

# Metabolický syndróm v každodennej praxi

prevzaté z časopisu MetS insights 2004;4

## ÚVODNÍK

**ANTHONY C. KEECH**  
Centrum klinických štúdií NHMRC  
Sydneyjskej Univerzity,  
Austrália

### ŠTÚDIA FIELD: ROZHODUJÚCE DŮKAZY PRE PREVENCIU ICHS PRI DIABETE

Dôvody na vykonanie štúdie FIELD sa objavili počas vývoja postupov, zameraných na prevenciu kardiovaskulárnych dôsledkov diabetu a porúch glykémie. V posledných rokoch sa dramaticky zvýšil celkový výskyt chorôb, súvisiacich s diabetom.

Diabetici majú nižšiu hladinu HDL-cholesterolu a vyššiu hladinu triglyceridov. Fibrátové hypolipidemiká pôsobia špecificky na HDL-cholesterol, triglyceridy a lipoproteíny s veľmi nízkou denzitou (VLDL). V štúdií Helsinki Heart Study znížila liečba gemfibrozilom počas piatich rokov 4 081 u mužov s dyslipidémiou výskyt ischemickej choroby srdca (ICHS) o 34 %. Liečba bola prínosná najmä u mužov s vysokou hladinou triglyceridov a nízkou hladinou HDL-cholesterolu a u diabetikov.

Štúdia FIELD skúma, či u 9 795 osôb s diabetom 2. typu s vysokým rizikom ICHS znížia zmeny lipidov pri podávaní fenofibrátu mortalitu a morbiditu. Má takisto objasniť, pre ktorých pacientov je liečba najväčším prínosom.

Medzi primárne sledované parametre patrí výskyt nefatálneho infarktu myokardu (IM) a úmrtí z dôvodu ICHS. Do prvých mesiacov roku 2005 sa očakáva minimálne 500 príhod.

Štúdia FIELD mala dôkladne pripravenú úvodnú fázu, ktorej cieľom bolo zvýšiť senzitivitu štúdie a sledovať u pacientov compliance a znášanlivosť liečby. Po úvodnej fáze boli pacienti randomizovaní na užívanie fenofibrátu v dávke 200 mg denne alebo placebo. Do štúdie bolo zaradených 37 % žien.

Štúdia FIELD dáva možnosť sledovať účinky zmien lipidov pri podávaní fenofi-

brátu u pacientov s metabolickým syndrómom (MetS). MetS má podľa kritérií Adult Treatment Panel III 72 % účastníkov štúdie FIELD (67 % mužov a 80 % žien). Účastníci sú sledovaní na pravidelných lekárskejších kontrolách priemerne po dobu 5 rokov. V súčasnej dobe sa pripravuje uzavretie štúdie, a to v prvej polovici roku 2005.

## LIEČBA METABOLICKÉHO SYNDRÓMU

**Grundey SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of the metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 2004;109:551-556.**

Metabolický syndróm (MetS) je považovaný za hlavný rizikový faktor rozvoja kardiovaskulárnych chorôb (CVD). Každá jeho jednotlivá hlavná zložka, t. j. aterogénna dyslipidémia, vysoký tlak krvi (TK), porušený metabolizmus glukózy, abdominálna obezita a prozápalový a protrombotický stav, so sebou nesie podstatné riziko vzniku cievnej mozgovej príhody a infarktu myokardu. Preto je pri nahromadení týchto faktorov celkové riziko výrazne zvýšené.

### Obezita a behaviorálne zásahy

Abdominálna obezita (samotná obezita je definovaná ako body mass index presahujúci 30 kg/m<sup>2</sup>) je definovaná ako obvod pásu presahujúci 102 cm u mužov a 88 cm u žien. Odporúčania pre liečbu obezity hovoria o strednom obmedzení energetickeho príjmu (o 500 až 1000 kcal/deň) s cieľom dosiahnuť 7 – 10% zníženie telesnej hmotnosti počas 6 až 12 mesiacov. Klinické štúdie preukázali, že kombinácia zníženia telesnej hmotnosti a zvýšenia fyzickej záťaže môže znížiť incidenciu diabetu mellitus o 50 %.

### Vyhodnotenie rizika

Pred použitím zložitejších opatrení, zahŕňajúcich farmakologickú liečbu zameranú na zložky MetS je potrebné presne vyhodnotiť riziko. Riziko možno lepšie vyhodnotiť pomocou Framinghamského algoritmu pre CVD, ktorý zahŕňa tlak krvi (TK), fajčenie, celkový HDL-cholesterol a vek: tieto štandardné rovnice rizík postihujú väčšinu rizík pre CVD u pacientov s MetS.

### Lipidy

Výbor pre liečbu dospelých III. Národného programu edukácie o cholesterole v USA (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) stanovil, že primárnym cieľom liečby zameranej na zníženie lipidémie je pokles hladiny LDL-cholesterolu, čo sa dá najlepšie dosiahnuť podávaním statínov. U pacientov s aterogénnou dyslipidémiou (nízky HDL-cholesterol, vysoké triglyceridy a stredne zvýšený LDL-cholesterol s prítomnosťou malých denzných častíc LDL) sú však prínosné najmä fibráty, či už samotné alebo v kombinácii so statínmi. Fenofibrát nezasahuje do pečefového katabolizmu statínov, a preto sa zdá byť kombinácia fenofibrát - statín bezpečnejšia a obzvlášť zaujímavá.

### Tlak krvi

Farmakologická liečba je potrebná, keď TK dosahuje kategóriu hypertenzívnych hodnôt (> 139/89 mm Hg) alebo ak sa u pacienta s diabetes mellitus namerajú vysoké normálne hodnoty TK.

### Metabolizmus glukózy

Spojenie MetS a diabetu 2. typu so sebou nesie značne zvýšené riziko DVD. Preto je u pacientov s inzulínovou rezistenciou a zjavným diabetes mellitus rozhodujúce dostatočne znížiť TK a ovplyvniť aterogénnu dyslipidémiu. Dôležitá je takisto antihyperglykemická terapia, ktorá má znížiť HbA1c pod 7 %, pretože to znižuje celkové kardiovaskulárne riziko u diabetikov.

**ATEROGÉNNE LIPOPOTEÍNY PRI METABOLICKOM SYNDRÓME**

**Ronald M. Krauss, MD**  
**Detská nemocnica Oaklandského**  
**výskumného ústavu, Oakland,**  
**Kalifornia, USA**

Dyslipidémia u metabolického syndrómu (MetS) je charakterizovaná zvýšenou hladinou plazmatických triglyceridov a poklesom hladiny HDL-cholesterolu. Aj keď koncentrácia LDL-cholesterolu nie je obvykle zvýšená, bežne sa objavuje zvýšenie počtu malých denzných častíc LDL. Tento prehľad je zameraný na patofyziológiu zmien metabolizmu lipidov a lipoproteínov, ktoré vedú k vyššej plazmatickej koncentrácii triglyceridov a malých denzných lipoproteínov s nízkou denzitou (LDL).

**Poruchy lipoproteínov bohatých na triglyceridy**

Pri inzulínorezistentných stavoch sa zvýšená hepatálna tvorba lipoproteínov s veľmi nízkou denzitou (VLDL), daná čiastočne vyšším obsahom triglyceridov v pečeni, zhoršuje nižším periférnym klírensom týchto častíc a chylomikrónov pochádzajúcich z čriev. Obsah triglyceridov v pečeni sa môže zvýšiť niekoľkými mechanizmami, medzi ktoré patrí väčšie vychytávanie a esterifikácia voľných mastných kyselín, uvoľnených z tukového tkaniva a lipogénne účinky tukového tkaniva, ako je TNF- $\alpha$ . Hepatálnu sekreciu VLDL častíc môže taktiež priamo zvyšovať inzulínová rezistencia a kompenzátna hyperinzulinémia.

**Poruchy LDL**

K heterogenosti častíc LDL prispieva mnoho faktorov vrátane rozdielov vo vlastnostiach ich prekurzorov - VLDL a IDL (lipoproteínov so strednou denzitou) a rozdielov v intravaskulárnej premene a katabolizme. Doterajšie dôkazy ukazujú, že väčšie priaznivejšie typy LDL vznikajú lipolýzou malých VLDL a IDL, ktoré sú relatívne bohaté na cholesterol a chudobné na triglyceridy, za katalytického pôsobenia lipoproteínovej lipázy (LPL), aj priamou hepatálnou sekreciou. Naopak menšie viac denzné typy LDL môžu pochádzať z VLDL, ktoré sa postupne zväčšujú a zvyšujú svoj obsah triglyceridov prostredníctvom pochodov, do ktorých je zapojená tak aktivita LPL, ak aj pečenej lipázy (HL).

**Fenotyp aterogénnych lipoproteínov**

Pre aterogénnu dyslipidémiu pri MetS je typický profil častíc LDL, charakterizovaný prevahou malých denzných častíc LDL, označovaný ako typ B, v kombinácii so zvýšenými triglyceridmi a nižším HDL.

V nedávnej štúdií, ktorá sa realizovala v našom laboratóriu, so 178 mužmi s nadváhou alebo obezitou bez hypertenzie a diabetu (priemerný body mass index /BMI/ 29 kg/m<sup>2</sup>) malo lipidový fenotyp typu B 47 % sledovaných (Krauss RM, nepublikované výsledky, 2004). Z pacientov s MetS (16 %) malo typ B 75 %.

V súvislosti so silným vzťahom medzi hladinou plazmatických triglyceridov a malých denzných LDL môžu viesť k typu B aj genetické a vonkajšie faktory, ktoré zvyšujú hladinu triglyceridov. Medzi najsilnejšie faktory patrí nadmerné množstvo tukového tkaniva, inzulínová rezistencia a strava s vysokým obsahom sacharidov a nízkym obsahom tukov.

**Vzťah frakcie lipoproteínov obsahujúcich apoB k riziku kardiovaskulárnych chorôb**

Epidemiologické, klinické a základné štúdie ukázali, že zvýšená hladina častíc metabolizovaných alkalickou fosfatázou (ALP), medzi ktoré patria lipoproteíny bohaté na triglyceridy, ich remnanty a malé denzné LDL, prispieva k zvýšenému riziku aterosklerózy.

Metaanalýza 17 prospektívnych štúdií zistila, že zvýšenie plazmatických triglyceridov o 1 mmol/l bolo spojené s vyšším rizikom ischemickej choroby srdca (ICHS) o 14 % resp. 37 % u mužov resp u žien, po úrave podľa zavádzajúcich premenných, ako je HDL-cholesterol. Existujú taktiež dôkazy, že kombinované meranie plazmatických triglyceridov a hladiny HDL-cholesterolu vyjadrené ako pomer triglyceridy : HDL-cholesterol, predstavuje významný index rizika ICHS.

Ako sme uviedli, zvýšená hladina remnant lipoproteínov bohatých na triglyceridy a IDL má ku kardiovaskulárnemu riziku zvlášť silný vzťah.

Mnoho štúdií, ale nie všetky, ukázalo signifikantný univariantný vzťah medzi zníženou veľkosťou najväčších LDL častíc a zvýšeným rizikom ICHS. Vo väčšine týchto štúdií bol tento vzťah výrazne slabší po úprave na ďalšie rizikové faktory, napr.

triglyceridy a pomer celkový cholesterol : HDL-cholesterol.

Iné štúdie ukázali, že plazmatická koncentrácia malých LDL častíc je významnejším ukazovateľom zvýšeného rizika ICHS než menší priemer najväčších LDL častíc. Existujú takisto dôkazy o nižšom riziku ICHS v súvislosti s poklesom koncentrácie malých denzných LDL častíc. V projekte Stanford Coronary Risk Intervention Project viedla mlutfaktoriálna hypolipidemic-ká liečba k zlepšeniu vývoja ICHS podľa angiografie u osôb, ktoré mali pôvodne prevahu malých denzných LDL, avšak nie u osôb s väčšími, priaznivejšími LDL.

**Klinické hodnotenie lipoproteínov obsahujúcich apoB pri MetS**

Aj keď odporúčania na ovplyvnenie lipidémie pri zvýšenom riziku ICHS zdôrazňujú dosiahnutie cieľovej plazmatickej koncentrácie LDL-cholesterolu, nevytvorí meranie tohto parametra o aterogénnych poruchách lipoproteínov, ktoré sú typickejšie pre MetS. Keď si toto uvedomíme, možno použiť výsledky niektorých štandardných meraní lipidov (triglyceridy, HDL-cholesterol, pomer celkový cholesterol : HDL-cholesterol) ako ukazovateľa aterogénnych porúch lipoproteínov pri MetS, ktoré sa rutinne nemerajú. Tieto merania však postihujú odchýlky v koncentrácii malých denzných LDL menej než z dvoch tretín (Krauss RM at al., nepublikované).

Na záver možno povedať, že tak narušený metabolizmus lipoproteínov bohatých na triglyceridy, ako aj s ním súvisiace zvýšenie plazmatickej hladiny malých denzných častíc LDL môže podstatne zvyšovať riziko ischemickej choroby srdca u pacientov s MetS.

Hladina LDL-cholesterolu neodráža tieto proaterogénne zmeny lipoproteínov tak dobre ako apoB, non-HDL-cholesterol a pomer celkový cholesterol : HDL-cholesterol. Meranie lipoproteínových častíc môže u mnohých pacientov zaistiť lepšie vyhodnotenie rizika a vhodnejší terapeutický postup.

**V SKRATKE**

- Pri stavoch inzulínovej rezistencie sa zvyšuje pečenej produkcia VLDL a plazmatická hladina lipoproteínov bohatých na triglyceridy je vyššia.

- LDL častice sú heterogénne: vyskytujú sa veľké priaznivejšie triedy a menšie viac denzné triedy. Profil LDL „typu B“ je charakterizovaný prevahou malých denzných častíc LDL.
- Faktory, ktoré zvyšujú hladinu triglyceridov (nadmerné množstvo tukového tkaniva, inzulínová rezistencia a strava s vysokým obsahom sacharidov a malým obsahom tukov), môžu tiež viesť k typu B.
- Dyslipidémia pri MetS je typická zvýšením plazmatických triglyceridov, poklesom HDL-cholesterolu a profilom LDL typu B.
- Zvýšená hladina lipoproteínov bohatých na triglyceridy, ich remnantov a malých denzných LDL znamená zvýšené riziko aterosklerotického kardiovaskulárneho postihnutia.
- Kombinované meranie plazmatických triglyceridov a HDL-cholesterolu (vyjadrené ako pomer triglyceridy : HDL-cholesterol) je významným ukazovateľom rizika ischemickej choroby srdca.
- Jestvujú dôkazy o znížení rizika ICHS pri poklese koncentrácie malých denzných častíc LDL.

## VÝZNAMNÁ ŠTÚDIA

### NHANES III MÔŽE BYŤ SAMOSTATNÝ OBVOD PÁS U PREDIKTOROM ZDRAVOTNÝCH RIZÍK, VYPLÝVAJÚCICH Z OBEZITY VRÁTANE METABOLICKÉHO SYNDRÓMU?

Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79:379-384.

- Posledné objavy ukazujú, že obvod pásu (OP) je významnejším ukazovateľom zdravotného rizika než body mass index (BMI). Navyše pri doplnení OP k BMI je výpovedná hodnota o zdravotnom riziku vyššia než pri použití samotného BMI. Či to platí aj naopak, nie je známe. S cieľom objasniť túto otázku hodnotili Janssen a kol. (Kingston, Kanada), či doplnenie BMI zvyšuje výpovednú hodnotu OP o budúcom výskyte chorôb, súvisiacich s obezitou. Túto analýzu vykonali u 14 924 dospelých, ktorí sa zúčastnili Tretieho národného prieskumu hodnotenia zdravia a výživy (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III), a u ktorých zmerali OP, výšku a telesnú hmotnosť.

- Relatívne riziko (RR) hypertenzie (HT), dyslipidémie a metabolického syndrómu (MetS) sa vypočítalo pred a po úprave podľa OP v kategórii nadváhy a v 1. kategórii obezity a porovnávalo s kategóriou s normálnou telesnou hmotnosťou.
- MetS diagnostikovali podľa kritérií NCEP ATP III s tou výnimkou, danou usporiadaním štúdie, že diagnóza nezačínala veľkým OP.

### Výsledky štúdie

- Po úprave s ohľadom na potenciálne zavádzajúce premenné (vek, pohlavie, životný štýl, socioekonomický stav) bolo RR všetkých sprievodných chorôb vyššie u osôb s nadváhou alebo s obezitou než u osôb s normálnou telesnou hmotnosťou (s výnimkou HDL-cholesterolu u mužov).
- V druhom kroku bolo RR upravené aj podľa OP, použitého ako dichotomická premenná (t. j. normálny alebo vysoký). Pravdepodobnosť mnohých sprievodných chorôb zostala signifikantne vyššia v skupinách s nadváhou a s obezitou.
- V treťom kroku sa OP použil v regresnom modeli ako kontinuálna premenná (vyjadrená v cm). Pravdepodobnosť sprievodnej choroby už nebola signifikantne vyššia v skupinách s obezitou a nadváhou. Pre danú hodnotu OP neznamenala už nadváha ani obezita vyššie riziko MetS než normálna telesná hmotnosť.

Výsledky tejto štúdie podporujú spolu s doterajšími dôkazmi odporúčania NCEP ATP III, ktoré zahŕňajú OP, ale nie BMI, ako jedno z piatich kritérií používaných pri vyhľadávaní osôb s MetS. OP je lepším prediktorom zdravotného rizika, vyplývajúceho z obezity, než BMI. Z praktického hľadiska je navyše meranie a zistenie OP ľahšie (pre pacienta) než BMI.

## ROZHOVOR

### METABOLICKÝ SYNDRÓM: JE TO VÝZNAMNÝ ZDRAVOTNÝ PRÓBLÉM AJ VO FRANCÚZSKU? EXISTUJÚ FRANCÚZSKE ŠPECIFIKÁ?

Michel Farnier  
Point Médical, Dijon, Francúzsko

Klinické kritériá pre vyhľadávanie a diagnózu MetS navrhlo niekoľko organizácií.

Základom definície WHO bolo, že jedinec musí mať porušenie glukózovej tolerancie (vrátane diabetu) a/alebo inzulínovú rezistenciu. Inzulínová rezistencia sa však v klinickej praxi ťažko kvantitatívne určuje. To je dôvod, prečo sú kritériá, navrhnuté Výborom pre liečbu dospelých III. Národného edukačného programu o cholesterole (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP ATP III) jednoduchším nástrojom na vyhľadávanie pacientov s MetS.

Hraničné hodnoty niektorých týchto kritérií, navrhnuté NCEP ATP III nemožno použiť všade na svete a význam jednotlivých kritérií môže byť v každej populácii iný. Až doposiaľ nebola prevalencia MetS vo Francúzsku známa. Epidemiologická štúdia syndrómu inzulínovej rezistencie (Epidemiological Study on the Insulin-Resistance Syndrome, DESIR) hodnotila výskyt MetS podľa kritérií NCEP ATP III u francúzskej populácie vo veku 30 až 64 rokov a pretrvávajúceho syndrómu po 3 rokoch sledovania. Prevalencia MetS bola 9,2 % u mužov a 6,2 % u žien v porovnaní s 24,0 % u mužov a 23,4 % u žien v americkej NHANES III. [...] Pri použití hodnôt výskytu štandardizovaných podľa veku sa abdominálna obezita vyskytovala vo Francúzsku trikrát menej často než v USA a nízka hladina HDL-cholesterolu päťkrát menej často. Naopak hypertenzia bola zhruba dvakrát častejšia vo Francúzsku než v USA. Tieto výsledky ukazujú, že v rôznych krajinách by mali byť stanovené rôzne hraničné hodnoty pre poruchy tvoriace MetS.

Prevalencia MetS sa javí ako nižšia vo Francúzsku než v USA s určitými špecifikami vo vlastnostiach syndrómu. Výskyt nadváhy vo Francúzsku však stúpa, najmä u dospievajúcich, a je potrebné zistiť trend prevalencie MetS. Vzhľadom na to, že sa zvyšujúca sa prevalencia MetS môže predovšetkým abdominálne nahromadenie tuku, mala by byť prvým cieľom úprava životného štýlu. Z hľadiska perspektívy zdravia verejnosti bude prioritou podpora znižovania telesnej hmotnosti a vyššej fyzickej aktivity.