

Metabolický syndróm v každodennej praxi

prevzaté z časopisu MetS insights 2005; 7

ÚVODNÍK

GLOBÁLNA DEFINÍCIA METABOLICKÉHO SYNDRÓMU, IDF 2005: VYTÝČENIE NOVÉHO SMERU

**PAUL Z ZIMMET¹,
K GEORGE MM ALBERT²**
¹International Diabetes Institute,
Caufield, Australia
²Imperial College, Londýn, Veľká
Británia

Od roku 1999, keď sa Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) po prvý raz pokúsila definovať to, čo nazývame metabolickým syndrómom, sa vystriedalo už niekoľko definícií. Všetky (WHO, EGIR a NCEP ATP III) sa zhodovali v tom, že kľúčovými zložkami sú obezita, hyperglykémia, dyslipidémia a hypertenzia. Zároveň sa však líšili v optimálnej hodnote jednotlivých zložiek a v spôsobe, ktorým tieto zložky kombinovali, čo spôsobilo ešte väčšiu nejednotnosť. Zdanlivo najväčším problémom bolo, ktorý parameter použiť na hodnotenie obezity, a najmä to, že tieto definície nebrali do úvahy etnické rozdiely v optimálnych hodnotách obvodu pásu a indexu telesnej hmotnosti. V dôsledku tejto nejednotnosti iniciovala Medzinárodná diabetologická federácia (IDF) snahu o čo najrýchlejšie dosiahnutie nevyhnutnej zhody na novej globálnej definícii. Centrálna obezita je dôležitým určujúcim faktorom metabolického syndrómu. Preto zohráva v definícii IDF zásadnú rolu a stala sa jej základnou zložkou. Skupina IDF pre dosiahnutie zhody odporučila optimálne hodnoty centrálnej obezity na základe obvodu pásu, ktoré možno aplikovať na jednotlivé etnické skupiny. Prijali takisto rozhodnutie, že by definícia mala byť

menej „glukocentrická“, takže definícia IDF prisudzuje stavom glukózovej intolerance sekundárnu pozíciu. Pozícia a hraničné hodnoty ďalších zložiek sú podobné ako v ATP III okrem glukózy, kde sa prijala medzná hodnota 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ktorú pre porušenú glukózu nalačno v poslednej dobe odporúča Americká diabetologická spoločnosť.

Zhoda IDF na metabolickom syndróme poskytuje lekárom poskytujúcim základnú zdravotnícku starostlivosť jednoduchý prístup k centrálnej obezite a zároveň dostupný diagnostický nástroj použiteľný v celosvetovom meradle s prihliadnutím k rozdielom v obvode pásu u rôznych etnických skupín.

ŠTÚDIA SAFARI

KOMBINOVANÁ HYPERLIPIDÉMIA: ROBUSTNÉ DÁTA O VÝZNAMNEJ PREVAHE KOMBINOVANEJ LIEČBY NAD MONOTERAPIOU SIMVASTATÍNOM

Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al.
**Účinnosť a tolerabilita simvastatínu
a fenofibrátu pri kombinovanej
hyperlipidémii (štúdia SAFARI).**
Am J Cardiol 2005;95: 462-8.

Kombinovaná hyperlipidémia (zvýšená hladina triglyceridov [TG], vysoká hladina [LDL]-cholesterolu, početné lipoproteínové abnormality) a aterogénna dyslipidémia sú pre pacientov významné pre zvýšené riziko koronárneho srdcového ochorenia.

Keďže fibráty a statíny využívajú rôzne mechanizmy regulácie sérových lipidov, kombinovaná terapia môže byť obzvlášť výhodná.

Táto multicentrická, randomizovaná, dvojito slepá, aktívne kontrolovaná štúdia zahŕňala pacientov vo veku od 21 do 68 rokov s diagnózou kombinovanej hyperlipidémie ($150 \leq TG$ nalačno ≤ 500 mg/dL, LDL-cholesterol >130 mg/dL), ktorým sa podával buď simvastatín v dávke len 20 mg/deň ($n=207$) alebo simvastatín 20 mg/deň v kombinácii s fenofibrátom 160 mg/deň ($n=411$) po dobu 12 týždňov.

Primárnym koncovým bodom účinnosti bola percentuálna zmena v hodnotách TG nalačno od základnej hodnoty do 12. týždňa. Druhými koncovými bodmi účinnosti boli percentuálne zmeny od základnej hodnoty do 12. týždňa v hodnotách celkového, LDL, HDL, non HDL a VLDL cholesterolu, VLDL-TG, apolipoproteínu B, apolipoproteínu A-I a zmeny vo vzorcoch podtriedy LDL.

Vysoká pridaná hodnota kombinácie simvastatínu s fenofibrátom

Sedemdesiat jeden percent zahrnutých pacientov (437/618) malo metabolický syndróm definovaný prítomnosťou ≥ 3 z 5 kritérií stanovených NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III).

Kombinovaná terapia bola výrazne efektívnejšia než monoterapia pri znížení všetkých sledovaných lipoproteínových abnormalít po 12 týždňoch liečby.

V skupinách s kombinovanou monoterapiou klesli stredné hodnoty TG o 43,0 % v porovnaní s poklesom o 20,1 % v skupinách s monoterapiou ($P<0,001$); stredné hladiny LDL-cholesterolu klesli o 31, 2 % a 25,8 % ($P<0,001$).

Čo sa týka hladín LDL-cholesterolu, zaznamenal sa 18,6 % nárast v skupine s kombinovanou terapiou v porovnaní s 9,7 % nárastom v skupine s monoterapiou ($P<0,001$). Okrem toho sa v skupine s kom-

binovanou terapiou v porovnaní so skupinou s monoterapiou pozorovalo výrazné zlepšenie ďalších lipidových komponentov ($P < 0,001$). V žiadnej zo skupín sa nevykytli vážne nežiaduce klinické príhody súvisiace s liečbou, ani prípady rabdomyolýzy či klinickej myopatie. Najbežnejšou nežiaducou svalovou príhodou súvisiacou s terapiou v oboch skupinách bola myalgia. Tieto nežiaduce svalové príhody nesúviseli so zvýšením kreatinínkinázy.

Nová možnosť liečby v manažmente kombinovanej hyperlipidémie

Táto rozsiahla klinická štúdia ukazuje, že kombinovaná terapia simvastatínom a fenofibrátom u pacientov s kombinovanou hyperlipidémiou má v porovnaní s monoterapiou simvastatínom pozitívny vplyv na všetky lipoproteínové parametre.

METABOLICKÝ SYNDRÓM A AKÚTNY INFARKT MYOKARDU

PREVALENCIA METABOLICKÉHO SYNDRÓMU PRI AKÚTNOM IM A VPLYV HYPERGLYKÉMIE NA NEMOCNIČNÉ VÝSLEDKY

Zeller M, Steg PG, Ravisy J, et al. Prevalencia a vplyv metabolického syndrómu na výsledky nemocničnej liečby pri akútnom infarkte myokardu. Arch Intern Med 2005;165: 1192-8.

Táto prospektívna štúdia realizovaná vo Francúzsku predstavuje 4-ročný populačný register 811 sledovaných pacientov a 633 zahrnutých pacientov. Všetci účastníci štúdie mali potvrdenú diagnózu infarktu myokardu [IM]. Pacienti zahrnutí do štúdie mali 18 rokov alebo viac a boli prijatí do nemocnice do 24 hodín od prejavu symptómov IM. Echokardiogramy sa robili v deň prijatia a na tretí deň po prijatí s cieľom vypočítať ejekčnú frakciu ľavej komory [LVEF]. Obvod pásu (abdominálna obezita) sa meral v deň prijatia.

Diabetes je dôležitým rizikovým faktorom srdcového zlyhania po IM, čo bolo dôvodom pre dôkladné hodnotenie vplyvu metabolického syndrómu na rozvoj srdcového zlyhania a jeho klasifikáciu s použitím najvyššieho stupňa Killipovej klasifikácie:

Metabolický syndróm: kľúčový faktor pri IM u pacientov. Medzi 633 pacientmi s IM spĺňalo kritériá metabolického syndrómu podľa NCEP ATP III 46 % (n = 290). Pacienti s metabolickým syndrómom boli starší a skôr ženy než muži, mali vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení a vyššiu incidenciu predchádzajúcich prípadov IM. U pacientov s metabolickým syndrómom bola doba od nástupu symptómov do prijatia do nemocnice dlhšia, čoho dôsledkom bola aj vyššia incidencia srdcového zlyhania (stupeň Killipovej klasifikácie >1). Pri echokardiografii (vykonanej u 70 % pacientov), bola hodnota LVEF podobná u oboch skupín (s metabolickým syndrómom alebo bez neho). Pravdepodobnosť nasadenia trombolytickej terapie bola nižšia u pacientov s metabolickým syndrómom. Medzi ďalšie poznatky u tejto skupiny patrilo výrazne vyššie klírens kreatinínu a výrazne abnormálny glukózový a lipidový profil s nižšími hladinami LDL-cholesterolu.

Multivariantná analýza preukázala, že metabolický syndróm nebol nezávislým prediktorom fatálneho výsledku, ale výrazným a nezávislým prediktorom závažného srdcového zlyhania. Závažné srdcové zlyhanie je najtesnejšie späté s hyperglykémiou a nízkou hladinou HDL-cholesterolu. Hyperglykémia je jediným nezávislým determinantom predikcie kardiogénneho šoku, dokonca aj po rovnakých predošlých úpravách.

Monitorovanie hyperglykémie

V tejto štúdiu mala hypertenzia, nízky HDL-cholesterol, abdominálna obezita a zvýšené hladiny triglyceridov malý vplyv na nemocničné výsledky. Hyperglykémia bola nezávislým prediktorom najhoršej prognózy po 1 roku, čo neplatilo pre index telesnej hmotnosti a hladiny krvných lipidov. Hyperglykémia nalačno je najdôležitejším rizikovým faktorom rozvoja srdcového zlyhania u pacientov s metabolickým syndrómom.

Hyperglykémia je najdôležitejšie kritérium metabolického syndrómu u pacientov s IM vzhľadom na súvis so zvýšenou incidenciou kongestívneho srdcového zlyhania, a preto je zásadne dôležité stanoviť v akútnej fáze IM hladinu glukózy v krvi.

ORIENTAČNÁ ŠTÚDIA

ZMENA ŽIVOTNÉHO ŠTÝLU MÔŽE MAŤ NA METABOLICKÝ SYNDRÓM PREVENTÍVNY ALEBO LIEČEBNÝ ÚČINOK. NOVÉ POZNATKY Z PROGRAMU PREVENČIE DIABETU

Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al za Výskumnú skupinu programu prevencie diabetu. Účinok metformínu a intenzívnej zmeny životného štýlu na metabolický syndróm: randomizovaná štúdia v rámci Programu prevencie diabetu. Arch Intern Med 2005;142:

ABSTRAKT:

Program prevencie diabetu (DPP) je rozsiahla randomizovaná štúdia v USA, zameraná na stanovenie účinku rôznych zásahov na rozvoj od porušenej tolerancie glukózy k manifestnému diabetu 2. typu. Hlavné výsledky DPP preukázali, že zmena životného štýlu znižuje pravdepodobnosť rozvinutia diabetu u tejto populácie o 58 %. V inom ramene štúdie pacienti dostávali len štandardné odporúčenia týkajúce sa životného štýlu, ale liečili sa inzulínovým senzitizerom metformín. Metformín tiež znižoval pravdepodobnosť rozvinutia diabetu, ale bol dvakrát menej účinný než intenzívna zmena životného štýlu.

DPP poskytol jedinečnú príležitosť na hodnotenie incidencie metabolického syndrómu u ľudí s IGT a na overenie, či zmena životného štýlu môže u takých ľudí predchádzať vzniku metabolického syndrómu.

Na tento účel sa vykonala nová analýza 3 234 účastníkov DPP vybraných od júna 1996 do mája 1999. Účastníci sa námatkovo podrobili 1 až 3 intervenciám:

- bežné odporúčenia týkajúce sa životného štýlu plus metformín, 850 mg dvakrát za deň;
- štandardné odporúčenia týkajúce sa životného štýlu plus placebo;
- intenzívny program zmeny životného štýlu.

Intenzívna zmena životného štýlu spočívala v nízkokalorickej, nízkotučnej diéte na dosiahnutie a udržanie poklesu telesnej hmotnosti prinajmenšom o 7 % a vo fyzickej aktivite miernej intenzity, napríklad rezká chôdza najmenej 150 minút týždenne. V troch skupinách sa vyhodnotila prí-

tomnosť metabolického syndrómu na začiatku a po priemernej dobe sledovania 3,2 roky.

VÝSLEDKY ŠTÚDIE

Na začiatku spĺňalo kritériá ATP III pre metabolický syndróm 53 % (1 711) účastníkov bez výrazných rozdielov medzi jednotlivými vekovými skupinami.

Rozvoj metabolického syndrómu v 3 intervenčných skupinách

U účastníkov, ktorí na začiatku metabolický syndróm nemali ($n = 1\ 523$), zmena životného štýlu a metformín rozvoj syndrómu znížili, ale zmena do životného štýlu bola výrazne efektívnejšia než metformín. Do troch rokov sa metabolický syndróm rozvinul u 53 % (260 zo 490) účastníkov štúdie zo skupiny dostávajúcej placebo v porovnaní so 47 % (236 z 503) účastníkov v skupine dostávajúcej metformín a 38 % (201 z 530) v skupine zameranej na zmenu životného štýlu.

Incidenca metabolického syndrómu sa znížila o 41 % v skupine s intenzívnou zmenou životného štýlu ($P < 0,001$) a o 17 % v skupine s metformínom ($P = 0,03$) v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo. V porovnaní s metformínom znížila zmena životného štýlu rozvoj metabolického syndrómu o 29 % ($P < 0,001$).

Intenzívna zmena životného štýlu znížila výskyt všetkých zložiek okrem hladiny HDL-cholesterolu, kým metformín bol účinný len pri znižovaní výskytu zvýšeného obvodu pásu a hladiny glukózy nalačno.

Riešenie metabolického syndrómu

Ďalšia analýza, ktorá prebehla v treťom roku, zahŕňovala účastníkov, ktorí už mali metabolický syndróm na začiatku: u 18 % účastníkov v skupine dostávajúcej placebo, 23 % v skupine dostávajúcej metformín a 38 % účastníkov v skupine zameranej na zmeny životného štýlu sa syndróm stratil. Oproti placebo mala jediný výrazný účinok zmena životného štýlu ($P = 0,002$).

KOMENTÁR

Pacienti s IGT majú vysoké riziko metabolického syndrómu. Táto štúdia ukazuje,

že približne 50 % pacientov s porušenou toleranciou glukózy má metabolický syndróm. Podľa očakávania je tento pomer vyšší než v bežnej populácii.

Skutočnosť, že prevalencia metabolického syndrómu sa nemenila s vekom, zjavne nezodpovedá epidemiologickým údajom o tomto stave. Treba však pripomenúť, že zahrnúť bolo možné len jednotlivcov s porušenou toleranciou glukózy a že koncovým bodom hlavnej analýzy DPP bol manifestný diabetes. To vylúčilo jednotlivcov, u ktorých sa už s postupujúcim vekom vyvinul tak diabetes, ako aj metabolický syndróm.

Zmena životného štýlu môže znížiť alebo odstrániť metabolický syndróm, ale nie všetky jeho zložky

Hlavným výsledkom tejto analýzy je, že zdravá strava v kombinácii s miernou telesnou aktivitou môže mať preventívny alebo liečebný účinok na metabolický syndróm u jednotlivcov s porušenou toleranciou glukózy. Výrazný vplyv zmeny životného štýlu jednak na prevenciu výskytu metabolického syndrómu, jednak na zníženie jeho celkovej prevalence zrejme súvisí so znížením obvodu pásu a tlaku krvi. Naproti tomu upravenie vysokého profilu triglyceridov/nízkeho profilu hladiny HDL-cholesterolu bolo len mierne.

Obmedzený účinok zmeny životného štýlu na lipidové komponenty metabolického syndrómu podtrhuje dôležitosť riešenia všetkých rizikových faktorov u jednotlivých pacientov prostredníctvom individuálne nastavených opatrení, ako napríklad zmena životného štýlu a vhodná medikamentózna terapia.

Zdravá strava a pohyb, znižujúce incidenciu metabolického syndrómu, by mali znížiť aj kardiovaskulárne riziko

Nadväzujúce sledovania trvali príliš krátko na stanovenie rozsahu klinického prínosu obmedzenia metabolického syndrómu prostredníctvom zmeny životného štýlu. Akokoľvek, analýza DPP kohorty otvára zaujímavé perspektívy, čo sa týka znižovania kardiovaskulárneho rizika v populácii pacientov v prediabetickom štádiu.

ROZHOVOR

HETEROGENITA ZVÝŠENÉHO CHD RIZIKA U PACIENTOV S DIABETOM 2. TYPU

ALBERTO ZAMBON

Katedra lekárstva a chirurgie,
Univerzita Padova, Taliansko

MetS insights: Pán doktor, sú príčinou vysokého kardiovaskulárneho rizika súvisiaceho s diabetom 2. typu vysoké hladiny plazmovej glukózy?

Dr. Alberto Zambon: Základný metabolický defekt pri diabete (t.j. hyperglykémii) nepredstavuje sám o sebe zvýšené riziko pre hodnotu ekvivalentu rizika CHD - vysoké riziko CHD spôsobuje súhra rizikových metabolických faktorov, ktoré sa kombinujú s hyperglykémiou. Pacienti s diabetom 2. typu často vykazujú niekoľko ďalších rizikových faktorov, ako je napríklad hypertenzia, dyslipidémia, endotelová dysfunkcia, obezita, predzápalové stavy a pod.

MetS insights: Aký je podiel na zvýšenom riziku CHD u pacientov s diabetom 2. typu?

Dr. Alberto Zambon: Pre mnoho pacientov s diabetom 2. typu a/alebo metabolickým syndrómom je typická charakteristická aterogénna dyslipidémia vrátane hypertriglyceridémie, zvýšených hladín apolipoproteínu B, nízkych hladín HDL-cholesterolu a zvýšenej prevalence malých, denzných LD lipoproteínov (LDL). Tento LDL komponent je vysoko aterogénny a zohráva významnú predzápalovú rolu v arteriálnej stene. Malé a denzné LDL a nízky HDL-C sú lipidové parametre, ktoré najlepšie korelujú s endotelovou dysfunkciou, z čoho možno usudzovať, že dyslipidémia môže byť dôležitou spojnicou medzi diabetom 2. typu a chronickým, subklinickým zápalovým stavom kardiovaskulárneho systému, vyskytujúcim sa pri inzulinovej rezistencii.

MetS insights: Endotelová dysfunkcia sa vyskytuje v ranom štádiu rozvoja aterosklerózy. Ako súvisí s diabetom?

Dr. A. Zambon: Endotelová dysfunkcia je

prediktorom kardiovaskulárnych ochorení a súvisí s ďalšími markermi vaskulárneho ochorenia (ako sú napr. C-reaktívny proteín [CRP], inhibítor-1 aktivátora plazminogénu [PAI-1]). Možno ho zavčas detegovať v prediabetickom štádiu a progresia endotelovej dysfunkcie do aterosklerózy je podobná ako progresia inzulínovej rezistencie do diabetu 2. typu. Jestvuje úzky súvis medzi zápalom a endotelovou dysfunkciou a čoraz viac dôkazov poukazuje na to, že zápal nízkeho stupňa je úzko spätý s patogenézou diabetu 2. typu, dyslipidémiou a aterosklerózou.

MetS insights: Čo je charakteristické pre pretrombotický stav, často sa vyskytujúci u týchto pacientov?

Dr. A. Zambon: Pacienti s diabetom 2. typu majú často metabolický syndróm, ktorý súvisí s protrombotickým stavom, charakterizovaným vysokou hladinou fibrinogénu, PAI-1 a ďalších koagulačných faktorov. PAI-1 je prediktorom opakovania myokardiálneho infarktu a zvýšené koncentrácie PAI-1 sa objavujú v ateromatóznych plakoch. Medzi PAI-1 a ďalšími rizikovými faktormi vaskulárnych ochorení je mnoho interakcií, čo najmä platí pre inzulínovú rezistenciu a prejavy, ktoré s ňou súvisia. Úzka korelácia je medzi zvýšeným PAI-1 a indexom telesnej hmotnosti (BMI) a inzu-

línovou hladinou nalačno pri diabete 2. typu, ako aj hladinami triglyceridov u neobéznych jedincov. Hladiny plazmatických fibrinogénov sú vysoké pri diabete v súvislosti s hyperglykémiou, fajčením a nedostatkom pohybu a súvisia s rozvojom vaskulárneho ochorenia pri diabete 2. typu.

MetS insights: Aký je vplyv hemostatického mechanizmu na riziko CHD súvisiace s diabetom?

Dr. A. Zambon: Pribúda dôkazov, že diabetes 2. typu súvisí s početnými abnormalitami hemostatických mechanizmov. Z tohto hľadiska je hemostáza u jedincov s diabetom 2. typu protrombotická pre dva základné dôvody: 1) zvýšená hladina koagulačných bielkovín; 2) inhibícia cirkulujúcej fibrinolýzy; 3) strata funkcie regulácie doštičiek; 4) generovanie fibrínovej štruktúry, ktorá je svojou povahou odolná proti lýze. Funkciu doštičiek takisto reguluje inzulín, pôsobiaci prostredníctvom povrchových bunkových receptorov, čo pôsobí proti účinkom niekoľkých agonistov doštičiek. Štúdie in vivo však ukázali, že doštičky jedincov s diabetom 2. typu sú odolné proti účinkom inzulínu a kyslíčniku dusnému. Štúdie in vivo poukazujú na to, že aktivácia doštičiek sa pri metabolickom syndróme a diabete 2. typu zvyšuje. Strata regulačného vplyvu inzulínu na funkciu doštičiek pri diabete

2. typu by mohla prispievať k zvýšenému aterotrombotickému riziku spojenému s metabolickým syndrómom.

MetS insights: Otázka na záver: maľnažment rizika CHD u diabetických pacientov teda nemožno obmedzovať na kontrolu hladiny glukózy?

Dr. A. Zambon: Nedostatočná glykemická kontrola je významným prediktorom mortality na kardiovaskulárne choroby pri diabete. Hoci hyperglykémia je uznávaným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych chorôb nezávislým od dyslipidémie, klinické skúšky, ako napríklad UKPDS, nepriinesli definitívne dôkazy o tom, že stratégia intenzívneho znižovania glukózy znižuje výskyt CHD. Účinná prevencia CHD bude preto ťažké z využitia lipidy znižujúcich agensov, ktoré sa neobmedzujú len na znižovanie LDL-C a pôsobia aj na nasledovné abnormality: nízky HDL-C, vysoké triglyceridy, malé, denzné LDL a prozápalový, prokoagulačný stav. Možno predpokladať, že fibráty majú veľa ďalších protizápalových a antisklerotických účinkov na arteriálnu stenu, čím sa táto skupina liekov stáva veľmi dôležitou zložkou nášho terapeutického arzenálu na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení.