

VZTAH CHOLESTEROLU K METABOLICKÉMU SYNDROMU

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.

III. interní klinika, Univerzita Karlova – 1. lékařská fakulta, Praha

Hyperliproteinémie provázející metabolický syndrom je charakterizována třemi fenomény: zvýšenou triglyceridémií, sníženým HDL cholesterolem a přítomností tzv. malých denzních oxidovaných LDL částic. Přestože celkový cholesterol není zvýšen, jde o výrazně aterogenní kombinaci. Nízká hladina HDL cholesterolu a hypertriglyceridémie přitom patří k tzv. jádru metabolického syndromu a má velmi pevnou vazbu na inzulinorezistenci. V léčbě rizikových nemocných vyjádřenými více složkami metabolického syndromu musí být využity všechny nefarmakologické i farmakologické postupy k normalizaci hladiny triglyceridů, HDL cholesterolu i LDL cholesterolu.

Klíčová slova: HDL cholesterol, redukce hmotnosti, inzulinová rezistence, oxidace LDL částic, rostlinné steroly, hypolipidemika.

RELATION OF CHOLESTEROL LEVEL TO METABOLIC SYNDROME

Dyslipidemia of metabolic syndrome is characterised by 3 phenomena: high triacylglycerol level, low level of HDL-cholesterol and presence of small dense oxidized LDL-particles. Although the level of total cholesterol is not increased, this dyslipidemia is very atherogenic. Low level of HDL-cholesterol and hypertriacylglycerolemia is a part of so called core of metabolic syndrome with a strong relation to insulin resistance. It is necessary to use all non-pharmacological and pharmacological approaches to normalise the level of triacylglycerols, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in these high risk patients.

Key words: HDL-cholesterol, weight reduction, insulin resistance, oxidised LDL particles, plant sterols, hypolipidemic drugs.

Úvod – pojem metabolický syndrom

Přestože vzájemné vztahy onemocnění tvořících dnes metabolický syndrom byly známy již dříve, je pojem metabolický syndrom používán až od roku 1988. Tehdy Reaven zahrnul pod tento pojem šest složek: rezistenci na inzulin (vyjádřenou zejména ve svalech), poruchu glukózové tolerance (resp. diabetes), hyperinzulinismus, zvýšené lipoproteiny VLDL, snížený HDL cholesterol a esenciální hypertenzi. Již od počátku bylo známo, že součástí metabolického syndromu není zvýšená hladina celkového cholesterolu. Metabolický syndrom provází tedy tzv. IV. typ hyperlipoproteinémie charakterizovaný především vysokými triglyceridy, vysokými lipoproteiny VLDL a nízkou hladinou HDL cholesterolu. Později přibyla k těmto složkám ještě přítomnost tzv. malých denzních tedy oxidovaných a aterogenních LDL částic. Celkově je však možno konstatovat, že ve vztazích lipidových odchylek k metabolickému syndromu zůstává stále mnoho zejména patofyziologických nejasností.

Vazba lipidových odchylek k jádru metabolického syndromu

V roce 1993 revidoval tedy Reaven definici syndromu X tak, že definoval vazbu složek metabolického syndromu ke složce základní, kterou je inzulinová rezistence (19).

Podle pevnosti vazby k inzulinorezistenci rozdělil složky do tří vrstev:

1. vrstva v poměrně pevné vazbě: hypertenze, hypertriglyceridémie a diabetes 2. typu
2. vrstva ve volnější vazbě: mikrovaskulární angína, poruchy koagulace a fibrinolýzy
3. vrstva v ještě volnější vazbě: ischemická srdeční choroba (ICHS) a androidní obezita.

Určitý zmatek v definicích metabolického syndromu se pokusila odstranit WHO definice metabolického syndromu (3). Výskyt metabolického syndromu kolísá podle té-

to definice kolem 20–30% evropské a americké populace. Metabolický syndrom je tedy pravděpodobně jedním z nejčastějších onemocnění. Syndrom je zde definován takto:

1. základní podmínkou je přítomnost jedné ze tří základních složek: diabetu 2. typu nebo porušené glukózové tolerance nebo prokazatelné inzulinové rezistence (v jednodušší formě definované jako nejvyšší kvartil inzulinémie nalačno)
2. další podmínkou je přítomnost alespoň dvou ze čtyř následujících složek:
 - a) abdominální obezita, tedy poměr pas/boky (WHR) nad 0,85 u žen a nad 0,9 u mužů nebo BMI nad 30 kg/m²
 - b) hypertenze, tedy krevní tlak nad 160/90
 - c) mikroalbuminurie nad 20 µg/min
 - d) dyslipidémie triglyceridy nad 1,7 mmol/l nebo HDL cholesterol pod 1 mmol/l u žen a pod 0,9 mmol/l u mužů.

Hypertriglyceridémie a nízký HDL cholesterol mohou být teoreticky u normální části pacientů.

Složitějšími matematickými postupy, např. shlukovou a faktorovou analýzou (19), bylo hledáno tzv. jádro metabolického syndromu. K němu podle Framingham Offspring Study a dalších studií patří obvod pasu, hypertriglyceridémie a nízký HDL cholesterol. Jak hypertenze, tak glykoregulační poruchy jsou vázány k jádru volněji a ještě méně je vázána obezita.

Celkový cholesterol a metabolický syndrom

Ojedinele uvádí vyšší cholesterol jako součást metabolického syndromu spíše starší literatura. Pro hyperlipoproteinémií metabolického syndromu (16) je charakteristická triáda – nížený HDL cholesterol, vysoké triglyceridy a přítomnost malých denzních LDL částic, která

je i bez zvýšení celkového cholesterolu významně aterosenní. U diabetiků 2. typu nekoreluje cholesterol s inzulinémií, ve většině prací nekoreluje ani s BMI a s WHR. Někdy stoupá hypercholesterolemie s BMI k hodnotám mírně nad normou a dále se již nezvyšuje. Ani pro androidní obezitu není hypercholesterolemie typická. Naopak typické snížení hladiny HDL cholesterolu koreluje negativně s hladinou inzulinu. Uvedené změny jsou vyvolány nejen geneticky, ale i prostředím. I psychologické faktory, např. přítomnost stresu a anxiety, významně koreluje s přítomností složek metabolického syndromu (15). Změny typické pro metabolický syndrom lze indukovat resp. i ovlivňovat také psychofarmaky (18). Také je již dávno známo, že léčba betalytiky může vyvolávat významné zhoršení, ale také zlepšení lipidového profilu. Např. celiprolol na rozdíl od jiných betalytik výrazně snižuje hladinu cholesterolu i triglyceridů (20).

Malé denzní LDL částice jsou významným rizikovým faktorem ICHS. Od velikosti LDL částic 28 nm k velikosti 22 nm stoupá riziko aterosklerózy 3× (19).

V poslední době se objevily zajímavé teorie připouštějící, že součástí syndromu inzulinové rezistence (17) může být naopak snížená střevní absorpce cholesterolu. Stupeň této absorpce lze stanovit např. podle hladiny rostlinných sterolů. Konzumace rostlinných sterolů, častá např. v diabetických dietách, může celkový cholesterol také snižovat (11).

Morbidní obezitu (BMI nad 40) má dnes neuvěřitelných 2,5% americké populace (2). U těchto osob je oproti osobám s normální hmotností výskyt cukrovky 7,3× vyšší, hypertenze 6,3×, zvýšeného cholesterolu 1,8×, artrózy 4,2×, dušnosti 2,7×. I tato čísla ukazují relativně malou vazbu hypercholesterolemie na obezitu i u těchto extrémně obézních.

Patogenetické teorie lipidových změn u metabolického syndromu

Patogeneza hyperlipoproteinémie u metabolického syndromu je dosud velmi nejasná. Uvedu jen některé popisované vztahy. U syndromu X dochází při inzulinorezistenci a při nedostatečném efektu inzulinu k větší utilizaci tuku, stoupají neesterifikované mastné kyseliny, stoupá produkce VLDL, snižuje se konverze VLDL-LDL, je nižší clearance triglyceridů a chylomikér. Typický nemocný se syndromem X tedy nemá hypercholesterolemii, ale vzhledem k vysokému výskytu familiární hypercholesterolemie a syndromu X je častá pravděpodobně spíše náhodná kombinace, nebo společná dietní indukce hyperlipidemie, tzv. smíšená hyperlipidemie – zvýšení cholesterolu i triglyceridů.

Zásadní význam pro patogenezi syndromu X mají volné mastné kyseliny. Dodávka mastných kyselin tkáním je řízena aktivitou dvou enzymů, lipoproteinové lipázy (LPL) v kapilárách a intracelulární hormon senzitivní lipázy (HSL) tukové tkáni. LPL je zodpovědná za hydrolýzu triglyceridů na mastné kyseliny a glycerol, které jsou pak znovu esterifikovány v tukových buňkách. HSL je také katalyzuje štěpením triacylglycerolů na glycerol a volné mastné kyseliny, ty však mohou být uvolněny do oběhu a stát se tak zdrojem energie, především pro myokard.

Tuková tkáň obézního vytváří sice na gram tukové tkáně méně mastných kyselin a lipoproteinů než u štíhlého, což je částečně dáno i antilipolytickým efektem inzulinu, ale celkově je kvantum tukových látek vydávaných do běhu obézního vyšší než u štíhlého.

Efekt BMI na krevní lipidy je částečně překryt účinkem distribuce tělesného tuku. Centrální uložení tuku (promítající se do zvyšujícího se obvodu pasu) je těsně svázáno s vysokou koncentrací triglyceridů a sníženou hladinou HDL cholesterolu v plazmě nalačno (19). Mechanismy těchto změn mají s největší pravděpodobností základ v hyperinzulinémií a inzulinorezistencí. Antilipolytický efekt inzulinu na více metabolicky aktivní buňky viscerálního tuku je nižší. Inzulinorezistentní stav charakterizovaný ukládáním intraabdominálního tuku je také asociován se sníženou aktivitou lipoproteinové lipázy (LPL), jejíž aktivita je za normálních okolností inzulinem stimulována. V prostředí zvýšených hladin triglyceridů v plazmě se LDL i HDL částice obohacují o triglyceridy a stávají se tak dobrým substrátem pro jaterní lipázu, což vede ke zvýšení hladin malých denzních LDL částic a snížení koncentrace HDL částic. Aktivita jaterní lipázy pozitivně koreluje s množstvím viscerálního tuku.

Snížení HDL cholesterolu je stále podrobně patogeneticky velmi nejasné. Nově byl prokázán i výskyt tzv. malých denzních HDL částic, jejichž zvýšená renální clearance se může podílet na vyšší clearance HDL např. ledvinami. V minulých týdnech prošla denním tiskem zpráva o objevu genetických variant tzv. endotelové lipázy se vztahem k nižším hladinám HDL cholesterolu. Také polymorfizmy tzv. cholesteryl ester transfer proteinu mohou vysvětlovat změny hladin HDL cholesterolu (14). Nízká hladina HDL cholesterolu má vztah i k hladině homocysteinu, folátu a juvenilní hypertenzi (7). Změny lipidů a inzulinorezistenci u metabolického syndromu vysvětlují někteří autoři nízkou hladinou magnézia (5).

V poslední době je snaha objasnit patogenezu hyperlipoproteinémie metabolického syndromu studiem se značeným cholesterolem a lipoproteiny (1). Z epidemiologického i individuálního hlediska významně snižuje výskyt této hyperlipoproteinémie také fyzická aktivita (6).

Ve vztazích k obezitě je v syntéze cholesterolu mnoho nejasného. Přestože hladina celkového cholesterolu je snad jen mírně u obézních s metabolickým syndromem zvýšena, lze prokázat, že existuje určitá porucha inhibice syntézy cholesterolu u obézních zprostředkovaná malým inhibičním účinkem LDL cholesterolu na LDL receptor (13).

Tzv. syndrom polycystických ovarií je pravděpodobně jen určitou formou metabolického syndromu. Hyperlipoproteinémie provázející toto onemocnění je prakticky stejná (19). Bylo prokázáno, že hypercholesterolemie u těchto nemocných koreluje jen s věkem a nikoli s BMI (8).

Je známo, že metabolický syndrom se ve vyšším věku vyskytuje typicky často u osob, které se narodily s nízkou

porodní hmotností (19). Je zajímavé, že tento vztah k nízké porodní hmotnosti mají spíše nižší hladiny HDL cholesterolu a také nižší hladiny LDL cholesterolu a nikoli hypertriglyceridemie (12).

Krevní lipidy během hubnutí

Po redukci hmotnosti se spektrum krevních lipidů mění směrem k méně aterosennímu, zvyšuje se tedy hladina HDL a snižuje se podíl LDL na hladině celkového cholesterolu (2, 4). Klesá též hladina triglyceridů. Většina publikovaných prací však vztahuje lipidový profil jen ke změně BMI nebo tělesné hmotnosti. Výsledky těchto studií zamlžují účinek redukce hmotnosti, protože nerespektují její dvoufázový průběh; v 1. fázi akutní kalorické restrikce, kdy hmotnost klesá, dochází ke snížení hladin všech tříd HDL lipoproteinů a stoupá celkový cholesterol, ve 2. fázi stabilizace nově dosažené váhy, kdy je patrný pouze vliv změny BMI, dochází k mírnému snížení většiny skupin lipoproteinů a ke zvýšení hladin HDL. Ukazuje se, že nejlepší výsledky ve snižování hladin krevních lipidů jsou dosaženy mírným váhovým úbytkem, mezi 5 a 10 % původní hmotnosti. V dlouhodobých studiích, trvajících 6–18 měsíců, každý kilogram, o který byla snížena iniciální váha, znamená snížení hladin celkového i LDL cholesterolu o 1 %, triglyceridů o 2–3 % a zvýšení HDL cholesterolu o 1–2 %.

To, že LDL cholesterol nepatří primárně k metabolickému syndromu, ukazují i dlouhodobá (víceletá) sledování pacientů po bandáži žaludku, kde u řady prací přes výrazný pokles hmotnosti, vzestup HDL cholesterolu a snížení triglyceridů se hladina LDL cholesterolu nezměnila (2).

Farmakoterapie hyperlipoproteinémií u metabolického syndromu

V podrobnostech je v tomto stručném článku nutno znovu odkázat na podrobnější monografii (19). Vzhledem k tomu, že převažující poruchou u metabolického syndromu je hypertriglyceridemie, byly historicky podávány především fibráty, které jsou plně indikovány u většiny nemocných. Nově se však ukazuje i významné terapeutické uplatnění statinů. Ve studii realizované na naší klinice (9) byl přímo účinek statinů a fibrátů konfrontován – atorvastatin i fenofibrát snížili významně cholesterol i triglyceridy. Efekt atorvastatinu byl výraznější na cholesterol a LDL cholesterol, efekt fenofibrátu na triglyceridy, CRP, urikémii a HDL cholesterol. Oba léky výrazně zvýšily velikost LDL částic a významně tak snížily aterogenitu těchto částic.

Podat lze celé spektrum fibrátů výhodné jsou zejména jejich mikronizované formy.

U diabetiků studie s hypolipidemiky dále prokázaly, že asymptomatický diabetik má stejně závažnou prognózu jako symptomatický kardiak bez diabetu, tj. pacient po infarktu či pacient s anginou pectoris. Diabetiky bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost ICHS, léčíme důsledně až na hodnoty LDL cholesterolu 3,0 i 2,7 mmol/l a na hodnoty triglyceridů pod 2 mmol/l. To platí i pro pacienty s vyjádřenými více složkami metabolického syndromu.

Ze statinů jsou indikovány zejména statiny vyšších generací: po atorvastatinu významně klesá nejen cholesterol, ale také triglyceridy a stoupá i velikost LDL částic. Jsou tedy indikovány i u smíšených hyperlipoproteinémií nebo u pacientů s hypertriglyceridemií, kde jsme nuceni současně dosáhnout hodnot LDL cholesterolu až pod 2,7 mmol/l. Snížení oxidace LDL je pravděpodobně možné podáním i dalších léků s antioxidačním působením. Z antidiabetik je lékem, který má tento efekt, gliklazid, jak bylo prokázáno oxidačními testy s LDL.

Nefarmakologické postupy v léčbě hyperlipoproteinémie metabolického syndromu

Hyperlipoproteinemii u pacientů s inzulinorezistencí lze úspěšně ovlivnit i dalšími postupy:

- a) Vždy je nutná důsledná dietní léčba, omezení cholesterolu i omezení glycidů. Příjem polyenových mastných kyselin snižuje inzulinorezistenci a je prevencí

diabetu (19). Příjem rostlinné stravy s rostlinnými steroly snižuje hladinu cholesterolu (11).

- b) Redukce hmotnosti včetně užití přípravků na léčbu obezity vede k významnému zlepšení lipidových parametrů. Např. po antiobezitických (sibutraminu i orlistatu) bylo zaznamenáno snížení poměru LDL/HDL cholesterolu a zvýšení HDL cholesterolu.
- c) Určitý pozitivní vliv na vzestup HDL cholesterolu mohou mít i malé denní dávky alkoholu.
- d) Nejvýznamnějším postupem je zcela jistě zvýšení fyzické aktivity, které u pacientů s metabolickým syndromem snižuje nejen hladinu lipidů a výskyt kardiovaskulárních příhod, ale snižuje i výskyt nádorů. Fyzická aktivita vede k vzestupu HDL cholesterolu. Vhodné je zejména pravidelné cvičení.

Závěr

Součástí hyperlipoproteinemie u metabolického syndromu je snížení HDL cholesterolu, zvýšení triglyceride-

mie a přítomnost malých denzních, tedy významně atherogenních LDL částic.

Zvýšení celkového cholesterolu a LDL cholesterolu není tedy součástí tohoto syndromu a ani k obezitě nemá přesvědčivý vztah. Přesto je velmi významné – právě u rizikových nemocných s metabolickým syndromem – korigovat hladiny LDL cholesterolu až pod 3 mmol/l. Pokud nestačí výše uvedená nefarmakologická opatření, je nutné sáhnout k farmakoterapii. Bohužel se v běžné v praxi stále setkáváme s neléčenými či nedostatečně léčenými nemocnými s vysokou hladinou LDL či celkového cholesterolu, a to dokonce i v sekundární prevenci u pacientů po mozkových příhodách a infarktech myokardu. Právě u těchto nemocných a také u všech diabetiků 2. typu je nutno dosáhnout nejen normalizace krevního tlaku, glykémie a triglyceridemie, ale i cílových hodnot LDL cholesterolu pod 3 mmol/l.

Literatura

1. Barrett PH, Watts GF. Kinetic studies of lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome including effects of nutritional interventions. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 61–68.
2. Dixon JB, O'Brien PE. Lipid profile in the severely obese. *Obesity research* 2002; 10: 903–909.
3. European Group for the study of insulin resistance: Frequency of the WHO metabolic syndrome in european cohorts. *Diabetes Metab* 2002; 28: 364–376.
4. Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight in adults: Executive summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899–917.
5. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2002; 39: 209–213.
6. Gustat J, et al. Relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adults: the Bogalusa Heart Study. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 997–1006.
7. Kahleova R, et al. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *Am J Hypertens* 2002; 15: 857–864.
8. Macut D, et al. Age and body mass related changes of cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59: 593–599.
9. Melenovsky V, et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. *Am Heart J* 2002; 144: E6.
10. Mokdad AH, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76–79.
11. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res* 2002; 41: 457–500.
12. Murtaugh MA, et al. Relation of birth weight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. *Diabetes Care* 2003; 26: 187–192.
13. Paragh G, et al. Disturbed regulation of cholesterol synthesis in monocytes of obese patients with hypercholesterolemia. *Metabolism* 2003; 52: 1–6.
14. Park KW, et al. The association of cholesteryl ester transfer protein polymorphism with high-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease in Koreans. *Clin Genet* 2003; 63: 31–38.
15. Raikonen K, et al. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002; 51: 1573–1577.
16. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 494–500.
17. Simonen P, et al. Introducing a new component of the metabolic syndrome: low cholesterol absorption. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72: 82–88.
18. Svačina Š. Obezita a psychofarmaka. Praha: Triton 2002; 180 s.
19. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence Praha: Triton 2003, 250 s.
20. Visoulis GP, et al. Differentiation of betablocker effects on serum lipids and apolipoproteins in hypertensive patients. *Europ Heart J*, 1992; 13: 1506–1513.