

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zespół metaboliczny — pojęcie, patofizjologia, diagnostyka i leczenie

Metabolic syndrome — the concept, pathophysiology, diagnosis and management

Stosunkowo niedawno spopularyzowane pojęcie zespołu metabolicznego ma już jednak swoją dość długą historię. Na pierwszym Kongresie Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (EASD, *European Association for the Study of Diabetes*) Avogaro i Crepaldi użyli określenia „zespół plurimetaboliczny” dla sytuacji kojarzenia się otyłości brzusznej, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii i zaburzeń gospodarki węglowodanowej, stanowiącej zagrożenie chorobą niedokrwienną serca [1]. Kaplan opisywał podobny zestaw cech ryzyka choroby wieńcowej i przyspieszonego zgonu sercowego, używając barwnej nazwy „śmiertelny kwartet” [2]. Właściwie jednak na aspekt czynników ryzyka miażdżycy szerzej spojrział Reaven. Uznał on, że współwystępowanie 6 czynników (tab. 1) istotnie zwiększa ryzyko zgonu sercowego i nazwał to, ze względu na niejasne jeszcze wtedy wzajemne związki, zespołem X [3]. W pojęciu zespołu X po raz pierwszy pojawiło się

Tabela 1. Klasyczny zestaw składowych zespołu metabolicznego według Reavena [3]

Hiperinsulinemia
Insulinooporność
Upośledzona tolerancja glukozy
Dyslipidemia
Nadciśnienie tętnicze
Choroba wieńcowa

Adres do korespondencji: Prof. zw. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 4, 187-195
Copyright ©2002 Via Medica
Nadesłano: 10.11.02 Przyjęto do druku: 10.12.02

znaczenie hiperinsulinemii i insulinooporności jako istotnych elementów składowych tego zespołu, decydujących o formowaniu się innych cech tego zespołu, jak: zaburzenia gospodarki węglowodanowej, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, prowadzących do przyspieszonego rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Wtedy jeszcze nie precyzowano wzajemnej roli hiperinsulinemii i insulinooporności — obecnie wiadomo, że ta druga generuje kompensacyjny wzrost tej pierwszej. Wychodząc z tych założeń, nazywano roboczo zespół metaboliczny zespołem insulinooporności. Lista elementów składowych zespołu metabolicznego od czasu publikacji Reavena ulegała wydłużaniu, często inkorporując cechy, które raczej są wskaźnikami zespołu niż jego składowymi (np. mikroalbuminuria) (tab. 2). Kres bogatemu nazewnictwu

Tabela 2. Zestaw elementów włączanych do zespołu metabolicznego

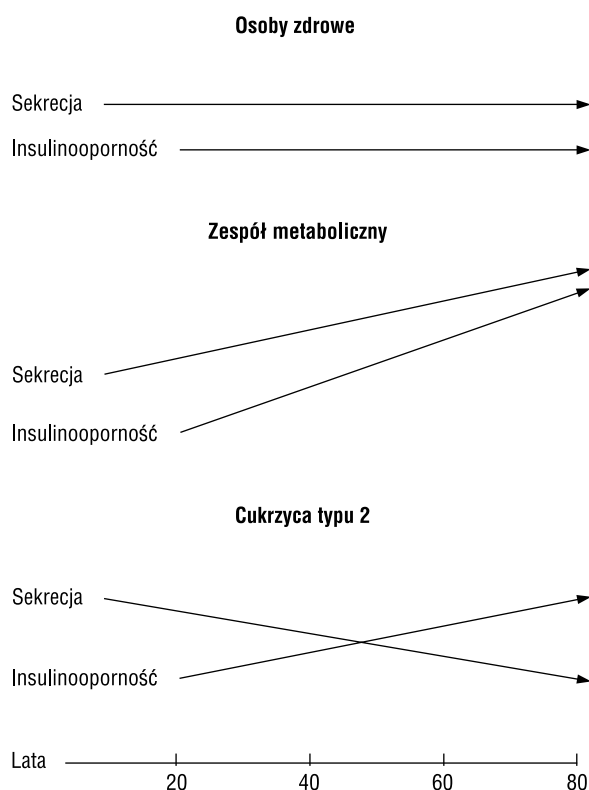
Insulinooporność
Hiperinsulinemia
Upośledzony metabolizm glukozy lub cukrzyca typu 2
Hipertriglicerydemia
↑ cholesterolu frakcji LDL
↓ cholesterolu frakcji HDL
Otyłość androidalna
Nadciśnienie tętnicze
↑ aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza
Hiperfibrynogenemia
Zaburzenia fibrynolizy
↑ stężenie homocysteiny
Mikroalbuminuria
Dna
Wiek
Choroba wieńcowa

twu (zespół X, zespół plurimetaboliczny, polimetaboliczny, metaboliczny zespół X, zespół insulinooporności [4, 5]) położyła publikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [6], nazywając omawiany zespół zespołem metabolicznym i taką nazwę należy obecnie stosować.

Należy również podkreślić fakt, że zespół metaboliczny jest bardzo poważnym problemem publicznej opieki zdrowotnej. Ocenia się, że w Europie dotyczy on ponad 16% populacji dorosłych. W szczególnych grupach etnicznych pojawia się jeszcze częściej. Jako zestaw czynników zagrożenia miażdżycą dotyczy on także w coraz większym odsetku dzieci i młodzieży [7, 8].

Patofizjologia zespołu metabolicznego

Na rycinie 1 przedstawiono koncepcję roli i znaczenia relacji między insulinoopornością i sekrecją insuliny w generowaniu cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego. W cukrzycy typu 2 oba czynniki patofizjologiczne: insulinooporność i defekt wydzielania insuliny — odgrywają równie istotną rolę. Pomijając dyskusję, czy pierwotny jest defekt wydzielania insuliny, czy insulinooporność oraz czy insulinooporność jest zjawiskiem stałym lub narastającym, można



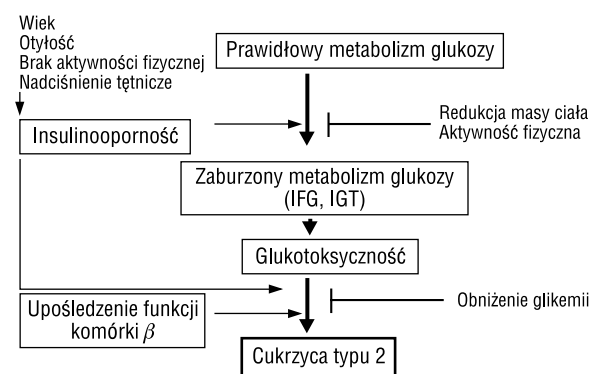
Rycina 1. Znaczenie relacji między insulinoopornością i sekrecją insuliny w generowaniu zespołu metabolicznego

stwierdzić, że w cukrzycy typu 2 po pewnym czasie dochodzi do załamania się kompensacyjnej sekrecji insuliny i do hipoinsulinemii oraz wyraźnej hiperglikemii. W zespole metabolicznym przez cały okres obserwacji albo jeszcze przed wystąpieniem cukrzycy mamy do czynienia z kompensacyjnym zwiększonym wydzielaniem insuliny. To wydzielanie równowagę istniejącą pierwotnie insulinooporność, stabilizując jednak negatywne skutki zarówno hiperinsulinemii, jak i nieznacznie podwyższonej glikemii najczęściej na poziomie nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*). Związek insulinooporności, umiarkowanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, znaczenia glukotoksyczności z nich wynikającej oraz ich roli w rozwoju cukrzycy i makroangiopatii ilustruje rycina 2.

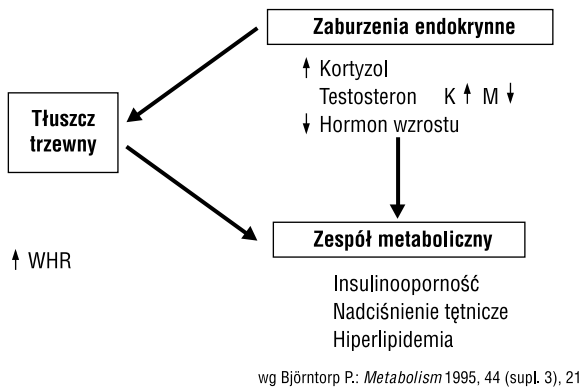
Nawet graniczne zaburzenia gospodarki węglowodanowej (IGT — *impaired glucose tolerance*, IFG) upośledzają funkcję komórek B i nasilają insulinooporność, przyspieszając rozwój cukrzycy. Po dłuższym czasie zaburzenia te łącznie z hipersekrecją insuliny sprzyjają rozwojowi nadciśnienia tętniczego, miażdżycy naczyń wieńcowych i zwiększeniu śmiertelności sercowo-naczyniowej [9].

W patogenezie zespołu metabolicznego przypisuje się istotną rolę zaburzeniom osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Bjorntorp [10] uważa nawet, że ta oś ma znaczenie inicjujące rozwój otyłości trzewnej, insulinooporności, zaburzeń produkcji triglicerydów przez wątrobę oraz przyspiesza rozwój miażdżycy (ryc. 3).

Niewątpliwie bardzo istotnym i decydującym o dynamice zespołu metabolicznego czynnikiem jest obecność nadciśnienia tętniczego. Związek nadciśnienia tętniczego z dyslipidemią, otyłością trzewną i opornością na insulinę udowodniono w wielu publika-



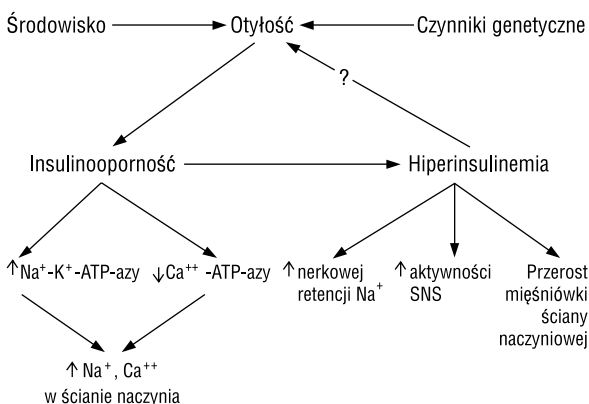
Rycina 2. Przejście od prawidłowej glikemii do cukrzycy typu 2; IFG — nieprawidłowa glikemia na czczo; IGT — upośledzona tolerancja glukozy



Rycina 3. Zaburzenia osi podwzgórze-prysadka-nadnercza a zespół metaboliczny; WHR — wskaźnik talia/biodra

cyjach, zarówno na podstawie zależności wzrastającego średniego dobowego ciśnienia tętniczego i malejącej wrażliwości na insulinę, jak i w prostych pomiarach zależności między ciśnieniem tętniczym a stężeniem insuliny na czczo jako miarą insulinooporności. Mechanizmy związku hiperinsulinemii ze wzrostem ciśnienia tętniczego są wielorakie, co ilustruje rycina 4. Należy zwrócić szczególną uwagę na aktywację układu adrenergicznego. Szczególne znaczenie Reaven przypisuje właśnie obniżonemu metabolizmowi glukozy, pobudzającemu aktywność współczulnego układu nerwowego autonomicznego [11].

Bardzo istotnym, aczkolwiek nie niezbędnym elementem składowym zespołu metabolicznego jest otyłość, zwłaszcza otyłość brzuszna. Wyraźnie udowodniono związek zwiększonej insulinooporności ze wzrostem masy ciała. Jednak związek ten nie musi się sprowadzać do samego wzrostu wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Istotniejsze znaczenie ma wykazanie otyłości brzusznej, a czasem nawet,

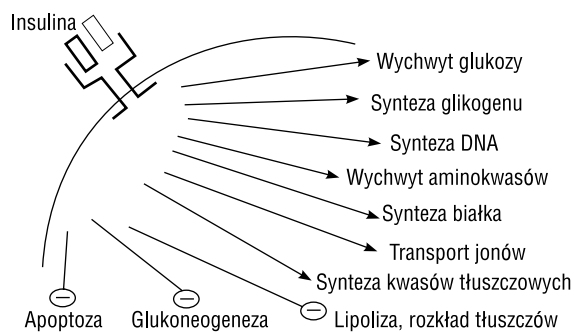


Rycina 4. Związek insulinooporności i hiperinsulinemii z nadciśnieniem tętniczym [21]

przy prawidłowej masie ciała, takiego rozłożenia tkanki tłuszczowej, w którym przeważa tkanka trzewna. Dlatego w tych sytuacjach poza prostym pomiarem wskaźnika talia/biodra (WHR, *waist to hip ratio*) przydatne może być precyzyjniejsze określenie ilości tkanki tłuszczowej trzewnej na podstawie tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego czy metodą densytometryczną [12].

U podstaw patogenetycznych zespołu metabolicznego znajduje się, jak podkreślano, insulinooporność. Poza czynnikami zewnętrznymi, środowiskowymi powodującymi obniżenie wrażliwości na insulinę, jak nadwaga czy otyłość i zmniejszona aktywność fizyczna, istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne. Insulina, jak wiadomo hormon anaboliczny, wywołuje efekt metaboliczny, łącząc się ze swoistym receptorem, a po jego przekształceniu i internalizacji wywołuje liczne efekty postreceptorowe, uruchamiając wiele „linii metabolicznych” (ryc. 5). Każdy z tych procesów regulowanych przez insulinę, a sprowadzających się do aktywacji kaskady białek czynnościowych lub regulatorowych, może być, wskutek genetycznie uwarunkowanego defektu, źródłem obniżenia wrażliwości na insulinę. W ten sposób genami — kandydatami insulinooporności — mogą być geny odpowiedzialne za strukturę samego receptora, substratów receptora, szlaków metabolicznych i białek regulatorowych syntezy transporterów glukozy, enzymów glikolizy, glikogenosyntezy, regulacji procesów stymulacji replikacji DNA itp. [13].

Ostatnio w piśmiennictwie najwięcej uwagi i wysiłku badawczego poświęcono jednak kilku takim genom — kandydatom. Szczegółowo badano polimorfizmy genu *kalpajny*. Wykazano istnienie statystycznie znamiennego polimorfizmu sprzyjającego (zależność znamienna statystycznie) rozwojowi cukrzycy typu 2 i insulinooporności, choć badania ograniczały się z reguły do wybranych populacji [14–16]. Drugim kierunkiem są badania polimorfizmów



Rycina 5. Efekty działania insuliny na poziomie komórek

w zakresie genów receptorów aktywowanych proliferacją peroksysomu (PPAR, *peroxysome proliferator activator receptor*), wśród których wykazano polimorfizmy sprzyjające [ABCC8(Exon 22)C/T] i chroniące (PRO12ALA) przed insulinoopornością. Również i w tej grupie genów uzyskano pewne różnice statystyczne w grupach otyłości, insulinooporności i cukrzycy typu 2, badając różne populacje [17]. Ten nurt badań polimorfizmów genów receptorów PPAR jest szczególnie istotny, ponieważ syntetyzowane są leki działające na te receptory, na przykład fibraty, głównie na PPAR α czy tiazolidinediony na receptory PPAR γ . Obecnie trwa poszukiwanie miejsc działania leków hipoglikemizujących czy przeciwhiperlipidemicznych właśnie na mechanizmy insulinooporności. Przykładem są tutaj próby przypisania metforminie działania na białka transportujące glukozę, a niektórym pochodnym sulfonilomocznika wpływu na syntezę glikogenu (gliklazyd) [18] czy na procesy przezbłonowego transportu glukozy zarówno przy udziale insuliny, jak i poza tym udziałem (glimepiryd) [19, 20].

Omawiając badane mechanizmy insulinooporności, należy też wspomnieć o rezystynie zwiększającej insulinooporność [21], która prawdopodobnie okaże się wcześniej opisanym białkiem FI223 [22]. Ostatnio zainteresowanie wzbudza badane także pod kątem regulacji zachowań pokarmowych białko *tanis*. Gen tego białka został zlokalizowany na chromosomie 15 (15q26), a sama substancja ma reagować na stan sytości i karmienia oraz współregulować wrażliwość na insulinę [23].

Oczywiście wymienione tutaj geny nie wyczerpują listy genów — kandydatów insulinooporności. Ciągłe jednak pozostaje otwarte pytanie o gen czy geny odpowiedzialne za znaczny odsetek przypadków obniżonej wrażliwości na insulinę [24].

Oprócz tła genetycznego duże uznanie w poszukiwaniach etiologii zespołu metabolicznego przypisywano czynnikom wrodzonym (*thrifty phenotype* w przeciwieństwie do *thrifty genotype*), wynikającym z niskiej masy urodzeniowej [24]. W dojrzałym wieku adaptacja układów regulacyjnych do kompensacji niskiej urodzeniowej masy ciała ma prowadzić do nadmiernego rozwoju insulinooporności, otyłości trzewnej i innych elementów zespołu metabolicznego [25, 26].

Diagnostyka zespołu metabolicznego

Zespół metaboliczny nie jest już tylko pojęciem patofizjologicznym. Jest to wyraźna sytuacja kliniczna, która obok określonej patogenezy, ma także ce-

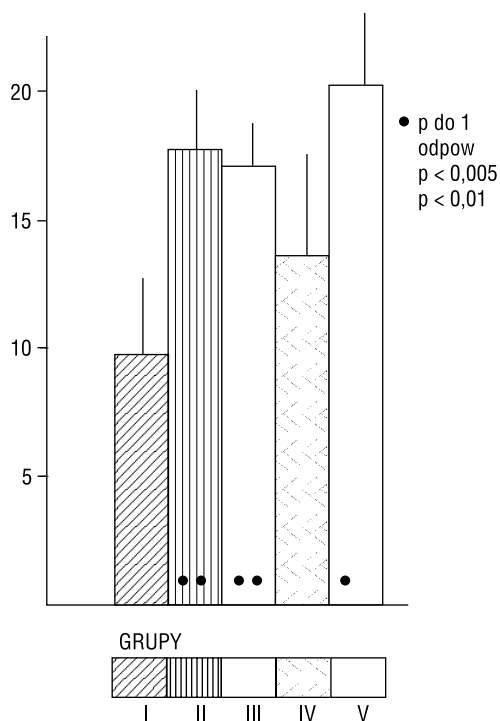
chy umożliwiające rozpoznanie, ocenę rokowania i metod leczenia oraz cechy warunkujące rozwój powikłań. Wbrew pozorom diagnostyka zespołu metabolicznego nie jest bardzo trudna i sofistyczna.

Obecnie wiadomo, że czynnikiem patogenezycznym, z którym łączy się wiele innych elementów prowadzących do szybszego rozwoju miażdżycy, zwłaszcza naczyń, jest insulinooporność. Samą insulinooporność trudno jest jednak zdiagnozować metodami klinicznymi. Dlatego poszukuje się zestawu badań, które umożliwiłyby rozpoznanie zespołu metabolicznego. Bardzo istotny postęp w tym zakresie wprowadziła w 1999 roku WHO, która ściśle określiła warunki rozpoznania zespołu metabolicznego, sankcjonując jednocześnie taką właśnie nazwę zespołu insulinooporności [6]. W tabeli 3 przedstawiono kryteria zespołu metabolicznego podane przez WHO. Na podstawie tego zestawienia niezbędne do rozpoznania są dwa główne kryteria zespołu metabolicznego oraz spełnienie dodatkowo dwóch z czterech drugorzędnych cech, aby rozpoznanie było pełne. Pewną trudność dla praktyków może stanowić określenie insulinooporności. Jak wiadomo, podstawowe znaczenie ma badanie metodą klamry euglikemicznej, raczej zarezerwowaną do badań poznawczych, choćby z uwagi na czasochłonność i koszt. Warto zwrócić uwagę, że bardzo dobrym narzędziem w tym zakresie był Biostator wyposażony w specjalny program. Szkoda, że w ostatnich latach zarzucono w Polsce badania z zastosowaniem tego urządzenia, które początkowo tak obiecująco się rozwijały [28, 29]. Bardzo przydatne i szeroko stosowane są metody do oceny wrażliwości na insulinę na pod-

Tabela 3. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego (wg Raportu Grupy Konsultacyjnej WHO [6])

1. Upośledzenie regulacji metabolizmu glukozy lub cukrzyca (wg kryteriów WHO [6]) i/lub
2. Insulinooporność (wychwyty glukozy poniżej najniższego kwartyla populacji) oraz dwie ze składowych:
 - nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg);
 - stężenie triglicerydów ≥ 17 mmol/l (150 mg/dl), cholesterolu frakcji HDL $< 0,9$ mmol/l (35 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,0$ mmol/l (39 mg/dl) u kobiet;
 - otyłość centralna (WHR $> 0,90$ u mężczyzn i $> 0,85$ u kobiet) i/lub BMI > 30 kg/m²;
 - mikroalbuminuria (≥ 20 μ g/min lub albuminuria: kreatynina ≥ 30 mg/g).

WHR — wskaźnik talia/biodra; BMI — wskaźnik masy ciała



Rycina 6. Insulinemia na czczo (średnia z 4 oznaczeń) w grupie kontrolnej (I), otyłości z prawidłową tolerancją glukozy (II), otyłości z nieprawidłową tolerancją glukozy (III), otyłości ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2 (IV) i otyłości z cukrzycą typu 2 leczoną pochodnymi sulfonilomocznika (V) (wg [30])

stawie różnych relacji glikemii i insulinemii. Najbliższym praktycznym zastosowaniem jest użycie do oceny insulinooporności oznaczania stężenia insuliny na czczo. Na celowość tego badania wskazywano już wcześniej [30]. Na rycinie 6 przedstawiono wartości insulinemii na czczo u osób zdrowych oraz z otyłością i różnego stopnia zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Widoczny jest wzrost insulinemii na czczo w otyłości, wskazujący na insulinooporność niezależnie od stopnia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Tak więc, oznaczanie insulinemii w celu oceny stanu zaburzeń gospodarki węglowodanowej i insulinooporności nie jest metodą nową. Obecnie można wykorzystać walory tego oznaczenia, zwłaszcza że nie trzeba się posługiwać kłopotliwymi metodami izotopowymi. Europejska Grupa do Badań nad Insulinoopornością (*European Group for the Study of Insulin Resistance*) [31] określiła własne kryteria insulinooporności, które przedstawiono w tabeli 4. Według tej grupy kluczowe znaczenie w określaniu insulinooporności ma właśnie pomiar insulinemii na czczo. Wydaje się więc sensowne wykorzystanie pomiaru insulinemii w celu spełnienia jednego z dwóch głównych kryteriów definicji zespołu metabolicznego

Tabela 4. Kryteria zespołu insulinooporności dla osób niechorujących na cukrzycę (wg *European Group for the Study of Insulin Resistance 1999*)

Stężenie insuliny na czczo w górnych 25% przedziału dla populacji oraz dwa z następujących elementów:

- glikemia > 6,1 mmol/l
- RR \geq 140/90 mm Hg
- triglicerydy > 2,0 mmol/l lub cholesterol frakcji HDL < 1,0 mmol/l
- obwód talii: mężczyźni > 94 cm, kobiety > 80 cm

RR — nadciśnienie tętnicze

go podanej w publikacji WHO [6]. Pozostałe punkty tej definicji stanowią po prostu elementy składowe zespołu metabolicznego. Należy także podkreślić, że do rozpoznania zespołu metabolicznego nie jest konieczna obecność wszystkich składowych zespołu, co umożliwi częstsze jego rozpoznawanie. W definicji WHO nie wzięto pod uwagę wszystkich elementów wymienianych w piśmiennictwie jako składowe tego zespołu. Wydaje się, że zestaw tych drugorzędnych kryteriów będzie jeszcze podlegał weryfikacji.

Ostatnio opublikowano amerykańskie kryteria rozpoznawania zespołu metabolicznego (tab. 5). Nie zawierają one zupełnie odniesienia do stężenia insuliny ani do pomiaru insulinooporności, oceniają tylko fakt istnienia insulinooporności na podstawie zestawu innych cech fenotypowych zespołu metabolicznego [32].

Ogłoszenie przez WHO kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego pociąga za sobą ważne skutki kliniczne. W działalności lekarskiej bowiem rozpoznanie służy zasadniczemu celowi, jakim jest postępowanie lecznicze. W wytycznych WHO nie ma wska-

Tabela 5. Kliniczne cechy zespołu metabolicznego według Narodowego Programu Edukacji Cholesterolowej Stanów Zjednoczonych. Rozpoznanie zespołu metabolicznego na podstawie trzech nieprawidłowości

| Czynnik ryzyka | Poziom rozpoznawczy |
|-------------------------|-----------------------------|
| Otyłość brzuszna | Obwód talii |
| Mężczyźni | > 102 cm |
| Kobiety | > 88 cm |
| Triglicerydy | \geq 150 mg/dl |
| Cholesterol frakcji HDL | |
| Mężczyźni | < 40 mg/dl |
| Kobiety | < 50 mg/dl |
| Ciśnienie tętnicze | \geq 130/ \geq 85 mm Hg |
| Glikemia na czczo | \geq 110 mg/dl |

Tabela 6. Możliwości terapeutyczne w leczeniu zespołu metabolicznego**A. Postępowanie nefarmakologiczne**

1. Dieta
2. Aktywność fizyczna
3. Redukcja masy ciała

B. Postępowanie farmakologiczne

1. Leki hipotensyjne
2. Leki hipolipemizujące
3. Leki zmniejszające insulinooporność (?)
4. Leki poprawiające posiłkową regulację glikemii (?)

zówek terapeutycznych, niemniej jednak należy podjąć próbę ich sformułowania, aby ocenić możliwości interwencyjne i zakres tej interwencji terapeutycznej. W tabeli 6 zestawiono potencjalne możliwości działań terapeutycznych po rozpoznaniu zespołu metabolicznego.

W leczeniu zespołu metabolicznego nie budzi wątpliwości interwencja w zakresie zmian stylu życia i diety. Postępowanie takie ma znaczenie w prewencji cukrzycy. Ostatnio opublikowane wyniki badania Tuomilehto i wsp., dotyczące zmniejszenia zapadalności na cukrzycę w grupie ryzyka poddanej intensywnej redukcji masy ciała i zwiększonej aktywności fizycznej, stanowią podstawę do wdrożenia tego postępowania także w leczeniu zespołu metabolicznego [33]. Słabym punktem tego badania jest fakt, że nieprawidłową tolerancję glukozy rozpoznawano oczywiście na podstawie testu doustnego obciążenia glukozą, ale badanie wykonywano u osób z glikemią na czczo dopiero powyżej 140 mg/dl. W ten sposób u części osób rozpoznano nietolerancję glukozy, mimo że według aktualnych kryteriów (> 125 mg/dl na czczo) osoby te miały już cukrzycę. Nie była to więc u nich prewencja, ale interwencja terapeutyczna. Podobne próby oceny znaczenia zmiany stylu życia w prewencji cukrzycy typu 2 podejmowano zresztą już wcześniej [34, 35], wykazując także skuteczność tego postępowania. Badanie chińskie Da Qing było tylko częściowo randomizowane, wykazało jednak korzystny wpływ zmiany stylu życia [35].

Oczywiste i celowe jest także leczenie nadciśnienia tętniczego do osiągnięcia wartości uważanej obecnie za kryterium wyrównania cukrzycy według *American Diabetes Association*, czyli poniżej 130/80 mm Hg [36]. Dyskusyjny jest już jednak problem stosowania leków hipotensyjnych, jeśli nie stwierdza się nadciśnienia. Pewną pomocą może być tutaj analiza rytmu dobowego ciśnienia tętniczego oraz stwierdzenie na przykład mikroalbuminurii, któ-

ra może być wskazaniem do stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny mimo prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego. Należy także podkreślić znaczenie stosowania leków hipolipemizujących, jeżeli są wskazane w związku z zaburzeniami lipidowymi i nieskutecznością odpowiedniej diety.

Natomiast wciąż kontrowersyjne i dyskusyjne może być wprowadzanie farmakoterapii z zastosowaniem leków hipoglikemizujących. Szczególnie przydatne w zakresie obniżenia insulinooporności wydają się tutaj leki o mechanizmie nastawionym na poprawę obwodowego działania insuliny czy też na korygowanie ewentualnych defektów jej wydzielania we wczesnej fazie, która może być upośledzona jeszcze w warunkach hiperinsulinemii wynikającej z przedłużonej drugiej fazy. Teoretycznie można by tutaj myśleć o szybko działających preparatach z grupy glinidów (repaglinid, mitiglinid) lub wolno uwalniających się preparatach „na żądanie” (gliklazyd MR, glipizyd GITS, glimepiryd), lecz w zespole metabolicznym nie są te zastosowania sprawdzone i zawsze niosą ryzyko zwiększenia hiperinsulinemii.

Bardziej praktyczne i z punktu widzenia patofizjologii zespołu metabolicznego bardziej uzasadnione wydaje się zastosowanie metforminy lub tiazolidinedionów. Metformina nie zwiększa sekrecji insuliny, a poprzez swój mechanizm zwiększający wrażliwość na insulinę wydaje się obecnie najwłaściwszym kandydatem do ewentualnego zastosowania u osób z insulinoopornością. Skuteczność metforminy w warunkach insulinooporności została sprawdzona na przykład w leczeniu zespołu policytycznych jajników [37]. Wykazano w tych przypadkach nie tylko poprawę w zakresie profilu hormonów płciowych, ale także normalizację takich elementów składowych zespołu metabolicznego, jak plazminogen, lipoproteina (a), stężenie insuliny i wreszcie, co najważniejsze, poprawę samej wrażliwości na insulinę [38, 39]. Metformina wykazuje również korzystny wpływ redukujący masę ciała, a także na obniżenie ciśnienia tętniczego, działa więc kompleksowo na kilka istotnych składowych zespołu metabolicznego [40, 41].

Drugą grupą leków nastawioną na mechanizm zwiększonej insulinooporności są tiazolidinediony. Leki te, działając na jądrowe receptory aktywowane proliferacją peroksysomu gamma (PPAR γ), poprawiają obwodowy efekt insuliny. Pewna rezerwa do tej grupy leków wiąże się z niepowodzeniami w terapii troglitazonem, który okazał się wyraźnie hepatotoksyczny. Nie wykazują tego działania inne preparaty z tej grupy, jak pioglitazon i roziglitazon, który wydalany jest w głównej mierze przez nerki.

Otwarte pozostaje pytanie, czy leki sprawdzone w leczeniu jawnej cukrzycy (metformina, tiazolidinediony) należy stosować w jej prewencji, jaką jest leczenie insulinooporności w zespole metabolicznym. Amerykański program prewencji cukrzycy (DPP-42), zawierający między innymi kierunki postępowania z zastosowaniem metforminy i troglitazonu, w części dotyczącej tego ostatniego został wstrzymany właśnie ze względu na wycofanie troglitazonu przez amerykańską FDA (*Food and Drug Administration*). Wczęści dotyczącej jedynie modyfikacji stylu życia, a także zastosowania metforminy prewencja była skuteczna. Interesujący jest fakt, że efekty prewencyjne zmian stylu życia (7-procentowa redukcja masy ciała m.in. poprzez codzienny 30-minutowy wysiłek fizyczny) były wyraźniejsze niż efekty stosowania metforminy. Ta ostatnia była skuteczniejsza u osób młodszych, natomiast skuteczność zmiany stylu życia była najefektywniejsza u osób w starszym wieku (>70 lat). W całym programie zmniejszenie zapadalności na cukrzycę wyniosło po 3 latach w grupie z zastosowaniem metforminy 31%, a w grupie z interwencją w postaci zmiany stylu życia aż 58%, czyli podobnie jak w badaniu fińskim [43].

Ostatnio pojawiły się jeszcze wyniki dwóch programów prewencji cukrzycy, a więc, inaczej mówiąc, leczenia zespołu metabolicznego. Badanie STOP-NIDDM przy zastosowaniu akarbozy wykazało 25-procentową redukcję wystąpienia cukrzycy u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy [44]. Badanie XENDOS z zastosowaniem orlistatu u osób z otyłością wykazało również skuteczność w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy wyrażającą się zmniejszeniem ryzyka o 37% [45]. Zmniejszenie ryzyka dotyczyło zarówno przejścia nieprawidłowej tolerancji glukozy w jawną cukrzycę, jak i przejścia od prawidłowej do nieprawidłowej tolerancji glukozy. Wyniki czterech głównych ostatnio ogłoszonych badań dotyczących prewencji cukrzycy przedstawiono w tabeli 7.

Omawiając działania dotyczące profilaktyki cukrzycy, a więc leczenia zespołu metabolicznego, należy postawić pytanie, w jakim stopniu rzeczywiście jest to prewencja, a w jakim tylko odsunięcie w czasie wystąpienia jawnej postaci cukrzycy typu 2 [46, 47]. W klasycznym rozumieniu prewencję określa się na przykład jako przeprowadzenie szczepienia przeciwko chorobie zakaźnej, które zabezpieczy nas na zawsze lub na długo pomimo ekspozycji na to schorzenie. W przypadku cukrzycy sytuacja jest odmienna — usuwa się ekspozycję poprzez likwidację na przykład otyłości czy małej aktywności fizycznej. Nie odpowiedziano na to pytanie, ponieważ nie było długoterminowych badań dotyczących zapadalności na

Tabela 7. Duże badania dotyczące prewencji cukrzycy

| Badanie | Liczba badanych | Postępowanie | Czas badania (lata) | Wiek badanych (lata) | Średni wskaźnik masy ciała [kg/m ²] | Średnia glikemia na czczo [mg/dl] | Redukcja ryzyka wystąpienia cukrzycy |
|---------------------|-----------------|---|---------------------|----------------------|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| DPP | 3234 | Placebo/metformina/ /zmiana stylu życia | 2,8 | 51 | 34 | 106 | 58% (styl życia) 31% (metformina) |
| Finnish Diab. Prev. | 522 | Zmiana stylu życia/ /konwencjonalne poradnictwo | 3,2 | 55 | 31 | 110 | 58% (styl życia) |
| STOP-NIDDM | 1429 | Placebo/akarboza | 3,3 | 55 | > 31 | 101–139 | 25% (akarboza) |
| XENDOS | 3304 | Placebo + zmiana stylu życia/ /orlistat + zmiana stylu życia | 4 | 30–60 | ≥30 | | 37% (orlistat) |

DPP — Diabetes Prevention Program

cukrzycę typu 2 w miarę trwania wieloletniej interwencji. Nie przeprowadzono też badań dotyczących analizy zapadalności po przerwaniu programu prewencyjnego. Wyjątkiem jest tutaj ocena zapadalności na cukrzycę typu 2 kobiet po przebytej cukrzycy ciężarnych przy stosowaniu troglitazonu. Stosowanie leku przzerwano po wycofaniu go z lekospisu, jednak kilka miesięcy po zakończeniu programu oceniono trend zapadalności, wykazując utrzymywanie się zmniejszonej zapadalności, jaką osiągnięto w okresie stosowania troglitazonu [48]. Nie ma, jak dotychczas, programów prewencyjnych z zastosowaniem innych glitazonów.

Należy również postawić pytanie dotyczące terapii zespołu metabolicznego, głównie zmiany stylu życia, w jakim stopniu doświadczenia z precyzyjnie przeprowadzonego eksperymentu klinicznego, w którym badacze są uzbrojeni w możliwości bardzo intensywnego nacisku i wyposażeni dzięki odpowiednim środkom finansowym w bardzo energiczną pomoc dietetyków, kinezyterapeutów czy specjalistów od aerobiku, można przenieść na szerokie populacje osób w codziennej praktyce ambulatoryjnej. Doświadczenie uczy, że przeniesienie tych doświadczeń może być trudne. Z drugiej strony powstaje pytanie o regulacje prawne dotyczące stosowania leków hipoglikemizujących lub przeciwhiperqlikemicznych u osób bez jawnej cukrzycy. Wymaga to nowych procedur rejestracyjnych.

Pomimo tych pytań należy stwierdzić, że udowodniono, iż cukrzyca typu 2 można zapobiegać, a jeśli nie, to odsunąć w czasie jej wystąpienie w istotnym statystycznie odsetku przypadków. W programie fińskim 5 lat prewencji według stosowanego modelu u 5 osób daje szansę prewencji cukrzycy u 1 osoby [47]. W wypadku programu DPP u 14 osób prewencja przez 3 lata przynosi efekt u 1 osoby [47].

Z praktycznego więc punktu widzenia farmakoterapię z zastosowaniem leków poprawiających wrażliwość na insulinę należałoby wdrożyć w tych przypadkach zespołu metabolicznego, w których nie udało się uzyskać poprawy przy stosowaniu postępowania behawioralnego. Powinno to dotyczyć zwłaszcza osób, u których istnieje rodzinne obciążenie rozwijającą się w relatywnie młodym wieku, miażdżycą, zwłaszcza pod postacią zaawansowanej choroby wieńcowej, zawału serca, udaru czy miażdżycy kończyn dolnych. W takiej sytuacji trudno jest zbyt długo czekać na wątpliwy w tych przypadkach efekt diety i wysiłku fizycznego i powinno się jak najszybciej chronić pacjenta przed skutkami insulinooporności, mimo że nie rozwinęła się jawna cukrzyca.

Podsumowanie

W świetle aktualnych danych można stwierdzić, że zespół metaboliczny jest pojęciem nie tylko patofizjologicznym, ale także praktyczno-klinicznym. Stwierdzenie takie implikuje konieczność jego diagnozowania i leczenia. Celom diagnostycznym służą obecnie proste kryteria i metody, które można zastosować w codziennej praktyce lekarskiej. Konsekwencją rozpoznania powinno być jednak podjęcie leczenia osób z zespołem metabolicznym. Bardzo ważne i niebudzące wątpliwości jest wdrożenie zmian stylu życia, które może być trudne do konsekwentnego przeprowadzenia u wielu pacjentów z zespołem metabolicznym. Nie budzi wątpliwości postępowanie farmakologiczne w leczeniu takich składowych zespołu metabolicznego, jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Skuteczność farmakoterapii ukierunkowanej na insulinooporność została udowodniona w programach z zastosowaniem leków przeciw cukrzycowych. Wydaje się, że taką farmakoterapię w zespole metabolicznym należy wprowadzić, gdy nie osiąga się efektów zmian stylu życia u osób, które są zagrożone szybkim rozwojem miażdżycy. Dotyczy to szczególnie osób młodszych z potwierdzonym w tym kierunku wywiadem rodzinnym, gdy farmakoterapia jest jedynym rozwiązaniem chroniącym je przed rozwojem przedwczesnej miażdżycy, zawałem serca i cukrzycą typu 2.

PIŚMIENNICTWO

1. Avogaro P., Crepaldi G., Enzi G., Tiengo A.: Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity. *Acta Diabetol. Lat.* 1967; 4: 572–590.
2. Kaplan N.M.: The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Int. Med.* 1989; 149: 1514–1520.
3. Reaven G.M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
4. Sieradzki J.: Zespół metaboliczny (zespół X). *Diagnostyka Laboratoryjna* 1993; 29: 249–254.
5. Sieradzki J.: Zespół polimetaboliczny. *Czynniki Ryzyka* 1997; 1–2: 25–30.
6. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. WHO Geneva 1999.
7. Lebovitz H.E.: The metabolic syndrome: unresolved issues. W: Occlusive arterial disease — the interfaces among dyslipidemias, hypertension and diabetes. Schwartz C.J., Born GVR Schattner red. Stuttgart, New York 2001; 261–275.
8. Wabelea D., Imperatore G., Pettitt D.J. i wsp.: Birth weight, type 2 diabetes and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 944–950.
9. Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. i wsp.: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart diseases. *NEJM* 1996; 334: 952–957.
10. Bjorntorp P.: Visceral obesity: a „civilization syndrome”. *Obesity Res.* 1999; 1: 206–222.

11. Reaven G.M., Lithel H., Landsberg L.: Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *NEJM* 1996; 334: 374–381.
12. Sieradzki J.: Otyłość a cukrzyca. *Endokr. Pol.* 2001; 52 (supl. 1): 227–239.
13. Moller D.E., Bjorbek C., Vidal-Puig A.: Candidate genes for insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 396–400.
14. Horikawa Y., Oda N., Cox N.J. i wsp.: Genetic variation in the calpain 10 gene (CAPN10) is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Gen.* 2000; 26: 163–168.
15. Małeckı M.T., Moczulski D.K., Klupa T. i wsp.: Homozygous combination of calpain 10 gene haplotypes is associated with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Eur. J. Endocrinol.* 2002; 146: 695–699.
16. Małeckı M.T., Klupa T., Zub A., Cyganek K., Moczulski D.K., Sieradzki J.: Allelic variations in calpain 10, PPAR γ genes and risk of type 2 diabetes in Polish population. *Diabetes* 2001; 50: A243.
17. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. i wsp.: The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Gen.* 2000; 26: 76–79.
18. Johnson A.B., Argyraki M., Thow J.C. i wsp.: The effect of sulphonylurea therapy on secretion in newly presenting type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1991; 8: 243–246.
19. Sieradzki J.: Glimepiryd w terapii cukrzycy w świetle badań klinicznych. *Diabetol. Prakt.* 2001; 2 (supl. B): 9–13.
20. Muller G.: The molecular mechanism of the insulin — mimetic — sensitizing activity of the antidiabetic sulphonylurea drug Amaryl. *Molec. Med.* 2000; 6: 907–914.
21. Steppan C.M., Bailey S.T., Brown E.J. i wsp.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
22. Savage D.B., Sewter C.P., Klenk E.S. i wsp.: Resistin/Fizz 3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor γ action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199–2202.
23. Collier G.: Transcriptional profiling as a tool for gene discovery in obesity. 9th Int. Congress on Obesity. Sao Paulo, VIII 2002.
24. Haffner S.M.: Syndrome X: insulin resistance — hyperinsulinemia the key? W: Hanefeld M., Leonhardt W. red. *The Metabolic syndrome*. Gustav Fisher, Jena 1997; 25–39.
25. Barker D.J.P., Hales C.N., Fall C.H.D. i wsp.: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrom X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–67.
26. Mi J., Law C., Zhang K.L.: Effects of birth weight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann. Int. Med.* 2000; 132: 253–260.
27. Byberg L., Mc Keigue P.M., Zethelius B.: Birth weight and the insulin resistance syndrome: Association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor I but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia* 2000; 43: 54–60.
28. Sieradzki J.: Metody infuzyjne w insulinoterapii. *Pol. Tyg. Lek.* 1986; 41: 323–326.
29. Sieradzki J., Szurkowska M.: Zastosowanie sterowanego glikiemia dożylnego wlewu insuliny — Biostatora do optymalizacji insulinoterapii. Tzw. korygujące sprzężenie zwrotne. *PAMW* 1986; 75: 127–134.
30. Sieradzki J.: Zastosowanie oznaczania insuliny do oceny zaburzeń gospodarki węglowodanowej w otyłości. *Folia Med. Cracow.* 1981; 23: 169–202.
31. Legro R.S., Finegood D., Dunaif A.: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. End. Metab.* 1998; 83: 2694–2698.
32. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III.
33. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001; 344: 1343–1350.
34. Eriksson K.F., Lindgard F.: Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891–898.
35. Pan X.R., Li G.W., Hy Y.H.: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544.
36. American Diabetes Association: Recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001; supl. 1.
37. Bailey C.J., Path M.C.R., Turner R.C.: Metformin. *NEJM* 1996; 334: 574.
38. Velazquez E.M., Mendoza S.G., Wang P., Glueck C.J.: Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor 1, lipoprotein (a) and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46: 454–457.
39. Diamanti-Kanderakis E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A.: Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocr.* 1998; 138: 269–274.
40. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J.E.: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1995; 333: 550.
41. Sieradzki J.: Renesans metforminy. *Przegl. Lek.* 1999; 56: 331–334.
42. The Diabetes Prevention Program Research Group: The Diabetes Prevention Program. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 623–634.
43. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393–403.
44. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M. for the STOP NIDDM Trial: Research Group: Acarbose can prevent the progression of impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: results of a randomized clinical trial. The STOP NIDDM Trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
45. Sjostrom L., Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M. Xenical (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects): a landmark study. 9th Int. Congr. Obesity, Sao Paulo 2002.
46. American Diabetes Association and NIDDKD: The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 742–749.
47. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Pract. Diabetes* 2002; 20: 109–116.
48. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. i wsp.: Prevention of type 2 diabetes: the role of pancreatic B-cell rest (w druku).