

Magdalena Szopa^{1, 2}, Jacek Sieradzki¹

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

²Zakład Biochemii Klinicznej Katedry Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowie

Zespół metaboliczny: kliniczno-teoretyczna dyskusja nad rozpoznaniem

Metabolic syndrome: clinical-theoretical discussion of the diagnosis

STRESZCZENIE

Zespół metaboliczny stał się jednym z największych wyzwań zdrowia publicznego na świecie. Trwa jednak dyskusja, czy jest to użyteczne klinicznie narzędzie. Celem nadrzędnym jest określenie praktycznej definicji zespołu w miejsce obecnie obowiązujących. Właściwie w każdym wymiarze — od terminu po jego patofizjologię, składowe, wartość diagnostyczną, a na leczeniu skończywszy — zespół metaboliczny wymaga wielu badań, by właściwie zdefiniować jego charakter i użyteczność kliniczną. W niniejszym artykule przedstawiono bieżącą dyskusję nad zespołem metabolicznym.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, insulinooporność, ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, definicja

ABSTRACT

The metabolic syndrome has become one of the major public-health challenges worldwide. But is it a clinically useful tool? The discussion over the issue has been joined. The aim to provide one practical definition to replace the existing ones is crucial. In almost every way — from the term itself, to the underlying pathophysiology, to the variables included or excluded to the value of making diagnosis, and finally to its treatment — the metabolic syndrome

requires much more study before its designation as a “syndrome” is truly warranted and before its clinical utility is adequately defined. We review current discussion on the metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, cardiovascular risk, definition

Zespół metaboliczny, ze względu na swój związek z wieloma schorzeniami cywilizacyjnymi, wzbudza w ostatnich latach rosnące zainteresowanie [1, 2]. Nie tylko z powodu coraz częstszego występowania, ale także w związku z częściej pojawiającymi się wątpliwościami diagnostycznymi (wynikającymi z istnienia kilku definicji i dużej dowolności w doborze kryteriów) i terapeutycznymi [3–8]. Ponadto, różne punkty widzenia również narzucają inną interpretację zespołu metabolicznego: fizjolodzy widzą potrzebę sformułowania użytecznej hipotezy określającej jego patomechanizm, epidemiolodzy chcą go zdefiniować, zadanie organizacji zdrowia publicznego polega na wykluczeniu schorzenia, a firmy farmaceutyczne miałyby zająć się jego wykorzystaniem w kampaniach promocyjnych różnych leków [9].

Aktualny problem dotyczący zespołu metabolicznego można zatem nakreślić w postaci pytania: „jak sprecyzować jego definicję i co z niej wynika?”

Wątpliwości dotyczące zespołu metabolicznego mogą nawet prowokować do podważenia zasadności jego rozpoznawania i prowadzą do rozpatrywania cech zespołu metabolicznego jako grupy czynników dotyczących całą populację. Podkreśla się dużą różnorodność w obrębie populacji zarówno ze względu na tło genetyczne, jak i ze względu na odmienną ekspresję genów w odpowiedzi na różne czynniki środowiskowe [9]. Współczesne rozważania

Adres do korespondencji: lek. Magdalena Szopa
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych,
Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
e-mail: mszopa@cm-uj.krakow.pl
Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 6, 312–318
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 10.10.2005 Przyjęto do druku: 15.11.2005

są coraz bliższe precyzyjnego określenia przyczyny i mechanizmu zmian prowadzących do rozwoju poszczególnych elementów zespołu metabolicznego.

Zespół metaboliczny — ujęcie historyczne

Zespół metaboliczny najprawdopodobniej po raz pierwszy w 1923 roku opisał Kylin [10]. Kliniczna obserwacja skłoniła go do stwierdzenia częstego współwystępowania nadciśnienia tętniczego, hiperlikemii i dny moczanowej [11, 12]. Avogaro i Crepaldi używali określenia *plurimetabolic syndrome* [13]. Równocześnie z Reavenem swoje sugestie na temat zespolenia czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego przedstawił Kaplan, nazywając zespół otyłości brzusznej, nietolerancji glukozy, hipertriglicydemii i nadciśnienia tętniczego „śmiertelnym kwartetem” (*deadly quartet*) [13]. Bardziej nowoczesną definicję — obejmującą otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i hiperlipidemię — stworzono w latach 60. XX wieku. Grupie niemieckich naukowców (Haller i wsp.) przypisuje się pionierskie zastosowanie w latach 70. terminu: „zespół metaboliczny”. Zainicjowali oni również badania nad związkiem zespołu metabolicznego z miażdżycą [14]. Sugestia, że podłożem zespołu metabolicznego jest insulinooporność, powstała na początku lat 90. i poparto ją badaniami Ferranniniego i Reavena. Ferrannini promował pojęcie *insulin resistance syndrome*, natomiast Reaven nazwał go zespołem X [15].

Zespół metaboliczny współcześnie

W klasyfikacji zespołu metabolicznego opracowanej w 1999 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako główne kryteria wyodrębniono insulinooporność, cukrzycę lub nieprawidłową tolerancję glukozy, a jako kryteria drugoplanowe: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, otyłość i mikroalbuminurię [16]. Dwa lata później ustalono definicję, w której podstawowym kryterium jest insulinooporność uzupełniona o otyłość, podwyższone wartości lipidów, ciśnienia tętniczego i glikemii na czczo [17]. Definicje szczegółowo przedstawiono w tabeli 1. Poprzez kombinacje wszystkich zmiennych podanych w poszczególnych definicjach według WHO można wyróżnić 11 sposobów rozpoznania zespołu metabolicznego, natomiast stosując kryteria *Adult Treatment Panel III* (ATP III) — 16. Ta rozbieżność definicyjna skłoniła Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (IDF, *International Diabetes Federation*) do podjęcia próby znalezienia konsensusu w odniesieniu do zespołu metabolicznego [18]. Na konferencji w 2005 roku sformu-

łowano wytyczne obejmujące wartość ciśnienia tętniczego, lipidów, a za punkt odcięcia stężenia glukozy na czczo przyjęto 5,6 mmol/l. Za najważniejszy element zespołu uznano otyłość brzuszna, rozpoznawaną jednak według różnych wartości granicznych w zależności od grupy etnicznej. To założenie w dalszym ciągu implikuje brak uniwersalnej i jednorodnej definicji zespołu metabolicznego.

W związku z tym, że w ostatnim czasie pojawiło się wiele definicji, przeprowadzono kilka naukowych dyskusji — również o dużym znaczeniu praktycznym — na temat zespołu metabolicznego [1–9, 19]. Wątpliwości i wnioski w nich zawarte zebrano [w dużej mierze na podstawie stanowiska Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*)] [19] w kilku punktach:

1. Czy obowiązujące definicje są przejrzyste?

W definicjach ATP III i WHO wiele kryteriów pozostaje niejednoznacznych [19]. Na przykład podana wartość ciśnienia tętniczego nie precyzuje, czy wystarczające jest stwierdzenie przekroczenia wskazanej wartości ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego [19]. W tych definicjach nie ma również odnośnika dotyczącego pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym, u których aktualnie wartość ciśnienia jest prawidłowa. W żadnej z definicji nie można znaleźć wytycznych na temat pozycji pomiaru ciśnienia i czy brany pod uwagę wynik ma być średnią z dwóch pomiarów. Kolejna niejednoznaczność dotyczy pomiaru obwodu pasa, w tym dokładnej techniki jego wykonania. W definicji ATP III parametrem wzbudzającym wątpliwości jest stężenie glukozy, ponieważ brakuje wytycznych, jak należy zakwalifikować pacjenta z wcześniej rozpoznaną nietolerancją glukozy, u którego po obniżeniu masy ciała osiągnięto normalizację metabolizmu węglowodanów [19].

Warto również zwrócić uwagę na istotne różnice kryteriów w obowiązujących definicjach [19]. Na przykład insulinooporność (mierzona metodą klamry metabolicznej) jest kluczowym kryterium według WHO, natomiast w pozostałych definicjach w ogóle nie istnieje. W kryteriach ATP III wystarczające jest stwierdzenie podwyższonego stężenia glukozy na czczo, WHO akceptuje każde zaburzenie związane z hiperlikemią, IDF natomiast jako kryterium wymienia stężenie glukozy na czczo powyżej 5,6 mmol/l lub uprzednio rozpoznaną cukrzycę. Autorzy potwierdzają również, że mikroalbuminuria wy-

Tabela 1. Definicje zespołu metabolicznego

ATP III (2001)	WHO (1999)
Trzy lub więcej z wymienionych kryteriów	Cukrzyca, IFG, IGT lub insulinooporność oceniona metodą klamry metabolicznej i co najmniej dwa z wymienionych kryteriów
Obwód pasa > 102 cm (M); > 88 cm (K) Triglicerydy \geq 1,7 mmol/l	WHR > 0,9 (M); > 0,85 (K) Triglicerydy \geq 1,7 mmol/l lub HDL < 0,9 (M); < 1,0 mmol/l (K)
Ciśnienie tętnicze \geq 130/85 mm Hg HDL < 1,0 mmol/l (M); < 1,3 mmol (K)	Ciśnienie tętnicze \geq 140/90 mm Hg Wskaźnik wydzielenia albumin > 20 ug/min lub wskaźnik albumina/kreatynina \geq 30 mg/g
<i>glukoza</i> \geq 6,1 mmol/l (5,6)	
IDF (2005)	
Otyłość brzuszna: obwód pasa zróżnicowany etnicznie	
Europejczycy	M \geq 94 cm, K \geq 80 cm
Południowi Azjaci	M \geq 90 cm, K \geq 80 cm
Chińczycy	M \geq 90 cm, K \geq 80 cm
Japończycy	M \geq 85 cm, K \geq 90 cm
Etniczni mieszkańcy Ameryki Płd. i Centralnej	Jak Azjaci, do momentu ustalenia specyficznych kryteriów
Afrykanie na południe od Sahary	Jak Europejczycy, do momentu ustalenia specyficznych kryteriów
Populacje wschodnio-śroziemnomorskie i środkowy wschód (Arabowie)	Jak Europejczycy, do momentu ustalenia specyficznych kryteriów
Oraz dowolne dwa z niżej wymienionych	
Triglicerydy > 1,7 mmol/l; ukierunkowane leczenie	
HDL < 1,03 mmol/l (M); < 1,29 mmol/l (K); ukierunkowane leczenie	
Ciśnienie tętnicze skurczowe \geq 130 mm Hg;	
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe \geq 85 mm Hg; ukierunkowane leczenie	
Glukoza na czczo \geq 5,6 mmol/l lub wcześniej rozpoznana cukrzyca	

ATP III, *Adult Treatment Panel III*; WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; IFG (*impaired fasting glucose*) — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; WHR (*waist to hip ratio*) — stosunek obwodu talii do bioder; IDF (*International Diabetes Federation*) — Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne

mieniona przez WHO, nie znajduje odzwierciedlenia ani w ATP III, ani w IDF.

U źródła obowiązujących definicji leży założenie, że każdy z elementów zespołu wiąże się z insulinoopornością. Pozostaje jednak wątpliwość, czy u pacjentów z rozpoznany zespół metaboliczny rzeczywiście występuje insulinooporność. Z kręgu Reavena wywodzą się krytyczne opracowania, według których kryteria stosowane na przykład przez ATP III nie pozwalają na wytypowanie osób z insulinoopornością, ponieważ są zbyt mało czułe, przez co nie identyfikują wielu osób z ryzykiem rozwoju cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Przyczyną tak małej czułości jest prawdopodobnie brak jakiegokolwiek, choćby najprostszego, pomiaru wrażliwości na insulinę [20].

Odpowiedź na pytanie, jak zdefiniować zespół metaboliczny (czyli precyzyjnie i jednoznacznie zdefiniować elementy go stanowiące), ma kluczowe znaczenie, by uzupełnić definicję o wykładnię dotyczącą przyszłego postępowania z chorymi z rozpoznany zespół. Ponadto, konsekwencją zdiagnozowania zespołu metabolicznego jest założenie, że powoduje on większe zagrożenie dla zdrowia niż suma jego poszczególnych elementów oraz że czynniki stanowiące składowe tego zespołu mają większą wartość prognostyczną niż inne czynniki ryzyka. Alternatywnie, jeśli w zespole zawarte byłyby czynniki, które łączyłby ten sam proces patologiczny (insulinooporność, hiperinsulinemia), to definicja zawierałaby czynniki związane z patofizjologicznym podłożem. W przypadku zespołu metabolicznego ta alternaty-

wa wydaje się nieodpowiednia, przynajmniej do momentu jednoznacznego i pewnego określenia jego etiologii [19]. Jest bowiem niezwykle trudno nadać jednolitą wykładnię etiopatogenetyczną wszystkim elementom składającym się na zespół metaboliczny według jego aktualnych definicji [21]. Obowiązujące definicje mają aspiracje połączenia wspólnej etiologii oraz synergistycznej właściwości elementów zespołu, co nie znajduje potwierdzenia w uzyskiwanych wynikach badań naukowych [19, 22–24].

2. Czy u podłoża zespołu metabolicznego leży jeden patologiczny proces?

Przy wprowadzeniu pojęcia zespołu metabolicznego insulinooporność lub hiperinsulinemia wydawały się pierwotnym procesem determinującym jego etiologię, ponieważ u większości pacjentów rozpoznawano jedną lub drugą patologię [19]. W wielu badaniach [25–30] (choć nie we wszystkich [31–33]) wykazano, że insulinooporność i hiperinsulinemia są czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Dyskusję nad przyczynami tej jednoznaczności prowadzi się co najmniej w kilku publikacjach [34–36]. Ważne jest również to, że pomiar stężenia insuliny (w celu określenia hiperinsulinemii, insulinooporności) może być obciążony błędami i niepewnością diagnostyczną, między innymi z powodu stosowania różnych metod w poszczególnych laboratoriach [37, 38]. Różnice są tak znaczne, że pacjent, u którego rozpoznano jako insulinooporność lub hiperinsulinemię w jednej instytucji, może mieścić się w normie stosowanej w innej instytucji. Taki stan rzeczy wynika z faktu, że pomiar insuliny nie jest wystandaryzowany [19]. Ponadto zależne od insuliny stężenie glukozy u zdrowych osób znacznie się różni. Zdaniem Kahna do tej pory nie ma tak zwanego „kryterium absolutnego”, jednoznacznie kwalifikującego insulinooporność lub insulinooporność [19], mimo że zalecaną metodą pozostaje kłama metaboliczna. Niedoskonałości oznaczania insuliny nie powinny jednak eliminować tego narzędzia z diagnostyki. Wydaje się, że epidemiologiczne wymagania wymogłyby doskonalsze i tańsze metody oznaczania insuliny, tak, aby mogła ona uzyskać takie znaczenie diagnostyczne, jakie mają inne hormony białkowe, na przykład adrenokortykotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) czy gonadotropiny.

Próba ujednoczenia definicji zespołu metabolicznego według jednego, łączącego jego elementy patofizjologicznego procesu budzi obecnie wiele wątpliwości [21]. Na podstawie dostępnej wiedzy można stwierdzić, że insulinooporność lub hiperinsulinemia są oczywistymi i ważnymi składowymi ze-

społu metabolicznego, ale pojawia się coraz więcej przesłanek naukowych o obecności innych czynników, w tym niedokładnie jeszcze określonych. Insulinooporność zatem może być równie dobrze tylko jedną z nieprawidłowości fundamentalnych [19]. Do definicji zespołu włącza się także czynniki ryzyka, które cechuje słaby związek z insulinoopornością lub hiperinsulinemią (np. ciśnienie tętnicze). Ponadto w tej definicji ignoruje się inne czynniki bezpośrednio związane z insulinoopornością (np. TNF α , adiponektyna) [19]. Warto też podkreślić, że chociaż ocena kliniczna osób z rozpoznawanym zespołem metabolicznym wiąże się ściśle z insulinoopornością i hiperinsulinemią, statystyczna siła tej zależności nie jest zbyt duża [19].

Mimo wielu wątpliwości, popartych licznymi analizami (które dotyczą insulinooporności jako ewentualnego podłoża zespołu metabolicznego), nie negują one grupowego charakteru opisywanych w zespole metabolicznym czynników ryzyka. To wzmacnia sugestie o ich wspólnej etiologii. W świetle dotychczasowych badań insulinooporność wydaje się jedynie prostym czynnikiem ryzyka. Podłoże wszystkich zmian zaliczanych do zespołu metabolicznego najprawdopodobniej „tkwi” w trzewnej tkance tłuszczowej i jej zmodyfikowanej gotowości zapalnej [19, 39].

3. Jaki jest faktyczny związek między ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego a zespołem metabolicznym?

Wiele badań wskazuje, że pacjenci ze zdiagnozowanym zespołem metabolicznym, według ATP III lub WHO są bardziej narażeni na rozwój i progresję chorób układu sercowo-naczyniowego [40–48]. W cytowanych badaniach wzrost ryzyka rozwoju szacuje się na 30–400%. Taka duża rozpiętość wynika z różnic między badanymi populacjami, braku sprecyzowania zastosowanej definicji i czasu trwania obserwacji [19].

Po przeanalizowaniu wyników licznych badań można stwierdzić, że zespół metaboliczny jest wieloukładowym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [19]. Jednak żadna z zaproponowanych jego definicji nie uwzględnia wielu innych czynników ryzyka choroby, takich jak: wiek, aktywność fizyczna, wywiad w kierunku incydentów sercowo-naczyniowych. Część z tych czynników zawarta jest w algorytmie *Framingham*, który wydaje się lepszym narzędziem prognostycznym chorób układu sercowo-naczyniowego [49]. Skala *Framingham* nie obejmuje jednak wszystkich ważnych czynników, na przykład takich jak wcześniejszy incydent

lub wywiad rodzinny [50–52]. Skala ta jest znacznie mniej użyteczna w ocenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę [19].

Zagadnienia, które warto rozważyć, dotyczą innych, nowo odkrytych czynników ryzyka. Czy powinny być włączone do składowych zespołu i czy powinna być im nadana ta sama moc, czy też wyższa w stosunku do pozostałych elementów zespołu? [19].

Ze względu na to, że kryteria zespołu metabolicznego obejmują osoby z rozpoznaniem już schorzeniem (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), jak również z łagodniejszymi objawami prowadzącymi do rozwoju wspomnianych schorzeń, wydaje się słuszne wprowadzenie gradientu ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego wśród osób z rozpoznaniem zespołem [19]. Takiej wątpliwości nie wywołują modele ryzyka *Framingham* czy *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), gdzie podkreślono, że stopień zaawansowania schorzenia jednoznacznie ustala gradient ryzyka [53].

Coraz częściej pojawiają się opinie, by chorych z cukrzycą jawną i klinicznie stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego, nie obejmować kryteriami definicji zespołu. Pragmatyzm bowiem uświadamia, że rozpoznanie u takich chorych zespołu metabolicznego nie wnosi żadnej nowej, klinicznie użytecznej informacji i nie powoduje zmiany dotychczasowego sposobu leczenia [19].

4. Jak leczyć chorych z zespołem metabolicznym?

Rozpoznanie zespołu metabolicznego nie daje jednoznacznych wskazań, jaki model terapii zastosować i nie wyznacza jednoznacznie jego priorytetu [19]. W tym miejscu warto podkreślić, że obecne definicje obejmują zarówno chorych na konkretne schorzenia, jak i osoby z patologiami niespełniającymi jeszcze definicji choroby i niekwalifikującymi się do leczenia farmakologicznego. Zatem konieczne jest wyróżnienie kombinacji poszczególnych elementów zespołu pod kątem zastosowania właściwej terapii [19]. Według aktualnie dostępnych danych, bez względu na to, czy padło rozpoznanie zespołu metabolicznego, konieczne wydaje się utrzymanie prawidłowej masy ciała, dzięki odpowiednio dobranej aktywności fizycznej i diecie, co znalazło się również w zaleceniach IDF [18]. Natomiast nie ma jednoznacznych wytycznych farmakoterapeutycznych, zwłaszcza że, mimo wykazanej skuteczności niektórych leków w działaniach prewencyjnych w cukrzycy [*Diabetes Prevention Program* (DPP), *Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (STOP NIDDM)], żadne leki nie są zarejestrowane jako środki

leczące zespół metaboliczny [54, 55]. W dalszym ciągu najskuteczniejszym postępowaniem w tym zakresie jest zmiana stylu życia. Jest to w pewnym sensie argument przeciw tezie Gale'a o zaangażowaniu firm farmaceutycznych w tworzenie definicji zespołu metabolicznego [2].

Przyszłość zespołu metabolicznego

Wobec pojawiających się wielu pytań dotyczących przejrzystości definicji, patofizjologicznego podłoża, związku z ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz właściwej terapii (wątpliwości wzajemnie się przenikające) badacze podkreślają konieczność gruntownej analizy, zwracając szczególną uwagę na [19]:

- Krytyczną analizę definicji zespołu. Czy wszystkie czynniki ryzyka są tak samo ważne? Czy niektóre kombinacje (dwóch, trzech, czterech czynników) niosą większe ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego niż inne?
- Definicję zespołu, w której zmienne miałyby swoją wartość (tak jak w skali *Framingham* czy UKPDS).
- Analizę opartą na dowodach wprowadzającą lub wykluczającą inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [w tym: wiek, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), wywiad rodzinny, bezpośredni pomiar insulinooporności].
- Ocenę ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z pośrednią kombinacją fenotypów [tj. nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*)/nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*), nieznacznie podwyższone stężenie triglicerydów, ciśnienie skurczowe 120–140 mm Hg] i u osób bez insulinooporności czy hiperinsulinemii.
- Intensywne badania ukierunkowane na znalezienie przyczyny występowania czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.

Aby dopełnić istniejącego aktualnie zamętu dotyczącego definicji zespołu metabolicznego, należy wziąć pod uwagę najnowszą definicję (IDF), na temat której nie ma jeszcze wielu badań. Definicja w swych założeniach pozostawia aktualne przytoczone powyżej wątpliwości, które przedstawiono w tabeli 2.

Wskazówki dla lekarzy praktyków wynikające z aktualnego stanu wiedzy na temat zespołu metabolicznego [19]

1. Należy unikać zbyt pochopnego rozpoznania „zespołu metabolicznego”, ponieważ może to stwarzać wrażenie, że zespół metaboliczny wiąże się z większym ryzykiem niż jego składowe lub że

Tabela 2. Aktualne wątpliwości wokół zespołu metabolicznego (zmodyfikowane, wg Kahna [19])

1. Niejednoznaczne i niekompletne kryteria
2. Niepewna rola insulinooporności w etiologii zespołu
3. Wątpliwe zaliczanie jawnej cukrzycy do definicji zespołu
4. Brak jasno sformułowanej podstawy, by włączać lub wyłączać z definicji inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego
5. Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest różne i zależne od obecności specyficznych czynników ryzyka
6. Ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego związane z obecnością zespołu nie wydaje się większe niż obecność sumy poszczególnych elementów
7. Leczenie zespołu nie różni się od leczenia jego poszczególnych elementów
8. Medyczna wartość diagnozy zespołu nie jest jasna
9. Brak oceny ciężkości, zaawansowania i wagi poszczególnych kryteriów zespołu metabolicznego

jest poważniejszym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego niż jej inne czynniki.

2. Osoby dorosłe z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego należy badać pod kątem innych czynników ryzyka.
3. Pacjenci z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powyżej normy powinni uzyskać poradę na temat zmiany stylu życia, a w przypadku stwierdzenia choroby (cukrzycy, nadciśnienia tętniczego) powinno się wdrożyć leczenie zgodne z aktualnymi wytycznymi.
4. Wszystkie czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powinny być rozpatrywane indywidualnie i agresywnie swoiście leczone.
5. Dopóki nie zostaną zakończone randomizowane badania brakuje jednoznacznie określonego sposobu farmakologicznego leczenia zespołu metabolicznego. Nie należy również zakładać, że leczenie farmakologiczne, obniżające insulinooporność, jest właściwe dla chorych zespołem metabolicznym.

Należy podkreślić, że są to sugestie wynikające z ostatnich krytycznych publikacji [9, 19] i, jak wszystkie polemiczne opracowania, są radykalne i czasem krańcowe. Autorzy będą czekać na stanowiska „obrońców” pojęcia zespołu metabolicznego. Prawdopodobnie pojęcie zespołu metabolicznego znajdzie swoje miejsce („niszę”) w medycynie klinicznej, jednak będzie to ograniczona grupa przypadków o dobrze udokumentowanym związku zaburzeń metabolicznych z obrazem klinicznym oparta na precyzyjnej definicji. Z dyskusji nad zespołem metabolicznym

wynika, że pojęć wprowadzanych dla celów epidemiologicznych i metod używanych w epidemiologii nie można całkiem swobodnie i bezkrytycznie stosować w diagnostyce, a przede wszystkim w terapii konkretnych przypadków klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Mitka M.: Does the metabolic syndrome really exist? Diabetes and heart disease groups spar over issue. *JAMA* 2005; 294: 2010–2013.
2. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.: IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
3. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1921–1922; author reply 1923–1924.
4. David D.S.: The metabolic syndrome — Authors' reply. *Lancet* 2005; 366: 1923–1924.
5. Eckel R., Grundy S., Zimmet P.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1923.
6. Jarrett R.J.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1922.
7. Neuhauser H.K.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1923–1924.
8. Balkau B., Eschwege E.: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 366: 1923–1924.
9. Gale E.A.: The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 9.
10. Vitarius J.A.: The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Mt. Sinai J. Med.* 2005; 48: 1679–1683.
11. Isomaa B.: A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci.* 2003; 73: 2395–2411.
12. Sieradzki J.: Zespół polimetaboliczny. *Czynniki Ryzyka* 1997; 25: 1–2.
13. Sieradzki J.: Zespół metaboliczny — patogeneza, diagnostyka, prognoza, leczenie. *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym* 2001; 1.
14. Alexander C.M.: The coming of age of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26: 3180–3181.
15. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. i wsp.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement: Executive Summary. *Circulation* 2005; 112: 285–290.
16. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org. 1999.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
18. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
19. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M.: American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 285: 2486–2497.
20. Liao Y., Kwon S., Shaughnessy S. i wsp.: Critical evaluation of Adult Treatment Panel III criteria in identifying insulin resistance with dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27: 978–983.
21. Yki-Jarvinen H.: The insulin resistance syndrome, International textbook of diabetes mellitus. R.A. DeFronzo, E. Ferrannini, H. Keen, P. Zimmet, Wiley, Chichester 2004; 359–373.

22. Stern S.E., Williams K., Ferrannini E. i wsp.: Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54: 333–339
23. Ford E.S., Giles W.H.: A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575–581.
24. Meigs J.B., Wilson P.W., Nathan D.M. i wsp.: Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160–2167.
25. Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M.: Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43: 2.
26. Fontbonne A., Charles M.A., Thibault N. i wsp.: Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 43: 148–155.
27. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. i wsp.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 952–957.
28. Pyorala M., Miettinen H., Laakso M., Pyorala K.: Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation* 1998; 98.
29. Folsom A.R., Szklo M., Stevens J. i wsp.: A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 1997; 98: 398–404.
30. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. i wsp.: DECODE Insulin Study Group: Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 2004; 47: 1245–1256.
31. Eriksson H., Welin L., Larsson B. i wsp.: Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: the study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992; 232: 389–395.
32. Orchard T.J., Eichner J., Kuller L.H. i wsp.: Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype: a report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann. Epidemiol.* 1994; 4: 40–45.
33. Ferrara A., Barrett-Connor E.L., Edelstein S.L.: Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: the Rancho Bernardo Study, 1984–1991. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140: 857–869.
34. Stern M.P.: The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy! *Diabetologia* 1994; 37: 956–958.
35. Wingard D.L., Barrett-Connor E.L., Ferrara A.: Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995; 18: 1299–304.
36. McKeigue P., Davey G.: Associations between insulin levels and cardiovascular disease are confounded by comorbidity. *Diabetes Care* 1995; 18: 1294–1298.
37. Robbins D.C., Andersen L., Bowsher R. i wsp.: Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 1996; 45: 242–256.
38. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R.: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–1495.
39. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. i wsp.: Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087–2094.
40. Kekalainen P., Sarlund H., Pyorala K., Laakso M.: Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independent of a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 86–92.
41. Pyorala M., Miettinen H., Halonen P., Laakso M., Pyorala K.: Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 538–544.
42. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. i wsp.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24 (4): 683–689.
43. Onat A., Ceyhan K., Basar O., Erer B., Tobrak S., Sansoy V.: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels: a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165: 285–292.
44. Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M., Haffner S.M.: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP)-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210–1214.
45. Ford E.S.: The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309–314.
46. Girman C.J., Rhodes T., Mercuri M. i wsp.: the 4S Group, the AFCAPS/TexCAPS Research Group: The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 136–141.
47. Hunt K.J., Resendez, Williams K., Haffner S.M., Stern M.P.: National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251–1257.
48. Scuteri A., Najjar S., Morrell C., Lakatta E.: The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events. *Diabetes Care* 2005; 28: 882–887.
49. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. i wsp.: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–1847.
50. Yeo W.W., Yeo K.R.: Predicting CHD risk in patients with diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2001; 18: 341–344.
51. Song S.H., Brown P.M.: Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assessment function and its clinical implications. *Diabet. Med.* 2004; 21: 238–245.
52. Ewan P., Williams J.E., Griffiths J.D. i wsp.: Evaluating the performance of the Framingham risk equations in a population with diabetes. *Diabet. Med.* 2004; 21: 318–323.
53. Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I., Stratton I.M.: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin. Sci. (Lond)* 2001; 102: 679.
54. <http://www.preventdiabetes.com/>
55. Chiasson J.L., Gomis R., Hanefeld M. i wsp.: The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21: 1720–1725.