

# Kardiovaskulárne prejavy a ochorenia metabolického syndrómu

J. Murín

## Súhrn

Výskyt kardiovaskulárnych ochorení zaznamenal v uplynulom storočí obrovský nárast, a to z úrovne asi 10 % príčin celkovej mortality v roku 1900 na úroveň asi 50 % príčin celkovej mortality vo vyspelých krajinách a na úroveň asi 25 % príčin vo vyvíjajúcich sa krajinách v roku 2000.

Identifikácia pacientov s vysokým rizikom vzniku kardiovaskulárnych ochorení je podstatná pre prevenciu a liečbu týchto ochorení. Sú to hlavne osoby s diabetom 2. typu a osoby s metabolickým syndrómom, ktoré majú dvoj- až štvornásobne vyššiu pravdepodobnosť vzniku kardiovaskulárnych ochorení. Metabolický syndróm môže jednak priamo a jednak nepriamo – prostredníctvom vývoja diabetu – viesť k vzniku či progresii kardiovaskulárnych ochorení. Osobitne sa venuje pozornosť diabetu 2. typu a metabolickému syndrómu práve z pohľadu vzniku kardiovaskulárnej mortality a morbidity (koronárnej, cerebrovaskulárnej i periférnej vaskulárnej).

Metabolický syndróm je dnes výzvou pre akcieschopnosť v prevencii a liečbe nielen zdravotníkov, ale i celej spoločnosti.

## Kľúčové slová

kardiovaskulárne ochorenie – metabolický syndróm

## Summary

**Cardiovascular manifestations of and diseases related to metabolic syndrome.** The rate of incidence of cardiovascular diseases has grown dramatically in the last century from about a 10 % share in overall mortality in 1900 to approximately a 50 % and 25 % share in overall mortality in advanced and in developing countries, respectively, in 2000.

The identification of patients with a high risk of cardiovascular disease is critical for the prevention and treatment of this health condition. These are primarily patients with type 2 diabetes mellitus and patients with the metabolic syndrome whose risk of developing a cardiovascular disease is about four times higher. Metabolic syndrome may result in the development or progression of cardiovascular diseases both directly and indirectly - through the development of diabetes. Special attention is given to type 2 diabetes and metabolic syndrome precisely from the point of view of (coronary, cerebrovascular and peripheral vascular) mortality and morbidity.

Metabolic syndrome is a challenge today for both health providers and general public as far as its effective prevention and treatment are concerned.

## Keywords

cardiovascular disease – metabolic syndrome

## ÚVOD

V poslednom storočí zaznamenávame obrovskú epidemiologickú zmenu vo výskyte kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Kým na začiatku 20. storočia predstavovali KVO menej než 10 % príčin z celkovej mortality, tak na začiatku 21. storočia predstavujú už 50 % príčin z celkovej mortality vo vyspelých krajinách a asi 25 % v ekonomicky sa rozvíjajúcich krajinách. V roku 2020 sa predpokladá až 25 miliónov úmrtí na KVO vo svete ročne. Koronárna (ischemická) choroba srdca (ICHS) predstihne celosvetovo infekčné ochorenia ako hlavnú príčinu mortality a pracovnej neschopnosti [1,2].

Identifikácia a následne včasná liečba pacientov s vysokým rizikom vzniku KVO je podstatná pre prevenciu prvej/recidivujúcej kardiovaskulárnej príhody. U pacientov s diabetom 2. typu (DM) a/alebo s metabolickým syndrómom (MS) existuje 2 – 4-krát vyššia pravdepodobnosť vývinu KVO než u osôb bez DM a MS [3,4,5]. U pacientov s DM sme sa donedávna tradične „venovali“ hlavne liečbe hyperglykémie, ale dnes vieme, že súčasne treba liečiť ďalšie prítomné rizikové faktory, t. j. dyslipidémiu, hypertenziu aj obezitu. Keďže osoby s MS majú zvýšené riziko vzniku KVO dávno pred objavením sa porušenej glukózovej tolerancie/diabetu 2. typu,

tak sa terčom primárnej prevencie makrovaskulárneho ochorenia stal samotný metabolický syndróm.

Metabolický syndróm má paralelne dve cesty vývoja ku kardiovaskulárnym komplikáciám, a to priamu cestu vývoja k vaskulárnemu poškodeniu (prostredníctvom hypertenzie, dyslipidémie, abdominálnej obezity s podporou vaskulárneho zápalu a zmien endotelovej funkcie) a nepriamu cestu vývoja – prostredníctvom vzniku/progresie diabetu mellitu (2. typu). Viac podložených informácií pre prítomnosť kardiovaskulárnych komplikácií máme pri diabete, nuž začnime preto s ním.

## PACIENTI S DIABETOM 2. TYPU MAJÚ ZVÝŠENÉ RIZIKO VZNIKU KARDIOVASKULÁRNEHO OCHORENIA

Diabetes mellitus 2. typu zapríčiňuje vznik mikrovaskulárneho ochorenia (nefropatiu so vznikom chronickej renálnej insuficiencie a jej dôsledkov, pričom nefropatia tiež významne akceleruje makrovaskulárne ochorenie diabetika; ďalej neuropatiu a retinopatiu), ale i makrovaskulárneho ochorenia, t. j. aterosklerózu koronárnych, cerebrálnych a periférnych artérií (zodpovedá pritom asi za 80 % príčin mortality a 75 % príčin rehospitalizácií diabetikov) [6,7]. Diabetici majú 2 – 4-násobne vyššie riziko vzniku koronárnej choroby srdca a asi 3-násobne vyššie riziko mortality na ICHS [6,8]. Diabetes mellitus „ruší“ kardiovaskulárnu protekciu „ženského“ pohlavia a riziko úmrtia je po infarkte myokardu vyššie u žien [9,10]. Diabetici majú znížené prežívanie po prekonanom infarkte myokardu v porovnaní s nediabetikmi, majú tiež horšiu prognózu po aorto-koronárnom by-passe a perkutánnej angioplastike.

Fínska epidemiologická štúdia porovnala výskyt prípadov infarktu myokardu u diabetikov a u nediabetikov – diabetici bez prekonaného infarktu myokardu mali rovnaké riziko vzniku následných koronárnych príhod ako nediabetici s už prekonaným infarktom myokardu (kombinácia oboch stavov, t. j. diabetu s prekonaným infarktom bola prognosticky additívna!) [11].

V štúdií OASIS mali diabetici s akútnym koronárnym syndrómom vyšší výskyt náhlej cievnej mozgovej príhody (NCPM), srdcového zlyhania a mortality počas hospitalizácie než nediabetici [12]. V GISSI-2 štúdií (trombolytická liečba pacientov s akútnym infarktom myokardu) zvyšoval diabetes mortalitu u mužov o 40 % a u žien (až) o 90 % [13].

Diabetes až štvornásobne zvyšuje výskyt cerebrálnej aterosklerózy a riziko vzniku NCPM. U pacientov s preko-

nanou NCPM je prevalencia diabetikov trikrát vyššia ako u osôb bez NCPM s podobnou demografiou a klinickými charakteristikami [14,15]. Diabetici majú ťažšiu karotickú aterosklerózu (ultrazvukové vyšetrenie) a 5-násobne vyššiu prevalenciu kalcifikovaných karotických aterómov [16]. V nedávno publikovanej štúdií zo Škótska (the Renfrew/Paisley study) s 20-ročným sledovaním viac než 7 000 mužov a viac než 8 300 žien (45 – 64 rokov) mali ženy diabetičky až 3-násobne vyšší výskyt NCPM ako nediabetičky (aj u diabetikov bol výskyt NCPM o 50 % vyšší než u nediabetikov, avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný) [17]. Diabetes zhoršuje následky po NCPM: zdvojnásobuje riziko recidívy NCPM, strojnásobuje riziko vzniku následnej demencie a zvyšuje riziko následnej mortality (v uvedenej škótskej štúdií bolo relatívne riziko mortality po NCPM zvýšené v priebehu 20 rokov o 290 % u mužov a až o 400 % u žien) [17 – 19].

Diabetes zvyšuje aj incidenciu periférneho arteriálneho ochorenia (PAO) dvoj- až štvornásobne [20]. Diabetici majú častejší výskyt femorálnych šelestov a nehmatných periférnych pulzov na dolných končatinách [21]. Prevalencia PAO je 7 % u osôb s normálnou glukózovou toleranciou, ale až 21 % u diabetikov liečených perorálnymi antidiabetikami [22]. Trvanie diabetu a intenzita hyperglykémie korelujú s prevalenciou a intenzitou PAO. Diabetes ovplyvňuje aj distribúciu arteriosklerotických zmien na dolných končatinách (ide hlavne o nasledovné artérie: tibiálna, peroneálna, femorálna, popliteálna) a zvyšuje prevalenciu vaskulárnych kalcifikácií [22]. Vo Framinghamskej štúdií diabetes zvyšoval riziko vzniku klaudikačných ťažkostí o 350 % u mužov a až o 860 % u žien [23]. U diabetikov je tiež vyššie riziko vzniku kritickej končatinovej ischémie, u mužov s klaudikačnými ťažkosťami [21] a diabetes až 13-násobne zvyšuje riziko končatinovej amputácie [24].

## AJ PACIENTI S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM MAJÚ ZVÝŠENÉ RIZIKO VZNIKU KARDIOVASKULÁRNEHO OCHORENIA

Analýza výskytu rizikových faktorov pre diabetes a pre KVO (t. j. hyperglykémia, inzulínová rezistencia, dyslipidémia, hypertenzia, hemostatické abnormality, abdominálna obezita a ďalšie) preukázala, že tieto rizikové faktory sa veľmi často vyskytujú spolu – teda vychádzajú zo spoločného metabolického „podhubia“ [25]. Práve táto aglomerácia rizikových faktorov sa nazýva metabolickým syndrómom. Osoby (pacienti) s MS majú zvýšené riziko vzniku KVO pred vznikom porušenej glukózovej tolerancie (diabetom) práve tak výrazne ako diabetici. Nuž aj preto je MS výzvou na primárnu prevenciu KVO (hlavne makrovaskulárnych). Týka sa to praktikov, internistov alebo ďalších špecialistov (kardiológov, diabetológov).

Uvediem dva príklady z klinických štúdií podporujúce závažnosť MS:

1. V prospektívnej štúdií GAMI [26] (len 181 pacientov, priemerného veku 63,5 rokov, s akútnym infarktom myokardu, prijatých na dve koronárne jednotky vo Švédsku) sa preukázalo, že pri prijatí (ale i o 3 mesiace neskôr znova potvrdené) mala tretina (31 %) pacientov prítomný (predtým) nediagnostikovaný DM 2. typu a druhá tretina (35 %) pacientov zistenú prítomnosť prediabetu (teda MS, na základe prítomnej porušenej glukózovej tolerancie a ďalších charakteristík postihnutých pacientov). Oproti osobám bez (pre)diabetu (posledná tretina zo súboru pacientov, t. j. 34 % osôb) mali (pre)diabetici v sledovanom jednoročnom období niekoľkonásobne vyšší výskyt kardiovaskulárnych komplikácií (včítane úmrtia).

2. V známej štúdií MRFIT (the Multiple Risk Factor Intervention Trial) [6] bolo riziko kardiovaskulárnej mortality u mužov (5 163 diabetikov a 342 815 nediabetikov) významne zvýšené pri zvýšenej cholesterolemii, pri zvýšenom systolickom krvnom tlaku a pri fajčení (i úmerne s počtom cigariet/deň). Vplyv

týchto rizikových faktorov bol additívny a často aj multiplikatívny, pričom prítomnosť diabetu znamenala multiplikatívny vplyv na mortalitu na úrovni 2 – 3-násobku (silne sa tu teda uplatňuje i prediabetes, t. j. metabolický syndróm).

Liečebný prístup u konkrétnej osoby zohľadňuje prítomné rizikové faktory a v praxi postupujeme podľa odporúčaní na liečbu (hypertenzie, diabetu, dyslipidémie...). Poloha metabolického syndrómu je dnes hlavne v preventívnej oblasti – najlepšie v oblasti prevencie vzniku MS (to je vec edukácie spoločnosti, pochopenia závažnosti tohoto ochorenia pre spoločnosť a aj jej akcie-schopnosti: výchova k zmene životných zvyklostí, podpora protifajčiarskej kampane, podpora vzostupu telesnej aktivity, zmena skladby potravín atď.). No ak je už MS prítomný, tak potom aspoň v prevencii jeho progresie a tým v prevencii vzniku DM a KVO. Je mimo môjho dosahu uviesť v tomto článku všetky konkrétne postupy liečby. Treba si ale viac všímať (abdominálnu) obezitu a nefarmakologickými spôsobmi jej predchádzať (či ju liečiť). Možnosti sú aj v oblasti farmakoterapie k dispozícii máme orlistat, sibutramín, nádejným je rimonabant. O tomto prístupe budú iste informovať viacej povolanejší.

V roku 2005 Panel expertov šiestich odborných spoločností [27] (diabetologická, internistická, kardiologická, endokrinologická, geriatrická a Asociácia pre aterosklerózu) na Slovensku schválil a publikoval odporúčania pre diagnostiku a liečbu metabolického syndrómu. V tom istom roku (máj 2005) v priebehu jedného dňa 103 praktických lekárov na Slovensku zhodnotilo parametre obezity (BMI, obvod pásu, demografické údaje, rizikové faktory a komorbidity, zvlášť v oblasti mestskej a vidieckej) u viac ako 4 000 pacientov, v rámci projektu IDEA (International Day for Evaluation of Abdominal Obesity), ktorý zahŕňal 63 krajín z piatich kontinentov. Teda tento „guideline“ (Odporúčanie Panelu odborníkov) a tento „survey“ na Slovensku iste prispievajú k praktickému

riešeniu problému metabolického syndrómu aj u nás.

### Literatúra

- Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD et al. The Global Burden of Disease and Risk Factors. Cambridge, MA: Harvard University Press 1996.
- Pearson TA. Global perspectives on cardiovascular disease. *Evid Based Cardiovasc Med* 1997; 1(1): 4 – 6.
- Resnick HE, Shorr RI, Kuller L et al. Prevalence and clinical implications of ADA-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults: the health, aging and body composition study. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(9): 869 – 876.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287(19): 2570 – 2581.
- Grundey SM, Benjamin EJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the AHA. *Circulation* 1999; 100: 1134 – 1146.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(2): 434 – 444.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405 – 412.
- Lowe LP, Liu K, Geenland P et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20(2): 163 – 169.
- Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161(14): 1717 – 1723.
- Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American women: The NHAHES I epidemiologic follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(5): 511 – 518.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339(4): 229 – 234.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102(9): 1014 – 1019.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7): 1788 – 1794.
- Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M et al. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? An 18-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 51(3): 215 – 223.
- Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *Stroke* 1999; 30(9): 1780 – 1786.
- Friedlander AH, Maeder LA. The prevalence of calcified carotid artery atheromas on the panoramic radiographs of patients with type 2 diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(4): 420 – 424.
- Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Reufrew/Paisley Study in Scotland. *Stroke* 1999; 30(10): 1999 – 2007.
- Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 38(9): 1061 – 1068.
- Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154(7): 635 – 641.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287(19): 2570 – 2581.
- Abbott RD, Brand FN, Kannel WB. Epidemiology of some peripheral arterial findings in diabetic men and women: experiences from the Framingham Study. *Am J Med* 1990; 88(4): 376 – 381.
- Becks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN et al. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* 1995; 38(1): 86 – 96.
- Kannel VB, McGee DL. Update on some epidemiologic futures of intermittent claudication: the framingham study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33(1): 13 – 18.
- Group TG. Epidemiology of lower extremity amputation in centers in Europe, N. America and East-Asia. The global lower extremity amputation study group. *Br J Surg* 2000; 87: 328 – 337.
- Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000; 152(10): 908 – 911.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359(9324): 2140 – 2144.
- Tkáč I (a panel expertov). Nové odporúčania panelu expertov – Diagnóza a možnosti liečebného ovplyvnenia metabolického syndrómu. *Súč Klin Pr* 2005; 1: 12 – 15.

prof. MUDr. Ján Murín

I. Interná klinika, FNŠP a LF UK  
Bratislava