

Laboratorní markery metabolického syndromu v praxi

V. Soška^{1,2}

¹ Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

² II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Pro přítomnost metabolického syndromu svědčí přítomnost tří z pěti kritérií: zvýšený obvod pasu, zvýšený krevní tlak, zvýšená hladina triglyceridů, snížený HDL-cholesterol a zvýšená lačná glykemie (nebo diabetes mellitus). K laboratornímu obrazu metabolického syndromu patří také přítomnost malých LDL₃ a zvýšená koncentrace apolipoproteinu B. Stanovení hladiny glykemie, triglyceridů a HDL-cholesterolu je pro diagnostiku metabolického syndromu nezbytné. Mají-li být výsledky těchto vyšetření dostatečně spolehlivé, je třeba omezit riziko vzniku tzv. „preanalytické“ chyby, tedy dodržet stanovená doporučení pro přípravu pacienta, pro vlastní odběr krve i transport vzorku do laboratoře. Jsou-li výsledky laboratorních vyšetření v oblasti hraničních (rozhodovacích) hodnot, je vhodné odběr krve zopakovat.

Klíčová slova: metabolický syndrom – glykemie – triglyceridy – HDL-cholesterol – apolipoprotein B – preanalytická chyba

Laboratory markers of metabolic syndrome in clinical practice

Summary: The incidence of metabolic syndrome is evidenced by the presence of three out of five criteria: larger waistline, elevated blood pressure, raised triglyceride levels, reduced HDL-cholesterol and raised fasting glycaemia (or diabetes mellitus). Laboratory picture of metabolic syndrome also includes presence of small LDL₃ particles and increased concentration of apolipoprotein B. Determination of glycaemia and triglycerides and HDL-cholesterol levels is fundamental for the diagnosis of metabolic syndrome. The risk of the so-called „pre-analytical“ error has to be minimized in order for the results of these investigations to be sufficiently reliable, i.e. the recommendations related to the preparation of the patient, blood sampling itself and the transportation of the sample to a laboratory has to be adhered to. If the laboratory results fall into the borderline (critical) values, it is appropriate to repeat blood sampling.

Key words: metabolic syndrome – glycaemia – triglycerides – HDL-cholesterol – apolipoprotein B – pre-analytical error

Úvod

Metabolický syndrom (MS) je soubor klinických a laboratorních symptomů, jejichž současná přítomnost výrazně zvyšuje jeho riziko kardiovaskulárních komplikací. Tři z pěti symptomů tvoří laboratorní vyšetření, a je proto zřejmé, že bez provedení laboratorního vyšetření nelze MS diagnostikovat. Spolehlivost výsledků laboratorních analýz tak může rozhodovat o tom, zda je diagnóza MS u konkrétního pacienta správně stanovena. Pro zvýšení spolehlivosti výsledků je důležité dodržení určitých pravidel pro přípravu pacienta a pro vlastní odběr krve na tato laboratorní vyšetření.

Laboratorní vyšetření jako součásti obrazu metabolického syndromu

Pro stanovení diagnózy MS musí být přítomny alespoň 3 z následujících 5 symptomů: zvýšený obvod pasu (muži > 102 cm, ženy > 88 cm), zvýšený

krevní tlak (> 130/85 mmHg), zvýšená hladina triglyceridů (> 1,7 mmol/l), snížená hladina HDL-cholesterolu (muži < 1,0 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l), zvýšená lačná glykemie v žilní plazmě (> 5,7 mmol/l) [1]. Vždy tedy musí být splněno nejméně jedno laboratorní kritérium, aby bylo možno MS diagnostikovat. K obrazu MS patří také kvalitativní změny v krevních lipidech, především přítomnost tzv. malých (denzních) částic LDL₃, které jsou více aterogenní než LDL částice normální velikosti. Zatímco stanovení hladiny triglyceridů (Tg), HDL-cholesterolu (HDL-C) nebo glykemie je prakticky všude běžně dostupné, kvantifikace LDL₃ v krvi zatím běžnými metodami dostupná není. O jejich přítomnosti ale může svědčit zdánlivá diskrepance mezi fyziologickou hodnotou LDL-cholesterolu a současně zvýšenou hladinou apolipoproteinu B. Cílové hodnoty obou parametrů jsou uvedeny v tab. 1.

Apolipoprotein B (apo B): jeho zvýšená hladina je také běžnou součástí obrazu MS. Tento laboratorní marker je citlivějším ukazatelem rizika než LDL-cholesterol (LDL-C), protože jeho koncentrace dává informaci o celkovém počtu všech aterogenních lipoproteinových částic v krvi [2]. Je tomu tak proto, že jediná molekula apo B je vždy součástí jedné částice lipoproteinů VLDL, IDL i LDL. Apo B je velmi dobrým ukazatelem kardiovaskulárního rizika především u osob se zvýšenou hladinou triglyceridů, u diabetiků a také u osob s MS. Jeho koncentraci lze stanovit i v případě chylózního séra a vysoké hladiny triglyceridů, kdy stanovení LDL-cholesterolu je buď nemožné, nebo nepřesné [3]. Nevýhodou tohoto vyšetření jsou jednak vyšší náklady na jeho stanovení (jsou vyšší než náklady na stanovení všech ostatních krevních lipidů současně), jednak jeho stano-

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B.

	Populace obecně	Bez KVO, riziko $\geq 5\%$, DM2T, DM1T s MAU	Přítomnost KVO
LDL-cholesterol	< 3,0 mmol/l	< 2,5 mmol/l	< 2,0 mmol/l
apolipoprotein B	< 1,0 g/l	< 0,9 g/l	< 0,8 g/l

KVO – kardiovaskulární onemocnění, DM2T – diabetes mellitus 2. typu, DM1T – diabetes mellitus 1. typu, MAU – mikroalbuminurie

vení není zatím dostatečně standardizováno. Zvýšená koncentrace LDL-C není součástí kritérií pro diagnostiku MS a není s ním v kauzální souvislosti, je však u pacientů s MS stejně běžným nálezem jako u ostatní populace; málokdo z pacientů s MS dosahuje cílových hodnot LDL-C (tab. 1). Při léčbě dyslipidemie u osob s MS proto platí stejné pravidlo jako u osob s dyslipidemií bez MS – hlavním cílem léčby je dosáhnout cílovou hladinu LDL-C [4,5]. Zvýšení Tg a snížený HDL-C jsou sice hlavními diagnostickými kritérii MS a oba parametry jsou markery zvýšeného kardiovaskulárního rizika [6], snaha o jejich farmakologické ovlivnění je však na místě až poté, co je v léčbě dosaženo cílové hladiny LDL-C nebo apo B [4,7].

Spolehlivost výsledků laboratorních vyšetření při diagnostice MS

Pro práci s výsledky laboratorních vyšetření k diagnostice MS by měl mít lékař dostatečnou jistotu (pravděpodobnost), že výsledky vyšetření jsou správné. To se týká především těch pacientů, u kterých jsou hladiny hlavních diagnostických parametrů (Tg, HDL-C, glykemie) v oblasti hraničních (rozhodovacích) hodnot: Tg kolem 1,7 mmol/l, glykemie kolem 5,7 mmol/l a HDL-C v oblasti kolem 1,0 mmol/l pro muže a 1,3 mmol/l pro ženy. Pokud jsou výsledky uvedených laboratorních parametrů zcela fyziologické, nebo naopak výrazně v patologických hodnotách, není problém diagnózu MS správně stanovit. V oblasti hraničních hodnot ale chyba např. o 0,2 mmol/l může vést k chybné diagnóze MS, ať již ve smyslu

podhodnocení (nepřítomnost MS, i když jím nemocný trpí), nebo nadhodnocení (konstatování přítomnosti MS u pacienta, který MS ve skutečnosti nemá). Kritické je z tohoto pohledu především hodnocení glykemie v oblasti 5,6–7,0 mmol/l, které u nového pacienta současně slouží jako základní parametr k diagnostice diabetes mellitus či porušené glukózy homeostázy. Spolehlivost výsledku laboratorního vyšetření přítomnosti závisí pouze na „přesnosti a správnosti“ vlastní laboratorní analýzy, ale na řadě dalších okolností, z nichž nejvýznamnější je biologická variabilita a správná příprava pacienta na odběr krve. V procesu vyšetřování biologického materiálu lze v zásadě rozlišit 2 fáze, ve kterých může dojít ke vzniku významné chyby: fázi preanalytickou a fázi analytickou. Fázi preanalytickou se rozumí časový interval od indikace vyšetření až do doručení vzorku biologického materiálu do laboratoře. Fázi analytickou jsou pak procesy, které podstupuje biologický materiál v laboratoři. Vlastní laboratorní stanovení glykemie a krevních lipidů jsou (mimo LDL-C) v laboratorních standardizované a častější příčinou nesprávného výsledku je tak chyba preanalytická. O správnosti výsledku těchto vyšetření proto rozhoduje především dodržení všech pravidel pro přípravu pacienta na odběr krve, pro vlastní odběr krve a pro transport vzorku do laboratoře. Tyto činnosti jsou sice „mimo zodpovědnost“ laboratoře, každá laboratoř by však měla poskytnout svým smluvním lékařům všechny informace k tomu, aby se riziko této „preanalytické“ chyby minimalizovalo.

Příprava pacienta na odběr krve

Pacient by měl být vždy informován o tom, jaká vyšetření se budou provádět a jak se má na odběr krve připravit. Odběr krve na stanovení krevních lipidů a glykemie nemá být prováděn v době jiného akutního interkurentního onemocnění [8]. Každé akutní onemocnění je spojeno se stresem a s hormonální dysbalancí, která navozuje změny také v hladině triglyceridů a glykemie. Odběr krve pro diagnostiku MS není vyšetření akutní, a má být proto proveden nejdříve za 2–3 týdny po lehčím interkurentním onemocnění, za 2–3 měsíce po těžším interkurentním onemocnění. Lačnění před odběrem krve na stanovení krevních lipidů či glykemie má trvat 10–12 hod. Při kratším lačnění ještě nemusí být zmetabolizovány všechny chylomikra z potravy a může být zvýšená především hladina triglyceridů, delší lačnění zase navozuje lipolýzu v tukové tkáni. 2–3 dny před odběrem krve má být vynechán alkohol, který zvyšuje významně hladinu triglyceridů [9,10].

Odběr krve

V poloze ve stoje dochází v důsledku hydrostatického tlaku krve k přesunu vody a iontů do intersticia, a tím k „zahušťování“ krevní plazmy [11]. Koncentrace bílkovin a lipoproteinů (a tedy i krevních lipidů) tak může být zvýšena až o asi 15%. Po příchodu do ambulance má proto pacient před odběrem krve zůstat v klidu v sedě nejméně 15 min. Také dlouhé naložení turniketu na paži před venepunkcí vede k přesunu vody a iontů do intersticia, což vede opět ke zvýšení koncentrace bílkovin a krevních lipidů [12]. Pokud je turniket naložen na paži déle než 3 min, je

nutné jej po provedení venepunkce na 2–3 min uvolnit a teprve poté odebrat krev do odběrové nádoby.

Výběr vhodné odběrové nádoby

Pro stanovení krevních lipidů a apolipoproteinu B může být použita plazma i sérum, lze tedy odebrat krev srážlivou i nesrážlivou. Výběr odběrové nádoby je kritický pro získání správné hodnoty glykemie. Vyšetření glykemie pro účely diagnostiky poruchy glukózové homeostázy má být provedeno zásadně v žilní plazmě (tedy z nesrážlivé krve). Odběr krev proto musí být proveden vždy ze žíly, nikdy ne z bříška prstu a krev musí být odebrána do nádoby, ve které je jednak přípravek zabírající srážení krve (např. Li-Heparin) a dále přípravek bránící glykolýze (spotřebě glukózy erytrocyty) – nejčastěji fluorid sodný (NaF). Většina firem dodávající odběrové soupravy pro laboratoře má tyto speciální nádoby s přidavkem NaF a Li-heparinu pro stanovení glykemie ve své nabídce, je ale třeba si jejich dodání vyžádat a krev na přesné stanovení glykemie do nich vždy odebírat. Nedodržení tohoto postupu může vést k chybě v naměřené hodnotě glykemie, a tím může být chybně stanovena diagnóza diabetes mellitus a/nebo MS. U pacientů s již diagnostikovanou poruchou glukózové homeostázy lze samozřejmě pro běžné kontroly glykemie (kdy nezáleží na rozdílu v řádu desetin mmol/l) použít odběr srážlivé krve nebo odběr „kapilární krve“ z bříška prstu.

Vyšetření glykemie pomocí glukometru

Stanovení glykemie glukometrem je nutno považovat za vyšetření orientační, které nemá být použito k diagnostice poruchy glukózové homeostázy. Je určeno především pro „self-monitoring“ glykemie u diabetiků, dále pro rychlou orientaci o hodnotě glykemie v akutní medicíně a pro získání přibližné hodnoty glykemie v ordinaci, kde není dostupné laboratorní vyšetření.

Transport krve do laboratoře

Problém transportu krve do laboratoře může nastat především v některých ambulantních zařízeních, ze kterých se sváží biologický materiál do vzdálenějších laboratoří nebo kdy biologický materiál čeká další dobu na vlastní svoz. Krevní plazma či sérum má být odděleno od krvinek pro stanovení krevních lipidů do 2 hod, pro stanovení glykemie do 1 hod od odběru krve. Interval 1 hod pro glykemii platí za předpokladu, že je krev správně odebrána do nádoby a NaF a Li-Heparinem, jinak má být zpracována do 15–20 min od odběru, což je v terénní praxi těžko realizovatelné. Při nedodržení těchto podmínek hladina glukózy ve zkumavce postupně klesá (je spotřebovávána buněčnými elementy ve zkumavce) a hodnota naměřená v laboratoři je nižší, než jakou ve skutečnosti pacient má.

Analytická fáze laboratorního vyšetření

Stanovení hladiny celkového cholesterolu, triglyceridů, HDL-C, glykemie (a do jisté míry i stanovení apolipoproteinu B) jsou vyšetření standardizovaná a měla by být v ČR prováděna ve všech laboratorních stejnými metodami. Toto však neplatí pro stanovení LDL-C, jehož přímé měření zatím není standardizované a je většinou výhodnější stanovit jeho koncentrace výpočtem, samozřejmě za předpokladu dodržení omezujících pravidel pro provedení výpočtu [13]. Každé (i standardizované) laboratorní vyšetření je však vždy zatíženo určitou chybou (nejistotou), která je dána především technickými možnostmi analytických systémů v laboratoři.

Hodnocení laboratorních výsledků markerů MS

Ze všeho, co bylo výše uvedeno, je zřejmé, že výsledek laboratorního vyšetření je vždy zatížen určitou chybou, která je součtem chyby preanalytické fáze vyšetření a chyby analytické. Pokud jsou výsledky krevních lipidů či glykemie

„hluboko“ v referenčních mezích, nebo jsou naopak „výrazně patologické“, je rozhodování o přítomnosti či nepřítomnosti MS jednoduché. Pokud však jsou výsledky těchto laboratorních analýz blízko rozhodovacích mezí (5,7 mmol/l pro glykemii, 1,7 mmol/l pro Tg a 1,0, resp. 1,3 mmol/l pro HDL-C), neměla by být diagnóza MS prováděna na základě tohoto jediného vyšetření. Odběr krve na stanovení těchto parametrů by měl být zopakován a rozhodování by mělo vycházet z průměrné hodnoty obou vyšetření.

Závěr

K získání spolehlivých výsledků laboratorních markerů MS je nutné dodržet řadu podmínek: přípravu pacienta na odběr krve, odběr ve vhodnou dobu do vhodné odběrové nádoby a včasný transport do laboratoře. Při nedodržení doporučených pravidel můžeme získat chybné výsledky (především triglyceridů a glykemie) s rizikem chybné diagnostiky přítomnosti či nepřítomnosti MS.

Literatura

1. 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: 2486–2497.
2. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten country panel. J Intern Med 2006; 259: 247–258.
3. Horák P. Metodická úskalí stanovení LDL cholesterolu. Labor Aktuell (CS) 2001; 2: 8–12.
4. Vavrková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitř Lék 2007; 53: 181–197.
5. Cífková R, Býma S, Česka R et al. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitř Lék 2005; 51: 1021–1036.
6. Sacks FM. Expert Group on HDL cholesterol. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: Expert group recommendations. Am J Cardiol 2002; 90: 139–142.

7. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster Study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733–737.
8. Gallin JI, Kaye D, O'Leary WM. Serum lipids in infection. *N Engl J Med* 1969; 281: 1081–1086.
9. Crouse JR, Grundy SM. Effects of alcohol on plasma lipoproteins and cholesterol and triglyceride metabolism in man. *J Lipid Res* 1984; 25: 486–496.
10. Baraona E, Lieber CS. Alcohol. In: Betteridge DJ, Illingworth DR (eds). *Lipoproteins in health and disease*. London: Arnold 1999: 1011–1036.
11. Miller M, Bachorik PS, Cloey TA. Normal variation of plasma lipoproteins: postural effects on plasma concentration of lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Clin Chem* 1992; 38: 569–574.
12. Page IH, Moinuddin M. The effect of venous occlusion on serum cholesterol and total protein concentration – a warning. *Circulation* 1962; 25: 651–652.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 29. 3. 2009

www.praktickagyneekologie.cz



TORVACARD®

ATORVASTATINUM CALCICUM



CÍL NA DOSAH



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU TORVACARD® 10, TORVACARD® 20, TORVACARD® 40 Léčivá látka: atorvastatinum calcicum 10,34; 20,68; 41,36 mg v 1 potahované tabletě, což odpovídá 10, 20, 40 mg atorvastatinu. **Indikace:** Hypercholesterolemie, u pacientů s primární hypercholesterolemií včetně familiární hypercholesterolemie, nebo smíšenou hyperlipidemií je Torvacard indikován se současně navrhovanou dietou ke snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, apolipoproteinu B a hladiny triglyceridů. Prevence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s předpokládaným vysokým rizikem první kardiovaskulární příhody. **Dávkování:** doporučená počáteční dávka přípravku TORVACARD® je 10 mg. Maximální denní dávka je 80 mg atorvastatinu. **Kontraindikace:** přecitlivělost na složky přípravku, onemocnění jater, přetrvávající zvýšené hodnoty sérových aminotransferáz, těhotenství a kojení. **Interakce:** riziko myopatie při užívání statinů je zvýšené při současném podávání následujících léků: cyklosporin, fibráty, makrolidová antibiotika, antimykotika azolového typu nebo niacin. **Zvláštní upozornění:** vzhledem k možnosti vzniku myopatie a zvýšení sérových aminotransferáz je vhodné pacienty sledovat. Při zahájení terapie je nezbytné pacienty poučit, aby neprodleně informovali lékaře o výskytu svalových bolestí nebo slabosti. **Těhotenství a kojení:** atorvastatin je kontraindikován během těhotenství. Při léčbě se nemá kojit. **Nežádoucí účinky:** atorvastatin bývá obvykle velmi dobře snášen. Nežádoucí účinky bývají mírné a přechodného charakteru: bolesti břicha, zácpa, nadýmání, nauzea, bolest hlavy, slabost. **Velikost balení:** 30 nebo 90 x 10, 20 nebo 40 mg tbl. obd. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační čísla:** 10 mg: 31/204/04-C, 20 mg: 31/205/04-C, 40 mg: 31/206/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, a.s., Praha, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 10.12.2008. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis. **Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.**

Podrobné informace získáte v Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese:

Zentiva, k. s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: 267 242 111
Fax: 261 141 254, www.zentiva.cz, TOR/03.09/055.01/27078990/CZ

ZENTIVA