

Metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění

J. Špinar¹, J. Vítovec²

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardio-angiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

Souhrn: Podáváme přehled současných názorů na vztah metabolického syndromu a kardiovaskulárních onemocnění. Společným jmenovatelem je inzulinová rezistence, velmi často s počínající obezitou a navazující hypercholesterolemií, hypertenzí a diabetes mellitus. Upozorníme i na další rizikový faktor – tepovou frekvenci, která je úzce spjata s prognózou zdravých osob, hyperteniků i osob po infarktu myokardu. V závěru uvádíme výsledky studie CRUSADE, která jasně popsala vztah obezity a věku k první manifestaci ischemické choroby srdeční.

Klíčová slova: metabolický syndrom – diabetes mellitus – hypertenze – tepová frekvence – obezita

Metabolic syndrome and cardiovascular disease

Summary: We provide an overview of the current views on the association between metabolic syndrome and cardiovascular disease. Insulin resistance, frequently onsetting from obesity and associated hypercholesterolemia, hypertension and diabetes mellitus, is the common denominator. We also highlight another risk factor – heart rate, closely related to the prognosis of healthy individuals, patients with hypertension and patients following myocardial infarction. Finally, we present the results of the CRUSADE study that has clearly described the association between obesity and age and the first manifestation of the ischemic heart disease.

Key words: metabolic syndrome – diabetes mellitus – hypertension – heart rate – obesity

Úvod

Metabolický syndrom je moderní pojem pro několik rizikových faktorů onemocnění srdce a cév, které pravděpodobně mají stejnou příčinu – nedostatečnou odpověď organismu na inzulin – inzulinovou rezistenci. Někdy však není zcela jasné, co je příčinou a co následkem, neboť hlavním jmenovatelem metabolického syndromu je abdominální (břišní) obezita, která je spíše příčinou než následkem inzulinové rezistence.

Pojem metabolický syndrom se v různých podobách objevoval v populárních článcích i v odborné literatuře již od 80. let minulého století a mnohdy se jeho definice lišila. V některých definicích se objevily i parametry, které s inzulinovou rezistencí nemají nic společného, jako hyperurikémie – vysoká kyselina močová (původce dny) – nebo hirsutismus (mužská forma ochlupení u žen) a jiné.

První všeobecně uznávanou definici metabolického syndromu je definice Světové zdravotnické organizace (WHO) z roku 1998, která byla mírně, ale velmi prakticky upravena v roce 2001 americkým národním cho-

lesterolovým panelem (NCEP-ATP III). Obě tyto definice byly nakonec významně zpřísněny mezinárodní diabetologickou federací (IDF) v roce 2005 [1,4]. V Evropě (a proto i v České republice) se v současnosti nejvíce užívá americká definice, stále více se ale prosazuje přísná definice z roku 2005 (tab. 1).

Při použití nejméně přísné americké definice byl výskyt metabolického syndromu 15–20% u zdravých osob ve věku 26–75 let, při použití přísnější definice z roku 2005 by to bylo až 30% zdravých osob, mezi diabetiky pak až 90% a mezi hyperteniky kolem 50% a mezi kardiaky taktéž asi 50% s paradoxním poklesem u nejtěžších forem kardiálních onemocnění – srdečního selhání a kardiální kachexie.

Na metabolickém syndromu je zajímavé i to, že kromě klasických rizikových faktorů – hladina cukru (cukrovka), krevního tlaku (hypertenze) a cholesterolu – klade důraz na dva další – obvod pasu a hladinu tzv. triglyceridů, tyto dva parametry dostaly v roce 2000 i své jméno – hypertriglyceridemický pas.

Zájem o obvod pasu vedl i k jednomu zajímavému závěru. Přestože máme stejné normy pro vysoký krevní tlak ($\geq 140/90$ mm Hg), cukrovku ($\geq 6,1$ mmol/l) či cholesterol ($\geq 5,0$ mmol/l) a tyto hodnoty jsou stejné pro muže a ženy, byly stanoveny různé „normální“ hodnoty pasu podle pohlaví (což se zdá logické), ale i podle rasových rozdílů.

Metabolický syndrom ani hypertriglyceridemický pas nejsou zatím nemocí, nemají kód v číselníku nemocí. Určitě se jedná o vyjádření rizikovosti nemocného. Zahrnují stejné parametry jako projekt SCORE (pohlaví, krevní tlak, cholesterol a diabetes mellitus), ale i jiné (obvod pasu, hladinu triglyceridů) a nezahrnují jistě závažné parametry (věk, kouření, LDL-cholesterol). Význam těchto parametrů i možnosti jejich ovlivňování životostí, pohybem či léky bude určitě předmětem dalšího intenzivního výzkumu.

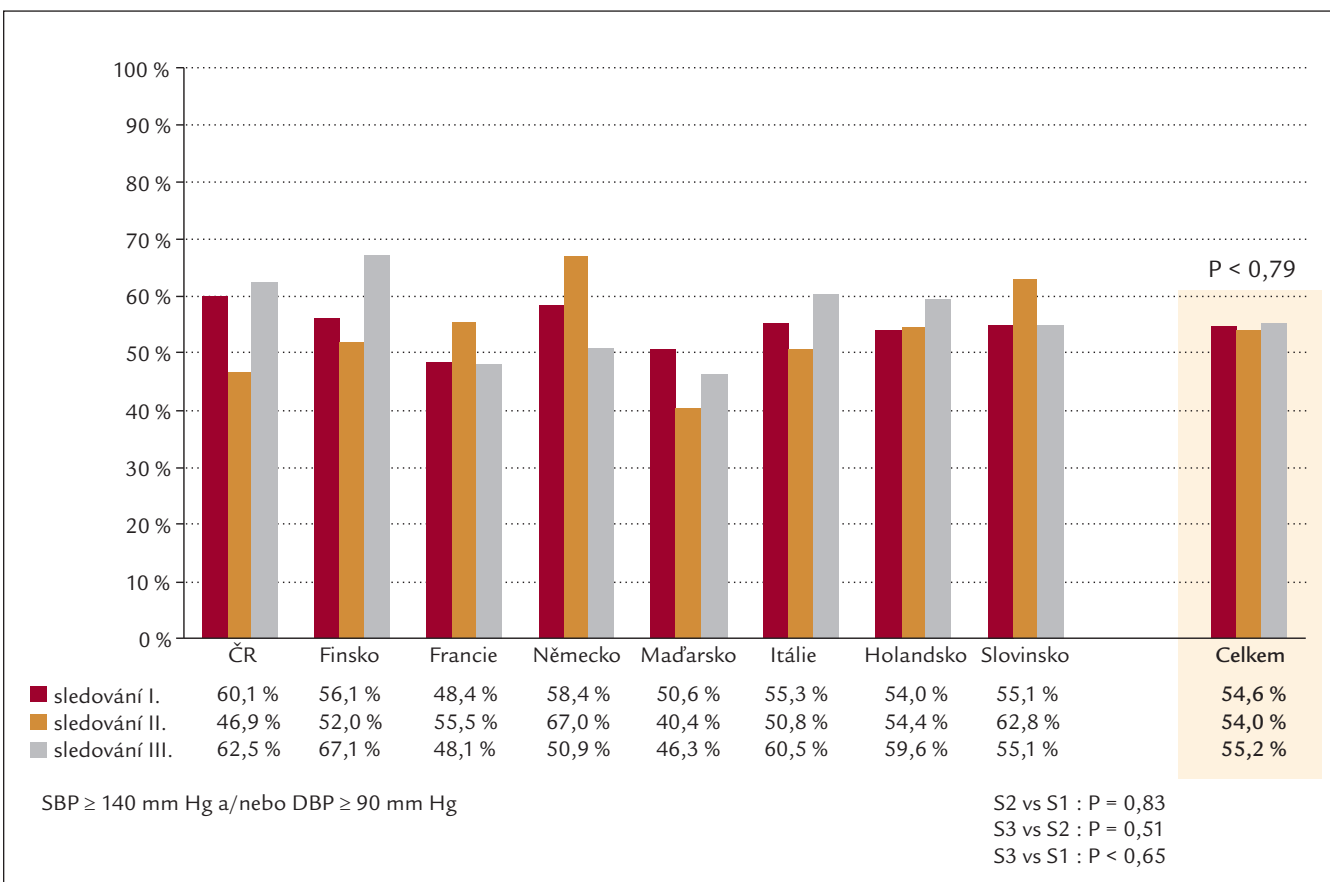
Diabetes mellitus

V první čtvrtině 20. století Banting a Best učinili průlom v léčbě diabetes mellitus (DM) 1. typu objevením inzulinu a jeho

Tab. 1. Definice metabolického syndromu.

	Světová zdravotnická organizace WHO 1998	Americký národní cholesterolový panel NCEP ATP III 2001	Mezinárodní diabetologická federace IDF 2005
povinná podmínka	cukrovka nebo tzv. porušená tolerance cukru	není	obvod pasu ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen
další podmínky	alespoň 2 z následujících 4	alespoň 3 z následujících 5	alespoň 2 z následujících 4
metabolizmus cukru	je povinné	$\geq 6,1$ mmol/l nalačno (cukrovka)	$\geq 5,6$ mmol/l
břišní (abdominální) obezita	poměr pas/boky $> 0,90$ u mužů a $> 0,85$ u žen nebo BMI > 30 kg/m ²	pas > 102 u mužů a > 88 u žen	je povinné
metabolizmus tuků	TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo HDL $< 0,9$ mmol/l u mužů a $1,0$ mmol/l u žen	TG $\geq 1,7$ mmol/l HDL $< 1,0$ mmol/l u mužů a $1,3$ mmol/l u žen	TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo léčba HDL $< 0,9$ mmol/l u mužů a $1,0$ mmol/l u žen
krevní tlak	$\geq 140/90$ mm Hg nebo léčba	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 130/85$ mm Hg
jiné podmínky	bílkovina v moči > 20 μ g/min	není	není

TG – triglyceridy, HDL – high density cholesterol

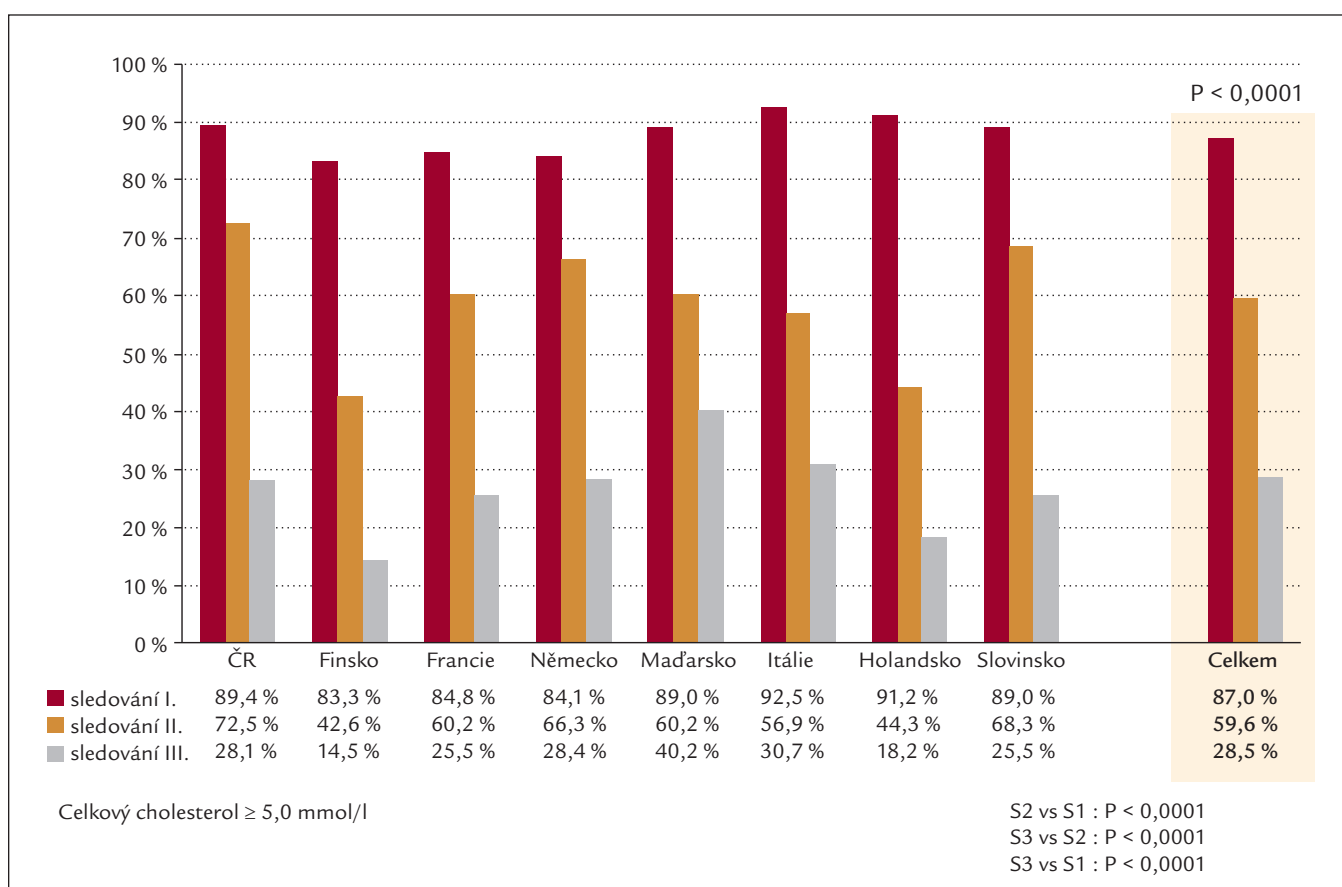


Graf 1. Výskyt zvýšeného krevního tlaku ve studiích EUROASPIRE 1–3.

zavedením do praxe. Délka života diabetiků 1. typu byla do roku 1922 kratší než 2–3 roky od vyslovení diagnózy [15]. Zavedení inzulínu prodloužilo život diabetiků 1. typu na desítky let, ale současně

také umožnilo rozvoj chronických komplikací. Inzulín se postupně začal zavádět i do léčby diabetiků 2. typu, kde doplňuje stále účinnější perorální antidiabetika, což opět znamená významné

prodloužení života s oddálením některých komplikací, ale současně s možností manifestace jiných. Pozdní komplikace diabetes mellitus jsou cévního charakteru (tab. 2) a mají za následek



Graf 2. Výskyt zvýšeného cholesterolu ve studiích EUROASPIRE 1–3.

zvýšenou morbiditu a mortalitu nemocných s DM ve srovnání s nediabetickou populací [12,13].

Diabetes mellitus zasahuje do metabolismu cukrů, tuků i proteinů. Protože metabolismus probíhá ve všech živých buňkách organismu, jsou jeho poruchou ovlivněny prakticky všechny orgány. Vzhledem k negativnímu vlivu diabetes mellitus na kardiovaskulární komplikace se upřela pozornost právě k těmto komplikacím a diabetes je dáván do těsné souvislosti s kardiovaskulárními chorobami [17–19]. Ve studii the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) vzestup HbA_{1c} o 1 % byl doprovázen zvýšeným výskytem infarktu myokardu o 14 %, rizikem CMP o 12 % a zvýšeným výskytem chronického srdečního selhání o 16 % [16,21].

Aterosklerotické poškození velkých cév u diabetiků není nedílnou součástí diabetického syndromu jako mikrovaskulární poškození, ale diabetes jednoznačně zvyšuje a urychluje rozvoj

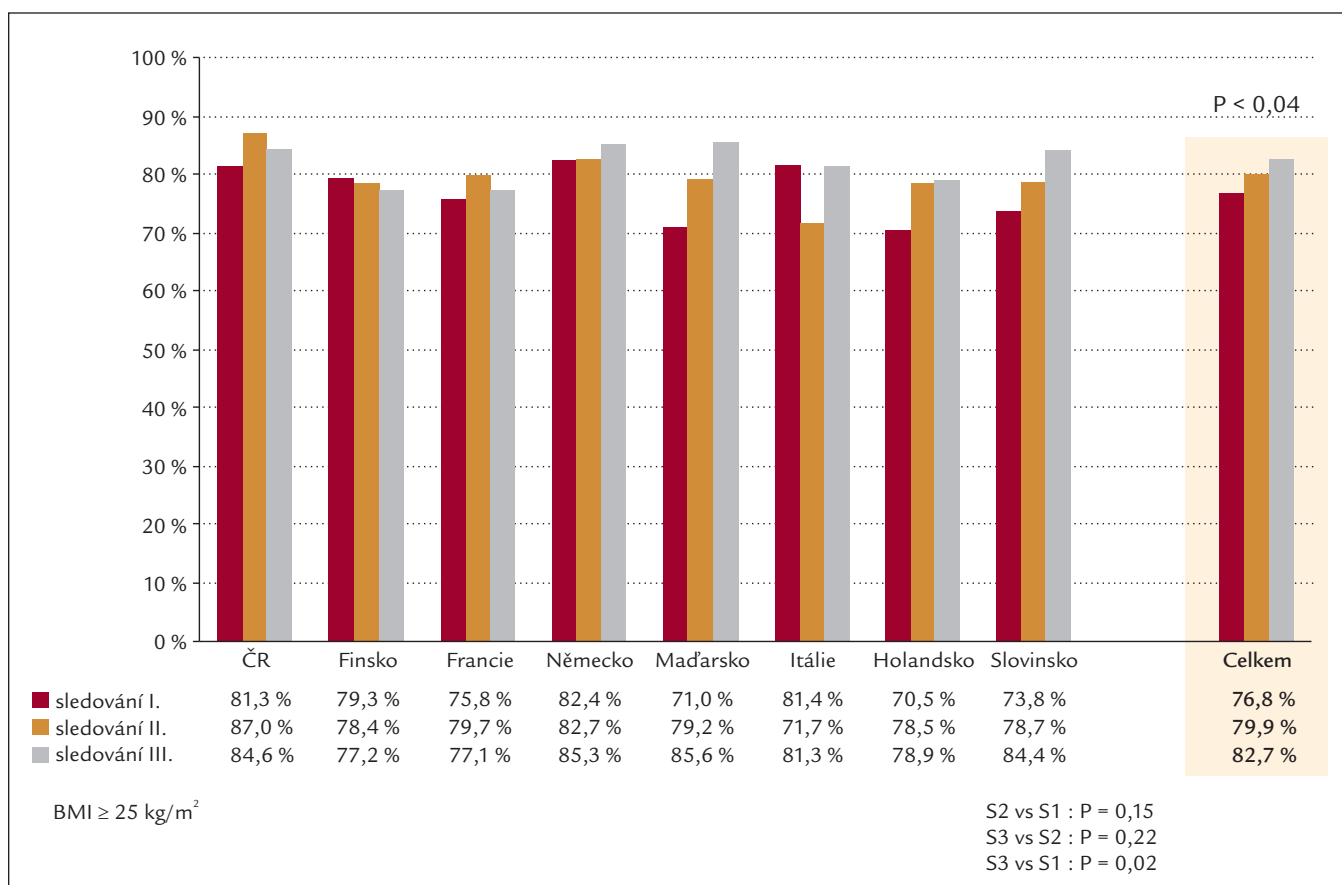
Tab. 2. Pozdní cévní komplikace diabetes mellitus.

komplikace mikroangiopatické	diabetická retinopatie diabetická glomerulopatie
komplikace makroangiopatické	ischemická choroba srdeční ischemické mozkové cévní příhody ischemická choroba dolních končetin

aterosklerózy a akceleruje rozvoj myokardiální dysfunkce [20]. Složení aterosklerotického plátu je stejné jak u diabetika, tak u nediabetika. Postižení diabetiků je ale rozsáhlejší, aterosklerotické změny postihují delší úseky tepen, jsou často difúzní a bývají lokalizovány i na drobných tepnách, které nejsou vhodné k provedení rekonstrukčních operací. Diabetici mají častěji při koronarografii prokázanou nemoc tří tepen. Aterosklerotické léze u diabetiků mají tendenci k ulceracím, trombóze a hemoragiím [2]. Koronarografické vyšetření diabetiků bylo i náplní práce Charvátka et al, kteří našli u diabetiků podstatně nižší ejekční frakci levé komory, signifikantně vyšší výskyt hemo-

dynamicky významných stenóz a nemoc 3 tepen [6]. Dvouletá mortalita činila u diabetiků 12 %, u nediabetiků 4 % ($p < 0,01$).

Ve Framinghamské studii měřené hodnoty glykemií ukazovaly nelineární závislost výskytu ICHS na glykemii, což je vysvětlitelné především kolísáním glykemie [8,9]. Rozvoj ICHS je však přímo úměrný hladině inzulínu, resp. C-peptidu. Hyperlipoproteinemie je přibližně u 50 % diabetiků a odráží kompenzaci diabetika. U diabetes mellitus 2. typu bývá především zvýšení triglyceridů, a tím i VLDL částic, zvýšený LDL- a nízký HDL-cholesterol. Hladina LDL kolísá podle kompenzace DM. Výskyt diabetes mellitus, hypertenze, hypercholesterolemie a obe-



Graf 3. Výskyt nadváhy ve studiích EUROASPIRE 1–3.

zity ve studiích EUROASPIRE ukazují grafy 1–5 (poznámka: hypertenze znamená krevní tlak $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ i přes léčbu, nejsou zahrnuti dobře kontrolovaní hypertonici) [3].

Diabetici mají vyšší výskyt latentních – asymptomatických forem ICHS, tzv. němého ischemie myokardu, a proto by se měla více indikovat neinvazivní, případně invazivní vyšetření.

Ischemická choroba srdeční představuje nejčastější příčinu chronického srdečního selhání, přičemž epidemiologické práce z posledních let ji označují za příčinu srdečního selhání v 50–80 %.

Hypertenze

U pacientů s vysokým krevním tlakem musíme vždy pátrat po poškození cílových orgánů (hypertrofie levé komory, mikroalbuminurie, angioskleróza/retinopatie na očním pozadí) a na ně navazující komplikace (komorová dysfunkce a manifestace ischemické choroby). Přes trvalý pokles celkové a kardiovaskulární úmrtnosti patříme

stále k zemím s vysokou kardiovaskulární mortalitou. Proto včasná prevence a léčba hypertenze a ischemické choroby srdeční může vést k dalšímu zlepšení současného stavu.

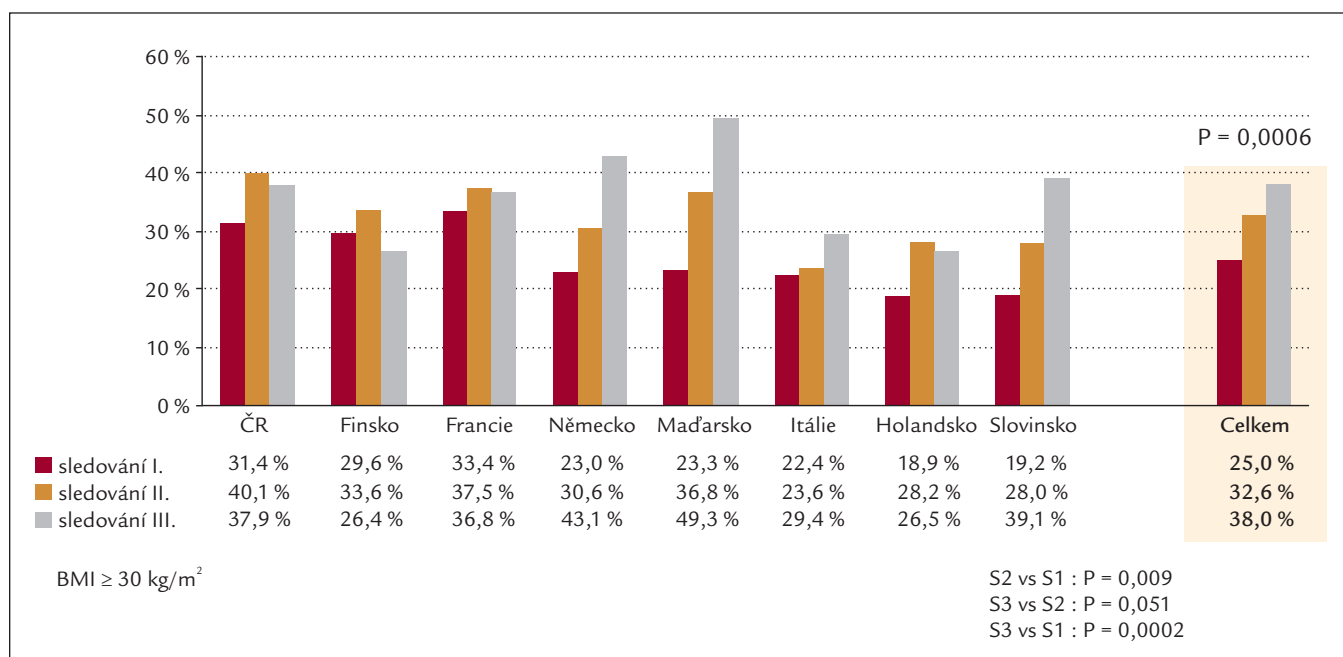
Krevní tlak je kolísající veličinou. Hranice mezi normálním a vysokým krevním tlakem je určena arbitrálně na základě kazuálních měření v populačních vzorcích. S narůstajícími daty a poznatky se hranice stále zpřísňují.

Nejvíce dat o riziku hypertenze lze odvodit z Framinghamské studie. Jedná se o výsledky u 5 143 hypertenzních jedinců s výchozím věkem 40–89 let a krevním tlakem (TK) vyšším než 140/90 mmHg, sledovaných až 20 let. Prevalence zvýšeného TK v celém vzorku byla 60 % a u skupiny nemocných s následným srdečním selháním 91 %. Zvýšení TK představovalo relativní riziko vzniku CHSS u mužů 2,07 a žen 3,35 (tj. zvýšilo riziko selhání 2–3,3krát). Srdeční infarkt měl ve framinghamské populaci nižší prevalenci, u mužů 10 % a u žen pouze 3 %. Zvýšil však relativní riziko selhání u hyperto-

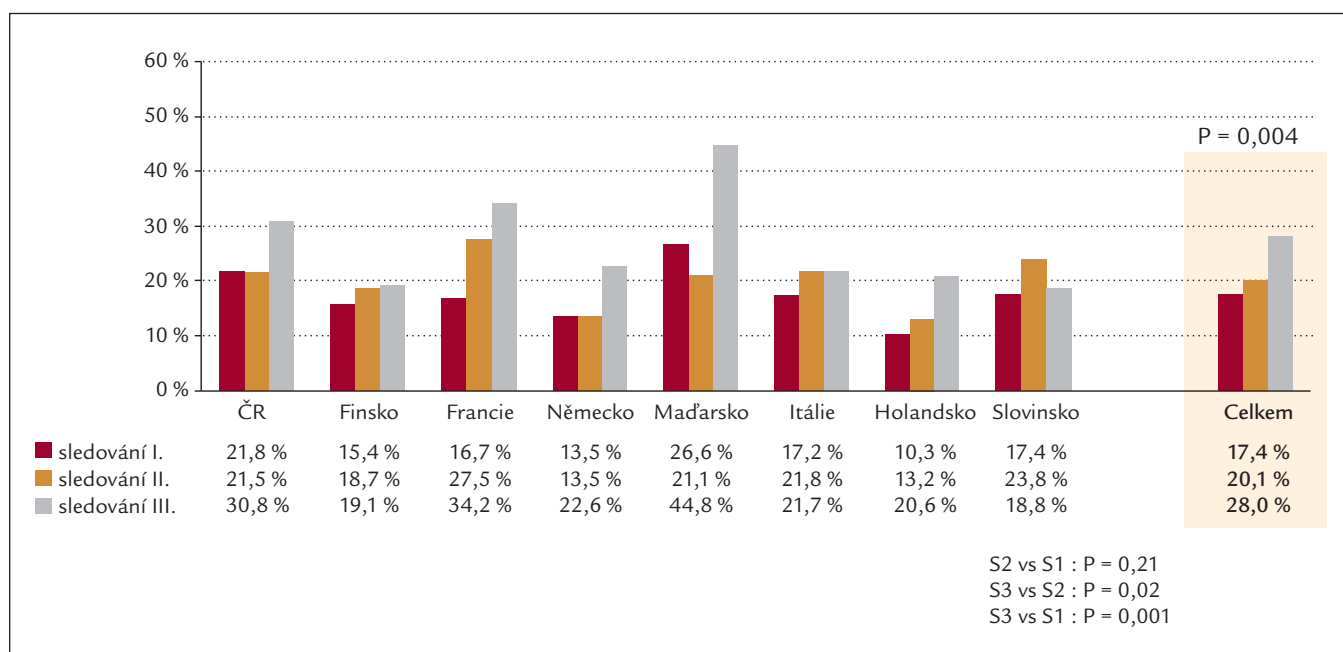
niků proti normotonicům 6krát, což je dvojnásobek relativního rizika proti samotné hypertenzi. Riziko CHSS se zvyšuje kontinuálně s tíží hypertenze. Průměrný TK předcházející hypertenznímu srdečnímu selhání byl 150/80 mmHg. Již mírné zvýšení TK představuje podstatné riziko. Systolické zvýšení má pak větší význam než diastolické zvýšení, proto je nutné léčit izolovanou systolickou hypertenzi. Systolická hypertenze je spojena s vysokým pulzovým tlakem, který je zásadním faktorem vedoucím ke komplikacím. Mírnou hypertenzí trpělo asi 20 %, ve zbytku se jednalo o vyšší stupně včetně systolické hypertenze. Infarkt myokardu a angina pectoris byly nalezeny v 30–50 %, samotná angina pectoris mezi 12 a 21 % a další stavy v 20–30 %. V posledním období se ukazuje, že nezávislým rizikovým faktorem je též zrychlená klidová srdeční frekvence.

Tepová frekvence

Už Levy v 50. letech minulého století prokázal, že hypertonici mají v průměru



Graf 4. Výskyt obezity ve studiích EUROASPIRE 1–3.



Graf 5. Výskyt diabetes mellitus ve studiích EUROASPIRE 1–3.

vyšší srdeční frekvenci než normotonici. Trvalá klidová frekvence nad 70/min se stává již rizikovou. Příčinou je porucha autonomní nervové regulace v důsledku chronického stresu nebo zvýšeného kalorického příjmu (přejídání, tělesná inaktivita, alkohol). Rychlejší srdeční frekvence již koreluje s výskytem „vyšších normálních“ hodnot krevního tlaku a s mírnou hypertenzí, metabolickým syndromem a také s progresí do ICHS a CHSS a vyšší celkovou mortalitou.

Tepová frekvence předpovídá mortalitu u zdravých lidí, u hypertoniků, pacientů po infarktu myokardu, se srdečním selháním, s metabolickým syndromem i starších osob [5,14]. Klidová tachykardie přispívá ke snížení délky života. Zda se jedná pouze o odraz aktivity sympatiku nebo jiné patofyziologické mechanismy, není zcela jasné. Proto se zdá být rozumné snížit tepovou frekvenci, a tím i nároky myokardu na kyslík. Přitom ale zvýšená klidová frek-

vence dosud není považována za významný rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Je to tomu tak proto, že chybí prospektivní studie prokazující, že snížení tepové frekvence snižuje i kardiovaskulární a celkovou mortalitu. Obdobně není známo, jaká tepová frekvence je pro člověka optimální, resp. fyziologická. Ve zvěřecí říši existuje lineární vztah mezi tepovou frekvencí a délkou života, člověk je však výjimkou a žije mnohem déle, než by vy-

povídala jeho tepová frekvence. Obdobně ženy mají vyšší tepovou frekvenci než muži, přesto žijí déle.

Obezita

Zvyšování výskytu obezity v rozvinutých zemích je všeobecně známo. Narůstá nejen výskyt obezity dospělých, ale významně stoupá i obezita u dětí. V roce 2002 Světová zdravotnická organizace (WHO) označila obezitu jako 6. nejdůležitější riziko ohrožující lidské zdraví a American Heart Association (AHA) v roce 2008 zařadila dětskou obezitu mezi 10 nejvýznamnějších oblastí kardiologie.

Průměrný nárůst tělesné hmotnosti obyvatel USA za posledních 10 let je 12 kg a na sevoroamerickém kontinentě je 33 % obyvatel starších 18 let obézních. V Evropě se udává výskyt obezity 10–25 %, Česká republika patří k zemím s nejvyšším výskytem obezity v Evropě, průměrně 20–25 %. Není již významnější rozdíl mezi výskytem obezity u mužů a žen.

Na vzniku obezity se podílí genetická predispozice (asi 50 %) a životní styl. Genetická predispozice zahrnuje pocit hladu, výběr potravin, regulaci příjmu potravin, regulaci energetického výdeje a další. Na vzniku obezity se podílejí psychologické faktory, ale i konkrétní sociálně kulturní a ekonomická situace.

Ve vyspělých zemích jsou obézní především chudší lidé se základním vzděláním (protože jídlo je radost a potěšení a oni na to mají), zatímco bohatí a s vyšším vzděláním jsou hubení (protože je to moderní a zdravé). V rozvojových zemích jsou naopak hubení ti chudí (protože nemají na jídlo – polovina Afriky trpí hladem) a bohatí jsou obézní, protože obezita je ukázkou jejich bohatství.

V roce 2009 poprvé v lidské historii počet tloušťků předčí počet hladovějících. Nejvíce se na tom podílejí země severní Ameriky a Evropy. Na celém světě trpí obezitou asi 300 milionů obyvatel a nadváhou 1 miliarda.

Registr CRUSADE umožnil posoudit vztah body mass indexu (BMI) a věku

u nemocných s non-ST elevací infarktu myokardu [10,11]. Ukázala, že BMI je nevhodný parametr pro posuzování kardiovaskulárního rizika u nemocných s infarktem myokardu, mnohem lépe koreloval obvod pasu a obvod boků. Pacienti s prvním infarktem myokardu s BMI > 40 kg/m² (extrémní obezita) byli o 12,9 let mladší než pacienti s podváhou (< 18 kg/m²) a o 12,5 let mladší než nemocní s normální hmotností (18,6–25,0 kg/m²). Mortalita nemocných s BMI 18,9–35,0 kg/m² se prakticky neliší, riziková je kachexie < 18,5 kg/m² a významná nadváha (muži > 35 kg/m² a ženy > 33 kg/m²).

Práce byla podpořena VVZ MŠMT 0021 622 402.

Literatura

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469–480.
2. Berková M. Sledování diastolického plnění levé komory srdeční u diabetiků 1. typu a srovnání diastolických ukazatelů s ukazateli kardiální autonomní neuropatie. Kandidátská disertační práce. Olomouc 2003: 108.
3. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
5. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–1154.
6. Charvát J, Hlaváček K, Vaněček T et al. Výsledky koronarografických nálezů a prognóza nemocných s diabetes mellitus a ischemickou chorobou srdeční. *Cor vasa* 2001; 43: 483–487.
7. Chlumský J. Vliv kompenzace diabetu na diastolické plnění levé komory. *Vnitř Lék* 1994; 40: 93–95.
8. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure:

The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29–34.

9. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–126.

10. Maarten L, Simoons MD, Bonneux L. Obesity, cardiology and beyond. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 986–987.

11. Madala MC, Franklin BA, Chen AY et al. Obesity and age of first non ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 979–985.

12. Niles NW, McGrath PD, Malenka D et al. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularisation. Results from a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1008–1015.

13. Norhammar A, Malmberg K. Heart failure and glucose abnormalities: an increasing combination with poor functional capacity and outcome. *Eur Heart J* 2000; 21: 1293–1294.

14. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl 1): S19–S27.

15. Perušičová J. Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie. Praha: Galén 2003.

16. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–412.

17. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368–1375.

18. Swan JW, Walton C, Godsland I et al. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1528–1532.

19. Špinar J, Vítovc J. Přehled nejvýznamnějších studií u hypertenze a diabetes mellitus. *Vnitř Lék* 1999; 45: 677–679.

20. Špinarová L, Toman J, Meluzín J et al. Diabetes mellitus u chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2003; 45: 96.

21. The UKPDS investigators: UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–865.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 23. 3. 2009