

Magyarázat vagy magyarázkodás?

Amerikai konszenzusnyilatkozat a metabolikus szindróma diagnózisáról és kezeléséről

Nagy Viktor

A cardiovascularis betegségek kifejlődésének patológiai hátterét képező atherosclerosis számos kockázati tényező – még zömmel felderítetlen és meglehetősen bonyolultnak tűnő – összekapcsolódása révén teremti meg az alapját a fejlett ipari társadalmak vezető halálokának. A metabolikus szindróma a szív- és érrendszeri kockázati tényezők speciális tünetegyüttese; főbb összetevői az abdominalis obesitas, a csökkent szénhidrát-tolerancia, az atherogen dyslipidaemia, a hypertonia, s valószínűleg a – valahol a háttérben meghúzódó, de populációsztintű szűrésre manapság még nem alkalmazható – inzulinrezisztencia-hyperinsulinaemia kettőse. Bár a metabolikus szindróma léte az elmúlt év során a viták kereszttüzébe került, a kockázati tényezők említett halmaza egyértelműen fokozza a cardiovascularis morbiditást és mortalitást, valószínűleg úgy, hogy elősegíti az atherosclerosis kapcsolatahoz hozható bármely betegség fellépését, sőt, a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulásának esélyét is.

Az új diagnosztikai kritériumrendszerben a haskőrfogattal egyszerűen kifejezhető visceralis obesitást helyezték a középpontba.

Az International Diabetes Federation (IDF) 2005-ben megfogalmazott új diagnosztikai kritériumrendszerében a hangsúly egyértelműen az elhízás irányába tolódott, hiszen a haskőrfogattal egyszerűen kifejezhető visceralis obesitást helyezte a középpontba (1). Pár hónappal később – amikor egyre nagyobb hangsúlyt kapott a metabolikus szindróma mint önálló klinikai entitás létezését kétségbe vonó nézet – adták ki az AHA/NHLBI (American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute) közös állásfoglalását a metabolikus szindróma diagnosztikájáról és kezeléséről (2). Eszerint a szindróma kialakulását két alapvető

kockázati tényező, az abdominalis obesitas és az inzulinrezisztencia határozza meg, ezekhez járulékos tényezőként a fizikailag inaktív életmód, az életkor, valamint hormonális egyensúlyzavar társul. A koleszte-

rinben és telített zsírokban gazdag, úgynevezett atherogen étrend minden kétséget kizáróan elősegíti a metabolikus szindrómában a cardiovascularis betegségek fellépését, mégsem tekinthető alapvető kockázati tényezőnek. Az inzulinrezisztenciával kapcsolatosan kiemelendő, hogy megjelenése nem általában véve az elhízással, hanem a zsírszövet speciális eloszlásával, a visceralis obesitással hozható kapcsolatba. Úgy tűnik, e kérdéskörben a döntő szerepet a visceralis zsírszövet funkcióival kapcsolatos újabb ismeretek megszerzése tölti be. A hasi zsírszövet ugyanis meglehetősen aktív endokrin szerv: számos fehérjemolekulát, illetve hormonszerű hatást kifejtő anyagot termel. Az elhízott egyének zsírszövege inzulinrezisztens, növeli a nem észterifikált zsírsavszintet, az izmokban az inzulinrezisztenciát, s alapvetően megváltoztatja a máj metabolizmusát. A szabad zsírsavak a májban fokozzák az apolipoprotein-B és a VLDL szintézisét, a HDL-koleszterin-szint csökken, az LDL-koleszterin-szint emelkedik. A fokozott leptinválasztás talán kevésbé, de a tumornekrózis-faktor- α , a rezisztin, általában a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek, a plazminogénaktivátor-inhibitor-1 szintjének növekedése, a potenciálisan protektív – az inzulin hatását segítő – adipokin és adiponektin termelésének csökkenése mind-mind hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakításához.

A kockázati tényezők bonyolult kapcsolódása egyértelműen az atheroscleroticus cardiovascularis megbetegedések progresszióját okozza; a metabolikus szindróma összetevői, illetve az inzulinrezisztencia ugyanakkor fellelhetők például a nem alkoholos steatohepatitis, az epeköbetegség vagy az alvási apnoe szindróma patogenezisében is. Arról van tehát szó, hogy az egyes kockázati tényezők kombinációja jóval nagyobb mértékben növeli a cardiovascularis veszélyeztetettséget, mint önmagában egy-egy rizikófaktor. Arról nem tudunk, hogy a magasvérnyomás-betegség például obesitást vagy hyperlipidaemiát generálna, de azt tudjuk, hogy a genetikai predispozícióhoz társuló hibás életmód – fizikai inaktivitás, helytelen táplálkozás stb. – elhízáshoz vezet. Az intraabdominalis adipocyták meta-

1. TÁBLÁZAT

A metabolikus szindróma diagnosztikájának kritériumai (1–3)

Kritérium	ATP III (3)	Módosított ATP III (2)	IDF (1)
Diagnosztikai küszöbérték	három az alábbi ötből	három az alábbi ötből	nagy haskőrfogat plusz kettő a fennmaradó négyből
A haskőrfogattal megadott abdominalis elhízás	≥102 cm (férfi), ≥88 cm (nő)	≥102 cm (férfi) ≥88 cm (nő)	populációfüggő, az európai fehéreken ≥94 cm (férfi), ≥80 cm (nő)
Emelkedett trigliceridszint	≥1,7 mmol/l	≥1,7 mmol/l, vagy gyógyszer	≥1,7 mmol/l, vagy gyógyszer
Csökkent HDL-koleszterinszint	<0,9 mmol/l (férfi), <1,1 mmol/l (nő)	<0,9 mmol/l (férfi), <1,1 mmol/l (nő), vagy gyógyszer	<0,9 mmol/l (férfi), <1,1 mmol/l (nő), vagy gyógyszer
Emelkedett vérnyomás	≥130/85 Hgmm	≥130 Hgmm szisztolés vagy ≥85 Hgmm diasztolés érték, vagy gyógyszer	≥30 Hgmm szisztolés vagy ≥85 Hgmm diasztolés érték, vagy gyógyszer
Emelkedett éhgyomri vércukorszint	≥6,1 mmol/l (beleértve a diabeteses betegeket is), vagy gyógyszer	≥5,6 mmol/l, vagy gyógyszer	≥5,6 mmol/l (beleértve a diabeteses betegeket is), vagy gyógyszer
Gyógyszer: a megjelölt tényező kezelésére szolgáló szert szed a beteg			

bolikus aktivitása pedig olyan nagy, hogy a háttérben – vélhetően hosszú évek alatt – kialakíthatja a metabolikus szindróma többi alkotóelemét.

A szindróma felépítésének megítélése nem egységes, de nem is lehet az, hiszen az egyén életének több – időben egymástól kellően távoli – pillanatában nyilvánvalóan más és más összetevő ismerhető fel. Ezért volt érdekes az IDF diagnosztikai kritériumrendszerében a visceralis obesitas középpontba helyezése, s ezért övezte nagy érdeklődés az AHA/NHLBI konszenzusajánlás új definícióját. Érdekes módon nem egy alapvetően új diagnosztikai kritériumrendszert készítettek, hanem a régi NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP-III- (Adult Treatment Panel-III) kritériumait módosították (3). A szerzők szerint az ATP-III kritériumrendszer a klinikai gyakorlatban népszerű, mivel egyszerűen használható, s nem helyezi egyik összetevőt sem a másik fölé. Az 1. táblázatban megtalálható az IDF-2005, az ATP-III és az ATP-III módosításával elkészített AHA/NHLBI-2005 diagnosztikai kritériumrendszere. Az új amerikai meghatározásban a vércukorszint alacsonyabb, mint korábban, azonban az egyes összetevők párhuzamos említése („5-ből 3”) tévesztésekre ad lehetőséget. Rosszul beállított diabetes esetén például az aktuális lipidszintekben általában atherogen típusú eltérések figyelhetők meg, ám ezek csupán a vércukorszint megfelelő csökkentésével párhuzamosan normalizálódhatnak. Az új ajánlásban megmaradt a korábbi nagyobb haskőrfogat is, mivel az amerikai populációban férfiakon a 90–101 cm-es és nőknél a 80–87 cm-es érték esetén a metabolikus szindróma és az inzulinrezisztencia gyakorisága csupán enyhén növekszik.

A Framingham tanulmány eredményei szerint kiszámítható az atheroscleroticus cardiovascularis betegség tíz éven belüli fellépésének abszolút kockázata. Több tanulmány alapján igazoltnak tekinthető az az állítás, hogy a metabolikus szindróma az idő függvé-

nyében fokozza a cardiovascularis morbiditás és mortalitás, továbbá a teljes mortalitás és a 2-es típusú cukorbetegség rizikóját is. Éppen ezért az atheroscleroticus cardiovascularis betegség csak úgy szorítható vissza, ha a kivizsgálás alkalmával feltárul az úgynevezett globális kockázat, vagyis elvégzik a Framingham-táblázat szerinti kockázatbecslést. A koszorúér-betegség tíz éven belüli fellépésnek valószínűségét illetően a betegek három csoportba sorolhatók: nagy kockázatúak (>20%), közepes kockázatúak (10-20%), kis kockázatúak (<10%). Azonban fiatal korban a metabolikus szindróma gyakran nem a következő tíz évre jelent fokozottabb kockázatot, hanem a hosszú távú életkilátásokat rontja. A kockázat tehát könnyen alábecsülhető! Éppen ezért a rizikótényezők korai módosítása lenne az ideális, ez pedig azt jelenti, hogy például nem kellene megvárni az elhízás kialakulását, a dohányzásra való rászokást, a cukorbetegség fellépését, hanem populációs preventív stratégiát kellene kidolgozni az egészség megőrzése érdekében. A taktika a hihetőnél jóval egyszerűbb: reklámfogások alkalmazása a médiában („Munkából hazafelé sétálj egy megállónyi távolságot!” stb.), vagy a nagy tömegeket befogadó helyeken (például ingyenes tápanyagtáblázat elhelyezése bevásárlóközpontokban, úgynevezett egészségpult a szupermarketekben). Amíg ez nem valósítható meg, addig marad a kockázatfelmérést követően a rizikófaktorok célzott kezelése.

A metabolikus szindróma kialakulásának esélyét alapvetően három befolyásolható kockázati tényező határozza meg:

– az abdominalis obesitas (így a szindróma rizikófaktora és összetevője is!),

A hasi zsírszövet aktív endokrin szerv: számos fehérjemolekulát, hormonszerű hatást kifejtő anyagot termel.

- a mozgásszegény életmód,
- az atherogen diéta.

A beavatkozásoknak tehát e három tényezőre kell fókuszálniuk. A legmeglepőbb megállapítás az, hogy a legnehezebb a helyes diéta felépítése, hiszen a fogyás és a fizikai aktivitás fokozása egyszerűen definiálható.

Az ajánlás szerint az elhízott embernek 6–12 hónap alatt testsúlya 7-10%-át kell leadnia. Ez általában napi 500–1000 kalóra fogyasztásával elérhető, s a fogyást jótékonyan befolyásolja a fizikai aktivitás alább részletezett fokozása, s jócskán könnyítheti bizonyos anorexigen gyógyszerek beszedése. A súlycsökkentő műtétek indikációjának felállítása egészségügyi csapatmunkát igényel, s talán csak az úgynevezett „halálos” elhízásban ajánlható.

A fizikailag inaktív ember edzésprogramját ugyan egyénre szabottan kellene felépíteni, mégis mindenkinek hasznára válik – hiszen az atheroscleroticus érbetegség kockázatát egyértelműen csökkenti –, ha naponta pusztán a mozgás kedvéért gyorsan (fürgén) sétál legalább 30 percet. Az már a fogyást segíti elő, ha a folyamatos vagy akár szakaszos aerob aktivitás megha-

ladja a napi 60 percet. Ez esetben a bárkinek legegyszerűbb gyors séta kiegészíthető másfajta aktivitással, legyen az intenzív házimunka, kertészkedés, kocogás, kerékpározás, úszás, labdajáték, tánc, illetve a nagyobb anyagi felkészülést igénylő tenisz, sízés vagy golf. Az elegendő ideig tartó mozgásterápia érdekében mindenkinek fel kell hívni a figyelmét arra, hogy kevesebb időt töltsön a televízió vagy a számítógép előtt. A nagy kockázatú betegek – revascularisatio után, diabeteses angiopathia esetén stb. – aerob edzésének felépítését azonban csak szakember végezheti el, előzetes ergometria után.

A spontán atherogen, illetve diabetogen táplálkozás ellen nehéz tenni, hiszen ez általában nagyon ízletes

vagy egyszerűen olcsósága okán elterjedt. Az egyéni számoltatások – az étrend tartalmazzon kevés telített zsírsavat, kevés nátriumot, kevés natív cukrot (vajon mi a „kevés”?) – helyett a legegyszerűbb több hétre napi mintaétrendeket kidolgozni számítógéppel, és azt terjeszteni a betegek között. Az említett szempontokon túl ugyanis a napi táplálék zsír-, fehérje- és szénhidrát-összetétele szintén individuális. Nem tehető olyan egyszerű kijelentés sem, hogy tartson a beteg tengeri halakban gazdag étrendet, mivel számos tengeri hal húsa (cápa, kardhal stb.) például higannyal szennyezett. A diéta megtervezése éppen ezért nagy felkészültséget igényel.

Ehhez képest egyszerűnek tűnik a kockázati tényezők gyógyszeres kezelése, merthogy „csupán” a célértékek betartására kellene törekedni. A célvérnyomás <140/90 Hgmm (diabetesben és nephropathiában <130/80 Hgmm). Ez eltér az úgynevezett II. Magyar Terápiás Konszenzus Ajánlástól, mert abban metabolikus szindróma esetén is 130/80 Hgmm alatti célvérnyomás szerepel (4). A vérnyomáscsökkentő kezelés első választása a renin-angiotenzin rendszer gátlása elsősorban ACE-gátlóval vagy angiotenzin II-receptor-blokkolóval (kombinálva kis dóziszú diuretikummal!). A prothromboticus státusz csökkentésére kis dóziszú acetilszalicilsav-kezelés ajánlott, de a proinflammatoricus státusz csökkentésére még nincs specifikus lehetőség. A lipidanyagcserével kapcsolatban a célértékek – de maga a kockázatbesorolás is – bár nagyon hasonlóak, mégis eltérnek a hazai ajánlástól, kezelés leginkább statinkészítménnyel szükséges. Az éhgyomri vércukorszint célértéke <6,5 mmol/l, a HgA_{1c}-é <7%. A célérték elérését legkedvezőbben a metformin, a tiazolidinek és az akarbóz segíti.

Metabolikus szindrómában a diagnosztikus kritériumok, a legmegfelelőbb kezelési stratégia további finomítása szükséges, ez csak randomizált kontrollált tanulmányokon alapulhat. A legfőbb probléma nyilvánvalóan az, hogy a tünetegyüttes színes és változó összetételű, s emiatt a kezelés sem lehet egységes. Éppen ez veti fel annak az igényét, hogy a diagnosztikus erőfeszítések az idő múlásával erősítsenek meg egy közös hátteret.

IRODALOM

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
2. Grundy SM, Cleeman II, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, et al; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
3. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. 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;285:2486-97.
4. II. Magyar Terápiás Konszenzus a cardiovascularis betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. *Metabolizmus* 2006; 4(SA):A1-A74.