

Metabolický syndróm v každodennej praxi

prevzaté z časopisu MetS insights 2004;1

ÚVODNÍK

Je známe, že metabolický syndróm (MetS) predstavuje na celom svete obrovský zdravotný problém. Ide o jednu z hlavných príčin kardiovaskulárnych ochorení zodpovedných za narastajúci počet predčasných úmrtí v celosvetovom meradle. Všade na svete znamená pre spoločnosť takisto značné a rýchlo narastajúce výdavky. Tieto skutočnosti vyvolali búrlivú debatu, ale len málo podniknutých krokov. Sme presvedčení, že nastal čas, keď je potrebné prejsť od slov k činom.

Preto sme založili Inštitút pre metabolický syndróm, medzinárodnú interdisciplinárnu iniciatívu, ktorá má 3 základné poslania:

1. Rozširovať vedomosti o MetS s cieľom:

- pochopiť vzťah medzi genetickými faktormi a vplyvmi vonkajšieho prostredia, ktoré vedú k vzniku MetS
- vymedziť epidemiológiu a profil pacientov v rôznych oblastiach
- určiť, ako najlepšie MetS liečiť úpravou životného štýlu a farmakoterapiou

2. Šíriť tieto poznatky medzi zdravotníkmi, vedúcimi predstaviteľmi v zdravotníctve a verejnosťou prostredníctvom:

- publikácií
- prednášok a konferencií
- rozvoja edukačného programu pre zdravotníkov a verejnosť
- komunikácie s médiami

3. Iniciovat' a podporovat' výskum MetS.

Bola ustanovená **Vedecká komisia Inštitútu pre metabolický syndróm**, ktorej členmi sú medzinárodní odborníci na lipidový metabolizmus, diabetes, choroby srd-

ca, hypertenziu, centrálnu obezitu, genetiku, epidemiológiu a základný výskum: P. Barter (Austrália), P. Brewer (USA), G. Crepaldi (Taliansko), J. P. Després (Kanada), M. Farnier (Francúzsko), R. Holman (Veľká Británia), S. Julius (USA), Y. Matsuzawa (Japonsko), F. Sacks (USA), G. Steg (Francúzsko), M. R. Taskinen (Fínsko), P. Zimmet (Austrália). Táto komisia sa má podľa plánu schádzať trikrát ročne, aby vytyčila a realizovala pracovný program.

Inštitút pre metabolický syndróm bude zárukou medzinárodného interdisciplinárneho prístupu k uvedenému celosvetovému problému.

HLAVNÉ SPRÁVY Z KONFERENCIE ADA

63. vedecká konferencia Americkej diabetologickej spoločnosti (American Diabetes Association, ADA)

Publikované podrobné výsledky programu prevencie diabetu (*diabetes prevention program, dpp*) ukázali dobrú nákladovú efektívnosť (pomer medzi nákladmi a účinnosťou) úpravy životného štýlu a jej priaznivý vplyv na incidenciu MetS, kardiovaskulárneho rizika i netypických kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

Výskumná skupina pre Program prevencie diabetu. Vplyv životného štýlu a podávania metformínu na kardiovaskulárne rizikové faktory a príhody v Programe prevencie diabetu. 63. vedecká konferencia ADA, 2003; Abstrakt 723-P.

Údaje z programu prevencie diabetu (DPP) ukazujú, že úprava životného štýlu môže predísť vzniku porúch ovplyvňujúcich kardiovaskulárny (KV) rizikový profil,

ako je vysoká hladina LDL-cholesterolu alebo hypertenzia.

Autori uvádzajú rozbor vplyvu intenzívnej úpravy životného štýlu (ISL) v porovnaní s podávaním metformínu (MET) alebo placebo na vznik typických KV (kardiovaskulárnych) rizikových faktorov u 3 234 jedincov s porušenou glukózovou toleranciou (IGT) zahrnutých do PPD. Po troch rokoch sledovania mali osoby v skupine s ISL nižšiu hladinu LDL-cholesterolu, triglyceridov a nižší výskyt hypertenzie než jedinci v skupine s MET alebo v placebovej skupine.

Zdá sa, že úprava životného štýlu u jedincov s IGT podstatne znižuje potrebu hypolipidémik a antihypertenzív, a toto zistenie môže ovplyvniť zdravotnú politiku.

Výskumná skupina pre Program prevencie diabetu. Účinok intenzívnej úpravy životného štýlu (ÚŽŠ) a podávania metformínu (MET) na incidenciu metabolického syndrómu u účastníkov Programu prevencie diabetu (PPD). 63. vedecká konferencia ADA, 2003; Abstrakt 250-OR.

PPD skúmal vplyv ÚŽŠ alebo MET v porovnaní s placebom na vznik MetS. Na začiatku programu vykazovala polovica účastníkov minimálne tri zložky MetS, najmä vysokú hladinu glykémie nalačno, vysokú hladinu triglyceridov, abdominálnu obezitu, vysoký krvný tlak a nízky HDL-cholesterol.

Najlepšiu ochranu pred rozvojom MetS zabezpečila úprava životného štýlu. Metformín bol menej účinný než ÚŽŠ, ale bol účinnejší než placebo. Oba spôsoby liečby boli rovnako účinné pri znížení plazmatickej glykémie nalačno, ale neovplyvnili významne hladinu HDL-cholesterolu.

Pri redukcii abdominálnej obezity bola účinnnejšia ÚŽŠ. Výsledky ukázali, že

polovica účastníkov programu s porušenou glukózovou toleranciou mala MetS a že ÚŽŠ je pri znižovaní incidencie MetS účinnejšie než MET.

Význam merania obvodu pásu – jednoduché metódy navrhnuté na zachytenie osôb so zvýšeným rizikom MetS – sa potvrdil u starších jedincov.

Judy Kempf (Wayne, štát Pennsylvánia v USA) prezentovala výsledky dokazujúce, že meranie obvodu pásu môže byť vhodným prvotným diagnostickým postupom na zachytenie starších osôb s rizikom MetS. Štúdia prebehla na reprezentatívnej vzorke populácie USA nad 55 rokov veku, vybranej z tretieho Národného prieskumu zdravia a výživy (*National Health and Nutrition Examination survey*, NHANES III).

Meranie obvodu pásu odhalilo centrálnu obezitu u viac než poloviny (55 %) vybratej populácie. Väčšina týchto pacientov spĺňala aspoň jedno ďalšie kritérium NCEP ATP III pre MetS a 60 % z nich syndróm skutočne malo.

Meranie obvodu pásu ako hodnotenie centrálnej obezity bolo navrhnuté na prvotné zachytenie jedincov s rizikom MetS. Táto metóda môže byť účinná pri detekcii MetS u starších osôb.

RECENZIA

ÚLOHA A VÝZNAM DYSLIPIDÉMIE U PACIENTOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Metabolický syndróm (MetS) je charakterizovaný súčasným výskytom obezity (najmä centrálnej obezity), dyslipidémie, hyperglykémie a hypertenzie. Výskyt MetS je z hľadiska zdravej populácie významný, pretože je spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych chorôb i diabetu 2. typu. Posledný výskum ukazuje, že výskyt MetS je pri oboch pohlaviach spojený s vyšším rizikom ischemickej choroby srdca (ICHS), infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody.

Neoddeliteľnou súčasťou MetS je dyslipidémia, pretože obe definície uvádzajú ako jeden z jeho charakteristických znakov prítomnosť hypertriglyceridémie (definovanej ako sérové triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l) a nízkej koncentrácie cholesterolu s lipoproteínmi nízkej denzity (HDL-CH) (defi-

nované podľa NCEP ATP III ako HDL-CH $< 1,0$ mmol/l u mužov a $< 1,3$ mmol/l u žien alebo podľa WHO ako HDL-CH $< 0,9$ mmol/l u mužov a $< 1,0$ mmol/l u žien). Jedinci s MetS, najmä pri abdominálnej obezite, majú vysoko aterogénny lipidový profil, ktorý môže byť dôvodom vysokého rizika KV chorôb.

Centrálne nahromadenie tukového tkaniva a prítomnosť inzulínovej rezistencie sú spojené s mnohými prejavmi dyslipidémie, tj. so zvýšenou plazmatickou hladinou triglyceridov, zvýšením lipoproteínov s veľmi nízkou denzitou (VLDL) a lipoproteínov so strednou denzitou (IDL), prítomnosťou malých denzných častíc lipoproteínov s nízkou denzitou (LDL) a so znížením HDL-cholesterolu.

Hypertriglyceridémia

Riziko KV ochorení podstatne zvyšuje okrem hladiny LDL-cholesterolu aj zvýšená hladina triglyceridov v sére. Posledné prospektívne štúdie ukazujú, že zvýšenie hladiny triglyceridov je nezávislým rizikovým faktorom ICHS.

Hypertriglyceridémia je spojená s niekoľkými aterogénnymi faktormi zahŕňajúcimi zvýšenie koncentrácie lipoproteínov bohatých na triglyceridy a proaterogénny lipoproteínový fenotyp tvorený prítomnosťou malých denzných častíc LDL a nízkej hladiny HDL-cholesterolu.

V každodennej praxi pozorujeme zvýšenie sérových triglyceridov predovšetkým u osôb s MetS.

Nízky HDL-cholesterol

Nízka hladina HDL-cholesterolu je spojená so zvýšeným rizikom ischemickej choroby srdca (ICHS). Dlhodobé sledovanie jedincov s nízkym HDL-CH preukázalo, že riziko rozvoja ICHS je u nich podobné ako u jedincov so zvýšeným celkovým cholesterolom alebo LDL-cholesterolom. Nízky HDL-cholesterol je u pacientov s angiograficky preukázanou ICHS a hladinou celkového cholesterolu v normálnom rozmedzí silným prediktorom vzniku KV príhod.

Podľa súčasných odporúčaní je potrebné nízku hladinu HDL-cholesterolu považovať za významný rizikový faktor, ktorý

mení zámery liečby cielenej na zníženie LDL a ktorý sa používa na odhad 10-ročného rizika ICHS.

Nízka hladina HDL-cholesterolu je významným charakteristickým znakom MetS, ktorý vyžaduje veľkú pozornosť lekára a zodpovedajúcu liečbu, pretože vystavuje pacientov vysokému riziku ICHS.

Patofyziológia

Pacienti s MetS, ktorí majú hypertriglyceridémiu a nízky HDL-CH, obvykle vykazujú aj inzulínovú rezistenciu a centrálnu obezitu. Navyše aterogénny lipoproteínový profil, tzn. vyššie triglyceridy, VLDL-CH, IDL-CH, LDL-CH a apolipoproteín B a nižší HDL-CH, spojený s obezitou a inzulínovou rezistenciou, je potrebné do značnej miery pričítať väčšiemu obsahu intraabdominálneho tuku.

Prítomnosť centrálne uloženého tuku je teda rozhodujúcim patofyziologickým mechanizmom zodpovedným za dyslipidémie spojené s MetS.

Malé denzné častice LDL majú súvis s metabolickými poruchami pozorovanými pri MetS (hypertriglyceridémia, nízky HDL-CH, intolerancia glukózy alebo diabetes 2. typu). Vzhľadom na to, že niekoľko skrížených prospektívnych štúdií ukázalo vyššie riziko ICHS pri výskyte malých denzných častíc LDL, môže byť aterogénny vplyv MetS sprostredkovaný ich zvýšeným výskytom.

Liečba dyslipidémie u pacientov s MetS

Životný štýl

Základným kameňom liečby je úprava životného štýlu zabezpečujúca zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenie fyzickej aktivity. Fyzická aktivita (odporúča sa 30-minútová záťaž aspoň 3 – 5-krát týždenne), zníženie telesnej hmotnosti (odporúča sa 10 % zníženie telesnej hmotnosti počas prvého roka) a vhodná strava majú priaznivý vplyv na jednotlivé zložky MetS, pri najmenšom aspoň v relatívne krátkej dobe.

Kombinácia zníženia energetického príjmu a fyzický tréning zlepšuje lipidový profil a je spojená s poklesom množstva abdominálneho tuku, ako aj so zvýšením inzulínovej senzitivity.

Farmaká

V prípade nízkeho HDL-CH a normálnej hladiny triglyceridov (izolované zníženie HDL-cholesterolu) je potrebné zvážiť podávanie liekov zvyšujúcich HDL-CH, ako sú fibráty, najmä u osôb s ICHS a podobnými rizikami. Niektoré štúdie navyše ukázali, že pridanie fenofibrátu ku statínu vedie k ďalšiemu zníženiu VLDL- a IDL-cholesterolu a k ďalšiemu zvýšeniu HDL-cholesterolu i pomeru veľkých častíc LDL k malým.

Keď je nízky HDL-cholesterol spojený s vysokou hladinou triglyceridov, je potrebné v prvom rade odporučiť zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenú fyzickú aktivitu a pri súčasnom výskyte diabetu alebo poruchy metabolizmu glukózy je nutné upraviť hyperglykémii. Pri dyslipidémii spojenej s MetS (vysoké triglyceridy, malé častice LDL a nízky HDL-CH) môžu byť prínosné fibráty, napr. fenofibrát. Fibráty podstatne zvyšujú HDL-CH a znižujú hladinu triglyceridov a LDL-CH. Fenofibrát môže okrem toho vďaka svojmu dvojakému účinku na VLDL i LDL ďalej znižovať nonHDL-cholesterol.

Štúdia DAIS nedávno preukázala, že liečba fenofibrátom signifikantne znižuje rozvoj koronárnej aterosklerózy u diabetikov. U týchto pacientov vedie liečba fenofibrátom k signifikantnému zvýšeniu veľkosti častíc LDL a s ním spojenému spomaleniu rozvoja aterosklerózy koronárnych tepien v porovnaní so skupinou liečenej placebom. Tieto výsledky ukazujú, že okrem zlepšenia lipidového profilu je súčasťou mechanizmu antiaterogénneho pôsobenia fenofibrátu zmena veľkosti častíc LDL. Preto majú výsledky najväčšej prospektívnej štúdie u diabetikov vôbec, štúdie FIELD venovanej účinku fenofibrátu na KV príhody, veľký význam pre potvrdenie prínosu tohto fibrátu i u diabetikov 2. typu.

Celkovo možno povedať, že klinický prístup k liečbe pacientov s dyslipidémiou spojenou s MetS vyžaduje rozsiahlu stratégiu zahŕňajúcu úpravu porúch lipidového metabolizmu (nízky HDL-CH, hypertriglyceridémia, zvýšený LDL-CH), zníženie množstva aterogénnych lipoproteínov bohatých na triglyceridy a zlepšenie inzulínovej rezistencie. V prvom rade je potrebné navrhnuť úpravu životného štýlu (vyváženú stravu a zvýšenie fyzickej aktivity). Spolu s diétou a zvýšením fyzickej

aktivity je možné odporučiť farmakoterapiu zacielenú proti hypertriglyceridémii a nízkej hladine HDL-CH. Z tohto pohľadu predstavujú sľubnú terapiu prvej voľby pre pacientov s dyslipidémiou u metabolického syndrómu fibráty.

VÝZNAMNÁ ŠTÚDIA

Štúdia ochrany srdca (heart protection study)

Prínos a obmedzenie liečby statínom v prevencii ICHS u diabetikov 2. typu: poučenie z HPS

Literatúra

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.

KOMENTÁR: Jean-Pierre Després, Québec Heart Institute, Québec, Kanada

Zníženie rizika pri liečbe statínom

Nedávno publikovaná analýza diabetických pacientov zaradených do štúdie HPS predstavuje zďaleka najväčšiu štúdiu so statínmi, ktorá kedy u diabetickej populácie prebehla, pretože vzorka zahŕňala 5 963 diabetikov, z ktorých mala naprostá väčšina (90 %) diabetes 2. typu. Výsledky sú významné: pri liečbe simvastatínom (40 mg denne) sa pozorovalo približne 25 % zníženie rizika cievnych príhod nezávisle od pôvodnej hladiny LDL-cholesterolu.

Vysoké riziko spojené s nízkym HDL

U diabetických pacientov s nízkou hladinou HDL-cholesterolu liečených simvastatínom bolo percento koronárnych príhod (12,9 %) počas 5 rokov vyššie než u diabetikov s normálnou hladinou HDL-cholesterolu liečených placebom (10,3 %). Tieto výsledky ukazujú, že absolútne riziko pacientov s diabetom 2. typu s nízkym HDL-cholesterolom liečených statínom zostáva stále vysoké a že je u nich potrebné zvážiť ďalšiu alebo alternatívnu terapiu. Toto reziduálne riziko možno pravdepodobne vysvetliť dobre dokumentovanými charakteristikami MetS u pacientov s nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Z tohto pohľadu štúdia VA-HIT jasne ukázala selektívny klinický prínos terapie fibrátmi u pacientov s abdominálnou obezitou, nízkym HDL-cholesterolom, normálnym LDL-cholesterolom a diabetom 2. typu

alebo metabolickým syndrómom. Klinický prínos u pacientov s diabetom 2. typu teda predstavuje tak liečba statínmi, ako aj fibrátmi.

Terapeutický postup pri MetS

Lekár by mal dôkladne zvážiť absolútne riziko pacienta a prítomnosť alebo absenciu jednotlivých znakov MetS, aby mohol rozhodnúť, či je potrebné pacienta liečiť statínom alebo fibrátom, alebo dokonca kombináciou liekov z oboch týchto skupín v prípade tak vysokého rizika, že kombinovaná farmakoterapia statínom a fibrátom bude znamenať priaznivý pomer rizika voči prínosu.

ROZHOVOR

METABOLICKÝ SYNDRÓM: JE TO PODĽA VÁŠHO NÁZORU (A Z PHLADU VAŠEJ ŠPECIALIZÁCIE) ZÁVAŽNÝ ZDRAVOTNÝ PROBLÉM? PREČO?

Gaetano Crepaldi

Katedra lekárskeho a chirurgického vied, Univerzita Padova, Taliansko

V roku 1965 sme s Pietrom Avogorom opísali nový syndróm, ktorý je charakterizovaný kombináciou metabolických porúch, konkrétne hyperlipidémie, obezity a diabetu. Poukázali sme takisto na pomerne častý výskyt hypertenzie v spojitosti s týmito metabolickými poruchami, ako aj na vysoké riziko ischemickej choroby srdca (ICHS) u jedincov so spoločným výskytom týchto metabolických porúch.

Poslednú definíciu metabolického syndrómu (MetS) vytvorili kolegovia z ATP III, ktorí ho definovali ako súčasný výskyt troch alebo viacerých z nasledujúcich porúch: abdominálna obezita, intolerancia glukózy alebo diabetes, hypertriglyceridémia, nízky HDL-cholesterol, hypertenzia. Preto je akýkoľvek pacient s MetS pre celý rad dôvodov vystavený veľmi vysokému riziku aterosklerózy. To zdôrazňuje význam rozpoznania MetS pri hodnotení rizika ICHS.

Posledné údaje o obrovskej prevalencii MetS robia z tejto choroby hlavnú hrozbu pre kardiovaskulárne zdravie spoločnosti. Liečba tejto choroby, zahŕňajúca mnoho porúch, volá po multifaktoriálnom prístupe, aký ponúka stredomorská diéta, ktorá

zlepšuje alebo dokonca upravuje niektoré hlavné metabolické abnormality pozorované u MetS.

Yuji Matsuzawa
Riaditeľ Nemocnice Sumitomo
Osaka, Japonsko

MetS možno definovať ako chorobu s mnohopočetnými rizikovými faktormi, ako je kombinácia diabetes mellitus, hyperlipidémie, hypertenzie a centrálnej obezity, a ako vysoko proaterogénny stav.

Som presvedčený, že MetS je veľmi závažný hlavne preto, že jeho súčasťou je kľúčový faktor, ktorý u jedinca prispieva k existencii niekoľkých rizikových faktorov naraz. Inými slovami, MetS nemusí byť tak proaterogénny len kvôli nahromadeniu týchto rizikových faktorov, ale kvôli existencii spomínaného kľúčového faktora samotného. Liečbou tohto kľúčového faktora možno riešiť nielen mnohopočetné rizikové faktory naraz bez nutnosti liečiť každú zložku zvlášť (diabetes mellitus, hyperlipidémiu, hypertenziu), ale môžeme takisto priamo predchádzať rozvoju aterosklerózy. Som presvedčený, že kľúčovým faktorom, ktorý leží pri prameni inzulínovej rezistencie, je viscerálna obezita alebo viscerálne nahromadenie tuku. Nedávno bol vysvetlený význam adipocytokínov pre rozvoj porúch spojených s MetS, vrátane aterosklerózy.

Verím, že liečba viscerálnej obezity alebo regulácia adipocytokínov sa môže stať v blízkej budúcnosti v terapii MetS veľmi užitočnou.

Paul Zimmet
Medzinárodný diabetologický ústav
Melbourne, Austrália

MetS dnes predstavuje jednu z hlavných hrozieb pre ľudské zdravie. S plošným prudko narastajúcim počtom ľudí s diabetom dostáva základňa epidémie kardiovaskulárnych chorôb obrovské rozmery. Je čoraz zrejmejšie, že na diabetes 2. typu, porušenú glukózovú toleranciu (PGT) a porušenú glykémiu nalačno (PGN) nemožno nazerať ako na izolované a celkom samostatné klinické jednotky. 80 % diabetikov 2. typu a 50 % osôb s PGT alebo PGN má MetS a táto skupina je vystavená veľmi vysokému riziku makrovaskulárneho poškodenia.

Táto kombinácia rizikových faktorov je vo veľkej miere zodpovedná za zvýšené riziko ICHS u ľudí s diabetom. Pochopenie spojitosti medzi diabetom 2. typu a MetS viedlo k novému prístupu k liečbe diabetu 2. typu. V súčasnej dobe máme dôkazy, ktoré hovoria v prospech oveľa agresívnejšieho prístupu k liečbe diabetikov 2. typu, a to nielen hyperglykémie, ale takisto ďalších KV rizikových faktorov, ako je hypertenzia, dyslipidémia a centrálna

obezita. Dúfame, že výsledkom bude signifikantné zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Správa SZO z roku 1999 zdôrazňuje potrebu jednotnej definície MetS a navrhovaných parametrov. Táto potreba je ešte naliehavejšia kvôli existencii ďalších definícií, napr. odporúčaní *Adult Treatment Panel III* (ATP-III). Vzhľadom na to, že v minulosti neexistovala medzinárodne odsúhlasená definícia, je iniciatíva SZO základom pre vytvorenie štandardnej definície pre medzinárodné porovnanie prevalencie, incidencie a prirodzeného priebehu tohto ochorenia.

Zoznam zkratiek:

MET	metformín
KV	kardiovaskulárny
PPD	program prevencie diabetu
ÚŽŠ	úprava životného štýlu
PGT	porušená glukózová tolerancia
PGN	porušená glykémia nalačno
SZO	Svetová zdravotnícka organizácia