

## Význam dyslipidemie u metabolického syndromu

Dyslipidemie u MetS (ale i diabetu 2. typu) má nejvíce důkazů pro zásadní význam při urychlení progresu aterosklerotických cévních změn. Je charakterizovaná hypertriglyceridemií, nízkými hladinami HDL-cholesterolu (HDL-C), zvýšením hladin LDL-cholesterolu (LDL-C) nebývá dominantní, charakteristické jsou vysoké koncentrace apolipoproteinu B (apoB) a akumulací malých, denzních LDL částic. Postprandiální dyslipidemie (nebo spíše protražovaná postprandiální hyperlipidemie) v důsledku enterocytární produkce chylomikronů a jejich zbytků, stejně jako zhoršená clearance představuje další významně proaterogenní změny metabolismu lipidů a lipoproteinů, které nacházíme u osob s MetS (4, 5).

Dyslipidemie usnadňuje retenci aterogenních lipoproteinů proteoglykany v arteriální intimě, po které mohou podstoupit oxidativní a enzymatickou modifikaci generující toxické produkty, které mohou podporovat aterogenezi. Malé, denzní LDL jsou snadněji zadržovány vaskulárními proteoglykany než větší LDL částice a jsou náchylnější k oxidativní modifikaci (6). Navíc u chronických zánětlivých stavů, což MetS bezpochyby je, mohou částice HDL získat zánětlivou molekulu, sérový amyloid A (SAA), jehož přítomnost na HDL může vést k jeho vazbě na vaskulární proteoglykany. Jakmile jsou navázány, ztrácí HDL partikule své protizánětlivé a antiaterogenní vlastnosti, což se týká i role v reverzním transportu cholesterolu (7). HDL částice navázané v arteriální intimě mohou také podléhat stejným modifikacím a vytvářet stejné toxické produkty jako zadržované LDL, VLDL a jejich aterogenní zbytky. Ačkoli lipoproteiny bohaté na TG (TRL) nemusí být přímo aterogenní, apolipoprotein C-III v nich obsažený může hrát roli v aterogenezi tím, že indukuje adhezni molekuly a stimuluje zánět, migraci a proliferaci buněk hladkého svalstva cév (8).

Snad nejpřesvědčivější důkazy o tom, že dyslipidemie hraje kauzální roli v patogenezi ASKVO osob, metabolickým syndromem či diabetem poskytují klinické studie, ve kterých hypolipidemická léčba, zejména statiny, ale také ezetimib a inhibitory PCSK-9 zásadně příznivým způsobem ovlivnily prognózu léčených (9–11). Žádný terapeutický přístup neměl tak jednoznačné a zásadní účinky na prevenci ASKVO u MetS jako statiny. Přesto právě u této lékové skupiny nepřestávají pochybnosti s ohledem na dokumentované zhoršení glukózové homeostázy dokumentované pro tato léčiva.

## Změna životního stylu: první nutný krok v léčbě dyslipidemie u metabolického syndromu

Doporučení odborných společností se shodují na důležitosti zdravého životního stylu pro primární a sekundární prevenci ASKVO u všech pacientů (12, 13). Ačkoli mnohá z těchto doporučení nejsou

specifická pro pacienty s MetS, platí, že snížení rizika ASKVO by bylo podobné, ne-li totožné u pacientů s poruchami metabolismu lipidů/lipoproteinů s MetS nebo bez něj. Snížení LDL-C, které posiluje vyhýbání se trans-tukům, snížení nasycených tuků ve stravě a tělesné hmotnosti, pokud je přítomna nadváha/obezita, jsou v souladu s obecnými dietními doporučeními, která dnes můžeme doporučit prakticky každému ke snížení rizika ASKVO. Dieta středomořského stylu se jeví jako univerzálně použitelný vzor zdravé stravy a takto ji také zmiňují všechna relevantní doporučení (14). Pro redukci hmotnosti kalorická restrikce k dosažení snížení hmotnosti o 5–10 % mírně sníží LDL-C, ale také (a významněji) TG, zvýší HDL-C a sníží krevní tlak, biomarkery zánětu, protrombotický stav a hladiny glykemie u pacientů s MetS. Tyto změny v lipidech nastávají týdně po stabilizaci tělesné hmotnosti. Zvýšení fyzické aktivity je také součástí zdravého životního stylu a má být součástí nejen snah o zlepšení kardiometabolického profilu, ale i všech snah o redukci hmotnosti. Jak uvádějí poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti, jakékoli zvýšení úrovně fyzické aktivity má význam a měli bychom jej pomoci u pacientů prosadit i v případech, že se nezdáří dosažení cíle alespoň 150 minut pohybové aktivity týdně (12). Za klinicky důležité považujeme fakt, že nemá význam odkládání účinné farmakoterapie u pacienta, který plánuje nebo je již v procesu změny životního stylu. U osob s MetS odkládáním účinných intervencí ztrácíme cenný čas, který by jinak pacient mohl trávit již s úspěšně kontrolovaným krevním tlakem, hladinou cholesterolu atd. V dalším textu zrevidujeme údaje o jednotlivých možnostech hypolipidemické farmakoterapie u pacientů s metabolickým syndromem.

## Statiny

Statiny představují nadále základ hypolipidemické farmakoterapie u pacientů s MetS. Nejenže zlepší lipidový profil, ale především mimo jakoukoli pochybnost zlepši prognózu pacientů snížením rizika aterotrombotické příhody (15). Pacienti s MetS s ohledem na vyšší riziko ASKVO spojené s jeho přítomností budou aspirovat na nižší cílové hodnoty LDL-C (non-HDL-C i apolipoproteinu B) než pacienti srovnatelných charakteristik bez MetS.

Proto bude častěji u těchto pacientů nutné volit intenzivní statinovou terapii (atorvastatin 40 a více mg denně, rosuvastatin 20 a více mg denně). Tato terapie zejména u osob s MetS může urychlit zhoršení glukózové homeostázy a urychlit rozvoj diabetu 2. typu (16). Jak ukazují recentní experimentální práce, jde především o prohloubení inzulinové rezistence (17). To je skutečně významnější právě u osob s MetS. Snížení rizika aterotrombotické příhody u osob s MetS užívajících statiny je však 10krát významnější než zhoršení inzulinové rezistence a neměli bychom proto se statinem z tohoto důvodu vůbec váhat (18).

**Tab. 1.** Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apolipoproteinu B podle kategorizace rizika ASKVO

Riziko	Nízké až středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 2,6	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55