

Metabolický syndrom

MUDr. Yvona Pospíšilová
Interní, hematologická a onkologická klinika FN
Brno a LF MU Brno
pospisilova.yvona@fnbrno.cz

1. 11. 2022

Metabolický syndrom (MetSy)

- Mnohočetný metabolický syndrom
- Reavenův syndrom
- Syndrom inzulinové rezistence
- Syndrom X
- „Nemoc z blahobytu“
- „Civilizační syndrom“ ...
 - asi 30 - 50 % populace
 - hlavní příčina úmrtí ve vyspělých zemích

Metabolický syndrom

- diabetes mellitus nebo porušená tolerance glukózy
 - centrální (abdominální) obezita
 - esenciální hypertenze
 - dyslipidémie
- „smrtící kvarteto“ (Kaplan)

Metabolický syndrom

„komplikovaný vztah desítek jevů v organismu“

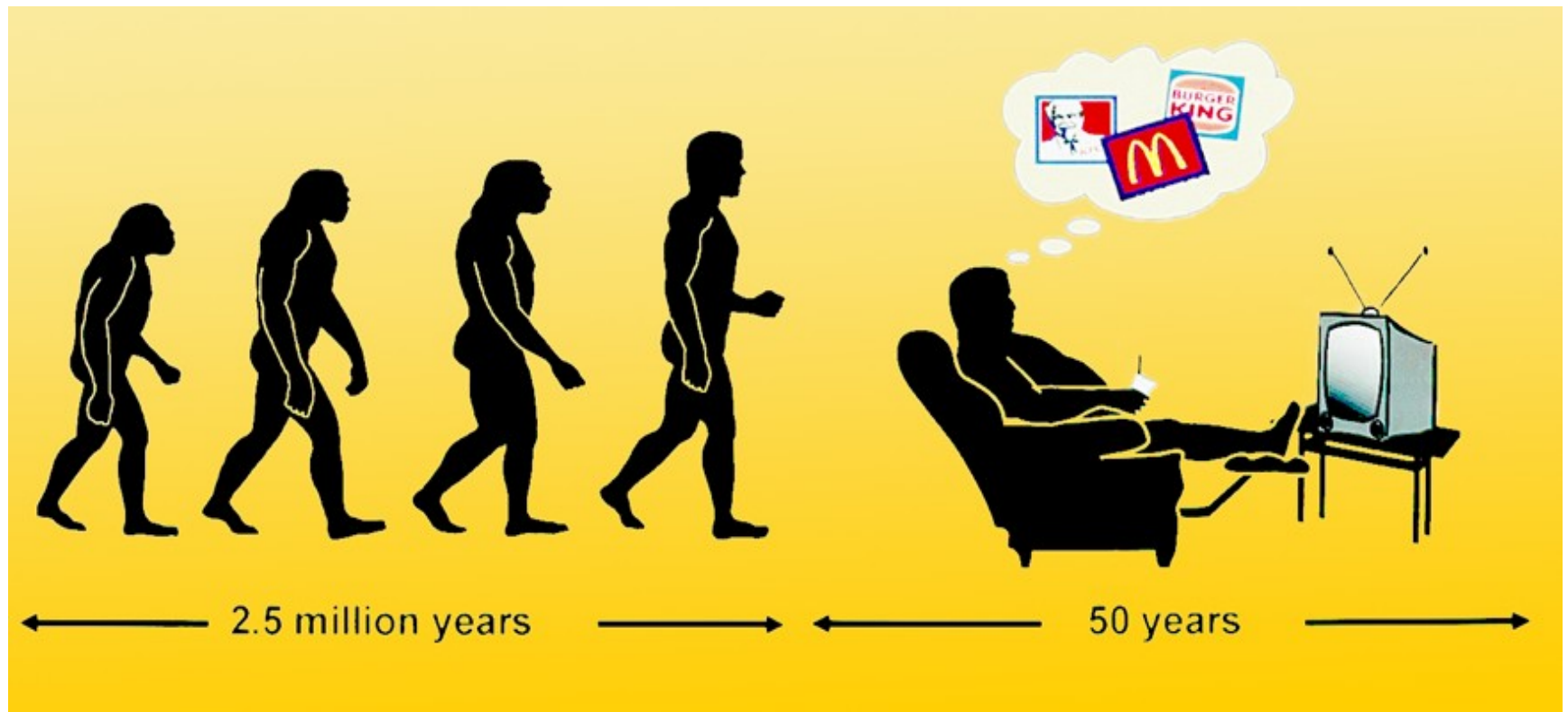
- 2 - 4 více KVO (kardiovaskulárních onemocnění)
- 16 x více DM typu 2

Prevalence metabolického syndromu

- **USA:** běloši 23 % žen a 25 % mužů a Hispánci a Indiáni až 55%, PIMA Indiáni až 90 %
- **Arabská populace - 70%**, původní obyvatelé Austrálie, ostrov Mauritius, indická městská populace...
- **ČR (2001): 32 % mužů a 24,5 % žen**

- Genetická dispozice metabolického sy: 50% populace („thrifty“ genotyp)
- prevalence se zvyšuje věkem (ve stáří až 3/4 naší populace) a působením zevních faktorů
 - fyzická inaktivita, nevhodné složení potravy a její vyšší kalorická hodnota atp.
 - souvislost se vzděláním.....

Geny nestačí kompenzovat rychlost změn životního stylu



- **PROZÁNĚTLIVÉ ZMĚNY:**

- zvýšení adhezivních molekul (E-selektin a P-selektin)
- zvýšení interleukinu a TNF-1
- **zvýšení CRP**

- **CÉVNÍ ZMĚNY:**

- **mikroalbuminurie** (ukazatel endoteliálního poškození - diabetes, hypertenze)
- zvýšení endotelinu
- snížení NO
- **zvýšení vazokonstrikce a snížení vazodilatace cévní stěny**

HYPERTENZE:

- změny spektra katecholaminů
- zvýšená resorpce Na
- zvýšená citlivost cév na Na
- poruchy Na/K pumpy
- **zvýšená sympatikotonie**

- **HORMONÁLNÍ ZMĚNY:**

- **hyperandrogenismus**
- hirsutismus
- syndrom ovariální **dysfunkce a polycystických ovarií**

- **GLYKOREGULAČNÍ PORUCHY:**

- inzulinoresistence
- hyperinzulinémie
- porucha dynamiky sekrece inzulínu
- hyperglykémie
- porucha glukózové tolerance
- zvýšená glykémie nalačno
- diabetes mellitus
- gestační diabetes mellitus

- **ANTROPOMETRICKÉ ZMĚNY:**

- androidní obezita
- **zvýšení intraabdominálního tuku**
- nižší bazální energetický výdej
- nižší hladina leptinu (hormon tukové tkáně)
- **fetální malnutrice**

DYSLIPIDÉMIE

- **hypertriglycidémie**
- **malé denzní LDL částice**
- **nižší HDL-CH**
- zvýšení Lp(a)
- zvýšené ukládání lipidů do cévní stěny
- zvýšení homocysteinu

- **PROLIFERAČNÍ AKTIVITA:**

- zvýšená proliferace buněk hladké svaloviny cév
- zvýšení mitogenní aktivity
 - kancerogenita?

- **PORUCHY KOAGULACE:**

- vyšší PAI-1
- vyšší faktor VII
- vyšší faktor VIII
- snížení fibrinolýzy
- změny agregace destiček
- vyšší fibrinogen a antitrombin III

- **PSYCHICKÉ ZMĚNY:**

- závislost na jídle
- „night eating“ syndrom
- deprese, schizofrenie

- **PORUCHA IMUNITY**

- **ZVÝŠENÝ OXIDAČNÍ STRES**

- **NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)**

- CHOPN
- Psoriáza
- Alzheimerova choroba
- Snížení natriuretických peptidů
- Nižší kostní denzita
- Hyperurikémie
- Zvýšené riziko urolithiasy

Klinická identifikace metabolického syndromu podle NCEP-ATP III kritérií

(The Nation Cholesterol Education Program - 2001)

- ❖ obvod pasu:
 - muži > 102 cm
 - ženy > 88 cm
- ❖ triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l
- ❖ HDL-cholesterol:
 - muži $< 1,0$ mmol/l
 - ženy $< 1,3$ mmol/l
- ❖ krevní tlak $\geq 130/85$ mmHg
- ❖ glykémie na lačno $\geq 6,1$ mmol/l



přítomnost
tří a více faktorů
znamená pozitivní
diagnózu
metabolického
syndromu

Diagnóza metabolického syndromu podle ČIMS

❖ obvod pasu:

- muži > 102 cm
- ženy > 88 cm

❖ triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l (nebo hypolipidemická léčba)

❖ HDL-cholesterol:

- muži < 1,0 mmol/l
- ženy < 1,3 mmol/l

❖ krevní tlak $\geq 130/85$ mmHg (nebo antihypertenzní léčba)

❖ glykémie na lačno $\geq 5,6$ mmol/l (nebo PGT nebo DM 2)



přítomnost
tří a více faktorů
znamená pozitivní
diagnózu
metabolického
syndromu

„Harmonizovaná definice metabolického sy“ 2009

- Alberti KG et al., Circulation 2009:120:1640-1645
 - konsensus 5 velkých společností: 3 a více z následujících kritérií:
- **obvod pasu:**
 - muži $\geq 94/102$ cm (zvýšené/vysoké riziko)
 - ženy $\geq 80/88$ cm (zvýšené/vysoké riziko)
- triglyceridy $> 1,7$ mmol/l (nebo léčba)
- HDL-cholesterol:
 - muži $< 1,0$ mmol/l (nebo léčba)
 - ženy $< 1,3$ mmol/l
- krevní tlak $\geq 130/85$ mmHg (nebo léčba)
- glykémie na lačno $\geq 5,6$ mmol/l (nebo léčba)

Metabolický syndrom

- diabetes mellitus nebo porušená tolerance glukózy
- centrální (abdominální) obezita
- esenciální hypertenze
- dyslipidémie

DIABETES MELLITUS 2. TYPU

- kolem 90 % všech diabetiků ve vyspělých zemích, až 100 % všech diabetiků v rozvojových zemích
- ČR-2004: 88,5 % diabetiků má diabetes mellitus typu 2 (prof. Škrha-2009)
- „coca-colonizace“, „pandemie“

Metabolický syndrom

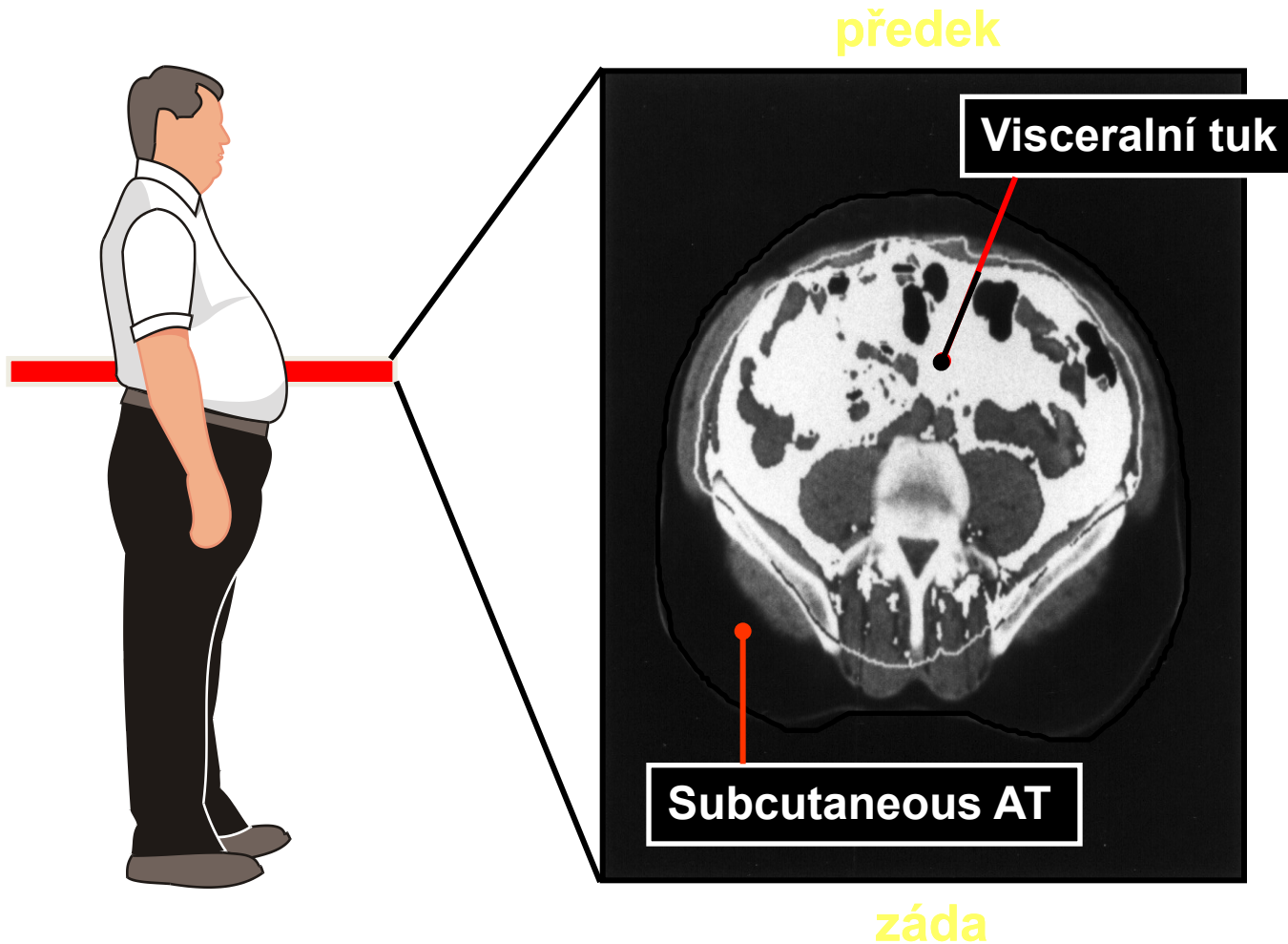
- diabetes mellitus nebo porušená tolerance glukózy
- centrální (abdominální) obezita
- esenciální hypertenze
- dyslipidémie

OBEZITA

- androidní typ (centrální)
- obvod pasu - ženy nad 80 (88) a muži nad 94 (102) cm
- **viscerální tuk** (snížení citlivosti k inzulinu, zvýšení citlivosti k sympatiku, zvýšená endoteliální dysfunkce, tvorba zánětlivých markerů atp.) - C.T., MRI, měření kožní impedance, měření perikardiálního tuku, měření jaterního tuku
- **FTO gen** – jen asi u 1-2 % obézních
- ↓ váhy o 10% vede ke ↓ DM a onkol. onem. O 50%

Vnitřní (viscerální) tuk

Nebezpečná tuková tkáň!



REDUKCE HMOTNOSTI SNIŽUJE NÁDOROVÉ A METABOLICKÉ RIZIKO O 50 %, KARDIOVASKULÁRNÍ RIZIKO O 20 %

- **Terapie:**
 - **zdravá výživa, psychoterapie, fyzická aktivita – lepší „fit fat“ než „unfit unfat“ – je snazší udržet pohybovou aktivitu než úpravu stravování (dlouhou dobu vsedě nelze nahradit „chvilkovým cvičením“)**
 - **Farmakoterapie:**
 - **léky tlumící chuť k jídlu – anorektika, sympatikomimetika: fentermin (Adipex)- jen 3 měsíce, ve většině států EU zakázán**
 - **léky ovlivňující vstřebávání tuků z trávicího traktu: orlistat**
 - **GLP-1-agonisté (liraglutid – SAXENDA, semaglutid p.o., vyšší dávky jak při léčbě DM)**
 - **Bariatrická chirurgie – do 65 let věku**

- **MYSIMBA**

- kombinace antidepresiva Bupropionu SR a antagonisty opiátových rp Naltrexonu
- v EU a tedy ČR od 10/2016
- pokles tělesné hmotnosti o 5 % za rok, snížení glyk. Hb, pozitivní kardiovask. účinek

Metabolický syndrom

- diabetes mellitus nebo porušená tolerance glukózy
- centrální (abdominální) obezita
- esenciální hypertenze
- dyslipidémie

Klasifikace hypertenze (měřeno v ordinaci) – Office BP – EVROPA 2018

- **Optimální** (do 120/80 mm Hg)
- **Normální** (120-129/80-84 mm Hg)
- **Vysoký normální** (130-139/85-89 mm Hg)
- **Hypertenze 1. stupně** (140-159/90-99 mm Hg)
- **Hypertenze 2. stupně** (160-179/100-109 mm Hg)
- **Hypertenze 3. stupně** (nad 180/110 mm Hg)
- **Izolovaná systolická hypertenze** (nad 140 mm Hg syst. a pod 90 mm Hg diast.)

Hlavní třídy antihypertenziv

- Diuretika
- Beta-blokátory
- Blokátory kalciových kanálů
- Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE-I)
- Blokátory AT1 receptoru pro angiotenzin II (sartany, AT-1 blokátory)

HYPERTENZE

- metabolicky pozitivní - ACE-I, AT-1 blokátory (sartany)
- metabolicky neutrální - CA-A (antagonisté Ca- kanálů), centrálně působící hypotenziva a sympatikolytika
- metabolicky negativní - diuretika, BB (beta-blokátory)

Cílové hodnoty TK

- Osoby do 65 let věku 120-129 mm Hg syst.
- Osoby nad 65 let věku – 130-139 mm Hg syst., dle biologického věku i ev. do 150 mm Hg syst. a nad 70 mm Hg diast.
- Diabetici a prediabetici a osoby s ICHS: Evropa – do 130/syst. mm Hg, ČR – „kolem“ 130/80 mm Hg

Metabolický syndrom

- diabetes mellitus nebo porušená tolerance glukózy
- centrální (abdominální) obezita
- esenciální hypertenze
- dyslipidémie

DYSLIPIDÉMIE („aterogenní triáda“)

- zvýšení triglyceridů (až 50 % populace v ČR má aterogenní hodnoty TG)
- snížení HDL-CH
- malé denzní LDL-CH částic
- zvýšení neesterifikovaných mastných kyselin
- zvýšení VLDL
- snížení aktivity lipázy

Hypercholesterolémie

- **Hypertriglycidémie** – metabolický syndrom
 - ovlivnitelné z velké části stravou
- **Hypercholesterolémie** (zvýšení celk. a LDL-cholesterolu)
 - ovlivnitelné stravou pouze maximálně asi z 50 %
 - genetické ovlivnění LDL-*rp*
- **Smíšená hyperlipidémie**

Cílové hodnoty u „zdravých osob“

- Celk. CH < 5,0 mmol/l
- LDL-CH < 3,0 mmol/l
- HDL-CH > 1,0 mmol/l
- TG < 2,0 mmol/l (u metab. sy do 1,7 mmol/l)

Cílové hodnoty LDL-CH

- Velmi, velmi vysoké riziko (opakované KV příhody): 1,0 mmol/l
- Velmi vysoké riziko: 1,4 mmol/l nebo pokles o 50 %
- Vysoké riziko: 1,8 mmol/l nebo pokles o 50%
- Střední riziko: 2,6 mmol/l nebo pokles o 50%
- Nízké riziko: 3,0 mmol/l

Farmakoterapie....

- **hypolipidemika** (fibráty – u DM 2. typu s TG nad 4 mmol/l, základem léčby ale jsou statiny)
- Studie Czech post-Monika:
- 80,5 % mužů a 72,7 % žen středního věku trpí dyslipidemií (Cífková et al: 2015-2018, publ. V Cor et Vasa 2020)

Poruchy koagulace

- zvýšení plasminogen aktivátoru inhibitoru-1 (PAI-1) - nezávislý rizikový faktor aterosklerózy
- zvýšení hladiny fibrinogenu
- snížení hladiny AT III a proteinu C
- zvýšená agregace trombocytů

Nádory

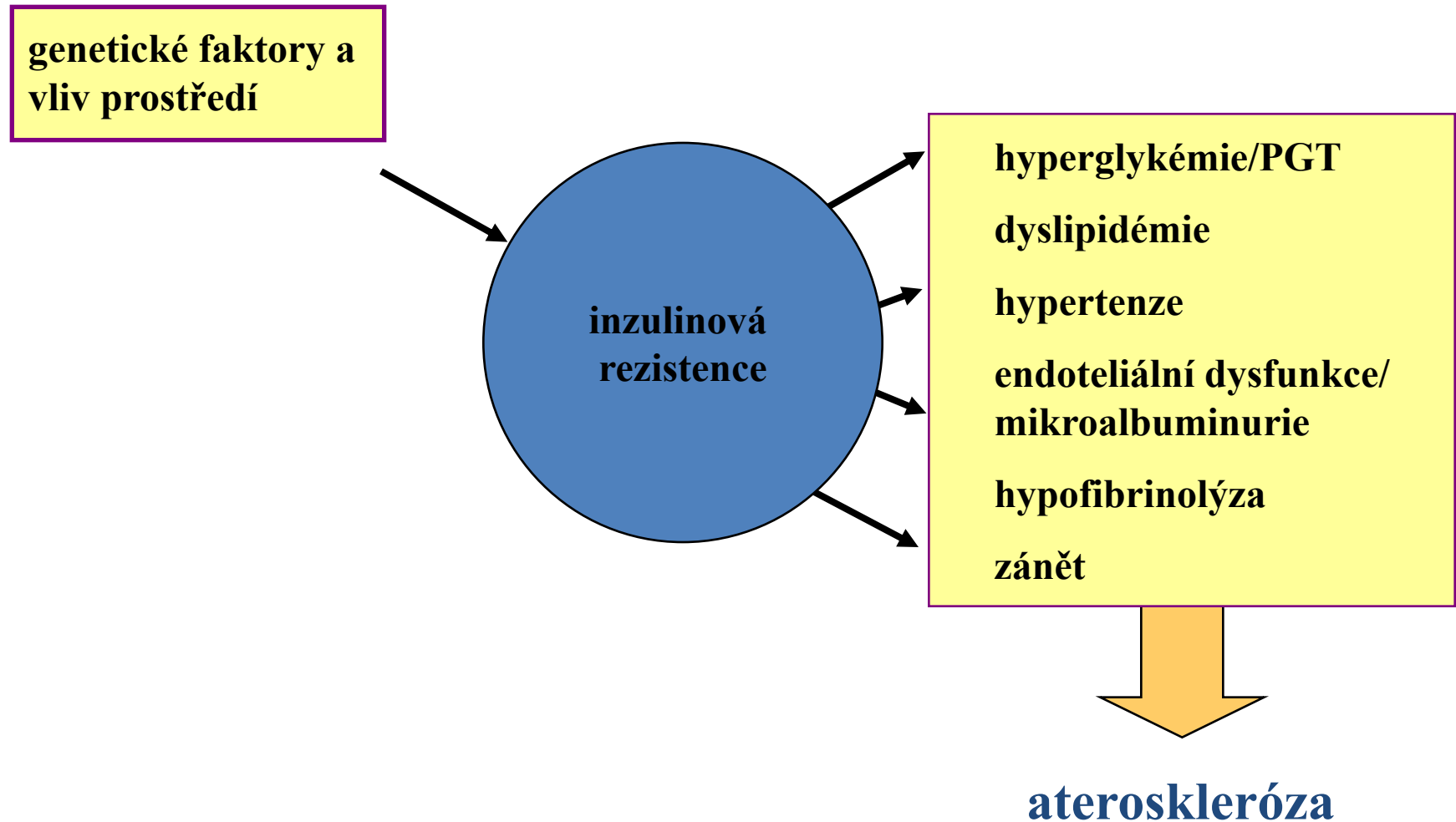
- Muži - kolorektální karcinom, karcinom prostaty
- Ženy - nádory prsu, nádory žlučníku, endometria, cervixu a ovaria
 - stimulační efekt hyperinzulinémie, kancerogenní nitrosaminy ze smažených a pečených pokrmů, zvýšení proliferativních cytokinů (tkáňový růstový faktor, TNF, interleukiny atp.) u inzulinoresistence čili metabolického syndromu

Patogeneze Met Sy („čím dál tím složitější...“ – prof. Svačina)

- 1) Inzulínorezistence (prof. Reaven)
- 2) Chronický zánět tukové tkáně
- 3) Hormony tukové tkáně
- 4) Hormony svalové tkáně
- 5) Střevní flora

1) INZULINOREZISTENCE (PROF. REAVEN) - 1988

Metabolický syndrom: propojená síť aterosogenních faktorů



Inzulinová rezistence

- **Primární (vrozená)**, geneticky daná, zkoumají se kandidátní geny) – důležitá u asijské jižní populace
- **Sekundární (získaná)** – důležitá u bílé, černošské a indiánské rasy

2) CHRONICKÝ ZÁNĚT TUKOVÉ TKÁNĚ

Teorie chronického zánětu jako podkladu aterosklerozy

- mírný chronický zánět bílé tukové tkáně, způsobené chronickým imunitním procesem (zvýšení TNF alfa, interleukionu alfa atp.), i v mozku prokázán chron. zánět (zvýšení neurodegenerat. onem.?)
 - ateroskleróza
 - DM 2. typu
 - inzulinorezistence
 - centrálně zvýšení chuti k jídlu

3) HORMONY TUKOVÉ TKÁNĚ

Tuková tkáň jako endokrinní orgán (Adipocyty produkují adipo(cyto)kiny) – asi 600 působků..

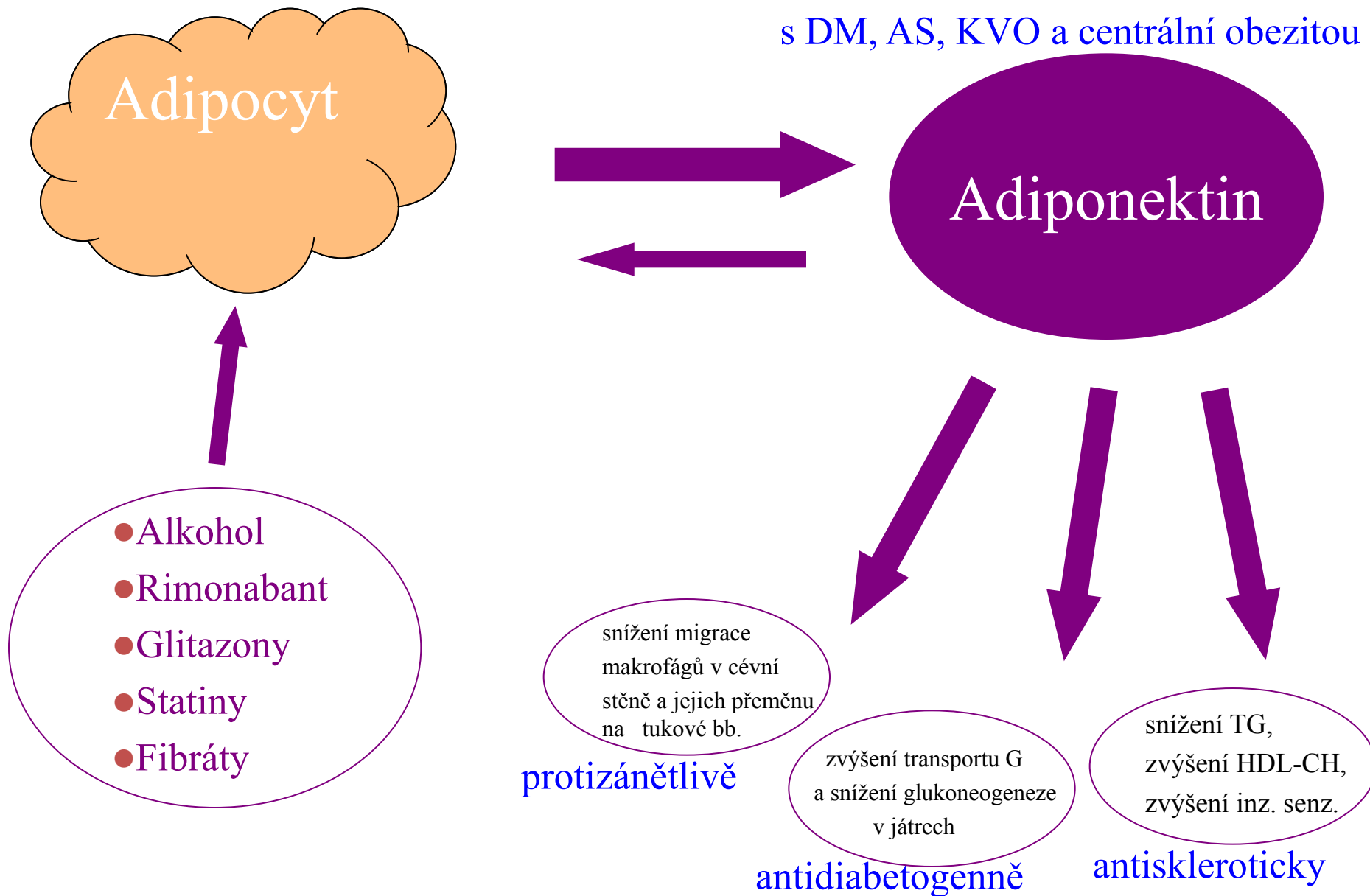
- Resistin
- Vaspin
- Apelin
- IL-6
- TNF-alfa
- Retinal-binding –protein-4
- Plasminogen – aktivátor – inhibitor – 1
- FABP-4 fatty acid binding protein 4

Adiponektin

- LCN2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
- Omentin
- Leptin
- Visfatin
- Adipsin
- Chimerin

● Adiponektin

Hladina adiponektinu a exprese jeho receptorů je snížena u osob s DM, AS, KVO a centrální obezitou



Adiponektiny v terapii

- ADA 2020:
 - CTRP3, CTRP1, mitotan? – podávané u myší vedou ke snížení váhy...

Terapie:

- úprava životosprávy
 - metformin
 - thiazolidindiony (glitazony)
 - akarbóza
 - orlistat
 - inkretiny
- *preventivními opatřeními lze snížit nebo oddálit vznik diabetu typu 2 až o 80 %*

4) HORMONY SVALOVÉ TKÁNĚ

Hormony svalové tkáně - myokiny

- sekretovány při pohybu (50-500? působků, např. IL-6, irisin)
 - působí regeneračně
 - zlepšují inzulinovou rezistenci a sekreci
 - působí pozitivně na střevní floru
 - tlumí systémový zánět (imunoprese)
 - neutralizují prozánětlivý efekt většiny adipocytů
 - působí tzv. „hnědnutí“ bílé tukové tkáně
 - snížení demence

Myokiny

- **Růst svalů a regenerace** (IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, LIF, Myostatin)
- **Regulace metabolismu** (BDNF, IL-6, IGF-1, IGF-2, IGF-21)
- **Protizánětlivá, imunosupresní aktivita** (IL-4, IL-6)
- **Regulace výdeje energie** (IGF-21, Irisin, BAIBA, EPO)

POHYB (150-300 minut aerobní aktivity/týden)

- Kardiologie (IČHS)
- Neurologie (COM, Alzheimerova choroba)
- Psychiatrie (deprese, úzkost)
- Obezitologie
- Onkologie
- Osteologie (osteoporóza)

(krokoměry na ruce nadhodnocují....)

JAMA NETWORK OPEN – 3/2019

- Studie od roku 1995: několik tisíc mužů a žen 50-71 let, dotazník stran fyzické aktivity
- Snížení rizika náhlé smrti, předčasného úmrtí, IM – o 30-40 % u osob, které pravidelně cvičí
- Benefits ustupují při přerušení cvičení a opět nastupují při znovuzařazení cvičení do denních aktivit

5) STŘEVNÍ FLORA

Složení střevní flóry

- 10 x více bakterií než počet buněk v těle
- Mikrobiom má 100-500 x více genů než lidský genom
- Vytvářejí hormony, proteiny, transmitery, zánětlivé faktory, rozkládají polysacharidy
- 90 % bakterií tvoří Bacteroides (štíhlí) a Firmicutes (obézní), jejich poměr lze měnit hubnutím či tloustnutím

Složení střevní flóry

- Dáno geneticky nebo stravou?
- Může změnit bariatrická operace (např. ovlivněním inkretinů, střevní mikroflóry, žlučového metabolismu)
- Nedaří se zatím změnit zásadně
- Ovlivňuje např. paradentóza či periodontitida (a naopak)

Složení střevní flóry

- - u obézních jedinců jiná jak u hubených
- - podobná v určité domácnosti
- - záleží na typu porodu
- - genetika + porodní cesta + prostředí + strava
- - „transplantace upravené stolice“ – „fekální bakterioterapie“ – jiné zastoupení mikroorganismů

Složení střevní flóry

- **Může měnit v pozitivním smyslu:**
 - Metformin ? Některé studie ale zase dokládají opak.....?
 - fyzická aktivita
 - příjem ovoce, zeleniny a luštěnin
 - porod vaginální cestou (od prvních hodin po porodu začíná kolonizace střev)
 - kojení

- Již studie o podávání různých probiotik:
- → změna chuti k jídlu
- → změna střevní flory

- → zlepšení DM typu 2 ? budou nová antidiabetika z okruhu probiotik?

2021 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice



European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practise – version 2021

- Frank L.J. Visseren et al.: ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2021). Developed by Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practise (constituted by representatives of ten societies and by invited experts)

European Heart Journal, 2021 42, 3227-3337,
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab-484>

Published: 22 September 2021

Charakteristika osob které jsou „zdravé“:

- Nekuřáci
- Adekvátní fyzická aktivita – minimálně 30 minut 5 x týdně
- Zdravé stravovací návyky
- Normální tělesná hmotnost
- Krevní tlak pod 140/90 mm Hg
- Celkový cholesterol pod 5 mmol/l
- Normální metabolismus glukózy
- Vyhýbají se přehnanému stresu

Nutriční doporučení

- Nasycené mastné kyseliny < 10% celkového energetického příjmu
- Trans- mastné kyseliny tak málo jak je jen možné
- Celozrnné pečivo
- < 5 g soli/den
- 30-45 g vlákniny/den
- 200 g ovoce/den
- 200 g zeleniny/den
- 30 g nesolených oříšků denně
- Ryba minimálně 2 x týdně, jedna z toho „tučná“
- Redukce červeného masa na maximálně 350-500g/týden, minimalizovat jejich sekundární zpracování
- Vysazení sladkých nápojů

Nutriční doporučení

- **Alkohol???** Maximálně 20g/den alkoholu pro muže a 10g/den pro ženu, pokud nejsou zvýšeny TG – již není doporučováno, maximálně 100 g/týden
- **Káva?? Čaj??**
- **Fyzická aktivita.....!!!!!!**

- Terapie MetSy:

- dietní opatření – „zdravá výživa“
- zvýšení fyzické aktivity (cvičení zvyšuje produkci „proti zánětlivých“ cytokinů)
- malé dávky alkoholu ?
- redukce tělesné hmotnosti

- farmakoterapie jednotlivých patologií

Léčba MetSy ?

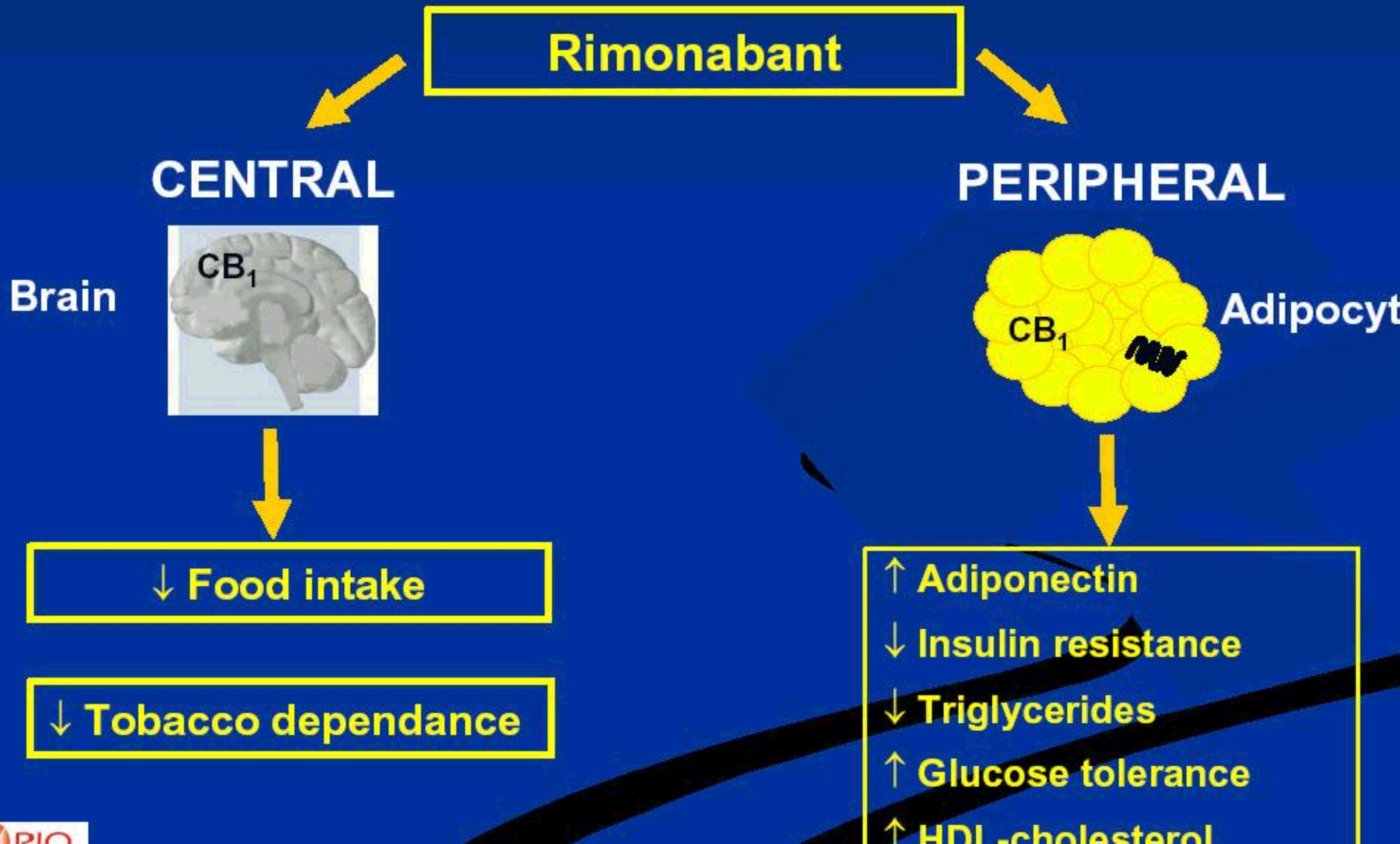
- **(Endo)kanabinoidní systém -endogenní systém mezibuněčné signalizace**
 - 1988 - objev receptoru CB1
 - 1992 - objev endogenního agonisty - anandamide (ananda – sanskrt „blaženost“)
 - THC (terpenoid derivative tetrahydrocannabinol) - hlavní složka marihuany
 - ovlivňuje dopamin, serotonin, gama-amino-máselnou kyselinu atp. na nervových synapsích

(Endo)kanabinoidní systém

- kouření, přejídání, nadváha atp. - zvýšení aktivace endokanabinoidního systému
- *Di Marzo, 1998: „Pociťuj méně bolesti, uvolni se, jez, zapomeň, spi a opatruj se.“*
- **RIMONABANT** (selektivní inhibitor receptorů CB1 v mozku) (Acomplia-Sanofi Aventis)
- fáze III studie RIO (RIO-Lipids, RIO-Europe, RIO-Diabetes) a STRATUS-US (kuřáci) - dokončeny 2004-2005

Rimonabant, the first CB₁ blocker

A multi-impact drug



(Endo)kanabinoidní systém

- pro NU v 10/2008 „pozastaveno“ podávání rimonabantu....
- 2015-2016:
- Cannabidiol (CBD)
 - neaktivuje CB 1 rp v mozku, nemá tedy NU rimonabantu
 - zatím ale neprokázal významnější efekt
- Tetrahydrocannabivarin (THCV)
 - analog THC
 - CB 1/CB 2 agonista ve vysokých dávkách
 - CB 1/CB 2 antagonist v nízkých dávkách – ve studiích vedl ke snížení hladiny glykémie, snížení váhy a zvýšení funkce beta-bb. pankreatu a hladiny adiponektinu

Oba anti oxidizační a protizánětlivé účinky, oba velmi dobře tolerovány

Terapie MetSy

- Jedna tableta postihující všechny složky neexistuje
- Nefarmakologická opatření
 - „dietní“ opatření – zdravá výživa
 - fyzická aktivita
 - edukace

EDUKACE

- Změna „obezitogenního a diabetogenního klimatu“ společnosti
- Individuální či skupinová
- Opakovaná

„When the World was a simple place, the rich were fat, the poor were thin, and right-thinking people worried about how to feed the hungry. Now, in much of the World, the rich are thin, the poor are fat, and right-thinking people are worrying about obesity.“

Economist, December 11, 2003

Pacient s metabolickým syndromem na procházce se psem.....



Děkuji vám za pozornost