

Metabolický syndrom: epidemie 21. století nebo císařovy nové šaty?

P. Sucharda

Souhrn

Metabolický syndrom je definován klinicky a není totožný se syndromem inzulinové rezistence. Jeho význam spočívá v rozpoznání všech patofyziologicky provázaných metabolických odchylek a jejich správném posouzení a léčbě. Koncept metabolického syndromu vyzdvihl význam distribuce tělesného tuku a katalyzoval přechod od kvantitativního ke „kvalitativnímu“ chápání obezity.

Klíčová slova

metabolický syndrom – distribuce tělesného tuku – obezita

Summary

Metabolic syndrome: the epidemic of the 21st century, or the emperor's new clothes? The metabolic syndrome is defined clinically and is not identical with the insulin resistance syndrome (Reaven's syndrome). Its importance lies in the recognition of all pathophysiologically linked metabolic disorders, their correct assessment and management. The metabolic syndrome has shed light on the relevance of body fat distribution and catalyzed the transition from the quantitative to the “qualitative” concept of obesity.

Keywords

metabolic syndrome – body fat distribution – obesity

Příměr ze známé Andersenovy pohádky jsem si vypůjčil od samotného Geralda M. Reavena [1], jehož jméno se stalo synonymem pro metabolický syndrom. Jenomže mezi metabolickým syndromem, jak je dnes definován, a původním Reavenovým „syndromem X“ je docela podstatný rozdíl. Jak k tomu došlo?

Prof. Reaven nebyl ani první, ani jediný, kdo se věnoval souběhu hypertenze, diabetu a dyslipidemie. Nejstarší popis této kombinace pochází z roku 1923 [2]. Teprve o čtvrt století později dal tyto odchylky do souvislosti s typicky mužskou distribucí tukové tkáně u žen francouzský endokrinolog Jean Vague [3]. Ten ovšem distribuci tuku klasifikoval typickým antropometrickým ukazatelem – tloušťkou kožních řas (ale také obvodem paže). V roce 1985 britská lékařka M. Ashwellová, průkopnice měření tělesných obvodů, využila tehdy novou diagnostickou metodu – výpočetní tomografii – a korelovala poměr pas/

boky s množstvím intraabdominálně uloženého tuku. Ukázala, že metabolické komplikace obezity, provázené vysokým poměrem obvodu pasu k obvodu boků, mohou mít specifický vztah k množství intraabdominálně uloženého tuku [4]. Koncem 80. let psal Norman Kaplan o „smrtícím kvartetu“, zahrnujícím kromě hypertenze, diabetu a hypertriglyceridemie i obezitu s převahou tukové tkáně v horní polovině těla [5]. A právě před 20 lety byl oceněn Bantingovou cenou Americké diabetologické společnosti (American Diabetes Association – ADA) za vynikající vědecké úspěchy prof. Gerald M. Reaven, internista a endokrinolog, vedoucí klinického výzkumného centra lékařské fakulty ve Stanfordu v Kalifornii. Při té příležitosti přednesl na kongresu ADA slavnostní přednášku o významu inzulinové rezistence v patofyziologii některých onemocnění, ve které shrnul poznatky o vztahu sníženého inzulinem stimulo-

vaného vychytávání glukózy, intolerance glukózy a hyperinzulinemie ke zvýšeným VLDL triacylglycerolům, sníženému HDL-cholesterolu a hypertenzi [6]. Ukázal, že se jedná o nenáhodnou kombinaci patofyziologických procesů, tedy o syndrom, jenž obezitu původně nezahrnoval. Souvislost metabolického syndromu s abdominální obezitou pak byla doložena v mnoha studiích zejména švédských autorů, zvláště předčasně zesnulého Pera Bjorntorpa [7,8].

Trvalo však ještě 10 let, než Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation – WHO) přijala definici metabolického syndromu [9]. Podobně jako evropská definice z téže doby [10] však nedošla širšího uplatnění, protože inzulinorezistence byla definována pomocí euglykemického hyperinzulinemického klempu, resp. hodnotou inzulinemie v nejvyšším kvartilu příslušné populace. Rozšířila se až klinická definice metabolického syndromu, přijatá exper-

Tab. Definice metabolického syndromu podle IDF (2004)[12].**centrální obezita**

- obvod pasu > 80/94 cm*

+ alespoň 2 z následujících kritérií:

- triacylglyceroly > 1,7 mmol/l nebo specifická léčba
- HDL-cholesterol < 1,3/1,0 mmol/l nebo specifická léčba této odchylky*
- TK syst. \geq 130 mmHg nebo TK diastol. \geq 80 mmHg nebo léčba již diagnostikované hypertenze
- glykemie nalačno > 5,6 mmol/l, nebo již diagnostikovaná IGT či diabetes mellitus 2. typu

* první hodnota platí pro ženy, druhá pro muže

ty Národního cholesterolového programu USA (National Cholesterol Education Program – NCEP) v roce 2001 [11]. Ti zcela upustili od definování inzulinoresistance a dokonce přisoudili odchylkám glykemie stejnou důležitost jako ostatním součástí metabolického syndromu. V květnu 2004 uspořádala Mezinárodní diabetologická federace (International Diabetes Federation – IDF) expertní panel, aby přijal novou, celosvětově platnou definici metabolického syndromu. V tomto panelu byli zástupci všech kontinentů, stejně tak i WHO a NCEP. Cílem práce mělo být kritérium pro epidemiologické i klinické použití, lepší identifikace osob s metabolickým syndromem, objasnění povahy syndromu a soustředění léčebné strategie na snížení dlouhodobého rizika kardiovaskulárních chorob. Nová definice metabolického syndromu se rychle šířila, aniž by budila větší odpor. A to přesto, že stanovisko panelu bylo v plném rozsahu publikováno až v roce 2006 [12]. Největším rozdílem proti předchozí definici je vytčení „centrální obezity“ jako nutné podmínky syndromu. Hodnoty obvodu pasu byly navíc sníženy na 80 cm pro ženy a 94 cm pro muže (tab.). Tyto hodnoty velmi dobře odpovídají poměru pas/boky 0,90/0,85 a také hodnotě BMI – index tělesné hmotnosti/body mass index = $\text{hmotnost [kg]/(výška [m])}^2 = 25$.

První komplikací představuje termín „centrální obezita“. Mnohem vhodnější by bylo „abdominální ukládání tuku“

nebo „mužský typ distribuce tukové tkáně“. Situace, kdy je „centrální obezita“ přítomna i u neobézního jedince, není nijak vzácná – v souboru 7 602 dospělých osob stoupala prevalence metabolického syndromu (podle NCEP) v závislosti na etnicitě od 0,9–3,0 % při BMI 18,5–20,9 až k 9,6–22,5 % při BMI 25–26,9 [13]. Význam abdominálního ukládání tukové tkáně (centrální obezity) je však nesporný – vysoce koreluje s inzulínovou rezistencí a se všemi ostatními složkami metabolického syndromu je korelována těsněji než jakýkoli jiný parametr.

Největším nedostatkem obou současných definic metabolického syndromu (mnozí doposud používají definici podle NCEP) je však chybění kritéria inzulínové rezistence. Tím je „vyřazen“ nezanedbatelný počet osob, které definici metabolického syndromu nevyhoví, ač jsou ohroženy srovnatelně s těmi, které se do definice „vejdou“. To vzbuzuje značný odpor především u samotného G. Reavena, který poukazuje zejména na to, že inzulínorezistentní jedinci jsou ohroženi, i když nesplňují 3 či více stanovených kritérií [1]. Např. v souboru 4 723 osob mělo 3 a více složek metabolického syndromu v nepřítomnosti centrální obezity téměř 7 % vyšetřených [14]. Upozorňuje také, že metabolický syndrom nezahrnuje další klinické situace, spojené s inzulínovou rezistencí, jako jsou nealkoholická jaterní nemoc, některé nádory nebo syndrom polycystických ovarií [15,16].

Vztahy mezi obezitou a metabolickým syndromem nejsou triviální. Obezita, již dlouho uznávaná za chorobu, je v současnosti hodnocena jako 6. nejzávažnější rizikový faktor, ovlivňující celkový zdravotní stav lidstva, postihující více než 300 milionů obyvatel planety [17]. Definice obezity dosud vycházejí z množství tukové tkáně a „chorobnost“ je dokládána těsným vztahem množství tělesného tuku k velké řadě nemocí, zejména kardiovaskulárních, nádorových, ale i pohybového ústrojí a dalších. Ovšem v protikladu k tomu jsou zjištěny, že až 30 % těžce obézních (včetně BMI > 50) je bez rizikových faktorů srdečních chorob a že v různých kategoriích BMI nebyl zjištěn významný rozdíl v prevalenci kardiovaskulárních rizikových faktorů [18].

Metabolický syndrom rozhodně chorobou není, jeho význam je především varovný, upozorňuje na souvislosti, které jsou nejen epidemiologicky, ale i patofyziologicky podloženy. Jeho prevalence však dosahuje stejně epidemiologických rozměrů: v USA postihuje (podle průzkumu z let 1999–2002) více než třetinu dospělé populace; podle definice NCEP 34,5 % dospělých (33,7 % mužů a 35,4 % žen), podle definice IDF 39 % dospělé populace (39,9 % mužů a 38,1 % žen [19]. Přitom v letech 1988–1994 tento podíl činil pouze 21,8 % dospělé populace [20]! Při použití definice IDF byl metabolický syndrom diagnostikován u 4,5 % dospívajících ve věku 12 až 17 let (6,7 % chlapců, 2,1 % dívek) [21].

Poznatků o metabolickém syndromu exponenciálně přibývá. Databáze PubMed eviduje 250 odkazů na „metabolický syndrom“ z let 1988 až 1997, 933 mezi roky 1998 až 2002 a více než 7,5 tisíce odkazů od roku 2003! Na jedné straně jsou tendence definovat přímo „syndrom centrální obezity“ [22], na straně druhé existují i protichůdné poznatky – v souboru více než 4 300 zdravých osob došlo během průměrné doby sledování 9,6 roku ke 135 srdečním ischemickým příhodám. Riziko takové příhody bylo zcela srovnatelné

u jedinců, splňujících kritéria pro metabolický syndrom s „centrální obezitou“ i bez ní (2,8 oproti 2,5) [23]. Kritéria IDF vycházejí ze současného poznání vědy a mohou být v budoucnosti změněna.

Koncept metabolického syndromu představuje jeden z nemnoha integrujících prvků v moderní interní medicíně, která se až příliš často rozpadá do podoborů a superspecializací. Metabolický syndrom identifikuje osoby s androidní distribucí tělesného tuku jako mimořádně ohrožené jedince; jeho hlavní význam je v rozpoznání všech podstatných metabolických odchylek a jejich správném posouzení a léčbě. Je ovšem nutno přiznat, že zatím žádný lék neléčí metabolický syndrom, jen jeho jednotlivé složky, a to stejným způsobem u pacientů s metabolickým syndromem i bez něj.

Tento koncept také nepochybně katalyzoval změnu paradigmatu obezity od kvantitativního (množství tukové tkáně) ke „kvalitativnímu“ (distribuce tělesného tuku). Takový pohled na obezitu je podložen mnoha nezpochybnitelnými daty, např. metaanalýzou 40 kohortních studií, v nichž bylo po střední dobu 3,8 roku sledováno celkem 250 152 nemocných s ischemickou chorobou srdeční [24]. Relativní rizika celkové i kardiovaskulární úmrtnosti pro jednotlivé hmotnostní kategorie, vyjádřené pomocí BMI, nekorelovala se stupněm obezity. V připojeném redakčním článku je názor na index tělesné hmotnosti jednoznačný: „Rozhodně už BMI nelze považovat za klinické nebo epidemiologické měřítko kardiovaskulárního rizika v primární či sekundární prevenci“ [25]. Je tedy zřejmé, že si nové poznatky vyžádají novou definici obezity jako choroby, která bude více než na stupni obezity založena na distribuci tukové tkáně. Měření obvodu břicha (trupu) ve

stanovené výši (uprostřed mezi dolními žebry a horním okrajem kosti kyčelní) musí být stejně samozřejmou součástí tělesného vyšetření, jako je měření tělesné výšky, vážení nebo měření krevního tlaku.

Literatura

1. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome. How well do the emperor's clothes fit? *Diab Care* 2004; 27: 1011-1012.
2. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923; 44: 105-127.
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. Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data. *Ann Med* 1992; 24: 15-18.
8. Bjorntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465-468.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
10. Alberti KG, Zimmet P. Definition, diagnosis and classification 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.
11. 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.
12. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus

Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.

13. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans. New definition of the metabolically obese, normal weight individual. *Diab Care* 2004; 27: 2322-2328.
14. Khoo CM, Liew CF, Chew SK, Tai ES. The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of metabolic syndrome. *Obesity* 2007; 15: 262-269.
15. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requisite in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 931-938.
16. Musso G, Gambino R, Bo S et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? *Diab Care* 2008; 31: 562-568.
17. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-1209.
18. Iacobellis G, Sharma AM. Obesity and the heart: redefinition of the relationship. *Obes Rev* 2007; 8: 35-39.
19. 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.
20. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
21. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2008; 31: 587-589.
22. Ko TCG. Metabolic syndrome or “central obesity syndrome”? *Diab Care* 2006; 29: 752.
23. Lee J, Ma S, Heng D et al. Should central obesity be an optional or essential component of the metabolic syndrome? Ischemic heart disease risk in the Singapore Cardiovascular Cohort Study. *Diab Care* 2007; 30: 343-347.
24. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666-678.
25. Francozi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet* 2006; 368: 624-625.

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha