

INZULINOVÁ REZISTENCE A METABOLICKÝ SYNDROM

prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Inzulínová rezistence (IR) znamená poruchu v účinku inzulínu a definujeme ji jako stav, při níž normální hladiny inzulínu v plazmě vyvolávají nižší biologickou odpověď organismu. IR je asociována s řadou onemocnění. Kvantitativně nejvýznamnější část osob s IR tvoří osoby s metabolickým syndromem (MS), který se proto také označuje jako syndrom IR. Tento syndrom, který nacházíme u 25–30% nediabetické populace, představuje soubor klinických, biochemických a humorálních odchylek, jež vznikají v souvislosti s poruchou účinku inzulínu v metabolismu glukózy. Pestrý projev MS je dána skutečností, že IR se nemusí stejnoměrně týkat ostatních účinků inzulínu, například ovlivnění metabolismu tuků a bílkovin, efektu proliferativního a mitogenního nebo vlivu na sekreci vazoaktivních a trofických faktorů.

Mezi typické součásti syndromu patří kromě IR také hyperinzulinémie, centrální obezita, esenciální hypertenze, některé typy dyslipoproteinémií, porucha glukózové homeostázy a diabetes mellitus 2. typu, hyperurikémie, poruchy hemokoagulace, endoteliální dysfunkce a zvýšení ukazatelů zánětlivé aktivity (CRP, selektiny, adhezni molekuly, prozánětlivé cytokiny). Syndrom se postupně rozrůstá o další biochemické a klinické projevy, jako je například nealkoholická steatohepatitida, ovariální hyperandrogenismus a hirsutismus, hyperhomocysteinémie a další. Uvedené klinické projevy se téměř pravidelně sdružují, avšak přítomnost všech odchylek není podmínkou pro vyslovení diagnózy.

Klinický význam MS spočívá v jeho roli při rozvoji aterosklerózy a výskytu kardiovaskulárních komplikací, zvýšení celkové morbidity a mortality a rizika vzniku některých nádorů, například karcinomů tračníku, prostaty, plic a dělohy.

Ve sdělení jsou rozebrány základní principy diagnostiky a péče o nemocné s MS.

Klíčová slova: inzulínová rezistence, ateroskleróza, dyslipidémie, hypertenze, endoteliální dysfunkce.

INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC SYNDROME

Insulin resistance (IR) means an impairment of insulin efficiency and is defined as a state, when normal plasma insulin levels render lesser biologic response in organism. IR is associated with an array of diseases. The most significant number of persons with IR are patients with metabolic syndrome (MS), which is then sometimes identified as a syndrome of IR. This syndrome, that is to be found in 25–30% of nondiabetic population, is characterized by range of clinical, biochemical and humoral variations stemming from impaired insulin impact on glucose metabolism. The variety of MS manifestations are due to the other not uniform insulin effects, for example on lipid and protein metabolism, its proliferative and mitogenic effect or and its impact on secretion of vasoactive and trofic factors.

The typical features of syndrome besides IR are following: hyperinsulinemia, central obesity, essential hypertension, some types of dyslipidemias, glucose metabolism impairment and diabetes mellitus type 2, hyperuricemia, disorders of haemocoagulation, endothelial dysfunction and propensity to higher levels of inflammatory factors (CRP, selectins, adhesive molecules, proinflammatory cytokines). Syndrome subsequently includes further biochemical and clinical signs, for example nonalcoholic steatohepatitis, ovarian hyperandrogenism and hirsutism, hyperhomocysteinemia and so on. Above mentioned clinical signs are expressed regularly, but presence of all is not required to establish the diagnosis.

The clinical importance of MS consists in its role in atherosclerosis process and development of cardiovascular complications, in an increase of total morbidity and mortality and risk of some tumors growth, for example of colon, prostate and lung cancers.

Basic principles of diagnosis and management of patients with MS are discussed in this paper.

Key words: insulin resistance, atherosclerosis, dyslipidemia, hypertension, endothelial dysfunction.

Úvod

Inzulínová rezistence (IR)

IR znamená poruchu v účinku inzulínu a definujeme ji jako stav, při němž normální hladiny inzulínu v plazmě vyvolávají nižší biologickou odpověď organismu. Klinicky ji obvykle chápeme jako IR v metabolismu glukózy, ačkoli rezistence se může týkat i dalších účinků inzulínu, například metabolismu tuků a bílkovin, efektu proliferativního a mitogenního nebo vlivu na sekreci vazoaktivních a trofických faktorů.

Prakticky každá patologie, ať již chronická, nebo akutně vniklá, je sledována rozvojem určitého stupně IR (tabulka 1) (8). Z tabulky je patrné, že nemocní s diabetem vyžadující vysoké dávky inzulínu nad 100 IU/denně, tak jak je IR někdy chápána, tvoří jen zlomek inzulínrezistentních ne-

mocných. Určitý stupeň IR se vyskytuje i fyziologicky, například v souvislosti se stárnutím, pubertou, těhotenstvím či psychickým stresem.

Kvantitativně nejvýznamnější část osob s IR tvoří osoby s metabolickým syndromem (MS).

Definice MS

MS představuje soubor klinických, biochemických a humorálních odchylek, které vznikají v souvislosti s poruchou účinku inzulínu v metabolismu glukózy (2, 8, 10, 12). V literatuře se označuje také jako syndrom inzulínové rezistence, mnohočetný metabolický syndrom X, Reavenův syndrom či Kaplanův „smrtící kvartet“. Na sdružení obezity, diabetu a arteriální hypertenze se poukazovalo již před třiceti lety jako na kombinaci, která nápadně zhoršuje prognózu ne-

mocných. Tento koncept byl pak jasně zformulován Reavem (2, 10).

Klinický význam MS spočívá ve zvýšení rizika rozvoje aterosklerózy a výskytu kardiovaskulárních komplikací, zvýšení celkové morbidity a mortality a rizika vzniku některých nádorů, například karcinomů tračnicku, prostaty a plic.

Příčiny

MS je onemocnění pravděpodobně s polygenní dědičností. Genové mutace, které by hrály roli v rozvoji IR u většiny nemocných, zatím nebyly objeveny. V průběhu evoluce byly pravděpodobně předmětem pozitivní selekce a sehrály důležitou roli v období, kdy se střídala období hladomoru a relativního dostatku potravy. Genetické vybavení, které podporovalo ukládání energie do zásob a její nízký výdej (tzv. úsporný genotyp), se stalo nevýhodným při současném způsobu života, který je poznamenán stresem, ma-

Tabulka 1. Klinické syndromy spojené s IR

FYZIOLOGICKÉ STAVY
Lehká IR puberta, těhotenství, stárnutí
PATOLOGICKÉ STAVY
Středně těžká IR metabolický syndrom (syndrom inzulinové rezistence) • diabetes mellitus 2. typu, porucha glukózové tolerance či zvýšená glykémie na lačno • obezita • esenciální hypertenze • ateroskleróza syndrom polycystických ovarií diabetes mellitus 1. typu a ostatní typy diabetu další endokrinopatie: Cushingův syndrom, akromegalie, tyreotoxikóza, feochromocytom, glukagonom, inzulinom ostatní patologie: urémie, cirhóza, tumory, sepse, horečka, infekce, ketoacidóza, hyperosmolární stav, hladovění
Těžká IR vrozená (genetické syndromy): leprechaunismus, Rabson-Mendenhallův syndrom, lipodystrofie, IR typu A (genetický defekt inzulinových receptorů) získané: IR typu B (protilátky proti inzulinovým receptorům), sekundární lipodystrofie

Tabulka 2. Dyslipoproteinémie při metabolickém syndromu

kvantitativní odchylky
• zvýšení triacylglycerolů (celkové, VLDL) • snížení HDL-cholesterolu • zvýšení volných mastných kyselin • zvýšení postprandiální lipémie • zvýšení apo CIII • zvýšení apo B100 • snížení apo A • snížení aktivity LPL • zvýšení aktivit HL a CETP
kvalitativní změny
• zmnožení velkých VLDL 1 • zvýšení malých denzních LDL • zvýšení malých denních HDL • snížení poměru HDL2/HDL3 • zvýšení oxidovaných LDL • (zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu není typické pro SIR)

lou fyzickou aktivitou a nadměrným příjmem potravy. Právě přejídání a obezita, nevhodné složení stravy, malá fyzická aktivita, stres, kouření a některá farmaka jsou v klinickém měřítku nejdůležitějšími induktory IR. Popis mechanismů, které se podílejí na rozvoji rezistence, přesahuje rámec sdělení. Kromě faktorů humorálních se jistě uplatňují i změny metabolického charakteru, například dyslipidémie a ektopické ukládání tuku, hyperglykémie, posuny acidobazické rovnováhy či minerálového metabolismu.

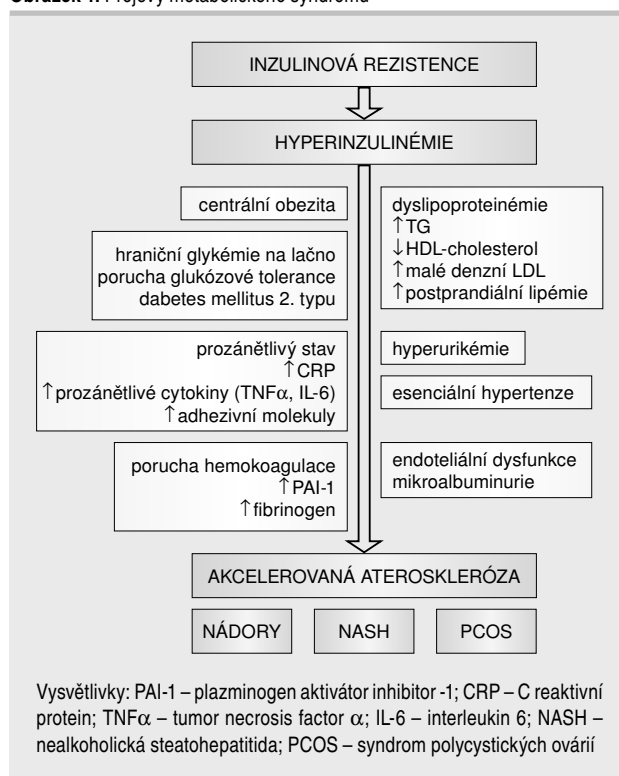
Prevalence

Předpokládá se, že prevalence MS se v běžné populaci bělochů pohybuje v hodnotách kolem 25–30%. V české populaci hodnotila výskyt metabolického syndromu Cífková a spol. (nepublikovaná data) v náhodně vybraném 1% vzorku obyvatel 10 českých okresů (více než 3000 osob ve věku 25–64 let) v rámci studie MONIKA. Závěry studie jsou alarmující, neboť prevalence MS, hodnocená podle ATP III, dosahovala v letech 2000 až 2001 u mužů 32% a u žen 24,4% bez výrazných změn proti letům 1997–1998.

Klinické projevy

Projevy MS jsou velmi pestré a jsou podmíněné šířkou škálou účinků inzulinu. Podstatné je, že IR nemusí být vyjádřena ve všech metabolických cestách, které inzulin ovlivňuje, stejnou měrou. IR v metabolismu glukózy vede ke kompenzatorní hyperinzulinémii a tudíž mohou být některé účinky inzulinu dokonce více vyjádřeny. Mezi typické součásti MS syndromu patří kromě IR a hyperinzulinémie také centrální obezita, esenciální hypertenze, ně-

Obrázek 1. Projevy metabolického syndromu



kteřé typy dyslipoproteinémií, porucha glukózové tolerance, zvýšená glykémie na lačno a diabetes mellitus 2. typu, hyperurikémie, poruchy hemokoagulační, endoteliální dysfunkce a zvýšení ukazatelů zánětlivé aktivity (CRP, selektiny, adhezní molekuly, prozánětlivé cytokiny). Syndrom se postupně rozrůstá o další biochemické a klinické projevy, jako je například nealkoholická steatohepatitida (NA-SH), ovariální hyperandrogenismus a hirsutismus, hyperhomocysteinémie a další (2, 12) (obrázek 1). Kvantitativní a kvalitativní odchylky lipidového spektra typické pro MS uvádí tabulka 2. Prakticky nejdůležitější je hypertriacylglycerolémie, snížení HDL-cholesterolu, zvýšení postprandiální lipémie a zvýšení malých denzních LDL partikul (13).

Klinické a biochemické projevy MS zvyšují riziko rozvoje aterosklerózy (2, 3, 8, 10, 12). Řada epidemiologických studií potvrdila rizikovost jednotlivých složek metabolického syndromu ve vztahu ke kardiovaskulární mortalitě. Pro některé projevy jsou dokonce k dispozici intervenční studie dokládající oprávněnost agresivní terapie dané abnormality v redukci progresu aterosklerózy a kardiovaskulární mortality u osob s diabetem 2. typu či osob se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, které mohou posloužit jako model metabolického syndromu. Platí to například o léčbě dyslipoproteinémie (4S, CARE, LIPID, HPS, VA-HIT, DAIS) a léčbě hypertenze (SHEP, Syst-Eur, HOT, UKPDS, HOPE). Hraniční efekt má intenzivní kontrola krevního cukru (14). Nepochybná je i oprávněnost antiagregační terapie (5) a konečně i ovlivnění endoteliální

Tabulka 3. Definice metabolického syndromu podle National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Adult treatment panel III (2001)

rizikový faktor		
abdominální obezita (obvod pasu)	muži	> 102 cm
	ženy	> 88 cm
triacylglyceroly	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)	
HDL cholesterol	muži	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)
	ženy	< 50 mg/dl (1,3 mmol/l)
krevní tlak		≥ 130/≥ 85 mmHg
glykémie na lačno		≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/l)

pro potvrzení diagnózy je nutná přítomnost nejméně 3 RF

Tabulka 4. Cílové hodnoty při léčbě osob s metabolickým syndromem

krevní tlak (mmHg)	< 130/85
krevní lipidy	
celkový cholesterol (mmol/l)	< 5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 3
HDL cholesterol (mmol/l)	> 1
triacylglyceroly (mmol/l)	< 2
glykémie na lačno (mmol/l)	< 6,5
glykémie postprandiální (za hodinu po jídle) (mmol/l)	< 9,0
HbA1c (%)*	< 7,0
body mass index*	< 27
obvod pasu**: ženy (cm) / muži (cm)	< 80 / < 94

*HbA1c – glykovaný hemoglobin – vyšetřujeme pouze u nemocných s diabetem

**u obézních nemocných je reálným cílem redukce hmotnosti o 5–10 %

dysfunkce ACE inhibitory (6). V poslední době přibýváají průřezové studie, které dokládají přímou roli IR a inzulínu v akceleraci aterosklerózy (4, 7). Intervenční studie, které by potvrdily, že snížení IR povede zároveň ke snížení kardiovaskulární mortality, však zatím chybí. V posledních letech přibývá důkazů o tom, že MS zvyšuje i riziko vzniku některých nádorů, například karcinomu tračníku, prostaty, plic a dělohy.

Diagnostika osob s MS

V současné době jsou k diagnostickým účelům využívána doporučení Světové zdravotnické organizace z roku 1998 (1) nebo doporučení Národního vzdělávacího cholesterolového programu (NCEP III) z roku 2001 (9), která jsou pro praktické potřeby plně postačující.

Diagnostická kritéria MS podle doporučení NCEP III uvádí tabulka 2. Jeho klinickou výhodou je, že netrvá na kvantifikaci IR u osob bez diabetu, ale pracuje jen se snadno měřitelnými klinickými a laboratorními kritérii. K vyslovení diagnózy stačí přítomnost kterýchkoli tří z uvedených rizikových faktorů. Za nedostatek je možné považovat skutečnost, že za rizikový faktor byla zařazena pouze glykémie na lačno, přitom je známo, že řada nemocných s poruchou glukózové tolerance (PGT) i nemocných s diabetem může mít hodnoty lačné glykémie normální. Přitom právě postprandiální hyperglykémie je rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality.

Léčba osob s MS

V léčbě nemocných s metabolickým syndromem se snažíme:

- přímo snížit IR
- ovlivnit projevy IR s konečným cílem snížit kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, případně snížit riziko vzniku diabetu a jeho mikrovaskulárních komplikací.

Přímé ovlivnění IR

Léčbu zahajujeme vždy pokusem o ovlivnění IR a jejích projevů změnou životního stylu, která zahrnuje dietní opatření a zvýšení fyzické aktivity. U nemocných s nadváhou a obezitou je základním léčebným prostředkem restrikce energetického příjmu. Redukční dieta musí být bezpodmínečně nutně spojena s behaviorální terapií, která navozuje trvalou změnu stravovacích návyků (chování), výběru potravin a zvýšení fyzické aktivity. Pokud nelze dosáhnout redukce hmotnosti komplexní léčbou, přistupujeme k farmakoterapii (orlistat, sibutramin). Uvedená farmaka však v současné době nejsou hrazena zdravotní pojišťovnou při diagnóze metabolického syndromu tak, jak je uvedeno, pokud nemocný zároveň nesplňuje podmínku BMI nad 35 kg/m² a přítomnost diabetu 2. typu. Nezbytnou součástí změny životního stylu je zanechání kouření, které přímo zvyšuje IR a zároveň je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality. IR klesá také v souvislosti se zlepšením kompenzace diabetu nezávisle na volbě hypoglykemizujícího prostředku. V posledních letech se objevila farmaka z řady thiazolidindionů (glitazo-

ny), která aktivují jaderné receptory PPAR gama a přímo snižují IR. Vzhledem k tomu, že zatím nejsou k dispozici data, která by potvrdila účinnost podávání glitazonů osobám s MS z hlediska prevence kardiovaskulární mortality, jsou tyto látky zatím rezervovány pouze pro nemocné s diabetem jako perorální antidiabetika zlepšující kompenzaci cukrovky. Stejně to platí i o metforminu, který také, i když ne zcela jasným způsobem, snižuje IR.

Ovlivnění projevů IR

Z pohledu primární i sekundární prevence kardiovaskulárních komplikací patří tito nemocní do skupiny s vysokým rizikem. K dosažení žádoucích hodnot projevů MS, které jsou zároveň rizikovými faktory, je nutná agresivní intervence zahrnující režimová opatření a časné zahájení farmakoterapie. Komplexní léčba by měla vést k dosažení bezpečných hodnot krevního tlaku, krevních lipidů, hladin krevního cukru a hmotnosti. Cílové hodnoty, které vycházejí ze společných doporučení českých odborných společností (11), udává tabulka 3. U osob s MS je nepochybná oprávněnost antiagregační terapie malými dávkami kyseliny acetylsalicylové, a konečně i ovlivnění endoteliální dysfunkce, jak vyplývá ze studií HOPE a MICRO-HOPE, v nichž podávání ACE inhibitoru ramiprilu významně snížilo kardiovaskulární mortalitu u rizikových nemocných a nemocných s diabetem a to nezávisle na snížení krevního tlaku. Zcela nezbytnou součástí léčby je edukace a zapojení nemocného do léčebného procesu.

Literatura

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15: 539–553.
2. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). Consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 933–939.
3. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453–458.
4. Hanley AJG, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2002; 25: 1177–84.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
6. (HOPE) The Heart Outcomes Prevention Study Investigators. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *N Engl Med* 2000; 342: 145–153.
7. Howard G, OLeary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV, Saad MF, Savage P, Bergman R, for the IRAS Investigators. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1809–1817.

Organizace péče

Metabolický syndrom je onemocnění s vysokou prevalencí, které zvyšuje riziko kardiovaskulární morbidita a mortality. Vzhledem k tomu, že nemocní bývají zcela bez subjektivních obtíží, unikají velmi často sledování, ačkoli vyžadují intenzivní edukaci a agresivní léčebné přístupy. Zhoubné dopady na systém péče o nemocného s MS má i atomizace interních oborů. Zcela nevhodným modelem, který v praxi často vidáme a který mnohdy vyžadují sami pacienti, je případ, kdy nemocný pravidelně navštěvuje praktického lékaře či internistu, který upravuje antihypertenziva, kardiologa, který sleduje hypolipidemickou léčbu a „srdce“, diabetologa, který předepisuje PAD či inzulin, protože se objeví mikroalbuminurie, octne se nemocný v péči nefrologa a počet ošetřujících lékařů roste geometrickou řadou s přibývajícím komplikacemi. Praktickým problémem v tomto případě je i omezení možnosti preskribce všech farmak nutných ke komplexní léčbě v rámci některých odborností a konečně cena farmakoterapie, která bývá limitující při závažnosti lékového paušálu. Ideálně by screening měli provádět praktičtí lékaři v rámci pravidelných prohlídek u osob s rizikem (při přítomnosti jednoho rizikového faktoru provádět 1× za rok kontroly ostatních RF). Další sledování a léčba by měla být v rukou jednoho zkušeného lékaře, který je v problematice orientován. Nezáleží na tom, zda tímto lékařem bude praktický lékař, diabetolog, internista či kardiolog. Pokud je potřeba konzultace odborníka, je však zcela nezbytná vzájemná komunikace mezi jednotlivými specialisty.

8. Miller DE. Syndromes associated with insulin resistance. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM (eds). *Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text*. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins PA USA 2000: 991–999.
9. National Institutes of Health. 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). Washington DC, US Govt. Printing Office, 2001 (NIH publ. no. 01-3670).
10. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
11. Společné doporučení českých odborných společností. Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. *Vnitřní lékařství* 2000; 46 (suppl. 1): 14–22.
12. Svačina Š, Owen K, Bretšnajderová A. Syndrom inzulinové rezistence. Praha Triton 2003: 185s.
13. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003; 46: 733–749.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.