

Metabolický syndróm v každodennej praxi

prevzaté z časopisu MetS insights 2004;3

ÚVODNÍK

Jorge Plutzky, MD
Kardiovaskulárne oddelenie,
Brigham and Women'S Hospital,
Boston, Massachusetts, USA

Vedecké poznatky týkajúce sa zápalového pôvodu aterosklerózy sa dnes dostávajú do rozporu s klinickou medicínou kvôli stúpajúcemu počtu dôkazov, že zápalové markery môžu vopred signalizovať výskyt kardiovaskulárnych príhod. Rozsiahly súbor poznatkov vychádza z dôkazov, že hladina C-reaktívneho proteínu (CRP) je prediktorom budúceho vývoja nestabilnej anginy pectoris a infarktu myokardu (IM). Nasledovné štúdie vykonané v rôznych podmienkach ukázali, že hladina zápalových markerov, ako je CRP, predpovedá výskyt budúcich kardiovaskulárnych príhod.

Zaujímavé je takisto zistenie, že CRP ukazuje riziko budúceho rozvoja diabetu mellitus v skupine inak zdravých žien. Zápal teda môže byť ďalším príkladom etiopatogenetického prepletenia aterosklerózy a diabetu.

Z celkového pohľadu táto rýchlo sa rozvíjajúca oblasť výskumu aterosklerózy priniesla priamu a klinicky závažnú otázku: má byť terapeutickým cieľom zápal?

Ak áno, aká liečba znižuje CRP? Najväčší počet dôkazov hovorí o inhibítorech HMG-CoA-reduktázy (statínoch).

Zápal a najmä CRP však môže ovplyvňovať aj inú liečbu. Jednou z možností sú fibráty. Klinická štúdia VA-HIT (*Veteran Affairs HDL Intervention Trial*) znamenala určitý prelom, pretože preukázala, že fibráty môžu znížiť výskyt kardiovaskulárnych príhod aj u pacientov so skutočne priemernou vstupnou hodnotou LDL. Uvádza sa takisto, že fibráty znižujú hladinu CRP.

Fibráty majú takisto jedinečný mechanizmus účinku ako ligandy pre receptor v bunkovom jadre/transkripčný faktor, tzv. PPAR- α (*peroxisome proliferator activated receptor- α*). Podľa všetkého ide o jeden zo spôsobov, akým fibráty zvyšujú hladinu HDL.

ZÁPALOVÉ MARKERY A ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCA

Lipidové a nelipidové účinky PPAR: dopad na terapiu metabolického syndrómu

PPAR (*peroxisome proliferator activated receptor*) sú ligandami aktivované transkripčné faktory, ktoré patria do skupiny jadrových hormonálnych receptorov. Izotyp PPAR α sa nachádza predovšetkým v pečeni a je cieľovým miestom pôsobenia derivátov kyseliny fibrovej, čiže fibrátov. Fibráty sú antagonisti PPAR α so schopnosťou znížiť hladinu triglyceridov, zvýšiť HDL-cholesterol a znížiť počet malých denzných častíc LDL.

PPAR α sprostredkujú priaznivé účinky fibrátov na lipidový profil

Jednou z hlavných funkcií PPAR α je stimulácia expresie génov zapojených do metabolizmu mastných kyselín v pečeni vrátane vychytávania mastných kyselín cez membrány, ich väzby na bunky, oxidáciu, zhromažďovanie a prenos lipoproteínov.

Fibráty pôsobia priamo v pečeni, v ktorej sa exprimuje veľké množstvo PPAR α , a tak znižujú jej schopnosť syntetizovať triglyceridy a secernovať VLDL. V tukovom tkanive sú gény regulované PPAR α zapojené do metabolizmu triglyceridov a zvyšujú klírens triglyceridov z plazmy. Z celkového pohľadu majú tieto účinky priaznivý vplyv na hladinu triglyceridov v plazme.

Stimuláciou intravaskulárneho metabolizmu triglyceridov a VLDL, ktorý je u pacientov s metabolickým syndrómom (MetS) znížený, zabezpečujú fibráty aj pokles množstva aterogénnych malých denzných častíc LDL. To ďalej podporuje tvorbu väčších častíc LDL, ktoré sa z obehu ľahšie odstraňujú prostredníctvom normálnych receptorov.

Protizápalové a antiaterogénne pôsobenie PPAR α

PPAR α vykazujú protizápalové účinky na všetky typy buniek nachádzajúcich sa v aterosklerotických léziách koronárnych artérií. PPAR α zrejme ovplyvňujú väčšinu, ak nie všetky úvodné deje vedúce k dysfunkcii endotelu a ateroskleroze.

Fenofibrát znižuje hladinu C-reaktívneho proteínu prostredníctvom svojho pôsobenia na PPAR α

Dôležitou novoobjavenou vlastnosťou MetS je spojitosť so systémovými alebo pečennými zápalovými markermi, tzv. reaktantmi akútnej fázy, ako je C-reaktívny proteín a fibrinogén. Je dokázané, že liečba mikronizovaným fenofibrátom priaznivo ovplyvňuje C-reaktívny proteín prostredníctvom aktivácie PPAR α . Nedávno publikovaný nelipidový účinok fenofibrátu môže byť klinickým prínosom pri liečbe pacientov s MetS.

Lákavý terapeutický cieľ liečby MetS

Preto má systém PPAR okrem úpravy lipidových porúch spojených s MetS priamy vplyv na rozvoj aterosklerotických lézií a zasahuje do chronických zápalových procesov spojených s MetS. Tento kombinovaný účinok a možnosť, ktorú fibráty ponúkajú vďaka aktivácii PPAR α , môže mať významný dopad na liečbu pacientov s MetS.

SÚČASNÉ TRENDY**Prvé výsledky štúdie FIELD**

Keech A, v mene lekárov zapojených do štúdie FIELD - *Fenofibrate Intervention and Event-Lowering in Diabetes*. Centrum klinických štúdií NHMRC. Univerzita mesta Sydney, Austrália

FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event-Lowering in Diabetes*) je randomizovaná, dvojito slepá kontrolovaná štúdia pripravená tak, aby zhodnotila účinok mikronizovaného fenofibrátu (200 mg denne po dobu priemerne 5 rokov) verzus placebo u diabetikov so zvýšeným rizikom ICHS. Pacienti zaradení do štúdie museli spĺňať nasledovné kritériá lipidového profilu: celkový cholesterol medzi 3,0 až 6,5 mmol/l plus buď triglyceridy > 1,0 mmol/l, alebo pomer celkový cholesterol/triglyceridy > 4,0.

Primárnym cieľom je určiť, či dlhodobá liečba fenofibrátom znižuje výskyt fatálnych a nefatálnych koronárnych príhod na základe hypotézy, že fenofibrát zvyšuje HDL-cholesterol a znižuje triglyceridy. Medzi sekundárne sledované parametre patrí výskyt cievnych mozgových príhod a významných cievnych príhod, napr. vyžadujúcich revaskularizáciu. Do štúdie bolo zaradených 9 795 pacientov (vo veku 50 – 75 rokov), z ktorých približne 75 % nemalo v anamnéze cievne ochorenie.

Prvé výsledky, ktoré priniesla analýza šesťtyždňovej zaraďovacej fázy s aktívnou liečbou, ukázali zníženie celkového cholesterolu o 10,4 %, LDL-cholesterolu o 9,8 %, triglyceridov o 25,2 % a zvýšenie HDL-cholesterolu o 6,5 %.

Pri porovnaní s výsledkami štúdie VA-HIT a so štúdiami so statínmi svedčia tieto údaje v prospech toho, že fenofibrát je pri znižovaní LDL-cholesterolu účinnejší než gemfibrozil a pri zvyšovaní HDL-cholesterolu a znižovaní triglyceridov účinnejší než statíny.

Fyzická aktivita a metabolický syndróm: štúdia HERITAGE**Fyzická aktivita môže zmierniť metabolický syndróm u pacientov so sedavým spôsobom života**

Katzmaryk PT, Leon AS, Wilmore JH, et al. Targeting the Metabolic Syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1703-9.

Bolo dokázané, že fyzická aktivita obmedzuje kardiovaskulárne rizikové faktory, ale štúdia, ktorú vykonali Katzmaryk a kol., bola prvou, ktorá hodnotila vplyv záťaže na zlepšenie súboru rizikových faktorov známych ako MetS.

Rodinná štúdia HERITAGE bola pripravená tak, aby zhodnotila vplyv pravidelnej fyzickej aktivity na zmeny rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení a diabetu 2. typu. Sledovaní jedinci boli beloškí a černoškí muži vo veku 17 – 65 rokov, ktorí boli zdraví, mali sedavý spôsob života a tlak krvi (TK) pod 160/100 mm Hg.

Porovnával sa počet jedincov s rôznymi rizikovými faktormi vrátane MetS a jeho jednotlivých zložiek pred štandardizovaným aeróbnym tréningovým programom a po 20 týždňoch jeho trvania.

V analyzovanej populácii štúdie HERITAGE bolo 288 mužov (74 černochoch a 214 belochoch) a 333 žien (118 černošiek a 215 belošiek), ktorých výsledky zodpovedali prítomnosti MetS (prítomnosť aspoň troch rizikových faktorov podľa definície NCEP-ATP III).

Tréningový program bol spojený so znížením absolútneho rizika o 30,5 %: počet jedincov s MetS sa znížil zo 16,9 % účastníkov štúdie na jej začiatku na 11,8 % po ukončení tréningového programu. Inými slovami, počet osôb vyžadujúcich liečbu (NNT, čo je inverzná hodnota poklesu absolútneho rizika) bol 3,3, čo znamená, že aby jedna osoba dosiahla požadovaný výsledok (t.j. potlačenie MetS), je potrebné „liečiť“ pomocou cvičenia 3,3 osoby.

Treba však poznamenať, že po tréningovom programe sa nezlepšili všetky poruchy v rámci MetS. Po prvé, dve tretiny účastníkov, ktorí mali syndróm pri vstupe do štúdie MetS, trpeli týmto syndrómom aj po ukončení tréningového programu. Po druhé, podrobné výsledky štúdie ukazujú, že dokonca aj u jedincov, u ktorých MetS vymizol, nedošlo k normalizácii všetkých jeho zložiek.

Celkovo táto štúdia potvrdzuje, že úprava životného štýlu zahŕňajúca zdravú stravu a fyzickú aktivitu je dôležitou súčasťou boja proti MetS. Aj napriek tomu je však na úplnú kontrolu súboru rizikových faktorov koronárnych príhod a diabetu 2. typu nutná aj farmakologická liečba.

Štúdia SAN ANTONIO A FRAMINGHAM OFFSPRING**Prevalencia a prejavy metabolického syndrómu**

Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, et al. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes.* 2003;52:2160-7.

Táto štúdia hodnotila prevalenciu a vlastnosti MetS u populácie z *Framingham Offspring Study* (FOS) a *San Antonio Heart Study*. Účastníci FOS sú deti a manželia/manželky detí (všetci belosi) pôvodnej populácie z *Framingham Heart Study*. Účastníci štúdie *San Antonio Heart Study* sú mexickí Američania a belosi nehispanického pôvodu. Z analýzy boli vyradení jedinci s diabetom 2. typu.

Hlavné výsledky

MetS sa u belošských účastníkov FOS vyskytoval veľmi často, s prevalenciou 24 % pri použití definície NCEP ATP III aj definície WHO. Prevalencia bola podobná aj u bielych nehispanických účastníkov *San Antonio Heart Study* (23 %, resp. 21 % podľa kritérií NCEP ATP III, resp. WHO). Výskyt bol vyšší u mexických Američanov, u ktorých prevalencia presahovala 30 %. U mexických Američanov boli takisto častejšie prítomné charakteristické znaky MetS. Jedinci s MetS mali častejšie inzulínovú rezistenciu než osoby bez tohto syndrómu. Predpokladané riziko vzniku ICHS v nasledujúcich desiatich rokoch (hodnotené podľa *Framingham Risk Score*) bolo signifikantne vyššie u jedincov s MetS než u osôb bez tohto syndrómu (11,8 % v. 6,4 %, $p = 0,0001$).

Bežná choroba

Táto štúdia ukázala, že u mužov a žien vo veku 30 – 79 rokov, ktorí sa tejto populačnej štúdie zúčastnili, bol MetS bežnou chorobou postihujúcou zhruba jedného zo štyroch Američanov. Zaujímavé je, že prevalencia bola podobná pri použití definície NCEP ATP III aj definície WHO. Štúdia potvrdila vplyv etnika na prítomnosť prejavov MetS: u oboch pohlaví mali mexickí Američania vyššiu prevalenciu inzulínovej rezistencie, hypertriglyceridémie, nízkej hladiny HDL-cholesterolu a hyperglykémie než beloškí účastníci.

Stanovenie a prevencia MetS

Nedávne štúdie ukazujú, že liečba zameraná proti inzulínovej rezistencii, najmä s podstatným znížením telesnej hmotnosti a zvýšením fyzickej aktivity, predstavuje pre jedincov s metabolickými poruchami významný prínos. Existujú však aj presvedčivé dôkazy, že špecifická liečba zameraná proti jednotlivým prejavom metabolického syndrómu, ako je dyslipidémia, hypertenzia a hyperglykémia, znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a je potrebné o nej u jedincov s MetS uvažovať.

Súhrnne táto štúdia potvrdzuje, že bez ohľadu na použitú definíciu je MetS bežným metabolickým ochorením spojeným s inzulínovou rezistenciou a zvýšeným rizikom budúcej ICHS. Tieto výsledky podtrhujú význam rozpoznania MetS s cieľom upraviť životný štýl a liečiť cievne rizikové faktory u takto vysokorizikových jedincov.

VÝZNAMNÁ ŠTÚDIA

NOVÉ POUČENIE ZO ŠTÚDIE WOSCOPS: METABOLICKÝ SYNDRÓM JE NEZÁVISLÝM RIZIKOVÝM PREDIKTOROM U PACIENTOV S VYSOKOU HLADINOU LDL-CHOLESTEROLU

Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003;108:414-9.

ABSTRAKT

- *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) bola veľkou štúdiou primárnej prevencie, v ktorej 6 595 mužov stredného veku s vysokou hladinou LDL-cholesterolu (174 až 232 mg/dl) a bez ICHS randomizovali na liečbu pravastatínom 40 mg/deň alebo na užívanie placebo s priemernou dĺžkou liečby 4,9 roka. Výsledky, publikované v roku 1995, preukázali účinnosť pravastatínu pri prevencii koronárnych príhod u mužov s hypercholesterolémiou.
- Prítomnosť metabolického syndrómu (MetS) sa u populácie štúdie WOSCOPS pôvodne nezisťovala. Ani chýbajúce údaje o obvode pásu nezabránili lekárom zapojeným do štúdie WOSCOPS znova zhodnotiť výsledky z hľadiska MetS.

Sattar a kol. jednoducho nahradili údaj o obvode pásu hodnotou *body mass indexu* (BMI), kde 102 cm „hypoteticky“ zodpovedalo BMI 28,8 kg/m², čím navrhli „úpravu“ definície MetS podľa NCEP ATP III. Autori takisto zisťovali, či zaradením hranice hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) 3 mg/l do „upravenej“ definície MetS podľa NCEP ATP III zvýši prediktívnu hodnotu.

Výsledky štúdie

- Medzi 5 974 analyzovanými mužmi malo MetS (tzn. spĺňalo aspoň 3 kritériá upravenej definície podľa NCEP ATP III) 26,2 %.
- Pri porovnaní s ostatnými pacientmi mali pacienti s MetS signifikantne vyššie riziko koronárnych príhod, ako aj novovzniknutého diabetu.
- Zvýšenie hladiny CRP bolo u mužov s MetS evidentné. Doplnenie vopred stanovenej hranice hladiny CRP 3 mg/l do definície MetS zvýšilo prognostickú hodnotu pre rozvoj oboch chorôb, aj keď hladina CRP predpovedala vznik ICHS aj diabetu nezávisle od prítomnosti MetS.

KOMENTÁR

Analýzu zameranú na MetS vykonali u vybratej populácie mužov so zvýšenou koncentráciou LDL-cholesterolu pri vstupe do štúdie. Pacienti so zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu nemali vždy MetS, ktorý je v podstate od LDL nezávislým rizikovým markerom budúceho rozvoja ICHS aj diabetu 2. typu.

Keď si toto uvedomíme, analýza preukázala, že prítomnosť MetS znamená ďalšie zvýšenie rizika rozvoja ICHS a diabetu u pacientov, ktorí už majú vyššiu hladinu LDL-cholesterolu.

Riziká dané LDL a nezávislé od LDL sa môžu u toho istého pacienta vyskytovať súčasne

Praktickým dôsledkom je, že pacienti s oboma typmi rizika (vysokým LDL-cholesterolom aj MetS), tzn. aj jedinci s extrémne vysokým rizikom rozvoja kardiovaskulárneho ochorenia a diabetu 2. typu, si jednoznačne zaslúžia agresívnu liečbu zameranú na všetky prítomné rizikové faktory.

Otázka obvodu pásu v. *body mass indexu*

BMI je parameter odporúčaný na diagnózu

obezity, ale obvod pásu sa pri každej danej hodnote BMI značne líši. Ukázalo sa, že pri každej danej hodnote BMI majú jedinci s väčším obvodom pásu väčšie nahromadenie intraabdominálneho (čiže viscerálneho) tuku. Nadmerné množstvo viscerálneho tukového tkaniva a zvýšené riziko metabolických komplikácií však môžu mať aj jedinci s normálnou telesnou hmotnosťou. Jedinci s normálnou telesnou hmotnosťou teda môžu mať prejav MetS.

Dôvodom zaradenia obvodu pásu namiesto BMI ako parametra v definícii MetS podľa NCEP ATP III bol poznatok, že intraabdominálna obezita je najčastejšou príčinou MetS.

Ďalšie úpravy definície NCEP ATP III?

(...) autori navrhujú, aby ďalšie úpravy definície NCEP ATP III zahŕňali zaradenie hladiny CRP, čo by na zoznam prejavov, podľa ktorých sa stanovuje diagnóza MetS, pridalo prozápalový stav spojený s MetS.

ROZHOVOR

METABOLICKÝ SYNDRÓM: IDE PODĽA VÁŠHO NÁZORU (A ŠPECIALIZÁCIE) O VÝZNAMNÝ ZDRAVOTNÝ PROBLÉM? PREČO?

Marja-Riitta Taskinen
Centrálna univerzitná nemocnica
v Helsinkách, Helsinky, Fínsko

Rýchlo sa zvyšujúca prevalencia MetS je predzvesťou rovnako znepokojujúceho nárastu výskytu diabetu 2. typu aj kardiovaskulárnych chorôb. Nedávne prospektívne štúdie potvrdili, že MetS je prediktorom rozvoja diabetu 2. typu, zvyšuje riziko kardiovaskulárnych chorôb, čo len podtrhuje jeho význam. Tieto nepriaznivé dôsledky MetS predstavujú pre celosvetovú populáciu značnú ekonomickú záťaž. Rozpoznanie a liečba MetS sa preto stáva podstatnou súčasťou prevencie diabetu 2. typu aj kardiovaskulárnych chorôb.

Typický pacient má abdominálnu obezitu a nadváhu definovanú podľa obvodu pásu alebo *body mass indexu*, dyslipidémiu a rôzny stupeň porušenej glukózovej tolerance. Dyslipidémia spojená s MetS je charakteristická zvýšením sérových triglyceridov, značnou postprandiálnou lipidémiou, nízkou hladinou HDL-cholesterolu a prítomnosťou malých denzných častíc

LDL. Tento súbor lipidových porúch sa považuje za veľmi aterogénny.

Aterogénna dyslipidémia je logicky dôvodom na liečbu. Každú zo zložiek dyslipidémie priaznivo ovplyvňujú fibráty. Fibráty sa teda javia ako optimálny liek na úpravu dyslipidémie u pacientov s MetS, ktorí majú nízku hladinu LDL-cholesterolu. Štúdie s fibrátmi ukázali, že ich podávanie je veľmi účinné pri znižovaní výskytu koronárnych príhod u pacientov s prejavmi MetS, zahŕňajúcimi nadváhu, zvýšenú hladinu triglyceridov alebo nízky HDL-cholesterol. V klinickej praxi sa liečba týchto jedincov bohužiaľ obvykle zanedbáva aj napriek tomu, že majú zvýšené riziko kardiovaskulárnych chorôb.

Philippe-Gabriel Steg
Oddelenie kardiológie, Hôpital Bichat,
Paríž, Francúzsko

V súčasnej dobe sme svedkami celosvetovej epidémie obezity, ktorej prevalencia u detí aj dospelých rýchlo stúpa. Táto epidémia má zrejme vzťah predovšetkým s kombináciou sedavého spôsobu života a nevhodnej stravy s nadmerným prívodom energeticky bohatých potravín.

Ešte závažnejší je vplyv obezity na kardiovaskulárne riziko a najmä priama súvislosť kardiovaskulárneho rizika a abdominálnej obezity. Veľké množstvo dôkazov už ukázalo kľúčový význam abdominálneho tukového tkaniva pre rozvoj zápalu, porúch metabolizmu lipidov a cukrov a nakoniec

pre kardiovaskulárne riziko spojené s metabolickým syndrómom (MetS). Pretože MetS je spojený so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a podstatne väčším rizikom vzniku diabetu, stalo sa jeho rozpoznanie významnou súčasťou preventívnej kardiológie.

Sekundárna prevencia kardiovaskulárnych chorôb pomocou farmakologických látok je pri znižovaní kardiovaskulárneho rizika neobyčajne úspešná: protidoštičkové preparáty, hypolipidémiká a antihypertenzíva sú dnes súčasťou štandardnej výzbroje pri kardiovaskulárnej starostlivosti. Naopak dlhodobé zmeny životného štýlu ostávajú stále ťažko dosiahnuteľné. Je teda dôležité zapojiť do terapeutického postupu aj farmakologickú liečbu, ktorá by mala dopĺňať edukáciu pacientov, programy fyzickej aktivity a odporúčania pre výživu. Najmä fyzická aktivita sa zdá byť jedným z najdôležitejších a najúčinnějších terapeutických postupov pri liečbe a prevencii MetS pred vznikom kardiovaskulárnej príhody.

Stevu Julius
Lekárske centrum Univerzity
v Michigane, Ann Arbor, MI, USA

Odborníci nedávno dospeli k zhode, že metabolický syndróm (MetS) je komplexnou, ale jasne vymedzenou klinickou jednotkou, ktorej ďalší vývoj závisí od medziodborovej výmeny informácií. Založenie Ústavu pre metabolický syndróm, ktorého ústredie sídli vo Francúzsku, je

priamym dôsledkom horeuvedeného konsenzu.

Môj záujem o metabolický syndróm pramení z klinických štúdií a môjho laboratória. V populačných štúdiách sa preukázala lineárna závislosť medzi hodnotou tlaku krvi (TK) a výskytom cievnych mozgových príhod (CMP) a ischemickej choroby srdca (ICHS): čím je TK vyšší, tým väčšia je incidencia CMP a ICHS. Očakávali sme teda, že zníženie krvného tlaku by malo výskyt CMP a ICHS znížiť, ale došli sme k prekvapujúcim záverom. Po desaťročiach klinického výskumu a štúdiách zahŕňajúcich stovky a tisíce pacient-rokov je jasné, že zníženie TK obmedzuje viac výskyt CMP než ICHS.

Túto nezrovnalosť možno jednoducho vysvetliť výpočtom, že asi polovica rizika ICHS pri hypertenzii je daná častou súčasťou prítomnosťou MetS u hypertonikov.

Asi pred tridsiatimi rokmi na mňa MetS zapôsobil tak silno, že som ho jednoducho nemohol ignorovať.

(...) Z klinického pohľadu sa MetS objavuje v živote pacientov relatívne skoro, značne zvyšuje kardiovaskulárne riziko a je tvorený mnohými poruchami.

Preto musí byť prístup k liečbe komplexný a jeho cieľom musí byť zlepšenie všetkých aspektov syndrómu.