



Metabolický syndróm: súčasný stav vedomostí - pohľad špecialistu

Špecializovaná ambulancia
pre poruchy metabolizmu lipidov
Fakultná NsP Milosrdní bratia, s.r.o.
Bratislava

- 
- KV ochorenia sú najčastejšou príčinou zvýšenej KV morbidity a mortality v 21. storočí
 - Zvyšujú sa v dôsledku zvyšujúcej sa prevalencie RiF
 - fajčenie
 - obezita
 - metabolický syndróm
 - DM 2. typu



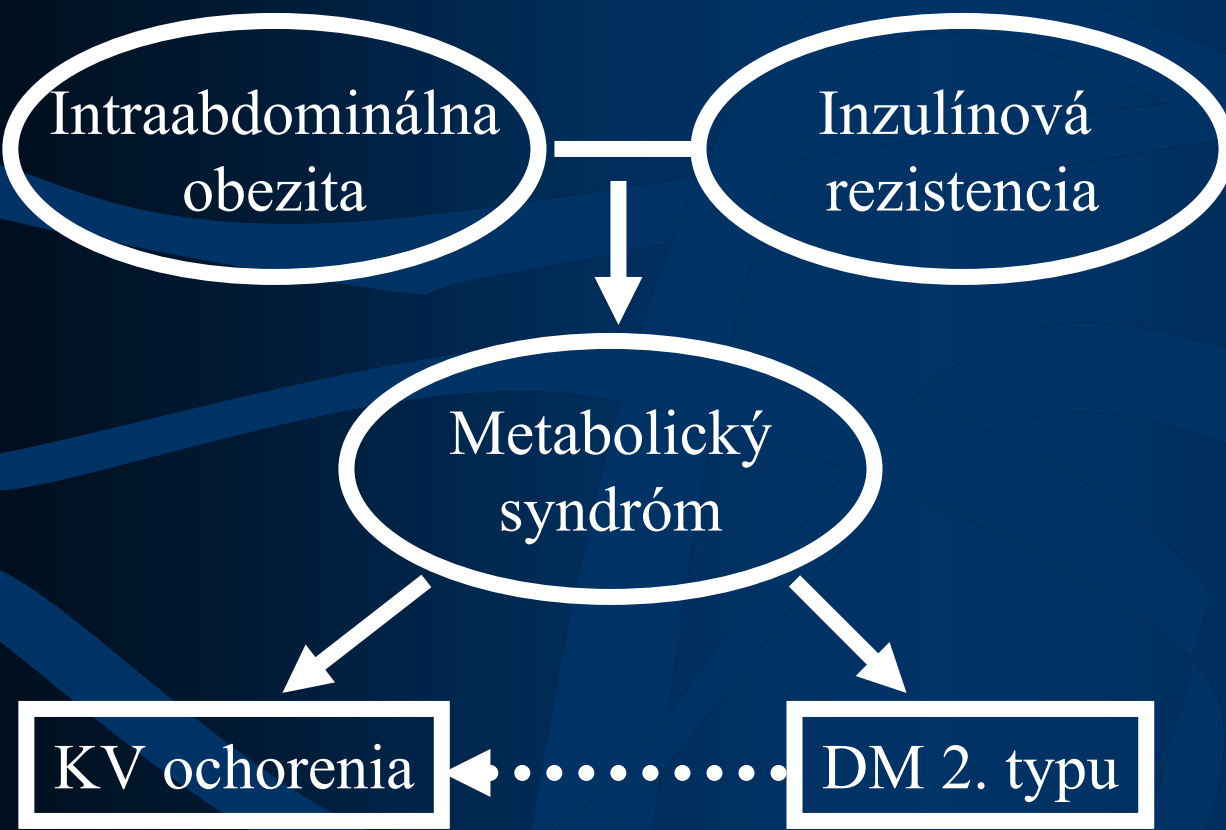
Fajčenie
Cholesterol
Zvýšený TK

1950-1960

Obezita
Metabolický syndróm
DM 2. typu

1990-2000

Metabolický syndróm - kluster mnohopočetných rizikových faktorov



6 kľúčových črt MS

- Abdominálna obezita
- Aterogénna DLP
- AHT
- IR s alebo bez dysglykémie
- Protrombotický stav
- Prozápalový stav

Od intraabdominálnej obezity k inzulínovej rezistencii

Znížená fyzická aktivita

Excesívny príjem kalórií

Genetické faktory

Zápal

inzulínový receptor

Substrate

(IRS-1 & IRS-2)

IL-6

TNF- α

cytokíny

adiponektín

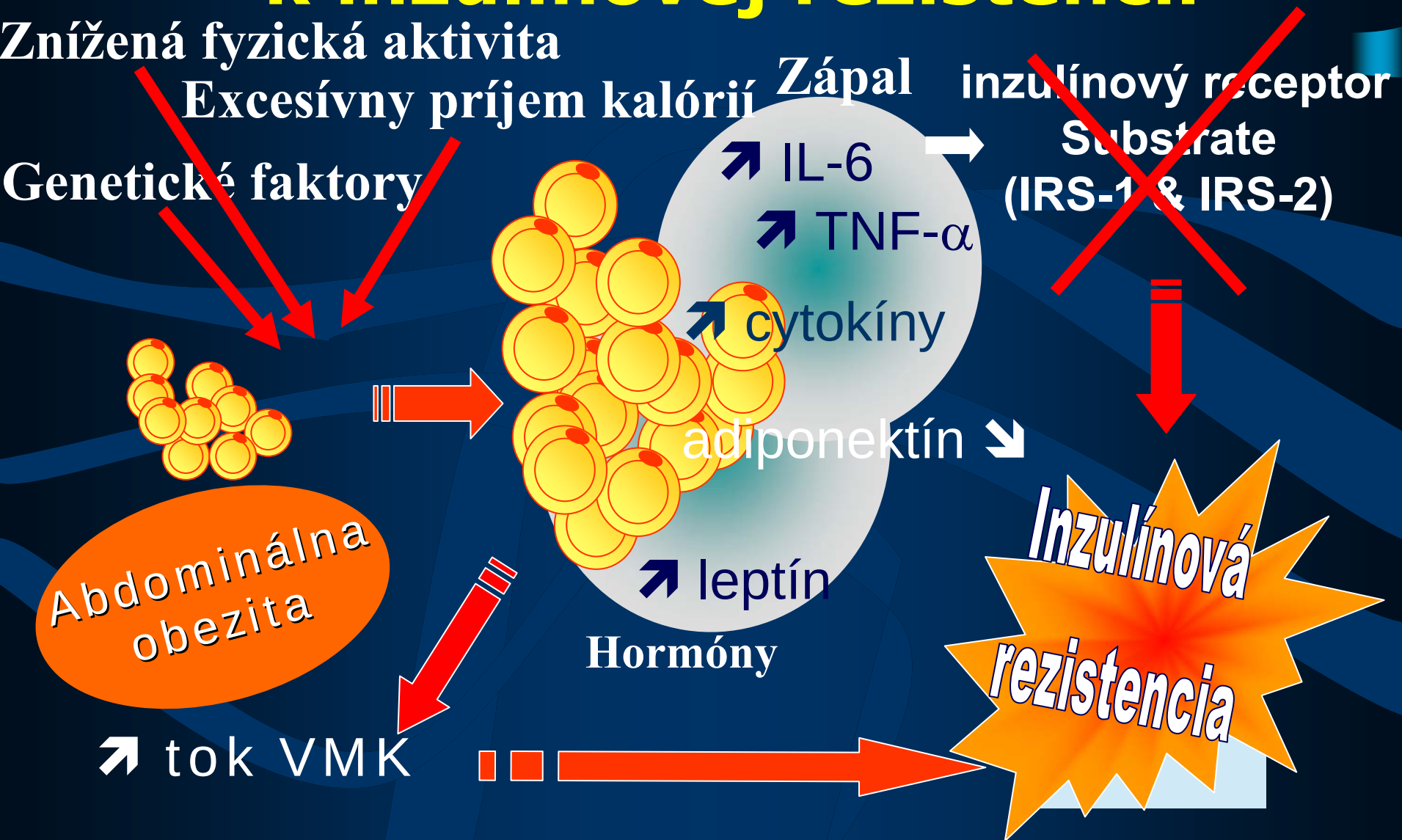
leptín

Hormóny

Abdominálna obezita

tok VMK

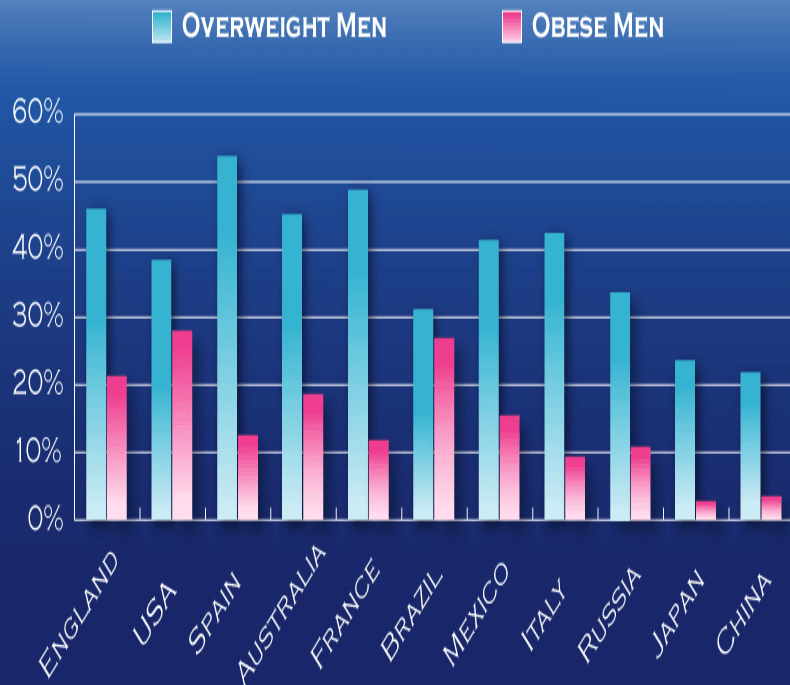
Inzulínová rezistencia



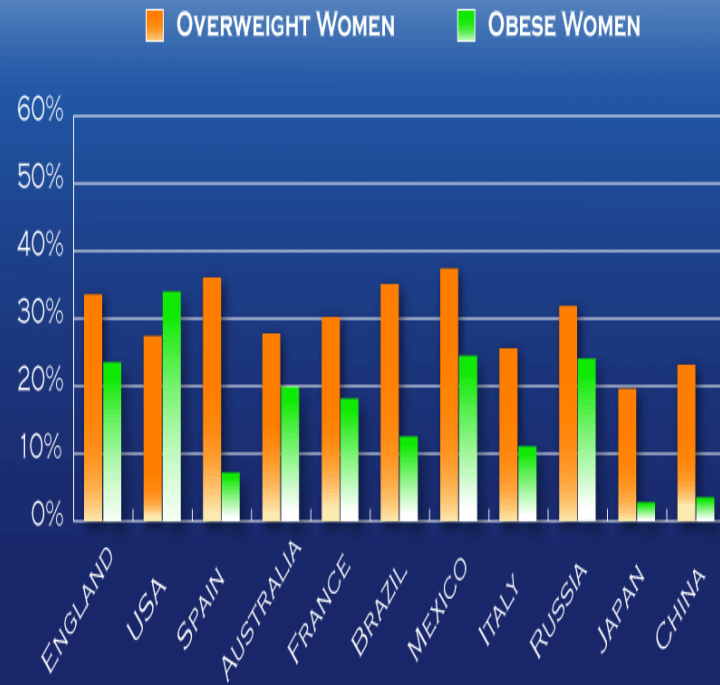
Inzulínová rezistencia: multiorgánové postihnutie

- **Tukové tkanivo**
 - zvýšené uvoľňovanie VMK, zvýšené uvoľňovanie adipocytokínov
- **Svaly**
 - znížená dostupnosť glukózy
- **Pečeň**
 - zvýšená glukoneogenéza a hepatálna produkcia glukózy
 - zvýšená syntéza lipidov
 - sekrécia protrombotických proteínov
- **Endotel**
 - Endotelová dysfunkcia

Prevalencia nadváhy a obezity vo svete



The Economist, December 13-19, 2003.



The Economist, December 13-19, 2003.

Abdominálna obezita – celosvetovo epidemické proporcie

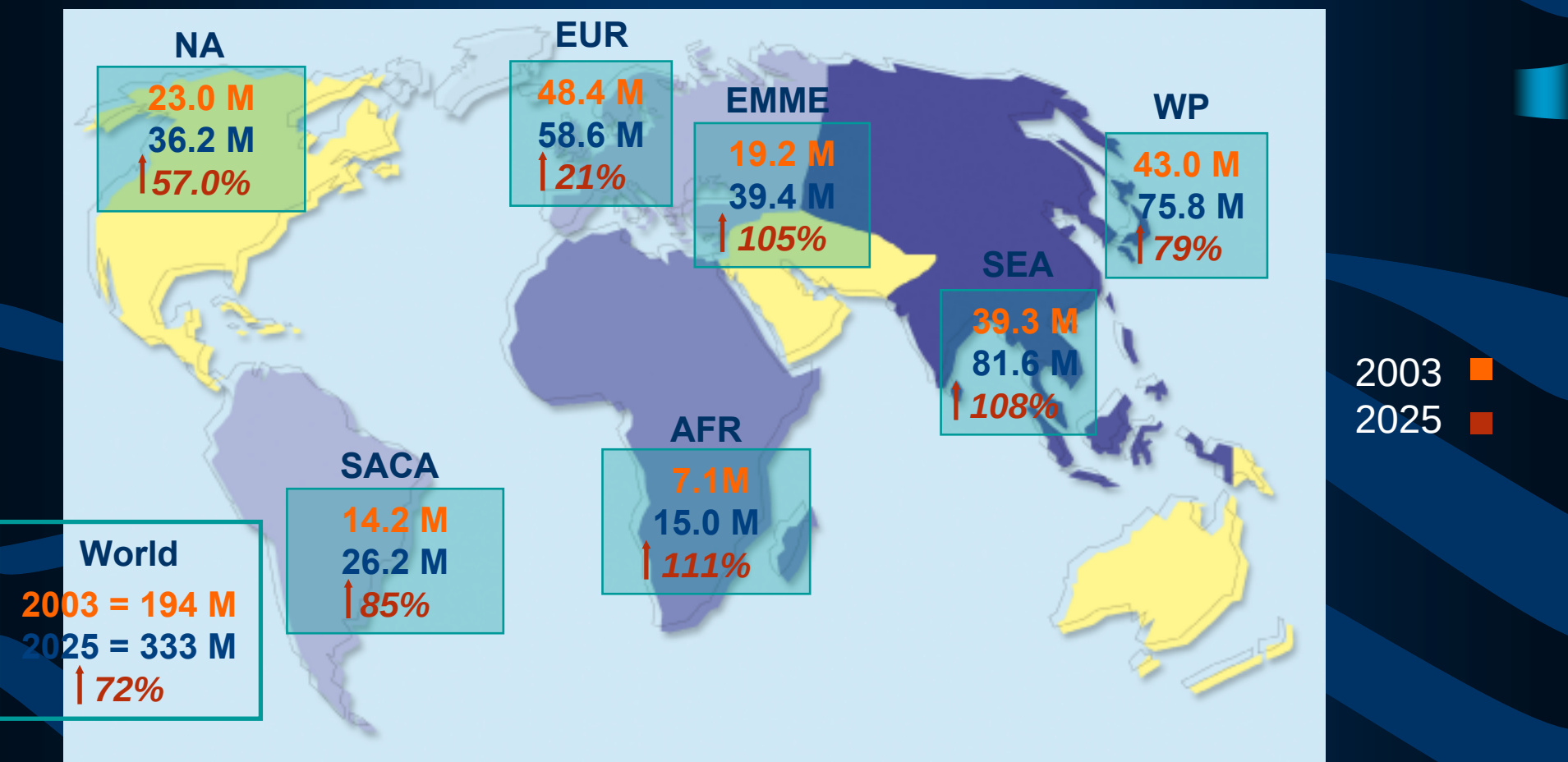
	Muži (%)	Ženy (%)	Spolu (%)
USA ^a			
NHANES III (1988–1994)	29.5	46.7	38.1
NHANES (1999–2000)	36.9	55.1	46.0
Relatívna zmena	+ 28	+ 18	
Španielsko ^b	30.5	37.8	34.7
Taliansko ^c	24.0	37.0	31.5
UK ^d	29.0	26.0	27.5
Francúzsko ^e	-	-	26.3
Holandsko ^f	14.8	21.1	18.2
Nemecko ^g	20.0	20.5	20.3

Obvod pásu: ≥ 102 cm u mužov alebo ≥ 88 cm u žien, Nemecko (>103 cm resp >92 cm)

^aFord et al 2003; ^bAlvarez-Leon et al 2003; ^cOECI 2004;

^dRuston et al 2004; ^eObepi 2003; ^fVisscher & Seidell 2004; ^gLiese et al 2001

Globálna projekcia epidémie DM: 2003-2025



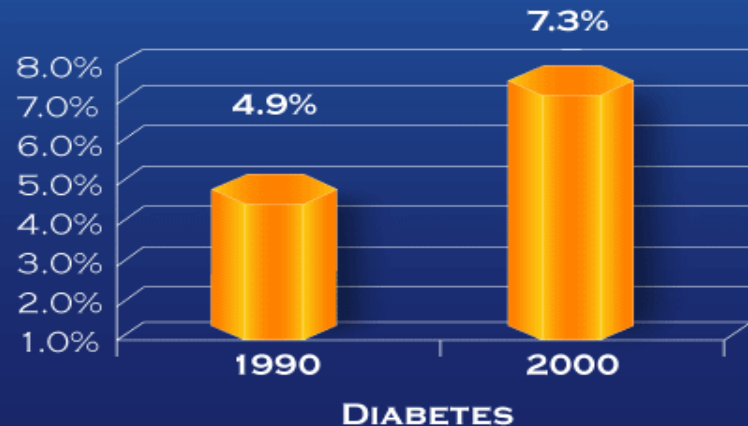
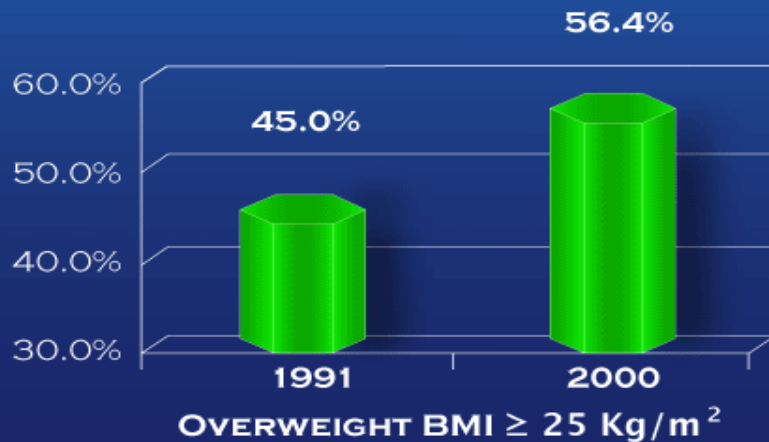
M = million, AFR = Africa, NA = North America, EUR = Europe,
SACA = South and Central America, EMME = Eastern Mediterranean and Middle East,
SEA = South-East Asia, WP = Western Pacific

Nárast obezity úzko súvisí s nárastom DM 2. typu

1990 – 1998 Behavioral Risk Factor Surveillance System

Prevalencia DM signifikantne významne korelovala s prevalenciou obezity $p < 0,001$

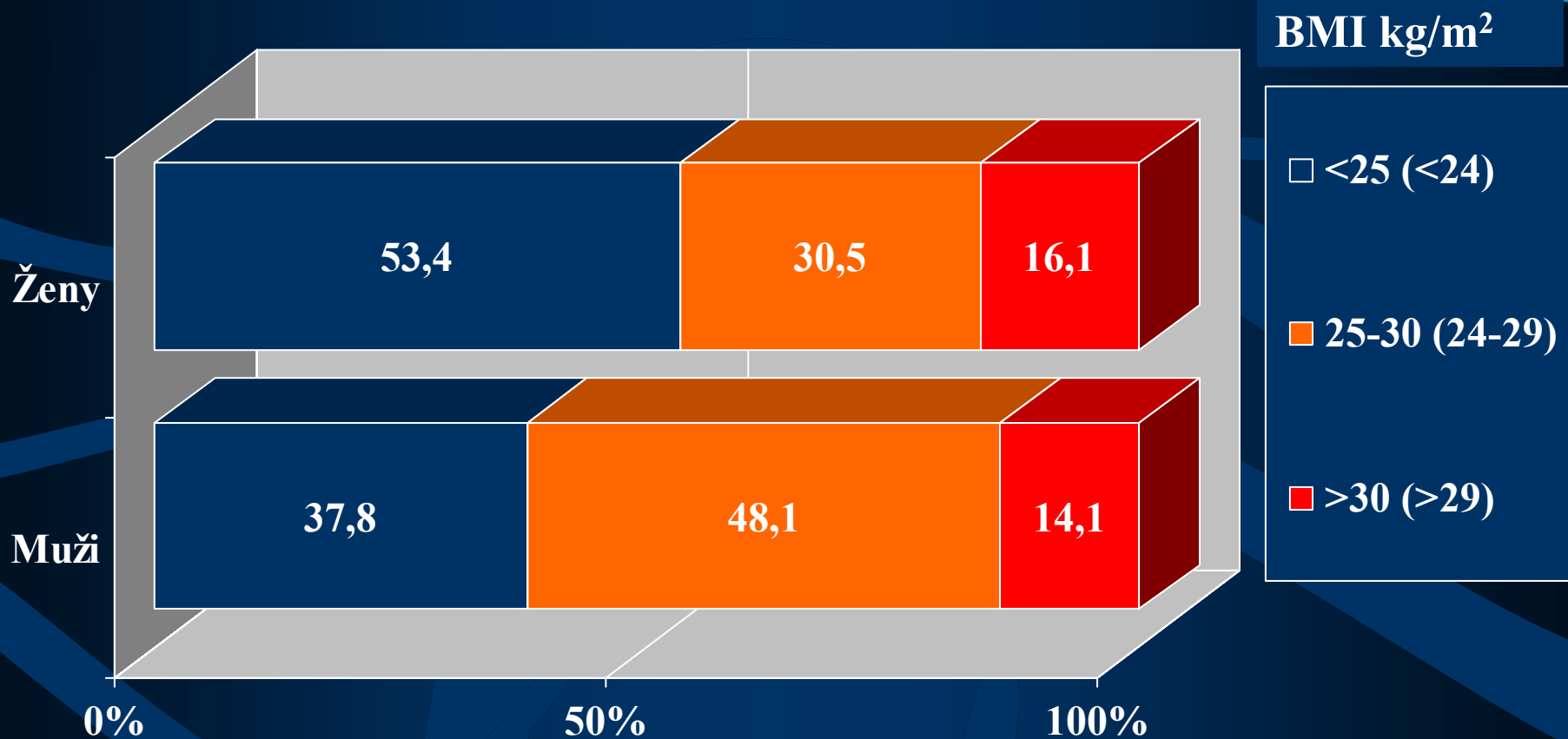
Nárast obezity a DM bol u oboch pohlaví, v každom veku, vo všetkých etnických skupinách



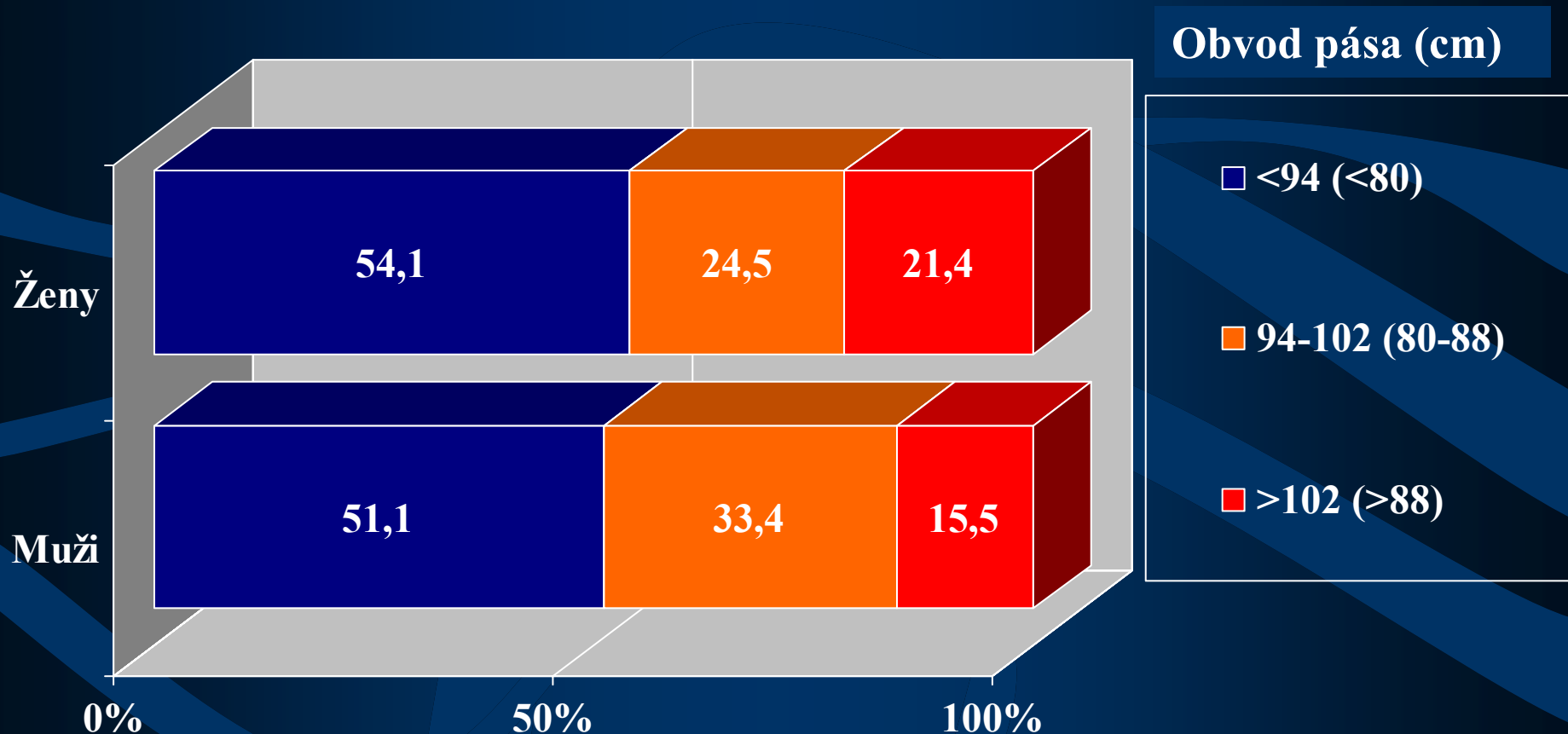
Mokdad, et al. Diabetes Care. 2000;23(9):1278-1283.

Mokdad, et al. JAMA. 2000;286(10):1195-1200.

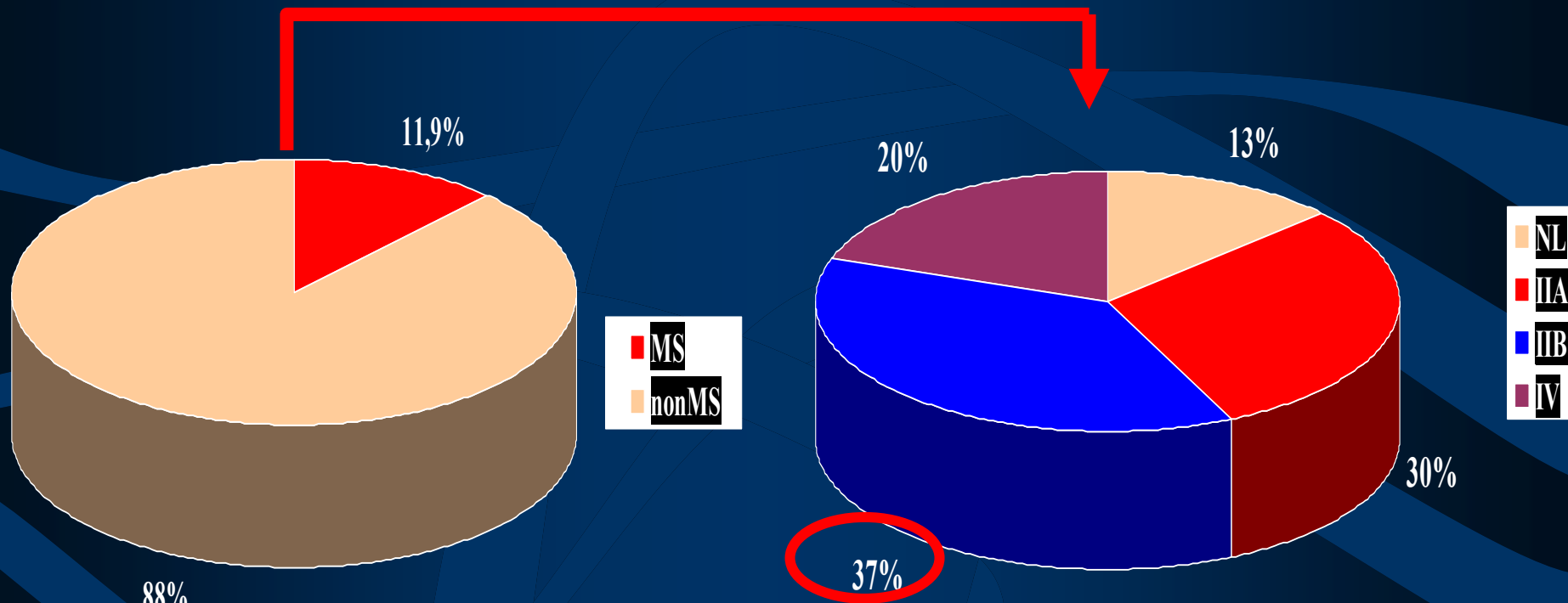
BMI v populácii 40-ročných



Obvod pása v slovenskej populácii 40-ročných

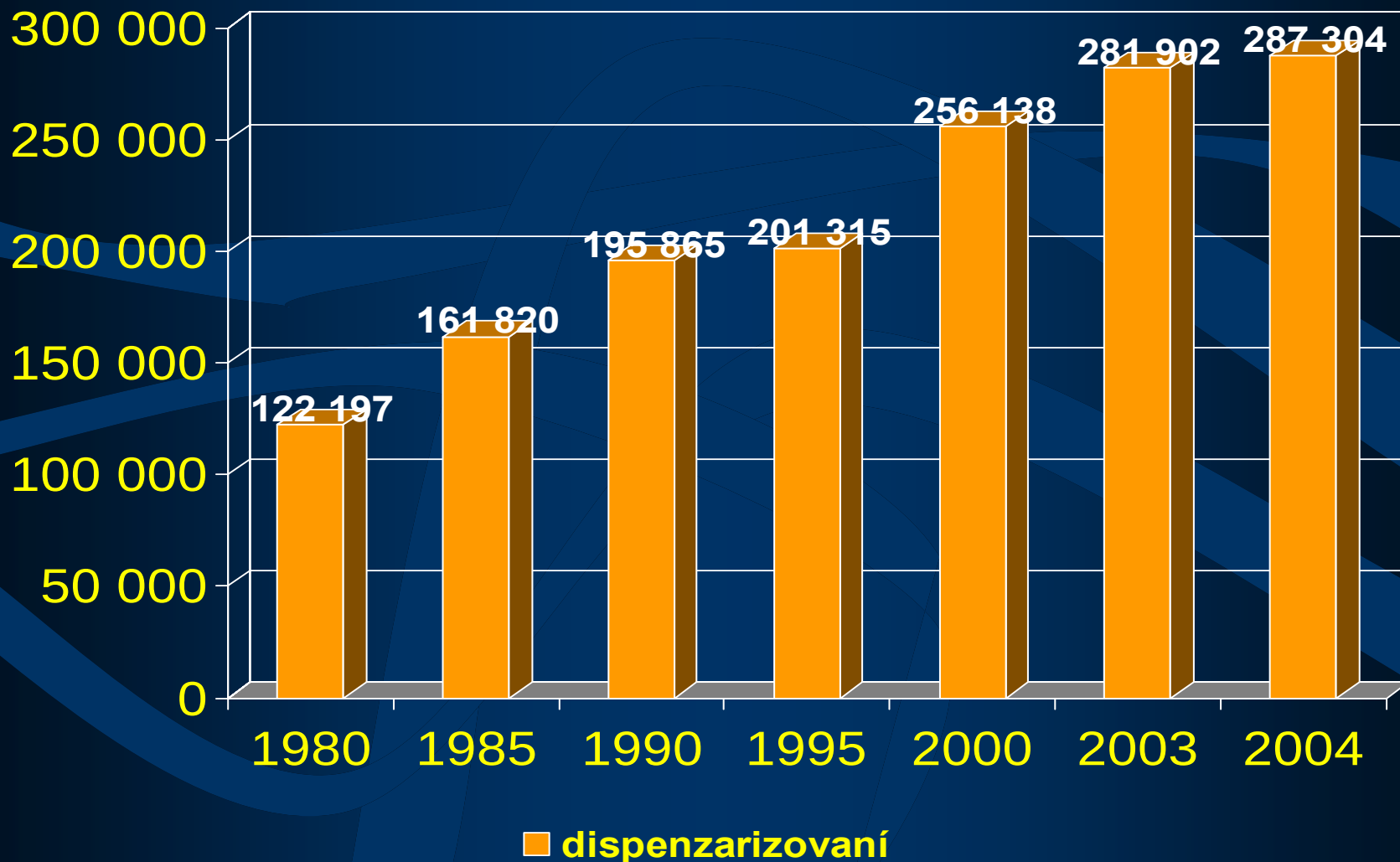


Vysoká prevencia MS (11,9%) v slovenskej populácii 40-ročných



Až 37 % osôb s DLP IIB spĺňalo
krirériá pre metabolický syndróm

Počet dispenzarizovaných diabetiků SR 2004 (ÚZIS)



Koncepcia metabolického syndrómu existuje viac ako 80 rokov

Kylin, 1923

Vague, 1947

Crepaldi, 1967

Reaven, 1988
Syndróm X

Kaplan, 1989
Smrtiace kvarteto

Ferranini, 1991

Haffner, 1992

Sy inzulínovej rezistencie



WHO, 1998
Working group on diabetes

EGIR, 1999

WHO, 2001
Working group on diabetes

NCEP ATP III, 2001

AACE, 2003

NCEP ATP IIIa, 2004

IDF, 2005

NCEP ATP III a IDF 2005

kritériá pre definovanie MS

NCEP ATP IIIa	IDF 2005
Tri alebo viac z nasledujúcich RiF • Zvýšená plazmatická glykémia nalačno: $\geq 5,6$ mmol/l • Zvýšený TK: $\geq 130/\geq 85$ mmHg • Zvýšené TAG: $\geq 1,7$ mmol/l • Znížený HDL-C: muži $< 1,03$ mmol/l, ženy $< 1,29$ mmol/l • Obvod pásu: muži > 102 cm, ženy > 88 cm	• Centrálna obezita Obvod pásu podľa etnických špecifik a dva RiF z nasledujúcich • Zvýšené TAG: $\geq 1,7$ mmol/l (alebo špecifická liečba lipidovej abnormality) • Znížený HDL-C: muži $< 1,03$ mmol/l, ženy $< 1,29$ mmol/l (alebo špecifická liečba lipidovej abnormality) • Zvýšený TK: $\geq 130/\geq 85$ mmHg (alebo liečba predtým dg AHT) • Zvýšená plazmatická glykémia nalačno: $\geq 5,6$ mmol/l (alebo predtým dg DM 2. Typu)
Etnické špecifiká pre obvod pásu:	
Európa, subsaharská Afrika, východné Stredomorie, Blízky východ:	muži ≥ 94 cm ženy ≥ 80 cm
Južná Ázia, Čína, Južná a centrálna Amerika	muži ≥ 90 cm ženy ≥ 80 cm
Japonci	muži ≥ 85 cm ženy ≥ 90 cm

Dvojitá hrozba metabolického syndrómu

Metabolický syndróm zvyšuje riziko

kardiovaskulárnych ochorení

(ICHS, NCMP, ochorenia periférnych artérií, chronické
obličkové ochorenie)

DM 2. typu

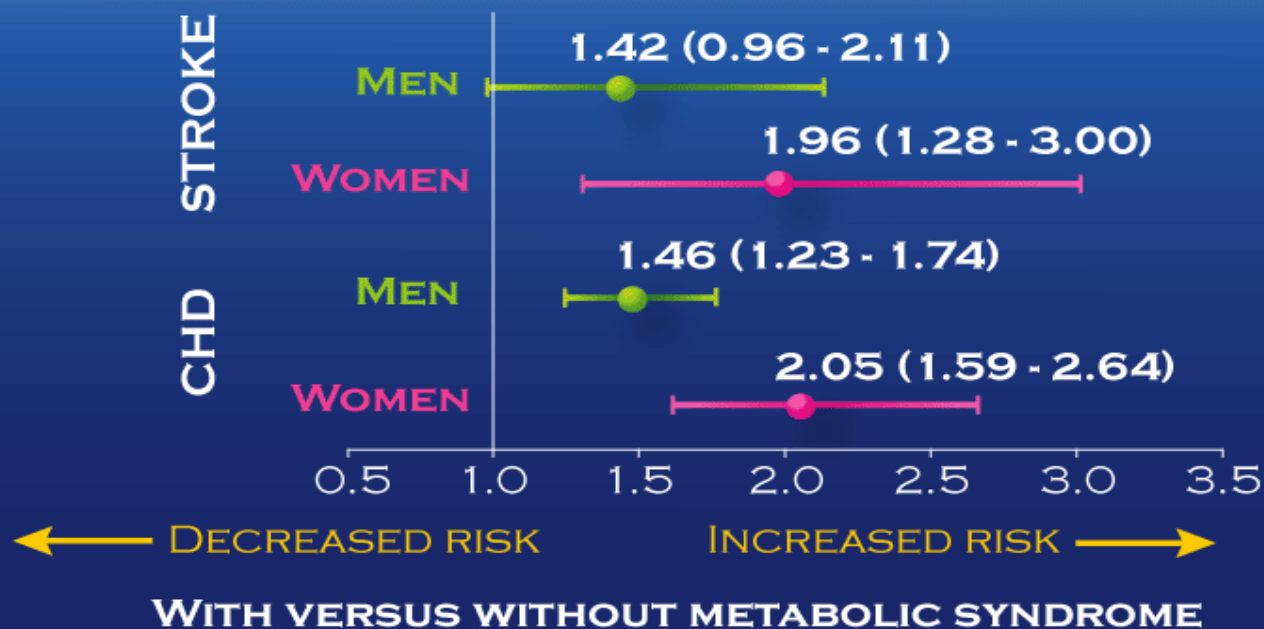
(makrovaskulárne a mikrovaskulárne komplikácie) -
kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou
mortality u diabetikov 2. typu

MS zvyšuje riziko pre kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne príhody

pts 12 089

11-ročné sledovanie, 30 % MS pri vstupe

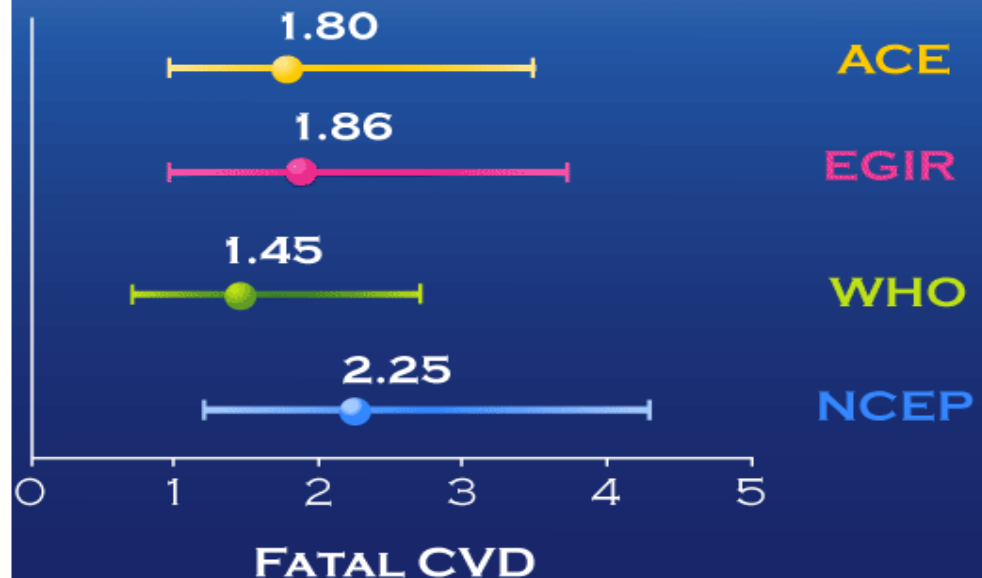
Riziko sa zvyšovalo s počtom črt MS



Rôzne definície MS a riziko KV príhod

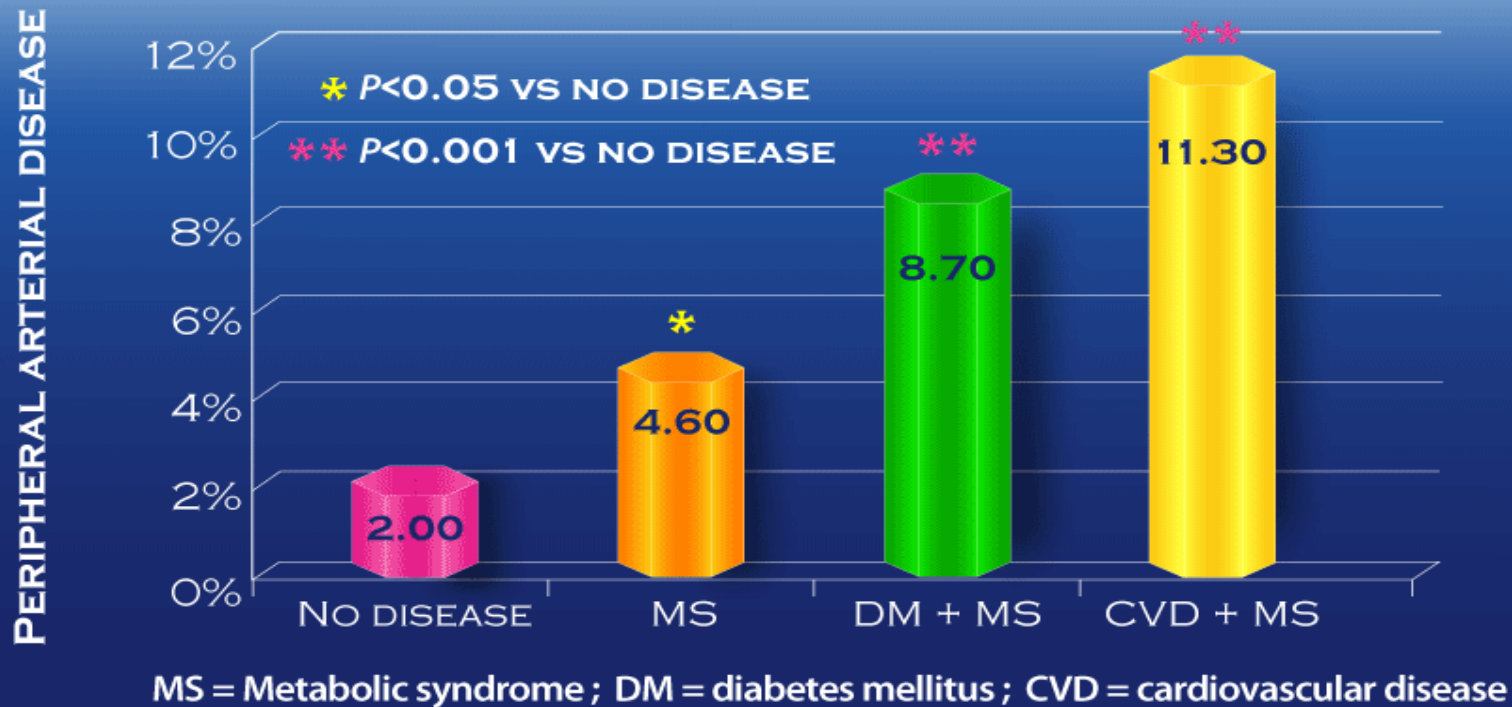
Hoorn study testovala prognostickú hodnotu 4 definícií MS

Nezávisle od
definície prítomnosť
MS zvyšuje
1.5 až 2-násobne
riziko fatálnych
KV príhod



Pacienti s MS majú zvýšenú prevalenciu postihnutia periférneho arteriálneho systému

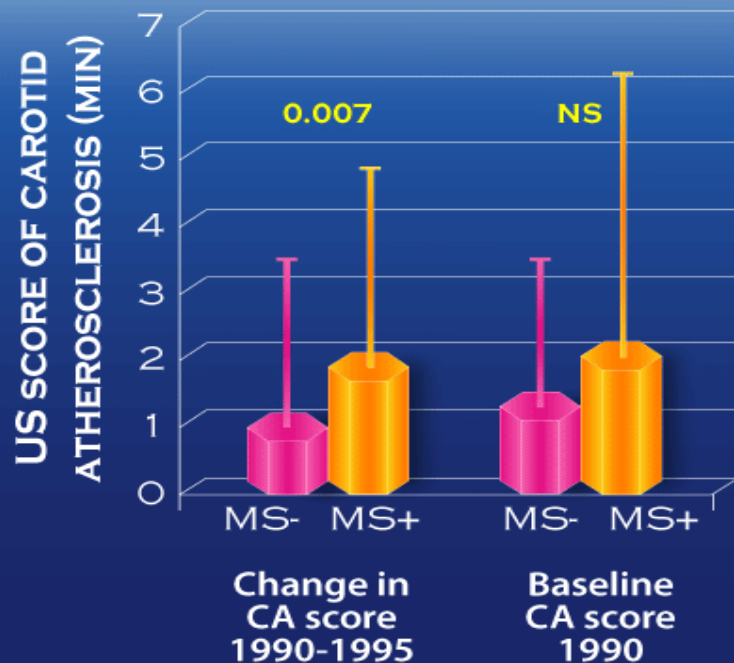
1600 pts ≥ 40 years, PAD definované ako členkovo-brachiálny index $< 0,9$



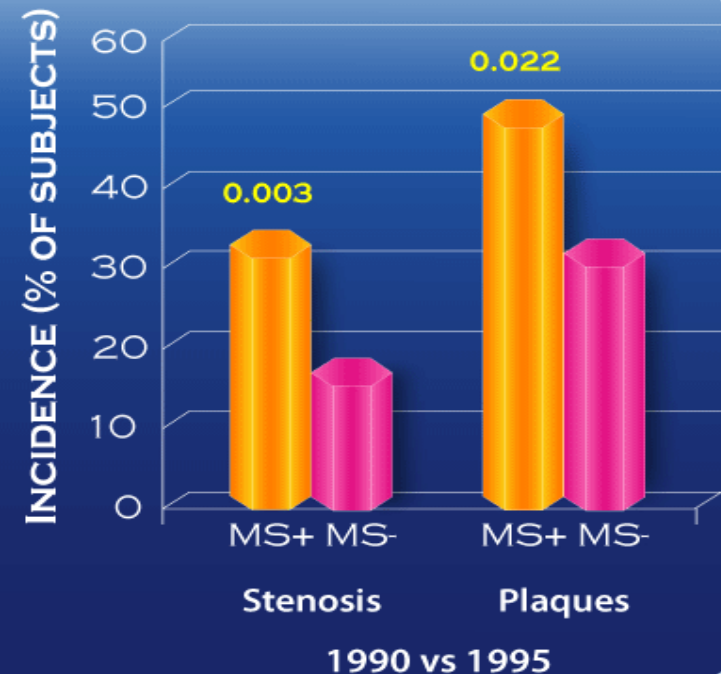
Závažnosť a incidencia aterosklerotického postihnutia karotíd je vyššia u pacientov s MS

Bruneck study 888 pts, vek 40-70 rokov, 4 preddefinované miesta, sledovanie 5 rokov

SEVERITY

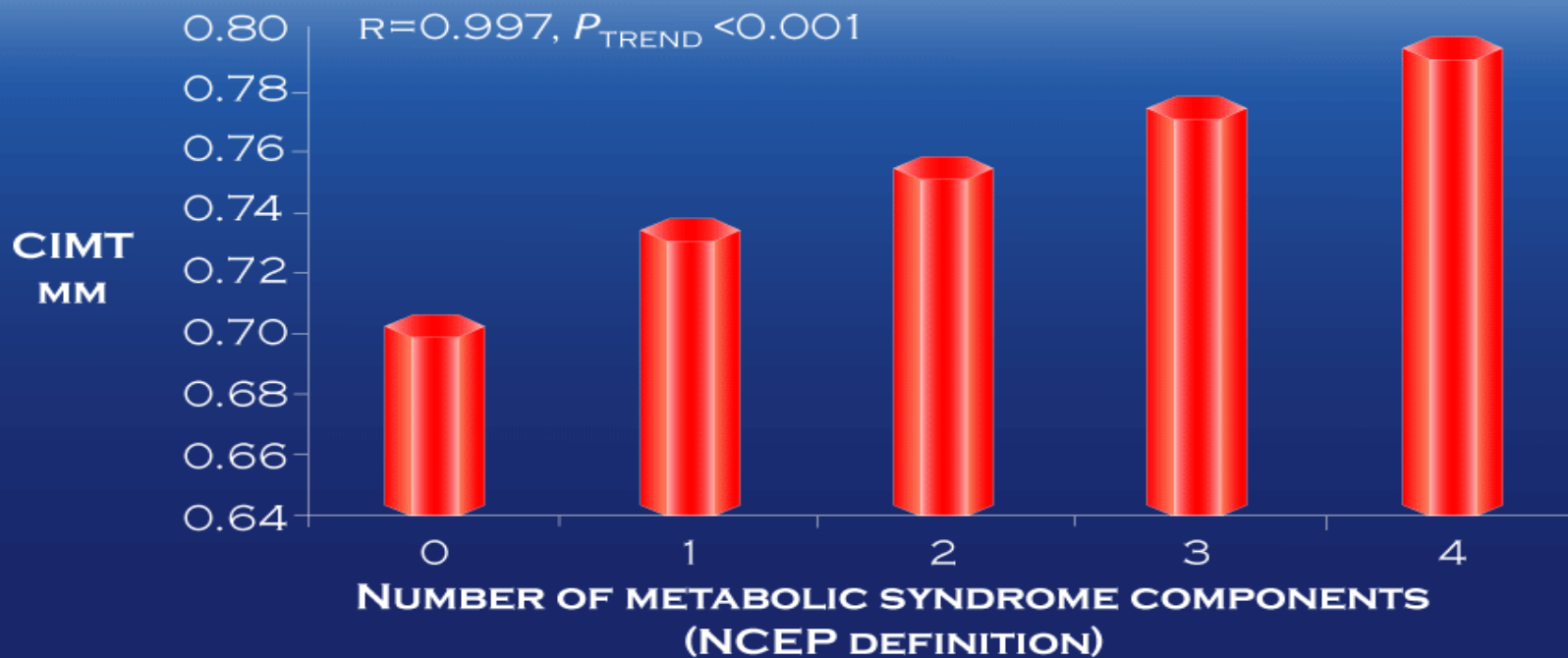


INCIDENCE



Bonora E, et al. (Bruneck study). Diabetes Care 2003;26:1251-7.

Počet komponentov MS koreluje s IMT na karotídach

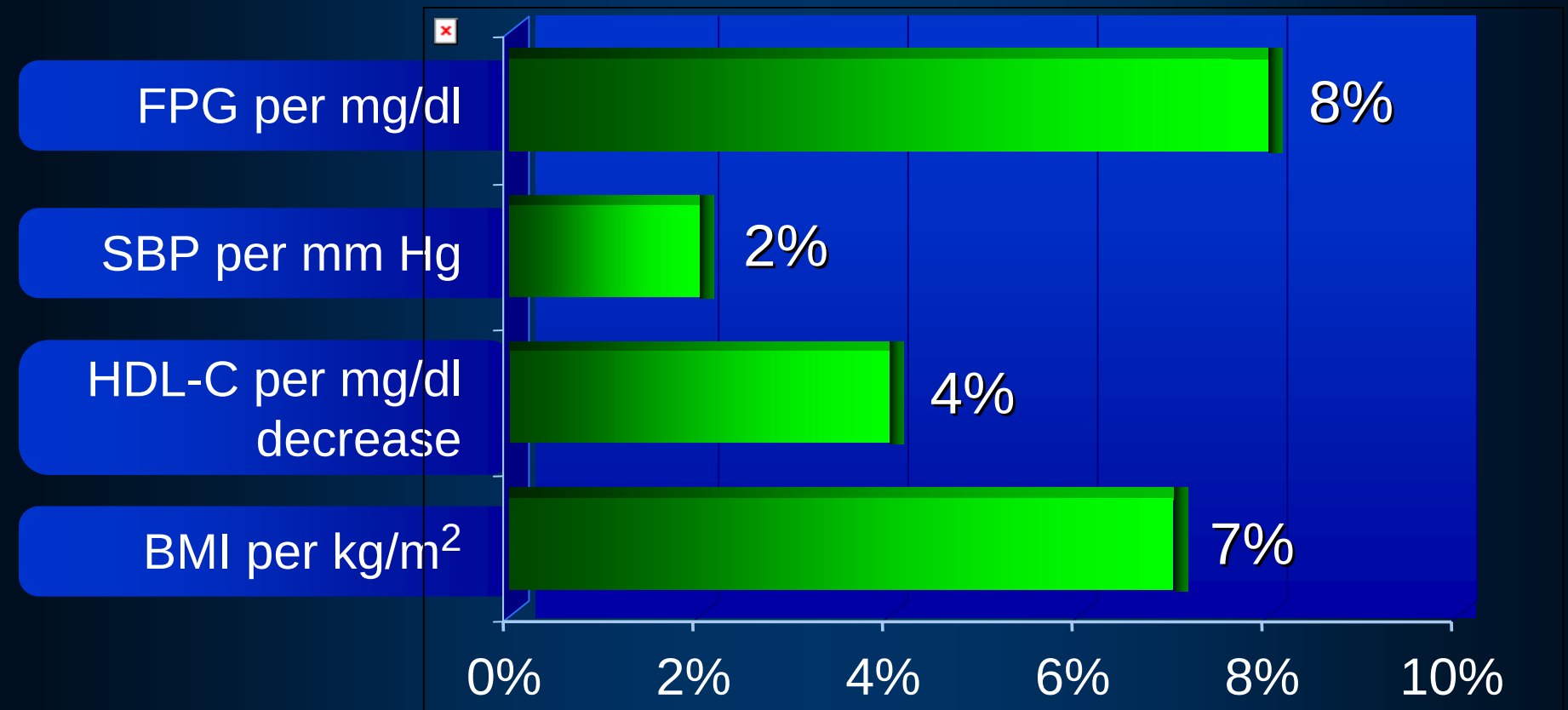


Tzou WS, et al. J Am Coll Cardiol. 2005;46:457-463.



Rôzne komponenty MS (NCEP ATP-III) vo vzťahu k predikcii DM 2T

San Antonio Heart Study



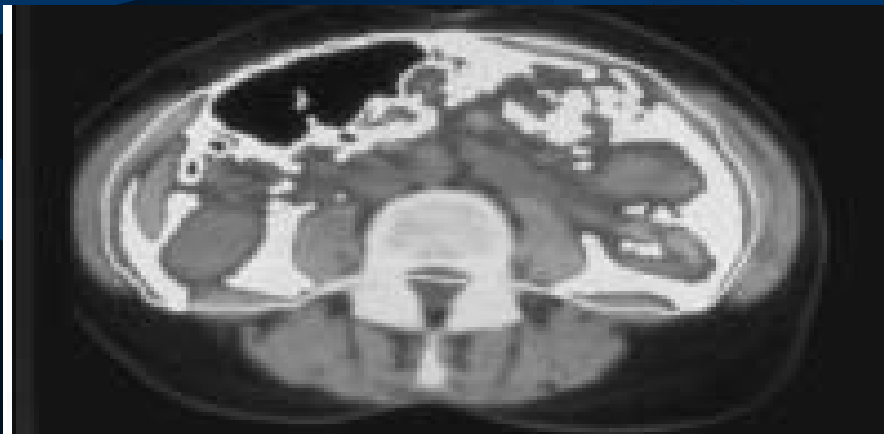
Stern MP et al. Ann Intern Med 2002;136:575-581.

Metabolický syndróm prináša zvýšené riziko KV príhod na všetkých úrovniach glykémie



Obezita je zápalový stimulus

- Metabolický syndróm je prozápalový a proaterogénny stav
- Mnohé produkty expandovaného tukového tkaniva zapríčiňujú IR a zápal:
 - Cytokíny (TNF- α , IL-6)
 - Rastové faktory
 - VMK
 - Adiponektín
 - Chemokíny
 - Prokoagulačné faktory (PAI-1)
 - Rezistín
 - NO syntáza



Kľúčové adipocytokíny

Adiponektín

↓ IAA

Anti-aterogénny/anti-diabetogénny:

↓ penové bunky

↑ inzulínovú senzitivitu

↓ vaskulárnu remodeláciu

↓ hepatálny výdaj glukózy

IL-6

↑ IAA

Pro-aterogénny/pro-diabetogénny:

↑ vaskulárny zápal

↓ inzulínovú senzitivitu

TNF α

↑ IAA

Pro-aterogénny/pro-diabetogénny:

↓ inzulínovú senzitivitu v adipocytoch

PAI-1

↑ IAA

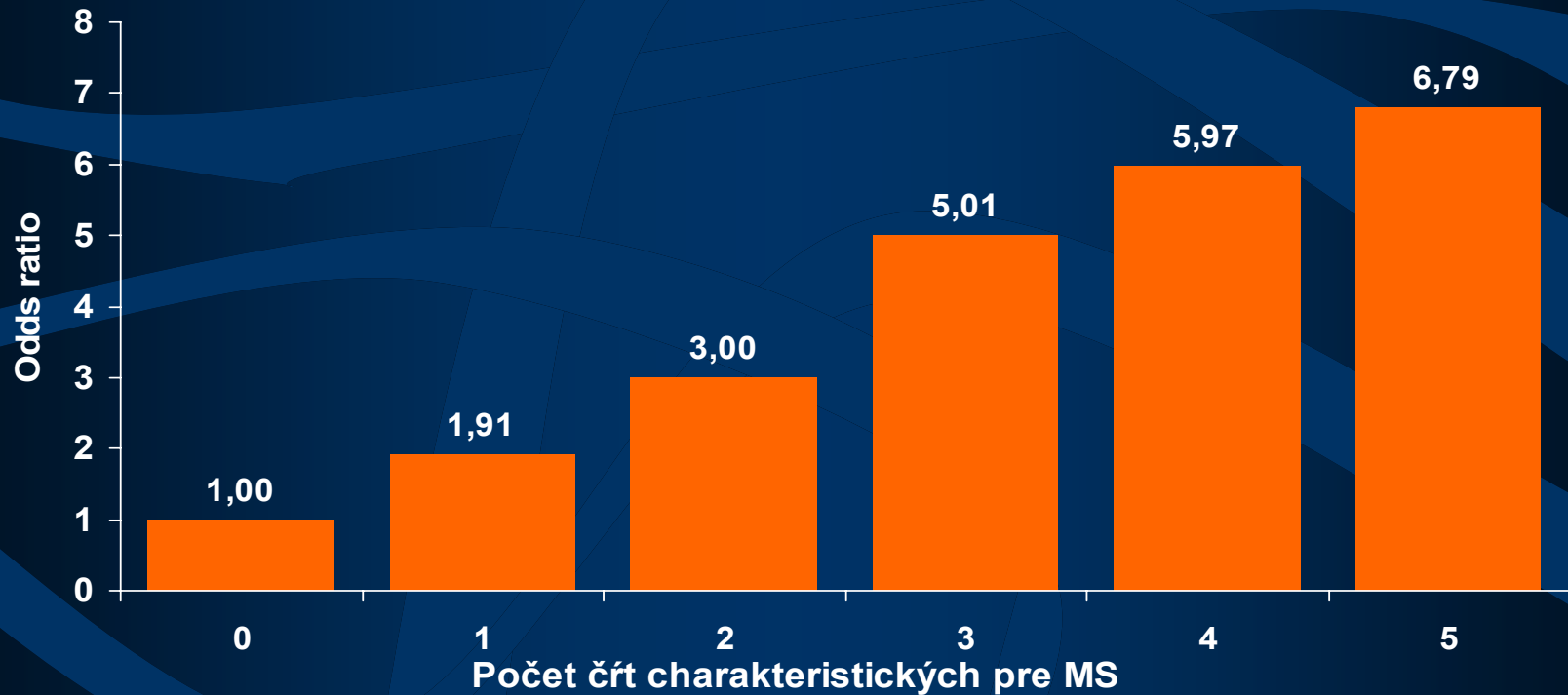
Pro-aterogénny:

↑ riziko aterotrombózy

IAA: intra-abdominálna adipozita

Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:377-83.

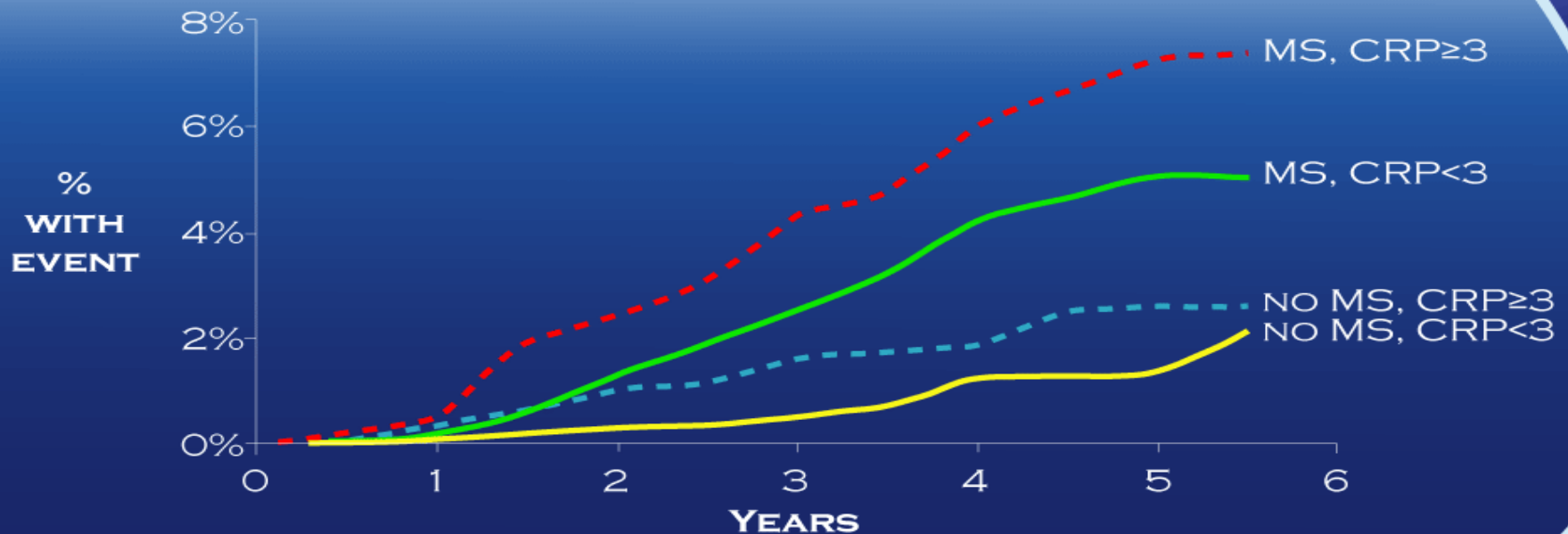
Hladina CRP sa zvyšuje s počtom črt charakteristických pre MS



Ridker et al. Circulation. 2003;107:391.

Ford ES, Atherosclerosis 2003;168:351-358

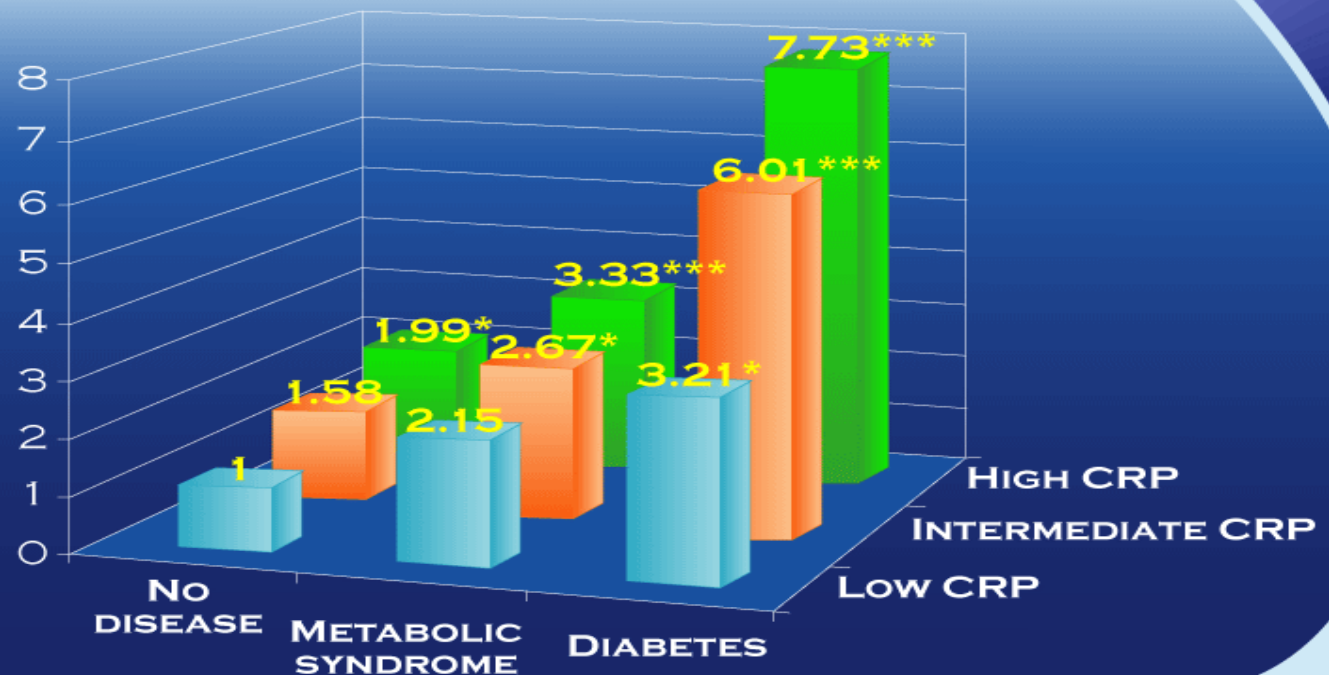
Prediktívna hodnota vysokého CRP pre KVP u pacientov s MS (WOSCOPS)



Sattar N, et al. WOSCOPS. Circulation. 2003;108:414-9.

Predikcia KVP u pacientov s MS a bez MS na základe hodnôt CRP

RELATIVE RISK
FOR CVD



* $P < 0.05$
*** $P < 0.001$

Malik S, et al. (NHANES 1999-2000). Diabetes Care. 2005;28:690-93.

Ateroskleróza – zápalové ochorenie

- Iniciálny krok aterosklerózy: leukocyty prechádzajú dysfunkčným endotelom za účasti chemoatraktívnych a adhezívnych molekúl (VCAM-1, ICAM-1)
- Dozrievanie mononukleárnych fagocytov do penových bb v intime (vychytávaním modifikovaných lipoproteínov)
- Aktivácia penových buniek
 - Expresia prokoagulačných tkanivových faktorov
 - Generovanie reaktívnych kyslíkových radikálov a proinflamačných cytokínov (CRP, IL-6)
 - Alterácia metabolismu extracelulárnej matrix
- Apoptóza mononukleárnych fagocytov vedie k tvorbe lipidového jadra aterosklerotického plaku
- Endotel a hladké svalové bunky produkujú taktiež prozápalové cytokíny
- Súhra medzi prozápalovými cytokínmi, leukocytmi a intrinsic bunkami cievnej steny zohráva kľúčovú úlohu v progresii aterosklerózy
- Alterácia metabolismu extracelulárnej matrix vedie k remodelácii plaku
 - Supresiou syntézy nového kolagénu hladkými svalovými bb
 - Nadprodukciou kolagén degradujúcich proteináz atakujúcich kolatén fibróznej čiapky
 - Zápalové mediátori kontrolujú biosyntézu tkanivového faktora (prokoagulant)
- Stenčenie fibróznej čiapky vedie k disrupcii aterómu, a k trombóze

Aterogénna dyslipidémia – súčasť metabolického syndrómu



↑APO B-CONTAINING
LIPOPROTEINS



↓APO AI-CONTAINING
LIPOPROTEINS

Boj s metabolickým syndrómom – akčný plán

- Odhad KV rizika jednotlivca
- Modifikácia životného štýlu (úprava stravovacích návykov a pohybovej aktivity)
- Medikamentózne ovplyvnenie KV RiF (lipidových a nelipidových) u vysokorizikových osôb

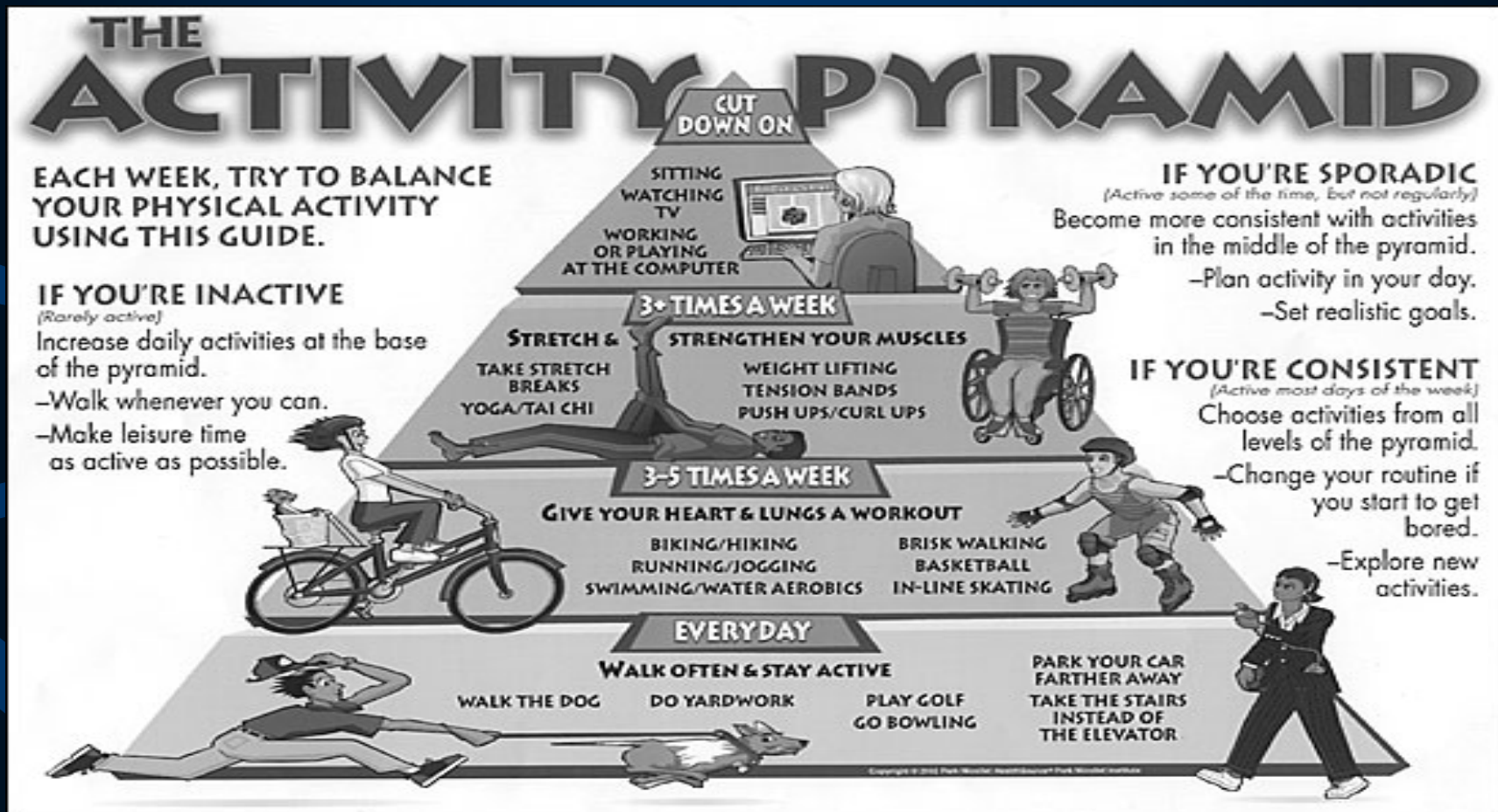
Úprava životného štýlu – prvá línia pri intervencii v redukcii metabolických rizikových faktorov

- Úprava životného štýlu:
 - **Redukcia hmotnosti u pacientov s nadváhou alebo obezitou**
 - abdominálna obezita je parameter úzko asociovaný s MS
 - efektívna redukcia hmotnosti zlepšuje všetky RiF asociované s MS a redukuje riziko rozvoja DM2T
 - redukciu hmotnosti najlepšie dosiahneme:
 - **Zvýšenie fyzickej aktivity** (zvýšenie výdaja energie)
 - **Diétne opatrenia** (zníženie príjmu energie)
- Úprava životného štýlu ovplyvňuje a redukuje všetky metabolické rizikové faktory súčasne
- Z dlhodobého hľadiska najväčší benefit majú pacienti s MS práve z efektívnej intervencie životného štýlu

Pohybová aktivita

- Pravidelná a pretrvávajúca pohybová aktivita zlepšuje všetky rizikové faktory MS
- Kombinácia redukcie hmotnosti a pohybovej aktivity redukuje incidenciu DM2T u pacientov s PGT
- Súčasné guidelines odporúčajú telesnú aktivitu viac ako 30 minút denne na udržanie telesnej hmotnosti a viac ako 60 minút denne na dosiahnutie redukcie hmotnosti (chôdza, bicyklovanie, plávanie)

Odporúčania pre pohybovú aktivitu



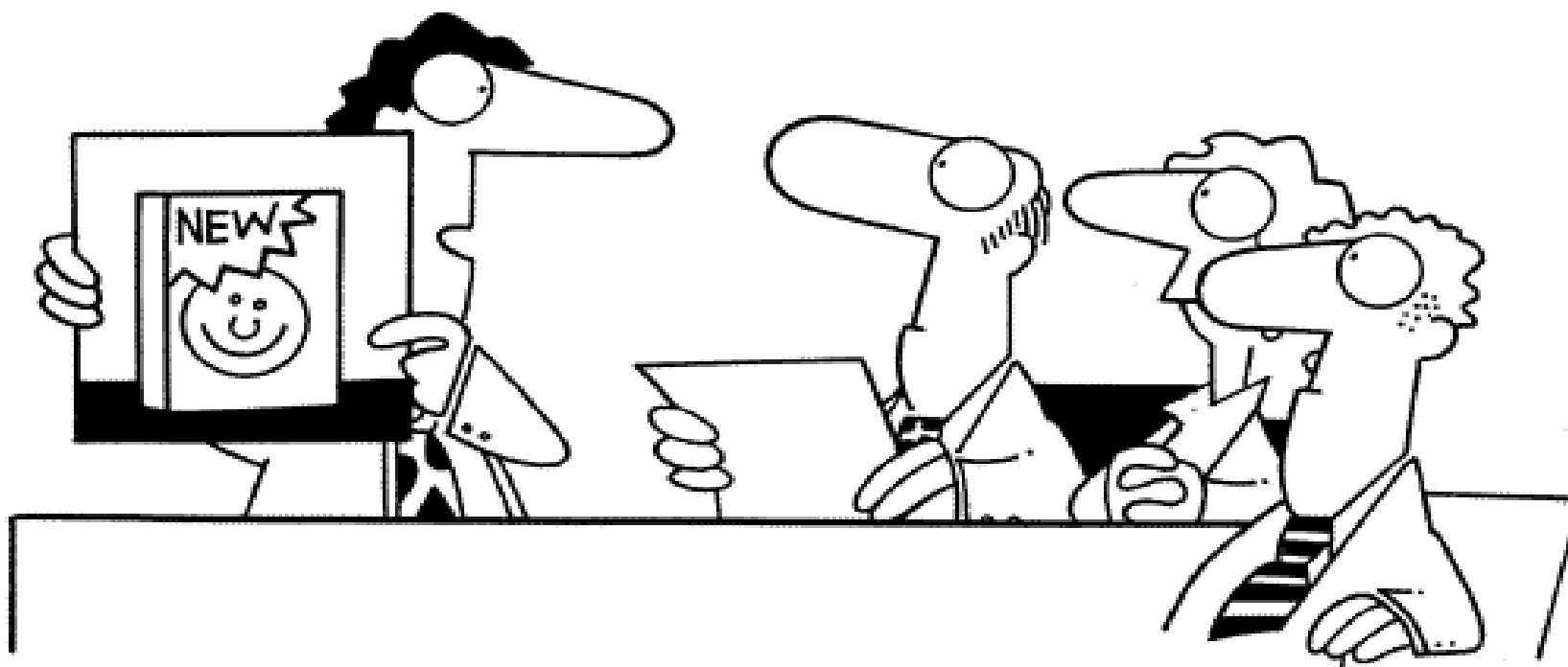
The Activity Pyramid. This pyramid, which is analogous to the U.S. Department of Agriculture's Food Guide Pyramid, has been suggested as a model to facilitate public and patient education for the adoption of a progressively more active lifestyle.

Copyright© 1999 Park Nicollet Health Source. Park Nicollet Institute.

Diétne odporúčania (1)

- rovnováha medzi kalorickým príjmom a fyzickou aktivitou zameraná na dosiahnutie alebo udržanie „zdravej“ telesnej hmotnosti,
- zvýšený príjem ovocia a zeleniny (porcia ovocia alebo zeleniny s každým jedlom), 500-600 g denne (tmavo zelené, tmavo modré, tmavo červené, tmavo oranžové, sýto žlté druhy zeleniny sú výnimočným zdrojom vitamínov, minerálov a antioxidantov),
- konzumácia celozrnných jedál s vysokým obsahom vlákniny,
- konzumácia rýb, minimálne dvakrát do týždňa,
- nasýtené tuky < 7 % denného kalorického príjmu, trans mastné kyseliny (MK) < 1 % denného kalorického príjmu, cholesterol < 300 mg/deň
- chudé mäsa alebo zeleninové náhrady
- nízkotučné mliečne produkty s obsahom < 1 % tukov
- minimalizácia príjmu stužovaných tukov
- minimalizácia konzumácie nápojov a jedál s pridaným obsahom cukrov,
- výber jedál s nízkym obsahom soli,
- nekonzumovať alkohol

Diétne odporúčania (???)



**“Our new product has no fat, no cholesterol,
no calories, no sugar, no salt and no preservatives.
The box is empty, but it has exactly what everyone wants!”**

Medikamentózna liečba metabolických RiF

Prejav MS	Terapeutický cieľ	Terapeutické možnosti
Obezita	zníženie hmotnosti o 5–15 % pri BMI ≥ 40 kg/m ² alebo ≥ 35 kg/m ² s pridruženými chorobami	diéta, zvýšená fyzická aktivita, behaviorálne intervencie, orlistat, sibutramín, rimonabant chirurgické intervencie
Inzulínová rezistencia PGT, HbA _{1c}	zníženie inzulínovej rezistencie prevencia diabetu	redukcia telesnej hmotnosti metformín
Diabetes 2. typu	súčasť liečby diabetu	metformín, glitazóny
Dyslipidémia	LDL cholesterol < 2,5 mmol/l triacylglyceroly < 1,7 mmol/l HDL cholesterol > 1,0 mmol/l	statíny, ezetimib fibráty, niacín fibráty, niacín
Zvýšený krvný tlak	< 130/80 mmHg	inhibítory ACE, ARB, diuretiká, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálov
Protrombotický stav	pri 10-ročnom kardiovaskulárnom riziku $\geq 10\%$	k. acetylsalicylová 75–325 mg tiklopidín, klopidoogrel



Ďakujem za pozornosť