

# **Odhad kardiometabolického rizika u dospelých bez metabolického syndrómu pomocou kontinuálneho skóre metabolického syndrómu**

Mgr. Dávid Miláček<sup>1</sup>  
(normálna a patologická fyziológia)

Spoluautori: Volkovová K.<sup>2</sup>, Gajdoš M.<sup>2</sup>  
Školiteľ: doc. MUDr. Katarína Šebeková, DrSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav Molekulárnej Biomedicíny, Lekárska fakulta, Bratislava, Slovensko

<sup>2</sup>Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovensko

## **Úvod**

Metabolický syndróm (MS) definujeme ako súčasný nenáhodný výskyt viacerých kardiometabolických rizikových faktorov (RF), menovite ide o abdominálnu obezitu, zvýšenú koncentráciu glukózy nalačno a triacylglycerolov, zníženú koncentráciu HDL cholesterolu a zvýšený krvný tlak (1). Čím viac komponentov MS je prítomných, tým vyššie je riziko rozvoja metabolických a kardiovaskulárnych ochorení a v konečnom dôsledku aj mortality (2).

MS sa podľa odporúčaní Medzinárodnej Diabetologickej Federácie (3) diagnostikuje na základe dichotomického delenia, ako prítomnosť abdominálnej obezity plus dvoch ďalších RF. Takáto klasifikácia síce umožňuje jednoznačne rozdeliť jedincov na tých, ktorí majú, resp. nemajú metabolický syndróm, no nedá sa podľa nej určiť kardiometabolická záťaž u jedincov, ktorí MS diagnostikovaný nemajú. Taktiež nemôžeme exaktne sledovať zmenu tejto záťaže v čase (4).

Výhodou kontinuálneho skóre MS je fakt, že zohľadňuje to, že RF sú kontinuálne, teda sa nedajú klasifikovať dichotomicky a preto je vhodnejšie aj kardiometabolické riziko (KMR) klasifikovať kontinuálne (4,5).

Na odhad KMR slúži napríklad analýza Z-skóre (Z-MSS). Jej použitím sa dá celkom jednoznačne stanoviť kardiometabolická záťaž, no limitácia spočíva v tom, že Z-MSS je populačno-špecifické. Znamená to, že KMR sa dá určiť len pre konkrétnu populáciu a teda neumožňuje porovnanie medzi populáciami. Z populačnej špecifity vyplýva aj ďalšia nevýhoda použitia – akákoľvek zmena v databáze jedincov (prírastok alebo úbytok čo i len jedného jedinca) by si vyžiadala opätovné prepočítanie kontinuálneho skóre. Výhodné je použitie Z-MSS skóre pri epidemiologických štúdiách a v prípadoch, kedy sú k dispozícii dostatočne veľké a reprezentatívne referenčné súbory. V prípade, že takéto súbory k dispozícii nie sú a taktiež v bežnej diagnostickej praxi sa ako výhodné ukazuje použitie skóre, ktoré nedávno zaviedol Soldatovic a spol. (siMSS; 4). Toto skóre je normalizované na konvenčne uznávané hraničné hodnoty pre jednotlivé RF, je teda možné aj porovnanie medzi populáciami navzájom a je nenáročné na výpočet.

Nakoľko sa doteraz, hlavne vo veľkých štúdiách, na výpočet kontinuálneho skóre používala analýza Z-skóre, bolo našim cieľom preukázať vhodnosť a výhodnosť použitia siMSS na odhad KMR a v rámci nami skúmanej populácie zistiť podiel jedincov, ktorí síce nemali diagnostikovaný MS, no napriek tomu mali zvýšené KMR.

## **Súbor a metódy**

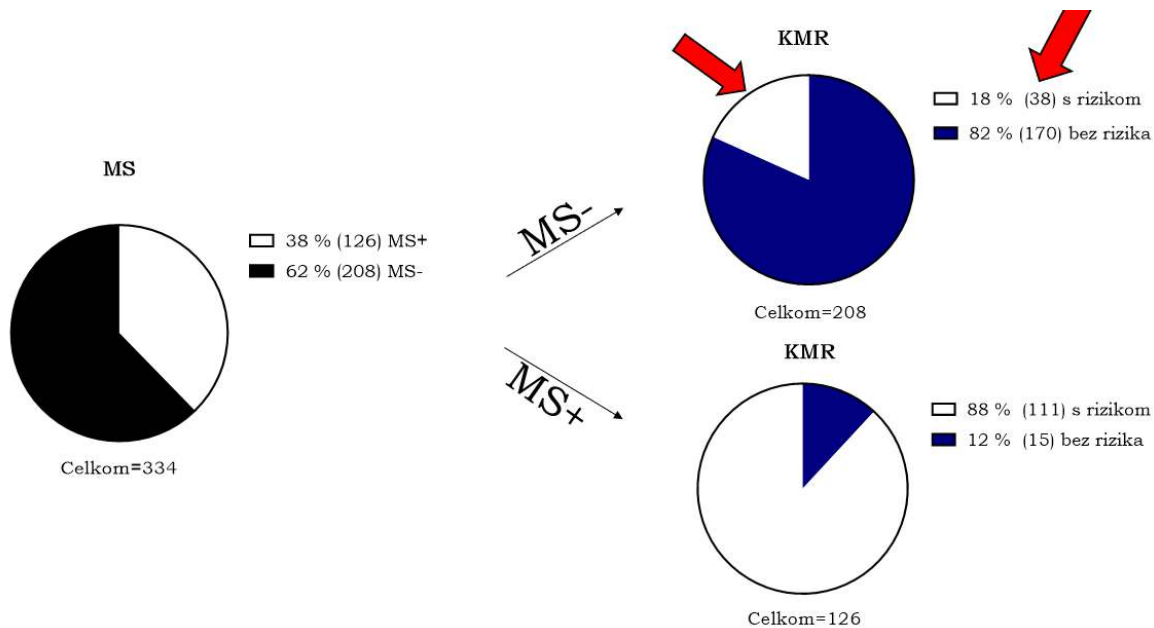
Analýzovaný súbor pozostával z 876 jedincov (62 % žien) stredoeurópskeho pôvodu vo vekovom rozpätí 20-81 rokov, ktorí sa v minulosti zúčastnili štúdií zameraných na kardiometabolické zdravie. Dizajn štúdií schválila etická komisia a každý jedinec bol o povahe experimentu vopred poučený a podpísal informovaný súhlas. Účasť v experimente

bola na dobrovoľnej báze. Exklúzne kritériá zahŕňali akékoľvek závažné chronické alebo akútne ochorenie, u žien graviditu a laktáciu. Dobrovoľníci podstúpili vyšetrenie u lekára vrátane odberu krvi a antropometrické vyšetrenie. Z plazmy sa štandardnými laboratórnymi metódami stanovili hodnoty jednotlivých biochemických markerov (HDL cholesterol, triacylglyceroly a glykémia). MS sme definovali na základe kritérií Medzinárodnej Diabetologickej Federácie (3) ako prítomnosť abdominálnej obezity definovanej obvodom pásu so špecifickými hodnotami pre dospelých europoidov ( $\geq 94$  cm u mužov a  $\geq 80$  cm u žien) plus ktorékoľvek dva z nasledujúcich štyroch RF: zvýšená koncentrácia triacylglycerolov ( $\text{TAG} \geq 1,7$  mmol/l alebo už nasadená liečba), znížená koncentrácia HDL cholesterolu ( $\text{HDL-C} < 1,03$  mmol/l u mužov a  $1,29$  mmol/l u žien alebo už nasadená liečba), zvýšený krvný tlak (systolický TK  $\geq 130$  mmHg alebo diastolický TK  $\geq 80$  mmHg alebo už nasadená liečba) a zvýšená koncentrácia glukózy nalačno (FPG  $\geq 5,6$  mmol/l alebo už diagnostikovaný diabetes druhého typu). siMSS sme počítali podľa upraveného vzorca (4):  $\text{obvod pásu}/94$  (muži) alebo  $80$  (ženy) +  $\text{FPG}/5,6$  +  $\text{TAG}/1,7$  +  $\text{SBP}/130$  –  $\text{HDL-C}/1,02$  (muži) alebo  $1,28$  (ženy), kde sme namiesto pomeru obvodu pásu k telesnej výške použili samotný obvod pásu. Vyššie kontinuálne skóre indikuje horší kardiometabolický profil. V rámci štatistickej analýzy sme spravili ROC analýzu, ktorá sa používa na hodnotenie kvality binárneho klasifikačného systému a jej výstupom je plocha pod krivkou, senzitivita a špecificita. Na základe senzitivity a špecificity a s využitím Youdenovho indexu sme vypočítali hraničné hodnoty siMSS zvlášť pre mužov a ženy, podľa ktorých sme následne určovali jedincov so zvýšeným KMR.

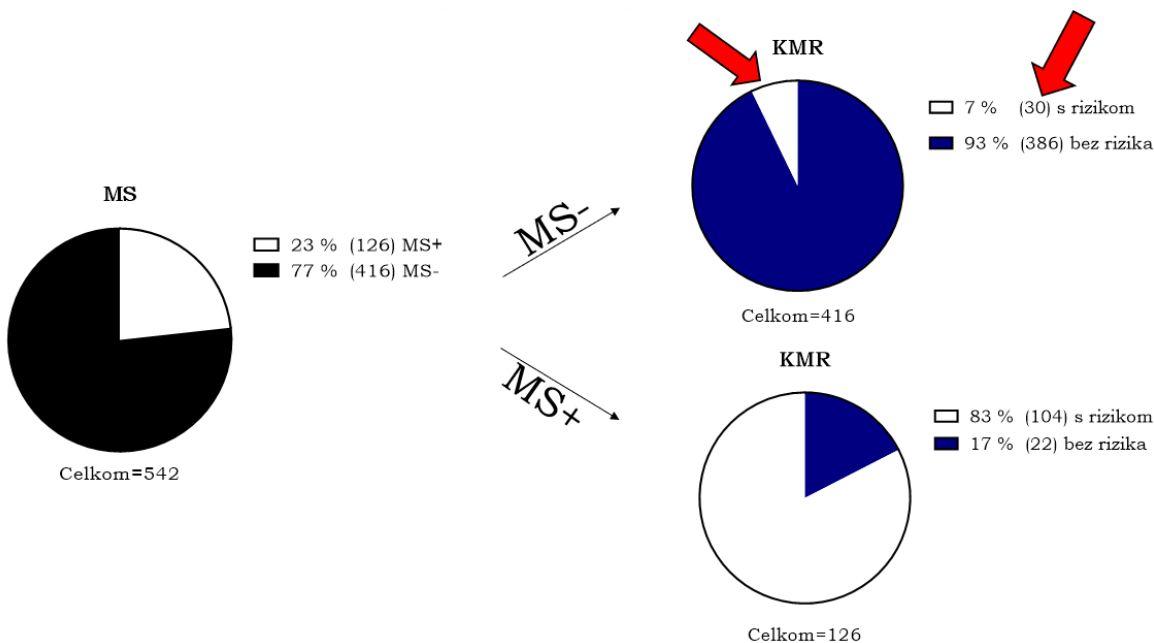
### Výsledky

**Muži:** Z celkového počtu 334 mužov, 126 (38 %) malo MS a 208 (62 %) MS nemalo. Z 208 mužov bez MS bolo 38 (18 %) takých, ktorí mali hodnotu siMSS nad hraničnou hodnotu. Zo 126 mužov s MS bolo podľa analýzy 15 (12 %) takých, ktorí mali hodnotu siMSS pod hraničnou hodnotu. ROC analýza: plocha pod krivkou (AUC) 90 %, senzitivita 88 % a špecificita 82 %. Hraničná hodnota siMSS na stanovenie zvýšeného KMR bola 2,895.

**Ženy:** Z celkového počtu 542 žien 126 (23 %) malo MS a 416 (77 %) MS nemalo. Zo 416 žien bez MS bolo 30 (7 %) takých, ktoré mali hodnotu siMSS nad hraničnou hodnotu. Zo 126 žien s MS bolo 22 (17 %) takých, ktoré mali hodnotu siMSS pod hraničnou hodnotu. ROC analýza: AUC 97 %, senzitivita 88 % a špecificita 93 %. Hraničná hodnota siMSS na stanovenie zvýšeného KMR bola 2,852.



Obr. 1 Rozdelenie mužov podľa prítomnosti, resp. neprítomnosti MS a následné rozdelenie podľa KMR



Obr. 2 Rozdelenie žien podľa prítomnosti, resp. neprítomnosti MS a následné rozdelenie podľa KMR

### Diskusia

Dichotomická klasifikácia pri diagnostike ochorení alebo patologických stavov ku ktorým patrí aj MS je nevyhnutná a jej výhodou je najmä jednoduchosť, rýchlosť a možnosť predikovať zvýšené KMR – ak proband má MS, má aj zvýšené KMR. V našej populácii sme na základe uvedenej klasifikácie zistili, že z celkového počtu probandov až 38 % mužov a 23 % žien spĺňalo diagnostické kritériá pre MS. Pre porovnanie autori štúdie zameranej na výskyt MS a diabetu druhého typu na Slovensku (6) uvádzajú prevalenciu MS na úrovni približne 16 % mužov a 24 % žien. Vo vekovej kategórii 30-39 rokov uvádzajú prevalenciu MS 10 % a vo vekovej kategórii 40-49 rokov bola prevalencia 18 %. Nižšia prevalencia

zistená v tejto štúdií by mohla byť spôsobená tým, že autori nepoužili klasifikáciu podľa Medzinárodnej Diabetologickej Federácie a na hodnotenie centrálnej obezity použili iné kritériá – obvod pásu u mužov >120 cm a u žien >88cm. V našej štúdií sme použili prísnejšie kritériá na klasifikáciu MS podľa odporúčani Medzinárodnej Diabetologickej Federácie (3). Aby proband splňal podmienky MS, musel mať prítomnú abdominálnu obezitu plus dva ďalšie RF. Ak by sme vychádzali z ktorejkoľvek inej klasifikácie MS, probandovi by na potvrdenie prítomnosti tohto stavu stačili ľubovoľné tri RF, čo by ešte navýšilo incidenciu MS. Na vysokom výskyte tohto stavu sa podpisuje okrem iných faktorov aj fakt, že v nami skúmanej populácii bolo zastúpené celé vekové spektrum (20-81 rokov) okrem detí a mladistvých. V prípade MS sa však ukazuje limitácia dichotomickej klasifikácie. Spočíva v tom, že už minimálna zmena v hodnotách jednotlivých komponentov môže viesť k tomu, že proband je, resp. nie je považovaný z kardiometabolického hľadiska za rizikového (4). Inými slovami, ak má proband hraničné hodnoty pre klasifikáciu MS, napríklad o 2 cm väčší obvod pásu a podarí sa mu tieto 2 cm v páse schudnúť, zrazu je považovaný za metabolicky zdravého, resp. bez MS. Myslieť si, že takýto proband je skutočne kardiometabolicky zdravý, by bolo chybné.

Na presné a konkrétne popísanie KMR existuje napríklad analýza Z-skóre – Z-MSS, ktorá má svoje výhody a nevýhody. V našej štúdií sme overovali vhodnosť použitia siMSS, ktorého efektivitu potvrdili viaceré štúdie vrátane samotného autora tohto skóre (4,7) a rovnako tak aj my sme potvrdili, že siMSS je vhodným nástrojom na konkretizáciu kardiometabolickej záťaže a teda aj závažnosti MS. Na jeho vhodnosť jednoznačne poukazujú výsledky ROC analýzy, kde AUC, špecificita aj senzitivita splňajú podmienky na použitie v biomedicínskom výskume ako aj v diagnostickej praxi. Dá sa však predpokladať, že keby sme v našej štúdií mali vyšší počet probandov a išlo by o referenčnú populáciu, zvýšila by sa aj senzitivita. Čo sa týka nami skúmanej populácie, zistili sme, že 7 % žien a 18 % mužov bez MS malo hodnoty siMSS vyššie ako hraničná hodnota. Inak povedané, ide o ľudí, ktorí podľa dichotomickej klasifikácie netrpeli metabolickým syndrómom, čiže boli kardiometabolicky zdraví, no v skutočnosti mali zvýšené riziko kardiometabolickej morbidity – práve tento fakt poukazuje na dôležitosť odhadu KMR. Na druhej strane sme zistili prítomnosť probandov, ktorí napriek tomu že mali MS, mali hodnoty siMSS pod hraničnou hodnotou. Vnímané z pohľadu ROC analýzy, ide o tzv. falošne negatívnych jedincov, čo súvisí s tým, že senzitivita nie je stopercentná. V skutočnosti každého, kto má diagnostikovaný MS podľa dichotomickej klasifikácie považujeme za kardiometabolicky rizikového. V tomto prípade sa potvrdzuje fakt, že dichotomická klasifikácia, hoci má svoje limitácie, je taktiež potrebná pri diagnostike MS.

Za limitáciu štúdie považujeme to, že štúdia je len prierezová, čo však otvára možnosť longitudinálneho sledovania probandov a zistenia trendu v rámci vývoja kontinuálneho skóre MS u jednotlivých probandov. Ďalšou limitáciou je fakt, že nejde o reprezentatívnu vzorku. Totiž, dobrovoľníci ktorí sa štúdie zúčastnili, týmto konaním preukázali aspoň minimálnu starosť o vlastné zdravie. Trend je však taký, že v skutočnej populácii je veľmi veľa jedincov, ktorí starostlivosť o svoje zdravie zanedbávajú a teda sa dá predpokladať, že v skutočnej populácii sú prevalencie MS a zvýšeného KMR výrazne vyššie. Naproti tomu ako silnú stránku vidíme relatívne vysoký počet probandov (876), pomerne vysokú frekvenciu výskytu MS a širokospektrálne vekové rozpätie (20-81 rokov). Je známe, že frekvencia výskytu MS stúpa s narastajúcim vekom (1) a u žien je tento efekt ešte umocnený menopauzou (8). Vzhľadom na priemerný vek mužov a žien v našom súbore (38, resp. 37 rokov) sa dá predpokladať, že ak by bolo viac žien v postmenopauzálnom veku, incidencia MS, rovnako ako incidencia žien bez MS ale so zvýšeným KMR by bola ešte vyššia.

Záverom môžeme konštatovať, že sme potvrdili vhodnosť použitia siMSS na určenie zvýšeného KMR ešte pred manifestáciou samotného MS a rovnako sme potvrdili, že

dichotomická klasifikácia, hoci potrebná, neumožňuje sledovať kontinuálne KMR. V rámci nášho súboru sme zistili, že v priemere 7 žien a 18 mužov zo 100 malo zvýšenú kardiometabolickú záťaž, aj keď nespĺňali kritériá pre MS. Kontinuálne skóre MS je teda vhodnou, praktickou a na výpočet nenáročnou pomôckou na kvantifikáciu kardiometabolickej záťaže v klinickej a epidemiologickej praxi.

*Podporené grantom VEGA 1/0307/19.*

### **Zoznam použitej literatúry**

1. Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A: Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2013; 11: 858-879.
2. Ford ES: Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28:1769-1778.
3. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 1. vydanie. Brusel, International Diabetes Federation 2006, 1-23.
4. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajic M, Dmitrijevic-Srekovic V: siMS score: simple method for quantifying metabolic syndrome. *PLoS One* 2016; 11:e0146143.
5. Wijndaele K, Beunen G, Duvigneaud N a spol.: A continuous metabolic syndrome risk score - utility for epidemiological analyses. *Diabetes Care* 2006; 29: 2329-2329.
6. Mokán M, Galajda P, Prídavková D a spol.: Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Slovakia. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 238-242.
7. Šebeková K, Gurecká R, Csongová M, Koborová I, Šebek J: Estimation of the proportion of metabolic syndrome-free subjects on high cardiometabolic risk using two continuous cardiometabolic risk scores: a cross-sectional study in 16- to 20-year-old individuals. *Eur. J. Pediatr.* 2019, 178(8): 1243-1253.
8. Carr MC: The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(6): 2404-2411.