

# Metabolický syndróm a diabetes mellitus

B. Krahulec

## Súhrn

Mnoho rokov je známy fakt, že pacienti s diabetes mellitus majú 2 - 5-násobne vyšší výskyt kardiovaskulárnych ochorení ako nediabetici. Zo spoločenského hľadiska to predstavuje až epidemický výskyt. Srdcovocievne ochorenia postihujú vo zvýšenej miere oba typy diabetu a vo väčšej miere ženy ako mužov. Viac ako 50 % pacientov s diabetes mellitus 2. typu má známu ischemickú chorobu srdca už v čase zistenia diagnózy metabolického ochorenia. Kardiovaskulárne ochorenia sú príčinou hospitalizácie a úmrtí diabetikov v 75 - 80 %. Výskyt prvého infarktu myokardu u diabetikov je podobný ako výskyt opakovaných infarktov u nediabetikov. Z týchto dôvodov sa dnes diabetes mellitus považuje za ekvivalent kardiovaskulárneho ochorenia. Ak sa má výskyt diabetikov na celom svete v najbližších dvoch dekádach zdvojnásobiť, potom sa s najväčšou pravdepodobnosťou zvýši aj počet pacientov s metabolickým syndrómom a následne aj s ochoreniami kardiovaskulárneho systému.

## Kľúčové slová:

diabetes mellitus – metabolický syndróm

## Summary:

For many years it has been well known that patients with diabetes mellitus have 2 - 5 times greater incidence of cardiovascular diseases than those without diabetes. Its prevalence represents even epidemic character from the communities point of view. Cardiovascular diseases are present in both types of diabetes mellitus, with more prevalence among women. More than 50 % of patients with type 2 diabetes mellitus were diagnosed for coronary artery disease at the time of metabolic disease. Cardiovascular diseases cause hospitalization and death in 75 - 80 %. The occurrence of the first myocardial infarction among patients with diabetes mellitus is similar to those with reinfarctions among patients without diabetes mellitus. For these reasons diabetes mellitus is today supposed to be equivalent to cardiovascular disease. Provided that diabetes mellitus doubles in the next two decades, the number of patients with metabolic syndrome is also likely to increase significantly and so will, concomitantly, also the diseases of cardiovascular system.

## Key words:

diabetes mellitus – metabolic syndrome

## ÚVOD

Nahromadenie rizikových faktorov aterosklerózy u diabetikov je známou klinickou skúsenosťou a v roku 1988 Reaven definoval spoločný výskyt dyslipidémie, hypertenzie, poruchy tolerancie glukózy a hyperinzulinémie so spoločným základom - inzulínovou rezistenciou - a nazval ho „metabolický syndróm X“. Kaplan v roku 1989 označil metabolický syndróm názvom „smrťace kvarteto“, čím sa snažil vyzdvihnúť význam hlavných rizikových faktorov zvýšenej aterogenézy (hypertenzia, diabetes mellitus, obezita, inzulínová rezistencia), a teda výskytu kardiovaskulárnych ochorení, ktoré vedú k úmrtiu u veľkej väčšiny populácie. Pôvodná definícia syndrómu inzulínovej rezistencie bola neskôr doplnená o ďalšie prejavy, a to najmä poruchu hemokoagulácie a fibrinolýzy, hyperurikémiu a mikroalbuminúriu. Výskyt syndrómu inzulínovej rezistencie v populácii je

v rôznych štúdiách rozdielny, a to vzhľadom na rôzne použité kritériá. Predpokladá sa výskyt asi v 30 % vo všeobecnej populácii, medzi diabetikmi však až do 92 %. U nediabetikov je metabolický syndróm charakterizovaný dvoma kritériami s prítomnou inzulínovou rezistenciou, ktorá je charakterizovaná vyšším HOMA indexom. Tento index sa vypočítava pomocou hladiny inzulínu nalačno (mU/ml) x glykémia nalačno (mM/l) / 22,5. V bežnej populácii jedincov s normálnou glukózovou toleranciou sa zistil výskyt metabolického syndrómu približne u 10 %, u jedincov s poruchou tolerancie glukózy okolo 50–66 % a u diabetikov 2. typu približne u 80–84 %. Otázkou ostáva, prečo inzulínová rezistencia nie je súčasťou metabolického syndrómu u diabetikov. Najlepšou odpoveďou je, že je veľmi ťažké kvantifikovať inzulínovú rezistenciu u jedinca s hyperglykémiou. Súčasne je ale zrejme, že približne 90 % dia-

betikov 2. typu má inzulínovú rezistenciu, a teda výskyt metabolického syndrómu by sa zahrnutím prítomnosti inzulínovej rezistencie ako súčasťou syndrómu veľmi nezmenil.

Začiatky tohto ochorenia siahajú už do detstva daného jedinca. Dnes totiž zaznamenávame dramatický vzostup v prevalencii a aj veľkosti obezity už v detstve. V nedávno publikovanej štúdií bolo sledovaných celkovo 439 obéznych, 31 s nadváhou a 20 neobéznych detí a adolescentov (vo veku 4–20 rokov). Všetci mali vyšetrený štandardný glukózotolerančný test, merané hodnoty krvného tlaku, triacylglycerolov, HDL-cholesterolu a hladinu adiponektínu. Pretože hodnoty BMI sa menia s vekom, štandardizácia prebehla vzhľadom na vek a pohlavie konverziou na Z skóre. So zvyšovaním závažnosti obezity sa zvyšovala aj prevalencia metabolického syndrómu a dosahovala 50 % u osôb so závažnou obezitou. Každé zvýšenie BMI

o polovinu jednotky, premenené na Z skóre, bolo spojené so vzostupom rizika metabolického syndrómu u osôb s nadváhou a obezitou (OR=1, 55:95%CI:1, 16-2,08). Podobne tomu bolo aj pri inzulínovej rezistencii, hodnotenej pomocou homeostatického modelu (OR = 1,12:95 % CI: 1, 07-1,18), na každú ďalšiu jednotku vzostupu inzulínovej rezistencie. Prevalencia metabolického syndrómu sa zvyšovala s o stúpajúcou inzulínovou rezistenciou ( $p < 0,001$ ) po korekciách na stupeň obezity a rasu alebo etnickú skupinu. Hladiny CRP sa zvyšovali a hladiny adiponektínu s narastaním obezity sa znižovali. Dnes teda vieme, že prevalencia metabolického syndrómu je u obézných detí a adolescentov veľmi vysoká a narastá s narastajúcou obezitou. Biomarkery zvýšeného rizika nežiaducich kardiovaskulárnych príhod sú prítomné už u skupiny mladistvých, čo je z hľadiska budúceho vývoja už skutočne alarmujúce. Sami sme zistili pri našom sledovaní vzorky 100 pacientov s diabetes mellitus 2. typu, že u nich je obezita veľmi častou črtou metabolického syndrómu. Metabolický syndróm preto môže byť zodpovedný za cieвне komplikácie diabetu podobne ako obezita. Obezita však jasne zhoršuje metabolickú kontrolu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

### VZNIK KARDIOVASKULÁRNEHO OCHORENIA U DIABETIKOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Z epidemiologických štúdií vieme, že kardiovaskulárnu úmrtnosť vieme dobre predpovedať z ukazovateľov, ako sú endogénna hyperinzulinémia v spojení s vysokým BMI, vyššími triacylglycerolmi a s nízkym HDL cholesterolom v plazme. Podobne vieme, že inzulínová rezistencia predpovedá úmrtnosť u diabetikov 2. typu. Každé zvýšenie indexu HOMA o 1 % zvýšilo riziko kardiovaskulárneho ochorenia o 5,4 %, čo jasne ukazuje na to, že inzulínová rezistencia je nezávislý rizikový faktor kardiovaskulárneho ochorenia u diabetikov 2. typu. V štúdií IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) sa dokonca dokázal až priamy vzťah medzi inzulínovou rezistenciou a hrúbkou cievnej steny na karotických artériách. Vplyv metabolického syndrómu na kardiovaskulárnu chorobnosť a úmrtnosť je teda celkom nesporný. Výskyt ischemickej choroby srdca, infarktov myokardu a náhlych mozgo-cievnych príhod je až trikrát vyšší u pacien-

tov s metabolickým syndrómom a aj úmrtnosť je u nich významne vyššia. Vzhľadom na to, že úplná väčšina pacientov s diabetes mellitus 2. typu má metabolický syndróm, je možné predpokladať jeho zodpovednosť za zvýšený výskyt prejavov aterosklerózy u diabetikov.

Veľmi vysoký výskyt kardiovaskulárnych ochorení u diabetikov je teda pravdepodobne výsledkom mnoho rokov trvajúcej inzulínovej rezistencie, hyperinzulinémie, obezity a dyslipoproteinémie. A to ešte predtým, ako dochádza k zlyhaniu beta-buniek pankreasu a k hyperglykémii. Z tohto dôvodu je mimoriadne potrebné zamerať sa pri liečbe pacientov s diabetes mellitus 2. typu nielen na úpravu glykémie, ale aj na ostatné súčasti metabolického syndrómu. Ukázala to napokon aj známa štúdia UKPDS, v ktorej sa iba samotným zlepšením glykémie nedosiahlo priaznivé ovplyvnenie výskytu kardiovaskulárnych ochorení.

### Hyperinzulinémia

Hyperinzulinémia sa zdá byť kompenzačnou odpoveďou na zníženú citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Busseltonská štúdia z Austrálie dokázala, že hyperinzulinémia je rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca. Dlhodobé sledovania z viac ako 20 rokov v štúdiách z Helsínk a Paríža však uvedené výsledky nepotvrdili, a tak sa predpokladá, že hyperinzulinémia je slabším predpovedajúcim faktorom ischemickej choroby srdca. Je však nezávislým rizikovým faktorom úmrtí z akýchkoľvek príčin. Najväčšia metaanalýza (12 prospektívnych štúdií) taktiež potvrdila slabší vplyv hyperinzulinémie (ako sa očakávalo) na riziko vzniku kardiovaskulárneho ochorenia. V experimentálnych prácach sa však dokázalo, že hyperinzulinémia vyvoláva zvýšenú proliferáciu hladkých svalových buniek vaskulatury. Predpokladá sa však, že v patogenéze aterosklerózy hrajú veľmi dôležitú úlohu receptory PPAR- $\gamma$  (aktívované peroxizómovým proliferátorom). Tieto receptory sú dôležitými regulátormi diferenciácie adipocytov, homeostázy lipidov a účinku inzulínu. Vo zvýšenej miere sú prítomné pri cievnom poškodení (aj v ateróme a v prekurzorových léziách) a ich zvýšený počet zapríčiňuje zvýšenú proliferáciu hladkých svalových buniek vaskulatury pri zníženom účinku inzulínu. Teda zvýšený počet receptorov PPAR- $\gamma$  má za následok nielen rýchlejšiu tvorbu atero-

sklerotických plátov (pri zvýšenej tvorbe penových buniek následkom zvýšeného vychytávania oxidovaného LDL-cholesterolu makrofágmi), ale aj vznik endotelovej dysfunkcie.

### OBEZITA

Obezita, a to abdominálneho typu, je charakteristickým prejavom metabolického syndrómu. Určuje sa pomocou indexu pás/boky, ktorý je normálne u mužov pod 1,0 a u žien pod 0,9. Ale použiť je možné len obvod pásu, ktorý má byť u osôb starších ako 40 rokov do 90 cm. Hodnoty vyššie sú nepriame ukazovatele abdominálneho tuku. Lemieux a Despres navrhli pojem „hypertriglyceridemického pásu“. Je jednoducho merateľný a je prediktorom prítomnosti vysokoaterogénnych malých denzných LDL-partikul u daného pacienta. Predstavuje teda nezávislý prediktor rizika a mal by sa zaviesť do každodennej klinickej praxe. Jeho zmeranie je veľmi jednoduché, lacné a vysokosenzitivne pri určovaní rizikového profilu. Obezita sa spája s poruchou vazodilatačnej reakcie na metacholín chlorid, čo svedčí o poruche funkcie endotelu nezávisle od veku, hodnôt cholesterolu či krvného tlaku.

### Dyslipoproteinémia

Abnormality lipoproteínov u pacientov s metabolickým syndrómom sú tak kvalitatívne, ako aj kvantitatívne. Charakteristická je porucha supresie uvoľňovania voľných mastných kyselín z tukového tkaniva v postprandiálnom období, čo má za následok ich zvýšený prísun do pečene a zvýšenú tvorbu VLDL, hlavných nosičov triacylglycerolov v plazme. Typické je potom zvýšenie hladín triacylglycerolov, zníženie hladín HDL cholesterolu, ale aj zvýšenie počtu malých denzných častíc LDL cholesterolu a malých denzných HDL3 častíc. Všetky tieto uvedené lipoproteíny sú aterogénne a spájajú sa so zvýšeným rizikom ischemickej choroby srdca. Zvýšenie lipidémie nalačno, ako i postprandiálne, sa spája s poruchou postischemickej dilatácie artérií a táto endotelová dysfunkcia koreluje s hodnotami triacylglycerolov a voľných mastných kyselín a zlepšuje sa po znížení hodnôt triacylglycerolov. Porucha od endotelu závislej vazodilatácie sa zdá byť v úzkom vzťahu k veľkosti častíc LDL cholesterolu.

## Hyperglykémia

Chronické vystavenie organizmu vysokým hodnotám glykémie má za následok poruchu od endotelu závislej relaxácie, čo je prejavom endotelovej dysfunkcie. Endotel je pri diabete vystavený vyššiemu riziku poškodenia vplyvom oxidačného stresu. Oxydačný stres vzniká následkom zvýšenej tvorby reaktívnych foriem kyslíka pri autooxidácii glukózy a autooxydatívnej glykácii. Hyperglykémia tiež aktivuje aj proteínkinázu C, ktorá tiež nepriaznivo ovplyvňuje cievny tonus a permeabilitu endotelu.

## Hypertenzia

Artériová hypertenzia u pacientov s metabolickým syndrómom sa veľmi úzko spája so zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému. Hyperinzulinémia vedie k zvýšenému vylučovaniu noradrenalinu do moča a zvýšená aktivita sympatika následne potom zvyšuje krvný tlak u pacientov s metabolickým syndrómom. Zvýšená aktivita sympatika ďalej nepriaznivo ovplyvňuje metabolizmus, ale má nepriaznivý vplyv aj na vaskulatúru a hemostázu. Je dokázané, že hypertenzia sa spája aj s poruchou od endotelu závislej vazodilatácie, teda s endotelovou dysfunkciou.

Porucha funkcie endotelu sa zdá byť kľúčovým momentom pri vzniku cievnych komplikácií spojených s metabolickým syndrómom. Endotel je veľmi komplexný autokrinný a parakrinný orgán, ktorý má dôležitú funkciu v regulácii medzi interstíciom a krvou a tvorí zároveň aj prvú líniu ochrany pred aterosklerózou. Udržiava cievny tonus pomocou uvoľnených endotelových relaxačných a konstriktčných faktorov. Má tiež dôležitú úlohu pri udržiavaní fluidity krvi, reguluje adhéziu krvných buniek na cievnú stenu a hrá dôležitú úlohu pri angiogenéze. Aktívne sa zúčastňuje na protiatrogénnych, protizápalových a protizrážanlivých procesoch. Udržiava permeabilitu cievnej steny, proliferáciu a migráciu buniek hladkej svaloviny ciev. Endotelovú funkciu možno určiť pomocou markerov aktivácie endotelových buniek (endotelínu-1, inhibítora aktivácie plazminogénu PAI-1, von Willebrandovho faktora), pomocou extra- a intravaskulárneho vyšetrenia ultrazvukom, dopplerovskej prietokometrie počas podania infúzie agonistov NO v koronárnom riečisku (acetylcholín, metacholín, serotonin, bradykinín),

postischemickej dilatácie brachiálnej artérie závislej od NO.

Endotelová dysfunkcia tesne súvisí s inzulínovou rezistenciou a to nezávisle od hyperglykémie. Inzulínová rezistencia zapríčiňuje dysfunkciu endotelu a táto dysfunkcia býva jedným z najvčasnejších (a asi aj najzákladnejších) faktorov, ktoré zapríčiňujú cievne ochorenie nielen pri diabete mellitus 2. typu, ale aj u pacientov s metabolickým syndrómom. Endotelová dysfunkcia (znížená mikrovaskulárna i makrovaskulárna reaktivita) je prítomná tak u pacientov s diabete mellitus, ako aj u tých, ktorí majú poruchu tolerancie glukózy, a aj u normoglykemických jedincov, ktorí majú genetickú záťaž pre diabete mellitus. Porucha endotelu môže byť spôsobená buď samotnou inzulínovou rezistenciou (intrinsic factor), alebo za prítomnosti rizikových faktorov, ktoré sú súčasťou metabolického syndrómu t. j. hyperglykémiou, dyslipidémiou, hypertenziou, oxidačným stresom, ale aj fajčením (extrinsic factor). Že samotná inzulínová rezistencia vedie ako inherentný faktor k endotelovej dysfunkcii, sa dokázalo u žien so syndrómom polycystických ovárií, kde sa zistila negatívna korelácia medzi vazodilatačnou rezervou a pomerom pás/boky. Dysfunkcia cievneho endotelu sa spravidla tiež objavuje vtedy, keď sa vyvinie mikroalbuminúria. Z tohto dôvodu sa mikroalbuminúria považuje za ukazovateľ závažnosti ochorenia periférnych artérií.

## MOŽNOSTI PRIAZNIVÉHO OVPLYVNENIA KARDIOVASKULÁRNEHO RIZIKA U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS

Veľký dôraz je potrebné klásť na edukáciu pri liečbe pacientov s diabete mellitus, a teda aj s viac alebo menej rozvinutými súčasťami metabolického syndrómu. Mimoriadne dôležité sú nemedikamentózne postupy, ktoré priaznivo ovplyvňujú inzulínovú rezistenciu, a to je diéta a telesné cvičenie, ale aj nefajčenie. Možné prístupy k rizikovým pacientom sú uvedené v tab. 1. Z farmakologických prístupov je známy priaznivý účinok metformínu a ramiprilu v prevencii kardiovaskulárnych príhod u rizikovej populácie. Veľa sa očakáva od PPAR- $\gamma$  agonistov, tiazolidindiónov. Ukazujú sa byť prospešné v úprave inzulínovej rezistencie, zlepšení lipidového profilu, zlepšení poruchy tolerancie glukózy, znížení krvného tlaku, ale aj v priaznivom

**Tab. 1. Možné prístupy k liečbe pacientov s metabolickým syndrómom.**

### LIEČBA PACIENTOV S OBEZITOU A INZULÍNOVOU REZISTENCIOU

- Redukcia telesnej hmotnosti diétnymi opatreniami a programy zamerané na redukciu telesnej hmotnosti.
- Aeróbny telesný tréning.
- Dexfenfluramín.
- Metformín, alebo inzulínové senzitivizéry (glitazóny) (pri prítomnosti hyperglykémie).

### LIEČBA DIABETU

- Liečba obezity a syndrómu IR podľa horeuvedeného
- Metformín
- Glitazóny (ak sú dostupné)
- Sulfonylurea
- Akarbóza
- Inzulín, alebo kombinácia s horeuvedenými.

### LIEČBA DYSLIPIDÉMIE

- Liečba obezity a syndrómu IR podľa horeuvedeného
- Fibráty
- Statíny (ak je zvýšený LDL-C)

### LIEČBA HYPERTENZIE

- Liečba obezity a syndrómu IR podľa horeuvedeného
- ACEI, alebo ARB
- Alfa-blokátory
- Antagonisty kalcia
- Kardioselektívne beta-blokátory (u kardiálnej autonómnej neuropatie)

IR = inzulínová rezistencia

ACEI = inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu

ARB = blokátory receptoru pre angiotenzín II

LDL-C = LDL-cholesterol

ovplyvnení endotelovej dysfunkcie, regresie aterosklerózy, či zlepšení funkcie ischemického myokardu. Ostáva len dúfať, že klinická prax a dlhodobé prospektívne štúdie, ktoré sledujú kardiovaskulárnu úmrtnosť diabetikov potvrdia nádeje, ktoré sa do uvedenej skupiny liekov vkladajú.

## Literatúra

1. Zimmet PZ, Alberti KGMM. The changing face of macrovascular disease in NIDDM: an epidemic in progress. *Lancet* 1997; 350: Suppl. 1: 1-4.
2. Goldberg RB. Cardiovascular disease in diabetic patients. *Med Clin N Amer* 2000; 84: 81-93.
3. Krahulec B. Inzulínová rezistencia a kardiovaskulárne následky - významná úloha endotelovej dysfunkcie. *Diabetes a obezita* 2003; 3: 9-15.
4. Tkáč J, Lewis GF. Insulin-resistance syndrome: making the association. *Can J Diagn* 1997; 6: 103-114.

5. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
6. Krahulec B, Habdáková D, Štrbová L, Flak L, Petrovics I. Obesity leads to difficulties in the management of type-2 diabetes mellitus. *Int J Obesity* 2004; 28 (Suppl. 1): S121.
7. Phillips GB. Evidence for hyperestrogenemia as the link between diabetes mellitus and myocardial infarction. *Am J Med* 1984; 76: 1041-1048.
8. Krahulec B, Rašlová K: Edukácia pacientov s metabolickým syndrómom. *Vníř Lék* 1995; 41: 151-155.
9. Mokáčň M. Prehľad in vivo techník na kvantifikáciu inzulínovej senzitivity. *Vníř Lék* 1995; 41: 84-91.
10. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridaemia, and hypertension. *Arch Int Med* 1989; 149: 1514-1520.
11. Hrnčiar J. Endokrinné a hormonálno-metabolické choroby. Banská Bystrica: CentroMedian 2000.
12. Klimeš I: Syndróm inzulínovej rezistencie. In: Vozár J., Kreze A., Klimeš I /Eds. *Diabetes mellitus*. Bratislava: SAP 1998: 78-84.
13. Stout RW. Insulin and atheroma. *Diab Care* 1990; 13: 631-634.
14. Škrňa J. Oxidačný stres a diabetes mellitus. In: Perušičová J /Ed/. *Trendy soudobé diabetologie*. Sv. 1. Praha: Galén 1998: 59-88.
15. Krahulec B. Diabetes mellitus ako rizikový faktor aterosklerózy. *Noninvas Cardiol* 1996; 5: 1996, 196-200.
16. Horký K., Jáchymová M., Jindra A. et al. Vývojové trendy metabolických a humorálnych odchylek v průběhu vývoje esenciální hypertenze. *Vníř Lék* 1994; 40: 271-277.
17. Klimeš I., Šeboková E. Význam diétoterapie v prevencii a liečbe prejavov metabolického syndrómu X. *Vníř Lék* 1995; 41: 136-140.
18. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk prediction. *J Int Med* 2002; 252: 283-294.
19. Cook S, Auinger P, Daniels S. What best predicts medical complications of obesity? BMI, waist circumference or both. *Obes Res* 2003; 11 (Suppl A): A27-A28.
20. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. *Circulation* 2003; 108: 1053-1058.

**Doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.**

II. interná klinika LFUK a FN Bratislava