

**Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře**



METABOLICKÝ SYNDROM - DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Autoři:

MUDr. Igor Karen

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Česká internistická společnost ČLS JEP

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

Česká internistická společnost ČLS JEP

prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Česká diabetologická společnost ČLS JEP

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Česká kardiologická společnost ČLS JEP

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Česká společnost pro aterosklerózu

prim. MUDr. Petr Sucharda, CSc.

Česká obezitologická společnost ČLS JEP

NOVELIZACE 2010



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

OBSAH

1. ÚVOD.....	3
2. LÉČEBNÉ OVLIVNĚNÍ JEDNOTLIVÝCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ MS.....	5
2.1 OBEZITA A NADVÁHA	5
2.2 HYPERGLYKEMIE	5
2.3 DYSLIPIDEMIE.....	6
2.4 HYPERTENZE.....	6
2.5 PORUCHY KOAGULACE A DYSFUNKCE ENDOTELU	7
2.6 DŮSLEDKY METABOLICKÉHO SYNDROMU	7
3. TABULKY.....	8
4. LITERATURA	10

METABOLICKÝ SYNDROM - DIAGNOSTIKA A LÉČBA

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře

Hlavní koordinátor Doporučeného postupu:

MUDr. Igor Karen, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Autoři:

MUDr. Igor Karen, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., Česká internistická společnost ČLS JEP
prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc., Česká internistická společnost ČLS JEP
prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., Česká diabetologická společnost ČLS JEP
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., Česká kardiologická společnost ČLS JEP
doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc., Česká společnost pro aterosklerózu
prim. MUDr. Petr Sucharda, CSc., Česká obezitologická společnost ČLS JEP

Oponenti:

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, Česká diabetologická společnost ČLS JEP
MUDr. Zdeněk Hamouz, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
MUDr. Otto Herber, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
MUDr. Dana Moravčíková, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

1. ÚVOD

Vzájemné souvislosti chorobných stavů, dnes řazených pod pojem metabolický syndrom (MS), jsou známy již dlouhou dobu. V r. 1923 publikoval Kylin první práci upozorňující na častý společný výskyt hypertenze, hyperglykemie a hyperurikemie. Teprve za dalších 25 let Vague přidal k předchozím faktorům centrální adipozitu a diabetes a za dalších 20 let Avogaro přiřadil i obezitu. Současný výskyt těchto faktorů byl nazýván různými synonymy, např. syndrom X, smrtící kvartet, syndrom inzulinové rezistence aj. Vždy se jednalo o soubor rizikových faktorů, které se často vyskytovaly společně a které vedly k předčasnému rozvoji aterosklerózy a diabetu 2. typu.

Základ pro současnou klinickou definici MS položil G. M. Reaven v roce 1988, když popsal základní triádu faktorů, kterou tvořil vyšší krevní tlak (TK) a typická dyslipidemie, tj. vyšší hladina triglyceridů (TG) a nižší hladina HDL-cholesterolu v lačné plazmě (1). Později byla zjištěna u těchto jedinců přítomnost malých denzních LDL částic, které vznikají lipidovou kaskádou z jaterních VLDL částic a které jsou velmi aterogenní a odpovídají za akcelerovanou aterosklerozi u osob s MS (2). S MS souvisejí další rizikové faktory aterosklerózy: hyperurikemie, abdominální obezita, mikroalbuminurie, vyšší hladina inhibitoru 1 plazminogenového aktivátoru (PAI-1), porušená tolerance glukózy. (3). Dalším výzkumem bylo zjištěno, že soubor rizikových faktorů zvaný MS představuje významný prozánětlivý, prokoagulační a proaterogenní stav. Riziko kardiovaskulární (KV) nemoci je u těchto pacientů výrazně vyšší než v běžné populaci.

MS se vyvíjí v čase u jedinců s genetickou predispozicí při nevhodném životním stylu, tj. při nadměrném energetickém příjmu a nedostatečné pohybové aktivitě, stresu a kouření. Genetickou predispozici lze zjistit z rodinné anamnézy; pokud někdo z rodičů prodělal v časném věku (tj. otec do 55 let a matka do 65 let) KV příhodu (srdeční infarkt nebo cévní mozkovou příhodu nebo jiné projevy aterosklerózy) anebo je alespoň jeden z rodičů hypertonik nebo diabetik 2. typu, nese jejich potomek vysoké riziko rozvoje MS. Z dalších velmi predispozičních faktorů je obezita centrálního typu.

Většina expertů (a první z nich G. M. Reaven) považuje za patofyziologický podklad MS inzulinovou rezistenci, tj. sníženou schopnost využívat inzulin ke zpracování glukózy. Inzulinová rezistence je podle Reavena příčinou vyšší centrální, a poté i periferní sympatické nervové aktivity (4). Někteří experti považují za primární poruchu zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému, která způsobuje ve svalech i v jiných tkáních inzulinovou rezistenci a podílí se na vysokém kardiovaskulárním riziku nemocných s MS (5, 6). Pro nositele MS je rozhodující ovlivnit oba mechanismy, což v praxi znamená zavedení zdravého životního stylu a indikaci postupů včetně léků, snižujících zvýšený tonus sympatiku a inzulinovou rezistenci (7). I když existuje řada léků, především anti-hypertenziv, které dokáží účinně zlepšit rizikové faktory u MS a některé z nich i oddálit vznik diabetu 2. typu, zatím neexistuje žádný specifický lék, který by dokázal ovlivnit podstatu MS a následně všechny rizikové faktory související s tímto syndromem.

MS se vyvíjí v čase v závislosti na životním stylu, genetické predispozici a věku. V klinické praxi se používala různá kritéria pro stanovení přítomnosti MS. Nejprve byla založena na přítomnosti inzulinové rezistence nebo porušené homeostázy glukózy, ale výstižnější kritéria pro rozpoznání MS, který zpočátku nemusí být spojen s porušeným metabolismem glukózy, byla vytvořena v roce 2001 v rámci National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (8). Tuto definici preferují především kardiologové a lipidologové, a to hlavně u osob v primární prevenci kardiovaskulárních nemocí a diabetu 2. typu.

Podle této definice se MS vyskytuje u jedinců se třemi a více z pěti uvedených rizikových faktorů:

- 1) obvod pasu u mužů nad 102 cm, u žen nad 88 cm
- 2) hladina TG nalačno nad 1,7 mmol/l
- 3) HDL-cholesterol pod 1,0 mmol/l u mužů a pod 1,3 mmol/l u žen
- 4) glykemie nad 6,0 mmol/l
- 5) TK 130/85 mm Hg a více

V roce 2005 byl metabolický syndrom nově definován tak, že nutnou podmínkou přítomnosti MS se stala tzv. abdominální obezita, spolu s dalšími dvěma faktory. V roce 2009 byla definice metabolického syndromu „harmonizována“, všech pět kritérií bylo postaveno zpět na stejnou úroveň, přičemž obvod pasu je specificky definován pro různé populace a země (9). Pod tuto definici se podepsali i zástupci Americké kardiologické společnosti a Světové kardiologické federace, Mezinárodní společnosti pro aterosklerózu a Mezinárodní asociace pro výzkum obezity:

Tři z pěti kritérií:

- zvětšený obvod pasu (definice podle populace a země) - evropská (kavkazská) populace $\geq 80/94$ cm[†]
- triacylglyceroly $\geq 1,7$ mmol/l nebo medikamentózní léčba hypertriglyceridemie
- HDL-cholesterol $< 1,0/1,3$ mmol/l nebo medikamentózní léčba nízkého HDL-cholesterolu[†]
- TK syst. ≥ 130 mmHg a/nebo TK diastol. ≥ 85 mmHg nebo antihypertenzní léčba již diagnostikované hypertenze
- glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo léčba hyperglykemie

†první hodnota platí pro muže, druhá pro ženy

Český institut metabolického syndromu, založený v r. 2005 a registrovaný od května 2008 jako obecně prospěšná společnost (ČIMS, o.p.s.), vytvořil definici pro přítomnost MS na základě obou uvedených definic. Kritéria jsou uvedena níže a v tab. 1 a jsou použitelná jak v primární, tak v sekundární prevenci kardiovaskulárních nemocí. Členové ČIMS, kteří jsou experty v problematice jednotlivých rizikových faktorů typických pro MS, se shodují na této definici a považují ji zatím za nejlepší charakteristiku MS (10).

V literatuře není zatím mnoho údajů o prevalenci MS. Z provedených studií, které používaly kritéria NCEP ATP III, se pohybuje výskyt MS v průměru u 24% severoamerické populace, přičemž prevalence stoupá s věkem (7% u 20letých osob a 40% u osob starších 60 let) (11). V naší populaci ve věku 24 - 65 let byla zjištěna prevalence MS u 32% mužů a u 24% žen (12). Ve věku 65 let a vyšším by byla prevalence MS ještě vyšší. Výskyt MS se liší v různých etnických skupinách a předpokládá se, že jeho výskyt bude stoupat v rozvinutých i rozvíjejících se zemích světa. Na základě toho lze předpokládat nárůst diabetes mellitus 2. typu, a tím i nárůst nejčastějších komplikací aterosklerózy, tj. kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních atherotrombotických příhod. Je třeba aktivně pátrat po osobách s MS a včas u nich zahájit intervenci jednotlivých rizikových faktorů, abychom snížili vysoké riziko pro aterosklerózu a KV nemoci a abychom zabránili rozvoji diabetes mellitus 2. typu, který by přinesl další zvýšení KV rizika. Ve stáří vlastní MS nepřináší již tolik aterogenní riziko, ale je velmi výrazným prediktorem vzniku diabetu mellitu.

Definice metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu, o.p.s.

Při přítomnosti tří a více z uvedených pěti rizikových faktorů se jedná o MS (10).

- **abdominální obezita - pas:**
 - **muži ≥ 102 cm**
 - **ženy ≥ 88 cm**
- **TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie**
- **HDL-cholesterol: muži $< 1,0$ mmol/l, ženy $< 1,3$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie**
- **TK $\geq 130/ \geq 85$ mm Hg nebo antihypertenzní terapie**
- **glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes 2. typu**

2. LÉČEBNÉ OVLIVNĚNÍ JEDNOTLIVÝCH RIZIKOVÝCH FAKTORŮ MS

2.1 OBEZITA A NADVÁHA

Obezita a nadváha s centrální distribucí tukové tkáně je podstatnou součástí metabolického syndromu. Jde o závažné chronické onemocnění, postihující metabolismus a přímo či nepřímo celou řadu orgánových systémů (zejména kardiovaskulární a pohybový). Centrálně uložený tuk zjišťujeme měřením obvodu pasu v polovině vzdálenosti mezi dolními žebry a horním okrajem pánve. S povislým či visícím břichem nemanipulujeme, důvodem měření obvodu pasu je stanovení viscerálního tuku. Kritická hodnota je 88 cm pro ženy a 102 cm pro muže (podle IDF 80 cm pro ženy a 94 cm pro muže) (9). Ke stanovení body mass index (BMI) pacienta vážíme v lehkém či spodním oblečení s přesností na 0,05 až 0,1 kg, na moderních váhách současně zjišťujeme tělesnou výšku (bez obuvi!) s přesností na 1 cm.

Cílem léčby je odstranění či snížení existujících a budoucích rizik. Relativně největšího prospěchu je dosahováno redukcí prvních 5 – 10% počáteční hmotnosti. Možností, jak dosáhnout snížení nadměrné tělesné hmotnosti, je pět:

1. Redukční strava spočívá v úpravě stravy - snížení energetického příjmu a rozložení do jednotlivých jídel během dne. Redukční stravou většinou miníme energetickou hodnotu celodenní dávky 6000 kJ a méně. Tuky mají nejvyšší energetickou hodnotu, navíc se velmi jednoduše (z energetického hlediska) vstřebávají a ukládají; uvádí se, že se nespotebuje více než 5% původní energie. Je nutno zdůraznit, že energetická hodnota nezáleží na typu tuku (nasycené, nenasycené).

2. Pohybová aktivita - základem je běžný pohyb, chůze (pokud možno v rychlejším tempu, do schodů i do kopce), práce na zahradě, jízda na kole, příp. rekreační sport. Pro těžce obézní je vhodné plavání, pokud je dost intenzivní; rozhodně se nedoporučuje běhání pro přílišnou zátěž velkých kloubů.

3. Kognitivně-behaviorální terapie zahrnuje celou řadu přístupů, zejména kognitivní techniky, sebesposilování, aktivní kontrolu vnějších podnětů, kontrolu konzumace až po skupinovou terapii.

4. Farmakoterapii představují pouze dvě moderní antiobezitika v užším slova smyslu: centrálně působící sibutramin (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) a lokálně účinný orlistat (specifický dlouhodobě působící inhibitor lipáz zažívacího traktu). V širším slova smyslu se k antiobezitikům počítají i některá antidiabetika, např. metformin či léky ovlivňující inkretiny.

5. Bariatrické operační výkony jsou indikovány jako podpora redukčního režimu u obézních 3. stupně a u 2. stupně s komplikacemi. Adjustabilní bandáž žaludku neporušuje celistvost trávicí trubice a lze ji provést laparoskopicky i u extrémně obézních jedinců. Před provedením bandáže je potřeba provést psychologické vyšetření a vyloučit gastroezofageální reflux a aktivní gastritidu. Sleeve gastrektomie (tubulizace žaludku) odstraňuje oblast velkého zakřivení, čímž celkově zmenší objem žaludku; navíc odstraní zdroj grelinu, zvyšujícího chuť k jídlu (orexigenní působení).

Výkony, které mění trasu potravy (žaludeční bypass, biliopankreatická drenáž) mají mimořádně příznivý vliv na metabolické komplikace obezity, nejspíše ovlivněním tzv. inkretinového efektu (13). U velké části pacientů může dojít až k vymizení diabetu 2. typu. Právě výrazný efekt na diabetes a další složky metabolického syndromu vede postupně k indikaci chirurgického řešení u osob s nižším BMI než 35 – tato léčba se označuje jako metabolická chirurgie.

2.2 HYPERGLYKEMIE

Typickou součástí MS je inzulinová rezistence a hyperglykemie.

Inzulinová rezistence - hraje roli v patogeneze MS a její přítomnost předpokládáme v případě, že jsou splněna ostatní diagnostická kritéria syndromu. V praxi není třeba její míru kvantifikovat.

Hyperglykemie - je jedním z nezávislých diagnostických kritérií MS. Zahrnuje kategorie poruch glukózové homeostázy (hraniční glykemie nalačno – IFG, porucha tolerance glukózy – PGT či kombinovaná porucha glukózové homeostázy) a diabetes mellitus. Hodnocení glykoregulační poruchy se provádí podle stanovení glykemie ve venózní plazmě:

- glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l (hraniční glykemie nalačno) nebo
- glykemie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu (OGTT) $\geq 7,8$ mmol/l (porucha tolerance glukózy) nebo
- diabetes mellitus (glykemie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l nebo náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l nebo glykemie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu $\geq 11,1$ mmol/l). Pokud nejsou přítomny klinické příznaky diabetu, je třeba potvrdit diagnózu diabetu opakovaným vyšetřením.

Hyperglykemie v rozmezí poruchy glukózové homeostázy zvyšuje riziko rozvoje diabetu a riziko KV komplikací. Diabetes mellitus extrémně zvyšuje riziko KV komplikací a dále přináší další rizika mikrovaskulárních komplikací (diabetická nefropatie, retinopatie a neuropatie).

Cílem léčby je snížit inzulinovou rezistenci, snížit riziko KV komplikací a snížit riziko rozvoje diabetu. V případě přítomnosti diabetu je žádoucí dosáhnout hodnot glykemií a glykovaného hemoglobinu (HbA1c) uvedených v tab. 2. Intenzivní léčba hyperglykemie má největší význam zejména v počátečních fázích onemocnění. Cílové hodnoty proto volíme diferencovaně. Cílové hodnoty HbA1c u osob s relativně nižším KV rizikem jsou pod 4,5%. Jde o nemocné s krátce trvajícím diabetem, bez cévních změn a se vstupními hodnotami HbA1c do cca 7,0%. U nemocných v sekundární prevenci jsme méně přísní, cílové hodnoty HbA1c jsou pod 6,0%.

U osob s poruchou glukózové homeostázy jsou základem léčby hyperglykemie režimová opatření. Přestože jsou k dispozici studie dokládající snížení incidence diabetu u osob s MS a poruchou glukózové homeostázy při léčbě farmaky, která ovlivňují inzulinovou rezistenci (thiazolidindiony, metformin) či antiobezitiky (orlistat) či dalšími perorálními antidiabetiky (akarbóza), nejsou tyto postupy zatím standardně doporučeny u osob bez manifestního diabetu.

U osob s manifestním diabetem se léčba opírá taktéž o režimová opatření. Lékem 1. volby je metformin, jehož podávání zahajujeme ihned po záchytu diabetu. Pokud monoterapie nezajistí uspokojivou kompenzaci, přidáváme do kombinace další perorální antidiabetika nebo inzulin. Protože není jasné, které hypoglykemizující prostředky jsou výhodné z hlediska dlouhodobé prognózy nemocného, je postup v jejich volbě liberální. Zásadním požadavkem je bezpečnost léčby (nepřítomnost hypoglykemií a omezení hmotnostních přírůstků). Přednost dáváme pozvolnému zlepšování kompenzace a větší důraz klademe na edukaci nemocného a selfmonitoring.

2.3 DYSLIPIDEMIE

Dyslipidemie (DLP) u nemocných s MS bývá charakterizována zvýšením triacylglycerolů (> 1,7 mmol/l), snížením HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů a < 1,3 mmol/l u žen) a přítomností zvýšené koncentrace aterogenní frakce tzv. malých denzních LDL (LDL₃). Koncentrace celkového cholesterolu bývá mírně zvýšená, koncentrace LDL-cholesterolu sice může být normální, ale v praxi málokdy dosahuje cílových hodnot. Typickým nálezem bývá také zvýšení apolipoproteinu B. Léčba dyslipidemie u MS by měla být komplexní a zahrnovat vždy režimová opatření (změny životního stylu), u vybraných skupin osob i farmakoterapii.

Farmakoterapie DLP u MS: nedaří-li se dosáhnout cílových (optimálních) hodnot lipidů změnami životního stylu, je farmakoterapie hypolipidemiky indikována u těchto skupin nemocných (14):

- nemocní v sekundární prevenci s manifestním kardiovaskulárním onemocněním;
- nemocní s diabetes mellitus 2. typu nebo diabetes 1. typu s mikroalbuminurií, ten ale nepatří k obrazu MS
- osoby v primární prevenci, u kterých je riziko úmrtí na kardiovaskulární příhodu > 5% ve výhledu 10 let podle tabulek SCORE (u osob se sníženým HDL-cholesterolem je vhodné použít tabulku SCORE, která zohledňuje nikoliv hladinu celkového cholesterolu, ale poměr celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu). Riziko bývá vyšší, než odečtené z tabulek u osob se zvýšenými triacylglyceroly, sníženým HDL-cholesterolem, s porušenou glukózovou tolerancí a u fyzicky inaktivních osob.

Před nasazením hypolipidemika je vhodné opakované vyšetření krevních lipidů (v odstupu 2 týdny až 2 měsíce). Pracovat se má s průměrnou hodnotou výsledků měření. Pokud se výsledky obou vyšetření významně liší, je vhodný třetí odběr krve, ale v tom případě je nutno myslet na možnost sekundární DLP (např. špatná kompenzace diabetu, změna životosprávy či zvýšená konzumace alkoholu).

Volba hypolipidemika: při volbě léku se má vycházet z konkrétního nálezu v krevních lipidech (8). Pokud má nemocný vyšší než cílový LDL-cholesterol nebo apolipoprotein B, jsou indikovány statiny. Ty jsou indikovány prakticky u všech osob v sekundární prevenci KV onemocnění. Je-li LDL-cholesterol v cílových hodnotách a je přítomna DLP typická pro MS (snížený HDL-cholesterol, zvýšené triacylglyceroly), je vhodná léčba fibráty (15). U velké části nemocných s MS se ale nedaří monoterapií dosáhnout optimálních hodnot krevních lipidů. V těchto případech je vhodná terapie kombinací statinů s fibráty. Kombinovaná léčba by měla být zahájena u komplikovaných pacientů na specializovaném pracovišti, které má s kombinovanou léčbou dostatečné zkušenosti. Cílové hodnoty krevních lipidů a apolipoproteinu B jsou uvedeny v tab. 3.

Kontrolní vyšetření krevních lipidů a základních biochemických laboratorních parametrů (alespoň AST, ALT, CK) má být provedeno za 6 - 8 týdnů od zahájení (nebo po změně) hypolipidemické terapie. Při dobré toleranci a stabilizaci hodnot krevních lipidů stačí později kontroly po půl roce.

2.4 HYPERTENZE

Hypertenze je známá svou častou vazbou na diabetes a obezitu a je součástí syndromu inzulinorezistence již od první definice. V souvislosti s MS považujeme za rizikový faktor, respektive diagnostické kritérium, již tzv. vysoký normální TK, tj. TK \geq 130/85 mm Hg (16). U pacientů s diabetickou nefropatií je progresse renální insuficience přímo závislá na výši TK, již od systolického TK 125 mm Hg a diastolického TK 70 mm Hg. Léčba hypertenze u MS musí být komplexní a zahrnovat i současné ovlivnění dalších rizikových faktorů, jako je diabetes mellitus, obezita a hyperlipidemie. Léčba musí být individuální s ohledem na orgánové komplikace a přidru-

žená onemocnění. Nemocní s MS spadají do pásma vysokého a velmi vysokého rizika, a proto je u nich indikována farmakoterapie často již u vysokého normálního TK, tj. systolický TK 130-139 mm Hg a diastolický TK 85-89 mm Hg. Základní režimová opatření zůstávají hlavním předpokladem úspěšné prevence KV v rámci MS spojeného s hypertenzí (17) (tab. 4).

Farmakologická léčba: využíváme všech pět základních tříd antihypertenziv (diuretika, beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu, ACE inhibitory, AT1-blokátory). Málokdy vystačíme s monoterapií, proto je nutné často léky kombinovat. V posledních letech byla velmi intenzivně diskutována otázka, zda k prevenci KV onemocnění stačí dostatečné snížení krevního tlaku, anebo také vhodný výběr antihypertenziv. Většina dosud provedených studií prokázala, že moderní antihypertenziva (inhibitory ACE, blokátory receptoru AT1, aliskiren, který přímo inhibuje renin a blokátory kalciových kanálů) jsou vhodnější oproti standardní terapii diuretiky a betablokátory, a to jak z metabolického, tak i kardiovaskulárního hlediska. Léky první volby u MS jsou inhibitory ACE, resp. blokátory receptorů AT1. Do kombinace je výhodné použít indapamid (18), protože má kromě mírného diuretického účinku přímé i nepřímé vaskulární účinky. Vhodnou kombinací je inhibitor renin angiotensinové osy s blokátorem kalciových kanálů (19). Při neuspokojivé kontrole tlaku u pacientů s MS kombinací inhibitoru ACE, indapamidu a blokátorů kalciových kanálů, lze přidat jako další lék do kombinace metabolicky protektivní, centrálně působící antihypertenzivum typu imidazolinových aktivátorů. Ve speciálních klinických situacích je třeba indikaci antihypertenziv přizpůsobit individuálně pacientovi, např. u nemocného s MS a ischemickou chorobou srdeční (ICHS) je indikován kardioselektivní betablokátor, jehož alternativou je u nemocných bez srdeční dysfunkce verapamil apod. Cílové hodnoty TK ukazuje tab. 5. Zatím nemáme k dispozici žádnou multicentrickou mortalitní studii zabývající se léčbou hypertenze u metabolického syndromu.

2.5 PORUCHY KOAGULACE A DYSFUNKCE ENDOTELU

U MS je porušená hemostáza, tzn. nerovnováha mezi koagulačními a fibrinolytickými procesy. Jedinci s MS mají větší sklon k trombogenezi, ale mají sníženou fibrinolýzu, a proto se tento stav nazývá pro-trombotickým stavem. Je známo, že stavy vedoucí k trombogenezi jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje KV nemocí. Dysregulaci hemostázy u jedinců s MS způsobuje řada faktorů: aktivace endotelu, hyperaktivita trombocytů, hyperkoagulace a hypofibrinolýza. Právě snížená fibrinolýza jako důsledek zvýšené hladiny PAI-1 je hlavní poruchou související s inzulinovou rezistencí a MS, kterou prokazuje řada studií a která je hlavní hemostatickou poruchou v rámci MS. Fibrinolytická aktivita je určena dynamickou rovnováhou mezi aktivátory plasminogenu a jejich inhibitory. Hlavní regulátory tohoto systému u MS jsou tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) a jeho inhibitor (PAI-1). Vysoké PAI-1 u jedinců s normální glukózovou tolerancí je marker vysokého rizika pro vznik diabetes mellitus 2. typu a aterosklerózy. Centrální sympatomimetika upravují fibrinolýzu a koagulaci u hypertoniků, a proto jsou vhodnými léky do kombinace k léčbě vysokého TK u jedinců s MS (20). Všechna režimová opatření, tj. nekouření, nízkoenergetická racionální dieta a pravidelný pohyb snižují inzulinovou rezistenci a zlepšují protrombotický stav osob s MS. Ještě existují rezervy ve zjištění, jaká antikoagulační léčba povede ke snížení atero-trombotických příhod u osob s MS.

Dysfunkce endotelu u jedinců s MS se projevuje zvýšenou hladinou cirkulujících adhezivních molekul nebo pro-zánětlivých cytokinů. Na dysfunkci endotelu MS může poukázat i zvýšená hladina von-Willebrandova faktoru (cWF) v plazmě; jeho zvýšení souvisí s vyšší KV mortalitou (21). Nejdostupnějším a klinicky nejvýznamnějším markerem pro zjištění dysfunkce endotelu je hladina „high sensitivity“ C-reaktivního proteinu (hs-CRP). Hladiny 0,5-1,0 mg/l představují nízké riziko, hladiny 1,0-3,0 mg/l střední riziko a 3,0-10,0 mg/l vysoké riziko KV nemocí. Podmínkou je, aby nemocný neměl žádnou akutní nebo chronickou zánětlivou chorobu, při které se hladiny CRP pohybují řádově ve zcela jiných hodnotách (desítkách, stovkách atd). Minimálně po 3 týdnech od odeznění velkého zánětu lze vyšetřit hs-CRP jako marker KV rizika. Hladiny hs-CRP se považují za nezávislý a významný faktor nejen pro predikci rizika KV nemocí, ale také pro predikci rizika diabetu 2. typu. Zvýšené hladiny hs-CRP mají také význam pro potvrzení diagnózy MS (22). V poslední době se určitý význam přikládá i cytokininy zprostředkovanému lehkému zánětu, který také souvisí s MS a je vysokým rizikem pro atero-trombózu (23).

2.6 DŮSLEDKY METABOLICKÉHO SYNDROMU

Nemocní s metabolickým syndromem mají vystupňované kardiovaskulární riziko v důsledku kombinace několika rizikových faktorů. Je prokázáno, že náležitá léčba snižuje u pacientů s MS a u diabetiků 2. typu KV riziko a incidenci fatálního i nefatálního infarktu myokardu, včetně mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, neuropatie, nefropatie). Prevence a léčba KV onemocnění MS je ve shodě s recentními doporučeními českých odborných společností (15). Nastává posun v prevenci směrem od ICHS k prevenci KV onemocnění.

V léčbě kardiovaskulárních dopadů MS je třeba respektovat všechny nové a publikované poznatky z oblasti preventivní kardiologie, zvláště výsledky nedávno provedených klinických studií, prokazujících klinický přínos změny stravovacích návyků, řádného ovlivnění rizikových faktorů a preventivního užívání některých léků.

3. TABULKY

Tab. 1: Definice metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu, o.p.s. Při přítomnosti tří a více z uvedených pěti rizikových faktorů se jedná o MS (10)

abdominální obezita - pas:	muži ≥ 102 cm
	ženy ≥ 88 cm
TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie	
HDL-cholesterol: muži $< 1,0$ mmol/l, ženy $< 1,3$ mmol/l nebo hypolipidemická terapie	
TK $\geq 130/ \geq 85$ mm Hg nebo antihypertenzní terapie	
glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes 2. typu	

Tab. 2: Cílové hodnoty glykemie a glykovaného hemoglobinu (HbA1c)

Glykovaný hemoglobin (HbA1c) (%)	$< 4,5$ ($<6,0$)
U nemocných v sekundární prevenci jsme méně přísní (zejména tam, kde trvá diabetes delší dobu), cílové hodnoty HbA1c jsou pod 6,0%	
Glykémie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l)	$\leq 6,0$ ($<7,0$)
Hodnoty glykemie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)	
nalačno/před jídlem (mmol/l)	4,0 - 6,0 ($<8,0$)
postprandiální (mmol/l)	5,0 - 7,5 ($<9,0$)
* podle IFCC	
() V závorce jsou uvedeny doporučené hodnoty pro diabetiky s vysokým KV rizikem. Cílové hodnoty je vhodné stanovit individuálně.	

Tab. 3: Cílové hodnoty celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu; optimální hodnoty HDL-cholesterolu a triacylglycerolů

	Primární prevence KVO	Sekundární prevence KVO, vysoké riziko v primární prevenci, diabetes mellitus	Současný výskyt ICHS a diabetes mellitus
Celkový cholesterol	$< 5,0$ mmol/l	$< 4,5$ mmol/l	$< 4,5$ mmol/l
LDL-cholesterol	$< 3,0$ mmol/l	$< 2,5$ mmol/l	$< 2,0$ mmol/l
Apolipoprotein B	$< 1,0$ g/l	$< 0,9$ g/l	$< 0,8$ g/l
Triacylglyceroly	$< 2,0$ mmol/l	$< 1,7$ mmol/l	$< 1,7$ mmol/l
HDL-cholesterol: muži	$> 1,0$ mmol/l	$> 1,0$ mmol/l	$> 1,0$ mmol/l
HDL-cholesterol: ženy	$> 1,2$ mmol/l *	$> 1,2$ mmol/l *	$> 1,2$ mmol/l *

* Poznámka k hodnotě HDL-cholesterolu u žen: zdánlivý rozpor mezi hodnotou optimální dle platných guidelines ($> 1,2$ mmol/l) a hodnotou která je kritériem pro diagnostiku metabolického syndromu ($< 1,3$ mmol/l) pro klinickou praxi nijak nevedí. Má-li žena HDL-cholesterol např. 1,25 mmol/l, splňuje sice kritérium pro metabolický syndrom, ale léčba zaměřená na zvýšení HDL-cholesterolu ještě není nutná.

Tab. 4: Nefarmakologická léčba (změna životního stylu)

• snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou
• dostatečná tělesná aktivita (30-60 minut 3 - 4krát týdně)
• snížení příjmu alkoholu (muži do 30 g/den, ženy do 15-20 g/den)
• omezení příjmu soli do 5-6 g/den
• zvýšená konzumace ovoce a zeleniny
• snížení celkového příjmu tuků
• zanechání kouření

Tab. 5: Cílové hodnoty krevního tlaku

U pacientů s poškozením cílových orgánů či přidruženými onemocněními	< 130/80 mm Hg
při proteinurii nad 1 g	< 125/75 mm Hg
<i>ostatní podrobnosti viz www.hypertension.cz</i>	

Tab. 6: Léčebné možnosti pacienta s metabolickým syndromem

Rizikový faktor	Cíl léčby	Léčebné možnosti
Obezita	snížení hmotnosti o 5 - 10%	zvýšená fyzická aktivita, dieta, behaviorální působení, orlistat, sibutramin, bariatrická chirurgie
Inzulinová rezistence	snížení inzulinové rezistence	snížení tělesné hmotnosti
PGT, HGN	prevence diabetu	metformin
Diabetes mellitus	léčba diabetu	metformin, glitazony, metabolická chirurgie, inkretinová analoga, gliptiny
Dyslipidemie	LDL-cholesterol, triacylglyceroly, HDL-cholesterol (cílové hodnoty viz tab. 3)	statiny, ezetimib, fibráty, niacin
Hypertenze	< 130/80 mm Hg	inhibitory ACE, sartany, aliskiren, blokátory kalciových kanálů, centrálně působící léky
Protrombotický stav	snížení rizika (SCORE)	ASA 75 - 325 mg tiklopidin, klopidogrel

PGT - porucha glukózové tolerance, HGN - hyperglykemie nalačno, ASA – kyselina acetylsalicylová, ICHS – ischemická choroba srdeční, CMP – cévní mozková příhoda, DM – diabetes mellitus.

4. LITERATURA

1. Reaven GM. *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
2. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH et al. *Low-density lipoprotein subclass pattern and risk of myocardial infarction. JAMA* 1988; 260: 1917-1921.
3. Rosolová H, Mayer O jr, Reaven GM. *Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal volunteers with relatively low plasma magnesium concentrations. Metabolism* 2000; 49: 418-420.
4. Reaven GM, Lithell L, Landsberg L *Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med* 1996; 334: 374-381.
5. Julius S. *Effect of sympathetic over activity on cardiovascular prognosis in hypertension. Eur Heart J* 1998; 19: F14-F18.
6. Souček M, Kára T a kol. *Klinická patofyziologie hypertenze. Praha, Grada Publishing 2003.*
7. Rosolová H. *Sympatický nervový systém a kardiovaskulární riziko. Praha, Maxdorf 2000.*
8. *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.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. *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. *Definice metabolického syndromu podle Českého institutu metabolického syndromu, o.ps. Dostupná z: <http://www.cims-ops.cz/cz/uvod>. Cit. 24.1.2010.*
11. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2002; 287: 356-359.
12. Cífková R. *Epidemiologie metabolického syndromu ve světě a v České republice. Ústní sdělení na Symposiu o syndromu inzulinové rezistence, Praha 26. - 27. února 2003.*
13. Sucharda P. *Metabolická chirurgie v léčbě diabetu. In: Haluzík M, et al. Praktická léčba diabetu. Praha, Mladá fronta 2009.*
14. Cífková R, Býma S, Češka R et al. *Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitř Lék* 2005; 51: 1021-1036.
15. Sacks FM for the Expert Group on HDL cholesterol: *The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease. Am J Cardiol* 2002; 90: 139-142.
16. Widimský J, Cífková R, Špinar J a kol. *Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék* 2008; 54(1): 101-118.
17. Svačinová H. *Role pohybové léčby a tělesné zdatnosti v prevenci a léčbě metabolického syndromu. Vnitř Lék* 2005; 51: 87-92.
18. Patel A and ADVANCE Collaborating Group. *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet* 2007; 370: 829-840.
19. Jamerson K, Weber RA, Bakris GK et al., for the ACCOMPLISH Trial Investigators. *Benazepril plus Amlodipin or Hydrochlorothiazid for Hypertension in High Risk Patients. N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.
20. Remková A, Kratochvílová H *Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension. J Hum Hypertens* 2002; 16: 549-555.
21. Remková A. *Protrombotický stav jako součást metabolického syndromu. Vnitř Lék* 2005; 51: 1120-1125.
22. Ridker PM, Wilson PF, Grundy SM. *Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation* 2004; 109: 2818-2825.
23. Festa A, D´Agostino R, Tracy RP et al. *Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor 1 predicts the development of type 2 diabetes. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes* 2002; 51: 1131-1137.
24. Karen I, Souček M et al. *Metabolický syndrom – diagnostika a léčba. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Praha, Společnost všeobecného lékařství 2007.*

POZNÁMKY:

POZNÁMKY:

Tisk podpořen společnostmi

ZENTIVA®

Doporučený postup byl vytvořen s podporou nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND
PRAKTIK

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 978-80-86998-38-1



© 2010, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP