

Správy z odborných akcií

Manažment dyslipidémie u pacientov s metabolickým syndrómom. Úloha a význam fibrátov 8. októbra 2004

Farmaceutická spoločnosť Fournier Slovakia usporiadala v rámci IX. Kongresu Slovenskej kardiologickej spoločnosti satelitné sympóziu. Sympóziu pod názvom „Manažment dyslipidémie u pacientov s metabolickým syndrómom. Úloha a význam fibrátov.“ sa konalo dňa 8. októbra 2004. Na sympóziu pod vedením doc. MUDr. Filipovej S., PhD. zoznaili ďalej prednášky MUDr. Fábryovej L. a doc. MUDr. Pellu D., PhD.

Metabolický syndróm - novodobá epidémia. Od prevalencie k odporúčaniam na diagnostiku a terapiu.

Doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., FESC
Kardiologická klinika SÚSCH, SZU, Bratislava

Metabolický syndróm (MS) ako komplex rôznych metabolických abnormalít alebo klinických jednotiek, ktoré v konečnom dôsledku vedú k zvýšenému riziku vzniku diabetes mellitus (DM) a kardiovaskulárnych ochorení, predstavuje významný problém súčasnej klinickej medicíny. Podľa aktuálnych odporúčaní syndróm tvorí komplex minimálne 3 uvedených hlavných kritérií: inzulínová rezistencia (hyperinzulinémia resp. porušená glukózová tolerancia - glykémia nalačno $\geq 6,1$ mmol/l), artérová hypertenzia ($\geq 130/85$ mm Hg), abdominálna obezita (obvod pásu u mužov nad 102 cm a u žien nad 88 cm) a dyslipidémia (zvýšené hladiny triacylglycerolov $\geq 1,7$ mmol/l, zvýšený VLDL a znížený HDL-cholesterol, t.j. u mužov $< 1,0$ mmol/l a u žien $< 1,3$ mmol/l)[1]. Do komplexu faktorov charakterizujúcich MS môžu patriť aj ďalšie znaky, ktorých validita nie je ešte dostatočne potvrdená (hyper-

koagulačný stav, hirsutizmus, zápalový proces, zvýšené hodnoty hs-CRP, zvýšené apoB a i.). Všetky uvedené faktory sa jednoznačne podieľajú na zvýraznení endotelovej dysfunkcie a následne vedú k urýchleniu vývoja aterosklerotického procesu.

Epidemiologické dáta o MS sa môžu líšiť v rôznych populáciách podľa rasových a genetických charakteristík, ale najmä podľa použitých kritérií pre stanovenie tejto diagnózy. Prevalencia MS sa v súčasnosti pohybuje od 25 do 35 % v dospeljej populácii (po vylúčení diabetikov je to 9 až 22 %) s tendenciou k vyšším hodnotám podľa odhadov pre nasledujúce desaťročie. Prevalencia MS v Európe rastie významne s vekom (vek < 40 rokov: muži 14 % a ženy 4 %, vek 40 – 55 rokov: muži 20 % a ženy 13 %, vek nad 55 rokov: muži 41 % a ženy 26 %) [2]. Tieto dáta sú alarmujúce a predstavujú už kvalitu epidémie civilizačného neinfekčného ochorenia.

Prítomnosť MS sa jednoznačne spája so zvýšeným rizikom mortality na ICHS a iné kardiovaskulárne ochorenia a aj so zvýšením celkovej mortality. Významná je súvislosť nárastu prevalencie DM 2. typu so zvyšovaním výskytu obezity, ako to jednoznačne preukázali sledovania severoamerickej populácie v priebehu 90-tych rokov 20. storočia. Prevalencia obezity pritom v celej dospeljej populácii USA u oboch pohlaví (20 – 74 rokov) narastá progresívne od 60-tych rokov 20. storočia doteraz. Z pohľadu diabetu je MS často prítomný nielen u diabetikov, ale už vo fáze prediabetu (prevalencia MS v populácii 50-ročných podľa tolerancie resp. intolerancie glukózy: s normálnou glykémiou nalačno 25,8 %, s poruchou glukózovej tolerancie 33,1 %, s abnormálnou glykémiou nalačno 71,3 %, s klinickým diabetom až 86,0 %). V budúcnosti sa predpokladá ďalší nárast počtu diabetikov (štatistiky v USA udávajú v roku

2000 viac ako 11 miliónov registrovaných diabetikov, predpoklad v roku 2005 je 13 miliónov, predpoklad v roku 2010 okolo 15 miliónov a v roku 2025 dokonca okolo 22 miliónov) [3].

Ďalším z významných rizikových aspektov je fakt, že pacienti s MS majú signifikantne vyšší výskyt subklinickej aterosklerózy a ICHS. V sledovaní 5-ročnej incidencie subklinických komplikácií sa ukázalo, že diabetici majú signifikantne viac nových karotických plakov oproti nediabeticom (51 % v. 35 %, $p = 0,021$), viac karotických stenóz nad 40 % (34 % v. 19 %, $p = 0,002$) a viac subklinických foriem ICHS (8 % v. 3 %, $p = 0,012$) [4]. MS teda aj v neprítomnosti DM zvyšuje riziko ICHS (prevalencia 13,9 % oproti osobám bez MS/bez DM 8,7 %). Ak má pacient s MS aj DM, tak sa prevalencia ICHS zvýši až na 19,2 % [5].

Význam MS bol odborne docenený aj tým, že odborné spoločnosti AACE/ ACE (American Association of Clinical Endocrinologists a American College of Endocrinology) dosiahli v roku 2003 pre „dysmetabolický syndróm“ uznanie a vytvorenie nového diagnostického kódu (ICD -9 Code 277.7).

Záver. Najnovšie diagnostické kritériá umožňujú identifikovať pacientov s MS, ktorí majú zvýšené riziko DM a ICHS. Prevalencia MS a DM celosvetovo narastá paralelne s epidémiou obezity.

Literatúra

- (1) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-2497.
- (2) EGIR, Diabetes Metab 2002;28:364-376
- (3) Boyle JP et al, Diabetes Care 2001;24:1936-1940.
- (4) Bonora F et al, Diabetes Care 2003 26:1251-1257.
- (5) Alexander CM et al, Diabetes 2003;52:1210-1214.

Aterogénna dyslipidémia - súčasť metabolického syndrómu

MUDr. Ľubomíra Fábryová
Ambulancia pre diabetológiu, poruchy
látkovej premeny a výživy,
Fakultná NsP Milosrdní bratia, s.r.o.,
SNP 10, 814 65 Bratislava

Metabolický syndróm predstavuje u jedincov s viscerálnou obezitou súčasný výskyt viacerých rizikových faktorov aterosklerózy, ktoré významnou mierou prostredníctvom endotelovej dysfunkcie zasahujú do rozvoja aterosklerózy a s ňou súvisiacich komplikácií.

V klinickej praxi je metabolický syndróm definovaný prítomnosťou najmenej troch z piatich rizikových faktorov (abdominálna obezita, aterogénna dyslipidémia, arteriálna hypertenzia, rôzne stupne poruchy tolerancie glukózy). Dva z týchto piatich definovaných rizikových faktorov predstavujú lipidové parametre zastúpené v rámci aterogénnej dyslipidémie hladinou triacylglycerolov (TAG) a HDL-cholesterolu, čo podčiarkuje jej klinický význam.

Aterogénna dyslipidémia je charakterizovaná zvýšenou koncentráciou aterogénnych na TAG a apo C-III bohatých remnantných častíc, prítomnosťou kvalitatívne zmenených malých denzných LDL častíc so zvýšenou koncentráciou apo B pri kvantitatívne normálnych alebo ľahko zvýšených hodnotách LDL-cholesterolu a taktiež kvantitatívnymi a kvalitatívnymi zmenami HDL-cholesterolu.

Inzulínová rezistencia a s ňou súvisiaca hyperinzulinémia vedie k zvýšenej hepatálnej produkcii veľkých a na TAG bohatých VLDL častíc so zvýšeným obsahom apo C-III. Prostredníctvom zvýšenej aktivity CETP (cholesterol ester transfer proteín) dochádza v týchto časticiach k výmene cholesterolu za TAG, ktoré sú z týchto častíc masívne odhydrolyzované hepatálnou lipázou (HL) za vzniku malých denzných LDL častíc (fenotyp B) a malých denzných HDL častíc.

Metabolizmus lipoproteínových častíc je veľmi dynamický a ovplyvniteľný rôznymi okolnosťami, napr. stupňom už spomínanej inzulínovej rezistencie, ktorá ovplyvňuje aktivitu rôznych enzýmov (HSL, LPL) alebo proteínov (CETP). V poslednej dobe sa však pozornosť sústreďuje na apolipoproteíny, ktoré sú schopné modulovať metabolizmus VLDL a LDL častíc.

Takýmto kľúčovým apolipoproteínom sa javí apolipoproteín C-III, peptid, ktorý ovplyvňuje metabolizmus častíc bohatých na TAG tým, že spomaľuje tak lipolýzu VLDL častíc, ako aj vychytávanie ich remnantných častíc prostredníctvom LDL receptorov, čo má vplyv na zvýšenie koncentrácie TAG v krvi. Zvýšená koncentrácia VLDL apo C-III⁺ a LDL apo C-III⁺ častíc vysvetľuje vysoké kardiovaskulárne riziko spojené s hypertriacylglycerolémiou diabetikov i nediabetikov. LDL apo C-III⁺ predstavuje potentný rizikový faktor pre rekurentné príhody u diabetikov s prítomnou ischemickou chorobou srdca, prítomnosť apo C-III⁺ vo VLDL a LDL časticiach je asociovaná s progresiou koronárnej stenózy.

Ako vyplýva z mnohých štúdií, triacylglyceroly sú nezávislým kardiovaskulárnym rizikovým faktorom. Zvýšenie plazmatickej koncentrácie TAG o 1 mmol/l vedie u mužov k 14-percentnému (u žien k 37-percentnému) zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika.

Pokiaľ ide o HDL-cholesterol, rizikovosť jeho nízkych koncentrácií je známa už od dôb Framinghamskej štúdie a v súčasnosti o nej už nikto nepochybuje. Na základe v súčasnosti dostupných dát môžeme povedať, že zvýšením koncentrácie HDL-cholesterolu môžeme dosiahnuť podobný efekt na zníženie kardiovaskulárneho rizika ako znížením koncentrácie LDL-cholesterolu. Pokles LDL-cholesterolu o 1 % vedie k 1-percentnému zníženiu kardiovaskulárneho rizika, zvýšenie HDL-Co 1% zodpovedá redukcii kardiovaskulárneho rizika o 2 % u mužov a o 3 % u žien.

Početné štúdie poukazujú na vzťah medzi veľkosťou LDL častíc a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. V podmienkach in vitro je vyšší aterogénny potenciál malých denzných LDL častíc sprostredkovaný celou škálou rôznych mechanizmov (redukovanou afinitou k LDL receptorom, zvýšeným transportom do subendotelového priestoru, zvýšenou väzbou na proteoglykany v arteriálnej stene, zvýšenou náchylnosťou k oxidácii).

Okrem možnosti identifikácie vysokorizikových osôb pomocou fenotypu hypertriglyceridemického pásu predstavuje kombinované meranie plazmatických TAG a HDL-cholesterolu, vyjadrené v podobe TAG/HDL-C ratio, silný prediktor tak prítomnosti inzulínovej rezistencie, ako aj vysokého kardiovaskulárneho rizika.

V súčasnosti niet pochybností o tom, že adekvátne ovplyvnenie lipidových abnormalít sprevádzajúcich metabolický syndróm vedie u vysokorizikových osôb k redukcii kardiovaskulárneho rizika.

Význam fibrátov v manažmente dyslipidémie u pacientov s metabolickým syndrómom

Doc. MUDr. Daniel Pella, PhD.
I. interná klinika FNŠP,
Lekárska fakulta UPJŠ Košice

Fibráty (deriváty kyseliny fibrovej) sa používajú ako hypolipemiká v klinickej praxi viac ako 40 rokov. Ešte pred príchodom statínov bola dokumentovaná na veľkých súboroch pacientov v klinických, randomizovaných, placebo kontrolovaných štúdiách redukcia kardiovaskulárnych príhod pri ich použití. Je pravdou, že v týchto štúdiách bol pokles mortality menší ako v obdobných štúdiách neskôr realizovaných so statínmi, ktoré znižujú LDL cholesterol vo väčšom rozsahu než fibráty. Avšak fibráty, nezávisle od účinku na LDL cholesterol, majú signifikantný efekt na zvýšenie HDL cholesterolu (najmä fenofibrát a gemfibrozil) a pokles hladín triacylglycerolov, ktoré zároveň predstavujú hlavné komponenty metabolického syndrómu.

Metabolický syndróm je veľmi tesne spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality a nárastom výskytu diabetu 2. typu. Aké vysoké je kardiovaskulárne riziko pacientov s metabolickým syndrómom oproti pacientom bez neho, resp. u pacientov s diabetom, je možné zistiť dnes už z 25-ročného sledovania pacientov v štúdiu MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Trial), ktoré ukázalo, že riziko mortality na ICHS u pacientov s metabolickým syndrómom je dokonca vyššie ako u pacientov s diabetom 2. typu a že mortalita na ICHS je takmer dvakrát vyššia u pacientov, ktorí majú súčasne metabolický syndróm a diabetes 2. typu, ako u tých, ktorí tieto ochorenia nemali.

Tak ako pri každej dyslipidémii neodmysliteľnou dôležitou súčasťou terapie je úprava faktorov životného štýlu. Dôležitá je dostatočná fyzická aktivita a lipidy znižujúca diéta. Pokiaľ je rizikový profil pacienta vysoký, alebo úprava životného štýlu nevedie k plnému úspechu, je na-

Tab. 1. Mortalita na ICHS, relatívne riziko koronárnej choroby srdca, kardiovaskulárnych chorôb a celkovej mortality - 25-ročné sledovanie v štúdiu MRFIT (14).

pacienti	bez MeSy a DM	len MeSy	len DM	DM + MeSy
mortalita na ICHS	49,7 %	67,9 %	63,8 %	95,1 %
relat. riziko ICHS	1,00	1,35	1,53	1,98
relat. riziko KV ochorenia	1,00	1,27	1,37	1,99
relat. riziko celk. mortality	1,00	1,15	1,63	1,68

Vysvetlivky: MeSy - metabolický syndróm, DM - diabetes mellitus 2. typu, ICHS - ischemická choroba srdca, KV - kardiovaskulárne

mieste farmakologická liečba, kde dnes liekom voľby sú fibráty.

Vysokú efektívnosť a bezpečnosť fenofibrátu potvrdilo mnoho štúdií, v ktorých sa ukázalo, že najvýraznejší efekt fenofibrátu možno očakávať u najrizikovejších skupín pacientov, to znamená s najnižšími hladinami HDL cholesterolu.

Vzostup hladín HDL cholesterolu je sprevádzaný aj poklesom kardiovaskulárnej mortality a morbidita, tak v primárnej, ako aj v sekundárnej prevencii ateroskle-

rózy, čo dokumentovali Helsinki Heart Study a štúdia VA-HIT.

Zaujímavé je, že v štúdiách 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TEXCAPS a HPS jedine posledne menovaná redukovala významne výskyt kardiovaskulárnych príhod u diabetikov. Žiadna z týchto štúdií neukázala predilekčné pôsobenie statínu u pacientov s vysokým body mass indexom alebo s ďalšími komponentami metabolického syndrómu. Naproti tomu v štúdiu VA-HIT fibrát sig-

nifikantne redukoval kardiovaskulárne príhody tak u diabetikov, ako aj u pacientov s metabolickým syndrómom. Na základe týchto dôkazov je možné konštatovať, že pacienti, ktorí majú len mierne zvýšenie LDL cholesterolu a zároveň majú diabetes 2. typu, alebo metabolický syndróm, profitujú viac z liečby fibrátom ako statínom.

Hypolipidemická liečba prešla za posledných 30 rokov nebyvalým rozvojom, objavilo sa množstvo nových hypolipidemík vrátane syntetického HDL cholesterolu, retardovanej formy kyseliny nikotínovej. Rovnako aj fenofibrát, ktorého kľúčové postavenie medzi fibrátmi v súčasnosti je potrebné zdôrazniť, má od tohto roku na trhu novú modernú supra-bio-dostupnú formu pod názvom Lipanthyl Supra. Táto nová originálna forma je v porovnaní s mikronizovanou formou lepšia najmä z hľadiska lepšej biologickej dostupnosti a účinnosti. Fenofibrát je liekom voľby v manažmente dyslipidémie u pacientov s metabolickým syndrómom.