

Metabolický syndrom, jeho diagnostika a možnosti léčby

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Český institut metabolického syndromu, o.p.s., Plzeň

3. interní klinika, VFN a 1. LF UK, Praha

Současná „harmonizovaná“ definice metabolického syndromu je výsledkem řady desetiletí zkoumání rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, zejména inzulinové rezistence a abdominálního ukládání tukové tkáně. Metabolický syndrom není novou nemocí, ale důrazným upozorněním na vysoce rizikový kardiometabolický profil nemocného. K diagnóze metabolického syndromu stačí běžná biochemická vyšetření, stanovení kazuálního krevního tlaku a změření obvodu břicha. Nejúčinnější léčbu všech složek metabolického syndromu představuje bariatrická/metabolická chirurgie.

Klíčová slova: metabolický syndrom, inzulinová rezistence, bariatrická/metabolická chirurgie.

The metabolic syndrome, its diagnosis and treatment

The updated „harmonized“ definition of the metabolic syndrome was preceded by several decades of studying cardiovascular risk factors, particularly insulin resistance and abdominal obesity. The metabolic syndrome is not a new disease, but a strong alert to the high risk cardiometabolic profile of the patient. Diagnosis of the metabolic syndrome is based on routine biochemical examinations and casual blood pressure and waist circumference measurements. The most efficient therapy of all components of the metabolic syndrome is bariatric/metabolic surgery.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, bariatric/metabolic surgery.

Med. Pro Praxi 2010; 7(3): 111–114

Úvod

Popularita metabolického syndromu je v současnosti tak velká, že bohužel leckdy zastíňuje jeho skutečnou podstatu. Nejde o to, že by význam metabolického syndromu byl přeceňován, ten je bezesporu značný; bez existence metabolického syndromu si lze sotva představit nejen preventivní kardiologii, ale i moderní obezitologii a do značné míry i diabetologii. Bylo by však chybou vidět v metabolickém syndromu jakousi prapodstatu civilizačních onemocnění, kterou když pojmenujeme, učiníme svým diagnostickým a možná i léčebným povinností zadost. Naopak, správná diagnóza metabolického syndromu je jen upozorněním, varováním, že pacient s těmito nálezy patří k těm nejvíce ohroženým.

„Metabolický syndrom“ v dnešním slova smyslu je na jedné straně označením výsostně klinickým, na straně druhé epidemiologickým konstruktem, jehož společný patofyziologický podklad zůstává značnou měrou nerozluštěn. Metabolický syndrom **není** nemocí, nozologickou jednotkou, nýbrž klasickým syndromem; pouze místo souběhu příznaků se v tomto případě jedná o nenáhodný souběh klinických nálezů a laboratorních výsledků. Přestože aktuálně bylo dosaženo širšího souhlasu s definicí metabolického syndromu než v roce 2005, je více než pravděpodobné, že se pohled na tento fenomén bude dále zpřesňovat.

Jak metabolický syndrom vznikl a jak ho definujeme

Ačkoli se metabolický syndrom oprávněně spojuje se jménem Geralda M. Reavena, jeho geneze je mnohem starší a složitější. Pravděpodobně prvním, kdo popsal společný výskyt zvýšeného krevního tlaku, hyperglykemie a také hyperurikemie, byl již v roce 1923 E. Kylin (1). O bezmála čtvrt století později rozlišil pozdější profesor endokrinologie v Marseille Jean Vague mužský a ženský typ obezity; položil tím základ pro pochopení významu distribuce tukové tkáně, včetně souvislosti s aterosklerotickým procesem (2, 3). Klasifikovat distribuci tuku tloušťkou kožních řas (nebo obvodem paže) je však velmi nepraktické. Velkým pokrokem proto bylo, když v roce 1985 britská lékařka M. Ashwellová, průkopnice měření tělesných obvodů, využila tehdy novou diagnostickou metodu – výpočetní tomografii – a korelovala poměr pas/boky s intraabdominálně uloženým tukem. Ukázala, že metabolické komplikace obezity, provázené vysokým poměrem obvodu pasu k obvodu boků, mohou mít specifický vztah k množství intraabdominálně uloženého tuku (4). Na samém konci 80. let navázal Norman Kaplan na více než 20 let staré poznatky P. Avogara o společném výskytu hyperlipidemie, diabetu a obezity mírného stupně a pojmenoval kombinaci obezity s převahou tukové tkáně v horní polovině těla,

hypertenze, diabetu a hypertriglyceridemie „smrtícím kvartetem“ (5).

Zásadní patofyziologický příspěvek k těmto poznatkům přidal G. M. Reaven, internista a endokrinolog, vedoucí klinického výzkumného centra lékařské fakulty ve Stanfordu v Kalifornii. Zabýval se inzulinovou rezistencí v patofyziologii některých onemocnění a své poznatky o vztahu sníženého inzulinem stimulovaného vychytávání glukózy, intolerance glukózy a hyperinzulinemie k dyslipidemii a hypertenzi shrnul ve slavnostní Bantingově přednášce na kongresu Americké diabetologické společnosti v červnu 1988. Ukázal, že se jedná o nenáhodnou kombinaci, tedy o syndrom, který nepříliš šťastně pojmenoval „syndrom X“ (mimo jiné proto, že v té době již existoval jiný syndrom X v kardiologii). Jeho význam viděl především ve vysokém kardiovaskulárním riziku takto diagnostikovaných osob. Pro žádnou ze šesti složek tohoto syndromu (1. rezistence k inzulinu; 2. glukózová intolerance; 3. hyperinzulinemie; 4. zvýšené VLDL-triacylglyceroly; 5. snížený HDL-cholesterol a 6. hypertenze) nestanovil diagnostická kritéria. Obezity se dotkl pouze krátce v závěru práce v souvislosti s nižším účinkem inzulinu při vyšší tělesné hmotnosti a s možným zlepšením inzulinorezistence změnou životního stylu, distribuci tělesného tuku nezmínil vůbec

(6). Souvislost syndromu s abdominální obezitou byla doložena v 90. letech mnoha studii zejména švédských autorů (7). Syndrom X Reaven později pojmenoval „syndrom inzulínové rezistence“ a zavzal do něj i obezitu. Na pojem „metabolický syndrom“ a jeho definici se dívá soustavně velmi kriticky.

Sousloví „metabolický syndrom“ bylo používáno příležitostně již dávno, např. v endokrinologii. V souvislosti s dnešním významem se objevuje počátkem 80. let. První formalizovaná definice metabolického syndromu vznikla v roce 1998 na půdě Světové zdravotnické organizace (WHO) v souvislosti s definicí diabetu a byla založena na průkazu inzulínové rezistence. Teprve v roce 2001 byla pro Národní cholesterolový program USA (NCEP) vytvořena plně klinická definice, spočívající ve splnění tří z pěti biochemických, resp. klinických kritérií: obvodu pasu, triglyceridemie, koncentrace HDL-cholesterolu, výše krevního tlaku a glykemie na lačno. Tato definice rychle získala oblibu svojí jednoduchostí a až do současnosti byla nejpoužívanější definicí metabolického syndromu. Jako hranice pro abdominální obezitu byly použity „mírnější“, tedy větší hodnoty obvodu pasu, jak byly definovány britskou studií z roku 1995 (8). Prevalence takto definovaného metabolického syndromu vzrostla ve Spojených státech během jediné dekády z 21 % na více než 30 % dospělé populace (9).

V roce 2004 se sešel pod záštitou Světové diabetologické federace (IDF) panel odborníků, zahrnující i zástupce NCEP a WHO, aby „našel kritérium pro epidemiologické i klinické použití, lepší identifikaci osob s metabolickým syndromem, objasnění povahy syndromu a soustředění léčebné strategie na snížení dlouhodobého rizika kardiovaskulárních chorob“. Zásadní změny byly dvě a obě se týkaly distribuce tělesného tuku: zvýšené abdominální ukládání tukové tkáně (označené málo vhodně jako „abdominální obezita“) bylo vytčeno jako nutná podmínka přítomnosti syndromu a její kritérium bylo sice diferencováno pro různé etnické skupiny, ale především zpřísněno na hodnoty 80 cm pro ženy a 94 cm pro muže. Tím samozřejmě prevalence metabolického syndromu vzrostla na více než 40 % dospělé populace (v USA) (10).

Ačkoli se zpočátku zdálo, že je IDF definice přijímána rychle a bez námitek, řada autorů i institucí, včetně mezinárodního Institutu metabolického syndromu (metabolicsyndromeinstitute.com), zůstávala u NCEP definice, ať už z důvodu mírnějšího kritéria obvodu pasu, nebo pro nesouhlas s privilegovanou pozicí této složky syndromu. Zcela nedávno se představitelům pěti mezinárodních

Tabulka 1. Harmonizovaná definice metabolického syndromu (2009) (11)

3 a více z následujících kritérií
zvětšený obvod pasu (specifické pro populace a země)
zvýšené triacylglyceroly ($\geq 1,7$ mmol/l) nebo zvýšených triacylglycerolů
snížený HDL-cholesterol $< 1,0/1,3$ mmol/l* nebo medikamentózní léčba sníženého HDL-cholesterolu
zvýšený krevní tlak (TK syst. ≥ 130 mm Hg a/nebo TK diastol. ≥ 80 mm Hg) nebo medikamentózní léčba již diagnostikované hypertenze
zvýšená glykemie nalačno ($\geq 5,6$ mmol/l), nebo medikamentózní léčba hyperglykemie
Hraniční hodnoty obvodu pasu
IDF: europoidní populace $\geq 80/94$ cm*
WHO: kavkazská populace $\geq 80/94$ cm (zvýšené riziko), $\geq 88/102$ cm (vysoké riziko)
*první hodnota platí pro muže, druhá pro ženy

i amerických diabetologických, kardiologických a dalších společností (včetně Mezinárodní asociace pro studium obezity) a také Národního ústavu zdraví USA snad podařilo tento rozpor překonat, když se shodli na nové „harmonizované“ definici metabolického syndromu (11). Všech 5 kritérií bylo postaveno zpět na stejnou úroveň, přičemž pro obvod pasu (kritérium nově označeno jako „zvětšený obvod pasu“) osob kavkazského původu je možné použít obojí hodnoty (tabulka 1).

Metabolický syndrom v sobě skrývá řadu problémů. Tím základním, na který soustavně upozorňuje Gerald Reaven a který vyvolal i vážné výhrady americké i evropské diabetologické společnosti (ADA a EASD) proti používání označení metabolický syndrom vůbec (12), je skutečnost, že srovnatelné riziko kardiovaskulárních chorob a ischemické choroby srdeční zvláště mohou mít i osoby, které kritéria metabolického syndromu nesplňují. Zde je nutno zdůraznit, že uplatňování diagnózy metabolického syndromu nijak nekoliduje se zavedenými rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění, jako je Framinghamské rizikové skóre nebo SCORE v Evropě. Naopak, doplňuje tyto tradiční rizikové faktory na „globální kardiometabolické riziko“ (13). Všechny rizikové faktory, ať již jsou či nejsou součástí metabolického syndromu, musí být řádně diagnostikovány, posouzeny a – je-li to možné – i ovlivňovány (léčeny).

Zajímavou, a teprve nedávno poprvé zodpovězenou, otázkou je srovnatelnost případů metabolického syndromu, stanovených na základě přítomnosti různých kombinací diagnostických kritérií. Možností (kombinací), splňujících podmínku 3 a více přítomných faktorů z 5, je celkem 16. Zastoupení a význam trojic kritérií bylo zkoumáno u tří tisíc osob z framinghamské populace. U mužů byly dvěma nejčastějšími kombinacemi zvětšený obvod pasu + hypertenze + hyperglykemie a snížený HDL-cholesterol + hypertenze + hypertriglyceridemie; tyto kom-

binace také jako jediné (!) statisticky významně zvyšovaly riziko mortality a prevalence kardiovaskulárních nemocí (jejich relativní riziko bylo 3,1 a 2,7). U žen byla druhou nejčastější kombinací zvětšeného obvodu pasu, hypertenze a hypertriglyceridemie. Z jednotlivých faktorů byla u mužů nejčastější hypertenze (77,4 % všech případů metabolického syndromu), hyperglykemie (66,5 %) a hypertriglyceridemie (66 %), u žen zvětšený obvod pasu (79,5 %), hypertenze (77,3 %) a hypertriglyceridemie (66 %) (14).

Stanovení přítomnosti metabolické syndromu podle uvedené definice nevyžaduje žádná speciální vyšetření. Vyšetření glykemie, triacylglycerolemie, HDL-cholesterolu a krevního tlaku je v současnosti naprosto běžné a je mj. i součástí preventivních prohlídek. Trochu kupodivu největší problém představuje změření obvodu pasu, ačkoli vyžaduje to nejjednodušší vybavení, páskovou míru („krejčovský metr“), které snad najdeme na každé ambulanci, každém lůžkovém oddělení. Bohužel se často setkáváme s tím, že pacient není ani řádně zvážen a změřen a do dokumentace se zapisují nepotvrzené údaje od pacienta, pokud vůbec něco. I když k diagnóze metabolického syndromu není hodnota BMI (index tělesné hmotnosti: hmotnost lomená čtvercem výšky) potřebná, patří k základním fyziologickým údajům, stejně jako třeba kazuální krevní tlak.

Obvod pasu se má měřit horizontálně uprostřed vzdálenosti mezi horním okrajem pánve a dolními žebry v mírném výdechu, ale na přesnosti měření příliš nezáleží – byla zjištěna těsná korelace obvodů měřených v místě největšího vyklenutí břicha, stejně jako na úrovni crista iliaca. Obvod pasu koreluje s hodnotou BMI, takže u obézních žen hodnoty pod 90 cm a pod 100 cm u obézních mužů nacházíme zřídka. Největší význam má měření obvodu břicha pro osoby v kategorii nadváhy, resp. na horní hranici normy, tedy s hodnotou BMI zhruba mezi 23

Tabulka 2. Principy léčby

- léčit všechny přítomné odchylky podle aktuálních doporučení a zásad
- při zjištění kterékoli ze složek metabolického syndromu, aktivně pátrat po ostatních
- léky volit s ohledem na ostatní přítomné složky metabolického syndromu
- jedinou léčebnou metodou, prokazatelně ovlivňující všechny složky metabolického syndromu, je bariatrická/metabolická chirurgie

a 32. Zde je totiž zvětšený obvod pasu velmi cenným ukazatelem kardiometabolického rizika.

Můžeme metabolický syndrom léčit?

Vzhledem k tomu, že metabolický syndrom nelze považovat za nozologickou jednotku, těžko mluvit o jeho léčbě. Nepochybně je možné a nutné správně léčit všechny přítomné součásti syndromu, vodítkem může být právě aktualizovaný doporučený postup pro všeobecné praktické lékaře (15) a příslušná doporučení dalších odborných společností. Stejný požadavek samozřejmě platí pro další přítomné odchylky či nemoci, jako hyperurikemii, dnu, nealkoholickou jaterní chorobu a podobně.

Zatím nemáme léky, které by postihovaly všechny nebo alespoň většinu součástí metabolického syndromu. Určitá očekávání byla u antagonisty endokanabinoidních receptorů (rimonabant), ale ten byl stažen z používání kvůli nežádoucím účinkům. Je nutné znát a používat léky, které jsou pro „metabolické“ pacienty vhodné:

- v léčbě hypertenze inhibitory ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu), sartany, blokátory kalciových kanálů a centrálně působící léky (např. rilmenidin), nevhodné jsou naopak blokátory sympatických beta receptorů jednak svým nežádoucím metabolickým profilem, jednak blokádou větší fyzické aktivity u obézních;
- v léčbě diabetu 2. typu je lékem volby metformin, v poslední době se prosazují léky ovlivňující inkretiny – gliptiny, exenatid a v blízké budoucnosti liraglutid;
- v léčbě dyslipidémie je poměrně často nutné kombinovat statiny s fibráty.

Pozitivní účinek mají samozřejmě úprava stravy, vhodná pohybová aktivita a obecné režimové změny, např. cestou kognitivně-behaviorální terapie (16). Překvapivě neúčinnější léčebnou metodou metabolického syndromu jsou chirurgické výkony na zaživacím ústrojí.

Restrikční bariatrické operace, v současnosti představované laparoskopickou adjustabilní bandáží a tubulizací žaludku (sleeve gastrectomy), vedou podstatným poklesem nadměrné tělesné hmotnosti k úpravě i dalších složek metabolického syndromu, zvláště hyperglykemie, hypertriglyceridemie a hypertenze. Ovšem kombinované výkony, při nichž strava obchází duodenum a proximální jejunum (tedy žaludeční bypass a biliopankreatická diverze), vedou k rychlé (a dlouhodobé) úpravě diabetu dříve, než dojde k významné redukci hmotnosti. Tyto výkony se proto označují jako metabolická chirurgie a lze předpokládat, že u rizikových nemocných budou prováděny bez ohledu na současný požadavek BMI ≥ 35 . Mechanismem, byť dosud ne zcela probádaným, je ovlivnění inkretinů (GLP-1, GIP) přímo, případně prostřednictvím glukagonu (17).

Závěr

Ačkoli je metabolický syndrom lidským konstruktem, je založen na patofyziologických poznatcích o kardiovaskulárních důsledcích inzulinorezistence a abdominálního ukládání tuku. Jeho stanovení je výhradně klinické a diagnóza by neměla chybět v žádné lékařské dokumentaci postižených osob. Možnosti léčení jednotlivých složek i celého syndromu jsou značné, od režimových opatření po chirurgické výkony. Znalost problematiky metabolického syndromu se nemůže týkat jen metabolicky orientovaných internistů, ale bez přehánění všech lékařů, od preventivních kardiologů po psychiatry. O šíření těchto znalostí v odborné i laické veřejnosti usiluje i Český institut metabolického syndromu, o. p. s (www.cims-ops.cz).

Literatura

1. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. Zentralblatt für Innere Medizin 1923; 44: 105–127.
2. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. Presse Med 1947; 30: 339–340.
3. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. Am J Clin Nutr 1956; 4: 20–34.

4. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. Br Med J 1985; 290: 1692–1694.
5. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. Arch Intern Med. 1989; 149: 1514–1520.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Banting Lecture 1988. Diabetes 1988; 37: 1595–1607.
7. Björntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. Ann Med 1992; 24: 465–468.
8. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ. 1995; 311: 158–161.
9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356–359.
10. 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.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. 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.
12. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 2289–2304.
13. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 1039–1049.
14. Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB Sr. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the Framingham Heart Study. Circulation 2009; 120: 1943–1950.
15. Karen I, Souček M, Bláha V, Pelikánová T, Rosolová H, Soška V, Sucharda P. Metabolický syndrom – diagnostika a léčba. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2010. Praha: Společnost všeobecného lékařství, 2010.
16. Málková I. Kognitivně-behaviorální přístup k terapii obezity aplikovaný v kurzech snižování nadváhy v České republice. Med. pro Praxi 2006; 5: 244–246.
17. Sucharda P. Metabolická chirurgie v léčbě diabetu. In: Haluzík M, et al. Praktická léčba diabetu. Praha: Mladá fronta 2009.

MUDr. Petr Sucharda, CSc.
3. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 1, 128 08 Praha
petr.sucharda@lfl.cuni.cz

