

# HYPOLIPIDEMICKÁ LÉČBA A METABOLICKÝ SYNDROM

MUDr. Tomáš Štulc

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika, VFN, Praha

Metabolický syndrom se v posledních letech celosvětově stává závažným zdravotním problémem. Jeho hlavními složkami jsou inzulinová rezistence (často provázená poruchou glukózové tolerance nebo diabetem 2. typu), dyslipidemie, arteriální hypertenze a centrální (abdominální) obezita. Závažnost metabolického syndromu spočívá v tom, že se vyskytuje velmi často a velmi výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob. Jedním z hlavních faktorů, které se na tomto zvýšení rizika podílejí, jsou dyslipidemie, především specifická dyslipidemie metabolického syndromu. Proto je léčba dyslipidemií důležitou součástí léčby pacientů s metabolickým syndromem. Z dostupných hypolipidemik jsou nejvíce užívány statiny a fibráty. Statiny snižují především celkový a LDL-cholesterol a jsou indikovány k léčbě izolované nebo převažující hypercholesterolemie. Fibráty příznivě ovlivňují hlavně hypertriglyceridemii a nízký HDL-cholesterol, a jsou proto vhodné k léčbě dyslipidemie metabolického syndromu. U vysoce rizikových pacientů s těžkou smíšenou dyslipidemií je pak na místě kombinace statinů s fibráty.

**Klíčová slova:** metabolický syndrom, dyslipidemie, kardiovaskulární riziko, hypolipidemika, statiny, fibráty.

## LIPID-LOWERING TREATMENT AND METABOLIC SYNDROME

During the last decades, metabolic syndrome has become an important healthcare problem worldwide. Main components of metabolic syndrome are insulin resistance (resulting often in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus), dyslipidemia, hypertension and abdominal obesity. Incidence of metabolic syndrome is high and it substantially increases the risk of cardiovascular diseases. Dyslipidemia is a prominent factor contributing to the increased cardiovascular risk in metabolic syndrome, and lipid-lowering therapy plays an important role in treating patients with this disorder. Most patients with dyslipidemia are treated with statins and/or fibrates. Statins are used for treatment of hypercholesterolemia; fibrates are indicated for treatment of hypertriglyceridemia and/or low HDL-cholesterol. In high risk patients with severe mixed hyperlipidemia, combination of statins with fibrates may be necessary to achieve the lipid goals.

**Key words:** metabolic syndrome, dyslipidemia, cardiovascular risk, lipid-lowering drugs, statins, fibrates.

Interní Med. 2006; 5: 223–226

Historie metabolického syndromu je dosud velmi krátká. Jako samostatné onemocnění byl metabolický syndrom definován teprve v posledních letech minulého století a představy o jeho patogenezi i přesném vymezení se bouřlivě vyvíjejí (13). Hlavními složkami metabolického syndromu jsou inzulinová rezistence (často provázená poruchou glukózové tolerance nebo diabetem mellitem 2. typu), specifická dyslipidemie, arteriální hypertenze a centrální (abdominální, „androidní“) obezita. Tyto odchylky byly samozřejmě velmi dlouho známy jako samostatné choroby; ukázalo se však, že v této kombinaci se velmi často sdružují (víc, než by odpovídalo náhodě) a že právě v této kombinaci jsou také obzvláště nebezpečné.

Metabolický syndrom se vyskytuje velmi často – v ekonomicky rozvinutých zemích postihuje kolem 30 % populace a jeho výskyt stále stoupá (7). Jeho význam spočívá v tom, že velmi výrazně zvyšuje riziko rozvoje kardiovaskulárních chorob (9, 11). Jedním z hlavních faktorů, které se na tomto zvýšení rizika podílejí, jsou dyslipidemie, především specifická dyslipidemie metabolického syndromu. Proto je léčba dyslipidemií důležitou součástí léčby pacientů s metabolickým syndromem.

## Dyslipidemie u pacientů s metabolickým syndromem

U pacientů s metabolickým syndromem nacházíme jednak specifickou dyslipidemii metabolického syndromu (často označovaná také jako diabetická nebo aterogenní dyslipidemie). Tato dyslipidemie je charakterizovaná hypertriglyceridemií, snížením HDL-cholesterolu, dále zvýšenou koncentrací tzv. malých denzních LDL-částic; kombinace těchto odchylek vede k téměř dvojnásobnému zvýšení kardiovaskulárního rizika (1, 12). V patogenezi této dyslipidemie je primární poruchou hypertriglyceridemie; pokles HDL-cholesterolu a zvýšená produkce malých denzních LDL-částic vznikají v důsledku hypertriglyceridemie druhotně.

Tato dyslipidemie je nebezpečná i tím, že je poměrně nenápadná: při vyšetření lipidového spektra věnujeme stále pozornost především celkovému a LDL-cholesterolu, které zde nebývají výrazněji zvýšené. Naopak význam hypertriglyceridemie a snížení HDL-cholesterolu dosud často podceňujeme. Hranice normy se navíc zvláště pro triglyceridy v posledních letech zpřísnily, takže dnes považujeme za dyslipidemii i hodnoty, které jsme ještě nedávno hodnotili jako normální nález. Zvýšení koncentrace malých denzních LDL-částic obvyklým laboratorním vyšetřením nepostihneme vůbec.

Mechanismus aterogenního působení dyslipidemie metabolického syndromu je do značné míry objasněn. Při snížené koncentraci HDL-cholesterolu je narušen tzv. reverzní transport cholesterolu, což je jediná cesta, kterou může být z tkání odstraněn nadbytečný cholesterol. Hypertriglyceridemie je spojena se zvýšením oxidačního stresu a s prokoagulačním stavem, a hlavně vede ke zvýšení produkce malých denzních LDL-částic. Tyto částice snadno pronikají do cévní stěny, a jsou proto vysoce aterogenní, a to dokonce i tehdy, když koncentrace LDL-cholesterolu není zvýšená.

Další významnou dyslipidemií je zvýšení cholesterolu. Hypercholesterolemie sice není z hlediska etiopatogenetického součástí metabolického syndromu; v populaci se však vyskytuje velmi často (2), a proto ji také často nacházíme i u pacientů s metabolickým syndromem (celkový cholesterol vyšší než 5,0 mmol/l má v České republice přibližně 80 % dospělých osob).

## Léčba dyslipidemií u metabolického syndromu

V léčbě dyslipidemií u metabolického syndromu máme k dispozici nefarmakologickou léčbu a farmakoterapii. Nefarmakologická léčba má u pacientů

s metabolickým syndromem skutečně mimořádný význam, a pokud je důsledně prováděna, vede k výraznému snížení kardiovaskulárního rizika. Největší význam má redukce hmotnosti, která vede především k úbytku viscerálního tuku a výrazně snižuje inzulinovou rezistenci; příznivě tak ovlivňuje všechny složky metabolického syndromu a pro pacienty s metabolickým syndromem tak představuje v určitém smyslu léčbu kauzální. Z praktického hlediska je pak velmi důležité, že významného snížení rizika je dosaženo již při nevelké (přibližně pětiprocentní) redukci hmotnosti, což je pro většinu obézních pacientů daleko realističtější cíl než dosažení hmotnosti „ideální“. V jedné nedávno publikované studii byl pokles hmotnosti o 4,5 kg (dosažený nefarmakologickými prostředky) spojen se snížením výskytu ICHS o 43 % (6).

Dalšími složkami nefarmakologické léčby jsou kvalitativní změny jídelníčku (tzv. „nízkocholesterolová“ dieta s důrazem na omezení tuků a snížení celkového příjmu energie) a přiměřená fyzická aktivita. Kvalitativní změny diety a přiměřená fyzická aktivita jsou samozřejmě hlavními prostředky pro dosažení hmotnostního poklesu; tyto postupy jsou však spojeny s příznivými změnami lipidového spektra i u pacientů, kteří váhové redukce nedosáhli.

Pokud není účinek nefarmakologické léčby dostatečný, je u osob s vysokou úrovní rizika (10leté riziko kardiovaskulárního úmrtí >5 %) indikována hypolipidemická léčba (3). Platí to především pro osoby v sekundární prevenci a diabetiky; vzhledem k rizikovosti metabolického syndromu však hranice vysokého rizika dosahuje většina pacientů středního a vyššího věku. Z dostupných hypolipidemik jsou u nás v léčbě dyslipidemií u metabolického syndromu užívány především statiny a fibráty.

### **Statiny u pacientů s metabolickým syndromem**

Statiny účinně snižují především celkový a LDL-cholesterol a snižují riziko, které je na zvýšení cholesterolu vázané. V obvyklé „základní“ dávce snižují statiny LDL-cholesterol od 30–35 %; tomu odpovídá i snížení kardiovaskulárního rizika přibližně o 30–35 % (snížení LDL-cholesterolu o 1 % tedy vede ke snížení kardiovaskulárního rizika přibližně o 1 % (8)). Zvyšováním dávky statinů lze dosáhnout ještě výraznějšího snížení lipidů i kardiovaskulárního rizika (každé zdvojnásobení dávky statinu vede k snížení LDL-cholesterolu o dalších 5–7 %). Triglyceridy a HDL-cholesterol jsou po léčbě statiny ovlivněny podstatně méně než po podání fibrátů; podobně jako v případě fibrátů je pokles triglyceridů po statinech výraznější při vyšších vstupních hodnotách triglyceridů. Úměrně k poklesu triglyceridů vedou sta-

tiny také k určitému snížení produkce malých denzních LDL-částic.

Příznivý účinek statinů na výskyt kardiovaskulárních příhod byl konzistentně prokázán velkým množstvím klinických studií. Efekt statinů je poměrně homogenní; pokles LDL-cholesterolu i snížení kardiovaskulárního rizika jsou obdobné u různých skupin pacientů – v primární i sekundární prevenci, u hypertoniků i normotoniků, u těžkých i lehkých dyslipidemií. Dosud nebyla provedena studie, která by zkoumala účinnost statinů u pacientů s metabolickým syndromem, analýzy podskupin však ukazují, že pokles příhod u pacientů s metabolickým syndromem ve statinových studiích byl obdobný jako u osob bez metabolického syndromu. Také výsledky studií HPS (5) a CARDS (4) ukazují, že snížení kardiovaskulárního rizika po statinech je u diabetiků obdobné jako u osob bez diabetu. Vzhledem k dobře doloženému příznivému účinku statinů a k vysokému kardiovaskulárnímu riziku většiny osob s metabolickým syndromem jsou statiny základním prvkem hypolipidemické léčby u většiny těchto pacientů.

### **Fibráty u pacientů s metabolickým syndromem**

Fibráty účinně ovlivňují především zvýšení triglyceridů a snížení HDL-cholesterolu – tedy hlavní složky dyslipidemie metabolického syndromu, a k léčbě těchto dyslipidemií jsou také především indikovány. U pacientů s dyslipidemií metabolického syndromu vedou fibráty obvykle ke snížení koncentrace triglyceridů o 30–50 % a zvýšení HDL-cholesterolu o 15–20 %. Dále lze očekávat mírnější pokles celkového a LDL-cholesterolu (o 10–20 %); zásadní význam však má především výrazné snížení výskytu malých denzních LDL-částic, které jsou vysoce aterogenní (14).

Pokles kardiovaskulárního rizika po fibrátech byl v dosud provedených studiích spíše jen mírný nebo nejvýše středně výrazný. Na rozdíl od statinů je však účinek fibrátů na laboratorní a klinické ukazatele méně uniformní: zlepšení lipidogramu je u pacientů s hypertriglyceridemií nebo nízkým HDL-cholesterolem výraznější než u osob bez těchto odchylek. Ve shodě s tím také subanalýzy velkých fibrátových studií ukazují, že snížení kardiovaskulárního rizika po fibrátech je u osob s diabetickou dyslipidemií výraznější než u ostatních pacientů. Nejvíce to bylo patrné v helsinské studii, kde pokles kardiovaskulárního rizika byl u pacientů s aterogenní dyslipidemií 67 %, kdežto u pacientů bez této dyslipidemie pouze 18 % (12). Určité zklamání přinesla nedávno prezentovaná studie FIELD (10), která prokázala jen velmi mírné snížení kardiovaskulárního rizika po fenofibrátu u diabetiků. Do studie FIELD však byli zařazováni

pacienti se zcela normálním lipidogramem (triglyceridy 1,9 mmol/l a HDL-cholesterol 1,1 mmol/l), a její výsledky tak pouze potvrzují, že účinnost fibrátů u osob s normálními triglyceridy a HDL-cholesterolem není velká.

### **Dyslipidemie u metabolického syndromu: statiny, nebo fibráty?**

V poslední době je často diskutována otázka, zda jsou k léčbě dyslipidemií u metabolického syndromu vhodnější statiny, nebo fibráty; tato otázka je však zavádějící, protože statiny a fibráty se v léčbě dyslipidemie nevylučují, ale svými účinky se naopak výhodně doplňují.

Primárním cílem léčby dyslipidemií je snížení celkového a LDL-cholesterolu; v tomto směru jsou základním lékem obvykle statiny. Hypercholesterolemie sice není typickou součástí dyslipidemie metabolického syndromu, ale přesto se u pacientů s metabolickým syndromem vyskytuje velmi často; léčba statiny je proto indikována u mnoha pacientů s metabolickým syndromem.

Při hypertriglyceridemii a/nebo snížení HDL-cholesterolu jsou naopak indikovány fibráty; monoterapii fibráty lze použít i tam, kde je současně přítomna lehká hypercholesterolemie, protože po fibrátech lze očekávat i mírnější pokles cholesterolu.

U pacientů s těžkou smíšenou dyslipidemií, u kterých k normalizaci hladin lipidů nestačí monoterapie statiny nebo fibráty, je indikována kombinace těchto hypolipidemik. Statiny a fibráty se ve svém účinku výhodně doplňují a jejich kombinace je velmi účinná. Na tomto místě je nutné zmínit zvýšené riziko výskytu myopatie po kombinaci statinů s fibráty, toto riziko však není nepřiměřené a při dostatečných klinických a laboratorních kontrolách jsou závažné komplikace raritní. Obava z myopatie by rozhodně neměla být důvodem k tomu, aby tato účinná kombinace léků nebyla použita u osob, u kterých je indikována – a těch je mezi pacienty s metabolickým syndromem velké množství.

#### **MUDr. Tomáš Štulc**

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika  
1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2  
e-mail: tstulc@lf1.cuni.cz

## Literatura

1. Brunzel JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999; 22(Suppl3): C10-C13.
2. Cífková R, Škodová Z. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. *Čas Lék čes* 2004; 143: 219-226.
3. Cífková R, Býma S, Češka R. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. *Vnitřní lékařství* 2005; 51: 1021-1036.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
5. Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
6. Eilat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 352-358.
7. Ford ES, Abbassi F, Reaven GM et al. Prevalence of insulin resistance and the metabolic syndrome with alternative definitions of impaired fasting glucose. *Atherosclerosis* 2005; 181: 143-148.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
9. Isomaa B, Almqvist P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
10. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849-61.
11. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 299: 2709-16.
12. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*. 1992; 85: 37-45.
13. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
14. Štulc T, Janota T, Češka R. Místo fibrátů v moderní léčbě hyperlipidemií. *Interna* 2000; 1: 16-22.