

METABOLICKÝ SYNDRÓM, KARDIOVASKULÁRNE A METABOLICKÉ RIZIKÁ

Peter Galajda

I. interná klinika JLF UK a MFN, Martin

Metabolický syndróm (MS) sa definuje klinicky ako nenáhodný spoločný výskyt porúch metabolizmu cukrov, zahrňujúci hraničnú glykémiu nalačno a porušenú glukózovú toleranciu, ako aj centrálnej obezity, dyslipidémie s charakteristickým zvýšením hladiny triacylglycerolov spolu so zníženou hladinou HDL lipoproteínov s vyššou denzitou a artériovej hypertenzie, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetes mellitus 2. typu a závažných kardiovaskulárnych chorôb, predovšetkým ischemickej choroby srdca. Inzulínová rezistencia spolu s kompenzačnou hyperinzulinémiou sa považujú za primárny etiopatogenetický faktor MS, ale nie za mechanizmus vysvetľujúci všetky asociované abnormality. V súčasnosti sú odporúčané rôzne diagnostické kritériá MS podľa SZO (1999), NCEP – ATP III (2001), ACE/AACE (2003) a IDF (2005) a skúmajú sa nové rizikové faktory jeho kardiovaskulárnych a metabolických komplikácií.

Kľúčové slová: metabolický syndróm, inzulínová rezistencia, diabetes mellitus 2. typu, kardiovaskulárne riziko.

METABOLIC SYNDROME, CARDIOVASCULAR AND METABOLIC RISK

Metabolic syndrome (MS) is defined as cluster of independent risk factors of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease, including impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, as well as central obesity, dyslipidaemia with typical increasing of triglyceride levels and decreasing of high density lipoprotein levels and arterial hypertension. Insulin resistance together with compensatory hyperinsulinaemia are considered to be primary etiopathogenetic factors of MS, but not mechanism explaining all associated abnormalities. In these times there are different recommendations for diagnostic criteria of MS according to WHO (1999), NCEP – ATP III (2001), ACE/AACE (2003) and IDF (2005) and new risk factors of its cardiovascular and metabolic complications are searched.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, diabetes mellitus type 2, cardiovascular risk.

Via pract., 2007, roč. 4 (S4): 5–9

Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), ako je hraničná glykémia nalačno (HGN) a/alebo porušená glukózová tolerancia (PGT), centrálnej obezity, dyslipidémie spojenej so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TG) a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), artériovej hypertenzie (HT) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca (IChS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2). Treba zdôrazniť, že súčasná definícia MS považuje jeho komponenty nielen za rizikové faktory kardiovaskulárnych chorôb, ale aj za riziko rozvoja DM2, t. j. za prediabetický stav. O dôležitosti problematiky svedčí aj fakt, že diagnostické kritériá pre MS spĺňa 20 % slovenskej populácie, čo potvrdila nedávna multicentrická skríningová štúdia: „Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku“.

Problematiku MS uviedol do širšieho povedomia v r. 1988 Gerald Reaven, ktorý navrhol názov „**Syndróm X**“ a zdôraznil význam inzulínovej rezistencie (IR) ako primárneho etiopatogenetického faktora. O jeho existencii sa však vedelo už skôr, napr. spoločný výskyt niektorých komponentov syndrómu (hypertenzia, hyperglykémia, dna) bol v literatúre opísaný švédskym lekárom Kylinom už v r. 1923 a na asociáciu centrálnej obezity s metabolickými a kardiovaskulárnymi chorobami upozornil Francúz Jean Vague už v r. 1947. Najčastejším alternatívnym pomenovaním MS je názov „**Syndróm inzulínovej**

rezistencie“ podľa hlavného patogenetického defektu, ktorý však nevysvetľuje všetky asociované abnormality. Komplexnosť etiopatogenézy syndrómu a variabilita jeho prejavov viedla k používaniu ďalších synonym, ako sú napr. opisné názvy „**(Pluri) metabolický syndróm**“ alebo „**Kardiologický dysmetabolický syndróm**“, resp. „**Smrtiace kvarteto (Deadly Quartet)**“, **Syndróm 5H** alebo **Syndróm 10(X)H** na základe počtu zahrnutých klinických komponentov a zdôraznenia ich vplyvu na kardiovaskulárnu mortalitu. Za účelom zjednotenia rôznorodej terminológie experti Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) odporučili v r. 1998 používať názov „**Metabolický syndróm**“, ktorý napriek výhradám sa v súčasnosti najviac používa.

Problematika diagnostických kritérií metabolického syndrómu

V súčasnosti existuje niekoľko odporúčaní diagnostických kritérií MS, vrátane návrhu SZO z r. 1998 a modifikovaného v r. 1999, kritérií NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*) z r. 2001, kritérií ACE/AACE (*The American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists*) až po najnovšie kritériá Medzinárodnej diabetologickej federácie (IDF) z r. 2005. Okrem toho svoje kritériá navrhla aj Európska skupina pre inzulínovú rezistenciu (EGIR) a na Slovensku boli v súčasnosti publikované národné odporúčania Panelu expertov odborných spoločností. Pri diagnostike MS sa v zásade vychá-

dza z pozitivity aspoň troch nasledujúcich kritérií, ktoré by mali zahrňovať:

- Poruchu metabolizmu glukózy súvisiacu s IR**, t. j. prítomnosť HGN s najnovším návrhom zníženia doterajšej dolnej hraničnej hodnoty 6,1 mmol/l podľa ATP III už na hodnotu 5,6 mmol/l podľa IDF (vrátane odporúčania Panelu expertov v SR) a/alebo prítomnosť PGT s klasickým kritériom glykémie 7,8 – 11,1 mmol/l po 2 hod. orálneho glukózotolerančného testu (oGTT). Prítomnosť **DM 2** je zahrnutá do pozitivity kritérií, ale v odporúčaníach je snaha oddeliť DM2 od MS, pre ktorý zatiaľ nie sú vypracované jednoznačné odporúčania liečby ako v prípade DM2. Novšie kritériá ACE/AACE a IDF považujú vyšetrenie HGN a PGT za rovnocenné a v diagnostike sa odporúča vyšetrovať oGTT, pretože jeho nezaradenie do kritérií (ATP III) významne znižuje predikciu rozvoja DM2. Stále sa však diskutuje o zaradení tohto kritéria ako základného, t. j. jeho pozitivita by mala byť vyžadovaným diagnostickým kritériom v rámci pozitivity troch kritérií potrebných pre definitívnu diagnostiku MS (ako je to v prípade kritérií SZO). Panel expertov odborných spoločností v SR zdôraznil toto kritérium zavedením samostatných kritérií pre glykémiu nalačno a po 2. hod. oGTT.
- Centrálnu obezitu**, kde sa v súčasnosti uprednostňuje ako najvýhodnejšia metóda pre diagnostiku použitie obvodu pásu s hodnotami viac ako 102 cm pre mužov a 88 cm pre ženy (podľa

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá metabolického syndrómu používané v SR.

NCEP – ATPIII kritériá (pozitívita 3 z 5 kritérií)
1. Abdominálna obezita: obvod pásu nad 102 cm (muži) a nad 88 cm (ženy)
2. Hraničná glykémia nalačno (6,1 – 6,9 mmol/l) a/alebo porušená glukózová tolerancia (2 hod. glykémia 7,8 – 11,1 mmol/l) alebo diabetes mellitus 2. typu
3. Hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l
4. Znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy)
5. Zvýšené hodnoty TK: nad 130/85
Modifikované kritériá IDF pre európsku populáciu
Základné kritérium – abdominálna obezita – obvod pásu nad 94 cm (muži) a nad 80 cm (ženy) + (pozitívita 2 zo 4 kritérií):
1. Glykémia nalačno nad 5,6 mmol/l alebo predtým diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu
2. Hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l
3. Znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy)
4. Zvýšené hodnoty TK: nad 130/85
Kritériá Panelu expertov odborných spoločností
(pozitívita 2 – pravdepodobná diagnóza, pozitívita 3 – vysokoppravdepodobná diagnóza)
1. Nadhmotnosť/obezita (BMI nad 25 kg/m ² a/alebo obvod pásu nad 102 cm (muži) a nad 88 cm (ženy))
2. Hypertriacylglycerolémia: nad 1,7 mmol/l
3. Znížené hladiny HDL-cholesterolu: pod 1,0 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy)
4. Zvýšené hodnoty TK: nad 130/85
5. Glykémia nalačno nad 5,6 mmol/l (hraničná glykémia nalačno alebo DM 2)
6. Glykémia po 2 hod. oGTT nad 7,8 mmol/l (PGT alebo DM 2)

poukázala na najsilnejší vzťah IR/HI k poruchám metabolizmu cukrov, silný vzťah k dyslipidémii a iba veľmi slabý vzťah k artériovej HT. IR najčastejšie vzniká na postreceptorovej úrovni a v závislosti od jej tkanivovej distribúcie sa podieľa na rôznych fenotypových prejavoch MS. V bežnej klinickej praxi sa upúšťa od sice presných, ale časovo a technicky náročných meraní inzulínovej senzitivity pomocou klampových metód. Dostupné sú výpočty indexov (ako napr. HOMA-IR a HOMA-B index), ktoré sú však zaťažené chybou, nie je stanovená ich presná hraničná hodnota a sú použiteľné iba u nediabetickej populácie v rámci porovnávacích epidemiologických štúdií. V praxi sa na prítomnosť IR, resp. poruchy sekrécie inzulínu orientujeme na základe potvrdenia nasledujúcich prediabetických stavov.

Poruchy metabolizmu cukrov v zmysle HGN a PGT. Pre vznik týchto nozologických jednotiek, súhrne nazývaných **prediabetes**, má kľúčový význam IR v oblasti využitia glukózy v kostrovom svalstve alebo v oblasti produkcie glukózy v pečeni a dysfunkcia B-buniek pankreasu, prejavujúca sa poruchou sekrécie inzulínu. Etiopatogeneticky ide o dve odlišné nozologické jednotky, kde pre vznik PGT je potrebná hlavne IR v kostrovom svalstve, kým pre HGN zvýšená produkcia glukózy dôsledkom IR v pečeni. Obe sú spojené s poruchou včasnej fázy sekrécie inzulínu, pri PGT je prítomná aj porucha neskoršej fázy sekrécie, pričom prehlbujúca sa dysfunkcia B-buniek pankreasu nakoniec vedie ku vzniku DM2. Vyskytujú sa buď nezávisle od seba ako izolovaná PGT a izolovaná HGN alebo spoločne ako kombinovaná PGT a HGN. Kombinovaná forma svedčí o závažnejšej poruche v zmysle viacorgánovej lokalizácie IR a závažnejšej poruche sekrécie B-buniek a spája sa s vyšším rizikom konverzie na DM2. Prediabetické stavy sa diagnostikujú podľa hladiny glykémie nalačno a hladiny glykémie v 2. hod. orálneho glukózotolerančného testu (oGTT) nasledujúcim spôsobom: **HGN** je definovaná zvýšenou hladinou glykémie nalačno v rozmedzí od 5,6 do 6,9 mmol/l a PGT je definovaná 2 hod. glykémiou počas oGTT v rozmedzí 7,8 až 11,1 mmol/l. Pri **izolovanej HGN** sa hyperglykémia v rozmedzí 5,6 – 6,9 mmol/l spája s normálnou toleranciou glukózy. Pri **izolovanej PGT** sa 2 hod. glykémia v rozmedzí 7,8 až 11,1 mmol/l pri oGTT spája s normálnou glykémiou nalačno pod 5,6 mmol/l. **Kombinovaná forma** sa definuje prítomnosťou oboch kritérií, t. j. glykémiou nalačno v rozmedzí 5,6 až 6,9 mmol/l a 2 hod. glykémiou pri oGTT v rozmedzí 7,8 až 11,1 mmol/l.

Prítomnosť prediabetických stavov svedčí predovšetkým o riziku rozvoja DM2. Zníženie rizika konverzie na DM2 režimovými opatreniami, zameranými na zníženie telesnej hmotnosti redukciami kalorického príjmu a pravidelnou fyzickou aktivi-

ATPIII) s upozornením, že najnovšie IDF kritériá už jednoznačne odporúčajú rozdielne kritériá pre jednotlivé svetové populácie s návrhom hraničnej hodnoty obvodu pásu 94 cm u mužov a 80 cm u žien pre európsku populáciu – ako základné vyžadované kritérium. Hoci už pre tieto hraničné hodnoty sa potvrdilo mierne zvýšenie rizika kardiovaskulárnych komplikácií, ich zníženie na hodnoty blízke ázijským hraničným hodnotám (90 cm u mužov, 80 cm u žien) však môže pri porovnávaní nadhodnocovať výskyt MS u európskej populácie. Navyše sa zatiaľ nepreukázala ich výhodnosť v predikcii rizika kardiovaskulárnych a metabolických komplikácií MS, preto si zaradenie prísnejších kritérií bude vyžadovať ešte ďalšie porovnávacie klinické štúdie. Zvažuje sa aj zaradenie BMI ako parametra **celkovej obezity**, ako v prípade kritérií AACE/ACE. Panel expertov odborných spoločností v SR vzhľadom na úzku koreláciu parametrov celkovej a centrálnej obezity v našej populácii za pozitívne kritérium okrem obvodu pásu podľa ATPIII kritérií, považuje aj hodnoty BMI nad 25 kg/m².

- c) **Dyslipidémiu so zvýšenou hladinou TG** nad 1,7 mmol/l, pričom pozitívita tohto kritéria spolu so zvýšeným obvodom pásu by mala mať v rámci MS najsilnejší prediktívny význam pre rozvoj ICHS (konceptcia hypertriacylglycerolemického pásu).
- d) **Zníženie HDL-cholesterolu** pod 1,0 mmol/l u mužov a 1,3 mmol/l u žien, ktoré sa v rámci dysli-

pidémie súvisiacej s IR považuje za samostatné kritérium MS.

- e) **Zvýšené hodnoty tlaku krvi** už nad 130/85 podľa najnovších odporúčaní. Hraničné hodnoty 160/90, ktoré navrhla SZO sa už dnes nepovažujú za dostatočné.
- f) **Iné rizikové faktory.** Riziko rozvoja ICHS pri MS sa zvyšuje s prítomnosťou ďalších rizikových faktorov, z ktorých do oficiálnych kritérií SZO bola zahrnutá iba **mikroalbuminúria** ako prejav generalizovanej dysfunkcie endotelu. Uvažuje sa o ďalších kandidátskych rizikových faktorov ICHS a DM2, ako sú adiponektín, C-reaktívny proteín, inhibitor plazminogénového aktivátora (PAI-1) a pod.

Zdá sa, že v blízkej budúcnosti nedôjde k zjednoteniu kritérií a skôr sa očakáva trend k tvorbe národných konsenzov. V súčasnosti sa u nás najviac používajú kritériá ATPIII a IDF kritériá, ktoré spolu s návrhom Panelu expertov odborných spoločností v SR uvádzame v tabuľke 1.

Inzulínová rezistencia, porušená glukózová tolerancia a hraničná glykémia nalačno

IR v zmysle zníženej využitia glukózy v kostrovom svalstve spolu s kompenzačnou hyperinzulinémiou (HI) sa považujú za primárny etiopatogenetický faktor MS a ich prítomnosť je nutná pre jeho definíciu. Nie sú však ústredným mechanizmom vysvetľujúcim všetky pridružené abnormality, pričom multifaktoriálna analýza v rôznych populačných štúdiách

tou potvrdili viaceré preventívne štúdie, ako DPP (*Diabetes Prevention Programme*) alebo FDPS (*Finnish Diabetes Prevention Study*). Preventívny účinok bol v tomto zmysle overený aj u dostupných inzulínosenzitivérov, ako je metformín v štúdiu DPP a glitazóny v nedávno ukončenej štúdiu DREAM (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication*). Prediabetické stavy sa spájajú aj so zvýšeným rizikom ICHS, ktoré je najvyššie pri kombinovanej forme. Ich priaznivé ovplyvnenie znižuje riziko kardiovaskulárných chorôb (KVCH), ako sa potvrdilo v prípade metformínu v štúdiu UKPDS a v prípade glitazónov v štúdiu PROACTIVE (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*).

Centrálna a ektopická obezita

Zvýšená adipozita je ďalším kľúčovým faktorom rozvoja MS. Pre rozvoj jednotlivých komponentov MS, ako aj pre riziko KVCH je dôležitá lokálna akumulácia tuku vo viscerálnej oblasti (androidný typ obezity). V ostatnom období sa diskutuje aj o význame tzv. ektopicky uloženého tuku v myocytoch kostrového svalstva (intramuskulárny tuk) a hepatocytoch (nealkoholová steatóza pečene) pri navodení IR. Kým v pôvodnej koncepcii MS sa zvýšená adipozita považovala skôr za sekundárny dôsledok adipogénneho účinku chronickej HI, dnes sa zdôrazňuje, že zvýšená adipozita s vysokým stupňom heritability je spolu s IR/HI primárnou príčinou MS, ktorá pôsobí mechanizmami závislými, ale aj nezávislými od IR.

Mechanizmy závislé od navodenia IR. Zvýšená adipozita sa na etiopatogenéze MS podieľa navodením IR. Podľa **klasickje portálnej/viscerálnej hypotézy** sa viscerálna obezita so zvýšenou rezistenciou na antilipolytický účinok inzulínu spája so zvýšenou hladinou voľných mastných kyselín (VMK), ktoré majú lipotoxický účinok na utilizáciu glukózy v kostrovom svalstve prostredníctvom mechanizmu Randleho cyklu, resp. priameho inhibičného vplyvu VMK na intracelulárny inzulínový signál. Viscerálne tukové tkanivo sa týmto mechanizmom podieľa na vyvolaní IR v pečeni, ale pre jej navodenie v kostrovom svalstve je najdôležitejšie abdominálne podkožné tkanivo, zodpovedajúce za 70 – 80 % cirkulujúcich VMK. Nová paradigma „**ektopických zásob tuku**“, resp. „**získanej lipodystrofi**“ zdôrazňuje význam ektopického tuku, kde po prekročení limitovanej zásobnej kapacity adipocytov dôsledkom nadmerného prísunu energie dochádza k tukovej infiltrácii hepatocytov pečene a myocytov kostrového svalstva s navodením IR (lipotoxicita).

Mechanizmy nezávislé od IR. Podľa modernej koncepcie (tzv. **endokrinná paradigma**) sa tukové tkanivo považuje nielen za pasívnu zásobáreň energie, ale predovšetkým za aktívny endokrinný

a imunitný orgán. Zvýšená akumulácia tuku sa môže zapojiť do etiopatogenézy MS ďalšími mechanizmami, ktoré sú nezávislé od navodenia IR. Napr. tukové tkanivo produkuje tukové hormóny a zápalové cytokíny (adipokíniny), ktoré sa priamo podieľajú na patogeneze MS navodením tzv. subklinickej zápalovej reakcie. Z tukových hormónov sa veľa pozornosti venuje leptínu a adiponektínu. **Leptín** je produkovaný hlavne podkožným tukovým tkanivom v závislosti od veľkosti energetických zásob a jeho hlavným metabolickým významom je navodenie pocitu sýtosti v hypothalamu a znižovanie stavu tukových zásob v organizme aktiváciou sympatického systému s následným zvýšením energetického výdaja. Geneticky podmienený nedostatok leptínu sa spája s obezitou, ale u ľudí je relatívne vzácný. Pri najčastejších formách ľudskej obezity dochádza ku zvýšenej produkcii leptínu a selektívnej rezistencii na jeho centrálny antiadipogénny účinok, kým pretrváva jeho prozápalový imunostimulačný efekt, ako aj jeho stimulačný vplyv na lokálny adrenergický systém v obličkách, čím by sa mohol podieľať na etiopatogenéze HT a aterosklerózy pri MS. **Adiponektín** je hormón tukového tkaniva s významným protizápalovým a inzulínosenzitivizujúcim účinkom, ktorého produkcia sa pri obezite a MS selektívne znižuje vo viscerálnom tuku. Zníženie jeho hladín sa spája s rizikom rozvoja DM2 pri MS. Vyšetrovanie jeho hladín je perspektívnym markerom rizika konverzie prediabetických stavov na DM2.

Z hľadiska metabolických dôsledkov MS treba sledovať u rizikových probandov telesnú hmotnosť, BMI a obvod pásu, ako parameter centrálnjej obezity. Redukcia telesnej hmotnosti režimovými opatreniami sa spája u chorých s PGT so znížením rozvoja DM2 (štúdia DPP). Tento účinok sa potvrdil aj v prípade farmakoterapie pre inhibitor gastrointestinálnych lipáz orlistat v štúdiu XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*). Zníženie telesnej hmotnosti sa spája aj so znížením rizika KVCH, ale jej rýchla a radikálna redukcia sa neodporúča (rebound fenomén, nepriaznivá aktivácia sympatiku a krvných doštičiek) a preferuje sa stratégia mierneho úbytku hmotnosti o 5 – 10 %.

Aterogénna dyslipidémia

Dyslipidémiu pri MS charakterizuje tzv. aterogénny lipidový profil, zahrňujúci zvýšenú bazálnu a postprandiálnu hladinu TG a VLDL-TG, zníženú hladinu HDL cholesterolu a zvýšený počet malých denzných LDL častíc. IR spolu s HI je dôležitá pre vznik dyslipidémie pri MS, pričom mechanizmus jej vzniku sa vysvetľuje rezistenciou v oblasti supresívneho účinku inzulínu na lipolýzu viscerálneho tuku a tvorbu VLDL v pečeni. Stimulačný účinok chronickej HI na ukladanie tukov v cytozole hepatocytov

ako jeden z faktorov zvýšenej lipogenézy ostáva zachovaný. IR spolu s HI však nie sú jediným etiopatogenetickým faktorom vzniku dyslipidémie pri MS, pretože pri rovnakom stupni IR existujú rozdiely v jej prevalencii medzi niektorými populáciami (vyššia u Indov a nižšia u Afroameričanov) a táto závislosť od populácie je vysvetlená rozdielnou prevalenciou viscerálnej obezity, ktorá je druhým a rovnako dôležitým faktorom ako IR/HI pre vznik dyslipidémie. Tukové tkanivo navyše zapája ďalšie mechanizmy stimulujuce lipolýzu tuku, ako sú zvýšenie sympatikotónie pravdepodobne účinkom leptínu a navodenie subklinickej zápalovej reakcie nadprodukcii zápalových cytokínov, ktoré sa podieľajú aj na zníženom vychytávaní VLDL častíc inhibíciou tvorby lipoproteínovej lipázy.

Aterogénna dyslipidémia patrí medzi známe rizikové faktory ICHS a jej liečba medzi štandardné terapeutické postupy. Dyslipidémiu pri MS priaznivo ovplyvňujú **statíny** a **fibráty**, ktoré znižujú riziko nepriaznivých kardiovaskulárných príhod a kardiovaskulárnu mortalitu. Statíny by mohli mať protektívny význam aj v prevencii konverzie PGT na DM2, ako ukázala post-hoc analýza štúdie WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*). Podľa Panelu expertov odborných spoločností v SR pre chorých s MS platia rovnaké odporúčania liečby dyslipidémie na dosiahnutie cieľových hladín ako u chorých s DM2.

Artériová hypertenzia

Artériová HT sa považuje za fenotypový prejav MS, ale mechanizmy jej vzniku sú stále predmetom diskusie. Pôvodne sa za hlavný mechanizmus považoval najmä vplyv HI pri zachovanom natriumretenčnom účinku inzulínu s následnou volumexpanziou, nepriamy stimulačný vplyv inzulínu na centrálny tonus sympatiku a vplyv IR v oblasti vazodilatačného účinku inzulínu v niektorých cievnych riečiškách. Ukázalo sa však, že HI a parametre IR sú iba slabo asociované s HT a existuje závislosť tejto asociácie od vyšetrovanej populácie (jej prítomnosť hlavne u európskej populácie). Multifaktoriálna analýza výsledkov u rôznych populácií skôr poukazuje na primárny význam zvýšenej adipozity pri vzniku HT, kým IR a HI sú skôr modulujúcimi faktormi. Navrhované mechanizmy zahrňujú komplex neuroendokrinných zmien typických pre obezitu, ako sú zvýšená sympatikotónia, zvýšená citlivosť osi hypothalamus – hypofýza – nadobličky s lokálne zvýšenou produkciou kortizolu vo viscerálnom tukovom tkanive („Cushingova choroba omenta“), lokálna aktivácia renín-angiotenzínového systému, ktoré vedú k zvýšenej volumexpanzii, vazokonstrikčnému fenotypu a spolu s ďalšími mechanizmami k prejavom dysfunkcie endotelu.

Ovplyvnenie vysokého tlaku krvi podľa štandardných medzinárodných odporúčaní sa spája so znížením rizika KVCH aj u chorých s MS. Preferuje sa antihypertenzívna liečba, ktorá nemá nežiaduce metabolické účinky, zhoršujúce IR a prediabetes. V súčasnosti sa preverujú lieky, ktoré by mohli priaznivo ovplyvniť nielen kardiovaskulárne, ale aj metabolické dôsledky MS. Post-hoc analýza štúdií s **inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE)**, ako HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) pre ramipril a so **sartanmi**, ako LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) pre losartan, poukázala na ich priaznivý účinok aj pri prevencii rozvoja DM2. Prospektívna štúdia DREAM však v prípade ramiprilu nepotvrdila jeho vplyv na zníženie rizika DM2 u chorých s PGT a HGN, ale v skupine liečených ramiprilom bolo na konci štúdie viac chorých, ktorí dosiahli normálne hodnoty glykémie. Používanie týchto skupín liekov sa odporúča aj vzhľadom na ich priaznivé ovplyvnenie mikroalbuminúrie.

Ďalšie komponenty metabolického syndrómu

V rámci MS sa združujú aj ďalšie rizikové faktory jeho kardiovaskulárnych a metabolických dôsledkov. Označujú sa aj ako tzv. nové (neklasické) rizikové faktory aterosklerózy a KVCH a oficiálne sú zaradené do diagnostických ATP III kritérií ako tzv. ďalšie prispievajúce faktory.

a) Subklinická zápalová reakcia. Akumulácia tukového tkaniva sa spája s aktiváciou systému nešpecifickej imunity. Subklinická zápalová reakcia vzniká dôsledkom zvýšenej tvorby zápalových cytokínov v tukovom tkanive, ako sú faktor nekrotizujúci nádory (TNF) s parakrinným pôsobením a interleukín-6 (IL-6) s endokrinným účinkom. Tukové tkanivo ako súčasť systému nešpecifickej imunity je takto dôležitým determinantom subklinického zápalu. Cytokíny produkované v tukovom tkanive sa podieľajú aj na regulácii metabolizmu. TNF alfa je jedným z faktorov spôsobujúcich IR v kostrovom svalstve a spolu s IL-6 sa podieľa na vzniku dyslipidemického fenotypu inhibíciou lipoproteínovej lipázy. Štúdie v rôznych populáciách dokázali, že parametre zápalovej reakcie majú úzky vzťah k parametrom IR/HI, obezity a dyslipidémie. Pri MS sa zvyšujú hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) a fibrinogénu (FBG) v korelácii s počtom komponentov MS. V praxi sa subklinická zápalová reakcia najčastejšie monitoruje pomocou hladín CRP, vyšetreného vysokosenzitívnou metódou. Potvrdilo sa, že hladiny CRP nad 3 mg/l sa vyznačujú silnou nezávislou predikciou rizika ICHS, kde významne zvyšujú jej predikciu pri

Framinghamskom skórovaní a Americká kardiologická asociácia (AHA) odporúča vyšetrenie CRP ako metódu voľby. Existuje predpoklad, že vyšetrenie CRP sa zaradiť v blízkej budúcnosti medzi štandardné diagnostické postupy pri MS ako marker vyššieho kardiovaskulárneho rizika. Predikciou rizika DM2 pomocou CRP je slabšia a závisí od obezity, pohlavia a populácií, kde jeho nezávislý význam bol zatiaľ potvrdený iba u európskych žien. Alternatívnym posúdením subklinickej zápalovej reakcie je vyšetrenie hladín FBG. Na základe faktorovej analýzy sa potvrdilo, že hyperfibrinogénia je súčasťou MS, pričom hladiny FBG korelujú skôr s parametrami zápalovej reakcie (CRP, IL-6) a majú iba slabší vzťah k parametrom IR/HI. Už od čias klasických štúdií *Northwick Park* a *Framingham* je známe, že sú nezávislým rizikovým faktorom ICHS a novšie štúdie naznačujú, že v tomto prípade môžu mať dokonca silnejší prediktívny význam ako hladiny CRP. Podobne ako v prípade CRP je predikcia rizika DM2 slabšia a závisí od prítomnej obezity. V klinickej praxi sa skôr odporúča vyšetrenie hladín CRP ako FBG, vzhľadom na lepšie definované hraničné hodnoty pre posúdenie rizika ICHS. Cielená liečba na ovplyvnenie subklinického zápalu nie je t. č. dostupná, ale dokázalo sa, že redukcia telesnej hmotnosti, ovplyvnenie IR metformínom a glitazónmi a dyslipidémie statínmi znižuje aj hladiny CRP a FBG.

b) Dysfunkcia endotelu. Dysfunkcia endotelu pri MS sa prejavuje zníženou vazodilatačnou a hyperemickou odpoveďou závislou od endotelu dôsledkom zníženej produkcie oxidu dusnatého (NO) a zvýšenou zápalovou aktiváciou – adhezívitou, ktorá sa spája so zvýšenou expresiou adhezívnych proteínov typu E-selektínu, ICAM-1, VCAM-1 a so zvýšenou produkciou von Willebrandovho faktora (vWF). Pri MS dochádza kučasnej aktivácii endotelu, prejavujúcej sa zvýšením hladín vWF, ktoré majú iba slabší vzťah k parametrom IR a klasické komponenty MS vysvetľujú iba 5 – 15 % variability jeho hladín. Na zvýšení hladín vWF sa podieľa aj subklinická zápalová reakcia. Hladiny vWF podobne ako hladiny CRP sa vyznačujú aj silnou predikciou rizika ICHS v dobrej korelácii s framinghamským skórovaním a iba slabšou predikciou rizika DM2, ktorá závisí od obezity, pohlavia a populácie. Zatiaľ žiadna metóda vyšetrenia funkcie endotelu sa nestala súčasťou navrhovaných kritérií MS. Z praktického hľadiska je v súčasnosti najvhodnejšie sledovať **mikroalbuminúriu**, ktorá je v prípade MS asociovaná s generalizovanou aktiváciou endotelu a je nezá-

vislým rizikovým faktorom ICHS. Jej vyšetrenie by sa mohlo stať štandardným diagnostickým postupom pri MS, ako už navrhli experti SZO v r. 1998. Špecifická liečba endotelovej dysfunkcie založená na dôkazoch zatiaľ nie je dostupná, ale preventívne postupy vedúce ku zníženiu rizika ICHS (ovplyvnenie hypertenzie inhibítormi ACE a sartanmi, dyslipidémie fibrátmi a statínmi, IR metformínom alebo glitazónmi) sa spájajú aj so zlepšením funkcie endotelu.

c) Protrombotický stav. S MS sa spája protrombotický stav, ktorý okrem spomínanej dysfunkcie endotelu v oblasti protrombotického pôsobenia endotelu, zahŕňa aj zvýšenú aktiváciu doštičiek, hyperkoagulačný a hypofibrinolytický stav. **Zvýšená aktivácia doštičiek** vzniká dôsledkom zvýšenej produkcie väčších hyperaktívnych doštičiek v kostnej dreni dôsledkom subklinickej zápalovej reakcie. Na ich aktivácii v krvnom riečisku sa podieľa zvýšená sympatikotónia, dysfunkcia endotelu so zníženou produkciou NO, dyslipidémia a hyperglykémia spojená s oxidáčnym stresom. **Hyperkoagulačný stav** sa pri MS prejavuje zvýšenou hladinou markerov aktivácie koagulácie, zvýšenou hladinou aktivovaného faktora VIIa pri dyslipidémii a zvýšenou hladinou FBG ako prejavu subklinickej zápalovej reakcie. **Hypofibrinolytický stav**, dôsledkom nadprodukcie inhibítora plazminogénového aktivátora (PAI-1), je najcharakteristickejšou poruchou hemostázy pri MS. Multifaktoriálna analýza potvrdila úzky vzťah hladín PAI-1 k ďalším komponentom MS, pričom na variabilite hladín PAI-1 sa najviac uplatňuje IR (v 30 – 50 %) a centrálna obezita (25 – 35 %). Význam PAI-1 pri predikcii rizika sa líši od parametrov subklinického zápalu a dysfunkcie endotelu. Metaanalýza doterajších štúdií dokázala, že hladiny PAI-1 nemajú nezávislý vplyv pri predikcii rizika ICHS, kde sa skôr paradoxne uplatňuje zvýšenie hladín antigénu tkanivového aktivátora plazminogénu (tPA). Majú však silný vplyv na predikciu rizika DM2, ktorý je nezávislý od obezity.

Protidoštičková liečba je zatiaľ jedinou z oblasti ovplyvnenia hemostázy pri MS, ktorej účinnosť v prevencii ICHS sa potvrdila v dlhodobých prospektívnych štúdiách. Je indikovaná u všetkých chorých, u ktorých je 10-ročné kardiovaskulárne riziko vyššie ako 10 %. Pre jej indikácie u chorých s MS platia rovnaké zásady ako boli rozpracované pre rizikové skupiny chorých, zahrňujúcich chorých s DM2. V sekundárnej prevencii u diabetikov s anamnézou KVCH sa odporúča kyselina acetylsalicylová (ASA) v účinnej dennej dávke 75 – 160 mg. Nižšie dávky sú pri rovnakej účinnosti spojené s nižším rizikom krvácania, dávky nad 325 mg, spojené s inhibíciou

endotelovej produkcie prostacyklínu, sa neodporúčajú. V primárnej prevencii sa u diabetikov so zvýšeným rizikom KVCH (vek nad 40 rokov, rodinná anamnéza KVCH, hypertenzia, dyslipidémia, albuminúria, fajčenie, resp. 10-ročné riziko väčšie ako 10 %) odporúča ASA v dennej dávke 75 – 160 mg. Účinnosť ASA v primárnej prevencii je u diabetikov v porovnaní s nediabetikmi nižšia, vzhľadom na vyššiu prevalenciu rezistencie na ASA. Liekom voľby pri neznášanlivosti ASA je klopidogrel v dennej dávke 75 mg, ktorý je mierne účinnejší pri sekundárnej prevencii KVCH.

Hyperkoagulačný stav pri MS priaznivo ovplyvňuje liečba jeho základných klinických komponentov, hlavne hyperglykémie (pokles markerov aktívacie koagulácie) a dyslipidémie (pokles faktora VII). **Hypofibrinolytický stav** priaznivo ovplyvňujú režimové a farmakoterapeutické opatrenia, ktoré vedú k zníženiu telesnej hmotnosti a k zlepšeniu IR a dyslipidémie s následným znížením hladiny PAI-1. Priaznivý účinok bol v tomto smere dokázaný pre metformín v prípade zníženia telesnej hmotnosti (štúdia BIGPRO1), glitazóny a inhibítory ACE.

Záver

MS združuje komponenty, ktoré sa synergicky spájajú s rizikom KVCH, predovšetkým s rizikom ICHS. V súčasnosti sa zdôrazňujú aj jeho nepriaznivé metabolické dôsledky a je chápaný ako prediabetický stav, ktorý zvyšuje riziko rozvoja DM2. Preto aj liečba MS musí byť komplexná a zahŕňať ovplyvnenie všetkých komponentov MS, ktoré sú nezávislými rizikovými faktormi nepriaznivých kardiovaskulárnych a metabolických komplikácií MS. Vypracované sú štandardné terapeutické postupy podľa zásad medicíny založenej na dôkazoch pre liečbu predi-

betických stavov (HGN, PGT), obezity, aterosgéennej dyslipidémie a artériovej hypertenzie. Táto liečba priaznivo ovplyvňuje aj niektoré ďalšie komponenty MS, ako je subklinická zápalová reakcia, dysfunkcia endotelu a protrombotický stav. V tejto oblasti zatiaľ špecifickejšia liečba nie je k dispozícii, s výnimkou

protidoštičkovej liečby, ktorá by mala byť súčasťou preventívnych opatrení u rizikových jedincov s MS.

prof. MUDr. Peter Galajda, CSC.
I. interná klinika JLF UK a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: galajda@lefa.sk

Literatúra

1. Alberti K, Zimmet FZ for the WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.*, 15; 1998: 539–553.
2. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*, 26, 2003, suppl. 1: S87–S88.
3. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on insulin resistance syndrome: 25–16 august 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*, 26, 2003: 1297–1303.
4. Davies MJ, Tringham, JR, Troughton J, Khunti KK. Prevention of type 2 diabetes mellitus. A review of the evidence and its implication in a UK setting. *Diabetes Medicine*, 21, 2004: 403–414.
5. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 346; 2002: 393–403.
6. DREAM Trial Investigators: Bosch J, Yunif S, Gerstein HC, Pague J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 12; 2006: 1551–1562.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*, 365; 2005: 1415–1428.
8. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285; 2001: 2486–2497.
9. Galajda P, Mokáň M. Problematika etiopatogenézy a diagnostiky metabolického syndrómu. *Diabetes a obezita*, 4, 2004; č. 7: 39–49.
10. Haffner SM. The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.*, 97, 2006; suppl.: 3–11.
11. Charles MA, Morange P, Eschwege E, Andre P, Vague P, Juhan-Vague I. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. *Biguanides and the prevention of the risk of Obesity. Diabetes Care*, 21; 1998: 1967–1972.
12. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (April 14 2005). www.idf.org/webdata/docs/Metab_syndrome_def.pdf.
13. Klimeš I. Súčasná možnosť prevencie diabetu 2. typu. *Diabetes a obezita*, 4, 2004; č. 4: 13–38.
14. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology and mechanism. *Am. Heart J.*, 149; 2005: 33–45.
15. Mokáň M, Galajda P, Pridavková D, Tomášková V, Šutarík L, Bukovská A, Kručínská L, Rusnáková G. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita*, 6, 2006; č. 12: 10–17.
16. Padwai R, Majumdar SR, Johnson JA, Vaney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28; 2005: 736–744.
17. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann S, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis JF, Smith SC, Stone NJ, Taubert KA. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases (AHA Scientific Statement). *Circulation*, 106; 2002: 388–391.
18. Remková A. Protrombotický stav ako súčasť metabolického syndrómu. *Vnitř. Lek.*, 51, 2005; č. 10: 1120–1125.
19. Tkáč I, Klimeš I, Krahulec B, Mikeš Z, Murín J, Rašlová K. Diagnóza a možnosti liečebného ovplyvnenia metabolického syndrómu. *Vyjadrenie stanoviska panelu expertov odborných spoločností. Interná medicína*, 5; 2005: 239–242.
20. Wassink AMJ, Olijhoek JK, Visseren FLJ. The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur. J. Clin. Invest.*, 37; 2007: 8–17.

Luboslav Stárka a kolektiv
POKROKY V ENDOKRINOLOGII
Molekulární biologie, diagnostika, léčba

Padesáté výročí existence pražského Endokrinologického ústavu bylo příležitostí krátce připomenout důležité kapitoly historie české endokrinologie, zamyslet se nad budoucími směry v endokrinologii, zdůraznit oblasti vědy, které v posledních letech na sebe obrátily pozornost a s tím spojené změny v endokrinologii v terénní praxi. Odborník jistě uvítá přehled pro endokrinologii důležitých pokroků v genetice nebo proteomice, současný pohled na funkci některých nově objevených hormonů, na pokroky v endokrinologii štítné žlázy, steroidních hormonů nebo řízení kostního metabolismu, ale i na pokroky v odvětvích blízkých, jako je chirurgie některých endokrinních žláz, diabetologie nebo endokrinologická onkologie.

Maxdorf 2007, Edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-129-5, 792 s.

Objednávejte – písomne: Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky: 004202 4101 1681 alebo e-mailom: knihy@maxdorf.cz

www.maxdorf.cz

