

HYPERTRIGLYCERIDEMICKÝ PAS A KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Kardiovaskulární onemocnění mají multifaktoriální etiologii a neexistuje jeden dominantní rizikový faktor, který by byl zodpovědný za většinu jejich manifestací. Proto jsou hledány kombinované markery, které by zpřesnily současné možnosti odhadu rizika aterosklerózy a jejích komplikací. Jedním z nich je tzv. hypertriglyceridemický pas. Jde o běžný fenotyp charakterizovaný vzestupem obvodu pasu nad 90 cm a triglyceridemie nalačno nad 2 mmol/l. Hypertriglyceridemický pas je ukazatelem poruch lipidového i glycidového metabolismu a navíc velmi dobře reflektuje patologické změny posprandiálního metabolismu. V klinických studiích se hypertriglyceridemický pas ukázal jako užitečný dodatkový parametr pro hodnocení rizika aterosklerotických komplikací a rizika diabetes mellitus, jejichž výskyt je u nositelů tohoto fenotypu výrazně zvýšen. Pro svou jednoduchost a ekonomickou nenáročnost je hypertriglyceridemický pas ideálním parametrem pro zpřesnění odhadu kardiovaskulárních komplikací a vhodným pomocníkem při volbě léčebných strategií.

Klíčová slova: hypertriglyceridemický pas, hyperinzulinémie, apolipoprotein B, obvod pasu, kardiovaskulární riziko, riziko diabetes mellitus.

HYPERTRIGLYCERIDEMIC WAIST AND CARDIOVASCULAR RISK

Cardiovascular diseases have multifactorial etiology. There is no single dominant risk factor that is responsible for most of its prevalence. That is the reason why combined markers are being searched for, which would enable a more precise estimation of risk of atherosclerosis and its complications. One of them is so called hypertriglyceridemic waist. It is a current phenotype characterized by increased waist circumference and fasting triglycerides over 2 mmol/l. Hypertriglyceridemic waist is a marker of metabolic lipid and sugar disturbances and reflects very well pathological changes of postprandial metabolism. In clinical studies hypertriglyceridemic waist turned up to be a useful additional parameter for evaluation of risk of atherosclerotic complications and risk of diabetes mellitus which prevalence is in this phenotype significantly increased. Because of its simplicity and cost-effectiveness hyperglyceridemic waist is an ideal parameter for precision of estimation of cardiovascular complications and a suitable marker in treatment strategy selection.

Key words: hypertriglyceridemic waist, hyperinzulinemia, apolipoprotein B, waist circumference, cardiovascular risk, risk of diabetes mellitus.

Interní Med. 2007; 9(12): 552–554

I přes významné pokroky ve farmakoterapii a intervenčních možnostech řešení kardiovaskulárních onemocnění jsou choroby cévního systému stále vedoucí příčinou nemoci a úmrtnosti ve vyspělém světě. V České republice se v posledních letech úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění snižuje, ale přesto stále polovina zemřelých mužů i žen má jako základní příčinu úmrtí uvedenu některou komplikací aterosklerotického tepenného postižení (13). Je tomu tak, přestože dnes můžeme řadu rizikových faktorů aterosklerózy a jejích komplikací dobře ovlivnit cílenou změnou životního stylu a v kategoriích vysokého kardiovaskulárního rizika i správně volenou farmakoterapií. Otázkou zůstává, zdali umíme správně riziko vzniku infarktu myokardu či cévní mozkové příhody odhadnout. Jinými slovy – jsou rizikové nemocní včas rozpoznáni a léčeni?

Odhad kardiovaskulárního rizika

V současnosti máme k dispozici několik široce používaných systémů ke stanovení rizika kardiovaskulárního onemocnění nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin. V anglosaských zemích je nejčastější framinghamské bodové skóre, které na základě zhodnocení věku, pohlaví, výše systolického krevního tlaku, hladin celkového a HDL-cholesterolu a kuřáckých zvyklostí stanoví relativní riziko kardiovaskulární příhody v následujících deseti letech (6). Evropská doporučení používají ke stanovení absolutního rizika úmrtí v důsledku

onemocnění srdce či cév tabulky SCORE, které hodnotí obdobné parametry (4). Kromě toho můžeme využít i dalších systémů pro odhad rizika, některé z nich mají i počítačové formy, kde je po zadání parametrů riziko přímo vypočítáno (nejčastěji se můžeme setkat s kalkulátorem rizika založeným na datech z německé studie PROCAM, 2). Všechny zmíněné možnosti platí pro asymptomatické osoby, které nepatří do skupin nemocných s automaticky vysokým rizikem, jako jsou pacienti s manifestní aterosklerózou, diabetici 2. typu apod. Při práci s uvedenými pomůckami je třeba mít na paměti, že z důvodu jednoduchosti, přehlednosti a praktické použitelnosti jsou všechny skórovací systémy zjednodušené a opomíjejí řadu významných rizikových faktorů. V souvislosti s epidemií obezity, metabolického syndromu a diabetes mellitus 2. typu, která je hlavní silou udržující incidenci kardiovaskulárních onemocnění na prvním místě žebříčku příčin smrti ve vyspělém světě, je zřejmé, že právě rizikové faktory sdružující se s uvedenými onemocněními jsou v současnosti užívanými schémata pro odhad rizika cévních komplikací podhodnoceny.

Metabolický syndrom a kardiovaskulární riziko

Vztah mezi inzulinovou rezistencí, abdominální obezitou, metabolickým syndromem a kardiovaskulárními chorobami je dobře dokumentován

a všeobecně uznán (1). Zmnožení viscerální tukové tkáně vede k celé kaskádě dějů, které ovlivňují metabolismus glukózy, produkci inzulinu, tkáňovou senzitivitu k inzulinu a k řadě změn v metabolismu plazmatických lipidů a lipoproteinů. Kromě změn kvantitativních (zmnožení na triglyceridy bohatých VLDL částic, snížení množství protektivních HDL), které lze posoudit z běžně dostupného biochemického vyšetření, dochází ke změně kvality lipoproteinových částic. Osoby s metabolickým syndromem a inzulinovou rezistencí jsou ohroženy zmnožením aterogenních malých denzních LDL částic, které snadno pronikají endotelem, podléhají oxidaci a urychlují proces aterosklerózy významně více než velké LDL. Stejně nepříznivě se mění spektrum částic ve třídách HDL a VLDL (5). Kvalitativní změny lipoproteinů lze změřit pomocí sofistikovaných metod (ultracentrifugace, gradientová elektroforéza, magnetická rezonance), které jsou nákladné, většinou obtížně dostupné, a proto pro klinickou praxi nevhodné. Zhodnocením koncentrací hlavních lipidů v séru však informaci o změně kvalitě lipoproteinů nezískáme. Proto jsou hledány markery kvalitativních změn lipoproteinů, které by přesněji odrážely riziko změn metabolismu plazmatických lipidů nacházené u metabolického syndromu. Jedním z nejjednodušších, ale současně z nejlepších je takzvaný hypertriglyceridemický pas.

Co je „hypertriglyceridemický pas“?

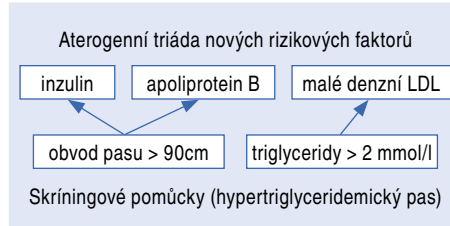
Koncept nového markeru kardiovaskulárního rizika použitelného zejména u osob s abdominální obezitou, inzulinovou rezistencí a metabolickým syndromem, vycházející ze zhodnocení koncentrace triglyceridů v séru nalačno a obvodu pasu, byl poprvé představen skupinou kanadských autorů v roce 2000 (8). Autoři v publikované práci dokumentovali na skupině 187 zdravých mužů, sledovaných v rámci Quebec Cardiovascular Study, že ti, jejichž obvod pasu přesáhl 90 cm a jejichž koncentrace triglyceridů nalačno byla vyšší než 2 mmol/l měli významně vyšší koncentrace plazmatického inzulinu, apolipoproteinu B i malých denzních LDL částic než osoby s obvodem pasu < 90 cm a triglyceridemií < 2 mmol/l. Již z dřívějších studií je známo, že hyperinzulinemie, zvýšení hladin apolipoproteinu B a zmnožení malých denzních LDL je spojeno s výrazným zvýšením rizika ischemické choroby srdeční u mužů a tato konstelace metabolických rizikových faktorů má vysokou prevalenci u osob s abdominální obezitou a akumulací viscerálního tuku. Autoři navrhli pro tuto situaci název aterogenní metabolická triáda a dokumentovali využitelnost stanovení její přítomnosti pro zlepšení odhadu kardiovaskulárního rizika (10, 12). Stanovení inzulinemie a koncentrace malých denzních LDL čás-

tic stejně jako měření množství intraabdominálního tuku není jistě využitelné jako rutinní vyšetřovací metoda. Existuje však velmi dobrá korelace mezi všemi parametry metabolické aterogenní triády a obvodem pasu a hladinou triglyceridů nalačno. Proto autoři navrhli klinicky snadno stanovitelný marker (obvod pasu > 90 cm a koncentrace TG > 2 mmol/l – hypertriglyceridemický pas) jako dobrý marker přídatného rizika (nejen) u osob s abdominální obezitou (schéma 1).

Hypertriglyceridemický pas jako marker metabolických odchylek

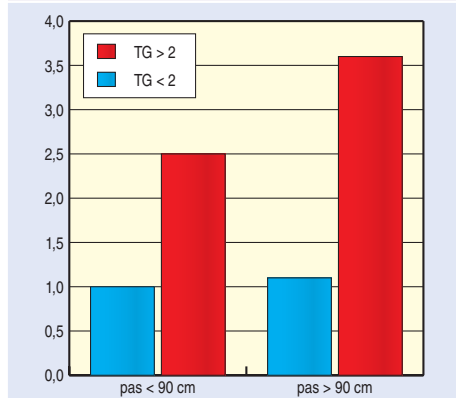
V uvedené Quebecké studii, do níž bylo zařazeno 187 zdravých mužů, byli účastníci rozděleni do 10 skupin od nejmenšího do největšího obvodu pasu. Byla patrná přímá úměrnost mezi obvodem pasu a koncentrací apolipoproteinu B, která byla nejvíce vyjádřena do 100 cm obvodu pasu; při dalším zvětšování tohoto parametru již byl nárůst hladin apolipoproteinu B pozvolný. Lačná inzulinemie závisela na obvodu pasu stejně jako apolipoprotein B a nebylo patrné „oploštění“ závislosti u osob s obvodem pasu nad 100 cm. Stejně jako mnoho dalších studií autoři ukázali jasnou závislost mezi hladinou triglyceridů a množstvím malých denzních LDL částic, jejichž zastoupení stoupá významně od hladin triglyceridů 1,9 mmol/l. Specifita

Schéma 1. Vztah mezi obvodem pasu, triglyceridemií nalačno a aterogenní triádou (hyperinzulinémie, hyperapolipoprotein B a malé, denzní LDL částice), podle (8)



a senzitivita odhadu přítomnosti metabolické aterogenní triády, hodnocená pomocí hypertriglyceridemického pasu, byla téměř 80%. Na druhé straně samotný obvod pasu nebyl dostatečným prediktorem přítomnosti metabolické triády ani u osob s výraznou abdominální obezitou. V podskupině sledovaných s obvodem pasu nad 100 cm bez hypertriglyceridemie bylo pouze 53% osob s aterogenní metabolickou triádou (8). Zajímavé jsou nálezy o vztahu mezi hypertriglyceridemickým pasem a postprandiálním lipidovým metabolismem. Je známo, že postprandiální lipémie je velmi dobrým prediktorem aterogenního rizika (9). Vzhledem k faktu, že ve vyspělém světě se většina lidí ve stavu nalačno (tedy 12 a více hodin bez příjmu potravy) ocitá poměrně zřídka (někdo možná pouze před plánovaným od-

Obrázek 1. Hypertriglyceridemický pas a riziko ICHS (8)



běrem krve před biochemickým vyšetřením), jsou koncentrace sérových lipidů a rychlost jejich změn po jídle pro určení rizika aterosklerotických komplikací ještě významnější než koncentrace cholesterolu a triglyceridů nalačno. Problémem stanovení postprandiální lipémie je chybějící standardizace vyšetření a nedostupnost rozmezí normálních hodnot. Proto je zajímavé pozorování Blackburnové a spolupracovníků, kteří prokázali, že osoby s hypertriglyceridemickým pasem mají také postprandiální hyperlipidemii a zpomalenou clearance glukózy po orálním glukózovém tolerančním testu jako projev hyperinzulinémie a inzulinové rezistence (3). Poruchy postprandiálního tukového a glycidového metabolismu jsou další příčinou zvýšeného rizika ICHS pozorovaného u nemocných s hypertriglyceridemickým pasem.

Hypertriglyceridemický pas a kardiovaskulární onemocnění

V předchozích odstavcích jsme ukázali, že zhodnocením obvodu pasu a hladiny triglyceridů můžeme odhadnout řadu dalších metabolických rizik kardiovaskulárních onemocnění. Otázkou zůstává, zdali hypertriglyceridemický pas je také ukazatelem zpřesňujícím odhad kardiovaskulárního rizika v praxi, zdali přináší informace navíc ke stávajícím skórovacím systémům. Tato otázka byla zkoumána v několika studiích, které hodnotily rozsah aterosklerózy ve vztahu k obvodu pasu a hladině triglyceridů. Ve skupině mužů podstupujících selektivní koronarografii byla pravděpodobnost pozitivního nálezu významných aterosklerotických změn u probandů s hypertriglyceridemickým pasem (obvod pasu > 90 cm a triglyceridémie > 2 mmol/l) 3,6násobně vyšší nežli u kontrol, které měly obvod pasu i triglyceridémie nižší (obrázek 1) (8). Ve studii sledující nemocné po transplantaci srdce měli nositelé hypertriglyceridemického pasu více než 25krát vyšší riziko aterosklerotického poškození věnčitých tepen transplantovaného srdce než pacienti bez abdominální obezity a hypertriglyceridémie (11). V další klinické studii bylo zjištěno, že osoby s hypertriglyceridemickým pasem a rizikovými faktory, které

tento marker reprezentuje (hyperinzulinemii, zvýšení apolipoproteinu B a zmnožení malých denzních LDL částic), měly v pětiletém sledování pětinašobně vyšší incidenci ischemické choroby srdeční (7). Většina údajů o rizikovosti fenotypu označovaného jako hypertriglyceridemický pas pochází z pozorování na souborech mužů. Proto v roce 2003 skupina amerických autorů sledovala konvenční i nové rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění v etnicky heterogenním souboru žen. Kromě nižší prevalence hypertriglyceridemického pasu u žen (11 % vs. 46 %), což může být mimo jiné vysvětleno odlišnostmi ve sledovaných populacích, nebyly mezi muži a ženami zjištěny rozdíly ani ve výskytu rizikových stavů spojených s hypertriglyceridemickým pasem (dyslipidémie, dysglykémie, postprandiální dysregulace metabolismu) ani v míře ovlivnění kardiovaskulárního rizika přítomností hypertriglyceridemického pasu.

Praktické využití hypertriglyceridemického pasu

Vzhledem k multifaktoriální etiologii kardiovaskulárních onemocnění a aterosklerózy nelze očekávat, že bychom se dočkali nálezu jednoho nebo několika málo rizikových faktorů, které by byly zodpovědné za větší část kardiovaskulárního rizika. Je téměř jisté, že takový faktor nebo faktory neexistují, a proto musíme pracovat s větším množstvím proměnných, jejichž konstelace je nejpřesnější možností, jak riziko cévních komplikací stanovit. Možností zjednodušení je použití ukazatelů kombinujících více veličin, případně zastupujících více faktorů současně. Jedním z nich je právě hypertriglyceridemický pas, který reprezentuje nejen parametry lipidového, ale i glycidového metabolismu zvyšující kardiovaskulární riziko. Jeho jednoduchost, dostupnost a prakticky žádné další náklady spojené s jeho určením jej činí ideálním doplňkovým parametrem pro široké klinické využití. Zejména u asymptomatických osob nám tento parametr může pomoci při rozhodování o volbě

léčebné strategie. Odhad rizika mladších nemocných s abdominální obezitou a souvisejícími metabolickými odchylkami může být při využití hypertriglyceridemického pasu významně zpřesněn. Jak ukázala řada pozorování, jednoduché změření obvodu pasu a stanovení triglyceridémie zastupuje nákladná stanovení inzulinémie, vyšetření subpopulací sérových lipoproteinů a popisuje i chování metabolismu v postprandiálním stavu. Zvláště u osob s abdominální obezitou, anamnézou smíšené dyslipidémie, pozitivní rodinnou anamnézou diabetes mellitus a kardiovaskulárních onemocnění, u kterých je riziko onemocnění srdce a cév vypočtené pomocí tabulek SCORE mezi 2 a 4 %, je přítomnost hypertriglyceridemického pasu důležitá při stanovení dlouhodobého rizika a rozhodnutí o další intervenci.

Závěr

Hypertriglyceridemický pas je jednoduchý ukazatel kardiovaskulárního rizika založený na vyhodnocení obvodu pasu a hladiny triglyceridů nalačno. Obvod pasu větší než 90 cm a hladina triglyceridů větší než 2 mmol/l svědčí pro aterosenní změny kvality lipoproteinových částic, zhoršení postprandiálního metabolismu lipidů a glycidů a hyperinzulinemii. Tyto faktory se podílejí na významně vyšším riziku kardiovaskulárních chorob u nositelů fenotypu hypertriglyceridemického pasu. Jednoduchost a nenáročnost stanovení jeho přítomnosti činí z hypertriglyceridemického pasu ideální kombinovaný ukazatel přídatného aterosenního rizika, který vhodně doplňuje v současnosti používaná schémata pro určení rizika kardiovaskulárních onemocnění.

Práce byla částečně podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8328–3.

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U nemocnice 1, 128 02 Praha 2
e-mail: vrablikm@seznam.cz

Literatura

1. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
2. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–315.
3. Blackburn P, Lamarche B, Couillard C, et al. Postprandial hyperlipidemia: another correlate of the „hypertriglyceridemic waist“ phenotype in men. *Atherosclerosis* 2003; 171: 327–336.
4. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, et al. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
5. Češka R, Vrablík M, Vrablíková K, Králíková E. Hyperlipoproteinémie a dyslipoproteinémie. *Causa Subita* 2004; 6: 250.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating committee of the national cholesterol education program. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e149–161.
7. LaMarche B, Tchernof A, Muriege P, et al. Fasting insulin, and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 1955–1961.
8. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapoprotein B, small dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179–184.
9. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336–1345.
10. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men: associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826–834.
11. Senechal M, Lemieux I, Beucler I, et al. Features of the metabolic syndrome of „Hypertriglyceridemic waist“ and transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 819–826.
12. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, et al. The dense LDL phenotype: associations with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*, 1994; 17: 629–637.
13. Zdravotnická ročenka České republiky za rok 2004. ÚZIS Praha, 2005: 270.