

Metabolický syndrom, inzulinová rezistence a renální funkce u nediabetiků

Johns BR, Pao AC, Kim SH. Metabolic syndrome, insulin resistance and kidney function in non-diabetic individuals. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27:1410–1415.

Četné recentní studie uvádějí, že jedinci s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko rozvoje chronického onemocnění ledvin. Rizikové faktory se kumulují, event. jejich individuální rizikovost se může výskytem dalších faktorů násobit. Mezi ně patří i inzulinová rezistence, která bývá považována za rizikový faktor jak kardiovaskulární, tak renální morbidity. Výsledky těchto studií vycházejí z měření inzulinové rezistence na základě inzulinémie na lačno. Bohužel, tato metoda neposkytuje validní výsledky, protože její variabilita činí více než 40 %. Navíc byly tyto studie uskutečněny u pacientů s již přítomným onemocněním ledvin, takže změny v inzulinové rezistenci mohly být jak příčinou, tak i následkem snížené funkce ledvin. Autoři komentované studie se proto rozhodli ověřit uvedenou hypotézu jinou metodou měření inzulinové rezistence, a to pomocí inzulinového supresního testu u ještě zdravých jedinců bez přítomného diabetu a poškozené renální funkce. Cílem bylo objasnit, zda existuje přímý vztah mezi významným parametrem metabolického syndromu – inzulinovou rezistencí – a změnami v renální funkci vyjádřené glomerulární filtrací (GF).

V průřezové studii bylo vyšetřeno 574 dosud zdravých jedinců, kteří byli zařazeni do vyšetřovacího programu od roku 2000. U všech byly vyšetřeny základní antropometrické a laboratorní parametry: hmotnost, výška, obvod pasu, krevní tlak, lipidogram, kreatinin a inzulinový supresní test k měření inzulinové senzitivity/rezistence. Renální funkce byla hodnocena dle výpočtového vzorce pro eGF, dále CKD-EPI a MDRD. Test inzulinové senzitivity byl užit v modifikované podobě inzulinového supresního testu, který velmi dobře koreluje s hyperinzulinemickým euglykemickým clampem. Po nočním lačnění byla intravenózně aplikována v průběhu 180 minut infuze octreotidu ($0,27 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{min}$), inzulinu ($32 \text{ mU}/\text{m}^2/\text{min}$) a glukózy ($267 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{min}$). Plazmatické koncentrace glukózy a inzulinu byly měřeny každých 10 minut mezi 150. a 180. minutou, přičemž byly získány stabilní (steady-state) koncentrace glukózy (SSPG) a inzulinu. Protože hodnoty steady-state plazmatického inzulinu byly u vyšetřovaných jedinců srovnatelné a rychlost podání glukózy byla identická, koncentrace SSPG odpovídá přímému měření inzulinové rezistence: čím vyšší je hodnota SSPG, tím vyšší je inzulinová rezistence u daného jedince. Zařazení jedinci byli rozděleni do tří skupin s cílem hodnocení vztahu mezi inzulinovou rezistencí a renální funkcí, a to na základě vzestupné koncentrace SSPG.

Pro diagnózu metabolického syndromu byla užitá klasifikace dle definice ATP III (2001) doplněná Americkou kardiologickou společností (2005) zahrnující pět základních komponent: 1) obvod pasu $> 102 \text{ cm}$ u mužů a $> 88 \text{ cm}$ u žen, 2) krevní tlak $> 130/85 \text{ mm Hg}$ či medikamentózní léčba hypertenze, 3) sérová koncentrace triglyceridů $> 1,7 \text{ mmol/l}$ nebo podávání hypolipidemik, 4) sérová koncentrace HDL cholesterolu $< 1,03 \text{ mmol/l}$ u mužů a $< 1,3 \text{ mmol/l}$ u žen či hypolipemická léčba a 5) glykémie na lačno $> 5,6 \text{ mmol/l}$. Metabolický syndrom v rámci této definice znamená přítomnost alespoň tří z výše uvedených znaků. Sledovaná populace se rozdělila do dvou skupin, z nichž 240 probandů mělo známky metabolického syndromu,

zatímco 334 jedinců tyto známky nemělo. Jedinci s metabolickým syndromem měli signifikantně vyšší hodnoty obvodu pasu, systolického a diastolického krevního tlaku, glykémie na lačno, triglyceridémie a inzulinové rezistence měřené SSPG. Tito jedinci byli v průměru starší (o tři roky) a častěji užívali inhibitory ACE (vše $p < 0,001$). Pokud však jde o srovnání hodnot vypočítané glomerulární filtrace, mírné rozdíly byly pod hranici statistické signifikance. Při individuální rozměrné analýze byla významně signifikantní korelace prokázána pouze mezi faktorem hypertenze a glomerulární filtrace (ve všech výpočtových vzorcích: eGF, GF-EPI, MDRD). K zhodnocení vlivu inzulinové rezistence na renální funkci byla celá kohorta dále rozdělena dle vzestupných hodnot na tři podskupiny. I při tomto dělení byla jedinou průkazně signifikantní korelační veličinou opět hypertenze. Ostatní sledované metabolické parametry měly významnou korelaci pouze v rámci hodnocení MS (tj. včetně hypertenze). Vztah mezi SSPG a eGF nebyl prokázán, neboli inzulinová rezistence nevede přímo k ovlivnění glomerulární filtrace u dosud renálně zdravých jedinců. V tomto závěru se výsledky studie liší od předchozích nálezů měřených v modelu HOMA-IR u nemocných s již přítomnou renální patologií. Limitem studie je již dnes doplněná definice metabolického syndromu, který je v současnosti definován více parametry. A dále nebyly hodnoceny kardiovaskulární komplikace ve vztahu k renálním. Šlo také o průřezovou studii jedinců s nízkou prevalencí CKD. Také velikost souboru byla podstatně menší než v jiných epidemiologických studiích. Limitem je i to, že probandi nebyli dlouhodobě sledováni, neboli nelze vyloučit změny renálních funkcí v dlouhodobém horizontu (např. sledování mikroalbuminurie).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autoři studie řeší velmi významnou otázku v současné pandemii metabolického syndromu, a sice zda samotná inzulinová rezistence ovlivňuje přímo renální funkci. V hodnocení jejich výsledků je třeba kriticky vyjít z řady předchozích studií, které definovaly metabolický syndrom a jeho rizika následovně:

Termín metabolický syndrom byl poprvé užít Reavenem (1988), který jej později (1993) definoval jako syndrom zahrnující:

- inzulinorezistenci,
- arteriální hypertenzi, hypertriglyceridémii a diabetes mellitus,
- mikrovaskulární anginu pectoris, poruchy koagulace a fibrinolýzy,
- ischemickou chorobu srdeční a androidní obezitu.

V roce 1999 byla uvedena definice WHO:

1. Základní podmínkou je nález jedné ze tří základních komponent: diabetes mellitus 2. typu nebo snížená tolerance glukózy nebo prokazatelná rezistence na inzulin (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle inzulinémie na lačno).
2. Nález alespoň dvou ze čtyř následujících stavů:
 - abdominální obezita (poměr pas/boky [WHR] $> 0,85$ u žen a $> 0,90$ u mužů nebo BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$),
 - arteriální hypertenze $> 160/90 \text{ mm Hg}$,
 - mikroalbuminurie $> 20 \text{ ng/min}$ (30 mg/g kreatininu),
 - dyslipidémie: triglyceridy $> 1,7 \text{ mmol/l}$ a HDL cholesterol $< 0,9 \text{ mmol/l}$ u mužů a $< 1,0 \text{ mmol/l}$ u žen.

Podle dnes užívanější definice ATP III Amerického národního cholesterolového programu má pacient splňovat alespoň tři z následujících pěti kritérií:

- obvod pasu u žen $> 88 \text{ cm}$, u mužů $> 102 \text{ cm}$,
- krevní tlak $> 130/85 \text{ mm Hg}$,
- glykémie na lačno $> 6,0 \text{ mmol/l}$,
- triglyceridy $> 1,7 \text{ mmol/l}$
- HDL cholesterol $< 1,25 \text{ mmol/l}$ u žen a $< 1,0 \text{ mmol/l}$ u mužů

Uvedená kritéria byla v září 2005 dále upravena:

- obvod pasu (limitní hodnoty upraveny dle etnika),
- glykémie na lačno (zprůsněna): $> 5,6 \text{ mmol/l}$.

Metabolický syndrom ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukci i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné. U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vyskytovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět: s postupujícím věkem jich obvykle přibývá.

Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence je zpočátku mechanismus, kterým se buňky brání přebytečnému množství glukózy. Tato obrana je navozenaablokováním inzulinové signalizace vedené aktivací dráhy přes IRS, PI3K a Akt, která realizuje přesun glukózového transportéru (GLUT4) z intracelulárních vakuol k povrchu buněčné membrány, a tím umožňuje facilitovaný transport glukózy z krevní cirkulace do buněk.

Viscerální tuk (také zvaný centrální nebo abdominální) je metabolicky odlišný od tuku podkožního. Je rezistentní vůči antilipolytickému účinku inzulinu, což umožňuje, aby z něho bylo uvolňováno za určité situace velké množství volných mastných kyselin, jejichž zvýšená koncentrace v krevní cirkulaci pak způsobuje inzulinorezistenci též v játrech a kosterním svalstvu. V játrech dochází dále ke zvýšené glukoneogenezi a ve svazech pak ke sníženému vychytávání glukózy z cirkulace zprostředkované inzulinem. Nadbytek tuku se sám o sobě podílí na vzniku inzulinové rezistence v adipocytech. Když se tukové buňky příliš zvětší, nejsou schopny dále ukládat triglyceridy, které se ve větší míře ukládají v kosterním svalstvu, játrech a β -buňkách pankreatických ostrůvků. To přispívá k rozvoji inzulinové rezistence v těchto orgánech. Obezitogenní prostředí (nadbytek příjmu kalorií a nedostatek pohybu s dalšími škodlivými civilizačními faktory) navozuje chronický stres, na který odpovídá přirozený imunitní systém chronickou zánětlivou reakcí, která přeroste z původně opravných mechanismů do účinků organismu škodlivých a působících v bludném kruhu. Stupeň a závažnost následků podmiňuje genetická predispozice.

Centrální adipozitě, tj. hromadění viscerálního tuku, je přisuzována lipotoxicita. Zvýšený přísun neesterifikovaných mastných kyselin do svalové tkáně navozuje pokles utilizace glukózy pro inhibici klíčového enzymu glykolýzy – fruktokinázy následkem zvýšené koncentrace citrátu. Zároveň je potlačena aktivita pyruvátdehydrogenázového komplexu zvýšenou koncentrací acetyl CoA. Úloha mastných kyselin a poruchy metabolismu lipidů (ukládání ve formě triglyceridů v β -buňkách, v kosterním svalstvu a v játrech) se považují v patogenezi inzulinové rezistence za zásadní. Viscerální tuk také produkuje nadbytek 11p-hydroxysteroiddehydrogenázy 1 (11p-HSD1), což je enzym, který katalyzuje přeměnu inaktivního kortisonu na aktivní kortisol. Glukokortikoidy jak známo, regulují distribuci a metabolismus tuku v těle a intracelulární regeneraci kortisonu ve viscerálním tuku vytváří cyklický proces, podporující centrální adipozitu a zvyšující inzulinorezistenci (viz tab.).

Faktory významné pro diagnózu inzulinové rezistence

Rizikový faktor	Hranice abnormality
Nadváha/obezita	BMI > 25 kg/m ²
Zvýšení koncentrace triglyceridů	> 1,70 mmol/l
Snížení HDL cholesterolu – muži/ženy	< 1,04 mmol/l/< 1,30 mmol/l
Zvýšený krevní tlak	> 130/85 mm Hg
Zátěž glukózou za 2 hodiny	> 7,8 mmol/l
Glykémie na lačno	6,1–6,9 mmol/l
Další rizikové faktory	<ul style="list-style-type: none"> ■ V rodině: diabetes mellitus 2. typu, hypertenze nebo ischemická choroba srdeční ■ Syndrom polycystických ovarií ■ Sedavý způsob života ■ Pokročilý věk ■ Etnická skupina s vysokým rizikem diabetu 2. typu ■ Kardiovaskulární onemocnění

Autoři se snaží ve svém článku lépe definovat význam metabolického syndromu v klinické medicíně. Vzhledem k velkým zkušenostem z epidemiologických studií o vlivu proteinurie na rozvoj kardiovaskulárních komplikací považují však za nutné zpochybnit pojem metabolický syndrom jako jeden nezávislý rizikový faktor. Statistické analýzy dokazují, že je třeba hodnotit jednotlivé faktory, a to i ve vztahu k jejich proměnlivosti. Je škoda, že se článek autorů z tohoto významného pracoviště více nevěnuje dalším faktorům, které jsou nyní dle definice International Diabetic Federation z roku 2005 do definice metabolického syndromu zahrnuty, a to úrovní renální funkce, velikosti proteinurie, ale i přídatným metabolickým poruchám, jako je hyperurikémie, hyperhomocysteinémie či hyperleptinémie. V článku není uvedena významně zvýšená aktivita sympatického nervového systému, neboť ta souvisí jak s hyperinzulinémií, tak s hypertenzí (zvýšená zpětná resorpce Na v proximálním tubulu).

Článek lze přijmout jako zajímavý podnět k přesnějšímu hodnocení významu jednotlivých faktorů metabolického syndromu, ovšem za podmínky, že pomineme jeho výrazné zjednodušení a poněkud jednostranný pohled.

Literatura

- Pelikánová T. Metabolický syndrom. Vnitř Lék 2003;9:900–906.
- Teplan V, Schück O, Štollová M, Vítko Š. Obesity and hyperhomocysteinemia after kidney transplantation. Nephrol Dial Transpl 2003;18(Suppl 5):v71–v73.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage disease. J Am Soc Nephrol 2004;15(Suppl 1):S81–S84.
- Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. Metabolic syndrome: a fata morgana. Nephrol Dial Transpl 2007;22:15–20.