

Diabetes mellitus a metabolický syndrom

J. Olšovský

Diabetologické centrum II. interní kliniky Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny, Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Autor se zabývá problematikou metabolického syndromu u diabetiků z hlediska výskytu, možností diagnostiky a terapie inzulinové rezistence. Všímá si možností prevence diabetu u nemocných s metabolickým syndromem.

Klíčová slova: metabolický syndrom – inzulinová rezistence – diabetes mellitus

Diabetes mellitus and metabolic syndrome

Summary: Author deals with the issue of metabolic syndrome in diabetics from the aspect of the occurrence, diagnostical possibilities and insulinresistance therapy. He pays attention to the diabetes prevention in patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome – insulinresistance – diabetes mellitus

Metabolický syndrom představuje komplex klinických projevů a laboratorních změn spojených s inzulinovou rezistencí. Proto je také nazýván syndromem inzulinové rezistence. Všeobecně je akceptována Reavenova definice metabolického syndromu z roku 1993: „Primárním nálezem syndromu X je inzulinorezistence. Poměrně pevně sdruženými nálezy jsou hypertenze, hypertriglyceridemie a diabetes mellitus. Ve volnější vazbě jsou mikrovaskulární angina, poruchy koagulace a fibrinolýzy. V ještě volnější vazbě jsou ischemická choroba srdeční a androidní obezita.“

Metabolický syndrom je onemocnění s velmi vysokým výskytem. Představuje z medicínského hlediska velmi závažný problém a pro své nositele vysoké riziko kardiovaskulární morbidity a mortality. Nakolik je onemocnění determinováno genetikou a jak a nakolik se na jeho rozvoji podílejí faktory zevního prostředí, je předmětem trvalého zájmu a intenzivního zkoumání. Preventivní opatření a doporučení jsou zatím vedena cestou ovlivnění faktorů zevního prostředí.

Vezme-li se definice metabolického syndromu dle WHO z roku 1999, kterou je postulován takto: „Základ-

ní podmínkou je přítomnost jedné ze 3 základních složek: (1) diabetes mellitus 2. typu, (2) porušená glukózová tolerance, (3) inzulinová rezistence (měřená clampem nebo HOMA-indexem). Dále je nutná přítomnost alespoň 2 ze 4 následujících složek: 1. abdominální obezita (pás/boky nad 0,85 u žen a nad 0,9 u mužů či BMI nad 30 kg/m²), 2. hypertenze (TK nad 160/90 mm Hg), 3. mikroalbuminurie (nad 20 µg/min), 4. dyslipidemie (triglyceridy nad 1,7 mmol/l, HDL-cholesterol pod 1 mmol/l u žen a pod 0,9 mmol/l u mužů)“, potom je výskyt metabolického syndromu např. v severní Evropě následující ve skupině 35 až 70letých: u 13 % nediabetiků, u 50 % osob s porušenou glukózovou tolerancí a u 80 % diabetiků 2. typu. Evropská skupina pro inzulinovou rezistenci (EGIR) vychází z definice metabolického syndromu na exaktně změřené inzulinorezistenci. Uvádí potom výskyt syndromu asi u 20 % populace ve věku 50 let, tedy výskyt nižší než podle předcházející definice. Pokud jsem se zmínil o exaktním stanovení inzulinorezistence, potom zlatým standardem je clampové vyšetření, dále lze použít minimální model (dle Bergmana) hodnocení intravenózního glukózového tolerančního testu a další možností je inzuli-

nový supresní test. Vedle těchto testů lze využít i řadu indexů vycházejících z hodnot glykemie na lačno a inzulinemie. Do této skupiny patří např. HOMA-index či QUICKI-index a další. Tyto jsou dobrým ukazatelem u nediabetiků, ale nelze je použít u diabetiků, protože zde relativně selhává sekrece inzulinu, což výsledky zkresluje. Pro úplnost zmiňuji ještě definici metabolického syndromu dle NCEP – ATP III, která byla zahrnuta i do nových evropských doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění z roku 2003.

Diabetes mellitus 2. typu lze považovat za jakési vyvrcholení metabolického syndromu. Ne každý pacient s metabolickým syndromem do tohoto stadia dospěje. Další složky metabolického syndromu má proto ještě větší část populace.

Genetické riziko pro rozvoj metabolického syndromu ohrožuje asi 50 % celé populace. Známá je koncepce úsporného genotypu – šetrného genu, podle které je základním jevem inzulinorezistence a s ní spojená schopnost šetřit svalovou hmotu v energetickém nedostatku. Tato výhoda, která umožnila v minulosti snáze přežít období nedostatku, je ale v současné době trvalého energetického nadbytku naopak handicapem, vedoucím k porušené glukózo-

Tab. 1. Faktory podílející se na aterogeneze u diabetes mellitus 2. typu.

1. zvýšená proliferace buněk mediovaná růstovými faktory
2. neenzymová glykace cévní extracelulární matrix
3. vliv autonomní neuropatie na vaskulární reaktivitu
4. místní efekt cytokinů a dalších faktorů – interleukin I (IL-1), monocytový chemotaktický protein (MCP-1), oxid dusnatý (NO) – na procesy v buňkách cévní stěny
5. protrombotické změny – zvýšení inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1)

vé toleranci, případně k diabetes mellitus 2. typu. Genetická determinace metabolického syndromu je nesporná, konečný výskyt ale určují faktory zevního prostředí, z nichž jsou pro inzulinovou rezistenci nejvýznamnějšími absence pohybu, nadměrná výživa, kouření, ale i psychosociální faktory a stres. Význam obezity a přejídání byl i v minulosti dostatečně zdůrazňován. Zdá se, že ještě významnější roli v rozvoji inzulinorezistence hraje absence fyzické aktivity. Hlavní inzulinorezistentní tkáň je totiž ztukovatělý příčně pruho- vaný sval. Leeovy studie dokonce ukázaly, že je lepší být obézní a fyzicky zdatný (tedy fit – fat), než štíhlý a necvičící (tedy unfit – unfat). Pravidelná fyzická aktivita dokáže významně prolomit inzulinorezistenci, souvisí to se schopností fyzické aktivity externalizovat glukózové přenašeče na buněčnou membránu buňky i nezávisle na aktivaci inzulinového receptoru.

Časná detekce metabolického syndromu je nejlepším řešením jak z hlediska nákladů na zdravotnictví, tak i z hlediska jednotlivce. Dnes nejdostupnější je stanovení triglyceridemie, která koreluje s hyperinzulinemií už u mladé populace. Intenzivně je hledán molekulárně genetický marker metabolického syndromu.

Diabetes mellitus 2. typu je nejzávažnější složkou tzv. metabolického syndromu. Nepostihuje však všechny nemocné s metabolickým syndromem. Naopak u diabetiků 2. typu je obezita zastoupena v 90 %, hypertenze a hypertriglyceridemie v 70 %.

Klíčovým hormonem v patogeneze diabetes mellitus 2. typu je inzulin. Příčinou vzniku diabetu je jednak porucha sekrece inzulinu a jednak rezistence na inzulin. Diabetes mellitus 2. typu vzniká u jedinců s periferní inzulinorezistencí, ale při jeho vzniku se dominantně uplatňuje porucha sekrece inzulinu. Postižena je časná fáze sekrece inzulinu, druhá fáze sekrece je vyšší a trvá déle – snaží se tak bezúspěšně kompenzovat chybějící efekt první fáze. B-buňky (β-buňky) jsou k sekreci inzulinu nejmočněji stimulovány glukózou. Aby tato stimulace mohla proběhnout, musí glukóza prostřednictvím transportérů glukózy – GLUT-2 do buňky proniknout. Na poruše sekrece inzulinu u diabetes mellitus 2. typu se může podílet skutečnost, že množství B-buněk s přítomným GLUT-2 je sníženo. Na sekreci inzulinu B-buňkami má negativní vliv i lipotoxicita a glukotoxicita. Kromě periferní inzulinorezistence – snížené účinnosti inzulinu ve svalové a tukové tkáni se na patogeneze diabetes mellitus 2. typu významně podílí i snížená citlivost jaterní tkáně na inzulin, jejímž následkem je nedostatečná suprese jaterní glukoneogeneze, která způsobuje hyperglykémii nalačno. Periferní inzulinová rezistence má charakter receptorově-postreceptorové poruchy. Byla identifikována již řada genů kódujících např. inzulinový receptor, glukózové transportéry, či jednotlivé klíčové enzymy intermediárního metabolismu, které se mohou na vzniku inzulinové rezistence podílet.

Diagnostická kritéria pro diabetes mellitus byla upřesněna americkou diabetologickou asociací (American Diabetes Association – ADA) a později i Světovou zdravotnickou organizací (WHO) takto: glykémie nalačno 7,0 mmol/l a více a glykémie ve 2. hodině orálního glukózo-tolerančního testu (oGTT) 11,1 mmol/l a více.

Klasifikace diabetes mellitus uvádí vedle termínu diabetes mellitus 2. typu ještě termín hraniční poruchy glukózové homeostázy (HPGH), k nimž patří porušená glukózová tolerance charakterizovaná glykemií 7,8 až 11,1 mmol/l ve 2. hodině oGTT a porušená glykémie nalačno. HPGH se rovněž dávají do souvislosti s metabolickým syndromem a vytvářejí plynulý přechod od normálního sacharidového metabolismu k diabetes mellitus 2. typu. Pokud zůstanu u klasifikace diabetu, potom diabetes mellitus 1. typu s metabolickým syndromem nijak nesouvisí. To platí i pro diabetes mellitus jako součást jiných onemocnění a gestační diabetes. V obou posledně uvedených případech se ale inzulinová rezistence uplatňuje. Jedná se ale o sekundární inzulinorezistenci související například se vzestupem steroidních hormonů apod.

Vedle inzulinové rezistence se jako další aterogenní faktor uplatňuje i hyperglykémie. Podíl různých faktorů na aterogeneze u diabetiků 2. typu uvádí tab. 1. Protože je hyperglykémie významným faktorem aterogeneze, je v prevenci makrovaskulárních komplikací vyžadována výborná metabolická kompenzace – výjádřená HbA_{1c} pod 6,5 % (dle DCCT) a v současnosti, respektive v ČR od 1. 1. 2004, hodnotou HbA_{1c} pod 4,5 % (dle IFCC). Dosažení takového výsledku je ale v klinické praxi velmi obtížné.

Je zapotřebí komplexně využít základní nefarmakologická opatření. K nim patří fyzická aktivita, dieta a redukce hmotnosti. Adherence ne-

mocných k těmto opatřením však bohužel není ideální, a pokud se i здаří získat nemocného ke spolupráci na těchto opatřeních, nemívá tato adherence většinou delšího trvání. Hlavním léčebným opatřením u diabetika musí být redukce hmotnosti. Farmakoterapie je indikována až v případě, že léčba dietou nemá efekt. V klinické praxi ale běžně vidáme, že pacient po zahájení léčby diabetu ještě přibere, což není správné. Naopak redukce hmotnosti by měla být zahájena co nejdříve, nejlépe ještě v době metabolického syndromu bez diabetu nebo v období hraniční poruchy glukózové homeostázy. V této době může velmi efektivně vzniku diabetes mellitus 2. typu typu zabránit, nebo ho alespoň oddálit.

Nemocný s metabolickým syndromem a s diabetes mellitus musí být léčen komplexně. Léčbou musí být ovlivněna vedle hyperglykemie i hypertenze, dyslipidemie, obezita, hyperurikemie i hyperkoagulační stav. Kritéria kompenzace hypertenze i dyslipidemie u diabetiků jsou přísnější než v nediabetické populaci. Cílová hodnota TK u diabetika je do 130/80 mm Hg. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu jsou pod 3,0; resp pod 2,7 mmol/l a triglyceridů pod 2,0; resp pod 1,7 mmol/l. Pokud jde o terapii obezity, potom z 5–10% redukce hmotnosti diabetiků profituje ve všech ukazatelích – projevech inzulinové rezistence, ale zejména ve zlepšení prognózy ve smyslu prodloužení života a snížení kardiovaskulární morbiditě i mortality.

Protože ostatní atributy metabolického syndromu jsou předmětem dalších článků, budu se dále zabývat jen terapií diabetu, a to ve vztahu k metabolickému syndromu, protože obecně je farmakoterapii diabetu věnován dostatečný prostor v řadě diabetologických publikací. Přehled farmakoterapeutických možností ukazuje tab. 2.

Tab. 2. Přehled farmakoterapie diabetu.

A. Perorální antidiabetika (PAD)

1. sekretagoga inzulinu:
 - a) sulfonylurea
 - b) glinidy
2. léky ovlivňující inzulinorezistenci
 - a) metformin
 - b) thiazolidinediony
3. léky ovlivňující vstřebávání glukózy ze střeva – inhibitory alfa-glukosidáz
4. kombinace PAD

B. Inzulinoterapie

1. konvenční režimy
2. intenzifikované režimy

C. Kombinace inzulinu a PAD

Lékem první volby je u obézních diabetiků 2. typu metformin. Podává se v 1–2 dávkách denně. U nás nejčastěji do dávky 2 g/den, maximální dávka je 3 g/den. S rostoucí dávkou metforminu sice stoupá účinek, ale narůstají i dyspeptické obtíže. Metformin nevyvolává závažnější hyperinzulinemii ani hypoglykemii. Působí hlavně na úrovni jaterní, ale i svalové inzulinorezistence. Nemá negativní vliv na tukovou tkáň, nevede k vzestupu hmotnosti. Lze jej v našich podmínkách využít také v kombinované terapii se sulfonylureovými sekretagogy, nebo s thiazolidinediony. K dispozici je i fixní kombinace se sulfonylureou v preparátu Glibomet firmy Berlin Chemie (glibenklamid + metformin) a chystá se fixní kombinace s thiazolidinedionem v preparátu Avandamet firmy Glaxo Smith Kline (rosiglitazon + metformin). Riziko vzniku laktátové acidózy při terapii metforminem je nízké, a lze mu prakticky předejít dodržením všech kontraindikací této léčby.

Sulfonylureová sekretagoga nejsou primárně indikována u obézních diabetiků. Vhodná jako lék první volby jsou u pacientů s normální hmotností. Stále přísnější cíle kompenzace diabetu nás často nutí využívat tuto lékovou skupinu i u obézních diabetiků, kdy je přidáváme ke stávající terapii metforminem, která už nedostačuje. Sulfonylurea obnovuje

časnou fázi sekrece inzulinu, celkově však vede k hyperinzulinemii. Podává se v 1–2 dávkách denně, za účelné jsou u jednotlivých preparátů sulfonylurey považovány 2, maximálně 3 tablety denně. U sulfonylurey neplatí přímá úměra mezi dávkou a účinkem.

Nesulfonylureová sekretagoga inzulinu – glinidy mají indikace shodné se sulfonylureou. Podávají se 3–4krát denně preprandiálně a ovlivňují jen časnou fázi sekrece inzulinu, tedy postprandiální inzulinemii. Vůbec neovlivňují inzulinemii nalačno. Z hlediska metabolického syndromu jsou glinidy výhodnější než sulfonylurea. V ČR je registrován a od roku 2004 také běžně dostupný repaglinid (Novonorm).

Thiazolidinediony představují z hlediska metabolického syndromu nejperspektivnější skupinu. Patří do skupiny tzv. inzulinových senzitizerů. Působí zejména ve svalové a tukové buňce, v nichž se váží na jaderné receptory PPAR-γ a ovlivňují postreceptorové děje. Nemají vliv jen na snížení HbA_{1c}, ale pozitivně ovlivňují i lipidový metabolismus (poměr HDL/LDL-cholesterolu), vedou k mírnému poklesu TK, mírnému snížení PAI-1 apod. Nástup účinku této lékové skupiny je pozvolný, rozvíjí se v průběhu 4–6 týdnů, což je důležité pro praxi. Podávají se v jedné dávce denně. V České republice je používán

Tab. 3. Výsledky zlepšené kompenzace glykemie ve studii UKPDS.

12% redukce terminálních komplikací diabetu
 25% redukce mikrovaskulárních komplikací
 16% redukce infarktů myokardu
 24% redukce operací pro kataraktu
 21% redukce výskytu retinopatie za 12 let
 33% redukce výskytu albuminurie za 12 let

preparát Avandia firmy Glaxo-Smith Kline (rosiglitazon) v dávce 4 až 8 mg/den. Pro možnost retence tekutin jsou thiazolidinediony kontraindikovány u nemocných s významnějším srdečním selháním (od NYHA III).

Inzulinoterapie je indikována u nemocných s metabolickým syndromem při selhání terapie perorálními anti-diabetiky (PAD) nebo při kontraindikaci PAD. Nejčastějším důvodem je ale neuspokojivá kompenzace diabetu tak, jak bylo uvedeno již u sulfonylurey. Souvisí to s pozitivním vlivem zlepšení kompenzace diabetu. Pokles HbA_{1c} o 0,9 % v United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) redukuje řadu komplikací u diabetiků podle tab. 3.

Z inzulinoterapie profituje diabetik 2. typu jen tehdy, pokud se s její pomocí podaří dosáhnout výborné kompenzace. V takovém případě je současná hyperinzulinemie menším zlem. Prakticky lze doporučit malé dávky inzulínu, lépe v intenzifikovaném režimu, vhodná je kombinace inzulinové terapie s metforminem.

Terapii diabetika s metabolickým syndromem je nutné volit individuálně. Při spolupráci nemocného na základních opatřeních a s pomocí vhodné volby z uvedeného arzenálu léčebných možností můžeme být úspěšní u většiny nemocných.

Jak již bylo uvedeno, neefektivnější je ale prevence diabetu u nemocných s metabolickým syndromem. K dispozici jsou pozitivní výsledky preventivních programů využívajících pohybové aktivity a dietních opatření – studie Diabetes Prevention Study (DPS). Na jejich úrovni jsou preventivní výsledky s použitím metforminu ve studii Diabetes Prevention Program (DPP), kde byl výskyt diabetes mellitus 2. typu snížen o 31 % u metforminu oproti kontrolní skupině. Studie STOP-NIDDM snížila výskyt diabetes mellitus 2. typu o 25 % u akarbózy vůči placebo. Zatím nejlepšího výsledku v prevenci diabetu bylo dosaženo ve studii Xendos – kde byl podáván orlistat versus placebo po dobu 4 roků, což vedlo ke snížení výskytu diabetu o 37 %. Podobně významných výsledků bylo dosaženo i pomocí hypotenziv.

Ve studii HOPE s ACE-inhibitorem (ramipril) došlo ve skupině ne-diabetiků k 34% snížení výskytu nových případů diabetu. Podobných výsledků bylo dosaženo ve studii LIFE se sartanem (losartan), během níž došlo k 25% redukci nových případů diabetu v průběhu 5 let. Tedy i výběr hypotenziv u nemocných s metabolickým syndromem může být významným faktorem snižujícím výskyt diabetu.

Literatura

1. Eriksson J et al. Exercise and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997; 40: 125–135.
2. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Internal Med* 2001; 250: 105–120.
3. Hainer V et al. *Obezita*. Praha: Galén 1997.
4. Perušičová J et al. *Diabetes mellitus 2. typu*. Praha: Galén 1996.
5. Reaven G, Laws J. *Insulin resistance-metabolic syndrome X*. New York: Humana Press 1999.
6. Svačina Š. *Diabetes a obezita*. Praha: Maxdorf 2000.
7. Svačina Š. *Metabolický syndrom*. Praha: Triton 2001.
8. Svačina Š, Owen K. *Syndrom inzulinové rezistence*. Praha: Triton 2003.

MUDr. Jindřich Olšovský

www.fnusa.cz

e-mail: jindrich.olsovsky@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 12. 3. 2004

Přijato po recenzi: 14. 7. 2004

www.kardiologickeforum.cz