, že jakákoliv intervence na jednotlivé složky metabolického syndromu má pozitivní dopad na celkovou morbiditu i mortalitu. V praxi není reálné všechny pacienty přesvědčit. Pro snazší přesvědčování i možnost objektivizace rizika vzniku metabolického syndromu a jeho komplikací je úspěchem, že existují biomarkery, které k tomuto účelu vyhovují. Je však třeba si uvědomit, že jsme na počátku jejich praktického využití. V budoucnosti bude nepochybně spektrum markerů optimálnější a hlavně bude patřit k běžným prostředkům rutinní praxe. Konečných efektem predikce metabolického syndromu bude nejen optimalizace kvality života, ale především zvrácení nepříznivého trendu vývoje a tím snížení nemocnosti, ale především celkové úmrtnosti.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň a projektem OP VK CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

Literatura

- Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykaemie-Hyperurikämie-Syndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizin 1923; 44: 105–127.
- Vague P. Sexual Differentiation. A Factor affecting the forms of Obesity. Presse Med 1947; 30: 339–340.
- Reaven GM. 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 Jul; 149(7): 1514–1520.
- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.
- Alberti KGMM, 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.
- Rankinen T, et al. The human obesity gene map. The 2005 update. Obesity 2006; 14: 529–644.
- Ford ES et al. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: Finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356–359.
- Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Topbas M, Hosver I, Ersoz HO, et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon MetS study. Endocrine. Feb 2008; 33(1): 9–20.
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, et al. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. Am J Med Sci. Jun 2007; 333(6): 362–371.
- Malik M, Razig SA. The prevalence of the metabolic syndrome among the multiethnic population of the United Arab Emirates: a report of a national survey. Metab Syndr Relat Disord. Fall 2008; 6(3): 177–186.
- Mokan M, Galajda P, Pridavkova D, et al. Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. Diabetes Res Clin Pract. Aug 2008; 81(2): 238–242.
- Neel JV. Diabewtes mellitus a drift genotype rendered detrimental by „progress“. Am J Hum Genet 1962; 14: 353–362.
- Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003–2006. JAMA. 2008; 299: 2401–2405.
- Abdullah AR, Hasan HA, Raigangar VL. Analysis of the relationship of leptin, high-sensitivity C-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females. Metab Syndr Relat Disord. 2009 Feb; 7(1): 17–22. PubMed PMID: 19025443.
- Kawada T. Relationship between Several Markers and Presence of Metabolic Syndrome or Components of the Metabolic Syndrome in Japanese Workers. J Occup Environ Med. 2012 Jul 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22544164.
- Nickisch S, Kratzsch J, Gebauer C, Waldeyer T, Stephan H, Kiess W. Glucose tolerance in women 24 h postpartum is related to blood pressure, anthropometric data, and adipokine serum levels. Hypertens Pregnancy. 2012; 31(2): 228–239. Epub 2012 Mar 1.
- Srinivasa Nageswara Rao G, Prema G, Priya G, Arumugam SB, Kirthivasan V, Saibabu R, Cherian KM. Comparison between serum insulin levels and its resistance with biochemical, clinical and anthropometric parameters in South Indian children and adolescents. Indian J Clin Biochem. 2011 Jan; 26(1): 22–27. Epub 2010 Aug 25.
- Gaillard TR, Schuster D, Osei K. Characterization of metabolically unhealthy overweight/obese African American women: significance of insulin-sensitive and insulin-resistant phenotypes. J Natl Med Assoc. 2012 Mar-Apr; 104(3–4): 164–171.
- Ludochkin AV, Sharafetdinov KhKh, Plotnikova OA, Alekseeva RI, Sentsova TB, Vorozhko IV. Features of hormone metabolism in reproductive age women with metabolite syndrome. Vopr Pitan. 2012; 81(1): 75–79.
- Haban P, Simoncic R, Zidekova E, Ozdin L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome. Med Sci Monit. 2002 Mar; 8(3): CR175–9.
- Chen CH, Tsai ST, Chou P. Correlation of fasting serum C-peptide and insulin with markers of metabolic syndrome-X in a homogenous Chinese population with normal glucose tolerance. Int J Cardiol. 1999 Feb 28; 68(2): 179–86.
- Maciejewska-Jeske M, Szczesna A, Męczekalski B. Serum C-peptide concentration in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. Pol Merkur Lekarski. 2010 Aug; 29(170): 93–99.
- Kazakou P, Kyriazopoulou V, Michalaki M, Ierodiakonou V, Psyrogiannis A, Habeos I. Activated Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Patients with Metabolic Syndrome. Horm Metab Res. 2012 Apr 27. [Epub ahead of print]
- Cizmecioglu FM, Etiler N, Ergen A, Gormus U, Keser A, Hekim N, Hamzaoglu O, Hatun S. Association of adiponectin, resistin and high sensitive CRP level with the metabolic syndrome in childhood and adolescence. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009 Nov; 117(10): 622–627. Epub 2009 Feb 20. PubMed PMID: 19235133.
- Kawada T, Hasegawa M. Predictive ability of serum high-molecular-weight adiponectin in combination with serum insulin and serum C-reactive protein for the presence of metabolic syndrome. Ann Hum Biol. 2012 Mar; 39(2): 108–112. PubMed PMID: 22324836.
- Saisho Y, Hirose H, Seino Y, Saito I, Itoh H. Usefulness of C-reactive protein to high-molecular-weight adiponectin ratio to predict insulin resistance and metabolic syndrome in Japanese men. J Atheroscler Thromb. 2010 Sep 30; 17(9): 944–952. Epub 2010 Jun 11. PubMed PMID: 20543521.
- Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, Tomoda J, Ohmaru N, Kusachi S. Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors. Int Heart J. 2011; 52(1): 17–22. PubMed PMID: 21321463.
- Araña Rosalín Mde J, Ojeda MO, Acosta JR, Elías-Calles LC, González NO, Herrera OT, García Álvarez CT, Rodríguez EM, Báez ME, Seijas EA, Valdés RF. Imbalanced low-grade inflammation and endothelial activation in patients with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. J Sex Med. 2011 Jul; 8(7): 2017–2030. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02277.x. Epub 2011 May 6. PubMed PMID: 21554550.
- Li WC, Hsiao KY, Chen IC, Chang YC, Wang SH, Wu KH. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. Cardiovasc Diabetol. 2011 Apr 28; 10: 36. PubMed PMID: 21526991; PubMed Central PMCID: PMC3098150.
- Hou XH, Zhu YX, Lu HJ, Chen HF, Li Q, Jiang S, Xiang KS, Jia WP. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Apr; 26(4): 722–730. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06509.x. PubMed PMID: 21418302.
- Akçay AB, Camsarı A, Özcan T, Çiçek D, Akkuş N, Seyis S, Cimen B, Celebi B, Döven O, Cin G. The relationship between paraoxonase-1 activity and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. Turk Kardiyol Dern Ars. 2011 Jul; 39(5): 371–377. PubMed PMID: 21743260.
- Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. Intern Med. 2011; 50(10): 1093–1097. Epub 2011 May 1. PubMed PMID: 21576834.
- Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population—a pilot study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008 Dec; 152(2): 217–221. PubMed PMID: 19219210.
- Brodov Y, Chouraqui P, Goldenberg I, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Serum uric acid for risk stratification of patients with coronary artery disease. Cardiology. 2009; 114(4): 300–305. Epub 2009 Sep 23. PubMed PMID: 19776568.
- Ebrahimpour P, Fakhrazadeh H, Heshmat R, Bandarian F, Larjani B. Serum uric acid levels and risk of metabolic syndrome in healthy adults. Endocr Pract. 2008 Apr; 14(3): 298–304. PubMed PMID: 18463036.
- Seki S, Tsutsui K, Fujii T, Yamazaki K, Anzawa R, Yoshimura M. Association of uric acid with risk factors for chronic kidney disease and metabolic syndrome in patients with essential hypertension. Clin Exp Hypertens. 2010; 32(5): 270–277. PubMed PMID: 20662727.
- Cakal E, Ozkaya M, Engin-Ustun Y, Ustun Y. Serum lipocalin-2 as an insulin resistance marker in patients with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2011 Feb; 34(2): 97–100. Epub 2010 May 28. PubMed PMID: 20511727.

Článek přijat redakcí: 13. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 7. 10. 2012

MUDr. Šárka Svobodová, Ph.D.
III. interní klinika VFN Praha a 1. LF UK
Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
sarka.svobodova@vfn.cz

