

Léčba dyslipidemie u pacientů s metabolickým syndromem

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Oddělení klinické biochemie, ICRC a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Katedra laboratorních metod, II. interní klinika, LF MU Brno

Dyslipidemie je jednou ze základních součástí metabolického syndromu. Charakterizována je zvýšenou hladinou triglyceridů, nízkým HDL-cholesterolem a zvýšenou koncentrací malých aterogenních LDL částic. Základním krokem v léčbě by vždy měly být změny životního stylu, především změna stravovacích návyků, optimalizace hmotnosti a nekouření. Farmakoterapie DLP je indikována, pokud je u konkrétního pacienta velmi vysoké nebo vysoké riziko fatální kardiovaskulární příhody ve výhledu 10 let a současně je vyšší než cílový LDL-cholesterol. Základem farmakoterapie jsou vždy statiny, při jejich intoleranci pak lze indikovat ezetimib. Pokud je dosažena cílová hodnota LDL-cholesterolu pro danou kategorii rizika a přetrvává zvýšená hladina triglyceridů a/nebo snížený HDL-cholesterol, mělo by být zváženo přidání fenofibrátu ke statinu.

Klíčová slova: metabolický syndrom, HDL-cholesterol, triglyceridy, LDL-cholesterol, statiny, fenofibrát.

Dyslipidemia and metabolic syndrom

Dyslipidemia is one of the main components of the metabolic syndrom. Is characterized by elevated triglycerides, low HDL-cholesterol and elevated concentrations of small aterogenic LDL particles. The basic step in treatment should be always a lifestyle changes, especially changes in diet, weight optimization and ban of smoking. Pharmacotherapy DLP is indicated if a patient is in very high or high risk of fatal cardiovascular event during next 10 years and if (at the same time) is LDL-cholesterol higher than its target level. Pharmacotherapy is based on statins therapy, in case of their intolerance ezetimibe. If target level of LDL-cholesterol is achieved and persist elevated levels of triglycerides and/or decreased HDL-cholesterol, adding fenofibrate to a statin should be considered.

Key words: dyslipidemia, metabolic syndrom, HDL cholesterol, triglycerides, statins, fenofibrate.

Interní Med. 2015; 17(2): 70–72

Úvod

Dyslipidemie (DLP) je pravidelnou součástí metabolického syndromu (MS); ten je definován jako přítomnost alespoň tří z následujících pěti symptomů:

- zvýšený obvod pasu (muži > 102 cm, ženy > 88 cm)
- zvýšení krevní tlak ($\geq 130/85$ torr)
- zvýšená hladina triglyceridů ($\geq 1,7$ mmol/l)
- snížená hladina HDL-cholesterolu (muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l)
- zvýšená lačná glykemie v žilní plazmě ($\geq 5,6$ mmol/l) (1, 2).

Charakteristická pro MS je také zvýšená koncentrace apolipoproteinu B₁₀₀, zvýšení hladiny volných mastných kyselin v séru. Zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu sice není pro MS typické, nicméně v současné době má jen málo pacientů s MS optimální hladinu LDL-cholesterolu. Do obrazu MS patří i kvalitativní změny krevních lipidů, především přítomnost tzv. malých, denzních (a silně aterogenních) částic LDL₃. Zvýšená koncentrace triglyceridů, snížená koncentrace HDL cholesterolu a zvýšená frakce malých LDL₃ je považována za charakteristickou „lipidovou triádu“, typickou pro metabolický syndrom. Tento typ DLP zvyšuje riziko rozvoje časných kardiovaskulárních komplikací (3, 4).

Laboratorní vyšetření krevních lipidů pro diagnostiku DLP a před zahájením terapie

Jedním ze základních předpokladů korektní diagnostiky MS je správně provedený odběr krve na stanovení krevních lipidů a glykemie. Před odběrem krve mají být dodržena následující pravidla (5):

- lačnění má trvat 12–14 hodin (zkrácení, ale i prodloužení doby lačnění, vede ke změnám v koncentraci krevních lipidů)
 - dostatečný příjem tekutin (voda, neslazený čaj či minerálky) večer i ráno před odběrem krve
 - vynechání alkoholu 2 dny před odběrem krve (alkohol navozuje hypertriglyceridemii)
 - před vlastním odběrem krve setrvat nejméně 15–20 minut v klidu v poloze v sedě (hodnoty krevních lipidů se v poloze ve stoje mění v důsledku přesunu extracelulární tekutiny) (6).
- Odběr krve na vyšetření krevních lipidů a glykemie nemá být prováděn za situace, kdy pacient:
- má nebo nedávno měl nějaké akutní či subakutní interkurentní onemocnění; je doporučeno vyčkat s odběrem krve 2–3 týdny od lehčího onemocnění, 2–3 měsíce od těžšího onemocnění
 - má neuspokojivě kompenzovaný nebo dekompenzovaný diabetes mellitus (dekompenzace diabetu vede obvykle k rozvoji

sekundární DLP, úměrné tíži dekompenzace diabetu); vyšetření krevních lipidů u diabetiků je vhodné až po 2–3 týdnech uspokojivé kompenzace diabetu

Před event. nasazením hypolipidemik je dále důrazně doporučováno provést opakované vyšetření krevních lipidů k potvrzení konkrétního typu DLP (vyloučení vlivu především biologické variability); nasazení hypolipidemik by nikdy nemělo vycházet z jediného vyšetření krevních lipidů.

Nefarmakologický přístup k léčbě DLP u osob s MS

V prvním kroku mají být vždy doporučeny změny životního stylu, které mohou příznivě ovlivnit nejen DLP, ale i ostatní rizikové faktory (hyperinzulinemii, hyperglykemii, hypertenzi). Nejnovější Evropská doporučení pro prevenci KVO konstatují, že zatímco změny životního stylu mají vždy velmi důležitý a dlouhodobý pozitivní vliv na zdraví, dlouhodobý přínos farmakoterapie pro nemocného je třeba zvažovat v kontextu možných nežádoucích účinků (7, 8).

Principy změn životního stylu jsou následující:

- omezení celkového příjmu tuků na 25–35% celkového energetického příjmu s důrazem na náhradu nasycených tuků živočišného původu

(těch by mělo být do 7% příjmu energie) tuky nenasycenými. Vyšší dávky vícenenasycených mastných kyselin řady omega-3 (2–4 g/den) lze využít i ke snížení hypertriglyceridemie

- příjem cholesterolu potravou by měl být limitován na 300 mg denně, i když odpověď na dietní cholesterol je velmi individuální; větší význam než omezení příjmu cholesterolu má proto omezení satureovaných a trans-mastných kyselin a zvýšení příjmu nenasycených mastných kyselin
- sacharidy mají tvořit 45–55 % celkové energetické spotřeby, přičemž jednoduché cukry by neměly být zastoupeny více jak 10%; z hlediska zhoršení inzulinové senzitivity a hypertriglyceridemie je nutné minimalizovat konzumaci potravin bohatých na fruktózu (typicky např. slazené nápoje)
- zvýšení spotřeby vlákniny, jejíž denní konzumace by se měla pohybovat mezi 25–40 g
- konzumace alkoholu v množství do 20–30 g denně pro muže a 10–20 g pro ženy si ce může příznivě ovlivňovat koncentrace HDL-cholesterolu; u osob s hypertriglyceridemií ale i toto množství může zhoršit kontrolu metabolické poruchy (dále zvyšovat triglyceridy)
- za vhodné jsou považovány potraviny obohacené o rostlinné steroly, jejichž příjem kolem 2 g denně snižuje hladiny celkového a LDL-cholesterolu
- příznivý vliv na hladinu cholesterolu má i záměna živočišných bílkovin za rostlinné a zvýšení příjmu sójové bílkoviny
- jedním z hlavních cílů dietní intervence zůstává dosažení redukce hmotnosti u pacientů s nadváhou a obezitou u osob s metabolickým syndromem vede i malá změna hmotnosti o 5–10 % k významnému ovlivnění hladiny Tg i HDL-cholesterolu
- je nutné pokusit se o ukončení/abstinenci kouření u všech kuřáků

Indikace k farmakoterapii hypolipidemiky u osob s MS

Nasazení hypolipidemik se řídí stejnými zásadami jako u ostatní populace: farmakoterapie DLP je indikována, pokud je nemocný ve vysokém či velmi vysokém riziku fatální kardiovaskulární příhody a nedosahuje cílové hodnoty LDL-cholesterolu a/nebo apolipoproteinu B pro svoji kategorii rizika (tabulka 1) (7, 8).

Velmi vysoké riziko:

- riziko dle tabulek SCORE $\geq 10\%$
- manifestní kardiovaskulární onemocnění
- prokázaná preklinická ateroskleróza

Tabulka 1. Cílové* a optimální# hodnoty krevních lipidů

	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Celkový cholesterol*	< 4,5 mmol/l	< 4,0 mmol/l
LDL-cholesterol*	< 2,5 mmol/l	< 1,8 mmol/l
Apolipoprotein B*	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l
Triglyceridy#	< 1,7 mmol/l	
HDL-cholesterol#	muži > 1,0 mmol/l, ženy > 1,2 mmol/l	

- diabetes mellitus 1. nebo 2. typu s orgánovým postižením nebo s ≥ 1 dalším rizikovým faktorem
- chronické renální onemocnění ≥ 4 . stupně s GF < 0,5 ml/s/1,73 m²

Vysoké riziko:

- riziko dle tabulek SCORE $\geq 5 < 10\%$
- velmi vysoká hladina 1 rizikového faktoru (např. LDL-cholesterol > 6,0 mmol/l)
- diabetes mellitus 1. nebo 2. typu bez orgánového postižení a bez dalších rizikových faktorů
- chronické renální onemocnění 3. stupně s GF > 0,5 < 1,0 ml/s/1,73 m²

Do kategorie vysokého rizika můžeme dále zařadit osoby v primární prevenci, které mají dle tabulek SCORE střední riziko ($\geq 1 < 5\%$), ale jejichž celkové riziko navyšuje přítomnost dalších rizikových faktorů, které nezohledňují tabulky SCORE (8, 9). Jsou to např.:

- abdominální obezita
- zvýšené Tg
- snížený HDL-cholesterol
- prediabetes
- zvýšený lipoprotein (a)
- rodinná anamnéza předčasné ICHS

Právě první čtyři výše jmenované rizikové faktory bývají často přítomny u osob s MS, které se tak mohou kvalifikovat k zahájení farmakoterapie hypolipidemiky, i když spadají původně do kategorie středního rizika, u kterého by farmakoterapie indikována nebyla. Navýšení kategorie rizika je na úvaze lékaře u konkrétního pacienta podle toho, jaká je výchozí hodnota rizika a kolik dalších rizikových faktorů je přítomno.

Možnosti farmakoterapie DLP u pacientů s MS

Základním cílem léčby DLP je vždy dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu (ev. apolipoproteinu B). Základem farmakoterapie jsou proto i u osob s MS vždy statiny, které významně snižují KV morbiditu a mortalitu v primární i sekundární prevenci a snižují potřebu koronárních revaskularizací (10). Statiny jsou všeobecně dobře tolerovány a závažné nežádoucí účinky jsou vzácné. Klinický přínos není závislý na typu statinu, ale na tom, jak

se sníží koncentrace LDL-cholesterolu. Vhodný statin pro konkrétního pacienta bychom proto měli vybírat podle toho, o kolik % je třeba snížit LDL-cholesterol k dosažení jeho cílové hodnoty. Dávku statinu je vhodné postupně titrovat nebo volit účinnější statiny tak, abychom dosáhli cílové hodnoty LDL-cholesterolu (apolipoproteinu B). U pacientů s MS je apolipoprotein B většinou výhodnější cílový parametr pro léčbu než LDL-cholesterol; vždy by měl být preferován u osob s výrazně zvýšenou hladinou triglyceridů. Při výběru statinu a jeho dávkování je vhodné zohlednit také další souběžnou farmakoterapii z hlediska možných lékových interakcí. Při intoleranci statinů lze podat ezetimib, který však v monoterapii snižuje LDL-cholesterol výrazně méně než statiny.

Pokud dosáhneme cílové hodnoty LDL-cholesterolu (nebo apolipoproteinu B) pro danou kategorii rizika a u nemocného přetrvává zvýšená hladina triglyceridů a/nebo snížený HDL-cholesterol, má být vždy zváženo přidání fenofibrátu ke statinu (7, 11). Důvodem je skutečnost, že zůstávají-li při léčbě statiny zvýšené triglyceridy a/nebo snížený HDL-cholesterol, zůstává zvýšené také kardiovaskulární riziko (tzv. reziduální riziko) (4, 12). Optimální hodnoty triglyceridů a HDL-cholesterolu jsou uvedeny v tabulce 1. Z dostupných fibrátů je doporučen do kombinace ke statinům pouze fenofibrát, pro který existují důkazy z klinických studií o tom, že u pacientů se zvýšenými triglyceridy a sníženým HDL-cholesterolem snižuje počet kardiovaskulárních příhod, a to jak v monoterapii (studie FIELD), tak i v kombinaci se statinem (studie ACCORD) (13–15). Pro jiné fibráty tyto důkazy chybí. Podle posledních platných doporučení identifikuje vhodného pacienta k přidání fenofibrátu ke statinu hladina triglyceridů > 2,3 mmol/l při terapii statiny. Kombinace fenofibrátu se statiny je bezpečná a nezvyšuje riziko myopatie oproti monoterapii statiny (16). Monoterapie fenofibrátem by měla být indikována jen výjimečně u těch pacientů, kteří netolerují žádné statiny.

Další indikací k monoterapii fenofibrátem mohou být pacienti s velmi vysokou hladinou triglyceridů (> 10 mmol/l) s rizikem akutní pankreatitidy. Nasazení fenofibrátu ale v tomto případě musí předcházet (resp. být doprovázeno) velmi přísnou dietou se striktním omezením

veškerých tuků a úplným zákazem jakéhokoliv alkoholu, jinak je terapie neúčinná (7).

Závěr

U pacientů s metabolickým syndromem je obvykle zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací. Měli by proto být dispenzarizováni a léčeni vždy postupy nefarmakologickými (změny životního stylu). K tomu by měla přistoupit (při velmi vysokém nebo vysokém riziku fatální kardiovaskulární příhody) i farmakoterapie. Jejím základem jsou statiny, při přetrvávající hypertriglyceridemii pak má být zváženo přidání fenofibrátu ke statinu.

Literatura

1. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. 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(19): 2486–2497.
2. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JJ, Kahn RA, Association AH, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation. 2004; 109(4): 551–556.
3. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, et al. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis. 1994; 106(2): 241–253.
4. Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010; 182(13): 1427–1432.
5. Vavrková H, Soska V, Rosolová H, Ceska R, Cifková R, Freiburger T, et al. [Czech Atherosclerosis Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in adults]. Vnitřní lékařství. 2007; 53(2): 181–187, 9, 91–93 passim.
6. Miller M, Bachorik PS, Cloey TA. Normal variation of plasma lipoproteins: postural effects on plasma concentrations of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. Clin Chem. 1992; 38(4): 569–574.
7. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis. 2011; 217(1): 3–46.
8. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012; 33(13): 1635–701.
9. Soska V, Vavrková H, Vrablík M, Blaha V, Cifková R, Freiburger T, et al. [Opinion of the Czech Atherosclerosis Society's committee (CSAT) on the ESC/EAS guidelines related to the diagnostics and treatment of dyslipidemias issued in 2011]. Vnitřní lékařství. 2013; 59(2): 120–126.
10. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol. 2004; 57(5): 640–51.
11. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus—a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Int J Cardiol. 2010; 141(2): 157–166.
12. Deedwania P, Singh V, Davidson MH. Low high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular disease risk: an analysis of statin clinical trials. Am J Cardiol. 2009; 104(10 Suppl): 3E–9E.
13. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, 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(9500): 1849–1861.
14. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. The New England journal of medicine. 2010; 362(17): 1563–1574.
15. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010; 375(9729): 1875–1884.
16. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol. 2005; 95(1): 120–122.

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2015

Článek přijat k publikaci: 11. 3. 2015

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Oddělení klinické biochemie, ICRC a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
vladimir.soska@fnusa.cz