



Mi változott a metabolikus szindróma értelmezésében, diagnózisában és kórtanában az utóbbi huszonöt évben ?

Kun Imre Zoltán, Szántó Zsuzsanna

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem – Endokrinológiai Tanszék

Ce s-a schimbat în interpretarea, diagnosticul și patogenia sindromului metabolic în ultimii douăzecișicinci de ani?

Este o trecere în revistă a modificărilor survenite în interpretarea, diagnosticul și etiopatogenia sindromului metabolic (SM) în ultimii 25 de ani. Cu toate că acest sindrom a fost constatat de mai mulți autori chiar de la începutul secolului trecut, Reaven a avut meritul de a-l introduce în clinică în 1988 ca o nouă entitate, încercând totodată găsirea unor relații cauzale între componentele sale. El a considerat rezistența la insulină și hiperinsulinismul secundar ca baza etiopatogenică a SM, încercând să explice prin această ipoteză celelalte componente ale sindromului. Această concepție a fost criticată de mai mulți autori, dar importanța ei nu poate fi negată nici la ora actuală, fiind susținută prin fapte. Totuși, actualmente problema se evaluează mai diferențiat. Cercetările din ce în ce mai amănunțite și diversificate au permis cunoașterea mai aprofundată a sindromului, astfel țesutul adipos ectopic, visceral a devenit veriga principală a explicațiilor etiopatogenice, evidențiind rolul important al adipocitokinelor (CRP, TNF- α , IL-6) și al altor mediatori, resp. hormoni. Acumularea cunoștințelor teoretice a dus la dezvoltarea continuă a criteriilor diagnostice: organismele și societățile profesionale internaționale au elaborat și publicat între anii 1998-2005 opt sisteme de criterii diagnostice, dar cu diferențe considerabile, ceea ce a îngreunat formularea unui diagnostic unitar. În cursul anilor au predominat sistemul formulat de WHO în 1999 și cel american bazat pe prevederile NCEP/ATP-III din 2001, iar în 2005 Federația Internațională de Diabet a elaborat un sistem unitar, a cărui variantă perfecționată de Conferința de Armonizare din 2009 reprezintă baza interpretării și diagnosticării actuale a SM.

Cuvinte cheie: interpretarea, diagnosticul și patogenia sindromului metabolic, ultimii douăzecișicinci de ani

What was changed in interpretation, diagnosis and pathology of the metabolic syndrome in the last twentyfive years?

This review is a survey of the modifications occurred in the last 25 years regarding the interpretation, diagnosis and pathogenesis of metabolic syndrome (MS). Although this syndrome was observed already from the beginning of the last century, Reaven introduced this as a novel clinical entity in 1988 and made an attempt to find causal relationships between its components. He considered the insulin resistance and the subsequent hyperinsulinism as the basic pathogenetic factors, trying to explain on this base the other components of the syndrome. This hypothesis was contested by many authors, but its importance can not be negated, being sustained by facts. Nowadays MS is interpreted in its complexity. The intense and diversified researches made possible to obtain more and more profound knowledges concerning this syndrome, so now the ectopic, visceral adipose tissue became a very important pathogenetic factor, emphasizing the role of adipokines (CRP, TNF- α , IL-6) and that of other mediators and hormones. The accumulation of theoretical knowledges resulted a continuous evolution of diagnostic criteria: the international organisations and scientific societies published between 1998-2005 eight diagnostical systems, but with significant differences, making difficult a common diagnosis. During many years dominated the WHO-system elaborated in 1999 and the American NCEP/ATP-III-system created in 2001, and only thereafter was generally accepted the diagnostical criteria of International Diabetes Federation (IDF), processed in 2005 and perfected by the Harmonizing the Metabolic Syndrome Conference in 2009, what is considered the actual base of interpretation and diagnosis of MS.

Keywords: changes in interpretation, diagnosis and pathology of metabolic syndrome, last twentyfive years

Dr. Kun Imre Zoltán

540095 Marosvásárhely - Tîrgu Mureș,

N. Grigorescu utca 29/8

E-mail: kunimre@gmail.com

Régen ismert klinikai tény, hogy elhízás, magasvérnyomás, prediabetes vagy 2-es típusú cukorbetegség, dyslipidaemia, fokozott véralvadékonyság, hyperuricaemia stb. gyakran társultan jelentkeznek. Különböző elnevezések alatt számos szerző írt le hasonló tünetegyütteseket, így pl. Kylin 1923-ban, Vague 1947-ben, Kuhlman 1968-ban, Welborn, Jaknecke 1969-ben, Romics 1976-ban, Haller, Singer 1977-ben, Phillips 1977-ben és 1978-ban, Hanefeld, valamint Leonard az 1980-as években.

Ezt a tünetcsoportot új klinikai entitásként (X-szindróma elnevezéssel) Reaven jelentette be az 1988-ban tartott Banting-emlékelőadásában [28]. Ide sorolta az inzulinrezisztenciát és a következményes hyperinzulinismust, a dyslipidaemiát (azaz a VLDL-Tg emelkedését, a HDL-koleszterinszint csökkenését), a hypertoniát és hyperuricaemiát. Reaven érdeme, hogy az említett tünetek közt igyekezett ok-okozati összefüggést találni, alapvetőnek tartván az inzulinrezisztenciát, amely hyperinzulinismust okoz, számos más következményes elváltozást eredményezve. Érdemes megjegyezni, hogy Reaven eredetileg normális testsúlyú egyéneknél írta le a tünetegyüttest [11], nem foglalván bele az android típusú (centrális) elhízást, amit ma meghatározónak tartunk a szindróma kiváltásában. Zimmet egészítette ki ezt az entitást X+-szindrómára, az előzőkhöz hozzátevé még az Apo-lipoproteinszint emelkedését, az atherosclerosis kialakulását, a hypercoagulabilitást és a thromboemboliás komplikációk létezését. Léteznek még egyéb, hasonló tartalmú elnevezések is, pl. kardiiovaszkularis metabolikus szindróma, kardiometabolikus szindróma, multimetabolikus szindróma, Reaven-szindróma, inzulinrezisztencia-szindróma, „Új Világ syndroma”, Ausztráliában pedig a főbb tünetek kezdőbetűiből származó betűszó, a CHAOS – Coronaria-betegség, Hypertonia, Atherosclerosis, Obesitas, Stroke – volt használatos. Idővel a X-, ill. X+-jelölések és a tünetegyüttes más elnevezései háttérbe szorultak, s a metabolikus szindróma (MS) terminusa terjedt el. A szindróma azóta több más összetevővel bővült, amint a továbbiakból majd kiderül.

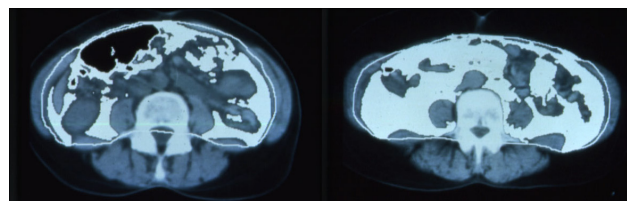
A metabolikus szindróma (MS) definíciója és főbb komponensei

Az MS definíciója számos változáson ment át az utóbbi 25 év során. A különböző nemzetközi szakmai szervezetek és tudományos társaságok álláspontjaiban kezdet-

től fogva nem volt egyetértés még a főbb komponensek tekintetében sem, s még kevésbé a diagnosztikai kritériumokat illetően. Ennek ellenére elmondható, hogy az évek során kialakult egy lényegi konszenzus, ami jelenleg „A halálos négyes”-szindrómaként fogalmazható meg. Így a tünetegyüttes alkotóelemei a következők:

1. Elhízás: a zsigeri, ectopiás zsírszövet jelentős növekedése - ez a szindróma kiinduló alapja; jellemző a törzsre lokalizálódó (centrális, android) elhízás;
2. A szénhidrátanyagcsere zavara: inzulinrezisztencia, hyperinzulinismus;
3. Zsíranyagcserezavar: atherogen dyslipidaemia (a triglyceridszint emelkedése, a HDL-koleszterin csökkenése);
4. Magasvérnyomás.

Az említett négy alapvető tényező mellé társították idővel a hypercoagulabilitást (emelkedett fibrinogen-, PAI-1-szint), a proinflammatoricus állapotot (szubklinikai gyulladás, emelkedett hsCRP-vel), az endothel-diszfunkciót, a hyperuricaemiát, a microalbuminuriát és a zsírmáj (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) kialakulását.



1. ábra. A visceralis zsírszövet megoszlása abdominális CT-n. Az első kép a normális állapotokat, a második az android típusú elhízást illusztrálja.

Mindezek a tényezők elősegítik a szív-ér rendszeri betegségek (coronaria, stroke és perifériás érbetegség) kialakulását, 5-10 éven belül megkétszerezvén azokat, valamint a 2-es típusú DM létrejöttét, megötszöröztvén ennek gyakoriságát, és feltehetően a rosszindulatú daganatok kialakulását is [7,13, 32].

A metabolikus szindróma gyakorisága és jelentősége

Incidenciája gyorsan nő az elhízás terjedésével, nemcsak az Egyesült Államokban (túlsúlyos + elhízott felnőttek: 34+27% = 61%, 47 millió MS-ás 2000-ben, s ma már minden harmadik lakosnál), hanem Európában is (a

nem-diabéteszes felnőttek körében 15-20%). A cukoranyagcsere zavarait, s főleg a 2. típusú diabétesz kialakulását, nagy mértékben elősegíti.

Ha az MS alapvető elváltozásának, az inzulinrezisztenciának a gyakoriságát akarjuk felmérni az általános népesség körében, a meghatározás kritériumai függvényében eltérő adatokat kapunk. Megfelelő módszereket alkalmazva azt találták, hogy a normál populáció kb. 25%-a, a csökkent glucose-toleranciájúak kb. 60-75%-a, s a 2. típusú diabéteszben szenvedők kb. 85%-a inzulinreszistens. Ez nyilvánul meg klinikailag az inzulinrezisztencia-szindrómában, ami tulajdonképpen az MS. Egy nem túl régi statisztika szerint a glucose-háztartás zavarai az AEÁ-ban a következőképpen oszlanak meg: 16 millió prediabéteszes, kb. 12 millió diagnosztizált 2. típusú cukorbeteg és ~1 millió 1. típusú diabéteszes; a fel nem ismert formákat kb. 6 millióra becsülik.

Az MS a szív-ér rendszeri betegségek korai megjelenését a dohányzáshoz hasonló mértékben fokozza. A szív-ér rendszeri halálozás kockázatát 3,5-szer növeli. Érthető tehát, hogy a szív-ér rendszer érintettsége, az érelváltozások, még a manifeszt 2. típusú cukorbetegség kialakulása előtt (sokak szerint akár 5 évvel korábban) már megjelennek.

Éhomi vércukor		2-órás OGTT	
126mg/dL	DM	200mg/dL	DM
100mg/dL	IFG	140mg/dL	IGT
	Normális		Normális
7,0mmol/L		11,1mmol/L	
5,5mmol/L		7,8mmol/L	

2. ábra. A glucose-tolerancia zavarai (prediabétesz). IFG: impaired fasting glucose, IGT: impaired glucose tolerance; DM: diabetes mellitus

Érdemes figyelemmel kísérni a prediabétesz progresszióját manifeszt 2. típusú diabétesz irányába. A prediabétesz fennállásának jelenlegi kritériumai: az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG – impaired fasting glucose), ha a glykaemia reggel mért éhomi értéke 100-126mg% közt van, ill. a csökkent glucose-tolerancia (IGT - impaired glucose tolerance), ha az OGTT 2-órás értéke 140-199mg% között található (200mg%-tól: DM) (**2. ábra**).

• A prediabétesz a diabétesz kialakulásának legfontosabb predictiv tényezője:

- 20-34% kockázat IFG vagy IGT fennállásakor
- 38-65% kockázat IFG + IGT esetén

• Életkor: a diabétesz és IFG incidenciája:

- 3,8% 20-39 éves kor közt
- 15,4%-ra nő 40-59 év között
- 33,6%-ra > 60 év.

• BMI: 30 alatt – diabétesz: 8,9%-ban fordul elő, míg 35 felett –14,3%-ban.

Különös jelentőségű, nagy veszélyt magába rejtő fejlemény, hogy az MS egyre korábbi életkorokban jelentkezik, s így sok esetben már **gyermekkorban** kialakul a **2-es típusú diabetes mellitus**, sőt epidemiássá válik olyan régiókban, ahol *magasabb kockázatu népcsoportok* élnek. Diabéteszes gyermekeknel a 2. típus aránya egyre magasabb: míg 1992-ben az összes gyermekkori diabétesz 2-4 %-át képezte, 1994-ben már 16%-át, és 1999-ben egyes területeken elérte a 45%-át. A növekvő *incidencia oka* minden valószínűség szerint az egyre terjedő *elhízás* és a *csökkent fizikai tevékenység*.

Az MS diagnosztikai kritériumai

A diagnózis kritériumai a kezdetektől különböztek és az elmúlt 25 év alatt többször is változtak, így ezeket történetiségükben mutatjuk be. Reaven eredeti leírása után, 1998 és 2005 között, 8 diagnosztikai kritériumrendszert publikáltak nemzetközi szervezetek és tudományos társaságok [15], az első kettőt a WHO 1998-ban és 1999-ben. A WHO 1999. évi ajánlásai szerint az MS feltétele a inzulinrezisztencia (IR), vagy prediabétesz (IFG/IGT), vagy 2. típusú DM fennállta és még két kritérium jelenléte a következő ötből: WHR > 0,9 (férfi) ill. 0,85 (nő), és/vagy BMI > 30, triglyceridszint > 150 mg/dL (> 1,7 mmol/L), HDL-koleszterinszint < 35 (férfinél), ill. < 40 mg/dL (nőnél), vérnyomásérték > 140/90 Hgmm és microalbuminuria ($\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$) áll fenn (**1. táblázat**). Az inzulinrezisztencia megállapításához hyperinzulinaemiás, euglykaemiás clamp-technikát tart szükségesnek, ami epidemiológiai vizsgálatokban érthető okokból kivihetetlen. A microalbuminuria meghatározása gyakorlati szempontból szintén megkérdőjelezhető (a későbbi kritériumrendszerekből ki is maradt). Ezt a WHO-rendszert főleg Európában alkalmazták.

A másik az amerikai NCEP/ATP-III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel-III), tkp. a har-

madik amerikai állásfoglalás, 2001-ből, mely szerint az MS fennállta akkor valószínűsíthető, ha 3 vagy több kritérium van jelen a következő ötből: a háskőfogát > 102 cm férfínél, ill. > 88 cm nőnél, a triglyceridszint > 150 mg/dL, a HDL-koleszterinszint < 40 (férfínél), ill. < 50 mg/dL (nőnél), a vérnyomás > 130/85 Hgmm, s az éhomi plasma-glucose (FPG) > 6,1 mmol/L (110 mg%) (1. táblázat).

1.táblázat. A metabolikus szindróma 1999. és 2001. évi kritériumrendszerének összehasonlítása (Hegele R., LD 2004 Plenary)

WHO (1999)	NCEP (National Cholesterol Education Program)/ATP-III (2001)
IFG, IGT, vagy 2.t.DM, vagy IR + bármely 2 kritérium az alábbi 5-ből:	Bármely 3 kritérium az alábbi 5-ből:
WHR > 0,9, ill. /0,85 és/vagy BMI > 30	Elhízás: háskőfogát > 102 cm - férfi, > 88 cm - nő
TG > 150 mg/dL (> 1,7 mmol/L)	≥ 150 mg/dL
HDL-koleszterin < 35 mg/dL (férfi), ill. < 40 mg/dL (nő) (< 1, ill. 1,3 mmol/L)	< 40 mg/dL (férfi), < 50 mg/dL (nő)
RR > 140/90 Hgmm	≥ 130/85 Hgmm
Más: microalbuminuria (>20 mg/min.)	FPG ≥ 6,1 mmol/L (110 mg%)

Az NCEP/ATP-III könnyű gyakorlati alkalmazhatósága révén hamar elterjedt nemcsak Amerikában, hanem világszerte is. Hátránya a lipideltérések túl nagy hangsúlya (az 5 kritériumból 2 ezekre vonatkozik), s az a tény, hogy a csökkent glucose-toleranciájú (IGT - impaired glucose tolerance) betegek nem kerülnek bevonásra. Nincs rendelkezés arról sem, hogy mi legyen a már diagnosztizált cukorbeteggel, a kezelt hypertóniással, vagy dyslipidaemiással. Elvi hátránya, hogy nem tartalmaz inzulinrezisztenciára utaló közvetlen paramétert, viszont ezt helyettesíti a centrális elhízás jellemzésére használt háskőfogát-méréssel.

Érdeemes összehasonlítani a különböző nemzeti és nemzetközi fórumok (szervezetek és tudományos társaságok) 1998-2001 között kialakított állásfoglalásait, amelyek megelőzték az NCEP/ATP-III kritériumrendszerének létrejöttét [16]. A 2. táblázatból látható hogyan fejlődtek és közeledtek a különböző álláspontok, amíg kikristályosodott ez a gyakorlatban is jól alkalmazható rendszer.

2.táblázat. A metabolikus szindróma diagnosztikai kritériumainak különbségei szakmai állásfoglalásokban 1998-2001 között [16]

Komponens	WHO 1998	AHA 2001	IDF 2000	ADA 2001	NCEP/ATP-III 2001
Inzulinrezisztencia	X	X	X	X	X
Alacsony HDL-koleszterin	X	X	X	X	X
Hypertonia	X	X	X	X	X
Magas triglyceridszint	X	X	(-)	X	X
Centrális obezitás	X	X	(-)	X	X
Glucose-intolerancia	X	X	(-)	X	X
Diabétesz mellitus	X	X	X	(-)	(-)
Magas LDL-koleszterinszint	(-)	(-)	X	(-)	(-)

WHO: World Health Organization; AHA: American Heart Association; IDF: International Diabetes Federation; ADA: American Diabetes Association; NCEP/ATP-III: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III
(-): a kritérium hiánya

Megemlítjük az AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) kritériumrendszerét 2003-ból (3. táblázat), amely lényegében megfelel az ismertett NCEP/ATP-III-nak, de magában foglalja a csökkent glucose-toleranciájú (IGT - impaired glucose tolerance) betegek besorolását és figyelembe vesz más kockázati tényezőket is.

Jelentős haladás az MS diagnosztikájában az

3.táblázat. A metabolikus szindróma diagnózisa az AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) kritériumai szerint (2003)

Kóros elváltozások	Határértékek
Túlsúly/elhízás	Centrális (abdominális) elhízás, háskőfogát: férfi>102cm; nő>88 cm
Triglyceridszint ↑	> 150 mg/dL (1,69 mmol/L)
HDL-koleszterinszint ↓	< 40 mg/dL (1,04 mmol/L) – férfi < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) – nő
Magasvérnyomás	> 130/85
Éhomi vércukorszint	110 – 126mg%
OGTT 2 h-ra	>140mg%
Más kockázati tényezők	Familiáris 2.t.DM, hypertonia, coronaria-betegség, PCOS, sedentarismus, magas életkor, magas kockázatu etnikai csoport, 2. t.DM vagy szívbetegség, inzulinrezisztencia.

International Diabetes Federation (IDF) által 2005-ben kidolgozott kritériumrendszer (4. táblázat).

Lényegében ez is az NCEP/ATP-III-n alapszik, de

4.táblázat. A metabolikus szindróma diagnóza az IDF (International Diabetes Federation) 2005-ös diagnosztikai kritériumai szerint

Összetevők	Határértékek
Túlsúly/obezitás	BMI \geq 25 kg/m ² Centrális (abdominális) elhízás: haskörfogat: populáció- és országhatómó mindkét nemnél
Magas triglyceridszint	\geq 150 mg/dL (1,7 mmol/L), v. kezelés
Csökkent HDL-koleszterinszint	< 40 mg/dL (1,0 mmol/L) - férfi, v. kezelés < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) - nő, v. kezelés
Magasvérnyomás	\geq 130/85 Hgmm, v. kezelés
Éhomi vércukorszint	\geq 5,6 mmol/L (> 100 mg/dL), v. kezelés; Javasolt OGTT elvégzése, de a dg.-hoz nem kell

Az MS valószínű, ha a haskörfogat meghaladja a populációhoz és nemhez adaptált normális értékek felső határát és a többi négyből legalább 2 kritérium jelen van.

továbblépést jelent. Konszenzus alapján kimondja, hogy az inzulinrezisztencia fontos ugyan MS-ban, de ki kell venni a diagnosztikai meghatározások közül, mert a gyakorlatban nem megvalósítható, s helyette elég *haskörfogatmérést* végezni. Ezzel a *centrális típusú elhízást* helyezi a középpontba, és tekintettel van arra is, hogy ez a paraméter – a nemi determináltság mellett – etnikumfüggő is [15]. Ugyanakkor módosítja az emelkedett éhomi vércukorszint (IFG) kritériumát, határértékét 110mg/dL-ről 100mg/dL (5,6 mmol/L)-re csökkentve. IFG esetén kifejezetten javasolja OGTT elvégzését, de az MS diagnózisát nem teszi ettől függővé. A korábban kórismézett 2.t.DM-t az IFG-hez hasonló értékű diagnosztikai kritériumként kezeli. Az IDF aktualizálta ugyanakkor az MS pathogenezisének kritériumrendszerét is (az ún. „*platinum standardokat*”, I. - 5. táblázat, [31 - id.16].

A 2009-es Harmonizációs Konferencia – a mai értelmezés alapja. Ezen a Konferencián, amelyen részt vettek az International Diabetes Federation (IDF), a National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), a World Heart Federation, az International Atherosclerosis Society, az American Heart Association (AHA) képviselői, kialakultak a jelenleg is általánosan elfogadott kritériumok.

5.táblázat. A metabolikus szindróma egyéb tényezői és meghatározható paraméterei, az ún. „*platinum standardok*” (IDF 2005)

Kóros zsírmegoszlás	Centrális (CT/MRI) elhízás; zsírmáj; biomarkerek: leptin, adiponektin
Atherogen dyslipidaemia	↑ TG és LDL-koleszterin, ↓ HDL-koleszterin, Apo B lipoprotein v. non-HDL ↑
Szénhidrátanyagcsere	OGTT: csökkent glucose-tolerancia
Inzulinrezisztencia	Éhomi insulin/proinsulin-teszt, HOMA-IR, ↑szabadzsírsav, clamp-technika
Vascularis szabályozási zavar	Endothel-dysfunctio, microalbuminuria
Szubklinikai idült gyulladás	↑hsCRP, TNF-a, IL-6; adiponektin↓
Prothromboticus státus	PAI-1, Fibrinogen ↑
Endokrin tényezők	Hypothalamus, hypophysis, mellékvese hormonjai

Meg kell azonban jegyeznünk, hogy ezeket nem minden tudományos társaság ismerte el, így az ADA (American Diabetes Association) és az EASD (European Association for the Study of Diabetes) sem. Az elutasítást azzal indokolták, hogy az MS – egészében véve – nem alkalmas a szív-érrendszeri betegségek és a diabetes mellitus kockázatának felbecsülésére és értékelésre (egyedi komponenseinek prognosztikai értéke viszont elismerten fontos).

A Harmonizációs Konferencia (melynek következtetéseit a *Circulation*, 2009 október 5.-i számában közzétették, [1]) egyetértett abban, hogy az MS komplex klinikai entitás, számos tényező szerepel létrejöttében, és 5-10 éven belül a szív-ér rendszeri betegségeket megkésztet, míg a 2. típusú DM-t megötszörözi. Azt is elfogadták, hogy a legtöbb 2.t.DM-ban fennállnak az MS jellemzői. Kiemelték az atherogen dyslipidaemia jelentőségét, mely komplex folyamatot vált ki, s kialakulásában nemcsak a triglycerid- és a HDL-koleszterinszint fontos, de gyakorlati követésére e kettő is elegendő. Azt is újra kihangsúlyozták, hogy a haskörfogat kóros mértéke/fokozata eltér a rassz, és egyéb antropológiai szempontok szerint. Ugyanakkor megerősítették, hogy a krónikus gyulladás és a thrombogen tényezők markerei (hsCRP, fibrinogén), s a húgysavszint is az MS komponensei közé tartoznak. Fontos gyakorlati következtetésként levonták, hogy visceralis elhízásban, ill. MS-ban a szív-ér rendszeri elváltozások (ischaemiás szívbetegség, stroke és perifériás

érbetegség) korai jeleit keresni kell, és indokolt a vascularis rendszer vizsgálata (boka-kar index, ér-Doppler, pulzushullám terjedési sebesség meghatározása). Az elfogadott diagnosztikai kritériumrendszert, ami lényegében megegyezik az IDF 2005-ben kidolgozott rendszerével, a **6. táblázat** ismerteti. Jelenleg is e kritériumok alapján történik az MS diagnózis.

6. táblázat. A 2009-es Harmonizációs Konferencia kritériumai (a mai diagnózis alapja)

Összetevők	Határértékek
Túlsúly/obezitás	BMI ≥ 25 kg/m ² Centrális (abdominális) elhízás: haskörfogat: populáció- és országfüggő mindkét nemnél; europidoknál a haskörfogat: férfi ≥ 94 ; nő ≥ 80 cm
Magas triglyceridszint	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L), v. kezelés
Csökkent HDL-koleszterinszint	< 40 mg/dL (1,0 mmol/L) – férfi, v. kezelés < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) – nő, v. kezelés
Magasvérnyomás	Systolés ≥ 130 vagy diastolés ≥ 85 Hgmm, v. kezelés
Éhomi vércukorszint	$\geq 5,6$ mmol/L (> 100 mg/dL) v. kezelés; Javasolt OGTT elvégzése, de a dg.-hoz nem szükséges

Az MS valószínű, ha a haskörfogat meghaladja a populációhoz és nemhez adaptált normális értékek felső határát és a többi négyből legalább 2 kritérium jelen van.

Az europidoknál megadott haskörfogat-méret (férfi ≥ 94 , nő ≥ 80 cm) ellenére, az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (2011) a férfiaknál továbbra is a 102 cm feletti, míg nőknél a 88 cm-nél nagyobb értéket tekinti kórosnak. Ugyanakkor az egyes kritériumok jelentősége között nem tesz különbséget, így nem kiemelt feltétel a kóros haskörfogat jelenléte. Amennyiben a felsorolt öt kritérium közül három jelen van, akkor a metabolikus szindróma igazolt [30]. A mindennapi gyakorlatban felnőtteknél évente egyszer szükséges haskörfogatot és vérnyomást mérni, és a szérumtriglycerid-, HDL-koleszterin- és éhomi vércukorszintet meghatározni [16].

A metabolikus szindróma etiológiai tényezői

A modern életkörülmények között leggyakoribb ok a *túlzott kalóriabevitel és a fizikai inaktivitás* (sedentaris-mus, mozgáshiány), de fontosak a *genetikai tényezők* is (ritkák ugyan az inzulinrezisztencia öröklött formái pl. a

leprechaunismus, a Rabson-Mendenhall-syndroma, gyakoriak viszont a szerzett formák, melyeknél – hajlamosító tényezőként – poligénikus determináltság áll fenn) és az *egyéb* inzulinrezisztenciával járó állapotok.

Noha szoros értelemben e beszámolóknak nem tárgya, megjegyezzük, hogy MS-t gyakran észlelünk *endokrin* kórképekben is. Nőknél *hyperandrogenismusokban*, így *polycystás ovarium-syndromában* (PCOS), *HAIR-AN syndromában* (hyperandrogenismus, inzulinrezisztencia, Acanthosis nigricans), *egyéb hyperandrogenismusok* esetén. Egy HAIR-AN syndromához hasonló kórkép pl. a *PPAR- γ domináns inaktíváló mutációi* okozta súlyos inzulinrezisztencia, mely Acanthosis nigricans mellett, diabetes mellitusszal és korai hipertensióval jár. Az MS *férfiaknál* sokszor *hypoandrogenismussal* társul és utóbbinak szerepe lehet e syndroma létrejöttében is [21].

Cushing-syndromában és más *hypercortisolismusokban* is gyakran kimutatható, sőt egyes veleszületett *mellékvesekéreg-enzimzavarokban* és *lipodystrophiákban* is (utóbbiaknál különböző öröklött inzulinrezisztencia-formák állnak fenn). Hasonlóképpen, kiválthatja az ellenregulációs hormonok túlsúlya, így *GH-hypersecretio* (gigantismus, acromegalia esetén), *hyperthyreosis/thyreotoxicosis* (adott körülmények között), vagy *glucagon- és catecholamin-túlsúly*.

A *iatrogén* okok közül néhány: tartós glucocorticoid-kezelés, androgének (nőknél), antiretrovirális kezelés HIV-ben stb.

Pszichiátriai kórképek: a főbb elváltozások, így a schizofrenia, a schizoaffektív zavarok, a bipoláris betegség önmagukban elősegítik az elhízást, s így az MS létrejöttét; a kezelésükre használt gyógyszerek javarésze ugyanilyen irányba hat.

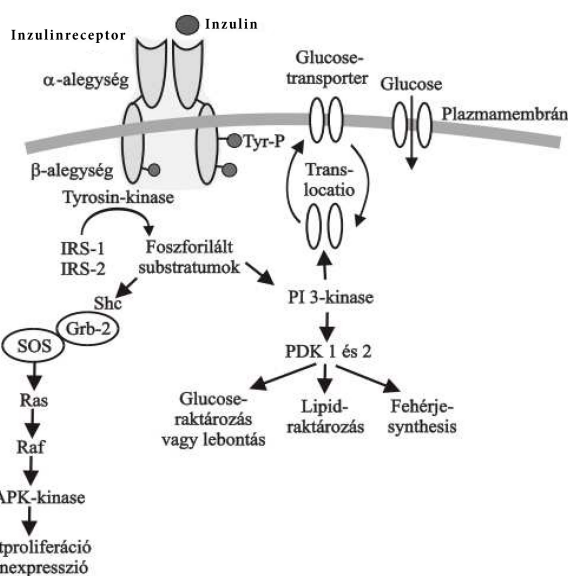
A metabolikus szindróma kórélettana

Kialakulásában alapvető szerepe van az inzulin-rezisztenciának, amint azt Reaven feltételezte és számos utánvizsgálat kétségtelenül bizonyította. Annak ellenére, hogy az utóbbi időben sok bírálat érte ezt a hypothesis-t, alapvetően nem rendült meg, noha a szindróma létrejöttének magyarázatában hangsúlyeltolódás következett be az ectópiás, zsigeri zsírszövet jelentőségének felértékelődése kapcsán.

Az inzulinrezisztencia központi szerepe

Az inzulinrezisztencia fogalma és mechanizmusa

Inzulinrezisztencián az inzulinra adott csökkent biológiai válaszkészséget értjük. Ez azt jelenti, hogy adott inzulin-koncentráció a normális biológiai válasznál kisebb hatást hoz létre. Ez megnyilvánul az inzulin-stimulálta glucosefelvétel és -felhasználás csökkenésében, ami hyperglycaemiára vezet, s fokozott lipolysisben (a szabad zsírsavak – FFA – emelkedésében). A normális glucose-uptake romlása az izomszövetben, és/vagy a máj glucose-



3. ábra. Inzulinreceptor: tyrosin-kinase aktivitású membránreceptor

α -alegység: cysteinben gazdag domén; β -alegység: tyrosin-kinase domén, IRS: inzulinreceptor substratum; PI 3-kinase: phosphatidyl-inositol 3-kinase; PDK1 és 2: phos-phoinositol-dependens kinázok (1 és 2); MAPK: mitogen-activated protein-kinase; Grb-2: Growth factor receptor-bound protein-2; Shc: Src homology 2; SOS: Son-of-sevenless, egy Ras-specifikus fehérje, amely az inaktív GDP-t aktív GTP-vé cseréli a Ras szintjén (guanin nucleotid-cserélő fehérje).

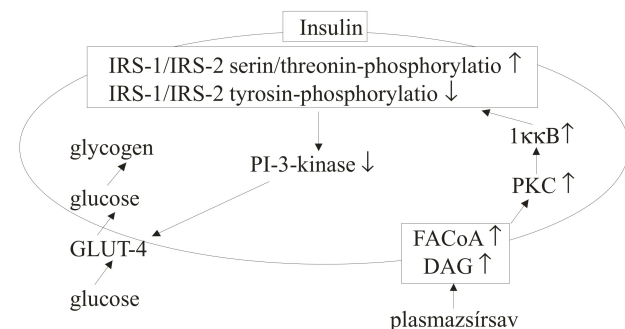
Az α -alegységhez kötődő inzulin aktiválja a β -alegység tyrosin-maradékainak auto-foszforylációját, ami a receptor cytoplasma felőli részén található tyrosin-kinázt serkenti. Utóbbi beindítja az IRS-1 (inzulin receptor-substratum-1) foszforylációját. Ez számos reakciót vált ki, többek közt a glucosetransportermolekula translocációját a sejtfelszínre, ami fokozza a glucose transzportját a sejthártyán keresztül a sejt belsejébe. Az IRS-1 foszforylációjának tulajdoníthatók az inzulin többi, jól ismert intracelluláris hatásai is.

termelésének fokozódása pedig prediabetes, majd 2. típusú diabetes mellitus kifejlődését eredményezheti a betegnek nagy részénél.

Az inzulin hatásait két csoportra oszthatjuk: lehetnek azonnaliak (pl. azok, amelyek az intermedier anyagcserét

szabályozzák) és tartósak, krónikusak (ilyenek a növekedést és a sejtszaporodást fokozó hatások). Ezeket a hatásokat két különböző intracelluláris cascade-rendszer mediálja: az azonnali hatásokat, amelyek elsősorban a glucose-transport és -felhasználás fokozódásában és a lipolysis csökkenésében nyilvánulnak meg, az IRS (insulin receptor substrate)-fehérjék, valamint a PI-3 kináz (phosphatidyl-inositol-3-kinase) valósítják meg. A tartós hatások létrejöttéért a MAPK (mitogen-activated protein-kinase)-rendszer a felelős, vagyis ez közvetíti a növekedés és a sejtproliferáció fokozódását. Ha az inzulinrezisztencia csak az első szignárendszeret érinti, a létrejövő hyperinzulinismus csupán a második jelzőrendszeren fog hatni, fokozott növekedést és mitogén hatást okozva.

Az inzulinrezisztencia miatt fellépő, fokozott lipolysis okozta szabadzsírsavszint-emelkedés következtében csökken a normálisan végbemenő tyrosin-phosphorylatio és fokozódik a serin-threonin-phosphorylatio, amely nem képes betölteni az előző funkcionális szerepét (4. ábra).



4. ábra. A glucosetransport-aktivitás zsírsavak okozta gátlásának mechanizmusa a vázizomban [16]

A vázizomban nemcsak a glucose lebontása, hanem a glikogénszintézis is csökken, elsősorban a glucosetransport gátlása miatt (4. ábra), de a glikogénszintáz aktivitása is zavart. A szabadzsírsavak ugyanis – a proteinkináz és az I κ B-kináz- β révén – az inzulinreceptorsubstrát-(IRS-1/IRS-2-) rendszeren keresztül gátolják a PI-3-kináz-aktivitást, s így az inzulin hatásának érvényesülését és a GLUT-4 működését (4. ábra), s ennek következtében nem jut be a sejtbe a glucose az inzulin jelenlétében sem.

Az inzulinrezisztencia formái és okai: öröklött és szerzett tényezők

A ritka, öröklött formák genetikai zavarok, főleg mutációk miatt lépnek fel. Ezek előfordulhatnak az inzulinreceptorok szintjén, vagy postreceptorálisan:

a glucose-transporterek, vagy a szignálproteinek területén. Ilyen elváltozásokat mutattak ki a már említett *leprechaunismusban*, a *Rabson-Mendenhall-syndromában*, *lipodystrophiákban*, *HAIR-AN syndromában*, a *PPAR-γ domináns inaktíváló mutációi* esetében.

A szerzett inzulinrezisztenciák kialakulásának mechanizmusáról csak részleges ismereteink vannak (l. előbb). Bizonyított tény, hogy ezt elősegíti a *magas kalória-fogyasztás és szedentarismus* következtében fellépő *elhízás*, adott körülmények között (ha elősegítik prediabétesz vagy diabétesz kialakulását) az *ellenregulációs hormonok* (glucocorticoidok, GH, T₃, T₄), egyes *gyógyszerek*, vagy *foetalis alultápláltság*.

Az inzulinrezisztencia lokalizációja

A régebbi szemlélet (1998) „*triumvirátus*”-ról beszélt, inzulinrezisztenciát bizonyítva a harántcsíkolt izmok, a máj, s a β-sejtek szintjén. Később (2009) ugyanezt kimutatták még a zsírsejtekben, a gyomor-bél traktusban, vesében, agyban és az érendothéliumban, „*ominosus oktett*”-ről szólva. Megjegyzendő, hogy structuralis inzulinreceptor zavart mindeddig nem tudtak kimutatni, csupán a már említett postreceptorialis molecularis zavarokat: az *IRS tyrosin-phosphorylatiójának háttérbeszorulását a serin-threonin-phosphorylatio javára*, ami az inzulinreceptor-funkció csökkenésére vezet. 2.t.DM-ban *polygenicus* károsodásokat észleltek, s ezek száma az idő haladtával egyre jobban nő.

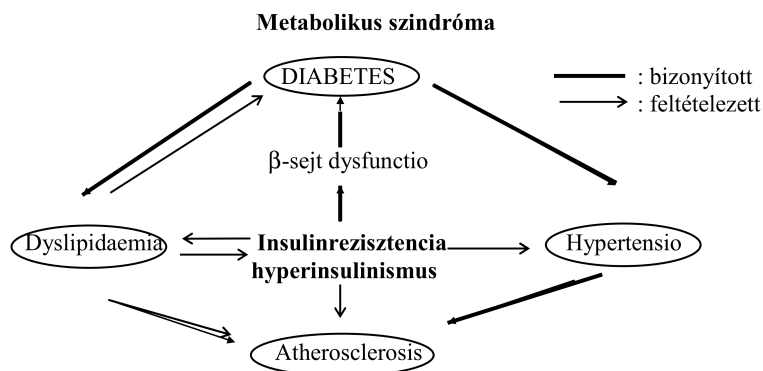
alapján: $\text{inzulinszint} \times \text{vércukorszint} / 22,5$.

- *Éhomi vércukorszint (mg%)/éhomei plasma-inzulinszint (mE/mL) aránya*: norm. 6 és 5 között (csökkenése meg-növekedett inzulinrezisztenciára utal).
- *Hyperinzulinaemiás-euglykaemiás clamp* (DeFronzo et al.1979, [4]): két perfúziós vonalat állítanak be a vizsgált egyénnél: az egyikken constans (100mE/mL) inzulin-infúziót adnak, a másikon (a másik karvénába) glucose-oldatot infundálnak. Azt mérik, hogy mennyi glucose infundálása szükséges az euglycaemia (steady-state) fenntartásához.
- *IV. inzulin-tolerantia teszt* (inzulin 0,1 NE/kg adagban)

Az inzulinrezisztencia következményei

Az inzulinrezisztencia következtében hyperinzulinismus lép fel, s mindez sokrétű és súlyos zavarokat vált ki. Mint már említettük, az MS gyakran társul glucose-regulációs zavarokkal: gyakori a prediabétesz, vagyis az *emelkedett éhomei vércukor (IFG - Impaired Fasting Glucose)*, és a *csökkent glucose-tolerancia (IGT - Impaired Glucose Tolerance: 45 év felett 22%-nál)*, illetve a *2. típusú diabétesz mellitus*. Mindezek meghatározó közös kórélettani oka az inzulinrezisztencia.

Nagyon fontos kérdés azon *prediabéteszesek* anyagcsere-profiljának meghatározása, akik idővel *manifeszt diabétesz irányába* fognak fejlődni. A Framingham Heart Study (FHS) leszármazottjainak csoportja (Offspring Cohort) keretében vizsgálódva, Gerszten R. és munkatár-



5. ábra. A 2. típusú diabétesz mellitus kapcsolata a metabolikus szindrómával

Az inzulinrezisztencia laboratóriumi kimutatása

Ilyen célra több tíz teszt áll rendelkezésre, ezek közül ismertebbek:

- *Homeostasis modell assessment of IR - (HOMA-IR)*: éhomei plasma-inzulinszint és az éhomei vércukorszint

sai vázolták fel ezeket a jellegzetességeket, megállapítván, hogy a manifeszt DM kialakulásának legerősebb egyedi predictorai közé tartoznak az elágazó szénláncú aminosavak, az aromás aminosavak, egyes sajátos triacylglycerol-fajták és a 2-aminoadipinsav (ez feltehetőleg egy lysin-

bomlástermék). E metabolitok kimutatása a klinikai kockázati tényezőket (BMI, családi anamnesis) és a biokémiai markereket (HOMA-IR, OGTT) meghaladó jelentőséggel valószínűsítik a későbbi DM-t. Ez a kutatócsoport az ember anyagcseréjének 23 új genetikai tényezőjét azonosította, beleértve 8 olyan locust is, melyeket különböző emberi megbetegedésekben már előzetesen is kimutattak.

Az inzulinrezisztencia okozta hyperinzulinismus elősegíti a szív-ér rendszeri elváltozásokat, főleg a coronariabetegség kialakulását. Ezt az összefüggést állatkísérleti adatok és klinikai vizsgálatok egyaránt alátámasztották. Utóbbi időben azonban bizonyos eltolódás történt, és inkább a mérsékelt postprandialis *hyperglycaemia* tulajdonítanak *atherogén* jelentőséget, e szerint a hyperinzulinismus csak a folyamat „markere” lenne [9, 10, 11, 12]. Az a tény viszont, hogy a 85-110 mg% közötti vércukorérték fontos, független rizikótényezője a szív-ér rendszeri halálozásnak, nemcsak a postprandialis, hanem általában a hyperglycaemia szerepét húzza alá [9].

A hyperinzulinismus/inzulinrezisztencia és a *hypertonia* kapcsolata a legérdekesebb és legvitatottabb. Hyperinzulinismusban fokozódik a vesetubulusokban a *nátrium és a víz reabszorpciója*. Ugyanakkor az inzulin dóziszfüggően növeli a *plasma noradrenalin szintjét*, s a táplálékfelvétel fokozza a *sympathicus aktivitást*. Ez általános érszűkületet vált ki, ami növeli a perifériás rezisztenciát, s így a vérnyomást. A hyperinzulinaemia több intracelluláris nátriumpumpa aktivitását is fokozza. Az IGF-1-termelés serkentésével az érfali sejtek hypertrophiáját váltja ki, szűkítve az érlumet [9].

A *dyslipidaemia* meghatározó jelentőségű az atherosclerosis létrejöttében. Mint már említettük, az inzulinrezisztencia miatt fellépő, fokozott *lipolysis szabadzsírsavszint-emelkedést* vált ki, annak minden káros következményével.

Az inzulinrezisztencia-hypothesis bírálata

Nagyon sok ilyen irányú ellenérv hangzott és hangzik el. Az egyik ilyen valós kifogás, hogy az inzulinrezisztencia követése csupán az inzulin-stimulálta glucose-uptake iránt, egyoldalúan *leszűkíti* az inzulin komplex hatásának vizsgálatát.

A legvitatottabb azonban az inzulinrezisztencia és a *hypertonia* összefüggése [9, 10, 11]. Kiterjedt epidemiológiai vizsgálatok szerint ez a kapcsolat főleg az europid férfiak esetén mutatható ki, más etnikumokban bizonytalan. Ez a megállapítás érvényes az inzulinrezisztencia és a macrovascularis elváltozások összefüggésére nézve

is. A legfontosabb ellenérv azonban az, hogy a magas inzulinszinttel járó *inzulinomában nincsen hypertonia*. Feltételezhető, hogy a hyperinzulinismus önmagában nem, csak az MS sajátos anyagcserezavarai mellett vált ki hypertoniát.

Azt is feltételezik egyes szerzők, hogy az atherogén hatás nem magának a hyperinzulinismusnak, hanem a velejáró magas *proinzulinszintek*nek tulajdonítható.

Fontos ellenérv az, hogy az MS egészében sok esetben nem korrelálható a szív-ér rendszeri elváltozások kockázatával; ez az összefüggés sokkal szorosabb a tünetegyüttes egyes elemeivel. Léteznek szerzők, akik teljesen elvetik az inzulinrezisztencia-hipóteízist [14].

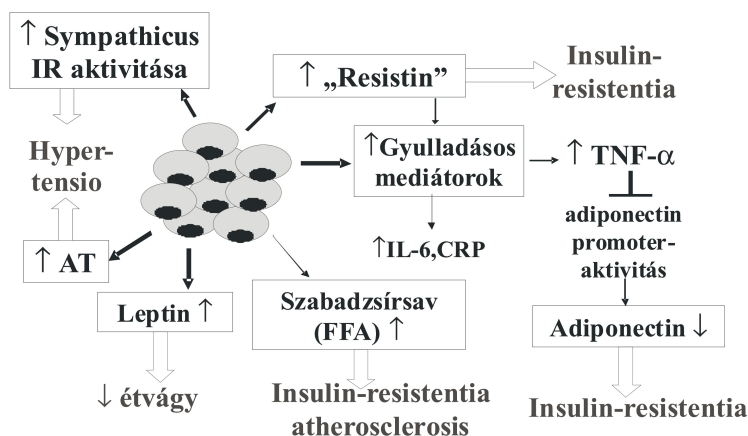
A hasi-zsigeri elhízás alapvető pathogenetikai szerepe

A zsírszövet endokrin funkciói (hormonok, cytokinek, chemokinek, növekedési factorok, komplement-fehérjék termelése)

Az MS pathogenézisében az utóbbi időben egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak az android típusú elhízásnak, azaz az elhízás zsigeri formájának. Már 1990-2000-ben Haffner [8] bizonyította a zsigeri obesitas és a metabolikus szindróma szoros kapcsolatát. (a San Antonio-tanulmányban). Ferrannini és munkatársai [5] ugyanebben a tanulmányban kimutatták, hogy esszenciális hypertoniában gyakran fordulnak elő az MS tünetei: súlytöbblet a betegek 80%-ában, szénhidrátanyagcserezavar (glucose-intolerancia, vagy 2.t. diabetes mellitus) 25-35%-ában, dyslipidaemia 25-30%-ban.

A zsigeri adipocytákban nagyobb fokú a lipolysis és így nagyobb belőlük a *szabadzsírsav-kiáramlás*. A zsírsejtekben alakul ki először *inzulinrezisztencia*, ami elősegíti ezt. A másik elősegítő tényező a catecholamin-stimuláció. A szabadzsírsavak a porta-rendszeren keresztül bejutnak a májba és megnövelik ennek glucose-termelését. Így hyperglycaemia, inzulinrezisztencia alakul ki hyperinzulinizmussal, s idővel létrejön a nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD). A szabadzsírsavszint jelentős növekedése fokozza a triglycerid és az apolipoprotein B-ben gazdag lipoproteinek termelését is. A zsigeri adipocytákból a májba jutó nagy mennyiségű glicerolból ugyancsak glucose keletkezik, ami hozzáadódik a máj már említett fokozott glucose-termeléséhez.

Az ectopiás zsírszövetben előforduló, eddig kimutatott legfontosabb adipokinek, mediátorok, hormonok és más



6. ábra. Az android (centralis) elhízás metabolikus és endokrin következményei

aktív anyagok a következők: leptin, adiponectin, visfatin, resistin, apelin, renin, AT-II, PAI-I, TNF- α , IL-1b, 6, 8, 10, MIF (Migration inhibitory factor), PGE₂, MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), HGF (Hepatocyte growth factor), VEGF, NGF (Nerve growth factor), HB EGF (Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor), IGF-I, Complement factor D (adipsin), Agouti signalling protein, Acylation stimulating protein.

Az ectopiás zsírszövet által kibocsátott citokinek (CRP, TNF- α , IL-6 stb.) olyan folyamatokat indítanak el, amelyek nagyban hozzájárulnak az MS kialakulásához. Inzulinrezisztenciát, proinflammatoricus állapotot okoznak, fokozzák a szimpatikus idegrendszer aktivitását, a vascularis remodeling folyamatát, s ezek által pedig elősegítik a hypertonia kialakulását; ugyanakkor endotheldiszfunkciót okoznak és az említett hatásokon keresztül elősegítik az atherothromboticus szövődmények kialakulását is (6. ábra).

A továbbiakban e folyamatok főszereplőit kezdjük részletezni. Ezek közül előbb a leptin, a resistin, a TNF- α (tumornekrózis-faktor- α) s a gyulladást elősegítő egyéb mediátorok (CRP, IL-6) szerepét tárgyaljuk, amelyek mindenike az MS létrejöttének aktív tényezője, majd pedig az ezek hatásait tompítani, kivédeni hivatott, „jó indulatú” adipokin, az adiponektin szerepét és hatásmechanizmusát.

Leptin

Leptin-hiányos ob/ob egerek és emberek, ill. a leptinreceptor-hiányos rágcslók (db/db egerek és fa/fa Zucker

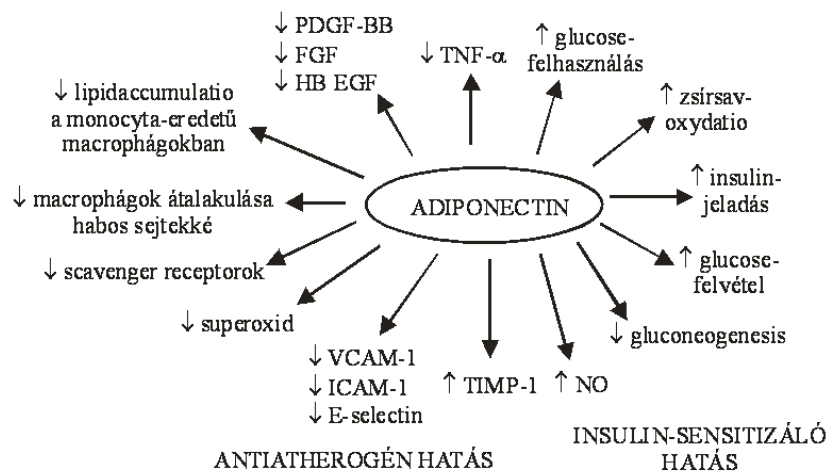
patkányok) hyperphagiások és kövérek. Embereknél ritkán van leptin-hiány, ilyenkor súlyos elhízás áll fenn, amely jól válaszol perifériás leptin adásra.

A leptin Janus-arcú kinázok (JAK), valamint signal-transduktorok és transcriptio-aktivátorok (STAT) útján hat (8. ábra). Ugyanakkor, a leptin kötődése specifikus receptoraihoz fokozza a *suppressor of cytokine signaling* (SOCS)3 expresszióját, s ezzel beindít egy negatív feedback mechanizmust, saját hatását leállítva; utóbbi az inzulinreceptor szignalizációját is gátolja.

A leptin aktiválja az *inzulinreceptor phosphatidylinositol-3-OH-kinázát* (PI-3K) is. A PI-3K mechanizmus további molekuláris jelzőrendszere magában foglalja az *adenozin-monofoszfát-aktiválta proteinkináz* (AMPK), s a *rapamycin emlős-célpontját* (mTOR) – mindkettő fontos a leptin hypothalamicus hatásainak létrejöttében.

A *hypothalamus* szintjén a leptinnek fontos szerepe van az *étvágy szabályozásban*. A hypothalamicus leptinreceptor a *cytokinreceptor-család* tagja, közvetlenül gátolja az orexigen NPY/AgRP-neuronokat és aktiválja az anorexigen POMC-neuronokat, általános *étvágycsökkenést* okozva. Emellett, védekező mechanizmusként, *szimpatikus aktivációt* vált ki és a *thermogenesis* is fokozza [35].

Nem-leptinhiányos egyéneknél a tartósan magas leptinszint leptin-resistens állapottal társul, s így csökken a hypothalamicus neuronkörök érzékenysége a leptin anorexiás és egyéb hatásai iránt. A kérdés az, hogy a leptin-resistentia a magas leptinszint miatt szekundér módon alakul-e ki (ez látszik valószínűbbnek), vagy a leptinjelzőrendszer primer elváltozása?



7. ábra. Adiponectin: anti-atherogen, gyulladásgátló és inzulinszenzitizáló adipokin.

Resistin

Állatkísérletben csökkenti az inzulinérzékenységet, főleg a májban; az AMPK phosphorylációjának gátlása révén hat [id. 25]. Noha emberben szerepe nem teljesen egyértelmű, egyre több adat látszik ezt bizonyítani. Adipocita sejtenyészetben gátolta az inzulin mediálta glucosefelvételt, s felmerült szerepe a zsírsejt differenciálódásában is. Az emberi és a rágcsáló resistin csak 64%-os homológiát mutat és termelési helye is különbözik: a rágcsálókban az adipociták, emberben főleg a zsírszöveti makrofágok termelik.

Újabban hypothalamicus hatásait emelik ki. A májban fokozza a gluconeogenezist, s emeli a TNF- α és az IL-6 szintet [id. 25]. Proinflammatorikus hatása emberben egyértelmű. Az atherosclerosis pathogenezisében is szerepe van, az érendothelre az adiponectinnel ellentétesen hat: a sejtadhéziós molekulák (VCAM, ICAM, pentrexinek) expresszióját fokozza, míg az adiponectin ezeket gátolja [id. 25]. Az endothelin-1-expressziót és az erek simaizomproliferációját is fokozza [id. 25].

TNF- α (tumornekrózis-faktor- α)

Először daganatok elhalt részeiben, ill. cachexiás állapotokban mutatták ki, innen a neve. Jelentőségét bizonyították az elhízás s az inzulinrezisztencia összefüggésében. Proinflammatorikus hatású, embernél főleg a makrofágokban és a limfocitákban, kisebb mértékben az adipocitákban, főleg a viscerális zsírszövet nagy

adipocitáiban termelődik. Rontja az inzulinreceptor jelátvitelét, s az atherosclerost közvetlenül is elősegíti, fokozván az endotheliumban a sejtadhéziós molekulák (VCAM, ICAM) expresszióját, melyek kiváltják a fehérvérsejtek letapadását az endothelialis felszínre és migrálásukat a subendothelialis térbe [id. 25].

A TNF- α receptorai (a TNF-R1 és -R2) szinte minden sejten megtalálhatók, a vörösvértetek és a lymphociták kivételével. Extracelluláris doménjük azonos, míg az intracelluláris eltérő. Fél-életidejük: 30-120 perc. A TNF-R1 a legtöbb sejt intracelluláris részében az ún. „haláldomén (DD)”, mely a sejtthál mediálásban, a NF κ B, a MAPK és egyéb kinázok aktiválásában vesz részt. A TNF-R2-nek nincs specifikus intracelluláris doménje, többek közt a NF κ B-t aktiválja, utóbbi pedig más fehérjék transcriptióját befolyásolja. Az NF κ B a gyulladással válaszreakciók alapmediátora, számos receptor aktivációjának végső közös útja. Inzulinérzékeny szövetekben aktiválódva, szerepe lehet az inzulinrezisztencia kialakulásában. A TNF-R2 expresszióját számos citokin és transcriptiósfaktor befolyásolja és jelentősen függ a környezeti hatásoktól is [id. 25].

Az egyes citokinek egymás expresszióját is szabályozhatják: a TNF- α feltehetőleg csökkenti az adiponectinszintet és fokozza a proinflammatorikus citokinszinteket, de a leptin szekrécióját is. Az adiponectin viszont gátolhatja a makrofágok TNF- α termelését. A TNF- α az adipogenezist is szabályozza. Emellett az adipociták és preadipociták apoptózisának indukciójában van szerepe. Ezek a hatások hozzájárulhatnak az ektópiás zsírlerakódáshoz, a zsírsejtek hypertrophizálódásához és citokin-profiljuk

proinflammatorikus eltolódásához [id. 25]. Ezek a sejtek inzulinrezisztenssé is válnak, lipolysisük fokozódik, ami a szabadzsírsavszint emelkedéséhez és ektópiás zsírlerakódáshoz vezet. A TNF- α közvetlenül is képes fokozni az adipociták lipolysisét. A makrofágokra hatva fokozza az MCP-1 expressziót, további makrofágok migrációját okozva [id. 25]. A TNF- α promoter polimorfizmusait (-308G/A, -238 G/A) több kóros állapot, így az obesitas és az MS pathogenezisével hozták összefüggésbe.

A TLR-rendszer

A toll-like-receptorok elsősorban az immunrendszerben találhatóak. A zsírszövetben stimulálásuk az NF κ B aktivációjához és a gyulladást előidéző citokinek expresszió-fokozódásához vezet. Az utóbbi években a TLR4 került az érdeklődés homlokterébe, mert ez a receptor lehet az (egyik) összekötő kapocs az obesitas, a krónikus gyulladás és az MS közt. Kifejezetten expresszálódik a zsírszövetben: az elhízásban vagy zsíros étrend mellett megemelkedő szabadzsírsavszint is aktiválhatja [id. 25].

Feltételezhető, hogy a TLR-rendszernek az endogén lipidek érzékelésében is van szerepe. A TLR4 a vázizomzatban ugyancsak expresszálódik, aktivációja itt is magyarázhatja a szabadzsírsavak indukálta inzulinérzékenység-csökkenést [id. 25]. Az obes zsírszövetben a makrofágok és az adipociták egymásra gyakorolt hatásának mediátorai a TNF- α , valamint a szabadzsírsavak aktiválta TLR4 lehetnek. A makrofágok termelte TNF- α az adipociták lipolysisét indukálja, s a felszabaduló szabadzsírsavak – a TLR4-t stimulálva – fokozzák az immunreakciót (növelik a TNF- α -t is) [id. 25].

A PPAR (peroxiszóma proliferátor aktivált receptor)-rendszer

A magreceptorok családjába tartoznak, transkripciós faktorként működnek. Ezeket befolyásolják a thiazolidindionok (TZD, vagy glitazonok) és a glitazárok, csökkentve az inzulinrezisztenciát. Heterodimerként, retinoid-X-receptorhoz (RXR) kapcsolódnak. A heterodimér a megfelelő gének promoter régiójában található PPAR-válaszelemekhez kötődik, s az érintett génszakasz átíródását indítja be.

A PPAR működését a MAPK befolyásolja. A különféle citokinek (pl. TNF- α) és növekedési faktorok ezen keresztül szabályozzák a PPAR- funkciót.

A PPAR- α elsősorban a metabolikusan aktív szövetekben (izom- és barna zsírszövet) található, a zsírsavak sejt-belépéséhez és β -oxidációjához szükséges fehérjék átíródását fokozza. A PPAR- γ főleg a zsírszövetben van. Az adipogenesis szabályozása mellett az érett adipocitákban a zsírok raktározódását fokozza.

A PPAR- γ aktiváció az inzulinreceptor jelátvitelét segíti elő, pl. a GLUT-4 transzporter expresszióját közvetlenül fokozza, s így csökkenti az inzulinrezisztenciát. A nagy zsírsejtek számát csökkentvén, elősegíti több kisebb adipocita létrejöttét. A kisebb adipociták inzulinra érzékenyebbek, míg a nagyobbakban folyó lipolysis, a szabadzsírsavszintet megemelve, csökkenti az inzulinérzékenységet a májban és a vázizomzatban [id. 25].

Az idült szubklinikai gyulladás kórtani szerepe

Az adipocyták termelte gyulladást előidéző citokinek, azaz a hsCRP (high sensitive, vagyis nagy érzékenységű C-reaktív protein), a TNF- α , az IL-6, a resistin, az angiotensinogén, a leptin és thrombosist elősegítő tényezők (PAI-1: plasminogén-aktiváló inhibitor-1, fibrinogén, leptin) együttesen váltják ki az oxidatív stresszt és az érgyulladást.

A leptin amellett, hogy a hypothalamuson át beindítja a szimpatikus aktivációt mint az elhízás elleni védekező reakciót, prokoaguláns és antifibrinolitikus hatású is, sőt szerepe van a thrombusképződésben és az atherosclerosis kialakulásában, mivel fokozza az érgyulladást és sejtproliferációt. A TNF- α és a leptin gátolják az inzulinmediált glucosefelvételt. A resistin is korrelál a gyulladást előidéző faktorokkal.

Az első elegáns klinikai vizsgálatot Festa és mtsai [6] 2000-ben végezték, azt találván, hogy az MS egyes komponensei összefüggnek olyan gyulladást előidéző markerekkel, mint a CRP, fibrinogén, fehérvérsejtszám [id. 16]. A dyslipidaemia, a hasi elhízás, a csökkent inzulinszenzitivitás és a hipertónia párhuzamosan változik a CRP növekvő értékeivel. A táplálékkal történő glucosefelvétel oxidatív stresszt és gyulladást előidéző elváltozásokat okoz, míg az inzulin gyulladással szemben hatást fejt ki. A TNF- α és az IL-6 interferálhat az inzulinhatással, mert gátolják az inzulinjel-transzdukciót. Ridker és mtsai 2003-ban [29] igazolták hogy a metabolikus szindróma öt komponensének jelenlétével arányosan egyre nagyobb hsCRP-értékek társulnak. Ez a trend szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,0001$, 7. táblázat).

Vizsgálva a *kardiovaszkuláris események* jövőbeni megjelenésének *relatív kockázatát* azt találták, hogy minél több metabolikus komponens van jelen, annál nagyobb a differencia ezek megjelenésében a 3 mg/L alatti (normális) és e feletti (kóros) hsCRP-értékű nők között. Az eseménymentes túlélés szempontjából óriási különbség volt a normális és kóros CRP-értékű nők között a nyolcéves megfigyelés alatt: a kóros zsírsejtekből

7.táblázat. A hsCRP medián értéke az MS komponenseinek számával arányosan nő [29]

MS-komponens	0	1	2	3	4	5
Medián hsCRP-érték (mg/L)	0,68	1,09	1,93	3,01	3,88	5,75

származó citokinek fokozzák a CRP kiáramlását a májból és ez a továbbiakban elősegíti a kóros lipidprofil kialakulását [id. 16].

Az inzulinrezisztencia egyéb tényezői

Az inzulinrezisztencia kialakulásában a zsírszöveten kívül a májnak és a vázizomzatnak is fontos szerepe van. Elhízás, magas zsírtartalmú étrend esetén a májban aktiválódik az *NFκB*, ami fokozza a proinflammatorikus citokinek (IL-6, TNF-α) expresszióját. Inzulinrezisztens állatokban és emberekben is megfigyelték, hogy a vázizomzat *ceramidtartalma* szintén megnő, míg rendszeres testmozgás hatására csökken. A ceramid több ponton is képes gátolni az inzulinreceptor jelátvitelét: csökkenti az IRS-1 tyrosin-phosphorylációját, a PI-3K aktivációját, ill. az Akt (protein-kináz B, azaz PKB, egy serin-threoninkináz) aktivációját.

A magas húgysavszint szerepe MS-ban

MS-ás hypertóniásoknál az átlag húgysavszint szignifikánsan magasabb, mint MS nélkül (310 vs. 260 μmol/L) [34]. Masuo és társai (2003) szerint az MS kibővített kritériumai közé a magas húgysavszintet is be kell sorolni [23].

A hyperuricaemia hamarabb jelenik meg a hyperinzulinaemiánál és döntő szerepe van a *visceralis elhízás* és a *szimpatikus aktivitás* fokozódásában. Ezt Pladevall munkacsoportja (2006) is megerősíti [26], aki

szerint a fő összetevők közé azért kell felvenni, mert elősegíti a hypertonia és az obesitas létrejöttét. A húgysav in vitro fokozza a monocytakemotaktikus-protein-1 (MCP-1) termelését – ennek szerepe van az obesitas, s a gyulladásos állapot kialakulásában [2]. Kimutatták azt is, hogy a húgysav csökkenti az adiponektintermelést, s a rosiglitazon ezt a hatását meggátolja. Elhízott egerekben a xantinoxidáz-gátló *allopurinol* mérsékli a zsírszövetben a gyulladásos endokrin zavart és az MCP-1-aktivitást, emeli az adiponektinszintet, s így csökken a macrophaginfiltráció, s az inzulinrezisztencia. Ma már bizonyítottnak tekinthetjük a húgysav etiopatogenetikai szerepét MS-ban [id. 16, 17].

Adiponectin: anti-atherogen, gyulladásgátló és inzulin-szenzitizáló adipokin

Wiecek A et al. (2007) összefoglalója [33] alapján (l. a 7.ábrát is):

1. *Anti-atherogén hatásának* mechanizmusai:

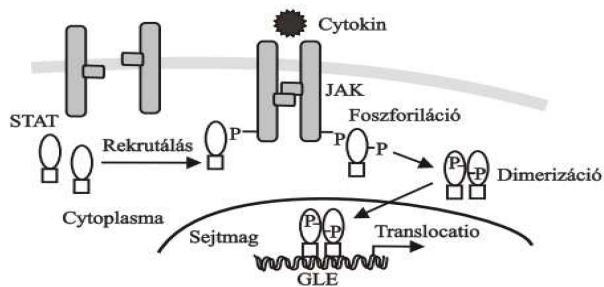
- csökkenti a monocyták tapadását az érfalhoz az adhesió molekulák (VCAM-1; ICAM-1, E-selectin) expressziójának gátlásával,
- mérsékli a macrophagok *TNF-α* termelését,
- csökkenti az oxidált LDL okozta sejtproliferációt
- csökkenti a növekedési faktorok (FGF, PDGF-BB, HB EGF) biológiai hatásait,
- stabilizálja az *atheroscleroticus plakkokat*, fokozva a TIMP-1 expresszióját az infiltráló jellegű macrophagokban,
- fokozza a NO-szintáz aktivitását az endothel-sejtekben.

2. *Az inzulin-szenzitizálás* feltehető mechanizmusai:

- a vázizomban és a májban: fokozza a glukóz-felhasználást és a zsírsav-oxidációt,
- erősíti az inzulin jelátvitelt a vázizomban
- fokozza a glukóz-felvételt (növelvén a GLUT-4 expressziót a vázizomban),
- csökkenti a gluconeogenesisist a májban.

A zsírsejtek által termelt adiponectin specifikus receptorokhoz kötődik: *AdipoR1-* és *AdipoR2*-höz. Antidiabeticus hatásait AMPK, ill. PPAR-α receptorok útján fejti ki. Elhízásban csökken az adiponectin plasmaszintje, s ez inzulinrezisztenciát és 2. típusú DM-t okoz. Újabban leírtak több, *orálisan aktív kis molekulásúlyú anyagot*, melyek mindkét említett receptorhoz kötődnek, s így kedvezően befolyásolják az elhízást és annak követke-

ményeit, a 2. típusú DM-t is. Ilyen pl. az *AdipoRon*, mely az adiponectinhez hasonló hatásokat váltott ki májban és izmokban, egérkísérletek során. Ha embernél is bebizonyosodik hatékonyságuk, egy új elhízás- és diabétesz-ellenes terápia lehetősége válhat valóra [24].



8. ábra. Leptin-receptor (cytokin-receptor).

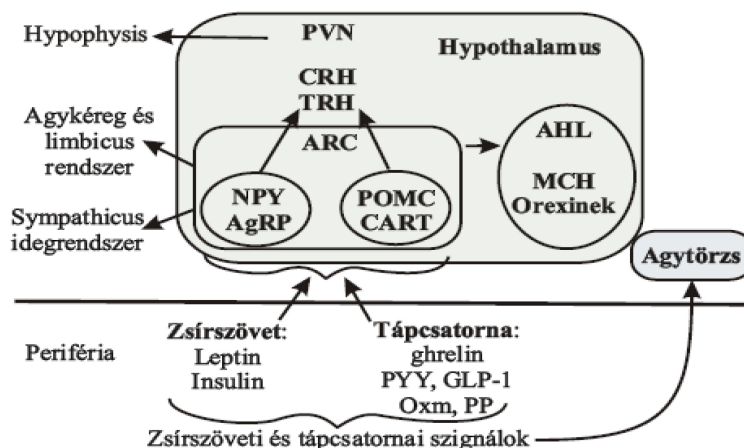
A cytokinek aktiválják a STAT-okat (signal transducers and activators of transcription), melyek latens cytoplasmaticus transcriptiósi faktorok. A STAT-ok kapcsolódnak az aktivált receptor-JAK-komplex foszforilált tyrosinjához és foszforilált tyrosil-gyökökké alakulnak (feltehetőleg a JAK révén). A STAT-ok ezután disszociálódnak a receptor-JAK-komplexumból, és egyéb STAT-proteinekkal homo- vagy heterodimereket képeznek, majd transzlocálódnak a magba, és a cytokinválasz-gének promotereiben található GLE-khez (GLE: gamma-activated sequence-like elements) kapcsolódnak.

Az MS egyéb pathogenetikai tényezői

A β -3-receptorok pontos szerepe sokáig tisztázatlan volt. A megnőtt β -3-adrenerg aktivitás fokozott szabadzsírsavkiáramlást okoz a portális vénás rendszerbe, és ez a májban

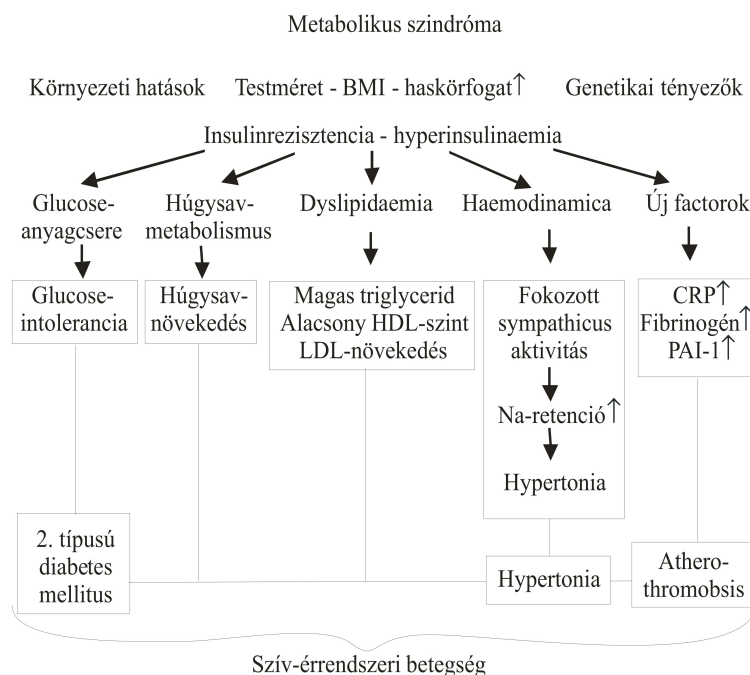
glucosetermelést, VLDL-lipoprotein-szekréciót vált ki és interferál az inzulin-clearance-szel, s így a *dyslipidaemia* és az *inzulinrezisztencia elindítója* [16]. Ugyanennek a receptornak döntő szerepe van a *szimpatikus* rendszer által aktivált fokozott *thermogenesis*-ben is [22, 35]. Mindezek az adatok terápiás szemléletváltást eredményeznek, tekintve, hogy egy 3. generációs β -blokkoló, a *neбивolol* aktiválja a β -3-receptorokat az adipocytákban [3], s ezáltal ellensúlyozza a β -1-receptor blokkolása révén kialakuló adipocytá-diszfunkciót. A *neбивolol* és a *carvedilol* fokozza a sejtek inzulinérzékenységét, s így nemcsak lehetséges, hanem hasznos is a β -blokkoló-kezelés diabéteszben, metabolikus szindrómában [16, 18, 27].

Végül itt foglalkozunk – egészen röviden – az MS kiindulópontját képező és meghatározó jelentőségű komponensének, az elhízásnak a pathogenézisével. Azért csak dióhéjban, mert erről a kérdésről nemrég jelent meg egy kétrészes alapos összefoglalás ugyanebben a folyóiratban [19, 20]. A 9. ábra szemlélteti a *hypothalamicus* étvágy-szabályozásban szereplő legfontosabb központokat és neuronköröket, ezek afferenciáját (l. zsírszöveti és tápcsatornai szignálok), felsőbb kontrollját (agykéreg és limbicus rendszer), valamint kapcsolatait egyes endokrin tényezőkkel és a *sympathicus* idegrendszerrel. Az étvágy-szabályozó rendszerhez hozzátartozik még az agytörzsi terület (a vagus-rendszer) is. Kihangsúlyozzuk a *cortico-limbicus jutalmazó* rendszer szerepét, főleg az *endocannabinoid rendszerét*, amelynek központi szerepe van az MS létrejöttében.



9. ábra. Az orexigén és anorexigén neuronok integrált működése

ARC: nc.arquatus; NPY: neuropeptideY; AgRP: Agouti-related peptide; POMC: pro- opiomelanocortin; CART: cocaine- and amphetamine-regulated transcript; MCH: melanin-concentrating hormone; CRH: corticotrop releasing-hormone; TRH: thyrotropin releasing-hormone; AHL: area hypothalamica lateralis; PYY: peptide YY; GLP-1: glucagon-like peptide-1; Oxm: oxyntomodulin; PP: pancreatic polypeptide



10. ábra. A metabolikus szindróma jelenlegi értelmezése (összefoglalás) [16]

Az endocannabinoidok fokozott termelése és egyensúlyzavara súlyosbíthatja a corticolimbicus jutalmazó rendszer diszfunkcióját, hozzájárulván a végrehajtó funkciózavarhoz, így permanentizálva az *egészségtelen táplálkozási viselkedést*. Az agyműködés a döntő az MS kialakulásában, a perifériás szénhidrát- és lipidanyagcserét szabályozván.

Noha meggyőződésünk, hogy a bemutatott adatok az MS fejlődésének jelenlegi állapotát csak nagy vonalakban tükrözik, hiszen egy referátum terjedelme határos, s így ennek keretében nem lehet teljességre törekedni, mégis reméljük, hogy a többi idevágó tanulmánnyal együtt sikerül tájékozódást nyújtanunk ebben a komplex témakörben, amelynek egyes hívatott művelői [11] azt állítják, hogy aki e szindróma minden jelenlegi csínját-bínját ismeri, az kellő jártassággal rendelkezik a jelen orvostudományában.

Irodalom

1. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. - Harmonizing the Metabolic Syndrome, *Circulation*, 2009,120:1640-1645.
2. Baldwin W., McRae, S., Marek G. et al. - Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome, *Diabetes*, 2011, 60:125-129.
3. Bordicchia M., Pocognoli A., D'Anzeo M. et al. - Nebivolol induces, via β_3 adrenergic receptor, lipolysis, uncoupling pro-

- tein 1, and reduction of lipid droplet size in human adipocytes, *J Hypertens*, 2013 Nov 17. [Epub ahead of print].
4. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. - Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance, *Am J Physiol*, 1979, 273:E214-E223.
5. Ferrannini E., Haffner S.M., Stern M.P. et al. - Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance: San Antonio Heart Study, *J Hypertens*, 1990, 8(Suppl.7), 169-173.
6. Festa A., D'Agostino R. Jr., Howard G., et al. - Chronic subclinical inflammation as part of insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), *Circulation*, 2000, 102:42-47.
7. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer MC, et al. - Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010, 33:1674-1685.
8. Haffner S.M. - Obesity and the metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study, *Br J Nutr* 2000, 83 (Suppl.1):67-70.
9. Halmos T., Jermendy Gy. (szerk.) - *Diabetes mellitus. Elmélet és klinikum*, Medicina, Bp., 2002, 246-252.
10. Halmos T. - *Metabolikus szindróma*, SpringMed., Budapest, 2008.
11. Halmos T., Kautzky L., Suba I. - A metabolikus szindróma koncepciójának története – az atheroszklerózis kialakulásának patomechanizmusa, *Metabolizmus*, 2004, 2 (Suppl. A): A5-A10.
12. Halmos T., Kautzky L., Suba I. - *Metabolikus szindróma*, Medicina, Budapest, 2005.
13. Halmos T., Suba I. - A metabolikus szindróma és a 2-es típusú diabétesz rosszindulatú daganatra hajlamosító állapotai, *Magyar Tudomány*, 2008/05, 576-585.
14. Ionescu-Tîrgoviște C. - Insulin resistance – what is myth and what is reality? *Acta Endocrinologica (Buc.)*, 7/1:123-145, 2011.
15. Jermendy Gy.- Miért lett a centrális típusú elhízás a metabolikus szindróma nemzetközi diagnosztikai kritériumrendszerének alapvető eleme? *Metabolizmus*, 2006, 4/1:51-56.
16. Kékes E., Kiss I. - A metabolikus szindróma értelmezése,

- Hypertonia és nephrologia, 2012, 16 (5): 193-199.
17. Kékes E., Kiss I. - A húgysavszint jelentősége hypertonia-betegségben, *Hypertonia és nephrologia*, 2008,12: 52-56.
 18. Kékes E. - Beszéljünk őszintén a hypertoniabetegség béta-blokkolóval történő kezeléséről. *Kardiovaszkuláris prevenció és rehabilitáció*, 2010, 3: 21-30.
 19. Kun I.Z. - Az étvágy centrális és perifériás szabályozása: elméleti megalapozások és terápiás felhasználások I., *Orvostudományi Értesítő*, 2010, 83/1:6-16.
 20. Kun I.Z. - Az étvágy centrális és perifériás szabályozása: elméleti megalapozások és terápiás felhasználások II., *Orvostudományi Értesítő*, 2010, 83/2:86-93.
 21. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al. - Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Europ J Endocrinol*, 2003, 149:601-608.
 22. Liu Y.L., Stock M.J. - Contribution of beta 3-adrenoceptor activation to ephedrine-induced thermogenesis in humans, *Internat J Obes Rel Metab Disord*, 1995, 19: 678-685.
 23. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H. et al.- Serum uric acid and plasma norepinephrine concentration predict subsequent weight gain and blood pressure elevation, *Hypertension*, 2003, 42: 474-480.
 24. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M. et al. - A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity, *Nature* 2013, 503/7477:493-499. doi:10.1038/nature12656.
 25. Palik É. - Az étvágy szabályozás, zsírszöveti citokinek és génpolimorfizmusok szerepe az obesitas - insulinrezisztencia - diabetes kapcsolatban, *Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola*, 2008.
 26. Pladewall M., Singal B., Williams L.K. et al. - A single factor underlies the metabolic syndrome, *Diabetes Care*, 2006, 29: 113-122.
 27. Poirier L., Cleroux J., Nadeau A. et al. - Effect of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and hemodynamics in hypertensive patients, *J Hypertens*, 2001,19:1429-1435.
 28. Reaven G.M.- Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*,1988, 37:1595-1607.
 29. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R. et al. - C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy american women, *Circulation*, 2003, 107: 391-397.
 30. Szollár I., Pados Gy., Balogh S. et al. - Összefoglalás az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Ajánlásairól. Az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia Ajánlása, 2011, *Metabolizmus*, 2012, Suppl. A.
 31. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005, www.idf.org/ VAT BE 433.674.528.
 32. Tucker M.E. - Insulin Sensitizers Reduce Cancer Risk in Diabetic Women, *Diabetes Obes Metab*, 2013, In: Medscape. Dec 11, 2013. Review. *Oncogene* 2013, 32:1475-1487, doi:10.1038/onc.2012.181; published online 4 June 2012.
 33. Wiecek A., Adamczak M., Chudek J. - Adiponectin - an adipokine with unique metabolic properties. Editorial Comment, *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 1-8, doi:10.1093/ndt/gfl814.
 34. Zoccoli G., Maio R., Mallamaci F. et al. - Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17:1466-1471.
 35. Yanovsky J.A., Yanovsky S.Z. - Recent advances in basic obesity research, *JAMA*, 1999, 282: 1504-1506.