

Metabolický syndróm a prediabetické stavy

P. Galajda¹, Michal Mokáň², Marián Mokáň¹

¹ I. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UN Martin, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

² Jesseniova lekárska fakulta UN Martin, Slovenská republika, dekan prof. MUDr. Ján Danko, CSc.

Súhrn: Metabolický syndróm sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou, ako je hraničná glykémia nalačno, porušená glukózová tolerancia a/alebo hranične zvýšený glykovaný HbA_{1c}, centrálnej obezity, aterogénnej dyslipidémie spojennej so zvýšením hladiny triacylglycerolov a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou, artériovej hypertenzie a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca a diabetes mellitus 2. typu. Prediabetické stavy sa diagnostikujú podľa hladiny glykémie nalačno, 2 hod glykémie pri orálnom glukózo-tolerančnom teste a hladiny HbA_{1c}, ktorého význam v diagnostike je predmetom diskusií. V prevencii vzniku DM2 má význam hlavne fyzická aktivita v rozsahu 30 min denne. V prípade farmakologickej liečby sa dokázala účinnosť podávania metformínu, ktorý by mohol byť podávaný pri stavoch s vysokým rizikom konverzie na DM2 a niektorých antihypertenzív, najmä sartanov. V prípade liečby aterogénnej dyslipidémie statínmi sa mierne zvyšuje riziko vzniku DM2 pri prediabetických stavoch, ale kardiovaskulárny benefit z liečby niekoľkonásobne prevažuje nad týmto rizikom.

Kľúčové slová: metabolický syndróm – prediabetické stavy – diabetes mellitus 2. typu – glykovaný hemoglobín – metformín – sartany – statíny

Metabolic syndrome and prediabetic states

Summary: Metabolic syndrome is defined as cluster of independent risk factors of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus including prediabetic glucose metabolism disorders associated with insulin resistance as impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and/or borderline increasing of glycosylated haemoglobin; central obesity, atherogenic dyslipidaemia with increasing of triglyceride levels and decreasing of high density lipoprotein levels and hypertension. In diagnosis of prediabetic states there are used fasting glycaemia, 2 hours glycaemia during oral glucose tolerant test and HbA_{1c} level, which importance in diagnostic is discussed. In DM2 prevention there is important mainly physical activity at least 30 min daily. In the case of pharmacotherapy there was confirmed efficiency of metformin, which could be used in states with high risk of DM2 conversion and some antihypertensive drugs, mainly sartans. In the case of treatment of dyslipidaemia by statins there is moderate increased risk of DM2 in prediabetic states, but cardiovascular benefit from treatment some times exceeds this risk.

Key words: metabolic syndrome – prediabetic states – type 2 diabetes mellitus – glycosylated haemoglobin – metformin – sartans – statins

Úvod

Metabolický syndróm (MS) sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt prediabetických porúch metabolizmu cukrov súvisiacich s inzulínovou rezistenciou (IR), ako je hraničná glykémia nalačno (IFG), porušená glukózová tolerancia (IGT) a/alebo hranične zvýšený glykovaný HbA_{1c}, centrálnej obezity, aterogénnej dyslipidémie spojenej so zvýšením hladiny triacylglycerolov (TAG) a znížením lipoproteínov s vyššou denzitou (HDL), artériovej hypertenzie (AH) a ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku ischemickej choroby srdca (ICHS) a diabetes mellitus 2. typu (DM2). V oblasti diagnostických kritérií MS sa v súčasnosti veľká pozornosť venuje prediabetickým stavom a stanoveniu rizika ich konverzie na DM2 [1,2].

Prediabetické stavy, nazývané podľa oficiálnych odporúčaní ako kategórie zvýšeného rizika diabetes mellitus 2. typu, zahŕňajú hraničnú glykémiu nalačno (impaired fasting glucose – IFG) a porušenú glukózovú toleranciu (impaired glucose tolerance – IGT). Americká diabetologická asociácia (ADA) v januári roku 2010 odporučila vyšetrovanie glykovaného HbA_{1c} v diagnostike DM a definovala novú kategóriu zvýšeného rizika DM2 s hranične zvýšeným HbA_{1c} [3], avšak o význame glykovaného HbA_{1c} v diagnostike prediabetických stavov a DM2 sa stále diskutuje. Takisto sa hľadajú optimálne liečebno-preventívne postupy, ktoré by znížili konverziu prediabetických stavov na DM2. Práve týmto problémom je venovaný prehľadový článok.

Diagnostika metabolického syndrómu a prediabetických stavov

Metabolický syndróm

Do súčasnosti bolo navrhnutých niekoľko odporúčaní diagnostických kritérií MS, vrátane návrhu Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) z roku 1998 a modifikovaného v roku 1999 [4], kritérií NCEP – ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III) z roku 2001 [5], kritérií ACE/AACE (American College of Endocrinology/American Association of Clinical Endocrinologists) [6] až po najviac používané kritériá Americkej kardiologickej asociácie (AHA/NHLBI), známe ako revidované NCEP – ATP III kritériá z roku 2004 [7] a Medzinárodnej diabetologickej fe-

Tab. 1. Diagnostické kritériá metabolického syndrómu podľa konsenzu AHA/NHLBI a IDF.**Pozitívita 3 z 5 kritérií:**

1. abdominálna obezita: obvod pásu > 102 cm u mužov, > 88 cm u žien pre vysoké riziko a > 94 cm u mužov, > 80 cm u žien pre stále vyššie riziko
2. hraničná glykémia nalačno (5,6–6,9 mmol/l) a/alebo porušená glukózová tolerancia (2 hod glykémia 7,8–11,1 mmol/l) alebo DM2
3. hypertriacylglycerolémia > 1,7 mmol/l
4. znížené hodnoty HDL-cholesterolu: < 1,0 mmol/l u mužov, < 1,3 mmol/l u žien
5. zvýšené hodnoty TK: > 130/85 mm Hg

derácie (IDF) z roku 2005 [8]. V roku 2009 došlo k pokusu o ich zjednotenie v podobe konsenzu AHA a IDF [9]. Počet hodnotených klinických rizikových faktorov sa ustálil na 5, zahŕňajúcich prediabetické stavy spojené s IR, obezitu centrálného typu, dva komponenty aterogénnej dyslipidémie (hypertriacylglycerolémia, nízky HDL-cholesterol) a zvýšené hodnoty tlaku krvi. Pri diagnostike MS sa v zásade vychádza z pozitivity aspoň 3 nasledujúcich kritérií:

a) **Prediabetické poruchy metabolizmu glukózy** súvisiace s IR, t.j. prítomnosť IFG s dolnou hraničnou hodnotou glykémie 5,6 mmol/l podľa konsenzu IDF a AHA/NHLBI (pôvodne 6,1 mmol/l podľa ATPIII panelu) a/alebo prítomnosť IGT s klasickým kritériom glykémie 7,8–11,1 mmol/l po 2 hod oGTT a/alebo prítomnosť DM2. V diagnostike sa odporúča vyšetovať oGTT, pretože jeho nezaradenie do kritérií (ATPIII) významne znižuje predikciu rozvoja DM2, kým vyšetrenie hladín inzulínu a parametrov IR nie je pre bežnú prax nevyhnutné. ADA v roku 2010 zaviedla vyšetrovanie glykovaného HbA_{1c} v diagnostike diabetes mellitus s hranicou nad 6,5% podľa DCCT a definovala novú kategóriu prediabetických stavov s hranične zvýšeným HbA_{1c} v rozmedzí 5,7–6,4% [3].

b) **Centrálna obezita**, definovaná obvodom pásu viac ako 102 cm pre mužov a 88 cm pre ženy (podľa ATPIII). IDF kritériá odporúčajú rozdielne hraničné hodnoty obvodu pásu pre jednotlivé svetové populácie s návrhom 94 cm u mužov a 80 cm u žien pre eu-

rópsku populáciu – ako základné vyžadované kritérium. Viaceré klinické štúdie poukazujú pri použití IDF kritérií na nárast prevalencie MS bez zlepšenia predikcie rizika jeho kardiovaskulárnych (KV) komplikácií, preto sa u európskej populácie skôr preferuje návrh AHA/NHLBI používať pôvodné ATPIII kritériá pre obvod pásu. IDF kritériá so základným kritériom centrálnej obezity však dobre predikujú KV riziko u ázijskej populácie. Podľa konsenzu z roku 2009 sa upustilo sa od zaradenia centrálnej obezity ako základného faktora, ktorý by mal byť prítomný u všetkých pacientov s MS (podľa návrhu IDF). V prípade obvodu pásu sa odporúčilo vytváranie populačných a národných hraničných hodnôt. Pre európsku populáciu sa z hľadiska KV a metabolického rizika uvádzajú hodnoty obvodu pásu s vysokým rizikom (viac ako 102 cm u mužov a 88 cm u žien) a stále vyšším rizikom (viac ako 94 cm u mužov a 80 cm u žien) [9].

c) **Dyslipidémia so zvýšenou hodnotou TAG** > 1,7 mmol/l, pričom pozitívita tohto samostatného kritéria spolu so zvýšeným obvodom pásu by mala mať v rámci MS najväčší prediktívny význam pre rozvoj ICHS (konceptia hypertriacylglycerolemického pásu) najmä u európskej populácie.

d) **Zníženie HDL-cholesterolu** pod 1,0 mmol/l u mužov a 1,3 mmol/l u žien, ktoré sa v rámci dyslipidémie súvisiacej s IR pokladá za samostatné kritérium MS, na rozdiel od pôvodnej klasifikácie SZO, ktorá navyše používala aj iné hraničné hodnoty (0,9 mmol/l u mužov a 1,0 mmol/l u žien).

e) **Zvýšené hodnoty tlaku krvi** nad 130/85 mm Hg podľa novších odporúčaní. Hraničné hodnoty 160/90 mm Hg, ktoré navrhla SZO, sa už dnes nepovažujú za dostatočné.

V súčasnosti sú najviac odporúčané kritériá konsenzu návrhov ATPIII (AHA/NHLBI) a IDF, ktoré uvádza tab. 1.

Prediabetické stavy

Prediabetické stavy, nazývané podľa oficiálnych odporúčaní ako kategórie zvýšeného rizika DM2, zahŕňajú hraničnú glykémiu nalačno (impaired fasting glucose – IFG), porušenú glukózovú toleranciu (impaired glucose tolerance – IGT) a nedávno navrhnutý nový prediabetický stav – hranične zvýšený glykovaný HbA_{1c}.

Hraničná glykémia nalačno (IFG)

Izolovaná IFG je definovaná podľa ADA kritérií ako glykémia nalačno v rozmedzí 5,6–6,9 mmol/l (pôvodne 6,1–6,9 mmol/l podľa SZO) s normálnou glykémiou po 2 hod oGTT [3]. Charakterizovaná je inzulínovou rezistenciou v oblasti pečene a stacionárnou dysfunkciou B buniek pankreasu dôsledkom zníženia ich masy, prejavujúcou sa poruchou včasnej fázy sekrécie inzulínu. Vyskytuje sa hlavne u európskych mužov a na jej výskyt má významný vplyv genetická predispozícia (vrátane polymorfizmu predispozičného génu TCF7L2). Spája sa so zvýšeným KV rizikom, hoci menším ako v prípade porušenej glukózovej tolerancie, a zároveň je faktorom zvýšenej mortality v populácií. Súčasné štúdie poukazujú na to, že existuje o 50 % zvýšené riziko progresie IFG do DM2 v priebehu 10 rokov [10].

Porušená glukózová tolerancia (IGT)

Izolovaná IGT je definovaná 2 hod glykémiou po oGTT v rozmedzí 7,8–11,1 mmol/l, pričom glykémia nalačno je normálna. Charakterizovaná je periférnou inzulínovou rezistenciou

v oblasti kostrového svalstva a progresívnou redukciovou masou B buniek, prejavujúcou sa defektom včasnej aj neskorej fázy sekrécie inzulínu. V etiológii dominujú získané rizikové faktory, ako znížená fyzická aktivita a nezdravá diéta, ktoré sú spoločné pre obezitu. Pri obidvoch prediabetických stavov sa vyskytujú aj poruchy inkretínovej osi (znížená sekrécia inzulínotropných hormónov, ako peptidu podobného glukagónu – GLP-1 a zvýšená sekrécia glukagónu). IGT je asociovaná so zvýšeným KV rizikom, ktoré je najvyššie pri kombinovanej poruche IGT s IFG. IGT môže predchádzať mnoho rokov vzniku DM2 a tak isto ako v prípade IFG aj IGT sa podieľa na zvýšenej mortalite populácie [10].

Hranične zvýšený HbA_{1c} ako nový prediabetický stav

ADA v roku 2010 zaviedla vyšetrenie glykovaného HbA_{1c} v diagnostike DM s hranicou nad 6,5 % podľa DCCT a definovala novú kategóriu prediabetu s hranične zvýšeným HbA_{1c} v rozmedzí 5,7–6,4 % [3]. Jeden z hlavných argumentov na zavedenie HbA_{1c} do diagnostiky bola variabilita hladín glykémii. Dôsledkom rôznych vplyvov hodnoty glykémii oscilujú a nie sú každý deň rovnaké aj za porovnateľných podmienok. Intraindividuálna variabilita hladín glykémii sa odhaduje do 5 %. Okrem toho preanalytická a analytická chyba vyšetrenia môže zapríčiniť posun výsledku v mmol/l o niekoľko desiatín, a tým napr. diagnóza DM v rozmedzí tesne nad 7 mmol/l nemusí byť opakovaným vyšetrením potvrdená [3,11].

Stanovenie HbA_{1c} v rámci diagnostiky má v porovnaní s glykémiou výhodu väčšej preanalytickej stability a menšej každodennej variability, napr. dôsledkom stresových situácií. Jeho hladiny sa postprandiálne nemenia, preto sa môže vyšetrovať kedykoľvek v priebehu dňa, pričom vyšetrovaný nemusí byť nalačno. Hladiny HbA_{1c} úzko korelujú s hodnotami priemernej glykémie, hoci existuje v tomto prí-

pade interindividuálna variabilita dôsledkom rôzneho stupňa odbúravania glykovaného hemoglobínu enzymatickou deglykozyláciou. Pri monitorovaní jeho hladín hrá aj úlohu, či v sledovanom 2-mesačnom období boli vyššie hyperglykémie na začiatku 6–7 týždňov alebo na konci obdobia 1–2 týždne pred stanovením, keď majú väčší vplyv na zvýšenie hodnôt HbA_{1c} [11].

Nevýhodou stanovenia HbA_{1c} je až 15-násobne vyššia cena, limitovaná dostupnosť vyšetrenia, hlavne v rozvojových krajinách, a nedostatočná korelácia s glykémiou pri určitých stavoch spojených s kratším prežívaním erytrocytov, zahŕňajúcich hemoglobiнопатie, stavy so zvýšeným obratom erytrocytov, napr. pri hemolytických anémiách alebo gravidite a nedostatok železa v organizme. Interpretáciu výsledkov sťažuje aj liečba železom, erytropoetínom a transfúziami erymasy. V týchto prípadoch sa diagnóza DM stanovuje výhradne podľa glykemických kritérií [3].

Hranične zvýšený HbA_{1c} v rozsahu 5,7–6,4 % je novou kategóriou prediabetických stavov. Fenotypovo odráža chronický vplyv bazálnej a postprandiálnej hyperglykémie, pravdepodobne dôsledkom oboch vyššie uvedených etiopatogenetických možností, t.j. IFG a IGT. So zvyšovaním hladiny HbA_{1c} sa kontinuálne zvyšuje riziko KV ochorenia, ako aj riziko vzniku DM2. V priebehu 5 rokov pri hladinách 5,5–6,0 % dochádza k rozvoju DM2 u 9–25 % prípadov, pri hladinách 6,0–6,5 % až u 25–50 % prípadov a riziko sa zvyšuje až 20-násobne v porovnaní s HbA_{1c} pod 5 % podľa DCCT [12].

O význame zavedenia tejto novej kategórie prediabetických stavov sa v súčasnosti diskutuje s kontroverznými názormi. Senzitivita vyšetrenia HbA_{1c} pri diagnostike DM2, ako aj prediabetických stavov u európskej populácie je nižšia v porovnaní s glykémiou nalačno a 2-hod glykémiou po oGTT. Napr. hladinou HbA_{1c} nad 6,5 % sa zachytí o tretinu menej prípadov DM v porovnaní s glykémiou nalačno nad 7,0 mmol/l

[13,14] a potvrdí sa iba 30–40 % izolovanej IGT pri použití HbA_{1c} v rozmedzí 5,6–6,9 mmol/l [15]. Pri použití HbA_{1c} v porovnaní s oGTT sa diagnostikovalo menej prípadov DM (38 % vs 42 %) a prediabetického stavu (11 % vs 15 %) [16].

Na druhej strane niektoré štúdie u stredomorskej európskej populácie potvrdili skôr vyššie zachytenie rizikovej populácie pri použití HbA_{1c} v porovnaní s glykemickými parametrami. V španielskej štúdii u 2 144 nediabetických dospelých subjektov použitie HbA_{1c} detegovalo v porovnaní s glykémiou nalačno viac prípadov dysglykémie (32 % vs 14,8 %) a DM2 (3 % vs 1,7 %) [17]. V populačnej talianskej štúdii u 774 nediabetických subjektov bola 90,9 % zhoda v diagnostike MS a IR, hodnotenej počas oGTT, pri použití HbA_{1c} a glykémie nalačno. Avšak použitie HbA_{1c} v porovnaní s glykémiou nalačno zachytilo viac subjektov, spĺňajúcich kritériá MS (42,1 % vs 39,7 %) [18]. Aj u gréckych pacientov s MS sa diagnostikovalo štatisticky významne viac prípadov DM2 za použitia HbA_{1c} ako glykémiou nalačno (54,9 % vs 38,7 %) [19].

Existujú aj rozdiely v interpretácii výsledkov v závislosti od svetových populácií. Viaceré štúdie poukázali, že hladiny HbA_{1c} sú vyššie u afroamerickej, hispánskej, indiánskej a ázijsko-americkéj populácie v porovnaní s európskou bielou populáciou aj po adjustácii výsledkov na faktory ovplyvňujúce hladiny glykémie. Teda nie sú dôsledkom horšej glykemickkej kontroly u týchto populácií a etnických minoritných skupín v USA, ale skôr vyplývajú z rozdielnej glykácie hemoglobínu alebo rozdielov v prežívaní erytrocytov [20,21]. Hladiny HbA_{1c} sú v porovnaní s európskou populáciou vyššie u afroamerickej populácie pri porovnateľných glykemických parametroch a lepšie diagnostikujú dysglykémiu ako glykémia nalačno. Falošne pozitívne výsledky sú častejšie u africkéj populácie, kým v prípade európskej bielej populácie sú častejšie falošne negatívne

výsledky [22,23]. Vyšetrenie HbA_{1c} má v porovnaní s glykemickými parametrami vyššiu senzitivitu a predikciu DM aj u indickej populácie [24]. Dobrú koreláciu HbA_{1c} s glykémiou nalačno pri diagnostike DM a predikcii vzniku DM pri prediabetických stavoch potvrdili aj viaceré štúdie u ázijskej populácie v Japonsku, Číne a Južnej Kórei [25–28].

Niektoré štúdie poukazujú, že pomocou HbA_{1c} môžeme na rozdiel od glykémie nalačno detegovať čiastočne odlišnú poruchu metabolizmu glukózy. U subjektov s MS glykémia nalačno lepšie korelovala s kardiometabolickými abnormalitami (systolický tlak krvi, parametre IR), kým HbA_{1c} s ostatnými parametrami MS (viscerálna obezita, aterogénna dyslipidémia, parametre subklinického zápalu) [18]. U subjektov s hranične zvýšeným HbA_{1c} boli potvrdené aj zvýšené hladiny inhibítora plazmínogénového aktivátora PAI-1 [29]. Na bližšiu charakterizáciu tohto nového prediabetického stavu sú však potrebné ďalšie štúdie.

Vzhľadom na heterogenitu chorých s DM a prediabetickými stavmi a senzitivitu jednotlivých vyšetrovacích metód ide v prípade glykémie nalačno, 2-hod glykémie po oGTT a HbA_{1c} skôr o vzájomne sa doplnujúce možnosti diagnostických vyšetrení. Treba ešte preveriť citlivosť kombinácie glykémie nalačno s HbA_{1c} pri detekcii prediabetických stavov ako potenciálnu možnosť náhrady oGTT [12].

Liečba prediabetických stavov a prevencia diabetes mellitus

Cieľom liečby prediabetických stavov je zabrániť konverzii prediabetických stavov na DM2. Dôležité je z tohto hľadiska nielen ovplyvnenie porúch metabolizmu glukózy, ale podobne ako v prevencii KV ochorení aj komplexné ovplyvnenie ďalších komponentov MS. Aj v prípade obezity, aterogénnej dyslipidémie a arteriovej hypertenzie by sme mali preferovať liečebné postupy, ktoré priaznivo pôsobia aj na prediabetické stavy a prinajmenšom nedochádza k zhoršovaniu glukózových parametrov [12,30].

Primárnym a najdôležitejším postupom je nefarmakologický prístup zameraný na zníženie telesnej hmotnosti redukciou energetického príjmu a pravidelnou fyzickou aktivitou, čo sa potvrdilo viacerými preventívnymi štúdiami, ako DPP (Diabetes Prevention Programme) alebo FDPS (Finnish Diabetes Prevention Study). Odporúča sa pravidelná vytrvalostná fyzická aktivita na úrovni strednej námahy (napr. rýchlejšia chôdza) prinajmenšom 150 min týždenne (optimálne 30 min denne). Rýchla a radikálna redukcia telesnej hmotnosti nie je vhodná a preferuje sa stratégia mierneho úbytku hmotnosti o 5–10 % v priebehu 6 mesiacov. Preventívne na rozvoj DM2 vplýva aj diéta spojená s redukciou energetického príjmu a príjmom živočíšnych tukov. Dokázaný bol aj priaznivý vplyv príjmu vláknin v potrave v množstve 14 g/1 000 kcal a požívanie celozrnných potravín [12,31].

Farmakologická liečba je indikovaná na ovplyvnenie nasledujúcich komponentov MS:

a) **Inzulínová rezistencia a poruchy metabolizmu cukrov.** Priaznivé ovplyvnenie IR u chorých s IGT pôsobí protektívne na konverziu prediabetických stavov na DM2 a znižuje riziko KV komplikácií. Preventívny účinok bol v tomto zmysle overený u dostupných inzulinosenzitívov. Preventívne u chorých s IGT pôsobí **metformín**, ktorý v dávke 850 mg/deň znižuje rozvoj DM2 o 30 %, jeho účinok však nie je vyšší v porovnaní s režimovými opatreniami. Priaznivo pôsobí hlavne u obéznych jedincov s BMI nad 35 kg/m² a hyperglykémiou nalačno; účinnejší je v mladších vekových skupinách do 45 rokov. Znižuje aj riziko KV komplikácií, ako potvrdila štúdia UKPDS. Metformín je v súčasnosti jediný anti-diabetický liek, ktorý možno podávať na základe odporúčaní expertov Americkej diabetologickej spoločnosti pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom rozvoja DM2 (HbA_{1c} nad 6 %, obezita s BMI nad 35 kg/m², aterogénna dyslipidémia, arteriálna hyper-

tenzia, vek do 60 rokov, prítomný diabetes u prvostupňových príbuzných), ale táto indikácia nie je zatiaľ u nás schválená [12,31,32].

Prevencia konverzie prediabetických stavov na DM2 sa potvrdila aj pri **gli-tazónoch (tiazolidíndiónov)**, aktivátorov receptorov typu PPAR γ . Protektívny účinok v rozvoji DM2 sa predpokladal na základe priaznivého účinku troglitazónu v malej štúdii TRIPOD (Troglitazone in Prevention of Diabetes), potvrdil sa pre rosiglitazón v štúdii DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) a pre pioglitazón v ACT-NOW (Actos now for Prevention of Diabetes). Priaznivý KV účinok pioglitazónu bol overený v štúdii PROACTIVE (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events). Podávanie gli-tazónov pri prediabetických stavoch sa však neodporúča pre nedostatok replikačných štúdií, vyššiu cenu alebo možné nežiaduce účinky. V súčasnosti je na trhu dostupný iba pioglitazón, troglitazón bol stiahnutý pre hepatotoxicitu a rosiglitazón pre možné KV riziko [12,33–35].

Ako dokázala štúdia STOP-NIDDM, preventívny účinok na vznik DM2 má aj podávanie **akarbózy**, inhibítora črevnej α -glukozidázy, čím sa znižuje vstrebávanie sacharidov a znižuje postprandiálny vzostup glykémie. V oficiálnych štandardoch sa zatiaľ s používaním akarbózy v prevencii DM2 neuvažuje, zrejme aj dôsledkom častých nežiaducich účinkov v zmysle sociálne neúnosnej flatulencie [12,36].

b) **Obezita.** Redukcia telesnej hmotnosti režimovými opatreniami sa spája u chorých s IGT so znížením rozvoja DM2. Tento účinok sa potvrdil aj podávaním orlistatu, inhibítora gastrointestinálnych lipáz, v štúdii XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects). Cieľom liečby je zníženie telesnej hmotnosti o 5–15 % diétnymi opatreniami a zvýšením fyzickej aktivity a pri ich nedostatočnej účinnosti farmakologickou liečbou (v súčasnosti dostupný

iba orlistat). Pri extrémnej obezite s BMI > 40 kg/m² možno zvážiť chirurgické bariatrické postupy s dokázaným priaznivým preventívnym účinkom na vznik DM2 [37,38].

c) **Dyslipidémia** pri MS sa môže priaznivo ovplyvniť statínmi a fibrátmi, ktoré znižujú riziko nepriaznivých KV príhod a KV mortalitu. Predpokladalo sa, že statíny by mohli mať protektívny význam aj v prevencii konverzie IGT na DM2 na základe post-hoc analýzy štúdie WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) v prípade pravastatínu [39]. Predčasne ukončená štúdia JUPITER však upozornila na štatisticky významný vzostup nových prípadov DM2 v ramene pacientov liečených rosuvastatínom oproti ramenu s placebom. Následne publikované metaanalýzy potvrdili, že u chorých s prediabetickým stavom dochádza k mierne zvýšenému riziku konverzie na DM2 (RR 1,09–1,12) a ide najskôr o skupinový efekt statínov, hoci pri podávaní 40 mg pravastatínu sa potvrdilo najnižšie riziko (RR 1,07) v porovnaní s 80 mg atorvastatínu (RR 1,15) a 20 mg rosuvastatínu (RR 1,25). Mechanizmus diabetogénneho účinku statínov nie je jasný a môže sa na ňom podieľať zníženie expresie glukózového transportéra GLUT-4 v adipocytoch a znížená produkcia adiponektínu v tukovom tkanive. Pri hodnotení podávania statínov benefit zníženia KV rizika významne prevláda nad rizikom DM2. Na 1 nový prípad DM2 sa dosiahne prevencia troch KV príhod, resp. pre novozistený 1 prípad DM2 do roka treba liečiť až 498 pacientov, kým na prevenciu 1 KV príhody do roka iba 155 pacientov [40–45].

d) **Artériová hypertenzia.** Ovplyvnenie vysokého tlaku krvi podľa štandardných medzinárodných odporúčaní sa spája so znížením rizika KV príhod aj u chorých s MS. Post-hoc analýza štúdií s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), ako HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) pre ramipril, a so sartánmi, ako LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Re-

duction in Hypertension) pre losartan, poukázala na ich priaznivý účinok aj pri prevencii rozvoja DM2. Prospektívna štúdia DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) však v prípade ramiprilu nepotvrdila jeho vplyv na zníženie rizika DM2 u chorých s IFG a IGT, ale v skupine liečených ramiprilom bolo na konci štúdie viac jedincov, ktorí dosiahli normálne hodnoty glykémie na konci štúdie. Redukciu konverzie prediabetických stavov na DM2 pri podávaní valsartanu potvrdila štúdia NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research). Používanie týchto liekových skupín sa odporúča aj vzhľadom na ich priaznivé ovplyvnenie mikroalbuminúrie [33,34,46].

Záver

Prediabetické stavy, nazývané aj ako kategórie zvýšeného rizika DM2, zahŕňajú hraničnú glykémiu nalačno (impaired fasting glucose – IFG), porušenú glukózovú toleranciu (impaired glucose tolerance – IGT) a novú kategóriu s hranične zvýšeným HbA_{1c} v rozmedzí 5,7–6,4 %, ktorý fenotypovo odráža chronický vplyv bazálnej a postprandiálnej hyperglykémie, pravdepodobne dôsledkom oboch etiopatogenetických možností, t.j. IFG a IGT. Stanovenie HbA_{1c} v rámci diagnostiky má v porovnaní s glykémiou výhodu väčšej preanalytickej stability a menšej každodennej variability, pričom vyšetrený nemusí byť nalačno. Jeho nevýhodou je vyššia cena, limitovaná dostupnosť vyšetrenia a nedostatočná korelácia s glykémiou pri určitých stavoch, zahrňujúcich rôzne typy anémii a ich liečbu. V týchto prípadoch sa diagnóza stanovuje výhradne podľa glykemických kritérií. Senzitivita vyšetrenia HbA_{1c} pri diagnostike prediabetických stavov u európskej populácie je nižšia v porovnaní s glykémiou nalačno a 2-hod glykémiou po oGTT, pričom v prípade týchto parametrov ide skôr o vzájomne sa dopĺňajúce možnosti diagnostických vyšetrení. Existujú aj

rozdiely v interpretácii výsledkov v závislosti od populácií.

V prevencii konverzie prediabetických stavov na DM2 je najúčinnější nefarmakologický prístup zameraný na zníženie telesnej hmotnosti redukciou energetického príjmu a pravidelnou fyzickou aktivitou v rozsahu 30 min denne. Farmakologicky je možnosť zníženia rizika DM2 podávaním metformínu pri prediabetických stavoch s vysokým rizikom rozvoja DM2 (HbA_{1c} nad 6 %, obezita s BMI nad 35 kg/m², aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia, vek do 60 rokov, prítomný diabetes u prvostupňových príbuzných), ale táto indikácia nie je zatiaľ u nás schválená. Ostatné antidiabetiká s dokázaným preventívnym účinkom (glitazóny, akarboza) sa v súčasnosti v tejto indikácii nevyužívajú. Význam majú aj lieky využívané v liečbe ďalších KV rizikových faktorov, ako antihypertenzíva typu inhibítorov ACE, zlepšujúcich glykemické parametre, a sartanov, ktoré znižujú riziko vzniku DM2. V prípade liečby aterogénnej dyslipidémie statínmi sa mierne zvyšuje riziko vzniku DM2 pri prediabetických stavoch, ale KV benefit z liečby niekoľkonásobne prevažuje nad týmto rizikom.

Literatúra

- Galajda P. Metabolický syndróm. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: P+M 2008: 685–698.
- Galajda P, Mokáň M. Aktuálne problémy v oblasti metabolického syndrómu. Ateroskleróza 2012; 16: 238–243.
- American Diabetes Association – International Expert Group. Diagnosis and Classification of Diabetes. Diabetes Care 2010; 33 (Suppl 1): S62–S69.
- 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. Diabetes Medicine 1998; 15: 539–553.
- 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 2001; 285: 2486–2497.
- Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on insulin resistance syndrome:

- 25–26 august 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26: 1297–1303.
7. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (April 14 2005). www.idf.org/web-data/docs/Metab_syndrome_def.pdf.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
10. Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009; 52: 1714–1723.
11. Škrha J. Aktualita v diagnostice diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2011; 13: 399–402.
12. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66.
13. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 562–568.
14. Lorenzo C, Wagenknecht LE, Hanley AJ et al. A1C between 5.7 and 6.4% as a marker for identifying pre-diabetes, insulin sensitivity and secretion, and cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Care* 2010; 33: 2104–2109.
15. Rathman W, Kowall B, Tamayo T et al. Hemoglobin A1c and glucose criteria identify different subjects as having type 2 diabetes in middle-aged and older populations: the KORA S4/F4 Study. *Ann Med* 2012; 44: 170–177.
16. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC et al. Pathogenetic mechanisms and cardiovascular risk: Differences between HbA1c and oral glucose tolerance test for the diagnosis of glucose tolerance. *Diabetes Care* 2012; 35: 2607–2612.
17. Bernal-Lopez MR, Santamaria-Fernandez S, Lopez-Carmona D et al. HbA(1c) in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. *Diabet Med* 2011; 28: 1319–1322.
18. Succurro E, Marini MA, Arturi F et al. Usefulness of hemoglobin A1c as a criterion to define the metabolic syndrome in a cohort of Italian nondiabetic white subjects. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1650–1655.
19. Liberopoulos EN, Florentin M, Kei A et al. Comparison of hemoglobin A1c and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among people with metabolic syndrome and fasting glucose above 100 mg/dL (5.5 mmol/L). *J Clin Hypertens* 2010; 12: 543–548.
20. Lipska KJ, De Rekeneire N, Van Ness PH et al. Identifying dysglycemic states in older adults: implications of the emerging use of hemoglobin A1c. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5289–5295.
21. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2453–2457.
22. Ziemer DC, Kolm P, Wientraub WS et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152: 770–777.
23. Olson DE, Rhee MK, Herrick K et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2010; 33: 2184–2189.
24. Mostafa SA, Khunti K, Srinivasan BT et al. The potential impact and optimal cut-points of using glycated haemoglobin, HbA1c, to detect people with impaired glucose regulation in a UK multi-ethnic cohort. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90: 100–108.
25. Heianza Y, Hara S, Arase Y et al. HbA1c 5.7–6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2011; 378: 147–155.
26. Yang C, Liu Y, Li X et al. Utility of hemoglobin A1c for the identification of individuals with diabetes and prediabetes in a Chinese high risk population. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 403–409.
27. Choi SY, Yun KE, Choi HJ. Risk factors associated with high hemoglobin A1C levels (>5.7%) in Korean adults with normal fasting glucose. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 730–734.
28. Bae JC, Rhee EJ, Lee WY et al. Optimal range of HbA1c for the prediction of future diabetes: a 4-year longitudinal study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: 255–259.
29. Xu L, Jiang CQ, Lam TH et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and HbA1c defined prediabetes: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2011; 74: 528–531.
30. Padwai R, Majumdar SR, Johnson JA et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 736–744.
31. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
32. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
33. DREAM Trial Investigators: Bosch J, Yunif S, Gerstein HC et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 12: 1551–1562.
34. The NAVIGATOR Study Group: Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1477–1490.
35. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al. Pioglitazone for diabetes preventive in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364: 1104–1115.
36. Chiasson JL, Josse RG, Gomis L et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
37. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
38. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M et al. For the Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683–2693.
39. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357–362.
40. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefit and diabetes risk of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565–571.
41. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and the risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised clinical trial. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
42. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
43. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1123–1130.
44. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–1892.
45. Dukát A. Vedľajšie nežiaduce účinky liečby statínmi: statíny a manifestácia novozisteného diabetes mellitus 2. typu. *Diabetes a obezita* 2013; 13. In press.
46. Abuissa H, Jones PG, Marso SM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821–826.

prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.
www.unm.sk
e-mail: galajda@lefa.sk

Doručeno do redakcie: 16. 4. 2013