

## Není „metabolický syndrom“ pouze náhodné spojení samostatných klinických jednotek?

Milan Šamánek, Zuzana Urbanová

*Kardiocentrum, Fakultní nemocnice Motol a Klinika dětského a dorostového lékařství  
1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika*

V roce 1988 přednesl Gerry Reaven na sjezdu American Diabetes Association přednášku, ve které popsal inzulinovou rezistenci, diabetes mellitus, hyperinzulinismus, zvýšené lipoproteiny, snížený HDL-cholesterol a hypertenzi. Tento syndrom nazval „syndromem X“.<sup>(7)</sup> Uvedený název se však nelišil od kardiologického syndromu X, jenž zavedl v roce 1978 Kemp, takže se nakonec nejvíce rozšířilo používání názvu „metabolický syndrom“.

Problém, o kterém mluvil ve slavnostní přednášce Reaven, však nebyl nový. Již v roce 1923 popsal Kylin syndrom tvořený sdružením hypertenze, hyperglykemie a hyperurikemie;<sup>(6)</sup> v roce 1947 v článku o formách obezity Vague uvažuje o spojení viscerální obezity s diabetes mellitus a jinými chorobami<sup>(10)</sup> a v roce 1965 Avogaro a Crepaldi popisují spojení hypertenze, hyperglykemie a obezity. Tento příspěvek nebyl považován za natolik závažný, aby bylo umožněno jeho přednesení na European Association for the Study of Diabetes a byl zařazen pouze jako abstrakt.<sup>(1)</sup> V roce 1960 Yalow and Berson<sup>(11)</sup> považovali obezitu, aniž by byla sdružena s diabetem, za příčinu inzulinové rezistence.

Právě obezita, kterou Reaven ve své přednášce neuváděl mezi základními faktory svého syndromu, se stala stěžejní součástí některých definic metabolického syndromu, jako v roce 2001 kardiologie a lipidologie ve Spojených státech vydaného The National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), který zcela vynechává inzulinovou rezistenci, jako základní faktor definice metabolického syndromu a vyžaduje, aby byly přítomny alespoň tři z následujících diagnóz: centrální obezita s obvodem pasu u mužů  $\geq 102$  cm a u žen  $\geq 88$  cm, hypertriglyceridemie  $\geq 1,7$  mmol/l, nízký HDL-cholesterol, hypertenze a koncentrace glukózy nalačno  $\geq 6,1$  mmol/l.

V současné době existuje několik dalších definic metabolického syndromu, které však opět nejsou zdaleka jednotné a navzájem se liší, v některých případech nezanedbatelně.

V roce 1999 byla diabetologie stanovena definice metabolického syndromu, jejímž určujícím faktorem

byla inzulinová rezistence a na ni se vázaly dva nebo více dalších faktorů: hypertenze, triglyceridy  $\geq 1,7$  mmol/l, HDL-cholesterol  $< 0,9$  mmol/l u mužů a u žen  $< 1,0$  mmol/l, dále centrální obezita s BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> a mikroalbuminurie.

V definici WHO z roku 1999 je základním kritériem přítomnost diabetes mellitus 2. typu, porušená glukózová tolerance nebo inzulinová rezistence a přítomnost alespoň dvou z následujících složek: abdominální obezita (poměr pas/boky  $> 0,9$  u mužů a  $> 0,85$  u žen) nebo BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, dále hypertenze (krevní tlak  $> 160/90$ ), mikroalbuminurie  $> 20$  µg/min, dyslipidemie: triglyceridy  $> 1,7$  mmol/l a HDL-cholesterol  $< 0,9$  mmol/l u mužů a  $< 1$  mmol/l u žen.

V tomtéž roce byla publikována definice The European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR), která by měla platit nejen podobně jako definice WHO pouze u diabetiků, ale i u nediabetických osob. Jako u definice WHO i v definici EGIR byla základem inzulinová rezistence, reprezentovaná koncentrací inzulinu nalačno. K ní musejí být k diagnóze metabolického syndromu přítomny ještě dvě další diagnózy: viscerální obezita s obvodem pasu u mužů  $\geq 94$  cm a u žen  $\geq 80$  cm. Toto velmi přísné kritérium centrální obezity podstatně zvětšilo také výskyt metabolického syndromu. Koncentrace triglyceridů je vyšší než u definice WHO ( $\geq 2,0$  mmol/l) a HDL-cholesterol stejný jako u žen v definici WHO, plazmatická glukóza nalačno  $\geq 6,1$  mmol/l a hypertenze.

V červnu 2001 na workshopu International Diabetes Federation (IDF) vznikla další definice, podle níž patří mezi hlavní kritéria metabolického syndromu centrální obezita, inzulinová rezistence, aterogenní dyslipidemie, hypertenze a zánětlivý stav se zvýšeným C-reaktivním proteinem a protrombotickým stavem se zvýšeným aktivátorem plasminového inhibitoru 1 a zvýšenou koncentrací fibrinogenu.

V dětském věku se za definici metabolického syndromu považují tři nebo více z následujících symptomů: triglyceridy nalačno  $\geq 1,1$  mmol/l, HDL-cholesterol  $< 1,3$  mmol/l, výjimku tvoří chlapci ve věku 15 až 19 let, u nichž je mezní hodnota  $< 1,2$  mmol/l, dále glukóza nalačno  $\geq 6,1$  mmol/l, obvod pasu  $> 75.$  percentil pro daný věk a pohlaví a systolický krevní tlak  $> 90.$  percentil podle věku, pohlaví a tělesné výšky.<sup>(3)</sup> Také definice metabolického syndromu u dětí však není jednotná a nesouhlasí s ní řada

**Adresa:** prof. MUDr. Milan Šamánek, DrSc.,  
Kardiocentrum FN Motol, V úvalu 84, 150 06 Praha 5,  
Česká republika, e-mail: milan.samanek@lfmotol.cuni.cz

reprezentativních studií. Např. v maďarské studii měří místo obvodu pasu tělesný tuk a krevní tlak monitorují 24 hodin. Ve Spojených státech užívají místo měření obvodu pasu hodnotu BMI, za kritickou koncentraci lipidů považují hodnotu vyšší než 95. percentil a pro HDL-cholesterol hodnotu nižší než 5. percentil pro příslušný věk a pohlaví.<sup>(12)</sup> The Quebec Family Study používá pro vyjádření viscerální obezity měření tloušťky kožních řas a u hypertenze střední tlak namísto systolického. Definice spolehlivě neplatí pro různé etnické skupiny.<sup>(5)</sup> Proto v Taipei Children Heart Study použili vlastní kritéria, která získali vlastním měřením.<sup>(2)</sup> Je zcela zřejmé, že tzv. metabolický syndrom se nachází častěji u dětí se zvýšenou hodnotou inzulinové rezistence, ale zejména s obezitou, ale může být diagnostikován také u štíhlých dětí s normální inzulinovou rezistencí.<sup>(12)</sup>

V poslední době se stále zvyšuje počet diagnóz zařazovaných pod pojem metabolický syndrom, například syndrom polycystických ovarií, nealkoholická steatóza jater, různé nádory a další patologie, například erektilní dysfunkce.

Společnou vlastností metabolického syndromu by měla být jeho zvýšená rizikovost pro vznik koronárních příhod ve srovnání s jednotlivými klinickými obrazy, které ho tvoří. Je však zcela zřejmé, že jednotlivé klinické obrazy jako hypertenze, diabetes mellitus, ale také obezita a poruchy lipidového metabolismu, zařazované do metabolického syndromu, mohou samy o sobě představovat velké riziko pro vznik koronární choroby, a to aniž by byly sdruženy do tzv. metabolického syndromu podle jakékoliv definice. Velkou nevýhodou všech definic je totiž to, že jednotlivé parametry, podle nichž se usuzuje na přítomnost metabolického syndromu, mají stejnou hodnotu a jejich význam pro diagnózu metabolického syndromu a zejména jeho rizika pro vznik koronární choroby není odlišen. V některých definicích dokonce zaniká zásadní kritérium, kterým je inzulinová rezistence. Navíc inzulinovou rezistenci však můžeme prokázat nejen u metabolického syndromu, ale také jako samostatný nálezný, nezávislý na metabolickém syndromu.

Na základě všech těchto klinických důvodů jsme již v roce 2003 v knize *Prevence aterosklerózy v dětském věku* uvedli: „Domníváme se, že snaha přidružit hypertenzi, obezitu a nízkou tělesnou aktivitu k syndromu inzulinové rezistence u dětí je násilná. Inzulinová rezistence se vyskytuje pouze u určitého procenta dětí s esenciální hypertenzí a nevyskytuje se vůbec u sekundární hypertenze. Také ji nenacházíme u všech dětí postižených obezitou nebo u dětí, které mají nízkou tělesnou aktivitu. Inzulinová rezistence, je dále ovlivnitelná dietou a jsou u ní patrné genetické vlivy ... Domníváme se, že je rozumnější považovat hypertenzi, diabetes mellitus 2. typu, obezitu a další choroby sdružované pod pojem inzulinové rezistence, za samostatné klinické jednotky, u nichž může nebo nemusí být přítomna inzulinová rezistence. Přitom inzulinová rezistence sama o sobě není kauzálním rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční.“<sup>(8)</sup> V roce 2005 jsme též o opuštění diagnózy „metabolický syndrom“ rozvinuli v přednášce na setkání v Českém Krumlově.<sup>(9)</sup> V této přednášce jsme se již mohli opřít o velmi závažné a jednoznačné stanovis-

ko, které k metabolickému syndromu v roce 2005 vydaly dvě vedoucí diabetologické společnosti: The American Diabetes Association a The European Association for the Study of Diabetes.<sup>(4)</sup> Obě společnosti se domnívají, že by se používání názvu „metabolický syndrom“ mělo opustit, protože je špatně definován a zejména může odvádět pozornost lékaře od všech jednotlivých kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Závažnou námitkou, uváděnou v materiálu diabetologických společností, je nemožnost jednotně diagnostikovat metabolický syndrom podle dosavadních kritérií. Vlivem nízké senzitivity a specifity diagnózy metabolického syndromu dochází k řadě diagnostických omylů. Domníváme se, že tento problém by bylo možno vyřešit stanovením jednotných kritérií pro diagnózu metabolického syndromu. Jako samostatná klinická jednotka by měla být zavedena inzulinová rezistence. Inzulinová rezistence však sama o sobě nepatří mezi faktory zvyšující riziko koronární choroby nebo mozkové příhody. Proč není důvod ji spojovat s dalšími samostatnými klinickými jednotkami uvádí opět publikace diabetologických společností.

Závažné argumenty ve stanovisku diabetologických společností ukazují, že pod diagnózu metabolický syndrom by se neměly zařazovat samostatné, dobře definované klinické obrazy jako jsou obezita, dyslipidemie, ani hypertenze nebo diabetes mellitus 2. typu. Je to zejména proto, že metabolický syndrom nemá vlastní patogenezi a je pouze sdružením jednotlivých samostatných klinických jednotek. Proto také u etiologie metabolického syndromu je vesměs uváděno, že je neznámá.

Co je však velmi závažné je to, že použití názvu „metabolický syndrom“ nepovyšuje riziko onemocnění koronární chorobou nad riziko, které mají jednotlivé klinické jednotky do metabolického syndromu zařazené. Naopak závažná hypertenze nebo porucha lipidového metabolismu, případně samotný diabetes mellitus 2. typu nebo obezita viscerálního typu, mohou mít samostatně vyšší riziko než mírná forma tzv. metabolického syndromu s krevním tlakem 140/95, triglyceridy 1,7 mmol/l, HDL-cholesterolem kolem 1 mmol/l, obezitou s BMI 30 kg/m<sup>2</sup>, s obvodem pasu 103 cm a s mírnou formou diabetes mellitus 2. typu. V této souvislosti je citována studie autorů Pyörälä a spol., ve které simvastatin snížil počet kardiovaskulárních příhod stejně tak u pacientů s metabolickým syndromem nebo bez něj. Další práci stejného druhu nenašli.

Ve stanovisku diabetologických společností se dále uvádí, že zařazením jednotlivých samostatných klinických jednotek pod pojem „metabolický syndrom“ nepřinášíme žádnou novou informaci o způsobu jejich léčení. Velmi závažným argumentem proti používání termínu metabolický syndrom je skutečnost, že není znám žádný lék na ovlivnění metabolického syndromu, ale pouze jeho jednotlivých klinických jednotek.

Dá se očekávat, že odmítnutí názvu „metabolický syndrom“ vyvolá negativní reakci u řady lékařů, kteří do značné míry závisejí na výzkumu metabolického syndromu i na jeho diagnostice. Problém, proč například lékaři ve Spojených státech budou protestovat proti zrušení názvu metabolický syndrom, spočívá zejména v tom, že tato diagnóza je placena pojišťovnou.

Dalším důvodem je, že farmaceutické firmy i jiné organizace bohatě sponzorují výzkum metabolického syndromu a jeho léčení. Farmaceutické firmy neuspěly s lékem na metabolický syndrom a snaží se ovlivnit ne metabolický syndrom, ale jeho jednotlivé klinické složky, kterými jsou obezita, dyslipidemie, diabetes mellitus nebo hypertenze. Proto je snaha diabetologických společností zbavit nás diagnózy „metabolický syndrom“ velmi záslužná a jistě si vyžádala spoustu diskusí než našly odvahu ji publikovat jako závazné stanovisko nejen americké, ale také evropské diabetologické společnosti.

## LITERATURA

1. Avogaro P, Crepaldi G. Essentials hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia* 1965;1:137.
2. Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, et al. Relationship between anthropometric variables and lipid levels among school children: the Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;22:66–72.
3. de Ferrati SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. *Circulation* 2004;110:2494–7.
4. Kahn HR, Buse J, Ferranin E. 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; 28:289–304.
5. Katzmarzyk PT, Perusse L, Malina RM, et al. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood. The Quebec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001;54:190–5.
6. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykaemie-Hyperurikamiesyndrom. *Zentralbl Inn Med* 1923;44: 105–12.
7. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
8. Šamánek M, Urbanová Z. Prevence aterosklerózy v dětském věku. Praha: Galén, 2003.
9. Urbanová Z, Šamánek M. Metabolický syndrom v dětské populaci. Sborník abstraktů. Český Krumlov 2005:69.
10. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;53:339–40.
11. Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentration in nondiabetic and early diabetic subjects. Determination by a new sensitive immuno-assay technic. *Diabetes* 1960;9:254–60.
12. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362–74.